

REPONSE A L'AAP INSTITUTS & INITIATIVES 2025, PROPOSITION DE PROJET DE RECHERCHE DOCTORAL

Mesure du flux sanguin tissulaire périphérique : PERIFLOW

Titre du PRD : Développement d'un dispositif non invasif pour la mesure en continue du flux sanguin microcirculatoire périphérique utilisable en réanimation

Ecole doctorale envisagée : EDITE DE Paris (ED130)

Equipe encadrante :

Aspects ingénierie :

Sylvain Feruglio, MC HDR, sylvain.feruglio@lip6.fr
SU, LIP6 UMR CNRS 7606, équipe SYEL

Dan Istrate, PU, dan.istrate@utc.fr
UTC, BMBI UMR CNRS 7338, équipe C2MUST

Expertise sur les développements matériels et logiciels en lien avec les dispositifs de santé ; Accès à des technologies et techniques innovantes, particulièrement bien adaptées aux besoins exprimés, traitement du signal et développement de l'analyse.

Aspects médical et réglementaire :

Hafid Ait-Oufella, PUPH, PhD, MD.PhD,
hafid.aitoufella@inserm.fr

SU, APHP, Hôpital Saint Antoine, PARCC-HEGP Inserm U970, équipe "Immuno-metabolic mechanism of cardiovascular diseases"

Expertise clinique, validation des résultats (utilisateur final) ; Accès aux patients et certains outils de recueil et d'imagerie, complémentaires à ceux développés au LIP6 et à l'UTC.

Contexte

A. Généralités

Les infections graves sont l'une des principales raisons d'admission en réanimation et causent plus de cinq millions de décès chaque année dans le monde (Fleischmann et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016). Le sepsis se caractérise par une réponse inflammatoire de l'organisme à une infection, entraînant une dysfonction d'organe. Lorsque cette dysfonction met en péril le pronostic vital, on parle de choc septique (Ait-Oufella et al. Intensive Care Med. 2010). Les recommandations pour la prise en charge initiale du sepsis insistent sur l'importance d'une identification, d'une évaluation et d'un traitement à mettre en place au plus vite. Au cours des deux dernières décennies, diverses études ont légèrement amélioré le pronostic des patients septiques et ont surtout apporté un nouvel éclairage sur la physiopathologie du sepsis.

B. Anomalies microcirculatoires

La microcirculation est constituée d'un réseau de petits vaisseaux (<100µm) comprenant des artérioles, responsables du tonus vasculaire, des capillaires où se déroulent les échanges, et des veinules, lieux de la perméabilité vasculaire et des interactions leucocytaires. Lors du sepsis, la réponse inflammatoire systémique exagérée entraîne une dysfonction endothéliale, particulièrement au niveau microcirculatoire, se manifestant par une altération du tonus vasculaire, une activation de la coagulation et une augmentation des interactions leucocytaires et plaquettaires (Joffre et al. Am J Respir Crit Care Med. 2016). Ces anomalies compromettent le flux sanguin microcirculatoire, diminuent le transport d'oxygène et provoquent une hypoxie tissulaire, première étape du syndrome de défaillance multi-viscérale. À cette diminution de la perfusion microcirculatoire s'ajoute une hétérogénéité de la perfusion, principalement due à une dérégulation de la NO synthase endothéliale (eNOS) inducible. Cette expression anarchique de la eNOS inducible entraîne, selon le territoire vasculaire, un shunt pathologique par surproduction de NO, un médiateur puissamment vasodilatateur.

Ces anomalies microcirculatoires, observées lors du choc septique, ont été identifiées comme des facteurs de risque de mortalité indépendants de la pression artérielle ou du débit cardiaque (Hariri et al. Ann Intensive Care. 2019). En 2014, plusieurs experts européens ont d'ailleurs recommandé d'intégrer certains paramètres d'hypoperfusion dans la définition du choc (Rhodes et al. Intensive Care Med. 2014). Ces résultats soulignent la nécessité de développer, en complément de la surveillance des paramètres hémodynamiques globaux, des outils d'évaluation du flux sanguin microcirculatoire ou de son plus proche reflet, la perfusion tissulaire.

C. Evaluation de la perfusion tissulaire

L'évaluation précise de la perfusion tissulaire est un enjeu majeur en réanimation, afin de stratifier les patients en fonction de leur sévérité et potentiellement guider les traitements (Hariri et al. Ann Intensive Care. 2019). Longtemps dénigrée, l'analyse de la peau et des téguments est très informative au cours des états de choc. C'est

un organe facilement accessible et richement vascularisé de tel sorte que les anomalies microcirculatoires locales peuvent être facilement mises en évidence par des modifications de la température et/ou de la couleur cutanée. Ainsi, plusieurs outils cliniques basés sur l'évaluation de la peau ont été développés et validés en réanimation, notamment par l'équipe du Pr Ait-Oufella pour estimer la perfusion tissulaire. Le score (semi-quantitatif) de marbrures, basé sur l'extension de la coloration violacée de la peau autour des genoux, a été identifié comme un facteur pronostique très puissant au cours du choc septique et également cardiogénique (Ait-Oufella et al. Intensive Care Med. 2011). Le temps de recoloration cutanée (TRC) mesure le temps nécessaire à la peau pour se recolorer, après l'application d'une pression sur un tissu mou (généralement au niveau de l'index ou du genou). Le TRC est également un paramètre quantitatif associé aux défaillances d'organes et très prédictif du devenir des patients en réanimation (Ait-Oufella et al. Intensive Care Med. 2014). Le TRC, mesuré au niveau de l'index, est de plus un paramètre dynamique très intéressant qui varie rapidement lors des interventions thérapeutiques (Raia et al. Ann Intensive Care. 2022). Malheureusement, la reproductibilité de la mesure n'est pas parfaite et surtout il s'agit d'une mesure discontinue qui nécessite une manœuvre (la pression cutanée) et un chronomètre.

Objectif scientifique

L'objectif du projet PERIFLOW est de développer un dispositif intelligent non invasif permettant de mesurer en continue le flux sanguin microcirculatoire au niveau de l'index utilisable en réanimation.

Il s'agira de :

- Développer un dispositif spécifique, basé sur des techniques opto-électroniques, qui soit non-invasif, très peu encombrant, performant et facile d'emploi.
- Etablir une base de données, qui fera suite à différentes expérimentations.
- Construire des algorithmiques qui pourront aller jusqu'à proposer une nouvelle métrique pour le praticien hospitalier et offrir une prédiction sur l'état à venir du patient.
- Proposer une preuve de concept et un nouveau protocole de diagnostic.

Justification de l'approche scientifique

Au cours des états de choc, de nombreux travaux du Pr Ait-Oufella et d'autres, à partir d'outils cliniques semi-quantitatifs comme le TRC, ont confirmé la relation qui existe entre les anomalies de perfusion périphérique et les défaillances d'organes d'une part et le pronostic vital d'autre part. Plus récemment, en utilisant un capteur à Laser Doppler, utilisé dans le cadre de la recherche (PeriFlux System 5000; Perimed, Jarfalla, Sweden), l'équipe du Pr Ait-Oufella a montré une corrélation très forte entre le TRC et le flux sanguin microcirculatoire au niveau de l'Index ($R^2=0,89$, $P<0.001$) (Morin et al. Crit Care. 2025).

Adéquation à l'appel IUIS

PERIFLOW est un projet ambitieux qui réunit cliniciens-chercheurs et ingénieurs-chercheurs autour d'un problème de santé majeur, l'état de choc source de morbi-mortalité importante. Ce projet réunit les compétences complémentaires de cliniciens-chercheurs, avec une expertise reconnue au niveau internationale sur l'évaluation de la perfusion tissulaire, et des ingénieurs-chercheurs, avec un savoir-faire sur le développement de systèmes embarqués intelligents, en particulier pour des applications dans le domaine biomédical (dont la mesure de signaux physiologiques et le traitement du signal et des données associées) (Mainard et al. Sensors. 2022, Benchekroun et al. Com Computer and Information Scien. 2023).

Profil souhaité du candidat : Etudiant d'école d'ingénieur ou master en Ingénierie pour la santé, physique appliquée, sciences de l'ingénieur ou EEA.

Compétences requises :

- Compétences solides en électronique et programmation.
- Bonnes bases en mathématiques et calculs statistiques pour l'intelligence artificiel.
- Notions en optique, mécanique et modélisation multiphysique.
- Expérience dans la réalisation d'un PCB et en impression 3D.
- Gout prononcé pour l'expérimentation et sa mise en œuvre.
- Intérêt pour l'ingénierie biomédicale et le travail en équipe.
- Rigoureux et sens critique.
- Bonnes capacités rédactionnelles et oratoires.
- Bonne compréhension orale et écrite de l'anglais technique.