

Intérêt des mesures de variabilité du rythme cardiaque dans le sepsis*

The benefits of measuring heart rate variability in sepsis*

P. Pladys · L. Vandenbroucke · A. Hernandez · A. Beuchée

Reçu le 15 septembre 2014 ; accepté le 22 novembre 2014
© SRLF et Lavoisier SAS 2014

Résumé Les données actuelles établissent que le risque d'évolution défavorable du sepsis peut être diminué en cas de diagnostic et de traitement précoce. La variabilité du rythme cardiaque (VRC) est modifiée en cas de sepsis. Cela peut être mesuré par un panel d'analyses mathématiques utilisant des statistiques descriptives simples de séries temporelles, des méthodes d'analyse fréquentielle et des méthodes plus complexes relevant de la théorie du chaos, de la théorie de l'information, des méthodes fractales ou d'approches en modélisation. Ces mesures sont actuellement réalisables en temps réel pour la plupart d'entre elles. Les études portant sur la VRC en cas de sepsis montrent des profils d'altération caractéristiques parfois précoces dans l'évolution de la maladie et qui ont été corrélés à la gravité d'évolution. Les données chez le nouveau-né suggèrent que le monitoring continu de la variabilité cardiaque en soins intensifs est susceptible de diminuer la mortalité en diminuant le risque d'évolution défavorable d'infections néonatales tardives. Dans cette revue, nous avons voulu analyser l'intérêt et les limites des études de VRC pour contribuer au diagnostic précoce d'infection ou pour apporter des indications pronostiques. Nous pensons que la VRC constitue un marqueur temps-réel, non invasif, peu coûteux et précoce dont le développement pourrait contribuer à de nouvelles stratégies de prises en charge des patients à haut risque de sepsis.

Mots clés Variabilité du rythme cardiaque · Sepsis · Monitoring

P. Pladys (✉) · L. Vandenbroucke · A. Hernandez · A. Beuchée
Inserm, U1099 laboratoire de traitement du signal et de l'image,
équipe Sépia, université de Rennes-I, F-35000 Rennes, France
e-mail : patrick.pladys@chu-rennes.fr

P. Pladys · A. Beuchée
Service de pédiatrie et CIC1414, CHU de Rennes,
16, boulevard de Bulgarie, F-35000 Rennes, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2015 dans la session : *Marqueurs de décompensation*.

Abstract Early diagnosis and treatment is an important key to improve the prognosis of sepsis. The fluctuations in heart rate with time named as heart rate variability (HRV) are modified by sepsis. HRV can be measured by a panel of mathematical methods using the usual descriptive statistics of time series, frequency domain analysis and complex methods issued from the chaos theory, the information theory, the fractal geometry or using different models. Most of these methods can currently be used for real-time monitoring at the bedside. Specific profiles of HRV have been documented in sepsis. Some changes of HRV have been identified early in the course of sepsis and some others have been correlated with the prognosis. This is well-documented in neonatal intensive care units where HRV monitoring seems to reduce the mortality after late onset sepsis in very low birth weight infants. In this review, we evaluate the value and the limits of HRV in the diagnosis and prognosis of sepsis. We think that HRV is a real-time, non-invasive, non-expensive, physiological marker that could help to draw new strategies to deal with patients presenting with high-risk of sepsis.

Keywords Heart rate variability · Sepsis · Monitoring

Introduction

Les infections bactériennes constituent un des facteurs majeurs de morbidité et de mortalité dans les services de soins intensifs et de réanimation [1]. L'étude des mécanismes biologiques moléculaires et cellulaires, l'amélioration des connaissances sur les voies de signalisation et sur les réponses de l'hôte ont permis d'améliorer la compréhension des processus impliqués dans le développement du sepsis. Les phénomènes déterminant la chronologie des évolutions cliniques restent cependant mal connus, et il est admis actuellement qu'aucun signe clinique ou biologique n'est suffisamment sensible ou spécifique pour définir l'émergence d'un sepsis. L'évolution clinique des infections bactériennes est depuis 1991 définie comme un continuum

débutant par le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), évoluant vers le sepsis (SIRS avec infection probable ou prouvée) puis le sepsis sévère (avec dysfonction d'organe) et le choc septique (avec hypotension artérielle résistant à l'expansion volémique) [2]. Les définitions restent cependant difficiles d'utilisation en pratique clinique ou de recherche, car reposant sur de multiples paramètres dont aucun n'est très sensible ou spécifique. Le diagnostic de SIRS est basé sur l'existence d'au moins deux des anomalies suivantes : température supérieure à 38 °C ou inférieure à 36 °C, tachycardie, tachypnée et leucopénie ou hyperleucocytose. Le diagnostic de sepsis initialement basé sur l'existence d'une infection probable ou prouvée et d'un SIRS s'appuie actuellement sur un éventail plus grand de signes cliniques ou biologiques [3]. Les signes associés considérés comme pouvant conduire au diagnostic de sepsis sont nombreux et associent actuellement des critères cliniques généraux (fièvre ou hypothermie, tachycardie, vigilance, tension artérielle, diurèse et équilibre hydrosodé), des marqueurs biologiques (protéine C-réactive, procalcitonine, leucocytose, glycémie, débit cardiaque, saturation veineuse en O₂), des paramètres hémodynamiques (hypotension, élévation de la saturation veineuse en O₂ et de l'index cardiaque), des signes de dysfonction d'organe (hypoxémie artérielle, insuffisance rénale, trouble de coagulation, thrombopénie, iléus, hyperbilirubinémie) et des critères de mauvaise perfusion tissulaire (temps de recoloration cutané et lactates).

Les cliniciens sont sensibles au fait qu'un diagnostic et un traitement tardif peuvent favoriser la détérioration clinique et le décès [4,5]. Il n'est cependant pas facile de faire un diagnostic précoce du fait du caractère imprécis des définitions, du manque de sensibilité et de spécificité des marqueurs cliniques ou biologiques utilisables et des délais nécessaires pour obtenir des résultats fiables concernant l'évaluation des réponses de l'hôte à l'infection. Il est donc important de poursuivre les recherches pour mettre en œuvre de nouvelles stratégies de diagnostic rapide. Les études de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) qui fournissent des informations en temps réel, de façon non invasive et à faibles coûts, peuvent se révéler intéressantes dans cette perspective qu'elles soient utilisées seules ou en association avec d'autres critères diagnostiques.

Le rythme cardiaque varie au cours du temps. Cette variabilité n'est pas aléatoire, mais déterminée par l'interaction complexe de plusieurs mécanismes de régulation (arythmie respiratoire, baroréflexe...) qui sont eux-mêmes sous influence de l'environnement et de l'état de l'organisme à un moment donné. En termes de modélisation et en dehors de perturbations de l'environnement, l'organisation de la VRC est dépendante de l'état et de la structure des systèmes de régulation ainsi que de leurs interactions qui se modifient avec l'âge, l'équilibre autonome et les pathologies notamment dans le sepsis. Il est possible par les méthodes informa-

tiques actuelles de quantifier en temps-réel la VRC avec différents « angles de vue » en utilisant plusieurs approches mathématiques de l'évolution de la fréquence cardiaque au cours du temps. Cela permet de mettre en évidence des informations cachées qui fournissent des données sur l'état de santé des systèmes de contrôle de la fréquence cardiaque.

Les effets du sepsis sur l'hôte sont multiples avec des impacts allant du gène aux fonctionnements d'organe. Il n'est donc pas surprenant que cela se traduise par des altérations de la VRC. Ces altérations peuvent porter à la fois sur la structure du système déterminant la VRC (mesures par méthodes fractales ou carte de premier retour de Poincaré), sur les équilibres autonomiques (mesures par méthodes linéaires temporelles ou fréquentielles), sur l'adaptabilité du rythme cardiaque aux modifications d'environnement (quantifications d'irrégularité par les méthodes de mesure d'entropie) et sur les relations entre le rythme cardiaque et les autres systèmes de contrôle ou de régulation (relations avec la respiration et la pression artérielle notamment). Dans cette revue, nous avons voulu analyser l'intérêt et les limites des études de VRC pour contribuer au diagnostic précoce d'infection ou pour apporter des indications pronostiques.

Méthodes d'analyse de la VRC

En pratique, l'évolution de la fréquence cardiaque est étudiée à partir de séries temporelles de durées des cycles cardiaques obtenues par extraction des intervalles RR à partir d'ECG de surface numérisés. Ces séries peuvent ensuite être analysées par différentes méthodes mathématiques [6]. Le traitement du signal s'effectue en plusieurs phases successives : détection et acquisition du signal, stockage des données recueillies, contrôle visuel et/ou automatisé de la qualité des signaux, filtrage, extraction des informations d'intérêt (par exemple le sommet de l'onde R sur l'ECG pour mesurer la durée des cycles cardiaques : intervalle RR), création de séries discrètes permettant de générer des tracés d'évolution de la durée des cycles cardiaques en fonction du temps (« tachogramme ») puis analyse de la VRC à partir des séries obtenues.

Le préalable à une analyse de VRC de qualité est de disposer de séries RR à partir d'un ECG suffisamment échantillonné (> 400 Hz) et nettoyé de ses artefacts. Il faut tenir compte de la stationnarité du signal, car toutes les méthodes d'étude de la VRC ne sont pas applicables dans toutes les situations. Les méthodes les plus fréquemment utilisées sont des méthodes destinées à être appliquées en condition stationnaires c'est-à-dire sur des portions de tracé reflétant au mieux l'état intrinsèque de l'individu et peu influencées par les modifications ponctuelles de l'environnement. Cela signifie en termes mathématiques que la portion de tracé à analyser est alors choisie sur une période où le comportement et les propriétés statistiques de la série temporelle

(moyenne, écart-type...) varient peu. En cas de non-stationnarité importante, il existe des méthodes spécifiques utilisables comme par exemple les analyses en mode temps-fréquence, les méthodes des ondelettes ou certaines approches en modélisation.

En domaine temporel, les mesures effectuées font appel à une analyse statistique simple des séries temporelles. Parmi les indices extraits, il faut distinguer ceux dérivés directement des mesures de durée des cycles cardiaques (moyenne, écart-type, variance, coefficient de variation), ceux étudiant la répartition des cycles cardiaques (étude géométrique des histogrammes de répartition de durée des cycles cardiaques avec mesure du *skewness* et du *kurtosis*) et ceux dérivés de la mesure de la différence de durée entre battements. Parmi ces derniers, les plus utilisés sont le « RMSSD » qui étudie la variabilité à court terme (moyenne de la valeur absolue des différences de durée entre battements successifs) et les indices de variabilité à plus long terme étudiant les différences de durée moyenne des RR entre des périodes de durées variables (moyenne de la valeur absolue des différences de durée entre périodes de cinq minutes ou différences jour-nuit par exemple).

L'analyse en domaine fréquentiel permet d'intégrer la notion de boucles réflexe. En domaine fréquentiel, les mesures effectuées partent du principe que l'évolution de la fréquence cardiaque peut être assimilée à un signal périodique résultant de la superposition d'oscillations simples dites « sinusoïdales » déterminées chacune par leur amplitude et leur fréquence (J Fourier, 1807). Les analyses fréquentielles permettent de faire une décomposition spectrale du tracé en calculant l'amplitude des oscillations (puissance spectrale exprimée msec^2) pour chaque fréquence d'oscillation identifiable à partir du signal brut. La VRC est alors représentée par une courbe (spectre). L'aire sous la courbe représente la puissance spectrale totale, et il est possible de quantifier la part de variabilité attribuable à chacune des sinusoïdes composant le spectre. Par exemple, si la fréquence respiratoire oscille entre 30 et 60 cycles par minute (soit à une fréquence de 0,5 à 1 Hz), on sait que l'on retrouvera la VRC d'origine respiratoire dans la bande de fréquence 0,5–1 Hz. La puissance du spectre dans cette bande correspondra à la part de la VRC liée à la respiration dont on sait qu'elle est en grande partie déterminée par une médiation parasympathique. Il est ainsi classique de différencier les variations à court terme liées à la respiration impliquant le système parasympathique (HF pour *high frequency*), à moyen terme liées au baroréflexe impliquant le sympathique et le parasympathique (LF pour *low frequency*, aux alentours de 0,1 Hz) et à long terme impliquant plusieurs systèmes de régulation dont le système rénine angiotensine et la thermorégulation (VLF pour *very low frequency*, < 0,02–0,04 Hz). Le rapport LF/HF est souvent calculé et interprété en termes de balance sympathovagale, son augmentation traduisant alors l'évolution vers une prédomi-

nance sympathique. Les méthodes actuelles permettent d'étudier l'évolution de l'organisation fréquentielle en fonction du temps (méthodes temps-fréquence des ondelettes ou de Wigner-Ville) et de réaliser des analyses multiscalaux corrélant entre elles les oscillations cardiaques, respiratoires et de pression artérielle (analyses spectrales croisées permettant des calculs de gains et de déphasages entre les signaux).

Les systèmes biologiques sont des systèmes complexes organisés en réseaux dans le temps et dans l'espace avec des boucles de régulation interdépendantes et parfois redondantes. Les méthodes d'analyses linéaires temporelle ou fréquentielle ne peuvent pas rendre compte de toute cette complexité, et il est nécessaire d'avoir à disposition des méthodes d'analyses non linéaires. Dans le cadre des études de VRC, cela rend compte d'organisations où la relation entre les déterminants de la VRC et la VRC observée ne varie pas de façon homogène ou proportionnelle. Les méthodes utilisées s'appuient sur la théorie du chaos, sur la théorie de l'information et sur les analyses fractales :

- dans la théorie du chaos, la VRC normale est un phénomène apparemment désordonné, mais qui est en fait régi par des lois précises avec des points critiques d'attraction et de répulsion et une sensibilité importante aux conditions initiales. Le diagramme exprimant la durée d'un cycle cardiaque en fonction du cycle cardiaque précédant est un exemple d'intégration de cette approche (diagramme de Poincaré) ;
- la VRC normale est caractérisée par une structure fractale. Cela se traduit par le fait que la fréquence de survenue des variations de fréquence cardiaque est inversement proportionnelle à l'amplitude de ces variations et que cela se maintient si on regarde l'évolution du rythme cardiaque avec différentes échelles de temps. Cela peut être approché par les mesures de corrélations fractales par exemple par *detrended fluctuation analysis* ;
- dans l'approche basée sur la théorie de l'information, l'objectif est de mesurer le degré de désordre aléatoire dans une série temporelle par la mesure de sa régularité et de sa prédictibilité (mesures d'entropie : *approximate entropy*, *sample entropy*, *multiscale entropy*). Cette méthode permet d'aborder le degré de complexité du comportement de la VRC dans son organisation générale et dans son contenu en information. Les diminutions d'entropie sont en règle interprétées comme une décomplexification avec perte d'adaptabilité à l'environnement et peuvent s'observer en cas d'altération (perte de réceptivité) d'un système fonctionnel.

Altérations de la VRC en pathologie

Sur un organisme en bonne santé, les facteurs déterminant la fréquence cardiaque interagissent pour assurer le bon fonctionnement du système cardiovasculaire. Il en résulte que la

VRC normale est complexe, ce qui traduit de bonnes capacités d'adaptation liées notamment à la présence d'un système nerveux autonome, de récepteurs et d'effecteurs fonctionnels. En cas de pathologie, il est souvent constaté une association entre diminution de VRC, perte de complexité des tracés et altération de la structure fractale. Ces modifications sont retrouvées aussi bien chez le fœtus que chez les sujets âgés. Chez le fœtus, la VRC est d'utilisation courante pour surveiller le « bien-être » fœtal notamment en cas de retard de croissance intra-utérin [7]. Chez le nouveau-né, la sévérité du syndrome de détresse respiratoire, l'asphyxie et les hémorragies intraventriculaires ont été associées à une diminution de la VRC [8]. Chez l'adulte, des évolutions anormales de VRC ont été corrélées à la sévérité de nombreuses pathologies dont l'insuffisance cardiaque congestive et le syndrome de défaillance multiviscérale. La VRC est utilisée pour cibler des populations à risque de pathologie cardiaque, pour évaluer le risque de décès chez les personnes âgées, dans les suites d'infarctus du myocarde et dans l'insuffisance cardiaque congestive [9]. La VRC a aussi été proposée comme marqueur diagnostique en cas d'hypovolémie [10], de défaillance cardiovasculaire, d'hypertension artérielle débutante [11], de pathologie ischémique myocardique [12]. Elle a aussi été proposée en monitoring pour surveiller la profondeur d'anesthésie générale [13–15], pour dépister les instabilités hémodynamiques au cours de l'hémodialyse, pour identifier des accès d'hypertension intracrânienne dans les traumatismes crâniens, pour dépister des enfants à risque de malaise [16] ou pour contribuer à la mise au point de système d'alarmes intelligentes [17].

Altérations de la VRC et sepsis

Le domaine où l'influence du sepsis sur la VRC a été le mieux étudié est celui de la néonatalogie [18–22]. Les études de Moorman, Griffin et al. ont montré qu'il était possible de faire le diagnostic précoce d'infection nosocomiale en néonatalogie en utilisant un marqueur composite de variabilité cardiaque utilisable en monitoring continu [19–22]. Ce marqueur dénommé *heart rate characteristics* (HRC) associe une évaluation de la régularité (complexité) des séries temporelles de durée des cycles cardiaques par la *Sample entropy* (ou entropie échantillonnée) et une évaluation géométrique de la répartition de durées de ces cycles cardiaques. Les anomalies identifiées et mesurées en cas de sepsis débutant dans le cadre de l'approche proposée associent une décomplexification de la VRC (souvent interprétée comme une perte d'adaptabilité) et des ralentissements cardiaques courts entraînant une asymétrie des histogrammes de répartition de durée des cycles cardiaques. Les auteurs ont dans un premier temps étudié ce marqueur sur une série de 678 patients admis en soins intensifs de néonatalogie parmi

lesquels 137 ont présenté une infection à hémoculture positive [20]. Ils ont montré qu'il était possible de dépister des infections 12 à 24 heures avant que le diagnostic ne soit fait ou évoqué par les cliniciens et que l'HRC était très fortement liée au sepsis (aire de la courbe ROC à 0,73). Les auteurs ont par la suite développé un dispositif commercial qui a été testé dans une grande étude multicentrique concernant 3 003 nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 1 500 g recrutés dans six unités de soins intensifs néonataux [22]. Les enfants étaient randomisés pour avoir ou non l'indice d'HRC visible pour le clinicien. Le principal résultat de l'étude était une diminution de mortalité totale de 22 % dans le groupe monitoré (hazard ratio : 0,78 ; intervalle de confiance à 95 % (IC), 0,61–0,99; P = 0,04; nombre de nouveau-né à monitorer pour avoir 1 décès en moins = 48). Dans cette étude 974 épisodes de sepsis ont été enregistrés avec une mortalité post-infectieuse à 30 jours diminuée pour les patients pour lesquels les cliniciens avaient accès au monitoring (11,8 vs. 19,6 %; risque relatif, 0,61; IC, 0,43–0,87; P < 0,01) [19]. L'intérêt de la VRC dans le diagnostic de sepsis en néonatalogie a également été démontré chez des nouveau-nés présentant des apnées récidivantes [18]. Dans cette étude concernant 51 prématurés dont 10 avec une infection prouvée il a été montré que la diminution de l'entropie approximée (traduisant une décomplexification avec augmentation de la régularité du rythme cardiaque) était significativement liée au sepsis et que ceci s'associait à des modifications significatives de l'organisation fractale de la VRC et des interrelations cardio-respiratoires.

Les études à visée diagnostique sont plus rares chez l'enfant et chez l'adulte que chez le nouveau-né mais quelques données suggèrent un intérêt potentiel. Ahmad et Bravi et al. ont ainsi étudié la VRC chez 17 patients dans les suites de transplantation médullaire [23,24]. Parmi ces patients 12 des 14 patients ayant une évolution compliquée par une infection ont présenté une diminution significative de plusieurs paramètres de VRC plus de 24–48 h avant que le diagnostic clinique ne soit porté (diminution de SD, RMSSD, *sample entropy*, *multiscale entropy*, corrélations fractales et évaluation fréquentielle par méthode des ondelettes). Une étude plus ancienne [25] avait étudié 41 patients admis en réanimation dont 13 avec sepsis et retrouvait une association entre sepsis et diminution du rapport LF/HF avec une probabilité de sepsis augmentée quand le rapport était inférieur à 1,5 (odds ratio, 3,63; CI, 1,50–9,00 ; P=0,005). Une diminution du rapport LF/HF prédictive d'infection a également été retrouvée dans une étude concernant 43 patients surveillés dans les suites d'un accident vasculaire cérébral ischémique [26].

Les études à visée pronostique évaluant le risque de décès ou de défaillance multiviscérale sont plus nombreuses chez l'adulte que les études à visée diagnostique. Dans une étude portant sur 48 patients évalués à l'entrée en service de réanimation pour sepsis sévère [27] les altérations de l'organisation

fractale à long terme mesurée par « *detrended fluctuation analysis* » étaient associées à une augmentation du risque de décès et de défaillance multiviscérale. Dans une autre étude plus récente du même auteur portant sur 165 patients dont 59 % ont évolué vers un état de choc réfractaire [28] les résultats ont montré que les augmentations de coefficient de variation de la fréquence cardiaque moyenne mesurée toutes les 30 secondes pendant 6 heures (variabilité à moyen-long termes) étaient prédictives de la survenue d'état de choc réfractaire. Papaioannou et al. [29] ont rapporté dans une étude portant sur 45 patients infectés qu'une variabilité globale diminuée (SD bas) avec augmentation de variabilité de haute fréquence (HF) était un marqueur de la sévérité du sepsis. Cette étude retrouvait de plus des corrélations entre les paramètres de variabilité mesurés en domaine fréquentiel et les marqueurs d'inflammation. Ces résultats vont dans le même sens que ceux de l'étude de Tateishi et al. [30] portant également sur 45 patients septiques. Dans cette étude le risque de décès apparaissait augmenté en cas d'association d'une variabilité de HF augmentée et d'une variabilité globale diminuée du fait d'une diminution de la composante de basse fréquence (LF). Dans cette étude il est également à noter que la réduction de variabilité était inversement corrélée aux valeurs d'interleukine-6 à l'admission. L'étude de Yien et al. [31] portant sur 52 patients admis en réanimation retrouvait aussi une valeur pronostique à la diminution de LF. Dans cette étude, une diminution progressive de la variabilité de basse (LF) et de de très basse fréquence (VLF) d'un jour à l'autre était associée à une détérioration clinique et à une augmentation du risque de décès. À l'inverse, la restauration de LF dans l'évolution de la prise en charge d'un sepsis a été associée à un pronostique favorable dans l'étude de Piepoli et al. portant sur des enregistrements répétés de 40 min chez 12 patient avec sepsis grave [32]. Dans l'étude de Chen et al. [32], portant sur 132 patients âgés de 27 à 86 ans, admis dans un service d'urgences avec suspicion de sepsis, le profil à risque obtenu dans les première 24h d'hospitalisation était similaire, les variabilités globales (SD) de basse et de très basse fréquence (LF et VLF) étaient diminuées à l'admission alors que la variabilité HF était augmentée chez les patients n'ayant pas survécu en comparaison de ceux qui avaient survécu. La valeur pronostique négative de la diminution de la composante LF ou du rapport LF/HF est confirmée dans d'autres études concernant les patients septiques soit comme prédictif de défaillance multiviscérale [33,34] soit comme prédictif de décès [33].

De l'ensemble de ces études on peut conclure que les profils sont différents chez l'adulte et chez le nouveau-né. Chez le nouveau-né prématuré les mécanismes de contrôle de la fréquence cardiaque sont immatures, le sepsis se caractérise alors essentiellement par une prépondérance de la décomplexification du rythme cardiaque à laquelle s'associe des anomalies de structure et des instabilités à type de ralentissements cardiaques de courte durée. L'étude randomisée de Moorman

et al. suggère que la mise en œuvre de monitoring de la variabilité en pratique clinique peut chez le nouveau-né prématuré contribuer à diminuer la mortalité par infection. Les données chez l'adulte et le grand enfant sont encore peu nombreuses. Il semble que l'infection s'associe à une diminution de la variabilité globale prédominant sur les composants de basse fréquence (liés au baroréflexe) et de très basse fréquence avec souvent augmentation de la variabilité de haute fréquence, l'ensemble étant responsable d'une diminution du rapport LF/HF qui semble corrélée à la sévérité de l'infection. Selon l'étude d'Ahmad et al., ceci pourrait s'associer comme chez le nouveau-né à une décomplexification de la variabilité et à des altérations de la structure fractale de la VRC mais ces aspects ont été très peu étudiés chez l'adulte. Il est difficile de faire une interprétation physiopathologique précise de ces constatations mais il est vraisemblable que celles-ci traduisent un ensemble d'altérations des fonctionnements d'organe et des boucles réflexes notamment autonomiques (récepteurs, contrôles, effecteurs) qui pourraient être précoces et proportionnelles à la gravité du sepsis.

La valeur absolue et l'évolution des variables LF et LF/HF pourraient constituer des marqueurs pronostiques intéressants en cas de sepsis sévère. D'autres travaux sont cependant nécessaires pour permettre l'utilisation de la VRC en monitoring ou comme marqueur d'infection et de gravité car les études publiées sont souvent limitées en termes de paramètres de variabilité analysés et concernent des groupes de patients sélectionnés. Les travaux disponibles actuellement ne permettent pas de s'affranchir de toutes les limites des évaluations de VRC en pratique clinique.

Limites

La VRC est un paramètre qui présente une grande variabilité interindividuelle. Elle est le reflet du fonctionnement du système nerveux autonome et de nombreux autres systèmes connexes. La VRC peut être perturbée dans de nombreuses pathologies ou sous l'influence des traitements ce qui rend ce marqueur peu spécifique et d'interprétation physiopathologique souvent délicate. C'est par contre un marqueur sensible et précoce de dysfonctionnement d'organe dont la spécificité peut être augmentée si l'on tient compte du contexte clinique et de l'évolution dans le temps de la VRC.

La grande variabilité interindividuelle de la VRC rend parfois difficile voire inadaptée l'utilisation de seuils fixes exprimés en valeur absolue des paramètres étudiés. Il semble important de pouvoir mesurer à la fois les valeurs absolues et les évolutions relatives de VRC dans la perspective d'évaluation diagnostique ou pronostique.

Le problème des artefacts reste un facteur limitant des mesures de VRC. Dans la plupart des études les tracés font l'objet d'une validation visuelle et d'un nettoyage manuel ou

semi automatisé avant analyse ce qui n'est pas aisément réalisable en pratique clinique temps- réel. Ces artefacts (parasites, défaut de détection des ondes R, perte de tracé...) peuvent altérer les analyses. Il est par exemple montré que l'existence de bruit sur le signal peut diminuer la valeur de l'entropie échantillonnée et altérer les analyses fréquentielles diminuant ainsi la spécificité de l'analyse de VRC [35]. Il est également important de cibler les analyses sur des périodes stationnaires pour obtenir des résultats fiables et reproductibles. Il est toutefois vraisemblable que ces limites soient amenées à être moins importantes grâce au progrès actuels autour du traitement de plus en plus automatisé et fiable du signal.

Un autre challenge important à relever est celui de rendre les résultats des mesures exploitables par le clinicien car ceci est actuellement rendu difficile par la multiplicité des techniques d'analyse disponibles, par le manque de standardisation et par le mode un peu ésotérique d'expression des résultats. Ceci suppose par exemple de modifier le rendu des résultats d'analyse qui sont actuellement présentés en unités normalisées, en ms^2 , en valeurs d'indice... pour des expressions ayant une signification clinique (risque relatifs...).

Perspectives

Le principal intérêt des études de variabilité en matière de sepsis semble résider dans le diagnostic précoce des infections soit à partir de tracés réalisés en condition de stationnarité soit par analyse temps-réel en monitoring des paramètres d'intérêt. Dans l'état actuel des connaissances la VRC est un paramètre qui semble sensible mais de spécificité encore limitée. Le principal intérêt de la VRC est qu'elle constitue un marqueur non invasif, peu coûteux et précoce qui peut être recueilli en continu et qui est susceptible d'aider le clinicien à poser les indications d'utilisation d'autres biomarqueurs ou à mettre en place des stratégies ciblées. Les études futures devraient permettre d'améliorer les méthodes et la robustesse des mesures. Elles devraient également permettre d'améliorer leur valeur clinique par exemple par l'intermédiaire de création de variables composites ou de l'intégration de la VRC dans des scores diagnostiques évoluant en temps-réel.

Liens d'intérêts : P. Pladys, L. Vandenbroucke, A. Hernandez et A. Beuchée déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Mayr FB, Yende S, Angus DC (2014) Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 5:4–11
2. 1992) American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 20:864–74
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31:1250–6
4. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al (2014) Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 42:1749–55
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–96
6. Bravi A, Longtin A, Seely AJ (2011) Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. *Bio-med Eng Online* 10:90
7. Hamilton EF, Warrick PA (2013) New perspectives in electronic fetal surveillance. *J Perinat Med* 41:83–92
8. Prietsch V, Knoepke U, Obladen M (1994) Continuous monitoring of heart rate variability in preterm infants. *Early Hum Dev* 37:117–31
9. Chattapakorn N, Incharoen T, Kanlop N, et al (2007) Heart rate variability in myocardial infarction and heart failure. *Int J Cardiol* 120:289–96
10. Tiedman JK, Cohen RJ, Saul JP (1993) Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension* 21:236–47
11. Pal GK, Adithan C, Ananthanarayanan PH, et al (2013) Association of sympathovagal imbalance with cardiovascular risks in young prehypertensives. *Am J Cardiol* 112:1757–62
12. Huikuri HV, Stein PK (2013) Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis* 56:153–9
13. Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, et al (2014) The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris analgesia monitor: a pilot study. *J Clin Monit Comput* (in press)
14. Matchett G, Wood P (2014) General anesthesia suppresses normal heart rate variability in humans. *Chaos* 24:023129
15. Wodey E, Senhadji L, Pladys P, et al (2003) The relationship between expired concentration of sevoflurane and sympathovagal tone in children. *Anesth Analg* 97:377–82
16. Mialet-Marty T, Beuchee A, Ben Jmaa W, et al (2013) Possible predictors of cardiorespiratory events after immunization in preterm neonates. *Neonatology* 104:151–5
17. Altuve M, Carrault G, Beuchee A, et al (2011) On-line apnea-bradycardia detection using hidden semi-Markov models. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011:4374–7
18. Beuchee A, Carrault G, Bansard JY, et al (2009) Uncorrelated randomness of the heart rate is associated with sepsis in sick premature infants. *Neonatology* 96:109–14
19. Fairchild KD, Schelonka RL, Kaufman DA, et al (2013) Septicemia mortality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial. *Pediatr Res* 74:570–5
20. Griffin MP, Lake DE, Bissonette EA, et al (2005) Heart rate characteristics: novel physiologic markers to predict neonatal infection and death. *Pediatrics* 116:1070–4
21. Griffin MP, Lake DE, O'Shea TM, et al (2007) Heart rate characteristics and clinical signs in neonatal sepsis. *Pediatr Res* 61:222–7
22. Mooman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, et al (2011) Mortality reduction by heart rate characteristic monitoring in very low birth weight neonates: a randomized trial. *J Pediatr* 159:900–6e1
23. Ahmad S, Ramsay T, Huebsch L, et al (2009) Continuous multiparameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One* 4:e6642

24. Bravi A, Green G, Longtin A, et al (2012) Monitoring and identification of sepsis development through a composite measure of heart rate variability. *PLoS One* 7:e45666
25. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, et al (2001) Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med* 29:1380–5
26. Gunther A, Salzmann I, Nowack S, et al (2012) Heart rate variability — a potential early marker of sub-acute post-stroke infections. *Acta Neurol Scand* 126:189–96
27. Brown SM, Tate Q, Jones JP, et al (2013) Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study. *J Crit Care* 28:959–63
28. Brown SM, Tate MQ, Jones JP, et al (2014) Coefficient of Variation of Coarsely Sampled Heart Rate is Associated With Early Vasopressor Independence in Severe Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* (in press)
29. Papaioannou VE, Dragoumanis C, Theodorou V, et al (2009) Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein, interleukin 6, and 10 in patients with sepsis and septic shock. *J Crit Care* 24:625 e1–7
30. Tateishi Y, Oda S, Nakamura M, et al (2007) Depressed heart rate variability is associated with high IL-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Shock* 28:549–53
31. Yien HW, Hseu SS, Lee LC, et al (1997) Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit. *Crit Care Med* 25:258–66
32. Piepoli M, Garrard CS, Kontoyannis DA, et al (1995) Autonomic control of the heart and peripheral vessels in human septic shock. *Intensive Care Med* 21:112–9
33. Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, et al (2002) Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med* 9:661–70
34. Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al (2003) Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care* 18:156–63
35. Cao H, Lake DE, Griffin MP, et al (2004) Increased nonstationarity of neonatal heart rate before the clinical diagnosis of sepsis. *Ann Biomed Eng* 32:233–44