

2020 – 2021

## THÈSE

pour le

### DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Interne en DES de Médecine Vasculaire

# Intérêt de l'enregistrement des variations de la pression transcutanée en oxygène lors du test d'hyperoxie, au cours des TcPO<sub>2</sub> de repos chez les patients suspects d'ischémie critique.

**CORDON Pauline**

Née le 02 avril 1994 à Nantes (44)

Sous la direction de M. Le Pr Pierre ABRAHAM

Membres du jury

M. le Professeur HENNI Samir | Président  
M. le Professeur ABRAHAM Pierre | Directeur  
M. le Docteur DALIGAULT Mickaël | Membre  
Mme le Docteur RUEFF Laurence | Membre  
M. le Docteur RAMONDOU Pierre | Membre

Soutenue publiquement le :  
21 septembre 2021





**L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :**

- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

**Consulter la licence creative commons complète en français :  
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>**

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Mme CORDON Pauline  
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents, ou d'une  
partie d'un document, publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **24/ 05 / 2021**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM	Pierre	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
ANNWEILER	Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Service de gériatrie
ASFAR	Pierre	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
AUBE	Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
AUGUSTO	Jean-François	Néphrologie	Département de néphrologie-dialyse-transplantation
AZZOUZI	Abdel		
AZZOUZI	Rahmène	Urologie	Service d'Urologie
BELLANGER	William	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BAUFRETON	Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Service de Chirurgie cardiaque
BIGOT	Pierre	Urologie	Service d'Urologie
BONNEAU	Dominique	Génétique	Département de biochimie et génétique
BOURSIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
BOUCHARA	Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
BOUVARD	Béatrice	Rhumatologie	Département de rhumatologie
BRIET	Marie	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
CALES	Paul	Gastro-entérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CAMPONE	Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CAROLI-BOSC	François-Xavier	Gastro-entérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CHAPPARD	Daniel	Cytologie et histologie	Laboratoire GEROM - IBS
CONNAN	Laurent	Médecine générale	Département de Médecine Générale
COPIN	Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COUTANT	Régis	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
CUSTAUD	Marc-Antoine	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
DE			
CASABIANCA	Catherine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
DESCAMPS	Philippe	Gynécologie-obstétrique	Fédération de Gynécologie obstétrique
D'ESCATHA	Alexis	Médecine et santé au travail	Centre antipoison et de toxicovigilance
DINOMAS	Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	CRRRF les Capucins
DIQUET	Bertrand	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUBEE	Vincent	Maladies infectieuses	Service des maladies infectieuses et Tropicales et médecine interne
DUCANCELLE	Alexandra	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUVERGER	Philippe	Pédopsychiatrie	Unité de pédopsychiatrie
FOURNIER	Henri-Dominique	Anatomie	Département de Neurochirurgie
FURBER	Alain	Cardiologie	Service de Cardiologie
GAGNADOUX	Frédéric	Pneumologie	Service de Pneumologie
GARNIER	François	Médecine générale	Département de Médecine Générale

GASCOIN	Géraldine	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
GOHIER	Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Département de Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA	Philippe	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
HAMY	Antoine	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale
HENNI	Samir	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Service de médecine vasculaire
HUNAUT-BERGER	Mathilde	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
IFRAH	Norbert	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
JEANNIN	Pascale	Immunologie	Laboratoire d'immunologie et allergologie
KEMPF	Marie	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux
LACCOURREY E	Laurent	Oto-rhino-laryngologie Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire	Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale
LASOCKI	Sigismond		Pôle d'Anesthésie-réanimation Pôle Femme-Mère-Enfant - fédération de gynécologie-obstétrique
LEGENDRE	Guillaume	Gynécologie-obstétrique	
LEGRAND	Erick	Rhumatologie	Département de Rhumatologie
LERMITE	Emilie	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
LEROLLE	Nicolas	Médecine intensive - réanimation	Département de biologie des agents infectieux et pharmacotoxicologie
LUNEL-FABIANI	Françoise	Bactériologie-virologie	Service de Dermatologie
MARTIN	Ludovic	Dermato-vénéréologie	
MAY-PANLOUP	Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Pôle Biologie
MENEI	Philippe	Neurochirurgie	Département de Neurochirurgie Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
MERCAT	Alain	Médecine intensive - réanimation	
PELLIER	Isabelle	Pédiatrie	Pôle Femme-Mère-Enfant - Fédération de pédiatrie Service de santé au travail et pathologies professionnelles
PETIT	Audrey	Médecine et santé au travail	
PICQUET	Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PODEVIN	Guillaume	Chirurgie infantile	Fédération de pédiatrie - Chirurgie pédiatrique
PROCACCIO	Vincent	Génétique	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Fabrice	Cardiologie	Service de Cardiologie
REYNIER	Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
RICHARD	Isabelle	Médecine physique et de réadaptation Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	CRRRF les Capucins
RODIEN	Patrice		Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition
ROQUELAURE	Yves	Médecine et santé au travail	Service santé au travail et pathologies professionnelles
ROUGE-MAILLART	Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Service de Médecine légale
ROUSSEAU	Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROUSSEAU	Pascal		Service de Chirurgie Plastique
ROUSSELET	Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROY	Pierre-Marie	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SAVARY	Dominique	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SCHMIDT	Aline	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
TRZEPIZUR	Wojciech	Pneumologie	Département de Pneumologie
UGO	Valérie	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
URBAN	Thierry	Pneumologie	Département de Pneumologie
VAN			
BOGAERT	Patrick	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
VERNY	Christophe	Neurologie	Département de Neurologie - Charcot
WILLOTEAUX	Serge	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie

## Liste des MCU et MCU-PH - Année universitaire 2020-2021

ANGOULVANT	Cécile	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BEAUVILLAIN	Céline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
BEGUE	Cyril	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BELIZNA	Cristina	Médecine interne	Centre Vasculaire et de la Coagulation
BELONCLE	François	Réanimation	Département de réanimation médicale et médecine hyperbare
BIERE	Loïc	Cardiologie	Service de cardiologie
BLANCHET	Odile	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
		Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	
BRIET	Claire		Service Endocrinologie-Diabète-Nutrition
CAPITAIN	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CASSEREAU	Julien	Neurologie	Département de neurologie
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et Génétique
CHEVALIER	Sylvie	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COLIN	Estelle	Génétique	Département de Biochimie et Génétique
FERRE	Marc	Biologie moléculaire	Département de Biochimie et Génétique
	Jacques-Olivier	Physiologie	Laboratoire d'explorations fonctionnelles vasculaires
FORTRAT			
HAMEL	J-François	Biostatistiques ; informatique méd.	Service de biostatistiques et modélisation
HINDRE	François	Biophysique	Service de Médecine Nucléaire et Biophysique
KHIATI	Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et Génétique
JOUSSET-THULLIER	Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Service de Médecine légale
JUDALET-ILLAND	Ghislaine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
		Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	
KUN-DARBOIS	Daniel		Service de stomatologie et chirurgie. maxillo-faciale
LEBDAI	Souhil	Urologie	Service d'Urologie
	Jean-Michel	Neurochirurgie	
LEMEE			Département de neurochirurgie
TEXIER-LEGENDRE	Gaëlle	Médecine générale	Département de Médecine Générale
			Département de pathologie cellulaire et tissulaire - Neurobiologie - Neuropathologie
LETOURNEL	Franck	Biologie cellulaire	Laboratoire GEROM
LIBOUBAN	Hélène	Histologie	
LUQUE PAZ	Damien	Hématologie ; transfusion	Département d'hématologie
MABILLEAU	Guillaume	Histologie	SCIAM
MESLIER	Nicole	Physiologie	Département de Pneumologie
MIOT	Charline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
MOUILLIE	Jean-Marc	Philosophie	Département de Sciences Humaines
			Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmacotoxicologie
PAILHORIS	Hélène	Bactériologie-virologie	
PAPON	Xavier	Anatomie	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PASCO-PAPON	Anne	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
	Anne-Laurence		
PENCHAUD		Sociologie	Département de Sciences Humaines
			Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmacotoxicologie
PIHET	Marc	Parasitologie et mycologie	
PY	Thibaud	Médecine générale	Département de Médecine Générale
POIROUX	Laurent	Sciences infirmières	Bâtiment GIRCI
RAMOND-ROQUIN	Aline	Médecine générale	Département de Médecine Générale
RINEAU	Emmanuel	Anesthésiologie-réanimation	Département d'Anesthésie-Réanimation
SCHMITT	Françoise	Chirurgie infantile	Pôle femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
TESSIER-CAZENEUVE	Christine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
VENARA	Aurélien	Chirurgie digestive	Service de Chirurgie viscérale

# REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement,

Le Pr Samir HENNI, d'avoir accepté de présider mon jury, mais aussi pour sa confiance et son écoute. Je le remercie également pour son accompagnement et son investissement dans mon parcours de futur médecin vasculaire.

Le Pr Pierre ABRAHAM, de m'avoir fait partager sa passion pour la recherche à travers ce sujet et d'avoir dirigé ce travail avec bienveillance depuis 2 ans. Je le remercie pour sa disponibilité et son accompagnement sans faille.

Le Dr Mickaël DALIGAULT, d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma profonde reconnaissance.

Le Dr Laurence RUEFF, d'avoir accepté de juger mon travail mais aussi de si bien m'accueillir et m'encadrer au cours de ce semestre dans son cabinet. Je la remercie tout particulièrement de me transmettre son art d'exercer, son écoute et sa bienveillance vis à vis de ses patients.

Le Dr Pierre RAMONDOU, d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir soutenu dans la réalisation de cette thèse, toujours dans la bonne humeur.



# REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement,

Toute l'équipe du service de médecine vasculaire, parmi laquelle j'ai eu la chance d'être accueillie avec bienveillance depuis le début de mon internat et qui m'a transmis son savoir-faire : Anne-Sophie, Maroua, Goeffrey, Pierre, Charlotte, Yannick, Marie-Sophie, Jacques-Olivier, Philippe.

Mes co-internes, pour tous les bons moments passés ensemble ces dernières années et plus particulièrement Jeanne, Muriel, Victoire, Robin et Valentin.

Stéphanie, Marine et Patrick, sans qui ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Je les remercie pour leur disponibilité et leur aide dans la mise en place et dans la réalisation de cette étude NOVICE.

Sandra, Gaëtan et tout particulièrement, Lorène, pour ses compétences statistiques indispensables à la réalisation de ce travail, son aide et sa générosité.

Les infirmières et secrétaires du service de médecine vasculaire pour leur gentillesse et pour leur rigueur quotidienne dans la réalisation du protocole de TcPO<sub>2</sub>, sans laquelle ce travail n'aurait pas été possible.

Dr Laurent MULLER et Dr Nicolas BAGUE, de m'avoir accueillie pendant six mois à leurs côtés et transmis leurs connaissances en chirurgie vasculaire.

Dr Christian LAVIGNE et toute son équipe de médecine interne, de m'avoir enseigné leurs compétences cliniques incontestables et les infirmières d'HDJ qui ont égayé mes journées pendant 6 mois par leur bonne humeur et leur esprit d'équipe.

Toute l'équipe du cabinet de radiologie et d'angiologie de Segré avec qui c'est un plaisir de travailler au quotidien.

# REMERCIEMENTS

Je remercie très sincèrement,

Mes parents, sans qui je ne serais pas arrivée jusqu'ici, pour leur soutien indéfectible dans les moments de doute et de travail intensif. Mais je les remercie également de m'avoir offert une vie merveilleuse pleine d'amour et de voyages à travers le monde.

Ma sœur, Laura, et son mari, Madi pour leur compréhension et leur soutien, ainsi que pour tous les superbes moments passés ensemble, en famille.

Toute ma famille, mes grands-parents décédés, Yvonne, Marguerite, Jean et Daniel qui auraient été aujourd'hui si fiers de moi, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines. La famille Heudes, ma deuxième famille.

Mes neveux avec qui j'aime tant m'amuser, Elouan et Aya, Raphaël et Noé.

Les medgirls, Alexandra, Claire, Clémence, Amandine, Laura, Sophie, Orlane, « des bancs de la fac aux voyages d'été », sans compter toutes ces soirées et ces fous rires.

Mes amies de toujours, Justine, ainsi que Laura, Marie, Lina et Elise pour leur amitié indestructible depuis le plus jeune âge.

Baptiste, pour son écoute et son soutien et la vie si belle à ses côtés, qu'il m'offre au quotidien. Nous avons encore de nombreuses aventures à vivre ensemble...

# Sommaire

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Ischémie critique chronique .....</b>	<b>1</b>
1.1. Définition et historique.....	1
1.1.1. Classification de Leriche et Fontaine (1954) et de Rutherford (1997) .....	1
1.1.2. Consensus de l'ischémie critique chronique ICC (1991).....	2
1.1.3. Consensus trans-atlantique, TASC I (2000) et TASC II (2007) .....	2
1.1.4. Classification de WIFI (2014) .....	3
1.2. Epidémiologie .....	4
1.3. Pronostic.....	4
<b>2. Mesure transcutanée de la pression en oxygène au repos .....</b>	<b>4</b>
2.1. Généralités.....	4
2.2. Aspects techniques.....	5
2.3. TcPO2 de repos, une méthode débattue .....	6
2.4. Intérêt des tests de sensibilisation.....	7
<b>3. Hypothèses .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Objectif .....</b>	<b>10</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>10</b>
<b>1. Sélection des patients .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Recrutement des patients et recueil des données.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Législation.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Protocole de TcPO2 de repos dans le service .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Analyse des courbes .....</b>	<b>13</b>
5.1. PO2 transcutanée au cours du temps.....	13
5.2. Paramètres recueillis pour chaque patient.....	13
5.2.1. Déphasage en cross corrélation et coefficient de corrélation .....	13
5.2.2. DROP- A, <i>difference of response of oxygène pressure in term of amplitude</i> .....	15
<b>6. Analyses statistiques.....</b>	<b>18</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>18</b>
<b>1. Diagramme de flux .....</b>	<b>18</b>
<b>2. Analyse descriptive de la population .....</b>	<b>19</b>
<b>3. Reproductibilité des mesures .....</b>	<b>19</b>
<b>4. Analyse descriptive des paramètres mesurés .....</b>	<b>21</b>
4.1. Distribution des valeurs .....	21
4.2. Liens entre les paramètres .....	23
<b>5. Suivi de morbi-mortalité.....</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>27</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>30</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>31</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>32</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>33</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

[illegible]

# Introduction

## 1. Ischémie critique chronique

### 1.1. Définition et historique

Le terme « ischémie critique chronique » (ICC) des membres inférieurs définit un stade très avancé d'insuffisance artérielle chronique, où le débit artériel nutritif à l'extrémité du membre ne suffit plus à couvrir les besoins métaboliques tissulaires au repos. Le pronostic local (risque d'amputation majeur à court et moyen terme) et vital (risque de complications et de décès cardiovasculaires) est alors mis en jeu. Il est donc primordial de décrire avec précision les cas pour mieux juger et comparer les traitements possibles. De nombreuses classifications ont été proposées, et les méthodes de description hémodynamique de l'ICC essaient constamment d'améliorer leurs sensibilités par de nouveaux tests de provocation, tels que le test à l'oxygène ou celui de surélévation de membre.

#### 1.1.1. Classification de Leriche et Fontaine (1954) et de Rutherford (1997)

C'est en 1954 qu'est publiée, dans un journal allemand, la première classification de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) ; la classification de Leriche et Fontaine se basant sur les différentes présentations cliniques de la maladie<sup>1</sup>, tout comme celle d'ailleurs de Rutherford<sup>2</sup> en 1997.

Leriche et Fontaine			Rutherford		
	Grade	Clinique	Grade	Catégorie	Clinique
<b>Asymptomatique</b>	I	Asymptomatique	0	0	Asymptomatique
<b>Ischémie d'effort</b>	IIa	Claudication intermittente, > 200m	I	1	Claudication légère
				2	Claudication modérée
	IIb	Claudication intermittente, < 200m		3	Claudication sévère
<b>Ischémie de repos</b>	III	Douleurs de décubitus	II	4	Douleur de repos
	IV	Troubles trophiques	III	5	Perte mine de substance
			IV	6	Perte majeure de substance

Tableau 1 : Classification de la sévérité de l'artériopathie selon Leriche et Fontaine et selon Rutherford

### 1.1.2. Consensus de l'ischémie critique chronique ICC (1991)

Ce n'est qu'en 1991 que le consensus sur l'ICC <sup>3</sup> a formalisé le concept d'ischémie critique de membres inférieurs, en ajoutant des valeurs hémodynamiques à la définition clinique devant la constatation que, dans la pratique quotidienne, sous les termes de stades III et IV de Leriche et Fontaine, se trouvaient des cas de sévérité et de pronostic très différents, pour lesquels la prise en charge était différente. L'ICC était alors définie par les critères suivants, que le patient soit diabétique ou non :

- Pressions artérielles distales  $\leq$  à 50mmHg à la cheville et/ou  $\leq$  30 mmHg à l'orteil (la pression à l'orteil étant recommandée chez les patients diabétiques ou les insuffisants rénaux chroniques dialysés en raison des calcifications des artères jambières faussant les mesures de pression à la cheville)
- Et douleurs ischémiques de repos, récurrentes sous antalgiques, depuis au moins deux semaines ou ulcération ou gangrène du pied ou d'orteil(s)

### 1.1.3. Consensus trans-atlantique, TASC I (2000) et TASC II (2007)

En 2000, le consensus trans-atlantique TASC I <sup>4</sup> a tenu compte, des critiques quant aux seuils de pression jugés trop sévères et aux réalités de la pratique quotidienne. Une définition clinique est donnée au terme d'ICC, qui est alors à utiliser pour tout patient avec des douleurs ischémiques de repos, ulcère ou gangrène imputable à une AOMI objectivement prouvée.

Pour les essais cliniques, le cadre hémodynamique est précisé (un des critères suivant) :

- Pression à la cheville  $<$  50—70 mmHg, ou
- Pression à l'orteil  $<$  30—50 mmHg, ou
- TcPO<sub>2</sub> à l'avant-pied  $<$  30—50 mmHg.

Les valeurs les plus hautes étant plutôt requises comme seuil quand il existe une douleur de repos, et les plus basses quand il existe un trouble trophique.

L'accent est également mis sur les patients sédentaires ou ayant une neuropathie diabétique, qui ne claudiquent pas, mais qui sont porteurs d'une AOMI, avec insuffisance artérielle pouvant vérifier les critères hémodynamiques d'ischémie critique les plus sévères. Le document TASC II <sup>5</sup> de 2007 garde la même définition clinique et les mêmes critères de pression distale que TASC I, mais revient sur le seuil de TcPO<sub>2</sub> à l'avant pied ( $<$  30 mmHg).

### 1.1.4. Classification de WIFI (2014)

En 2014, en raison notamment de l'augmentation importante de l'incidence du diabète, la Société de Chirurgie Vasculaire a publié une nouvelle classification<sup>6</sup>, prenant en compte l'ischémie avec les critères hémodynamiques (I), mais aussi l'étendue de la plaie (W) et la gravité de l'infection (fI) considérés comme des facteurs pronostics sur le risque d'amputation et ayant un impact sur la gestion clinique.

Component	Score	Description
<b>W</b> (Wound)	0	No ulcer (ischaemic rest pain)
	1	Small, shallow ulcer on distal leg or foot without gangrene
	2	Deeper ulcer with exposed bone, joint or tendon ± gangrenous changes limited to toes
	3	Extensive deep ulcer, full thickness heel ulcer ± calcaneal involvement ± extensive gangrene
<b>I</b> (Ischaemia)		ABI                      Ankle pressure (mmHg)                      Toe pressure or TcPO <sub>2</sub>
	0	≥0.80                      > 100                      ≥60
	1	0.60–0.79                      70–100                      40–59
	2	0.40–0.59                      50–70                      30–39
	3	<0.40                      <50                      <30
<b>fI</b> (foot Infection)	0	No symptoms/signs of infection
	1	Local infection involving only skin and subcutaneous tissue
	2	Local infection involving deeper than skin/subcutaneous tissue
	3	Systemic inflammatory response syndrome

Example: A 65-year-old male diabetic patient with gangrene of the big toe and a <2 cm rim of cellulitis at the base of the toe, without any clinical/biological sign of general infection/inflammation, whose toe pressure is at 30 mmHg would be classified as Wound 2, Ischaemia 2, foot Infection 1 (WIFI 2-2-1). The clinical stage would be 4 (high risk of amputation). The benefit of revascularization (if feasible) is high, also depending on infection control.

#### a, Estimate risk of amputation at 1 year for each combination

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	L	M	H	L	M	M	H
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H		L	M	H	H	M	M	H	H
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H		M	H	H	H	H	H	H	H
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3		fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

#### b, Estimate likelihood of benefit of/requirement for revascularization (assuming infection can be controlled first)

	Ischemia – 0				Ischemia – 1					Ischemia – 2				Ischemia – 3			
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M		L	L	M	M	M	H	H	H
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M		M	H	H	H	H	H	H	H
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H		H	H	H	H	H	H	H	H
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H		H	H	H	H	H	H	H	H
	f-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3		fI-0	fI-1	fI-2	fI-3	fI-0	fI-1	fI-2	fI-3

fI, foot Infection; I, Ischemia; W, Wound.

Tableau 2 : Evaluation du risque d'amputation selon Mills, classification WIFI

## 1.2. Epidémiologie

L'AOMI concerne 15% des sujets âgés de plus de 70 ans. 1 à 3% des patients ayant plus de 50 ans avec une AOMI se présentent d'emblée en ICC, et 5 à 10 % des patients avec une AOMI connue (asymptomatique ou claudicant) évolueront vers une ICC. L'incidence de l'ICC en Europe se situe entre 500 et 1000 par million d'habitants et par an.<sup>7 8</sup>

## 1.3. Pronostic

L'ICC est une pathologie altérant considérablement la qualité de vie devant des douleurs souvent insomniantes ou des ulcères douloureux et chroniques, pour lesquels les soins sont importants et longs. Si dans 50% des cas, une revascularisation (par chirurgie ou angioplastie) sera le traitement initial, dans 25% des cas, une amputation majeure sera nécessaire. Dans les autres cas, un traitement médical, en l'absence de possibilité de revascularisation, sera décidé.

Ces patients sont polyvasculaires, souvent tabagiques ou diabétiques, et 25% d'entre eux décèdent à un an de la prise en charge initiale. Quant aux autres, 30% seront vivants avec une amputation majeure, 20 % seront toujours en ICC et 25 % auront passé favorablement le cap de l'ischémie critique à 1 an.<sup>5</sup>

# 2. Mesure transcutanée de la pression en oxygène au repos

## 2.1. Généralités

La mesure de la pression transcutanée en oxygène (TcPO<sub>2</sub>) est une technique non invasive permettant de mesurer l'oxygène diffusant à travers la peau, reflet de la perfusion microcirculatoire des tissus superficiels environnants.

Tout d'abord, cette technique a été utilisée en pédiatrie, dans les années 1970, pour évaluer l'état respiratoire global des nouveaux nés.<sup>9</sup>

En 1985, Baker et al ont tenté de déterminer si elle pouvait prédire, en continu et de manière non invasive, la pression partielle en oxygène au niveau systémique (PaO<sub>2</sub>) des patients. Cependant, lorsque le capteur a été placé sur des patients en état de choc, les valeurs de TcPO<sub>2</sub> étaient bien inférieures aux valeurs de PaO<sub>2</sub> et la technique a donc été remise en question. Pourtant, le capteur signalait bien que le patient était en état de choc, avec une hypoxie tissulaire. Cette mauvaise interprétation reposait en fait sur la confusion entre l'hypoxémie due à une fonction pulmonaire médiocre et l'hypoxie tissulaire résultant d'une diminution du débit sanguin périphérique lors d'un état de choc.<sup>10</sup>



La TcPO<sub>2</sub> dépend des apports en O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) et donc des trois mécanismes permettant d'augmenter la DO<sub>2</sub>: l'augmentation du débit cardiaque (Q), de la quantité d'hémoglobine (Hb), et enfin des apports en oxygène pour obtenir une pression partielle en oxygène au niveau systémique (PaO<sub>2</sub>) plus importante, mais également pour augmenter la part d'oxygène libre dissout dans le sang (inférieure à 2% en situation normale).<sup>11</sup>

$$DO_2 = Q \times (Hb \times SaO_2 \times 1,34) + (PaO_2 \times 0,003)$$

Actuellement, la TcPO<sub>2</sub> est utilisée pour apprécier la perfusion tissulaire périphérique et donc l'ischémie cutanée chez les patients atteints d'AOMI. Au repos, elle permet le diagnostic de l'ICC et est, de plus, un facteur pronostique de conservation d'un membre en ischémie, de la cicatrisation d'un ulcère ou d'un moignon d'amputation.

## 2.2. Aspects techniques

La TCPO<sub>2</sub> est enregistrée grâce à une électrode polarographique, dite de Clark. Celle-ci est composée d'une cathode en platine, entourée d'une anode en argent baignant dans une solution hydroélectrolytique, et recouverte d'une membrane de polyéthylène perméable au gaz. L'électrode est fixée hermétiquement à la peau grâce à une bague de fixation adhésive. Puis, elle chauffe la peau localement à 44°C afin de créer une hyperhémie cutanée et rendre ainsi l'examen plus sensible. Effectivement, à l'état basal, la PO<sub>2</sub> cutanée est très basse (3 à 4 mmHg) et aucune différence significative de PO<sub>2</sub> ne pourrait être enregistrée entre une peau bien vascularisée et une peau ischémique. Une solution hydroélectrolytique servant d'interface entre l'électrode et la surface cutanée permet la dissolution de l'oxygène traversant l'épiderme. L'oxygène dilué est ensuite converti en courant électrique par la cathode, proportionnellement à la quantité d'O<sub>2</sub> libérée par la peau.

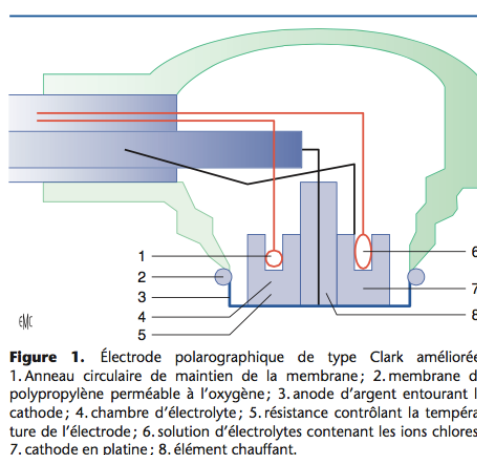


Figure 1 : Schéma de fonctionnement d'une électrode de Clark<sup>12</sup>

## 2.3. TcPO2 de repos, une méthode débattue

La TcPO2 de repos est plus performante que les index de pression systoliques aux chevilles ou orteils, surtout chez le patient diabétique, pour évaluer le potentiel de cicatrisation d'une plaie ou prédire le risque d'amputation d'un membre<sup>8 13</sup>. Elle est couramment utilisée en pratique clinique, mais sa valeur ajoutée dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique est, à ce jour, débattue car des études ont montré une mauvaise fiabilité et reproductibilité<sup>14</sup>.

Une revue systématique des tests permettant de prédire la cicatrisation des plaies du pied diabétique, publiée en 2016 dans le Journal Vascular Surgery, montrait une sensibilité à 0,72 et une spécificité à 0,86 dans la prédiction de la cicatrisation des ulcères, ainsi qu'une sensibilité à 0,75 et une spécificité à 0,58 dans la prédiction de l'amputation d'un membre.<sup>8</sup>

Tout d'abord, la fiabilité des valeurs absolues de la PO2 transcutanée est remise en question, dans la mesure où l'on ne connaît pas la valeur du gradient transcutané d'O2, qui elle, n'est pas prévisible. Ainsi, de nombreux facteurs peuvent influencer ce gradient. La graisse sous-cutanée, l'œdème, ou l'épaississement cutané peuvent diminuer artificiellement les valeurs de PO2 transcutanée. A l'inverse, l'inflammation ou l'infection cutanée, responsables d'une hyperhémie, peuvent augmenter la valeur de TcPO2.<sup>15</sup>

De plus, des paramètres systémiques peuvent modifier les valeurs de PO2 transcutanée, notamment les états d'insuffisance cardiaque avec une diminution du débit de perfusion tissulaire ou les états d'insuffisance respiratoire avec une hypoxie tissulaire, mais aussi un syndrome inflammatoire systémique ou une anémie.

De plus, les protocoles de réalisation de la TcPO2 semblent différents d'un centre à l'autre. En 2019, Leenstra et al<sup>16</sup> ont publié, dans Angiology, une revue de la littérature visant à étudier ces différentes pratiques pouvant avoir un impact sur les résultats aboutissant à une diversité de valeurs seuils de PO2 transcutanée dans les études. Il existait ainsi des différences de localisation des électrodes aux membres inférieurs. Dans 67% des études, elles étaient localisées au niveau d'une zone anatomique précise (54% au dos du pied, 8% à la cheville et 3% au mollet) tandis que dans 19% des cas, elles étaient placées en péri lésionnel d'un ulcère. De même, la température de l'électrode était variable (50% à 44°C, 22% à 45°C, 5% à 43,5°C, 5% à 44,5°C, 3% à 42°C). Enfin, seules 17% des études utilisaient une sonde de référence, comme il est quotidiennement réalisé au CHU d'Angers, une sonde thoracique dans 11% des cas, au bras (3%) ou au membre inférieur contro-latéral (3%). Seule une étude utilisait la valeur de cette sonde de référence dans l'interprétation de l'oxygénation systémique.

## 2.4. Intérêt des tests de sensibilisation

Des tests de sensibilisation ont été développés, afin de s'affranchir de l'incertitude liée au gradient de diffusion transcutanée de l'O<sub>2</sub>. En effet, une valeur absolue plutôt basse peut correspondre, soit à une PO<sub>2</sub> tissulaire plutôt élevée associée à un gradient de diffusion transcutanée important, soit à une PO<sub>2</sub> tissulaire faible associée à un gradient faible. Ces tests permettraient aussi de pallier au manque de reproductibilité de la mesure en valeur absolue.

Tout d'abord, il existe 2 types de tests posturaux. Le test de surélévation du membre à 30° suggère un mauvais pronostic de cicatrisation, en cas de baisse de TcPO<sub>2</sub> supérieure à 15 mmHg. Le test d'abaissement du membre permet d'évaluer les possibilités de recrutement d'oxygénation tissulaire et de réserve hémodynamique, avec, en condition physiologique, une augmentation de la TcPO<sub>2</sub><sup>1217</sup>.

Le test d'hyperhémie post ischémique ou réactionnelle<sup>17</sup> est utile pour évaluer le tonus vasomoteur, mesurer le retentissement microcirculatoire de lésions occlusives et définir la zone frontière entre ischémie d'effort et ischémie permanente marquée par l'augmentation des temps de latence. Une occlusion à pression suprasystolique est pratiquée à la cheville durant 4 min, le signal post-ischémique est ensuite enregistré pendant 6 à 10 min. Les paramètres à noter sont la valeur de TcPO<sub>2</sub> maximale résultant de l'hyperémie et le temps nécessaire à la récupération permettant de définir une pente de restitution post ischémique et un temps de demi-retour au plateau (T50) qui est normalement de l'ordre d'une minute. Ce test est très peu utilisé.

L'épreuve d'inhalation d'oxygène consiste en une oxygénothérapie à haut débit, 9 à 10L/min au masque à haute concentration jusqu'à l'obtention d'une FiO<sub>2</sub> à 100 mmHg<sup>1718</sup>. Cette épreuve dure en moyenne 10 minutes. L'absence d'augmentation signerait un pronostic défavorable en termes de survie et de sauvegarde de membre. Selon Scheffler et Rieger, ce test évalue la réserve circulatoire, régulée par l'ouverture et la fermeture des shunts artério-veineux lorsque la PaO<sub>2</sub> artériolaire augmente sous l'effet de l'oxygène inhalé.<sup>12</sup> Cependant, force est de constater que la mise sous oxygène à forte dose pendant une durée certaine n'est pas sans risque de décompensation chez des patients insuffisants respiratoires. Il conviendrait donc de réduire au maximum ce temps d'inhalation. Dans le service de médecine vasculaire du CHU d'Angers, suite à des analyses empiriques montrant qu'il est possible de réduire la durée d'inhalation d'oxygène sans fausser les résultats, nous pratiquons des tests d'inhalation courte d'oxygène pendant 30 secondes. Cependant, contrairement aux autres centres, qui relèvent la valeur absolue de la TcPO<sub>2</sub> sous oxygène à la fin du test, nous enregistrons, durant toute la durée du test, les variations de la PO<sub>2</sub> transcutanée au niveau du thorax et des membres inférieurs.

### 3. Hypothèses

Nous pouvons ainsi, grâce à l'inhalation courte d'oxygène et à un enregistrement continu des mesures, comparer les variations de PO2 transcutanée au cours du temps, entre la sonde de référence en thoracique et la sonde distale au membre inférieur. Dans notre étude, nous émettons l'hypothèse que cette réponse peut être variable selon différents paramètres (déphasage, coefficient de corrélation et DROP-A) et que ces différences peuvent être prédictives de la morbi-mortalité des patients.

En effet, la réponse distale peut avoir un retard d'augmentation dans le temps, être déphasée, par rapport à l'augmentation de la TcPO2 thoracique sous oxygène, avec une amplitude de réponse et un aspect de courbe identique (Cas B). Ce déphasage, exprimé en secondes, sera calculé grâce à la méthode de la corrélation croisée et correspondra au moment où les courbes seront le mieux corrélées.

La forme des courbes sera également déterminée par le coefficient de corrélation qui, plus il est proche de 1, plus il signe une forte similitude entre les courbes.

Enfin, la réponse distale peut survenir au même moment que la réponse thoracique avec un aspect similaire mais avoir une différence d'amplitude (Cas C). Nous considérons les rapports de valeurs absolues, tels que dans le *regional perfusion index* (RPI) utilisé par les anglosaxons, incorrects étant donné l'incertitude du gradient transcutané. Nous utilisons donc un rapport d'amplitude, indépendant des valeurs de PO2 transcutanées initiales. Le DROP-A, *difference of response of oxygène pressure in term of amplitude*, est ainsi inspiré du DROPm utilisé en TcPO2 d'effort mais celui-ci n'est pas temporalisé et donc insensible au déphasage. Il correspond à :

$$DROP - A = \text{augmentation maximale de la TcPO}_2 \text{ distale} - \text{augmentation maximale de la TcPO}_2 \text{ thoracique}$$

	Déphasage $\Delta T$ (en secondes)	Coefficient de corrélation (entre 0 et 1)	DROP-A (entre - $\infty$ et 0)
<b>Cas A</b>	$\approx 0$	$\approx 1$	$\approx 0$
<b>Cas B</b>	$\nearrow$	$\approx 1$	$\approx 0$
<b>Cas C</b>	$\approx 0$	$\approx 1$	$\searrow$
<b>Cas D</b>	$\nearrow$	$\approx 1$	$\searrow$
<b>Cas E</b>	$\approx 0$	$\searrow$	$\searrow$
<b>Cas F</b>	$\nearrow$	$\searrow$	$\searrow$

Tableau 3 : Différentes hypothèses de réponses au test d'inhalation courte à l'oxygène

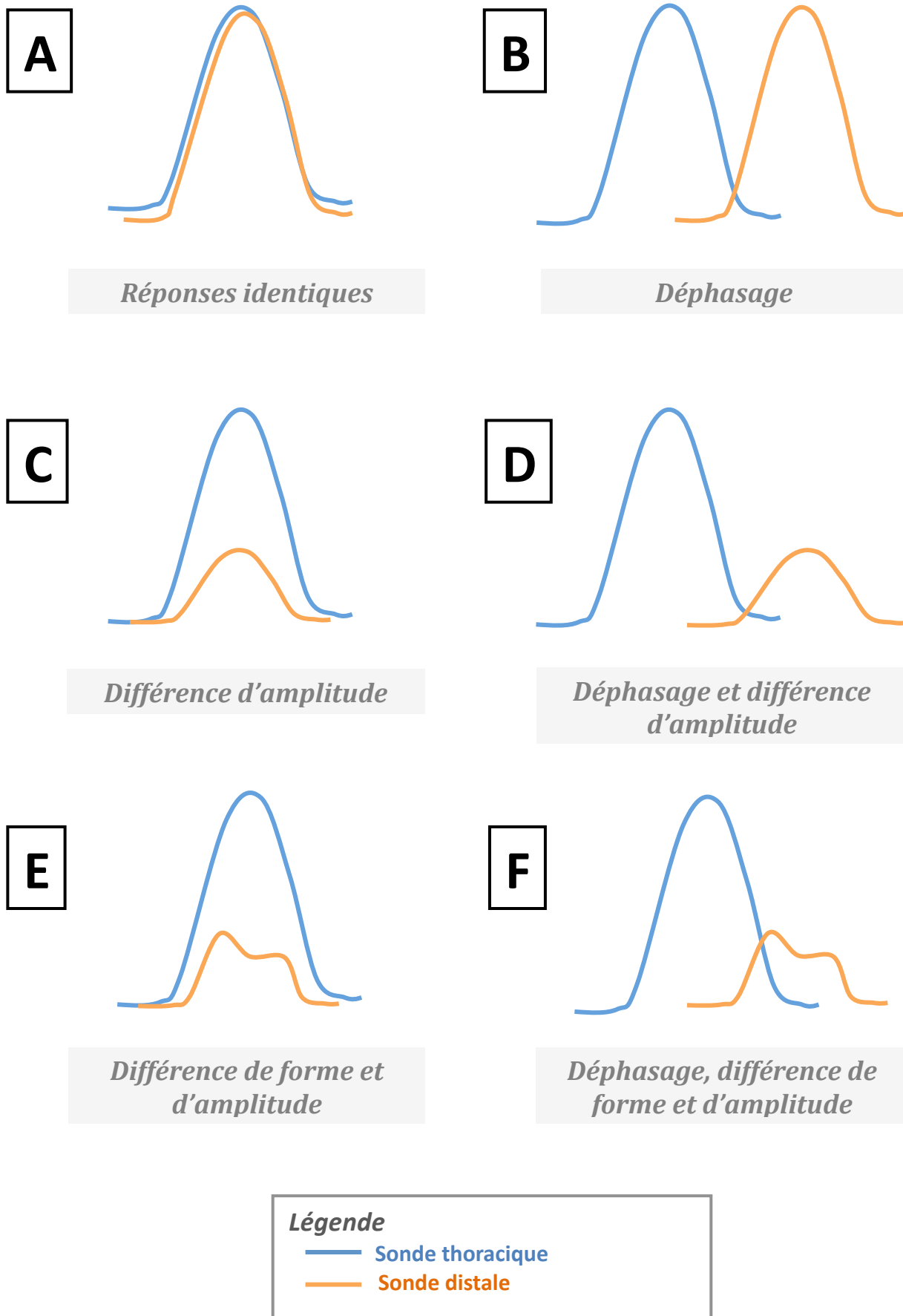


Figure 2 : Hypothèses de variations de la PO<sub>2</sub> thoracique et de la PO<sub>2</sub> distale au cours du temps lors du test d'hyperoxie

## 4. Objectif

L'objectif de cette étude est donc d'analyser les variations de réponses de pression transcutanée en oxygène au cours du temps, au niveau des sondes thoraciques et distales, lors d'un test d'hyperoxie chez les patients suspects d'ischémie critique chronique. Nous déterminerons si ces variations peuvent mettre en évidence de nouveaux indices d'interprétation de la TcPO<sub>2</sub>, prédictifs de la morbi-mortalité cardiovasculaire.

## Matériels et méthodes

### 1. Sélection des patients

Il s'agit d'une étude de cohorte transversale avec analyses rétrospectives, dans laquelle 317 patients majeurs ont été sélectionnés entre le 1er janvier 2019 et le 31 décembre 2019 dans le service de médecine vasculaire du CHU d'Angers. Les sujets sélectionnés correspondaient à l'ensemble des patients adressés pour réalisation d'une TcPO<sub>2</sub> de repos, avec pour principale indication, l'exploration d'une ischémie critique chronique, l'évaluation du potentiel de cicatrisation de plaies chroniques ou la recherche d'un niveau d'amputation.

#### Critères d'inclusion

- Tout patient avec une mesure de TcPO<sub>2</sub> de repos pour recherche d'ischémie critique des membres inférieurs à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2019
- Patient majeur

#### Critères de non-inclusion

- Absence de test à l'oxygène lors de la TcPO<sub>2</sub> de repos.
- Absence d'informations descriptives des patients
- Patient s'étant opposé à participer à l'étude

Tableau 4 : Tableau des critères d'inclusion à l'étude

### 2. Recrutement des patients et recueil des données

De manière systématique dans le service, tous les examens de TcPO<sub>2</sub> font l'objet, par les infirmières, d'une saisie informatique dans le système d'informations médicales du CHU d'Angers. S'y ajoute, un recueil d'informations sur les antécédents des patients (facteurs de risque cardio-vasculaires, insuffisance cardiaque, maladie respiratoire chronique, chirurgie vasculaire des membres inférieurs, cancer ou maladie auto-immune, anémie), leurs traitements, mais aussi leurs données biométriques (âge, sexe, poids, taille). Une mesure des index de pression systoliques (IPSc) est réalisée, dès lors qu'il n'y en a pas de disponible dans leur dossier

médical récent, en utilisant la méthode standardisée : pression systolique la plus importante de chaque cheville (entre l'artère tibiale postérieure et l'artère pédieuse) divisée par la plus importante pression systolique brachiale.

Pour le recrutement rétrospectif, une lettre d'information de l'étude a été envoyée à tous les patients sélectionnés, à l'exception de ceux ayant exprimé, lors de leur consultation, après information claire et éclairée, une opposition à l'utilisation de leurs données médicales pour la recherche. En l'absence d'opposition du patient (dans un délai d'au moins un mois après l'envoi du courrier), la recherche des données d'intérêt a pu être initiée.

La morbi-mortalité a été recueillie dans les 12 à 15 mois suivant la consultation en consultant les dossiers médicaux et par un entretien téléphonique avec le patient. En l'absence d'information, le médecin traitant, le chirurgien vasculaire et/ou médecin vasculaire ayant adressé le patient ont été contactés. En cas de décès du patient, l'entretien a été réalisé auprès de la famille. Les données recueillies concernaient la mortalité, la survenue d'événements au niveau des membres inférieurs, tels qu'une amputation ou la présence de plaies, ainsi que la survenue de tout événement cardiovasculaire (hospitalisations cardiovasculaires et événement cardiovasculaire sans hospitalisation).

Les données ont été recueillies de manière codée dans le cahier d'observation électronique de l'étude (Epidata). Les patients étaient identifiés par un numéro de code, composé du numéro d'ordre d'inclusion.

### 3. Législation

Cette étude a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes le 10/12/2019, référence 191101. Elle a été déclarée, avant la première inclusion, sur clinicaltrials.gov sous la référence : NCT 04209998, New oxymetry indices in clinical limb ischemia, NOVICE.

### 4. Protocole de TcPO<sub>2</sub> de repos dans le service

- Installation du patient dans une pièce à température ambiante (21-23°C)
- Pose de bagues de fixation (cupules autocollantes) sur la peau et fixation par un adhésif transparent.
- Les sites d'examen habituels sont les orteils et le cou de pied (en évitant de poser l'électrode en regard d'une veine superficielle ou d'une surface osseuse), mais en fonction de la symptomatologie étudiée, d'autres sites peuvent être analysés sur la jambe ou la cuisse.

- Une électrode est systématiquement placée au niveau thoracique permettant de s'affranchir de la variable liée à une éventuelle pathologie cardio-respiratoire.
- Remplissage des cupules avec de la solution électrolytique aqueuse (liquide de contact).
- Vissage des électrodes sur les bagues de fixation, en veillant à ce qu'aucune bulle d'air ne se trouve piégée à l'intérieur, permettant ainsi la mesure de l'oxygène (O<sub>2</sub>) présent dans la solution.
- Mise au repos du patient en décubitus dorsal pendant 10 à 20 minutes jusqu'à stabilisation des courbes d'enregistrement. Les électrodes chauffent jusqu'à 44,5°C pour favoriser la diffusion transcutanée de l'O<sub>2</sub>.
- Tests posturaux de sensibilisation selon les résultats obtenus au repos en décubitus dorsal :
  - Si toutes les valeurs de TcPO<sub>2</sub> basales sont > 30 mmHg, surélever les pieds du patient 10 minutes.
  - Si toutes les valeurs de TcPO<sub>2</sub> basales sont < 10 mmHg, mettre le patient les pieds pendants au bord du lit pendant 10 minutes.
  - Si les valeurs basales ne répondent pas à l'un des deux critères décrit précédemment, mettre le patient 10 minutes les pieds surélevés, puis 10 min les jambes pendantes.
- Une prise de tension artérielle est réalisée à ce moment de l'examen.
- Remettre le patient en décubitus dorsal pendant 10 minutes.
- Test d'inhalation d'oxygène :
  - Mise sous O<sub>2</sub> au masque à haute concentration à 9L/min pendant 30 secondes.
  - Repos pendant 5 minutes.
  - Remise sous O<sub>2</sub> au masque à haute concentration à 9L/min pendant 30 secondes.
  - De nouveau, repos pendant 5 minutes.
- A la fin de l'examen, les valeurs maximales sont relevées pour chaque capteur.
- Durant toute la durée de l'examen, la mesure de TcPO<sub>2</sub> était réalisée en temps réel par l'appareil TCM4® (TINA), couplé à un moniteur informatique permettant une acquisition toutes les secondes.
- Pour l'analyse des courbes, seule la deuxième partie de l'examen sera analysée, c'est-à-dire les courbes comprenant un repos initial, les deux épreuves d'hyperoxie sous O<sub>2</sub> et un repos terminal.



Figure 3 : Appareil TCM4®



## 5. Analyse des courbes

### 5.1. PO2 transcutanée au cours du temps

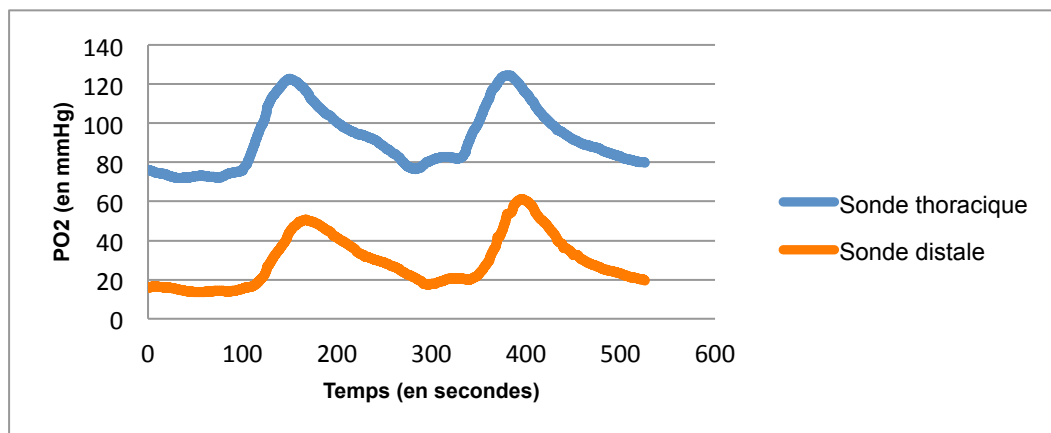


Figure 4 : Variation de TcPO2 en fonction du temps au niveau des sondes thoracique et distale au cours des deux tests d'hyperoxie

Tout d'abord, nous avons récupéré les valeurs de TcPO2 en fonction du temps enregistrées au cours de l'examen avec les deux pics d'hyperoxie. Nous avons sélectionné les valeurs de TcPO2 de la sonde thoracique, ainsi que celles de la sonde distale se trouvant au niveau du pied ou de la jambe symptomatique (plaie ou douleurs de décubitus).

### 5.2. Paramètres recueillis pour chaque patient

Nous avons recueilli pour chacun des deux pics d'hyperoxie les valeurs suivantes :

	Déphasage en cross corrélation (en sec)	Coefficient de corrélation	Valeur absolue de la PO2 au repos (en mmHg)	Valeur absolue de la PO2 au pic (en mmHg)	DROP-A (en mmHg)
Sonde thoracique	17	0,99	75,9	122,7	-11
Sonde distale			14,9	50,7	

Tableau 5 : Paramètres étudiés au cours de l'étude, exemple d'un patient

#### 5.2.1. Déphasage en cross corrélation et coefficient de corrélation

Nous réalisons une corrélation croisée permettant d'obtenir le coefficient de corrélation des courbes (annexe 1), ainsi que le temps de déphasage. La corrélation croisée suppose que les signaux ont des profils similaires quelle que soit l'amplitude des changements observés, mais que ces profils peuvent être décalés dans le temps. Chaque itération se traduit par un coefficient de corrélation entre deux signaux. Il s'agit d'un coefficient statistique, permettant la mesure de similitude des courbes en fonction d'un décalage temporel appliqué à l'une d'elle.

L'itération, qui fournit la valeur de coefficient de corrélation la plus élevée, indique le déphasage temporel entre les deux signaux. Le déphasage en cross corrélation, exprimé en secondes, correspond au moment où les courbes sont le mieux corrélées.

Le coefficient de corrélation est compris entre 1 (signaux identiques) et -1 (signaux opposés) et on considère généralement que si sa valeur absolue est supérieure ou égale à 0,90, il y a une forte similitude entre les 2 signaux. Un coefficient de corrélation égal à 0 signifie lui, une incohérence des signaux.

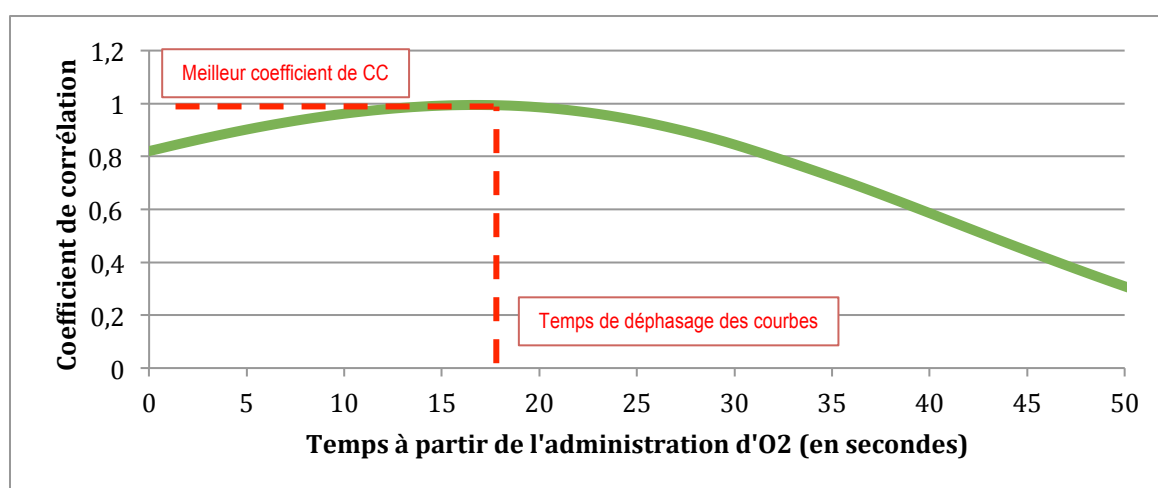


Figure 5 : Coefficient de corrélation en fonction du temps durant la période d'hyperoxie

D'après les résultats d'une étude préliminaire réalisée dans le service visant à comparer les mesures de TcPO<sub>2</sub> lors d'épreuves d'hyperoxie transitoire chez des patients suspects d'ischémie critique, la cross corrélation totale permettait d'obtenir la meilleure reproductibilité dans l'analyse des déphasages de courbes. Mais, les résultats pouvaient être optimisés en calculant la cross-corrélation coupée pour les courbes ayant un coefficient de corrélation totale < 0,90. Il s'agit d'une cross-corrélation plus ciblée, où une partie de la courbe est volontairement exclue du calcul, afin de s'affranchir des artéfacts de mesure pouvant fausser les résultats de cette technique. Le temps qui précède le pic, à compter du temps d'administration d'O<sub>2</sub>, le pic maximal et les 15 secondes qui suivent, sont ainsi pris en compte. Ce cut-off à 15 secondes après la valeur maximale du pic d'hyperoxie a été déterminé par une méthode de thermodilution trans-pulmonaire, permettant de mettre en évidence un phénomène de recirculation du sang (c'est à dire l'apparition de sang ayant eu le temps de faire un tour dans l'organisme et de revenir) apparaissant après un délai de 10 à 20 secondes<sup>19</sup>.

### 5.2.2. DROP- A, difference of response of oxygen pressure in term of amplitude

Le coefficient de corrélation et le déphasage sont des mesures qui sont indépendantes de l'amplitude des courbes. Nous avons donc recueilli pour chaque pic la valeur absolue (VA) de TcPO<sub>2</sub> au repos, avant la mise sous oxygène, ainsi que la valeur absolue de TcPO<sub>2</sub> la plus importante, au pic, lors de la mise sous O<sub>2</sub> à 9L/min pendant 30 secondes et ce, pour chacune des sondes, la thoracique et la distale. Ces valeurs nous ont ainsi permis de calculer un nouvel indice, le DROP-A, *difference of response of oxygen pressure in term of amplitude*.

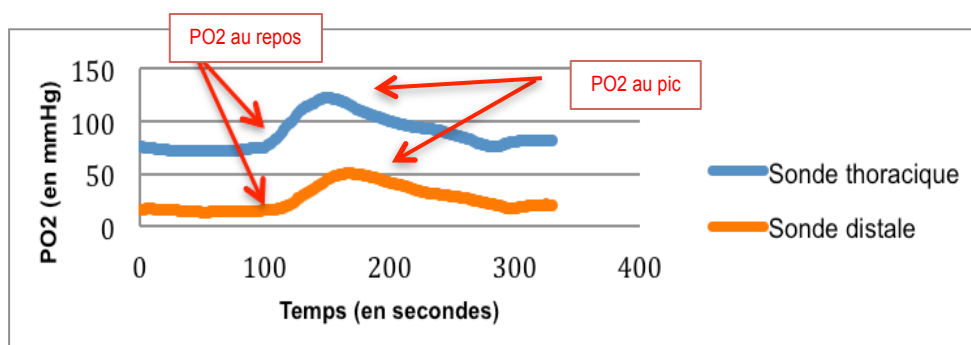


Figure 6 : TcPO<sub>2</sub> au cours du temps lors du 1<sup>er</sup> pic d'hyperoxie – PO<sub>2</sub> au repos et au pic

Les travaux sur la TcPO<sub>2</sub> d'effort réalisés aux CHU d'Angers permettaient d'établir un DROP, *decrease from rest of oxygen pressure*, exprimé en mmHg, correspondant à la différence, lors de l'administration d'O<sub>2</sub>, entre l'augmentation de la PO<sub>2</sub> au niveau de la sonde distale et l'augmentation de la PO<sub>2</sub> au niveau de la sonde thoracique, au cours d'une même période t. Il s'agit d'un moyen d'évaluer la réponse de la PO<sub>2</sub> en jambe sous oxygène par rapport à la réponse au thorax. Le DROP étant indépendant de la valeur absolue de PO<sub>2</sub> au départ, le gradient transcutané n'altère ainsi pas l'évaluation de l'ischémie critique.

La formule du DROP est la suivante :

$$\text{DROP} = (\text{TcPO2}_{\text{distale}} \text{ au temps } t - \text{TcPO2}_{\text{distale}} \text{ au temps } t_0) - (\text{TcPO2}_{\text{thoracique}} \text{ au temps } t - \text{TcPO2}_{\text{thoracique}} \text{ au temps } t_0) \\ = \text{Augmentation de la TcPO2 distale au temps } t - \text{Augmentation de la TcPO2 thoracique au temps } t$$

Ainsi, le DROP initial, au temps  $t_0$  est nul puis le DROP se négative au cours du temps au fur et à mesure que la réponse distale de la PO2 sous oxygène est moindre par rapport à la réponse en thoracique. Cependant, ce DROP est aussi sensible au déphasage des courbes. Une diminution du DROP peut donc être due, certes à une diminution des amplitudes de courbes, mais aussi à un décalage temporel des courbes au temps  $t$  de la mesure, malgré l'absence de différence d'amplitude (Figure 8). En TcPO2 d'effort, le DROPmin, *minimal decrease from rest to oxygen pressure*, correspondant à la valeur minimale du DROP au cours du temps, est utilisé, avec une valeur seuil à -15 mmHg permettant de conclure à une ischémie d'effort. Cependant, cette seule valeur prend en compte non seulement la différence d'amplitude des courbes, mais aussi leur déphasage.

Nous avons ainsi élaboré le DROP-A, *difference of response of oxygen pressure in term of amplitude*, en éliminant toute composante de temps afin qu'il ne soit pas sensible au déphasage, ce dernier ayant été calculé séparément grâce à une corrélation croisée. Il correspond donc, quel que soit le temps, à :

$$DROP - A = \text{Augmentation maximale de la TcPO2 distale} - \text{augmentation maximale de la TcPO2 thoracique}$$

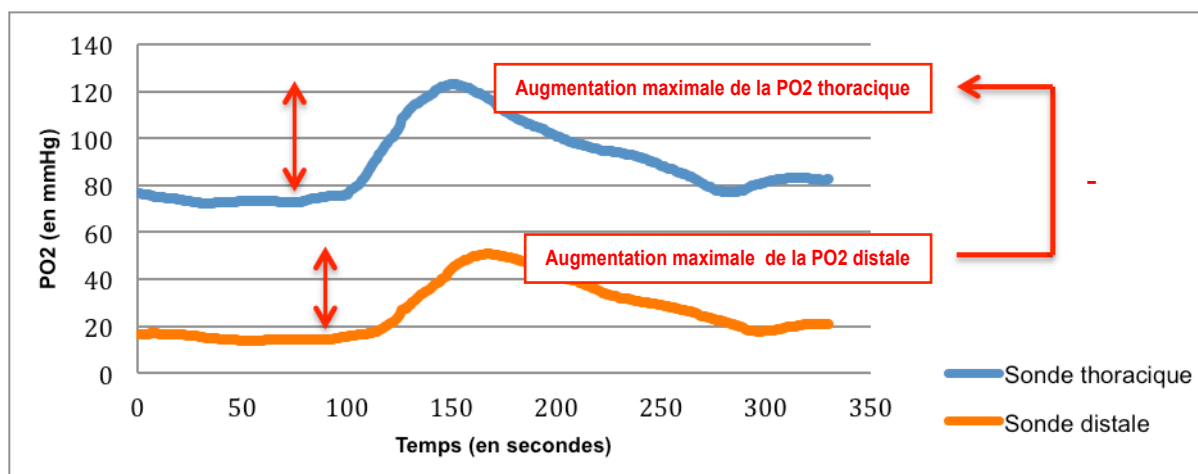


Figure 7 : TcPO2 au cours du temps lors du 1<sup>er</sup> pic d'hyperoxie – DROP A

Sonde thoracique

Sonde distale

DROP



DROP<sub>min</sub>

DROP-A

$$\text{DROP-A} = h' - h$$

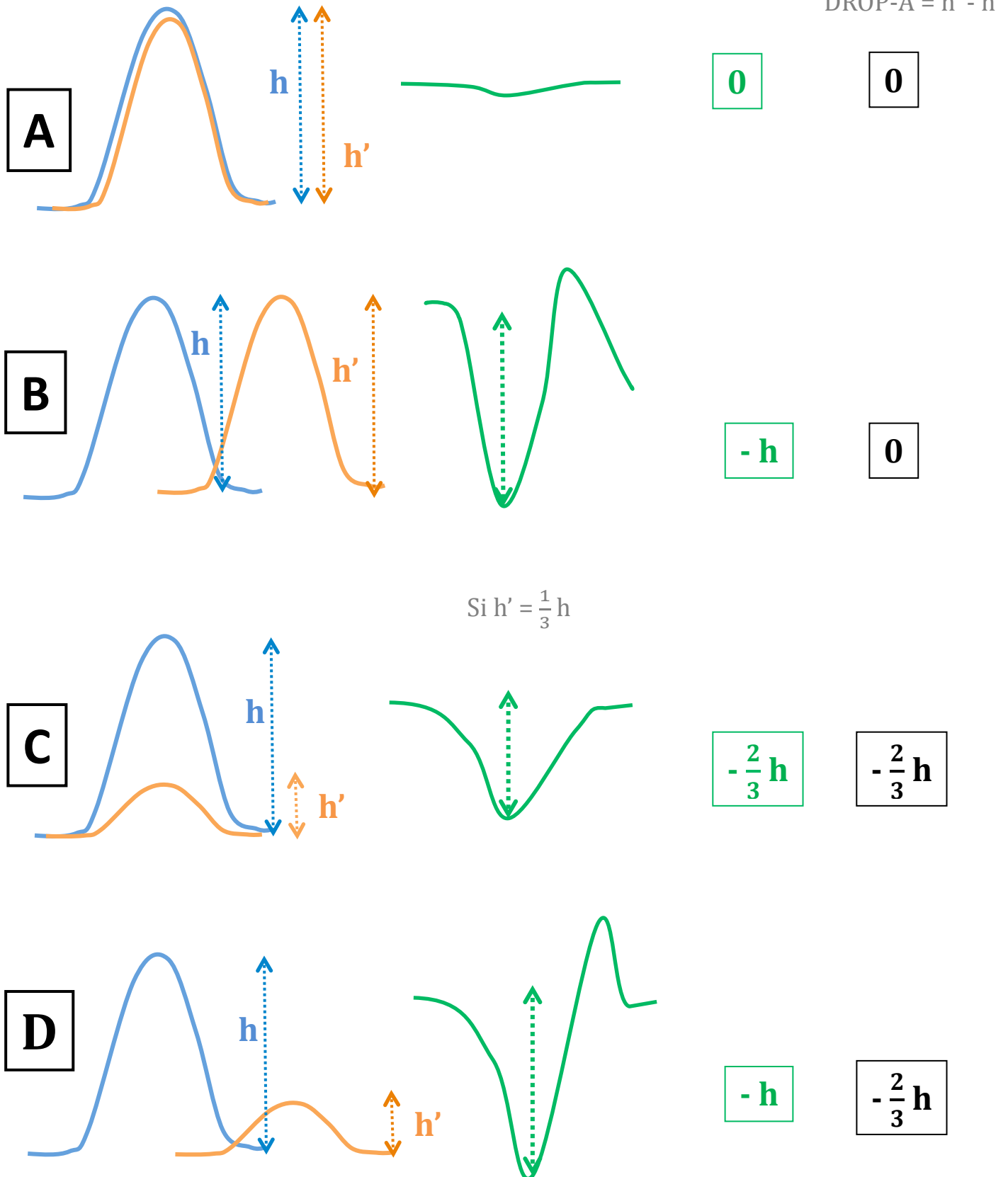


Figure 8 : DROP (sensible au déphasage) et DROP-A associés aux différentes réponses périphériques

## 6. Analyses statistiques

L'analyse de cross corrélation a été faite par macro-fonctions sur Excel. Pour le calcul du déphasage, nous avons supposé que la réponse en jambe ne peut pas précéder la réponse thoracique puis, nous avons réalisé 100 itérations en retardant progressivement la réponse thoracique.

Lors des analyses descriptives : Pour les variables quantitatives, les moyennes sont accompagnées de leur écart type. Pour les variables qualitatives, les effectifs sont accompagnés de leurs proportions. Les données sont représentées dans les tableaux en moyenne +/- déviation standard (SD) ou n (%). Des tableaux croisés dynamiques ont permis d'analyser la distribution des différents paramètres étudiés, représentée par les diagrammes adéquats. La corrélation entre les paramètres est déterminée par des courbes ROC.

L'analyse de la morbi-mortalité est réalisée grâce à des courbes ROC sur le logiciel SPSS avec un seuil de significativité  $p < 0.05$ .

## Résultats

### 1. Diagramme de flux

L'analyse a porté sur 317 patients ayant réalisé une TcPO2 de repos entre le 1er janvier 2019 et le 31 décembre 2019 dans le service de médecine vasculaire du CHU d'Angers. Le diagramme de flux de la population analysée est présenté ci- dessous.

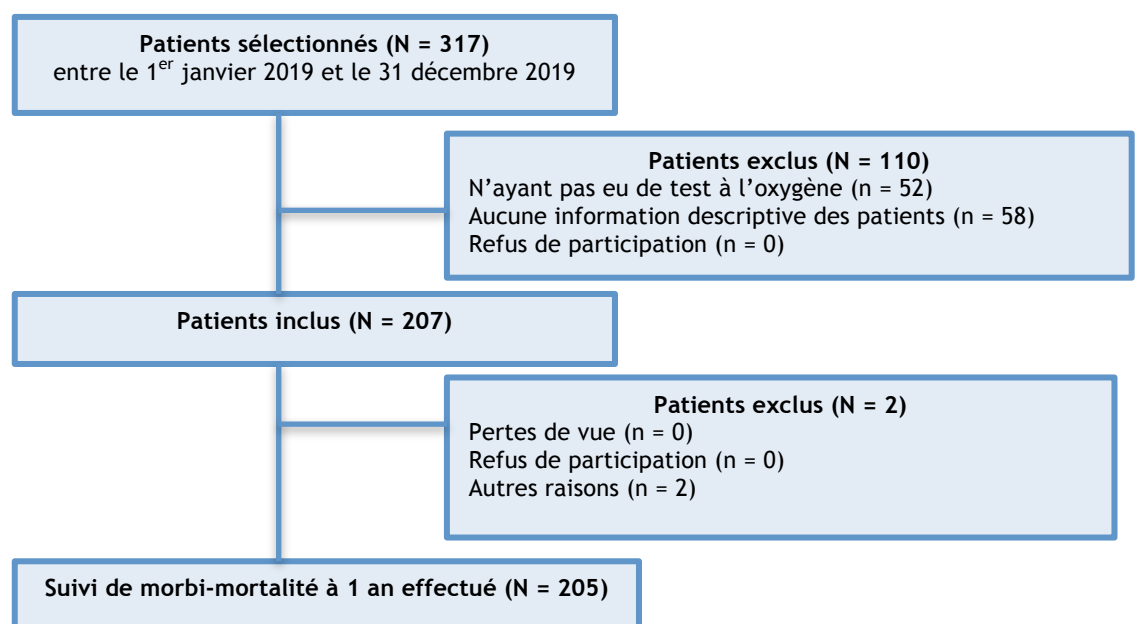


Figure 9 : Diagramme de flux

## 2. Analyse descriptive de la population

La population de l'étude comporte majoritairement des hommes (67%) âgés en moyenne de 76 ans. Il s'agit de patients ayant souvent des comorbidités associées, 63% sont hypertendus et 48% sont diabétiques. Près d'un tiers d'entre eux sont également suivis pour insuffisance cardiaque et 16% pour une insuffisance respiratoire.

	Somme (%)	Moyenne $\pm$ SD
Age (en années)		76,7 $\pm$ 12,4
Sexe		
Hommes	137 (67)	
Femmes	68 (33)	
Taille (en cm)		166 $\pm$ 21
Poids (en kg)		78 $\pm$ 22
Pression artérielle systolique (en mmHg)		132 $\pm$ 22
Pression artérielle diastolique (en mmHg)		73 $\pm$ 13
HTA	128 (63)	
Diabétique	98 (48)	
Insuffisance cardiaque connue	57 (28)	
Insuffisance respiratoire connue	16 (8)	
Anémie	18 (9)	

Figure 10 : Caractéristiques générales des patients

## 3. Reproductibilité des mesures

Grâce au deuxième test d'hyperoxie réalisé, nous avons pu étudier la reproductibilité des différents paramètres analysés. Nous avons pu ainsi constater grâce à des courbes ROC, que le coefficient de corrélation des valeurs de TcPO<sub>2</sub> distale au pic entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> test d'hyperoxie est de 0,92 (Figure 11). Celui du DROP-A est de 0,80 en test – re test (Figure 12). La reproductibilité des valeurs de déphasage entre les deux tests est légèrement moindre avec un coefficient de corrélation à 0,64 (Figure 13).

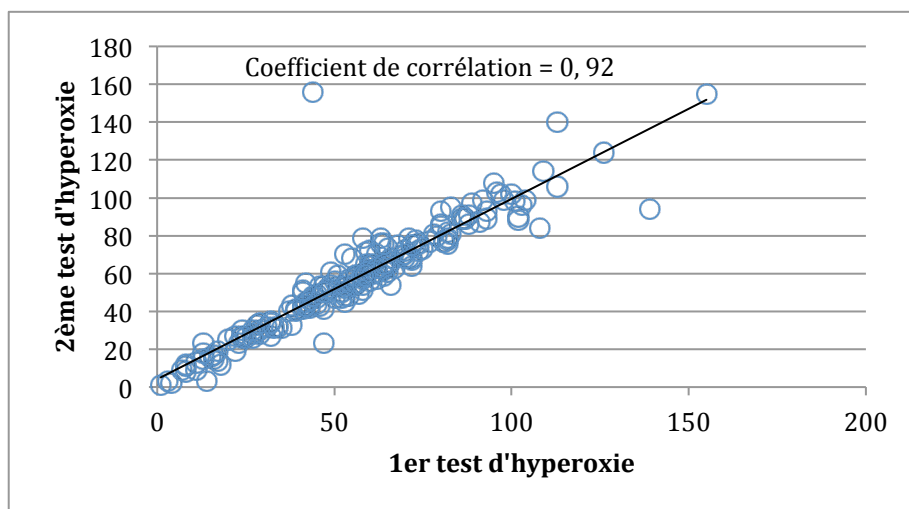


Figure 11 : Corrélation de la TcPO<sub>2</sub> distale au pic (en mmHg) lors du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> test d'hyperoxie.

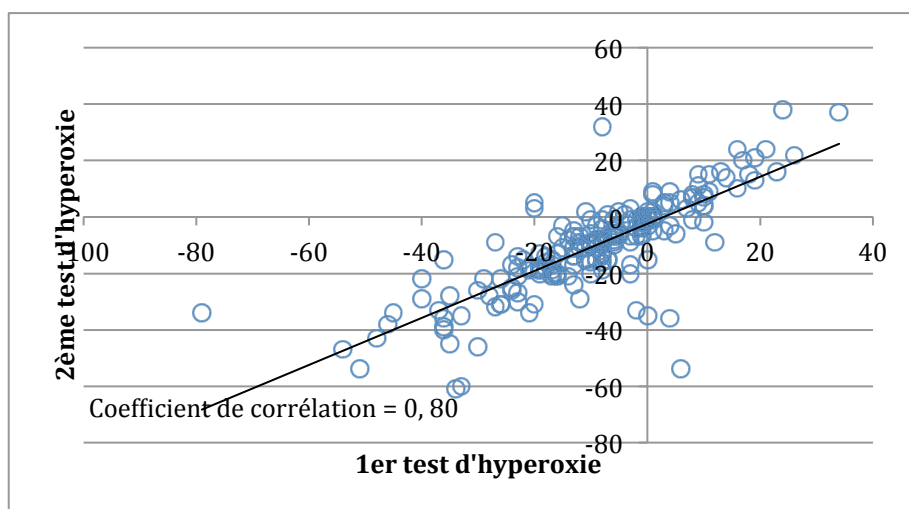


Figure 12 : Corrélation du DROP-A lors du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> test d'hyperoxie.

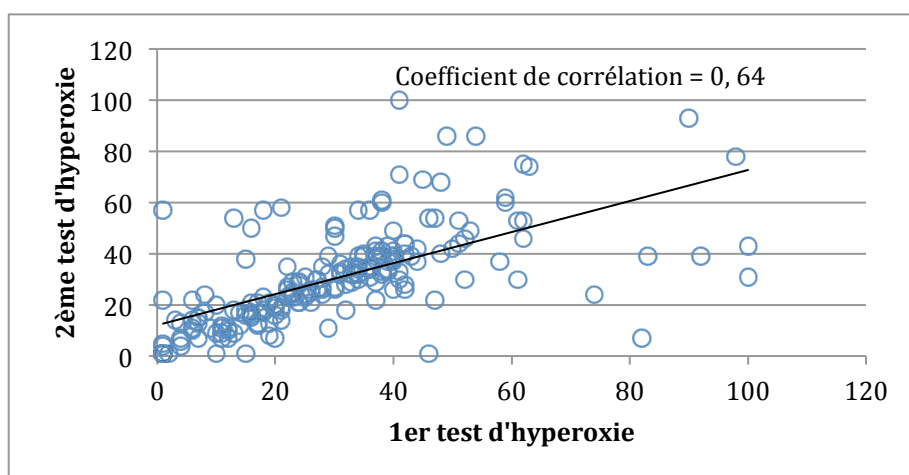


Figure 13 : Corrélation du déphasage (en secondes) des courbes lors du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> test d'hyperoxie.



## 4. Analyse descriptive des paramètres mesurés

### 4.1. Distribution des valeurs

La valeur de TcPO2 distale moyenne est d'environ 40 mmHg au repos (Figure 14), mais nous constatons une distribution des valeurs de TcPO2 distale chez les patients suspects d'ischémie critique qui est très hétérogène entre 0 et 87 mmHg (Figure 15). La TcPO2 distale augmente en moyenne de 10 mmHg de moins que la TcPO2 thoracique (DROP-A), qui est à 60 mmHg, en moyenne, au repos, avec une distribution presque gaussienne (Figure 16). Le coefficient de corrélation moyen des courbes distales et thoraciques est de 0,96 (Figure 20). Le déphasage entre les courbes distales et thoraciques est variable entre 0 et 100 secondes avec une moyenne de 30 secondes (Figure 19).

	Moyenne $\pm$ SD
<b>TcPO2 thoracique (en mmHg)</b>	
Au repos	62 $\pm$ 12
Au pic, sous O <sub>2</sub>	88 $\pm$ 20
Augmentation au cours du test à l'O <sub>2</sub>	27 $\pm$ 15
<b>TcPO2 distale (en mmHg)</b>	
Au repos	39 $\pm$ 20
Au pic, sous O <sub>2</sub>	56 $\pm$ 26
Augmentation au cours du test à l'O <sub>2</sub>	18 $\pm$ 13
<b>DROP-A* (en mmHg)</b>	9 $\pm$ 16
<b>DROP* (en mmHg)</b>	26 $\pm$ 20
<b>Déphasage (en sec)</b>	30 $\pm$ 20
<b>Coefficient de corrélation (en %)</b>	96 $\pm$ 6

Figure 14 : Moyennes et écarts-types des différents paramètres mesurés

\* par souci de clarté, les valeurs ont été multipliées par (-1) afin d'obtenir des valeurs positives

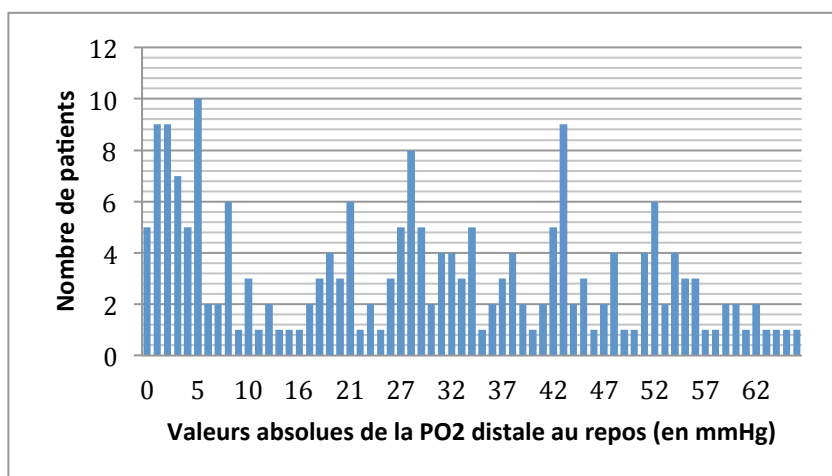


Figure 15 : Distribution des valeurs de TcPO2 distales au repos parmi les patients de l'étude

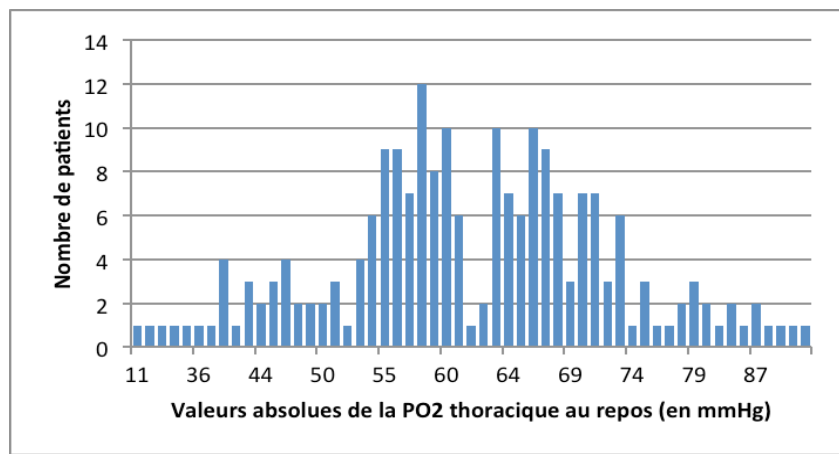


Figure 16 : Distribution des valeurs de TcPO2 thoraciques au repos parmi les patients de l'étude

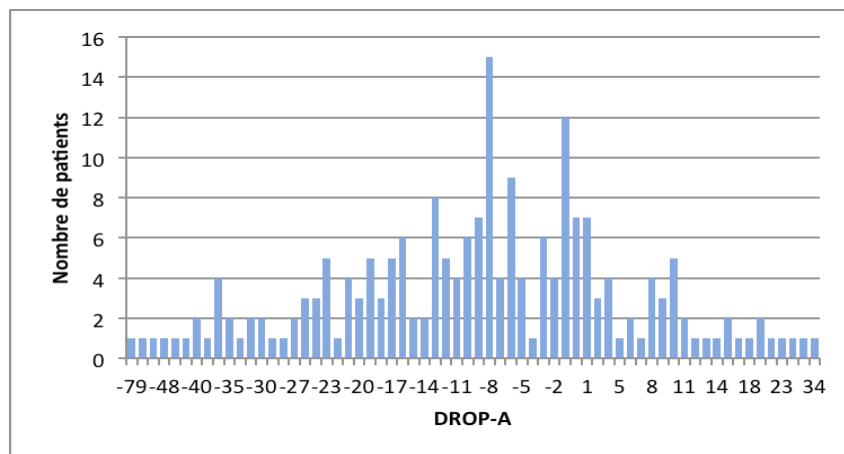


Figure 17 : Distribution des valeurs de DROP-A parmi les patients de l'étude

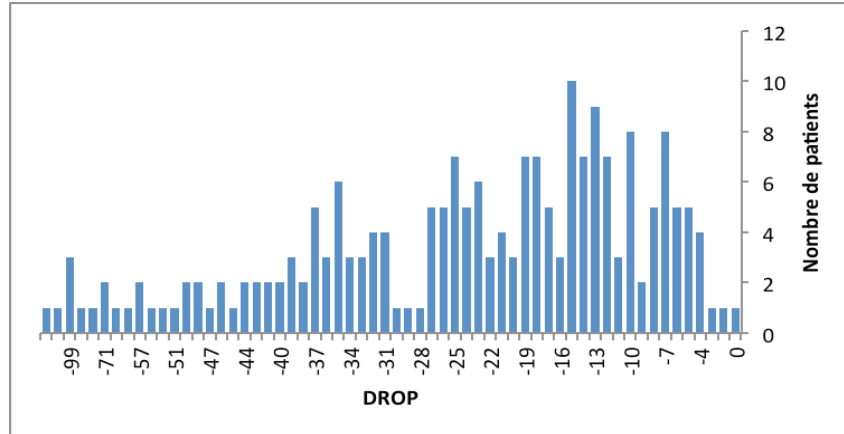


Figure 18 : Distribution du DROP<sub>min</sub> parmi les patients de l'étude

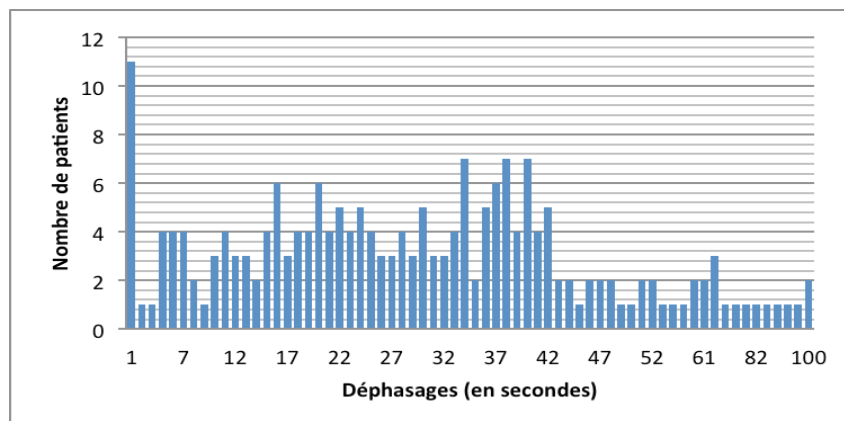


Figure 19 : Distribution des déphasages parmi les patients de l'étude.

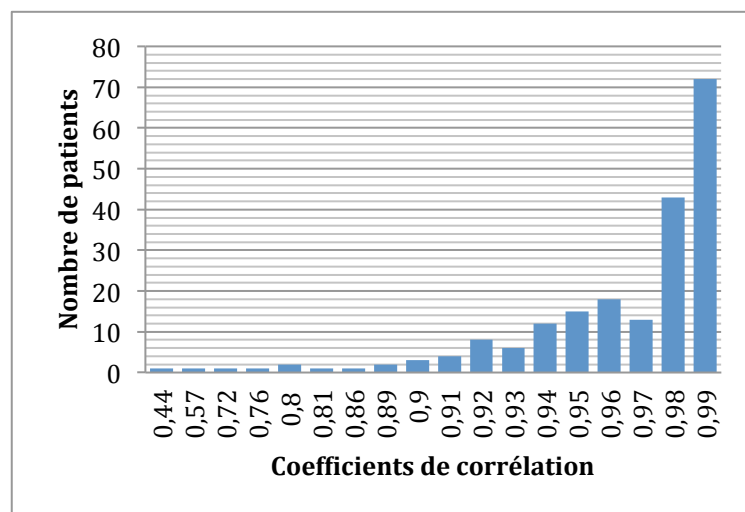


Figure 20 : Distribution des coefficients de corrélation parmi les patients de l'étude.

## 4.2. Liens entre les paramètres

Nous avons ensuite approfondi l'analyse pour savoir s'il existait une corrélation entre le déphasage et la valeur absolue de PO2 distale (Figure 21) ainsi que le DROP-A (Figure 22). Nous constatons que ces paramètres semblent indépendants les uns des autres avec des coefficients de corrélation très bas entre ces derniers.

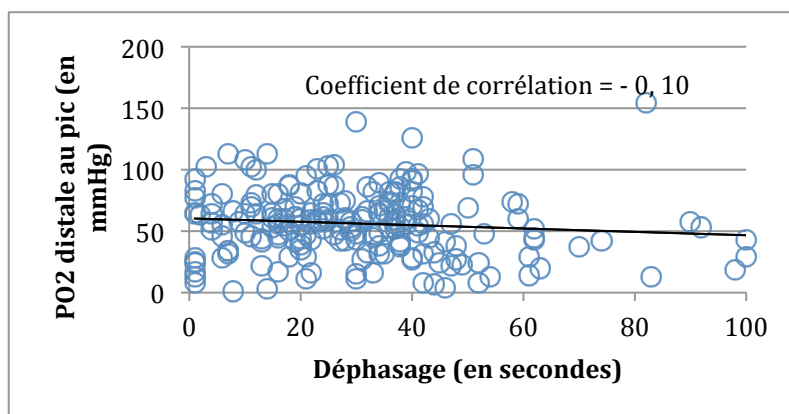


Figure 21 : Corrélation entre le déphasage et la TcPO2 distale au pic

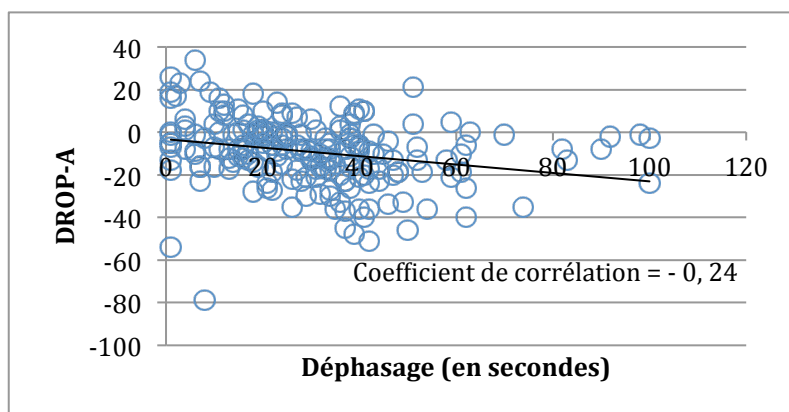


Figure 22 : Corrélation entre le déphasage et le DROP-A

De même, nous avons évalué si le déphasage était lié au coefficient de corrélation, à la déformation des courbes. Nous constatons qu'il ne semble pas y avoir de corrélation entre ces deux paramètres. Les courbes ont souvent un coefficient de corrélation élevé, mais celles-ci ont un déphasage très variable.

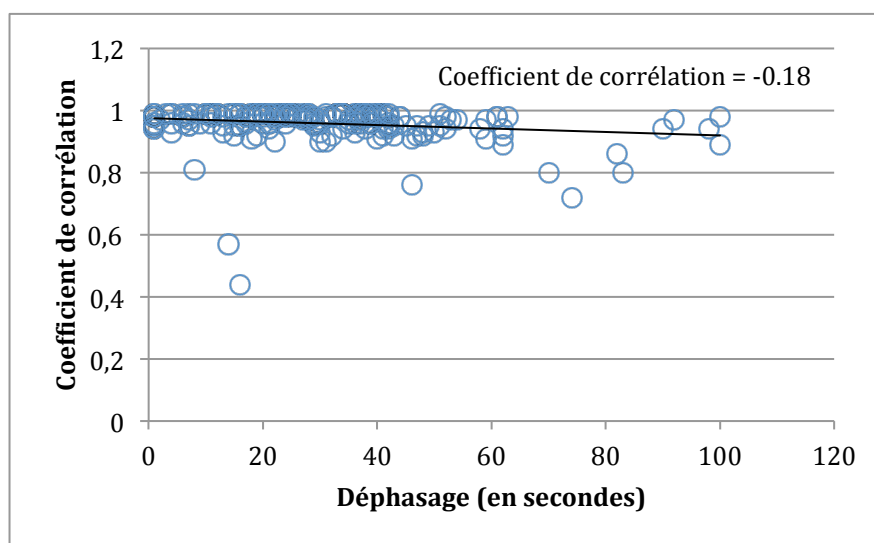


Figure 23 : Corrélation entre le déphasage et le coefficient de corrélation

Le DROP-A est également indépendant du coefficient de corrélation. Les courbes sont souvent similaires, mais peuvent avoir des différences d'amplitude plus ou moins importantes.

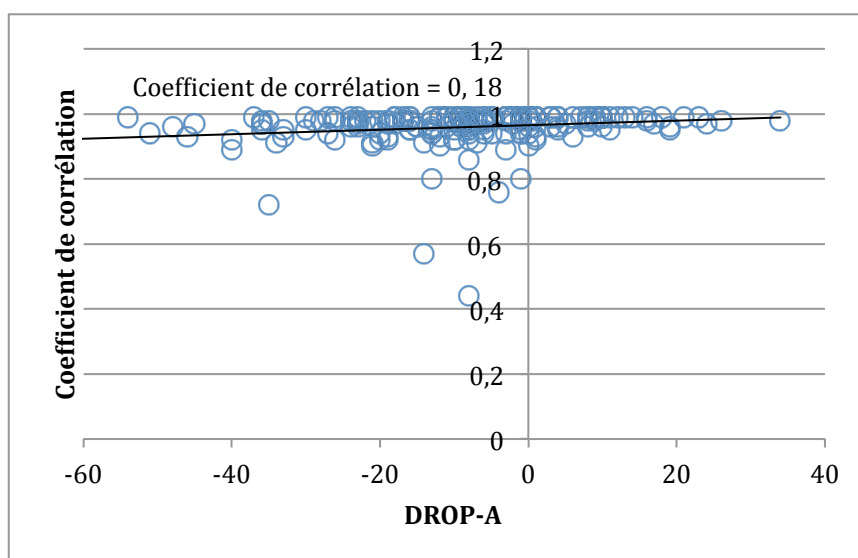


Figure 24 : Corrélation entre le DROP-A et le coefficient de corrélation.

# 5. Suivi de morbi-mortalité

A l'heure actuelle, le principal paramètre utilisé dans la pratique courante est la valeur absolue de la PO2 distale au repos. Nous avons, dans cette étude, mis en lumière différents indices dérivés du test d'oxymétrie pour lesquels nous avons évalué, grâce à des courbes ROC, s'ils étaient facteurs prédictifs de la morbi-mortalité en analyse mono-paramétrique.

Tout d'abord, la mortalité à 1 an de la population étudiée s'élève à 35%. 3/4 des patients ont présenté au moins un événement cardiovasculaire dans l'année de l'examen, 22% des patients ont été amputés, 31% présentaient toujours une plaie un an après l'examen.

Tableau 6 : Nombre de cas et pourcentage de chaque événement

	Somme (%)
<b>Mortalité</b>	72 (35)
<b>Amputations</b>	44 (22)
<b>Plaies</b>	64 (31)
<b>Tout événement cardiovasculaire</b>	186 (75)

Au niveau de la mortalité, 72 patients sont décédés dans l'année suivant l'examen, soit 35% des patients étudiés. Aucun des paramètres étudiés n'est significativement prédictif de la mortalité des patients à 1 an, avec chacun des aires sous la courbe proches de 0,5 (Figure 25).

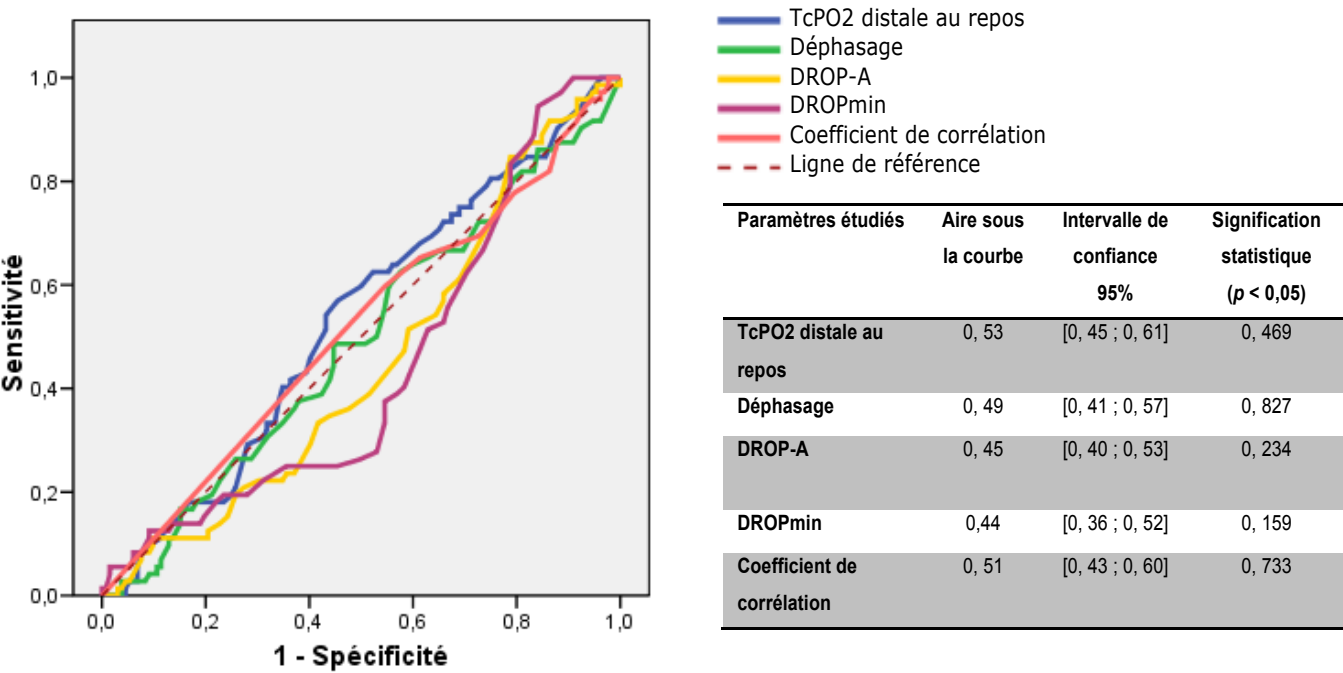


Figure 25 : Courbe ROC, performance de prédiction de la mortalité à 1 an des différents paramètres étudiés

Concernant le risque d'amputation, 44 patients ont été amputés dans l'année suivant l'examen, soit 22% des patients étudiés. De la même manière, aucun des paramètres étudiés, y compris la PO2 distale au repos, n'est prédictif du risque d'amputation de manière significative.

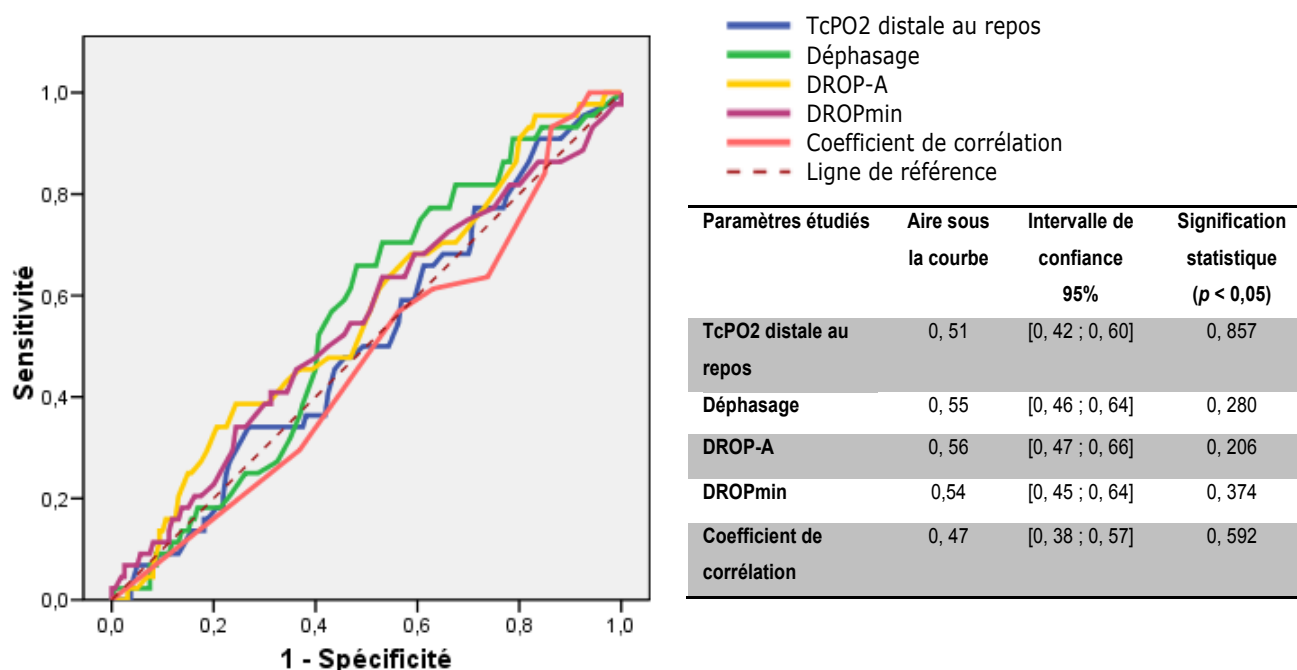


Figure 26 : Courbe ROC, performance de prédiction du risque d'amputation à 1 an des différents paramètres étudiés

En prenant en compte le risque de survenue de tout événement cardiovasculaire, 175 patients ont présenté un événement, soit 75% des patients. Aucun des paramètres étudiés n'est significativement prédictif de ce risque.

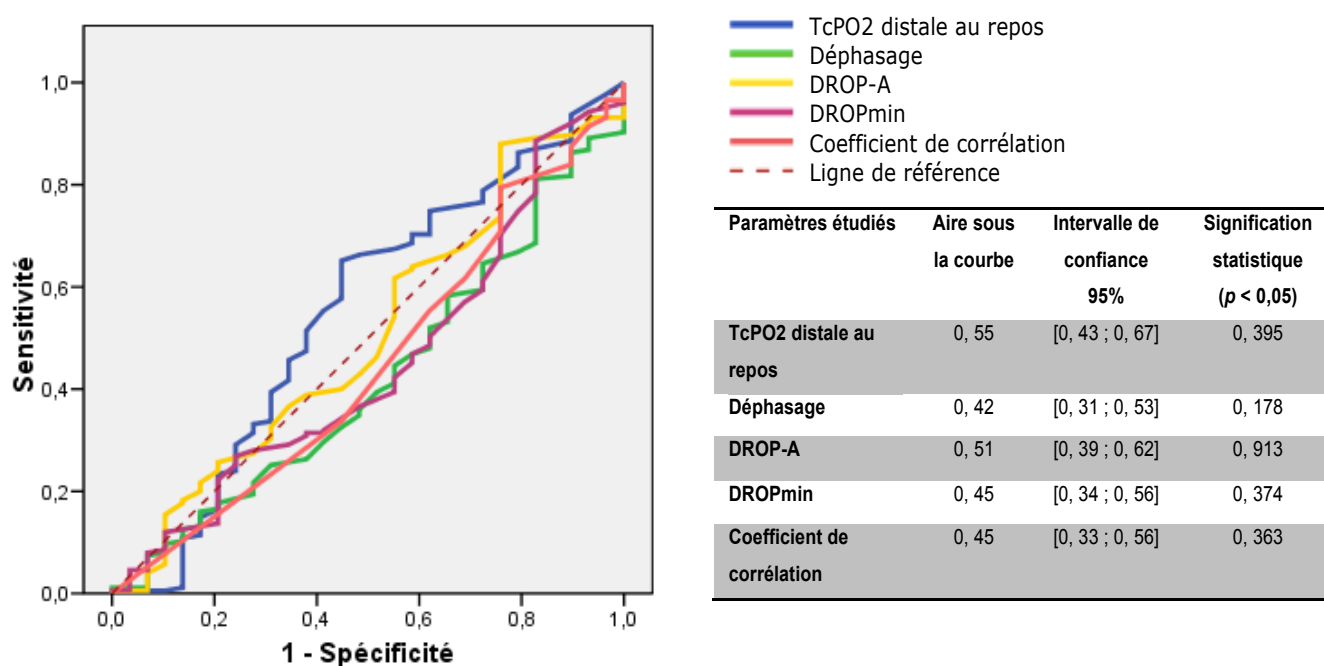


Figure 27 : Courbe ROC, performance de prédiction du risque d'événement cardiovasculaire à 1 an des différents paramètres étudiés

# Discussion

Au cours de cette étude, nous avons analysé les variations de réponses observées, au cours d'une TcPO<sub>2</sub> de repos sensibilisée par un test d'inhalation courte d'oxygène, au niveau d'une sonde en jambe et d'une sonde de référence thoracique, selon de nouveaux paramètres : le déphasage, le coefficient de corrélation et le DROP-A. Ceux-ci sont de nouveaux indices d'interprétation de la TcPO<sub>2</sub>. Ils sont hétérogènes, reproductibles et indépendants les uns des autres mais, en analyse mono-paramétriques, ils ne permettent pas, d'être prédictifs de la morbi-mortalité.

La revue de littérature de 2016 de Leenstra et al<sup>16</sup> sur les différentes applications de la TcPO<sub>2</sub> comptabilisait seulement 4 études (11%), qui utilisaient une sonde thoracique mais une seule étude, issue du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Angers<sup>20</sup> utilisait ces données dans l'interprétation de l'oxygénation systémique. En effet, le centre de médecine vasculaire du CHU d'Angers est un des seuls centres au monde à utiliser une sonde de référence thoracique lors de ses examens de TcPO<sub>2</sub> de repos en routine et à en utiliser les données. Il est également le seul à enregistrer de manière continue les variations de PO<sub>2</sub> au cours de l'examen, ce qui nous a permis de constater des morphologies de réponses différentes et d'en extraire les paramètres de notre étude. Le test d'inhalation courte à l'oxygène sur 30 secondes permet également d'éviter un effet plateau de la courbe et d'obtenir de plus amples informations, grâce à la corrélation croisée. Force est de constater, qu'il serait judicieux de la comparer à l'inhalation longue sur 10 minutes et déterminer si le pic de PO<sub>2</sub> est équivalent, d'autant plus que cette technique, en plus d'être plus rapide en routine aurait également l'avantage d'éviter tout risque de décompensation des patients insuffisants respiratoires.

Ces paramètres extraits définissent un patient à part entière, mais chacun de manière différente. En effet, ils sont indépendants les uns des autres (Figure 21, Figure 22, Figure 23, Figure 24) et reproductibles. La valeur absolue de la PO<sub>2</sub> distale au pic, ainsi que le DROP-A, sont des indices très reproductibles avec des coefficients de corrélation, à 0,92 et 0,80 respectivement, entre le 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> test d'hyperoxie (Figure 11, Figure 12). Le déphasage est également reproductible avec cependant un coefficient de corrélation moindre à 0,64 (Figure 13). Le déphasage correspond au temps nécessaire pour que les courbes se superposent ; il nous donne ainsi une estimation du temps de transit de l'oxygène du thorax au membre inférieur. Il serait ainsi possible d'étudier si la différence de reproductibilité du déphasage par rapport aux autres indices peut être liée à une augmentation plus rapide de la PO<sub>2</sub> lors du 2<sup>ème</sup> test d'hyperoxie. En effet, les shunts artério-veineux, ayant déjà été recrutés une première fois, il est possible que la période de repos entre les deux tests n'ait pas été suffisamment longue pour rétablir un état basal et induise un biais dans la mesure de la reproductibilité.

Le déphasage n'est pas prédictif de la mortalité à 1 an. Il n'atteint pas le seuil de significativité dans la prédiction du risque d'amputation et d'événements cardiovasculaires, mais est un des indices qui s'en rapproche le plus avec un  $p$ , respectivement à 0, 280 (Figure 26) et 0, 178 (Figure 27). Les temps de transit de l'oxygène sont très hétérogènes, entre 0 et 100 secondes (Figure 19). Nous avons ajusté, dans une étude secondaire, le déphasage à la taille des patients, en supposant que plus les patients étaient grands, plus le temps de transit allait être long. Nous avons ainsi calculé la vitesse (vitesse = déphasage en secondes / taille en cm x 100), mais celle-ci n'est pas, non plus, significativement prédictive de la morbi-mortalité. Certains autres facteurs pouvant avoir un impact sur le risque d'amputation et pouvant modifier le déphasage n'ont pas été étudiés dans cette étude, et pourraient être cependant pertinents. On peut citer par exemple, la mobilisation des patients, qui peut entraîner un bas débit périphérique, et donc une diminution du temps de transit. Ceci est vrai d'autant plus, que la population d'étude est souvent très âgée, parfois en fauteuil roulant ou déjà amputée avec une mobilisation réduite. Le patient ayant le plus long temps de transit de notre étude est d'ailleurs un patient paraplégique. A l'inverse, l'infection ou l'inflammation de la plaie peut augmenter le temps de transit par une hyperhémie, tout en étant un facteur de risque évident d'amputation.

Le coefficient de corrélation, qui étudie la similitude des signaux, a une valeur moyenne à 0,96 (Figure 14). Ce résultat reflète la faible déformation entre les courbes périphériques par rapport à la courbe thoracique parmi les patients inclus. Les variations de la perfusion systémique en thoracique sont donc presque rigoureusement reproduites au niveau distal, de manière indépendante de l'amplitude. Ce paramètre n'est cependant pas significativement prédictif de la morbi-mortalité des patients.

Le DROP-A permet d'analyser la capacité de réponse à l'oxygène des membres inférieurs par rapport à la référence thoracique. Il correspond à une différence de valeurs et permet, ainsi, de s'affranchir du biais lié au gradient de pression transcutanée. En 1983, Hauser et Shoemaker avait déjà créé un index permettant de prendre en compte les altérations de l'échangeur cardio-pulmonaire, le *regional perfusion index* (RPI)<sup>21</sup>, divisant les valeurs absolues de PO<sub>2</sub> distales sur les thoraciques, mais ils omettaient le gradient de pression transcutanée. Il s'agissait donc d'un rapport de valeurs absolues, toutes deux déjà biaisées par l'incertitude de ce gradient, contrairement au DROP-A qui, lui, en se basant sur des variations d'amplitude, en est indépendant. Le DROP-A n'est pas, non plus, significativement prédictif de morbi-mortalité dans notre étude. Il est, avec le déphasage, un des index qui se rapproche le plus des valeurs de significativité dans la prédiction du risque d'amputation avec un  $p$  à 0, 206 (Figure 26).



Cependant, la valeur absolue de la PO2 distale au repos, qui est le paramètre actuellement utilisé en pratique courante pour prédire la cicatrisation des plaies d'artériopathie, n'est pas non plus prédictive, ni du risque d'amputation à un an avec un  $p = 0,857$  (Figure 26), ni du risque d'événements cardio-vasculaires ou de mortalité. Nous constatons, de plus, que ces valeurs sont extrêmement variables (Figure 15) et qu'il semble difficile d'attribuer des valeurs seuils permettant de prédire la cicatrisation.

Notre étude n'a pas mis en évidence, en analyse mono-paramétrique, un indice pouvant être prédictif de la morbi-mortalité des patients lors d'un test d'oxymétrie courte. Le travail serait à poursuivre d'une part, en incluant plus de patients, et d'autre part, en réalisant une analyse pluri-paramétrique afin d'évaluer si une combinaison de paramètres pourrait être prédictive de morbi-mortalité. Il serait également primordial de déterminer au préalable, le type d'ulcère, artériel, veineux ou neurogène, aussi difficile soit-il.

L'enregistrement des valeurs de PO2 au cours du temps, et non le recueil d'une valeur unique à la fin de l'examen est une technique simple qui permettrait, si elle était davantage pratiquée, d'apporter des informations complémentaires sur les différents profils de patients en ischémie critique chronique. L'analyse de ces courbes, en dehors de tout test de sensibilisation, a d'ailleurs déjà permis d'identifier, dans la même cohorte que celle de ce travail, des courbes d'allure sinusoïdale se révélant significativement prédictives d'une mortalité accrue à 1 an, avec un hazard ratio à 2,69 [IC 95%: 1,37-5,30];  $p < 0,005^{22}$ .

## Conclusion

Pour conclure, notre étude a révélé, grâce à une méthode d'inhalation courte d'oxygène et un enregistrement des valeurs au cours du temps, de nouveaux indices d'interprétation de la TcPO2 qui sont hétérogènes, indépendants et définissent un patient de manière reproductible. Cependant, leur signification et leur impact restent à définir. En effet, les résultats de notre étude ne mettent pas en évidence, en analyse mono-paramétrique, un paramètre prédictif de la morbi-mortalité des patients.

# Bibliographie

- (1) Becker, F. Artériopathie oblitérante des membres inférieurs. *J. Mal. Vasc.* 2016, 41 (2), 96. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2015.12.034>.
- (2) Rutherford, R. B.; Baker, J. D.; Ernst, C.; Johnston, K. W.; Porter, J. M.; Ahn, S.; Jones, D. N. Recommended Standards for Reports Dealing with Lower Extremity Ischemia: Revised Version. *J. Vasc. Surg.* 1997, 26 (3), 517–538. [https://doi.org/10.1016/S0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/S0741-5214(97)70045-4).
- (3) PMC, E. Second European Consensus Document on Chronic Critical Leg Ischemia. *Circulation* 1991, 84 (4 Suppl), IV1-26.
- (4) Dormandy, J. A.; Rutherford, R. B. Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.* 2000, 31 (1 Pt 2), S1–S296.
- (5) Norgren, L.; Hiatt, W. R.; Dormandy, J. A.; Nehler, M. R.; Harris, K. A.; Fowkes, F. G. R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007, 33 (1), S1–S75. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2006.09.024>.
- (6) Mills, J. L.; Conte, M. S.; Armstrong, D. G.; Pomposelli, F. B.; Schanzer, A.; Sidawy, A. N.; Andros, G.; Society for Vascular Surgery Lower Extremity Guidelines Committee. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk Stratification Based on Wound, Ischemia, and Foot Infection (WIFI). *J. Vasc. Surg.* 2014, 59 (1), 220–234.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>.
- (7) Criqui Michael H.; Aboyans Victor. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ. Res.* 2015, 116 (9), 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>.
- (8) Wang Z, Hasan R, Firwana B, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot - Journal of Vascular Surgery [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(15\)02026-1/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(15)02026-1/fulltext) (accessed 2020 -04 -08).
- (9) Clarke, T.; Mannino, F.; Baird, K.; Gluck, L. Experience and Problems in the First Six Months of Transcutaneous PO<sub>2</sub> (TcPO<sub>2</sub>) Monitoring in Routine Neonatal Intensive Care. *Acta Anaesthesiol. Scand. Suppl.* 1978, 68, 83–87. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1978.tb01398.x>.
- (10) Barker, S. J.; Tremper, K. K. Transcutaneous Oxygen Tension: A Physiological Variable for Monitoring Oxygenation. *J. Clin. Monit.* 1985, 1 (2), 130–134. <https://doi.org/10.1007/BF02832201>.
- (11) Netgen. Oxygénothérapie normobare en médecine aiguë: entre mythes et réalité <https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-482/Oxygenotherapie-normobare-en-medecine-aigue-entre-mythes-et-realite> (accessed 2021 -02 -21).
- (12) Plissonneau-Duquene, P.; Abraham, P. Mesure transcutanée de la pression en oxygène (TcPO<sub>2</sub>) : principes techniques, applications cliniques, actualités et perspectives. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesage19-66744* 2015.
- (13) Predictive value of routine transcutaneous tissue oxygen tension (tcpO<sub>2</sub>) measurement for the risk of non-healing and amputation in diabetic foot ulcer patients with non-palpable pedal pulses <https://www.medscomonit.com/download/index/idArt/880609> (accessed 2020 -04 -08).
- (14) Falstie-Jensen, N.; Christensen, K. S.; Brøchner-Mortensen, J. Selection of Lower Limb Amputation Level Not Aided by Transcutaneous PO<sub>2</sub> Measurements. *Acta Orthop. Scand.* 1989, 60 (4), 483–485. <https://doi.org/10.3109/17453678909149326>.
- (15) Abraham, P.; Hersant, J.; Ramondou, P.; Picquet, J.; Feuilloy, M.; Henni, S.; on behalf of the SOCOS group. Comparison of Exercise Oximetry and Ankle Pressure Measurements for Patients with Intermittent Claudication: An Observational Study of 433 Patients. *Pflug. Arch. - Eur. J. Physiol.* 2020, 472 (2), 293–301. <https://doi.org/10.1007/s00424-019-02340-w>.
- (16) Leenstra, B.; Wijnand, J.; Verhoeven, B.; Koning, O.; Teraa, M.; Verhaar, M. C.; de Borst, G. J. Applicability of Transcutaneous Oxygen Tension Measurement in the Assessment of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Angiology* 2020, 71 (3), 208–216. <https://doi.org/10.1177/0003319719866958>.
- (17) Référentiel du Collège des enseignants de médecine vasculaire. Hyperémie réactionnelle. 3.
- (18) Becker. La Boîte à Outils Du Médecin Vasculaire En 2016. TcPO<sub>2</sub>, l'outil de Quantification de l'ischémie. 03/16.
- (19) Monnet, X.; Teboul, J.-L. Transpulmonary Thermodilution: Advantages and Limits. *Crit. Care* 2017, 21 (1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1739-5>.
- (20) Humeau-Heurtier, A.; Abraham, P.; Henni, S. Bi-Dimensional Variational Mode Decomposition of Laser Speckle Contrast Imaging Data: A Clinical Approach to Critical Limb Ischemia? *Comput. Biol. Med.* 2017, 86, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2017.05.012>.
- (21) Hauser, C. J.; Shoemaker, W. C. Use of a Transcutaneous PO<sub>2</sub> Regional Perfusion Index to Quantify Tissue Perfusion in Peripheral Vascular Disease. *Ann. Surg.* 1983, 197 (3), 337–343. <https://doi.org/10.1097/00000658-198303000-00014>.
- (22) Hersant, J.; Ramondou, P.; Trzepizur, W.; Gagnadoux, F.; Picquet, J.; Abraham, P.; Henni, S. Sinusoidal Changes in Transcutaneous Oxygen Pressure, Suggesting Cheyne-Stokes Respiration, Are Frequent and of Poor Prognosis among Patients with Suspected Critical Limb Ischemia. *Atherosclerosis* 2021, 316, 15–24. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.017>.

# Table des illustrations

Figure 1 : Schéma de fonctionnement d'une électrode de Clark <sup>12</sup> .....	5
Figure 2 : Hypothèses de variations de la PO2 thoracique et de la PO2 distale au cours du temps lors du test d'hyperoxie .....	9
Figure 3 : Appareil TCM4® .....	12
Figure 4 : Variation de TcPO2 en fonction du temps au niveau des sondes thoracique et distale au cours des deux tests d'hyperoxie .....	13
Figure 5 : Coefficient de corrélation en fonction du temps durant la période d'hyperoxie .....	14
Figure 6 : TcPO2 au cours du temps lors du 1 <sup>er</sup> pic d'hyperoxie – PO2 au repos et au pic .....	15
Figure 7 : TcPO2 au cours du temps lors du 1 <sup>er</sup> pic d'hyperoxie – DROP A .....	16
Figure 8 : DROP (sensible au déphasage) et DROP-A associés aux différentes réponses périphériques .....	17
Figure 9 : Diagramme de flux .....	18
Figure 10 : Caractéristiques générales des patients .....	19
Figure 11 : Corrélation de la TcPO2 distale au pic (en mmHg) lors du 1 <sup>er</sup> et du 2 <sup>ème</sup> test d'hyperoxie. ....	20
Figure 12 : Corrélation du DROP-A lors du 1 <sup>er</sup> et du 2 <sup>ème</sup> test d'hyperoxie. ....	20
Figure 13 : Corrélation du déphasage (en secondes) des courbes lors du 1 <sup>er</sup> et 2 <sup>ème</sup> test d'hyperoxie. ....	20
Figure 14 : Moyennes et écarts-types des différents paramètres mesurés .....	21
Figure 15 : Distribution des valeurs de TcPO2 distales au repos parmi les patients de l'étude .....	21
Figure 16 : Distribution des valeurs de TcPO2 thoraciques au repos parmi les.....	22
Figure 17 : Distribution des valeurs de DROP-A parmi les patients de l'étude.....	22
Figure 18 : Distribution du DROP <sub>min</sub> parmi les patients de l'étude.....	22
Figure 19 : Distribution des déphasages parmi les patients de l'étude. ....	22
Figure 20 : Distribution des coefficients de corrélation parmi les patients de l'étude. ....	23
Figure 21 : Corrélation entre le déphasage et la TcPO2 distale au pic .....	23
Figure 22 : Corrélation entre le déphasage et le DROP-A .....	23
Figure 23 : Corrélation entre le déphasage et le coefficient de corrélation .....	24
Figure 24 : Corrélation entre le DROP-A et le coefficient de corrélation. ....	24
Figure 25 : Courbe ROC, performance de prédiction de la mortalité à 1 an des différents paramètres étudiés .	25
Figure 26 : Courbe ROC, performance de prédiction du risque d'amputation à 1 an des différents paramètres étudiés .....	26
Figure 27 : Courbe ROC, performance de prédiction du risque d'événement cardiovasculaire à 1 an des différents paramètres étudiés .....	26

## Table des tableaux

Tableau 1 : Classification de la sévérité de l'artériopathie selon Leriche et Fontaine et selon Rutherford .....	1
Tableau 2 : Evaluation du risque d'amputation selon Mills, classification WIFI .....	3
Tableau 3 : Différentes hypothèses de réponses au test d'inhalation courte à l'oxygène .....	8
Tableau 4 : Tableau des critères d'inclusion à l'étude .....	10
Tableau 5 : Paramètres étudiés au cours de l'étude, exemple d'un patient .....	13
Tableau 6 : Nombre de cas et pourcentage de chaque événement .....	25

# Annexes

**Annexe 1** : Formule mathématique du coefficient de corrélation

$$\Gamma_{AB}(\tau) = A * B^*(-) = \int A(t)B^*(t - \tau) dt.$$

$$r_{x_1, x_2}(\tau) = \sum_{t=1}^T x_1(t)x_2(t - \tau)$$

$$\rho_{x_1, x_2}(\tau) = \frac{r_{x_1, x_2}(\tau)}{(r_{x_1, x_1}(0)r_{x_2, x_2}(0))^{1/2}}$$

Où  $r_{x,x}(0) = \sum_{t=1}^T |x(t)|^2$  est appelé pouvoir du signal.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** L'ischémie critique chronique (ICC) a un impact majeur sur la qualité de vie des patients, en raison du risque de douleurs de décubitus, de plaies chroniques, voire d'amputations. La TcPO<sub>2</sub> de repos apprécie la perfusion tissulaire périphérique. Elle permet le diagnostic de l'ICC, de déterminer des niveaux d'amputation, en plus d'être un facteur pronostique de cicatrisation d'un ulcère. Cependant, cette méthode est débattue, notamment en raison des biais induits par la valeur du gradient de pression transcutanée ou par une altération de l'échangeur cardio-pulmonaire. Des tests de sensibilisation ont donc été développés. Au CHU d'Angers, nous réalisons un test d'inhalation courte à l'oxygène et nous enregistrons les variations de PO<sub>2</sub> transcutanée au cours du temps au membre inférieur, mais aussi au niveau d'une sonde de référence thoracique. Cette technique nous a ainsi permis d'extraire de nouveaux paramètres (déphasage, coefficient de corrélation, DROP-A), l'objectif de notre étude étant de déterminer si ces derniers sont de nouveaux indices d'interprétation de la TcPO<sub>2</sub> de repos dans la prédiction de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

**Matériel et méthode :** Etude de cohorte transversale avec analyses rétrospectives incluant 205 patients, ayant consulté dans le service de médecine vasculaire du CHU d'Angers, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2019 et le 31 décembre 2019, pour suspicion d'ICC. Suivi de morbi-mortalité à 1 an. Calcul des données d'intérêt pour chaque patient (coefficient de corrélation, déphasage et DROP-A), étude de leur distribution dans la population et analyses en courbe ROC afin de déterminer la caractéristique prédictive de ces paramètres dans le risque d'amputation, de survenue d'un événement cardio-vasculaire ou de mortalité.

**Résultats :** Parmi les 205 patients inclus, 72 sont décédés à 1 an (35%), 44 ont été amputés (22%) et 186 ont eu un événement cardiovasculaire (75%). Aucun des paramètres extraits des courbes d'oxymétrie n'était prédictif, en analyse mono-paramétrique, de la morbi-mortalité cardio-vasculaire des patients.

**Discussion et conclusion :** Le déphasage, estimant le temps de transit de l'oxygène, du thorax au membre inférieur, le DROP-A, étudiant les différences d'amplitude entre la courbe distale et thoracique, et le coefficient de corrélation analysant la déformation entre les deux courbes, sont de nouveaux indices d'interprétation de la TcPO<sub>2</sub> de repos, reproductibles, hétérogènes, et indépendants les uns des autres mais dont la signification et leur impact restent à définir. En effet, aucun de ces paramètres n'est prédictif, dans notre étude, de la morbi-mortalité cardio-vasculaire des patients.

**mots-clés :** TcPO<sub>2</sub> de repos, test d'inhalation d'oxygène, sonde de référence thoracique, temps de transit de l'oxygène, déphasage.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic critical limb ischemia (CCLI) has a major impact on patient quality of life due to the risk of pain from decubiti, chronic wounds or even amputations. The resting TcPO<sub>2</sub> evaluates the peripheral tissue perfusion. It is used to diagnose CCLI, to determine the level of amputation and is also a prognostic factor for ulcer healing. This method is controversial, however, particularly because of bias induced by the value of the transcutaneous pressure gradient or by an alteration in the cardiopulmonary exchange. Sensitivity tests have therefore been developed. At CHU Angers [Angers University Hospital], we performed a short oxygen inhalation test and we recorded the variations of transcutaneous PO<sub>2</sub> over time in the lower limb as well as in the reference chest sensor. This technique thereby enabled us to derive new parameters (phase shift, cross-correlation coefficient, DROP-A), with the aim of our study being to analyze the variations of TcPO<sub>2</sub> responses over time and to determine whether they can identify new indices of interpretation that are predictive of cardiovascular morbidity and mortality.

**Materials and methods:** Cross-sectional cohort study including 205 patients who were seen in the Angers University Hospital vascular medicine department between January 1, 2019 and December 31, 2019 for suspicion of chronic critical limb ischemia. One-year follow-up of morbidity and mortality. Calculation of the relevant data for each patient by Excel macro function (correlation coefficient, phase shift and DROP-A), study of their distribution in the population and the ROC curve analysis in SPSS to determine the predictive character of these parameters in the risk of amputation, occurrence of a cardiovascular event or mortality.

**Results:** Of the 205 included patients, 72 had died at one year (35%), 44 had been amputated (22%) and 186 had had a cardiovascular event (75%). In monoparametric analysis, none of the parameters derived from the hyperoxic test curves were predictive of cardiovascular morbidity and mortality in patients.

**Discussion and conclusion:** The phase shift, which estimates the transit time of oxygen from the chest to the lower limb; DROP-A, which studies the differences in amplitude between the distal and chest curves; and the correlation coefficient, which analyzes the distortion between the two curves, are new interpretive indices of the resting TcPO<sub>2</sub>. They are reproducible, heterogeneous and independent from each other, but the significance and their impact remain to be defined. In fact, in our study, in monoparametric analysis, none of these parameters is predictive of the cardiovascular morbidity-mortality of patients.

**keywords :** resting TcPO<sub>2</sub>, measurement of transcutaneous oxygen pressure, oxygen inhalation test, reference chest sensor, transit time of oxygen, phase shift, correlation coefficient