



HAL
open science

Appréciation de la volémie chez les chiens en état critique : utilisation diagnostique, pronostique et de suivi thérapeutique du rapport échographique veine cave caudale sur aorte

Julie Combet-Curt

► To cite this version:

Julie Combet-Curt. Appréciation de la volémie chez les chiens en état critique : utilisation diagnostique, pronostique et de suivi thérapeutique du rapport échographique veine cave caudale sur aorte. Médecine vétérinaire et santé animale. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10118 . tel-04579077

HAL Id: tel-04579077

<https://theses.hal.science/tel-04579077v1>

Submitted on 17 May 2024

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

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



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

École Doctorale N°205
École Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Discipline : Sciences de la vie et de la santé

Soutenue publiquement le 27/06/2023, par :

Julie Combet-Curt

Appréciation de la volémie chez les chiens en état critique : utilisation diagnostique, pronostique et de suivi thérapeutique du rapport échographique veine cave caudale sur aorte

Devant le jury composé de :

CONSTANTIN Jean Michel, PU-PH, Université AP-HP-Sorbonne

Rapporteur

VERWAERDE Patrick, Professeur, École Nationale vétérinaire Maisons-Alfort

Rapporteur

ROUX Françoise, Professeure, ONIRIS

Rapportrice

ROGER Claire, PU-PH, Université de Montpellier

Présidente

ALLAOUCHICHE Bernard, PU-PH, Université Lyon 1

Examineur

POUZOT-NEVORET Céline, Professeure, VetAgro Sup

Directrice de thèse

BARTHELEMY Anthony, DMV, Clinique vétérinaire HOPIA

Directeur de thèse

BONNET-GARIN Jeanne-Marie, Professeure, VetAgro Sup

Directrice de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

RESUME

L'échographie au chevet du patient et l'évaluation des variables dimensionnelles de la veine cave caudale pour évaluer le statut volémique chez le chien présentent un intérêt grandissant en médecine vétérinaire. A travers ce travail, nous décrivons un protocole de mesure échographique du rapport veine cave caudale (*caudal vena cava (CVC)*), sur aorte (CVC: Ao), permettant de s'affranchir de la variabilité de taille et de poids de nos patients.

Nous avons tout d'abord établi dans ce travail un intervalle de référence de 0,93-1,32 pour le rapport CVC: Ao chez le chien sain.

L'utilisation du rapport CVC: Ao est premièrement étudiée chez le chien présenté en insuffisance circulatoire. La valeur du rapport CVC: Ao est inférieure aux valeurs de référence décrites et augmente avec l'administration de solutés de perfusion. Ce rapport échographique semble avoir un intérêt dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'insuffisance circulatoire chez le chien.

Le rapport CVC: Ao est ensuite étudié dans un groupe de chiens présentant une insuffisance rénale aiguë avec indication de prise en charge par une technique d'épuration extrarénale. Le rapport CVC: Ao n'est pas significativement augmenté chez les chiens présentant des signes de surcharge volémique. Le rapport CVC: Ao diminue de manière significative après séance d'épuration extra-rénale. Le rapport CVC: Ao semble cependant avoir un intérêt moindre dans l'évaluation des statuts hypervolémiques. Ces résultats invitent à la précaution, et devraient être confirmés par de futures études considérant le petit échantillon étudié ici.

Ce rapport échographique est un indice de la macrocirculation. En état critique, l'incohérence hémodynamique entre la macro- et la microcirculation est d'une grande importance et peu étudiée en médecine vétérinaire. Ce travail permet également de valider la faisabilité de l'étude de la microcirculation avec le dispositif de caméra Sidestream Dark Field (SDF) dans la région sublinguale chez des chiens sains en vue d'étudier ultérieurement les altérations hémodynamiques systémiques et de perfusion d'organe dans différentes situations pathologiques.

MOTS CLES

Statut volémique, Chien, Échographie, Macrocirculation, Microcirculation, Veine cave caudale, Hypovolémie, Surcharge volémique

SUMMARY

Bedside ultrasonography and the evaluation of dimensional variables of the caudal vena cava to assess volemic status in dogs are of growing interest in veterinary medicine. In this work, we describe a protocol for the ultrasound measurement of the caudal vena cava to aorta ratio (CVC: Ao), which allows us to overcome the variability in the size and weight of our patients. In this work, we first established a reference range of 0,93-1,32 for the CVC: Ao ratio in healthy dogs.

The use of the CVC: Ao ratio was first studied in the dog presented with circulatory shock. The value of the CVC: Ao ratio was lower than the reference values described and increased with infusion of IV fluids. This ultrasound ratio seems to be of interest in the diagnostic and therapeutic management of circulatory shock in dogs.

The CVC: Ao ratio was then studied in a group of dogs with acute kidney injury managed with extracorporeal renal replacement therapy (ERRT). The CVC: Ao ratio is not significantly increased in dogs with signs of fluid overload. The CVC: Ao ratio decreases significantly after RRT sessions. The CVC: Ao ratio, however, appears to be of lesser value in the evaluation of hypervolemic status. These results call for caution and should be confirmed by future studies considering the small sample studied here.

This ultrasound ratio is an index of the macrocirculation. In critical condition, the hemodynamic incoherence between the macro- and microcirculation is of great importance, and little studied in veterinary medicine. This work also validated the feasibility of studying the microcirculation with the Sidestream Dark Field (SDF) camera device in the sublingual region in healthy dogs in order to later study systemic hemodynamic and organ perfusion alterations in different pathological situations.

KEY WORDS

Volume status, Dog, Ultrasound, Macrocirculation, Microcirculation, Cauda vena cava, Hypovolemia, Fluid overload

Ce travail a été réalisé,

- au sein de l'équipe APCSe : Agressions Pulmonaires et Circulatoires dans le sepsis
- au sein de l'unité SIAMU : Soins Intensifs – Anesthésiologie – Médecine d'Urgence

A VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon, Université de Lyon, Marcy l'Etoile, FRANCE.

The logo for SIAMU, featuring the word "SIAMU" in a blue, cursive script font. A thick yellow horizontal line is positioned directly beneath the text.The logo for APCSe, consisting of the letters "APCSe" in a red, outlined, sans-serif font. A small red starburst icon is located to the upper right of the letter "e".

**Agressions Pulmonaires et Circulatoires
dans le Sepsis**



VetAgro Sup
Campus Vétérinaire de Lyon

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier **la Professeure Jeanne-Marie Bonnet-Garin** pour l'encadrement de cette thèse ces quatre dernières années, avec disponibilité, bienveillance et une passion intacte et communicative pour la recherche. Merci pour votre gentillesse, vos précieux conseils tout au long de ce travail. Vous allez manquer à l'équipe de recherche et l'établissement mais je vous souhaite le meilleur pour la suite !

Je remercie tout particulièrement **Céline**. Merci pour son soutien sans faille ces dernières années, sa disponibilité, son aide, ses encouragements. Ce travail n'aurait pas vu le jour sans cela.

Un grand merci également à **Bart**, pour l'idée du sujet de ce projet de recherche, pour son encadrement pendant les années SIAMU et après.

Je remercie le **Professeur Bernard Allaouchiche** pour son accueil dans l'équipe, son soutien et son intérêt pour ce projet de recherche ainsi que ses idées et remarques toujours pertinentes.

Je remercie également le **Professeur Jean-Yves Lefrant** et le **Professeur Marc Leone** pour leur participation à mes comités de suivi individuel de thèse, leur disponibilité, leur intérêt sincère, remarques et conseils qui ont permis d'élever de travail.

Je remercie les **membres jury et rapporteurs** pour s'être rendus disponibles et avoir accepté d'évaluer ce travail et de prendre part au jury.

Je remercie également **Mathieu**, pour sa grande disponibilité et son aide si précieuse pour mes questions de statistiques.

Je tenais à remercier **toute l'équipe du SIAMU**, pour leur soutien et leur aide, pour me supporter au quotidien, on ne pourrait rêver d'une meilleure « team » !

Je remercie **mes amis de l'école et d'ailleurs** (dont je ne prendrais pas le risque de dresser une liste exhaustive), pour m'avoir accompagnée, soutenue, d'une manière ou d'une autre pendant tout ce parcours. Le temps passe plus vite et la vie est plus jolie quand on est bien accompagnée.

Enfin, et surtout je remercie du fond du cœur mes parents, ma sœur, ma famille pour leur soutien et leur amour inconditionnels dans tout mon parcours. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail, l'aboutissement de leurs efforts. Et promis ... j'ai bientôt fini !

**APPRECIATION DE LA VOLEMIE CHEZ
LES CHIENS EN ETAT CRITIQUE :
UTILISATION DIAGNOSTIQUE,
PRONOSTIQUE ET DE SUIVI
THERAPEUTIQUE DU RAPPORT
ECHOGRAPHIQUE VEINE CAVE
CAUDALE SUR AORTE**

TABLES DES MATIERES

RESUME.....	5
SUMMARY.....	7
REMERCIEMENTS.....	11
TABLES DES MATIERES.....	15
LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES TABLEAUX.....	23
LISTE DES ABREVIATIONS.....	25
INTRODUCTION.....	27
PARTIE 1 : VOLEMIE CHEZ LE CHIEN SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....	29
I. Volémie : définitions et physiologie.....	31
1. Macrocirculation.....	32
A) Notions d'hémodynamique.....	32
(a) Répartition du volume sanguin.....	32
(b) Capacitance du système veineux.....	32
(c) Précharge dépendance.....	38
B) Réflexions pour le clinicien.....	39
2. Microcirculation.....	40
A) Principe de Starling.....	40
B) Implications cliniques.....	43
(a) Réanimation liquidienne.....	43
(b) Surcharge volémique.....	44
C) Altérations de la microcirculation.....	45
3. Hypovolémie.....	46
A) Définition.....	46
B) Causes et types de choc.....	46
C) Reconnaissance clinique et limites.....	47
4. Hypervolémie.....	50
A) Définition.....	50
B) Causes de surcharge volémique.....	51
(a) Gravité de la maladie.....	51
(b) Insuffisance rénale aiguë.....	52
(c) Insuffisance cardiaque.....	53
C) Reconnaissance clinique et limites.....	54
II. Modalités d'évaluation de la macrocirculation.....	55
1. Paraclinique.....	55
A) Pression artérielle et index de choc.....	55
B) Diurèse.....	56
C) Pression veineuse centrale.....	57
2. Biomarqueurs sanguins.....	58
A) Lactatémie.....	58
B) Peptides natriurétiques.....	59
3. Échographie.....	59
A) Échographie cardiaque.....	60
(a) Débit cardiaque.....	60
(b) Cavités cardiaques.....	60
(c) Aire et diamètre ventriculaires gauche de fin de diastole.....	62
B) Échographie pulmonaire.....	62
C) Échographie : recherche d'épanchement.....	64
D) Échographie de la veine cave caudale.....	65
(a) Techniques.....	65
(b) CVC et déplétion volémique chez le chien.....	68

(c) CVC et surcharge volémique	69
4. Autres : Variation de pression pulsée, pression systolique et volume d'éjection systolique.....	70
5. Synthèse et perspectives.....	71
III. Modalités d'évaluation de la microcirculation	72
1. Techniques d'évaluation	72
A) Vidéomicroscopie.....	72
(a) Concept.....	72
(b) Analyse semi quantitative de la microcirculation	73
(c) En médecine vétérinaire	73
B) Thermographie infrarouge.....	74
(a) Concept.....	74
(b) Limites	74
(c) Utilisation en médecine vétérinaire	75
C) Photopléthysmographie	76
(a) Concept.....	76
(b) Pulsoxymétrie et index de perfusion périphérique	76
(c) Photopléthysmographie urétrale.....	77
2. Synthèse et perspectives.....	77
PARTIE 2 : ÉTUDE EXPERIMENTALE	79
I. Microcirculation	81
1. Évaluation de l'impact du don de sang sur la perfusion tissulaire et la microcirculation sublinguale chez le chien : Une étude pilote.....	81
A) Introduction	81
B) Matériels et méthodes.....	82
(a) Animaux	83
(b) Protocole de sédation.....	83
(c) Protocole de don du sang et de l'étude.....	84
(d) Paramètres de macrocirculation	84
(e) Mesure de lactatémie.....	85
(f) Protocole d'évaluation de la microcirculation sublinguale.....	85
(g) Analyse des vidéos de microcirculation sublinguale	86
C) Analyses statistiques	87
D) Résultats	88
(a) Données épidémiologiques.....	88
(b) Protocole de don du sang.....	88
(c) Paramètres de macrocirculation	88
(d) Faisabilité de l'évaluation de la microcirculation sublinguale.....	92
(e) Perfusion tissulaire et microcirculation sublinguale	93
E) Discussion	95
II. Macrocirculation : évaluation du rapport échographique CVC: Ao	103
1. Établissement de l'intervalle de référence du rapport veine cave caudale sur aorte chez le chien sain	103
A) Introduction	103
B) Matériel et méthodes	104
(a) Animaux	104
(b) Protocole échographique	105
(c) Protocole de l'étude.....	107
(i) Étude préliminaire	107
(ii) Étude principale	107
C) Analyses statistiques	108
D) Résultats	109
(a) Étude préliminaire	109
(b) Étude principale.....	109
E) Discussion	114
2. Étude de la mesure du rapport CVC: Ao lors de réanimation de choc circulatoire chez le chien	119
A) Introduction	119
B) Matériel et méthodes	121
(a) Animaux	121

(b)	Protocole de l'étude.....	122
C)	Analyses statistiques	125
D)	Résultats	126
(a)	Animaux	126
(b)	Motif de consultation et étiologie du choc	126
(c)	Paramètres hémodynamiques et de perfusion	127
(d)	Mesures échographiques	128
(e)	Association entre le rapport CVC:Ao et le lactate sanguin	130
(f)	Devenir	130
E)	Discussion	130
3.	Étude de la mesure du rapport CVC:Ao chez le chien présentant une insuffisance rénale aiguë	137
A)	Introduction	137
B)	Matériel et méthodes	138
(a)	Animaux	138
(b)	Définitions	139
(c)	Protocole d'étude.....	139
C)	Analyses statistiques	140
D)	Résultats	141
(a)	Animaux	141
(b)	Diagnostic et devenir.....	141
(c)	Séances d'EER	142
(d)	Données cliniques et paracliniques	142
(e)	Signes de surcharge volémique	144
(f)	Données échographiques	145
E)	Discussion	148
	CONCLUSION	153
	REFERENCES	155
	ANNEXES.....	177
I.	Annexe 1	177
II.	Annexe 2	187
III.	Annexe 3	203

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : schéma de la répartition de l'eau corporelle dans les différents compartiments hydriques de l'organisme d'après (Wellman, et al.,2012)	31
Figure 2 : Courbe de pression - volume d'une veine (en bleu) et d'une artère (en rouge) (d'après Boron et Boualpep, 2017).	33
Figure 3 : Représentation selon une courbe de pression – volume, des volumes veineux contraint et non contraint, d'après (Spiegel, 2016)	34
Figure 4 : Modèle montrant la relation entre le volume contraint, non contraint et la pression atriale droite comme déterminants du retour veineux d'après (Spiegel, 2016). RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique moyenne	34
Figure 5 : Arbre des interactions mettant en lien les différents facteurs influençant la quantité d'oxygène délivrée aux tissus. DO_2 , quantité d'oxygène délivrée aux tissus ; CaO_2 , contenu artériel en oxygène ; SaO_2 , saturation de l'hémoglobine artérielle en oxygène ; PaO_2 , pression partielle artérielle en oxygène	35
Figure 6 : A) Hypovolémie caractérisée par une diminution du volume contraint et de la PRSm ; B) restauration du volume contraint et de la PRSm par administration de fluides, d'après (Spiegel, 2016). RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique moyenne	36
Figure 7 : Schématisation du rôle de la vasoconstriction veineuse (flèches violettes) dans le rétablissement du volume contraint et de la PRSm d'après (Spiegel, 2016). RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique	37
Figure 8 : Représentation graphique des relations entre RV, PRSm et P_{AD} , d'après (Cherpanath et al., 2013). P_{AD} , Pression atriale droite ; RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique	37
Figure 9 : Courbe de Frank-Starling : relation entre débit cardiaque et précharge. A) Patient précharge dépendant ; B) Patient non précharge dépendant, d'après (de Keijzer et Scheeren, 2021).....	39
Figure 10: Schéma du principe de Starling sur les échanges de fluides au travers de la paroi d'un capillaire d'après (Levick et Michel, 2010). P, pression hydrostatique ; π , pression oncotique ; i, interstitielle ; c, capillaire	41
Figure 11 : Schéma d'un lit capillaire avec son extrémité artérielle et veineuse mettant en avant le différentiel de pression hydrostatiques (P) et oncotique (π) en faveur d'une filtration ou d'une réabsorption d'après (Levick et Michel, 2010)	41
Figure 12 : Principe de Starling révisé avec mise en évidence du rôle du glycocalyx et de l'espace sous-glycocalyx (sg) dans les échanges de fluides au travers d'une membrane capillaire, d'après (Levick et Michel, 2010). P, pression hydrostatique ; π , pression oncotique ; i, interstitielle ; c, capillaire	42
Figure 13 : Schéma d'un lit capillaire avec son extrémité artérielle et veineuse illustrant le principe de non-absorption tout le long d'un lit capillaire, selon le principe révisé de Starling, d'après (Levick et Michel, 2010)	43
Figure 14 : Schéma d'une coupe échocardiographique parasternale droite petit axe : à gauche un animal euvoémique, à droite un chien en hypovolémie : diminution de taille de la cavité du ventricule gauche et pseudo-hypertrophie de la paroi du ventricule gauche (VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit).....	61

Figure 15 : Schéma d'une coupe échocardiographique parasternale basale droite petit axe permettant la mesure du rapport atrium gauche sur aorte, les deux flèches blanches montrant la mesure du diamètre de chaque chambre.....	61
Figure 16 : Courbes de Frank-Starling (verte) et Marik-Phillips (bleue).....	63
Figure 17 : Image échographique du thorax mettant en évidence la présence de plusieurs lignes B, dont une est mise en avant par un triangle pointillé rouge sur l'image de droite (Crédit photo : service urgences et soins intensifs SIAMU, VetAgro Sup)	64
Figure 18 : Image échographique thoracique mettant en évidence un épanchement pleural en grande quantité (*). C, cœur ; F, foie ; flèches orange : diaphragme (Crédit photo : service urgences et soins intensifs SIAMU, VetAgro Sup).....	65
Figure 19 : Courbe de pression artérielle d'un patient mécaniquement ventilé mettant en évidence les variations de pression pulsée, de volume d'éjection systolique et de pression artérielle d'après (Boysen et Gommeren, 2021). PAS, pression artérielle systolique ; V_{PAS} , variation de pression artérielle systolique ; PP_{max} , pression pulsée maximale ; PP_{min} , pression pulsée minimale ; VES_{max} , volume d'éjection systolique maximum ; VES_{min} , volume d'éjection systolique minimum.	70
Figure 20 : Protocole de l'étude.....	83
Figure 21 : Évolution des paramètres macrocirculatoires après le don de sang (A : avant le don de sang, B : après le don de sang. Bpm, battements par minute ; DAP, pression artérielle diastolique ; HR, fréquence cardiaque ; MAP, pression artérielle moyenne ; SAP, pression artérielle systolique ; SI, indice de choc).	91
Figure 22 : Comparaison de la lactatémie avant (A) et après (B) le don de sang.	93
Figure 23 : Évolution des paramètres de la microcirculation sublinguale après un don de sang (A : avant le don de sang, B : après le don de sang ; AU, unités arbitraires ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; MFI, indice de flux microvasculaire ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; small, vaisseaux de diamètre < 20 μ m.	94
Figure 24: Protocole échographique : A, le chien est positionné en décubitus latéral droit et de l'alcool est appliqué sur la zone au-dessus du rein gauche qui correspond à la vue spléno-rénale obtenue par la procédure AFAST ; B, visualisation d'une vue sagittale du rein gauche (flèche blanche) ; C, la sonde est déplacée caudalement puis orientée dorsalement pour permettre l'identification de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC) en vue longitudinale (flèche blanche) ; D, la sonde est déplacée de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre pour obtenir une vue transversale de la CVC et de l'Ao, avec évaluation visuelle des meilleures sections transversales des deux vaisseaux (flèche blanche).....	106
Figure 25: A, vue transversale de la partie caudale du rein gauche, de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC) obtenue par la procédure ; B, mesures perpendiculaires des diamètres de l'Ao et de la CVC.	107
Figure 26: Diagrammes de dispersion des mesures des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et du rapport CVC:Ao en fonction de l'âge (A) et de la fréquence respiratoire (B).	111
Figure 27: Graphique Bland-Altman des différences entre les mesures des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et le rapport CVC:Ao et la moyenne pour les deux opérateurs.	113

Figure 28: Tracé Bland-Altman des différences entre les deux opérateurs pour les mesures des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et du rapport CVC:Ao et leur moyenne.	113
Figure 29: Protocole de l'étude.....	122
Figure 30: Protocole échographique : A) le chien a été placé en décubitus latéral droit. De l'alcool a été utilisé comme couche de contact dans la région du rein gauche. La sonde est placée longitudinalement pour permettre la visualisation du rein gauche, puis déplacée dorsalement et caudalement pour visualiser B) les vues sagittales CVC et Ao. C) La sonde est ensuite tournée de 90° pour permettre D) la visualisation des vues transversales des deux vaisseaux.....	124
Figure 31 : Mesures du rapport CVC:Ao : A) Vues transversales de la CVC et de l'Ao. B) Pour chaque vaisseau, deux diamètres perpendiculaires sont mesurés.....	124
Figure 32: Diagrammes en boîte et moustaches des changements du diamètre de la CVC, du diamètre de l'Ao et du rapport CVC:Ao avant et après le bolus de fluide. Le point au-dessus du box plot du rapport CVC:Ao avant bolus est une valeur extrême. *P < 0,05	129
Figure 33: Évolution individuelle dans les diamètres de la CVC, de l'Ao et du rapport CVC:Ao avant (before) et après (after) bolus de fluides.....	129
Figure 34 : Diagrammes en boîte et moustaches des changements de diurèse avant (A) et après (B) séance d'EER	143
Figure 35 : Diagrammes en boîte et moustaches des changements du rapport CVC:Ao avant (A) et après (B) séance d'EER, toute séance confondue. * P < 0,05	147
Figure 36 : Diagrammes en boîte et moustaches du rapport CVC:Ao chez les chiens avec une diurèse normale (ND) et les chiens oligo-anuriques (OA).....	147
Figure 37: Corrélation de Pearson entre le volume d'UF soustrait pendant la séance et la variation du rapport CVC:Ao avant et après EER	148

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les classes de choc hémorragique selon l'ATLS (Gutierrez et al., 2004)	49
Tableau 2 : Score de statut mental d'après le score APPLE, d'après (Hayes et al., 2010)	50
Tableau 3 : Comparaison des paramètres de l'étude avant et après le don de sang. Bpm, battements par minute ; PAD, pression artérielle diastolique ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; FC, fréquence cardiaque ; PAM, pression artérielle moyenne ; MFI, indice de flux microvasculaire ; NA, non applicable (les comparaisons n'ont pas pu être faites en raison de la présence de données manquantes) ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; PAS, pression artérielle systolique ; small, vaisseaux avec un diamètre < 20 µm ; SpO ₂ , saturation périphérique en oxygène.....	89
Tableau 4 : Résultats des modèles mixtes linéaires calculés pour les comparaisons des paramètres de l'étude avant et après le don de sang. Bpm, battements par minute ; CI, intervalle de confiance ; PAD, pression artérielle diastolique ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; FC, fréquence cardiaque ; PAM, pression artérielle moyenne ; MFI, indice de flux microvasculaire ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; PAS, pression artérielle systolique ; IS, indice de choc ; small, vaisseaux de diamètre < 20 µm	90
Tableau 5 : Tableaux de contingence des scores attribués à chaque critère du "Score de qualité de l'image de la microcirculation" (MIQS)	92
Tableau 6 : Association entre les paramètres de la microcirculation sublinguale et le volume prélevé lors du don de sang. AU, unité arbitraire ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; MFI, indice de flux microvasculaire ; n, nombre de vaisseaux ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; small, vaisseaux avec un diamètre < 20 µm	95
Tableau 7 : Intervalle de référence des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et rapport CVC:Ao et leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) associé chez 60 chiens sains non sédatis.	110
Tableau 8: Coefficients de détermination de Pearson ou de Spearman (r) des corrélations entre l'âge, le poids, les paramètres de l'examen clinique et les diamètres de l'Ao et de la CVC et le rapport CVC:Ao.	111
Tableau 9: Médiane (intervalle) des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et rapport CVC:Ao obtenus par les deux opérateurs avec 2 mesures séparées.....	112
Tableau 10: Médianes et interquartiles pour toutes les variables quantitatives. CVC : veine cave caudale ; cm : centimètre ; Ao : aorte ; mmol/L (millimoles par litre) ; FC : fréquence cardiaque ; bpm : battements par minute ; FR : fréquence respiratoire (en respirations par minute) ; TRC : temps de remplissage capillaire ; sec : seconde	127
Tableau 11: Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%),.....	128
Tableau 12 : Médianes et intervalles interquartiles pour toutes les variables quantitatives cliniques et paracliniques.	142
Tableau 13: Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%), Type de modèle : variable de réponse ~ période de temps + (1 individu)	142
Tableau 14: Détails des signes cliniques et échographiques des 5 chiens en surcharge volémique à l'admission (Ep = épanchement).....	144

Tableau 15 : Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%). Type de modèle : variable de réponse ~ présence de signes de surcharge + poids	145
Tableau 16: Médianes et intervalles interquartiles pour toutes les variables échographiques,	145
Tableau 17: : Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%), Type de modèle : variable de réponse ~ période de temps + (1 individu)	146

LISTE DES ABREVIATIONS

ANP	<i>Atrial natriuretic peptide</i> - peptide natriurétique atrial
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i> - peptide natriurétique cérébral
Ao	Aorte, diamètre aortique
CaO₂	Contenu artériel en oxygène
CVC	Veine cave caudale (<i>caudal vena cava</i>), diamètre de la veine cave caudale
CVC:Ao	Rapport veine cave caudale sur aorte
CVP	<i>Central venous pressure</i> – pression veineuse centrale
CVVHDF	<i>Continous veno-venous hemodiafiltration</i>
DB	Score de Backer
DBsmall	Score de Backer petits vaisseaux
D_{O2}	Quantité d’oxygène délivrée aux tissus
EER	Épuration extra-rénale
EVLW	<i>Extravascular lung water</i> - eau pulmonaire extra-vasculaire
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fréquence respiratoire
HI	Indice d’hétérogénéité
IVC	Veine cave inférieure (<i>inferior vena cava</i>)
IRA	Insuffisance rénale aigue
IS	Indice de choc (<i>shock</i>)
MFI	Indice de flux microcirculatoire
MIQS	Score de qualité des images de microcirculation
OPS	<i>Orthogonal polarization spectral</i>
Pa_{O2}	Pression partielle artérielle en oxygène
PAD	Pression artérielle diastolique
P_{AD}	Pression atriale droite
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
POCUS	<i>Point-of-care ultrasound</i>
PP_{max}	Pression pulsée maximale
PP_{min}	Pression pulsée minimale

PPV	Proportion de vaisseaux perfusés
PPV_{small}	Proportion de petits vaisseaux perfusés
PRSm	Pression de remplissage systémique moyenne
P_c	Pression hydrostatique capillaire
P_i	Pression hydrostatique interstitielle
P_{sg}	Pression hydrostatique de l'espace sous glycocalyx
Π_c	Pression oncotique capillaire
Π_i	Pression oncotique interstitielle
Π_{sg}	Pression oncotique de l'espace sous glycocalyx
RV	Retour veineux
R_v	Résistance vasculaire
SDF	<i>Sidestream dark field</i>
Sa_{o2}	Saturation de l'hémoglobine artérielle en oxygène
TRC	Temps de remplissage capillaire
VES	Volume d'éjection systolique

INTRODUCTION

La volémie est définie par le volume sanguin circulant, qui peut être diminué, normal ou encore augmenté. Nous parlerons alors respectivement d'hypovolémie, d'euvolémie ou d'hypervolémie.

Chez l'homme (Kulemann *et al.*, 2013; Thacker *et al.*, 2016) ou l'animal (Cavanagh *et al.*, 2016) une administration insuffisante ou excessive de fluide est associée avec une augmentation de la morbidité et mortalité. Ainsi, l'évaluation du statut volémique est primordiale dans la mise en place d'une réanimation efficace. Cette évaluation est de prime abord réalisée sur la base de marqueurs macrocirculatoires. Nous verrons cependant le rôle et l'importance de la microcirculation dans l'état de choc circulatoire, et comment son évaluation est primordiale pour en faire une cible thérapeutique pertinente.

L'échographie fait partie des techniques développées pour l'évaluation du statut volémique. La mesure du diamètre de la veine cave inférieure, indicateur de précharge et de pression atriale droite, est largement utilisée en médecine humaine comme indicateur de volémie et de réponse à l'administration de fluides (Jalil et Cavallazzi, 2018). Pour se soustraire des fortes variations de taille et de poids des patients, la médecine vétérinaire se rapproche de la médecine pédiatrique où l'utilisation de la mesure de la veine cave se fait en rapport avec celle de l'aorte (Ng *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2018). Inspirée de protocoles de mesures établis en médecine humaine, la description de la mesure échographique du rapport veine cave caudale (CVC) sur aorte (Ao, CVC:Ao) a permis de valider un protocole non invasif, réalisable au chevet du patient et ayant une faible variabilité inter- et intra-opérateur (Cambournac *et al.*, 2018).

Ce travail débute par une synthèse bibliographique des modifications de la volémie rencontrées chez le chien, détaillant les bases physiologiques, l'aspect clinique et les techniques d'évaluation. Faisant suite à l'exégèse de la littérature, la partie expérimentale détaille en premier lieu l'obtention une section axée sur la microcirculation avec une étude d'une technique de vidéomicroscopie sublinguale chez le chien. La deuxième section axée sur la macrocirculation décrira l'obtention d'un intervalle de valeurs de référence du rapport VCC:Ao chez le chien sain. L'étude du rapport échographique sera ensuite détaillée dans différentes situations et modèles cliniques : le choc hypovolémique et l'hypervolémie, représentée par l'insuffisance rénale aiguë.

PARTIE 1 : VOLEMIE CHEZ LE CHIEN
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Volémie : définitions et physiologie

Le terme hémodynamique est l'étude des lois régissant la circulation sanguine et s'intéresse donc au « contenant », à savoir les vaisseaux, et au « contenu », le sang (Boron et Boulpaep, 2017).

La volémie se définit comme le volume sanguin total présent dans les vaisseaux sanguins. Le volume sanguin est estimé à 90 mL/kg chez le chien (Kunugiyama *et al.*, 1989 ; Milnor and Bertrand, 1958). Il est composé du volume plasmatique et du volume globulaire contenant les éléments figurés (lignées cellulaires blanche, érythrocytaire et plaquettaire). La volémie peut être normale, diminuée ou augmentée. On parlera alors d'euvolémie, d'hypovolémie et d'hypermolémie, respectivement. Nous verrons que lorsque l'hypovolémie est étudiée, il est possible de la caractériser en variation absolue ou relative en relation avec les changements observés du volume vasculaire.

La part de l'eau dans l'organisme représente 60 % du poids corporel. Elle se répartit dans les compartiments intracellulaires pour 40 % et extracellulaire pour 20 %. Dans ce compartiment extracellulaire, 15 % se retrouvent dans l'interstitium et enfin 5 % dans le compartiment intravasculaire (Figure 1).

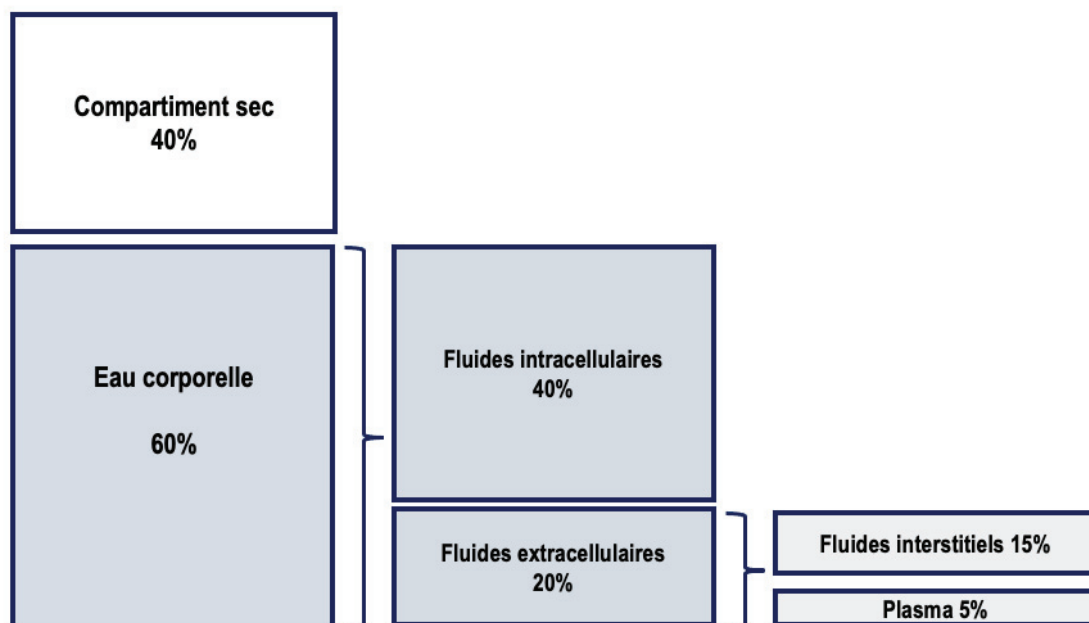


Figure 1 : schéma de la répartition de l'eau corporelle dans les différents compartiments hydriques de l'organisme d'après (Wellman, *et al.*, 2012)

Dans le compartiment intravasculaire, le plasma est composé à 93% d'eau et le reste de protéines. Le volume total sanguin est ensuite composé de cellules, pour environ 30 à 40 % (Klein et Cunningham, 2019).

Le « contenant », les vaisseaux, peut être divisé en deux types de circulation selon la taille et la fonction des vaisseaux qui le composent. La macrocirculation est constituée d'un réseau de gros vaisseaux que l'on peut voir comme un système distributeur, le système artériel, et collecteur, le système veineux. La microcirculation est le réseau vasculaire terminal constitué de vaisseaux de diamètre $< 20 \mu\text{m}$. Ces vaisseaux sont constitués d'artérioles et de veinules postcapillaires. La microcirculation est la destination finale du système cardiovasculaire et est le lieu d'échange d'oxygène entre circulation et tissus (Guyen *et al.*, 2020).

1. **Macrocirculation**

A) Notions d'hémodynamique

(a) *Répartition du volume sanguin*

Il existe différentes manières de schématiser la répartition de ce volume sanguin dans la circulation. La première sépare 85 % du volume sanguin dans la circulation systémique, des 10 % dans la circulation pulmonaire, des 5 % restants présents dans les cavités cardiaques. Une manière différente sépare la circulation en système à haute pression contenant 15 % du volume sanguin, du système à basse pression contenant 80 %, laissant de nouveau 5 % dans les cavités cardiaques (Boron et Boulpaep, 2017).

(b) *Capacitance du système veineux*

Le système veineux représente alors un réservoir sanguin et agit comme un système à haute capacitance. Cette propriété leur est conférée par leur paroi, très distensible en comparaison à celle des artères. Ces vaisseaux ont en effet une compliance élevée à basse pression. La capacitance ou compliance est définie comme le changement de volume par unité de changement de pression. En d'autres termes dans le réseau veineux, un faible changement de pression est observé pour un grand changement de volume. Ceci reste vrai à basse pression

transmurale, et à haute pression, le réseau veineux présente alors une faible compli-
ance (Figure 2). Pour les vaisseaux artériels, la compli-
ance est faible, donc une forte augmentation de
pression est observée pour un petit changement de volume. La nature peu distensible des artères
leur permet de s'adapter à la pulsativité de la pompe cardiaque et d'équilibrer les pressions. Cette
capacité permet un écoulement continu et régulier du sang.

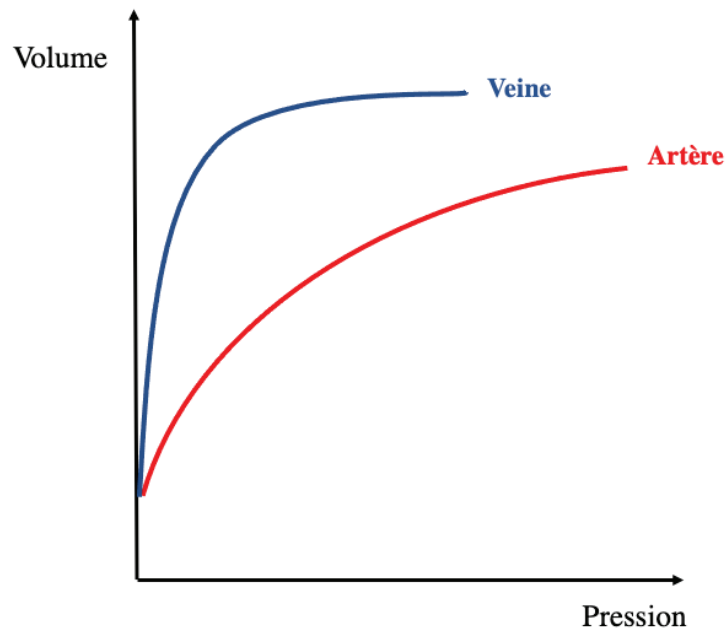


Figure 2 : Courbe de volume – pression d'une veine (en bleu) et d'une artère (en rouge)
(d'après Boron et Boualpep, 2017).

Le volume sanguin veineux comprend un volume contraint et un volume non contraint (Figure
3). Le volume non contraint est le volume de remplissage des vaisseaux qui n'est pas à l'origine
d'une pression sur la paroi des vaisseaux. Le volume contraint, lui, génère une pression
(Spiegel, 2016) et participe au retour veineux (RV). La capacitance représente la totalité du
volume contraint et non contraint à une pression donnée (Magder, 2016).

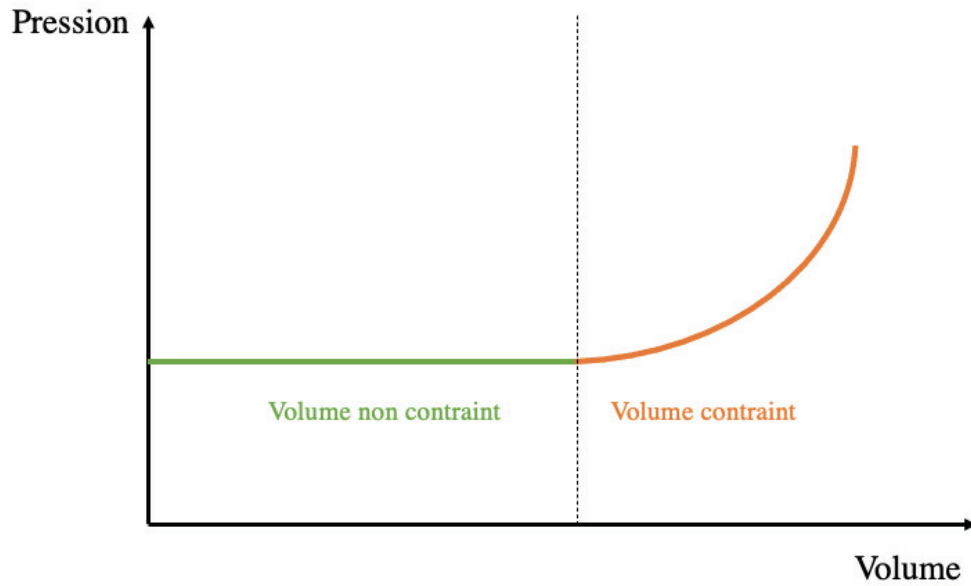


Figure 3 : Représentation selon une courbe de pression – volume, des volumes veineux contraint et non contraint, d’après (Spiegel, 2016)

Le volume contraint est donc à l’origine d’une pression qui s’oppose alors aux résistances vasculaires et à la pression atriale droite. Ce gradient de pression est la pression de remplissage systémique moyenne (PRSm), laquelle détermine le retour veineux (Figure 4) (Guyton, 1955).

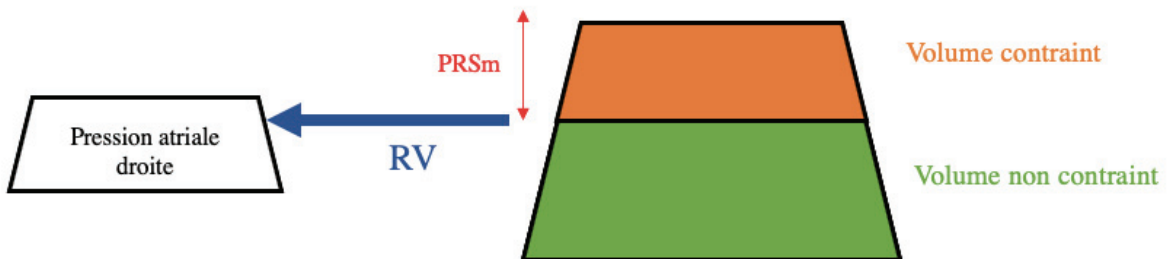


Figure 4 : Modèle montrant la relation entre le volume contraint, non contraint et la pression atriale droite comme déterminants du retour veineux d’après (Spiegel, 2016). RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique moyenne

Le retour veineux peut alors s'exprimer selon la formule suivante (Cherpanath *et al.*, 2013) :

$RV = (PRSm - P_{AD})/R_V$, où :

- RV = Retour veineux
- $PRSm$ = Pression de remplissage systémique moyenne
- P_{AD} = Pression atriale droite
- R_V = Résistance vasculaire

Le retour veineux est un déterminant de la précharge, définie comme la pression ventriculaire en fin de diastole. La précharge détermine, avec la postcharge et la contractilité cardiaque, le volume d'éjection systolique et *in fine* le débit cardiaque (Figure 5). La précharge augmente jusqu'à une certaine limite le débit cardiaque correspondant à la distension maximale et donc la contraction maximale des cardiomyocytes.

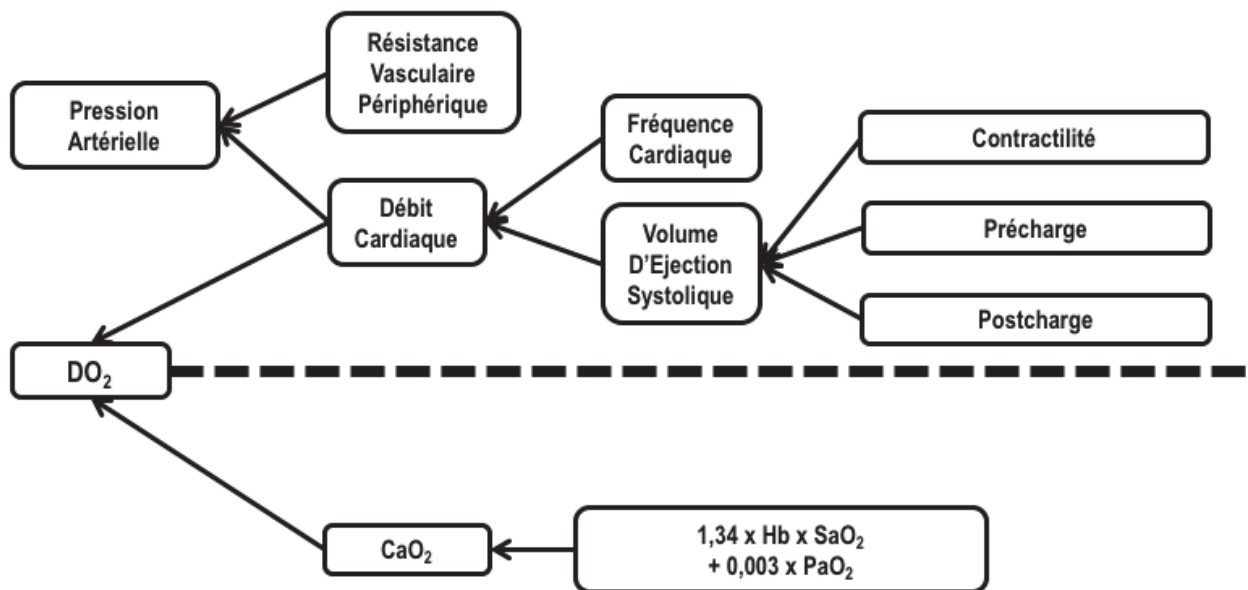


Figure 5 : Arbre des interactions mettant en lien les différents facteurs influençant la quantité d'oxygène délivrée aux tissus. DO_2 , quantité d'oxygène délivrée aux tissus ; CaO_2 , contenu artériel en oxygène ; SaO_2 , saturation de l'hémoglobine artérielle en oxygène ; PaO_2 , pression partielle artérielle en oxygène

Il existe théoriquement trois moyens d'augmenter le retour veineux : 1) diminuer la pression atriale droite, 2) diminuer la résistance vasculaire veineuse et 3) augmenter la pression de remplissage systémique moyenne.

Diminuer la pression atriale droite reste difficile, et si cette pression approche la pression à laquelle les grosses veines, notamment thoraciques, se collabent, il en résulte une augmentation de la résistance vasculaire. Une diminution de la résistance vasculaire veineuse augmente la compliance veineuse et se traduit par une augmentation de la proportion du volume non contraint, menant à une diminution de la PRSm et à une diminution du retour veineux.

Enfin, augmenter la PRSm peut s'accomplir par deux approches différentes. Tout d'abord l'administration de fluides va augmenter le volume contraint en plus grandes proportions que le volume non contraint menant à une augmentation de la PRSm et donc du retour veineux.

Dans le cas d'hypovolémie, le volume total diminue, ayant pour effet une diminution du volume contraint (Figure 6.A) entraînant une diminution de la PRSm et une diminution du retour veineux. Le remplissage vasculaire par administration de fluides est alors la prise en charge de première ligne car il permet alors de rétablir ce volume contraint et rétablir un retour veineux (Figure 6.B) (Cherpanath *et al.*, 2013).

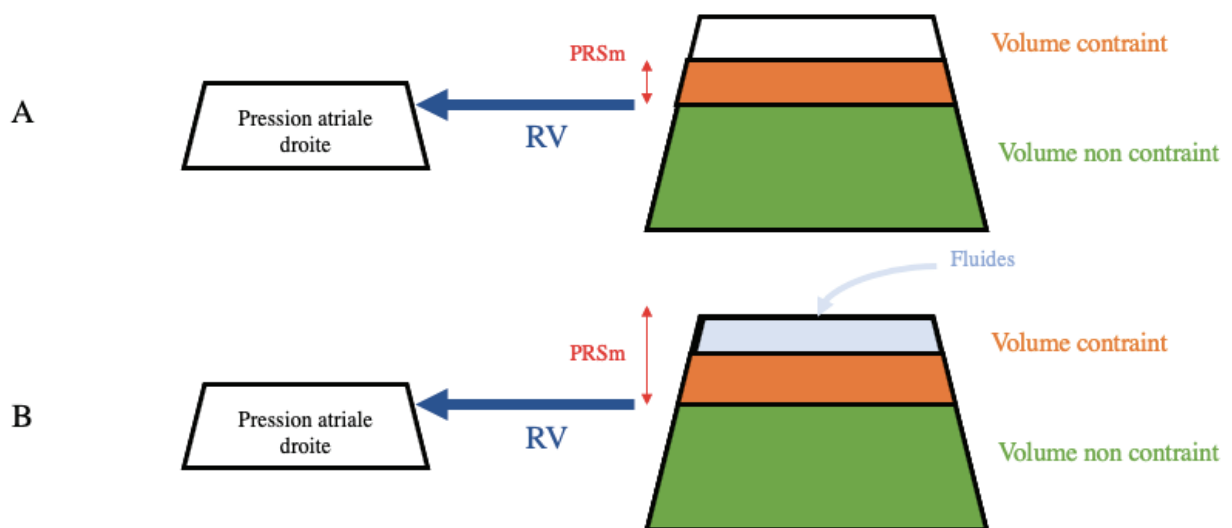


Figure 6 : A) Hypovolémie caractérisée par une diminution du volume contraint et de la PRSm ; B) restauration du volume contraint et de la PRSm par administration de fluides, d'après (Spiegel, 2016). RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique moyenne

Le tonus vasomoteur est un autre déterminant important de la PRSm. Le système nerveux autonome et particulièrement le système sympathique joue un rôle dans le tonus basal du système vasculaire (Pang, 2001) et lors de diminution du volume circulant. À la suite d'une diminution du volume circulant ou d'une vasoplégie, le volume contraint diminue, à l'origine d'une diminution de PRSm. La vasoconstriction du système veineux permet de rétablir la

proportion du volume contraint et donc la PRSm (Figure 7). C'est également la stratégie qu'il est possible d'adopter avec l'utilisation de vasopresseurs. Le retour veineux peut cependant diminuer si la résistance vasculaire augmente de manière trop importante.

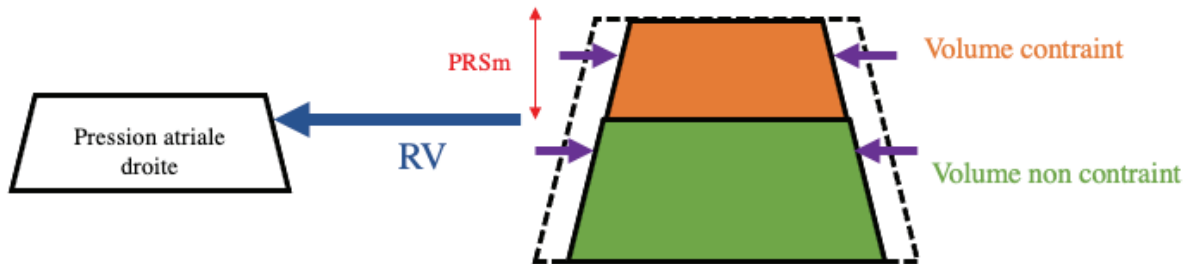


Figure 7 : Schématisation du rôle de la vasoconstriction veineuse (flèches violettes) dans le rétablissement du volume contraint et de la PRSm d'après (Spiegel, 2016). RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique

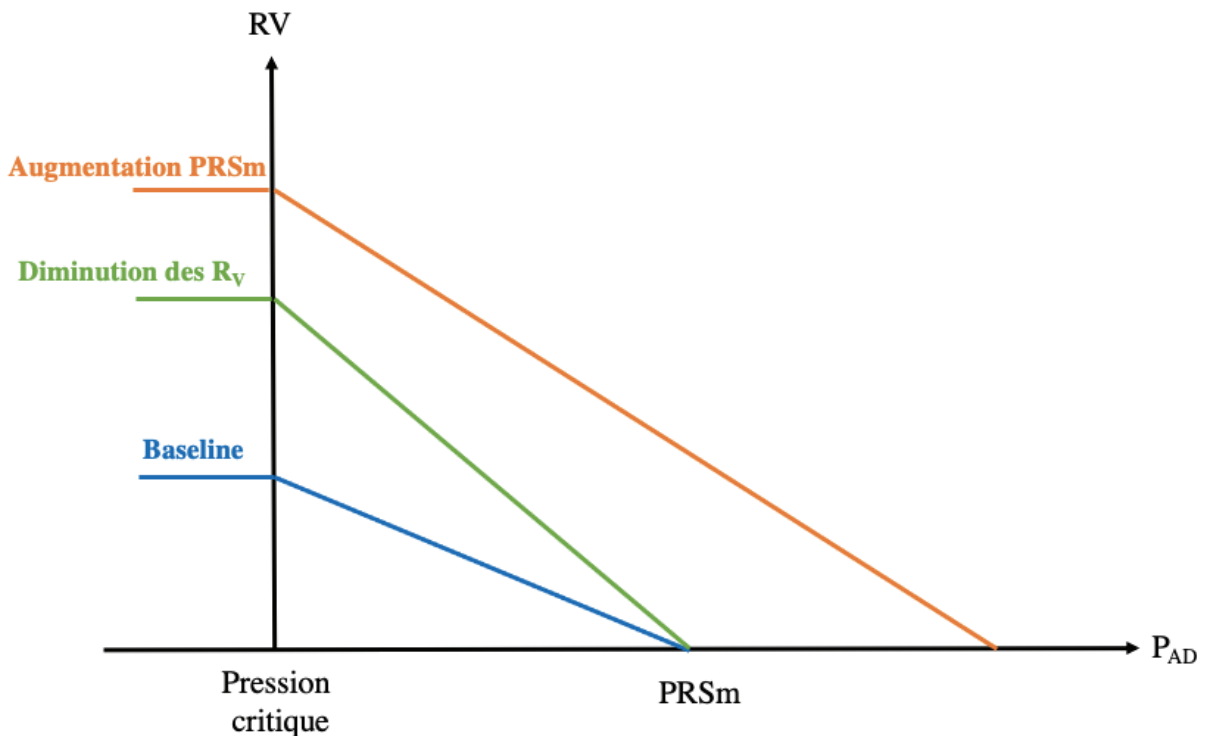


Figure 8 : Représentation graphique des relations entre RV, PRSm et P_{AD} , d'après (Cherpanath et al., 2013). P_{AD} , Pression atriale droite ; RV, retour veineux ; PRSm, pression de remplissage systémique ; R_V = Résistance vasculaire

Ces notions peuvent être résumées par la figure précédente (Figure 8) :

- Base : Lors de l'absence de débit sanguin, la P_{AD} est égale à la $PRSm$ ce qui correspond à l'intersection entre la courbe de retour veineux et l'axe des abscisses. Il apparaît également que lorsque la P_{AD} diminue, le retour veineux augmente jusqu'à la pression critique de collapsus des grandes veines thoraciques.
- Diminution des R_V : une diminution de la résistance vasculaire augmente le RV sous réserve que la $PRSm$ reste identique
- Augmentation de la $PRSm$: la courbe de base est déplacée vers le haut et la droite, car la $PRSm$ augmente plus que la P_{AD} , ce qui entraîne une augmentation du retour veineux.

Ces considérations restent vraies si la pression atriale droite reste constante. La pression atriale droite dépend notamment des pressions intrathoraciques et de la fonction cardiaque. Elle jouera un rôle important chez les patients en ventilation mécanique positive ou en décompensation cardiaque (Persichini *et al.*, 2022).

(c) *Précharge dépendance*

Ces premières notions permettent d'introduire la courbe de Frank-Starling qui explique pourquoi certains patients répondent à l'administration de fluides et d'autres non. Selon la position du patient sur cette courbe, une augmentation de précharge est, ou non, accompagnée d'une augmentation du débit cardiaque (de Keijzer et Scheeren, 2021). C'est ce qui définit les patients comme étant précharge dépendants ou non (Figure 9). Sur la partie gauche de la courbe, chez le patient A, une augmentation de précharge augmente de manière significative le débit cardiaque. Ce patient est donc précharge dépendant car l'augmentation de sa $PRSm$ par l'administration de fluides est proportionnellement plus importante que l'augmentation de sa P_{AD} , permettant l'augmentation du RV. Chez le patient B au contraire, une même augmentation de précharge a peu voire pas d'effet sur le débit cardiaque. Ce patient n'est pas précharge dépendant. Chez ce patient, une augmentation de la $PRSm$ lors de l'administration de fluides s'accompagne d'une augmentation similaire de la P_{AD} , ce qui annule l'augmentation du retour veineux et du débit cardiaque et indique une absence de réponse aux liquides.

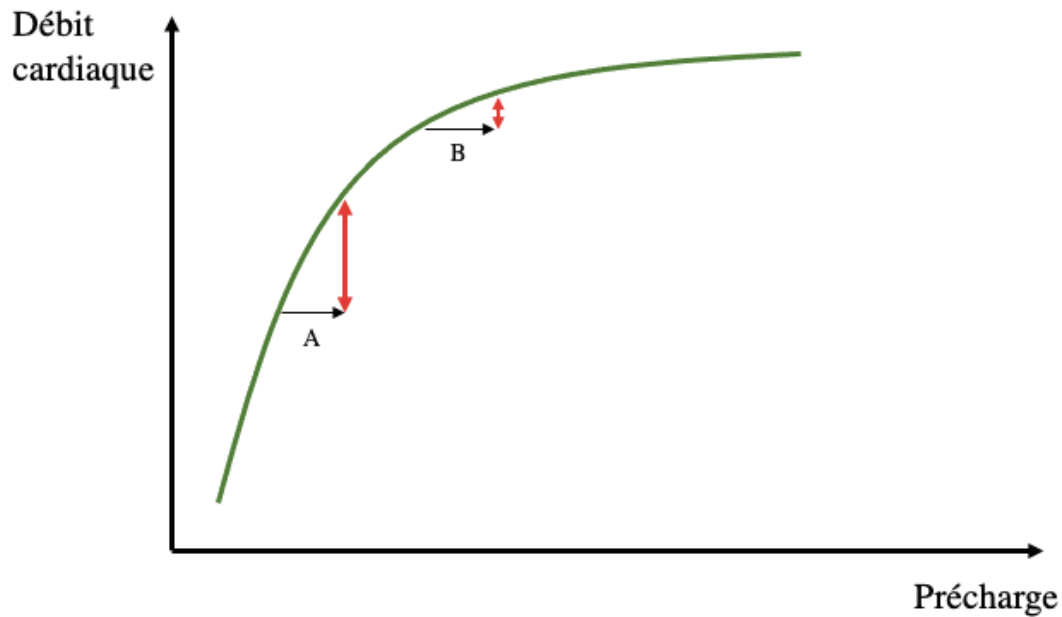


Figure 9 : Courbe de Frank-Starling : relation entre débit cardiaque et précharge. A) Patient précharge dépendant ; B) Patient non précharge dépendant, d'après (de Keijzer et Scheeren, 2021)

B) Réflexions pour le clinicien

Le terme hémodynamique prend tout son sens après l'exposition de ces différentes notions. Le statut volémique, renvoyant à la notion de volume sanguin total doit être considéré de pair avec l'état vasomoteur pour apprécier la répartition de ce volume total. De plus, le statut volémique en tant que tel ne prédit pas la réponse à l'administration de fluides. En découle depuis des années dans les unités de soins intensifs humaines, une utilisation plus raisonnée des fluides, notamment par la description du principe ROSE pour « *resuscitation* » (R), « *optimisation* » (O), « *stabilisation* » (S) and « *evacuation* » (E) (Malbrain *et al.*, 2018). Il est montré depuis des années qu'une utilisation inadaptée de fluides, qu'elle soit en trop petite ou trop grande quantité, augmente la mortalité et la morbidité des patients, en médecine humaine (Thacker *et al.*, 2016 ; Haase-Fielitz *et al.*, 2017) et vétérinaire (Cavanagh *et al.*, 2016). Le clinicien doit alors se poser deux grandes questions lorsqu'il envisage une réanimation liquidienne chez un patient : quel est le statut volémique du patient et quelle est la réponse attendue à l'administration de fluides ?

En outre, ces concepts sont encore plus complexes car l'évaluation de la macrocirculation ne permet pas de prédire l'intégrité structurelle et fonctionnelle de la microcirculation qui présente des caractéristiques hémodynamiques très spécifiques.

2. Microcirculation

La microcirculation est définie comme le réseau de petits vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 20 μm et s'étendant depuis l'artériole de premier ordre à la veinule de première ordre (Güven *et al.*, 2020). Au centre se trouve le lit capillaire, lieu terminal de la circulation sanguine. Ce réseau est une partie essentielle du système cardiovasculaire car c'est à ce niveau que les échanges en oxygène ont lieu. D'autres fonctions primordiales prennent également place ici, dont les échanges de nutriments, hormones, ou encore des fonctions immunitaires.

A) Principe de Starling

Au sein du lit capillaire, le principe de Starling explique que les mouvements de fluides entre le compartiment vasculaire et interstitiel sont dépendants des pressions hydrostatiques (P) et oncotiques (π) de l'interstitium et du plasma contenu dans les capillaires (Figure 10).

L'équation de Starling définit le flux de fluides à travers la microcirculation comme suit :

$$J_v = K (P_c - P_i) - \sigma (\Pi_c - \Pi_i), \text{ où}$$

- J_v est le débit de filtration transmembranaire
- K est la constante de conductance hydraulique, dépendant du coefficient de perméabilité vasculaire à l'eau et de l'aire d'échange
- P_c est la pression hydrostatique capillaire
- P_i est la pression hydrostatique interstitielle
- σ est le coefficient de réflexion de Staverman's, dépendant de la perméabilité vasculaire aux protéines
- Π_c est la pression oncotique capillaire
- Π_i est la pression oncotique interstitielle

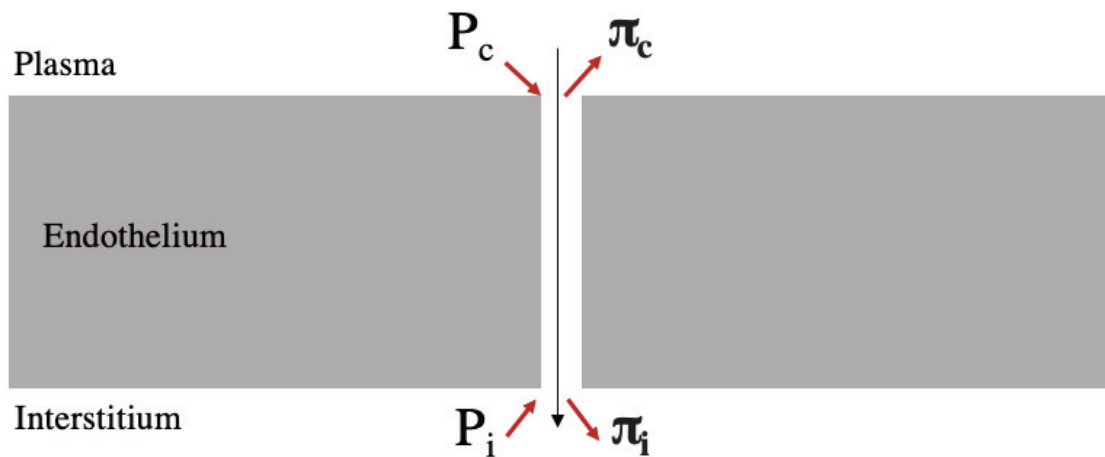


Figure 10: Schéma du principe de Starling sur les échanges de fluides au travers de la paroi d'un capillaire d'après (Levick et Michel, 2010). P , pression hydrostatique ; π , pression oncotique ; i , interstitielle ; c , capillaire

D'après cette loi, une filtration nette de fluides est observée au niveau de l'extrémité artérielle du lit capillaire. Ceci s'explique par la pression hydrostatique capillaire élevée. A l'extrémité veineuse du lit capillaire, la pression hydrostatique capillaire a fortement chuté. Cette fois-ci, c'est le différentiel de pression oncotique qui domine et qui est à l'origine du mouvement de fluides, en faveur d'une réabsorption (Figure 11). Le flux net de fluides reste cependant en faveur, à la fin du lit capillaire, d'un mouvement de filtration.



Figure 11 : Schéma d'un lit capillaire avec son extrémité artérielle et veineuse mettant en avant le différentiel de pression hydrostatiques (P) et oncotique (π) en faveur d'une filtration ou d'une réabsorption d'après (Levick et Michel, 2010)

Ce principe a été revu récemment avec la mise en évidence du rôle du glycocalyx dans ces échanges (Woodcock et Woodcock, 2012; Woodcock et Michel, 2021) (Figure 11). Le glycocalyx est un réseau de glycoprotéines et de protéoglycanes associés à des glycosaminoglycanes et lié à la membrane du côté luminal des cellules endothéliales. Un nouvel espace, l'espace sous-glycocalyx (sg), est alors décrit comme l'interface avec le fluide contenu dans les capillaires. Les échanges ne se font en effet pas directement entre compartiments intravasculaire et interstitiel, mais entre le compartiment intravasculaire et l'espace sous-glycocalyx (Adamson *et al.*, 2004).

L'équation de Starling peut alors être révisée comme suit :

$$J_v = K(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_c - \Pi_{sg}), \text{ où}$$

- Π_{sg} est la pression oncotique de l'espace sous glycocalyx

Cet espace sous-glycocalyx est dénué de protéines, rendant sa pression oncotique (π_{sg}) négligeable (Levick and Michel, 2010). Comme le montre cependant la figure 12, les protéines plasmatiques peuvent se retrouver dans cet espace sous-glycocalyx, augmentant ainsi la pression oncotique de cet espace.

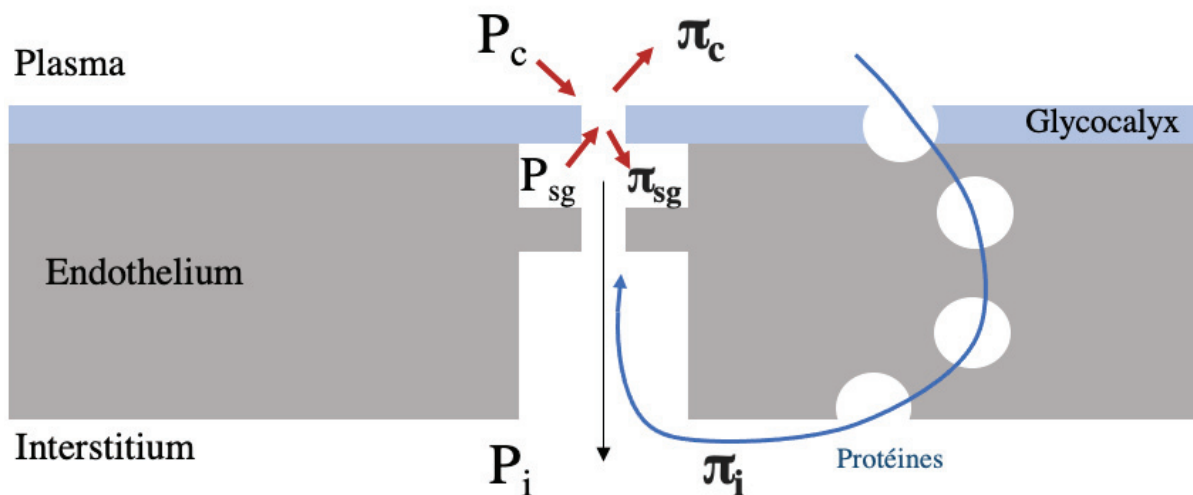


Figure 12 : Principe de Starling révisé avec mise en évidence du rôle du glycocalyx et de l'espace sous-glycocalyx (sg) dans les échanges de fluides au travers d'une membrane capillaire, d'après (Levick et Michel, 2010). P , pression hydrostatique ; π , pression oncotique ; i , interstitielle ; c , capillaire

Dans ce modèle révisé, à l'extrémité artérielle du lit capillaire, c'est de nouveau le différentiel de pressions hydrostatiques qui favorise la filtration. La pression hydrostatique capillaire est plus importante que celle dans l'espace sous-glycocalyx, elle-même supérieure à celle de l'interstitium. Le différentiel de pression oncotique dans cette portion entre le capillaire et l'espace sous-glycocalyx s'oppose en partie à cette filtration. La grande différence dans ce modèle réside dans la portion veineuse du lit capillaire. La pression hydrostatique capillaire a nettement diminué mais le différentiel reste en faveur d'une filtration. La diffusion de protéines dans l'espace sous-glycocalyx diminue le différentiel de pressions oncotiques qui reste cependant encore en opposition à la filtration, mais de moindre impact. L'effet sommé de ces différentiels est encore en faveur de la filtration, contrairement à l'ancien modèle.

En conclusion, on observe une filtration nette de fluides tout au long du lit capillaire, aucune réabsorption n'a lieu, encore appelé principe de non-absorption (Figure 13). Le flux net de fluides n'est donc pas ramené à la circulation par absorption mais par le système lymphatique (Woodcock and Woodcock, 2012).

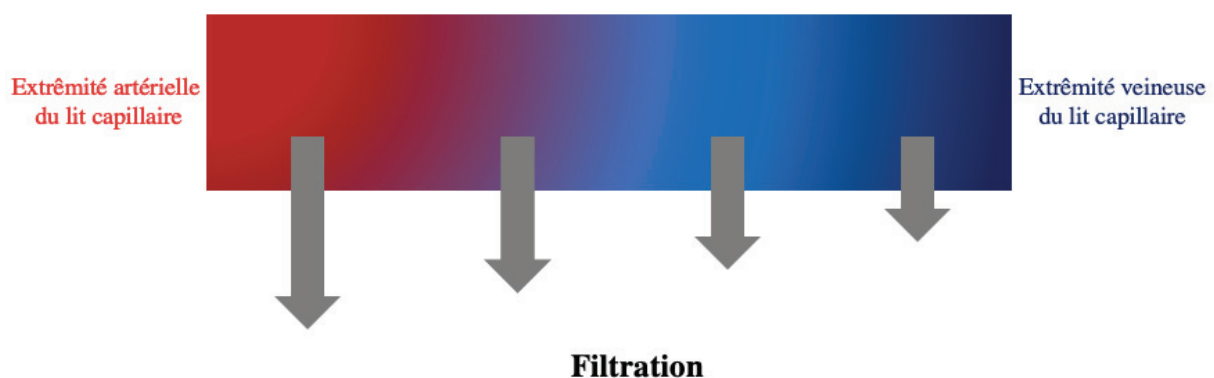


Figure 13 : Schéma d'un lit capillaire avec son extrémité artérielle et veineuse illustrant le principe de non-absorption tout le long d'un lit capillaire, selon le principe révisé de Starling, d'après (Levick et Michel, 2010)

B) Implications cliniques

(a) Réanimation liquidienne

La description du principe de Starling révisé permet de mieux comprendre les implications cliniques de l'utilisation de cristalloïdes isotoniques ou de colloïdes lors de réanimation liquidienne. Selon l'ancien principe de Starling, l'administration de colloïdes à un patient en déplétion volémique permettrait d'augmenter son volume vasculaire tout d'abord par le volume

perfusé de colloïdes et par le volume absorbé depuis l'interstitium à la suite de l'augmentation de pression oncotique plasmatique. Ce n'est cependant pas ce qui est observé en pratique clinique. En effet de grands essais cliniques randomisés, comme les études SAFE (Finfer *et al.*, 2004) et FIRST (James *et al.*, 2011), rapportent une quasi équivalence de volume pour la réanimation liquidienne entre cristalloïdes isotoniques et colloïdes de synthèse ou naturels (albumine). Le discrète augmentation proportionnellement plus importante apportée par les colloïdes pourrait s'expliquer non pas par un phénomène d'absorption provenant du compartiment interstitiel mais par une déshydratation de l'espace sous-glycocalyx (Margarson and Soni, 2004).

(b) *Surcharge volémique*

La surcharge volémique décrit une accumulation de fluides. Cette accumulation prend place dans le compartiment intravasculaire et/ou interstitiel préférentiellement, nous parlerons alors d'hypervolémie et d'œdème, respectivement. Le principe de Starling exposé précédemment permet de mieux comprendre les conséquences d'une hypervolémie et la manière dont des fluides peuvent s'accumuler dans le compartiment interstitiel.

Une accumulation de fluides dans le compartiment vasculaire, une hypervolémie, est à l'origine d'une augmentation de la pression hydrostatique capillaire. La résultante est une augmentation du différentiel de pression hydrostatique entre compartiment intravasculaire et interstitiel, favorisant le phénomène de filtration. Un mouvement net de fluides se met en place vers le compartiment interstitiel.

Le compartiment interstitiel peut être le siège d'une accumulation de fluides secondairement à une hypervolémie mais d'autres facteurs entrent en jeu. La baisse de la pression vasculaire oncotique, un dysfonctionnement endothélial par perte d'intégrité du glycocalyx ou encore une diminution de la fonction de drainage lymphatique sont tous des facteurs pouvant participer à la formation d'œdème interstitiel (Stewart, 2020). De plus, le compartiment interstitiel présente, à basse pression, donc en conditions physiologiques, une compliance basse. Celle-ci augmente lors de l'accumulation de fluides au sein de ce compartiment. En d'autres termes, une fois l'œdème interstitiel en place, cette augmentation de compliance a pour conséquence un maintien de cet œdème (Hansen, 2021). Enfin, le compartiment interstitiel est également sujet à des modifications structurelles et fonctionnelles lors d'états inflammatoires *via* la déstructuration de la matrice de fibres de collagène (Bhave et Neilson, 2011).

C) Altérations de la microcirculation

La microcirculation possède des capacités adaptatives afin de réguler la perfusion tissulaire. Dans une revue sur la régulation du flux sanguin au sein de la microcirculation, (Jacob *et al.*, 2016) expliquent la complexité des facteurs influençant cette régulation. Ils résument les différents stimuli physiologiques et biologiques capables de modifier la microcirculation dans les catégories suivantes :

- Réaction myogénique
- Contrôle neurovégétatif
- Médiateurs humoraux et générés par les tissus
- Régulation du métabolisme local
- Autocides et stress de cisaillement (oxyde nitrique)

Le sepsis est une entité clinique très étudiée en relation avec les altérations de la microcirculation. Dans ce contexte, divers mécanismes sont impliqués : un dysfonctionnement endothélial, une modification du ratio entre substances vasoconstrictrices et vasodilatatrices, les altérations du glycocalyx et des interactions avec les cellules circulantes (De Backer *et al.*, 2011). Ces altérations sont également retrouvées lors de choc hémorragique (Fang *et al.*, 2006; Dubin *et al.*, 2009). En résultent alors une diminution de la quantité de capillaires perfusés et une plus grande hétérogénéité de cette perfusion (De Backer *et al.*, 2014).

Il apparait certain depuis de nombreuses années que la mortalité ne diminue pas significativement chez certains patients quand les cibles thérapeutiques sont des marqueurs macrocirculatoires (ARISE et ANZICS Clinical Trials Group, 2014). Est né de cette constatation le concept d'incohérence hémodynamique entre la macro- et la microcirculation (Ince, 2015). Dans sa revue sur la cohérence hémodynamique, Ince (2015a) explique que l'état de choc est défini comme une quantité insuffisante d'oxygène délivrée aux tissus, donc une définition basée au niveau de la cellule et de ses demandes métaboliques. La réanimation, qu'elle soit fondée sur l'utilisation de fluides, sang ou encore vasopresseurs, vise à la normalisation de paramètres macrocirculatoires espérant rétablir la perfusion de la microcirculation. Il définit alors l'incohérence hémodynamique dans le cas où les mesures de correction de paramètres macrocirculatoires ne résultent pas en l'amélioration de la perfusion et de l'apport d'oxygène au niveau microcirculatoire. Quatre types d'altérations de la microcirculation sont définis dans le cadre de perte de cohérence hémodynamique :

- Type 1 : anomalies distributives, hétérogénéité
- Type 2 : hémodilution
- Type 3 : tamponnade, constriction du flux microcirculatoire
- Type 4 : œdème tissulaire, dommages de la barrière endothéliale et du glycocalyx

Il est aujourd'hui clairement établi que la perte de cette cohérence hémodynamique est associée à une augmentation de mortalité dans les chocs septiques (Sakr *et al.*, 2004) ou hémorragiques (Hutchings *et al.*, 2016). Particulièrement étudiée dans le cadre du sepsis et du choc septique, l'étude de la microcirculation gagne de plus en plus d'intérêt comme cible thérapeutique avec l'utilisation de protocoles de fluidothérapie ciblant des paramètres de normalisation de la microcirculation (Xu *et al.*, 2013; Ince, 2014).

3. Hypovolémie

A) Définition

Le choc circulatoire peut être défini comme une défaillance circulatoire aiguë, généralisée et potentiellement mortelle, entraînant une chute de la distribution en oxygène aux tissus (DO₂) et un dysfonctionnement cellulaire (Cecconi *et al.*, 2014).

Le choc hypovolémique est une des quatre catégories de choc avec le choc cardiogénique, distributif et obstructif (Vincent et De Backer 2013a). Il est dû à une perte critique du volume sanguin circulant effectif associée à une hypoperfusion systémique. Le choc hypovolémique peut être dû à une perte de l'ensemble des liquides corporels ou à une hémorragie (Vincent et de Backer, 2013).

B) Causes et types de choc

Chez le chien, il existe peu d'études sur l'incidence des différents types de choc circulatoire. Il semblerait cependant que la plupart des chiens présenteraient un phénotype plutôt hypovolémique que distributif avec une réponse clinique favorable à l'administration de fluides.

Dans une étude réalisée chez 35 chiens reçus dans un service d'urgence et présentant une hypotension, et ayant reçu un bolus de fluides cristalloïdes, 73,91 % ont présenté une réponse clinique favorable, définie comme une pression artérielle > 90 mm Hg. Parmi ces chiens, les

causes les plus fréquentes de présentation était des troubles digestifs, vomissements et/ou diarrhée. (Silverstein *et al.*, 2012). Dans une seconde étude sur des chiens hospitalisés et catégorisés comme hémodynamiquement instables sur la base de paramètres cliniques d'hypoperfusion, d'une hyperlactatémie et d'une hypotension, 88,6 % ont répondu favorablement à l'administration d'un bolus IV de 30 mL/kg de Ringer Lactate (Donati *et al.*, 2022). De nouveau dans cette étude, la raison majeure de l'hospitalisation était, chez environ un tiers des chiens, des troubles digestifs (Donati *et al.*, 2022). Dans une autre étude prospective chez le chien présenté en état de choc, les causes les plus rapportées étaient des diarrhées hémorragiques (18 %) et des hémobdomens (13 %) (Blutinger *et al.*, 2021). Cette différence mérite d'être soulignée, car en médecine humaine, notamment en soins intensifs, les patients présentent souvent un phénotype distributif avec une réponse défavorable à l'administration de fluides (Vincent and De Backer, 2013b).

C) Reconnaissance clinique et limites

La volémie peut être évaluée par différents paramètres cliniques et paracliniques. Chacun de ces paramètres a des avantages et des limites.

En comparant d'anciennes descriptions cliniques (McDonnel, 1974) ou les consensus les plus récents (Cecconi *et al.*, 2014), la reconnaissance clinique du choc circulatoire et hypovolémique a peu voire pas évolué. On y retrouve les signes suivants de diminution de perfusion tissulaire :

- Tachycardie
- Pâleur des muqueuses
- Temps de remplissage capillaire augmenté
- Pouls faible
- Température froide des extrémités
- Altération du statut mental

Le rationnel derrière l'utilisation de ces paramètres provient des mécanismes compensateurs mis en place par l'organisme en réponse à une diminution de volume circulant. Une diminution du retour veineux, ou précharge, est alors à l'origine d'une baisse du débit cardiaque. Cette baisse est détectée par les barorécepteurs présents au niveau de l'arc aortique et des sinus carotidiens. Différentes voies neuro-hormonales sont activées visant à rétablir ce débit

cardiaque. Les effets de l'activation du système sympathique sont alors responsables des signes cliniques cités précédemment et rencontrés lors de choc.

Ces paramètres cliniques sont faciles et rapides à évaluer en première intention sur un patient. Leur utilisation présente cependant des limites que le clinicien doit connaître.

La fréquence cardiaque attendue élevée lors d'état de choc (Porter *et al.*, 2013) est notamment utilisée dans l'index de choc en ratio avec la pression artérielle. La fréquence cardiaque a tendance à diminuer lors de la correction de ce choc par l'administration de fluides. L'étude prospective et randomisée visant à comparer l'utilisation de bolus de fluides de 30 mL/kg d'une solution isotonique contenant une base de lactate ou acétate chez 100 chiens en déplétion volémique a montré une diminution dans les deux groupes de la fréquence cardiaque d'environ 10 battements par minute (Klein-Richers *et al.*, 2022). Cette observation ne se retrouve cependant pas dans toutes les études sur le sujet (Silverstein *et al.*, 2012). La fréquence cardiaque doit être utilisée et analysée avec prudence. Des influences physiologiques comme le stress et la douleur peuvent la faire augmenter (Bidoli *et al.*, 2022). Une limite importante en médecine vétérinaire est la variabilité de taille, de poids ou encore de race des patients. Pour définir la tachycardie, le seuil de 160 battements par minute est souvent utilisé pour les petites races et 100 battements par minute pour des grandes races. Le classement d'un chien dans une de ces catégories peut être dépendant du clinicien. De plus, il a certes été montré que la fréquence cardiaque était associée au poids corporel mais que des différences raciales existent également (Hezzell *et al.*, 2013).

Lors d'état de choc, l'activation de multiples voies neuro-hormonales permet une redistribution du volume sanguin aux organes vitaux. La circulation périphérique, quant à elle, est le siège d'une vasoconstriction. Divers paramètres cliniques permettent d'évaluer cette diminution de perfusion périphérique. Une évaluation subjective de la diminution de température périphérique a une valeur pronostique chez les patients en état critique (Lima *et al.*, 2009). Nous le verrons plus en détail dans une partie ultérieure, mais l'utilisation de la thermographie et de gradients de température entre température centrale et périphérique ou air ambiant et périphérique a une valeur diagnostique et pronostique de l'état de choc (Bourcier *et al.*, 2016; Schaefer *et al.*, 2020).

La mesure du temps de remplissage capillaire est utilisée comme marqueur de perfusion périphérique. Il est cependant difficile de trouver une méthode consensuelle de réalisation de cette dernière. Des techniques d'automatisation sont décrites mais peu utilisées en pratique clinique (Spigulis et Cugmas, 2018). Souvent réalisée au niveau de la muqueuse buccale chez le chien, certains vétérinaires utilisent la muqueuse labiale ou gingivale. La pression et le temps de pression appliqués sont également très variables. La mesure en secondes de ce paramètre est également réalisée subjectivement. Dans une étude récente (Chalifoux *et al.*, 2021), il apparaît que ce temps de remplissage capillaire est également influencé par d'autres paramètres comme le poids corporel ou encore l'état d'hydratation, et pas seulement par le statut hémodynamique. En médecine humaine, le temps de remplissage capillaire trouve sa place dans des études comme le ANDROMEDA-SHOCK où il apparaît comme une cible diagnostique et thérapeutique pertinente lors de choc (Hernández *et al.*, 2019). En médecine vétérinaire, une valeur supérieure à 2 secondes est utilisée dans les critères d'état de choc circulatoire (Schaefer *et al.*, 2020 ; Donati *et al.*, 2020).

L'évaluation de la qualité du pouls est encore plus variable car non accompagnée d'une évaluation quantitative mais purement qualitative. L'étude réalisée par Ateca *et al.*, (2018) montre cependant une bonne spécificité sur l'évaluation du pouls en relation avec la pression artérielle systolique. Les chiens présentant un pouls métatarsien absent avaient en effet 7,6 fois plus de risque de présenter une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg. La sensibilité de l'absence de pouls métatarsien pour diagnostiquer une hypotension, définie comme une pression artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg, était de 33 % et la spécificité était de 94 %.

Classification of hemorrhage

Parameter	Class			
	I	II	III	IV
Blood loss (ml)	<750	750–1500	1500–2000	>2000
Blood loss (%)	<15%	15–30%	30–40%	>40%
Pulse rate (beats/min)	<100	>100	>120	>140
Blood pressure	Normal	Decreased	Decreased	Decreased
Respiratory rate (breaths/min)	14–20	20–30	30–40	>35
Urine output (ml/hour)	>30	20–30	5–15	Negligible
CNS symptoms	Normal	Anxious	Confused	Lethargic

Tableau 1 : Les classes de choc hémorragique selon l'ATLS (Gutierrez *et al.*, 2004)

L'altération du statut mental d'un patient peut être secondaire à une diminution de perfusion cérébrale dans un contexte de choc circulatoire. Les signes nerveux centraux font partie des critères de classification du choc hémorragique de l'*American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support* (ATLS) (Tableau 1). Cependant d'autres facteurs entrent en jeu. En effet, dans le cadre du sepsis et du choc septique, une encéphalose associée au sepsis est bien décrite (Gofton et Young, 2012). En plus d'être causée par des dysfonctionnements hémodynamiques, des médiateurs inflammatoires et métaboliques entrent en jeu. L'altération du statut mental est souvent retrouvée dans les critères cliniques de choc chez le chien (Boyd et Smart, 2018; Boysen et Gommeren, 2021). Cependant, l'évaluation du patient vétérinaire d'un point de vue cognitif est plus délicate que le patient humain. Non consigné à l'état de choc mais à l'évaluation globale du patient critique, le score APPLE (*Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation*) (Hayes et al., 2010) contient une grille d'évaluation du statut mental (Tableau 2).

Score	Description
0	Normal
1	Capable de se tenir debout sans aide, réactif mais faible
2	Capable de se tenir debout avec de l'aide, réactif mais faible
3	Incapable de tenir debout, réactif aux stimuli
4	Incapable de tenir debout, non réactif aux stimuli

Tableau 2 : Score de statut mental d'après le score APPLE, d'après (Hayes et al., 2010)

Ces éléments de l'examen clinique, malgré leur manque de spécificité, restent le premier outil diagnostique du clinicien. Ce dernier doit cependant garder un esprit critique et inclure ces données dans un contexte anamnestique compatible avec une hypovolémie. D'autres éléments paracliniques ou biologiques vont alors pouvoir étayer sa suspicion et seront détaillés ci-après.

4. Hypervolémie

A) Définition

La surcharge volémique se définit comme une accumulation de fluides dans l'organisme. Cette définition inclut souvent la notion de balance positive en fluides (Hansen, 2021). Ce terme de

surcharge volémique est parfois utilisé de manière interchangeable avec les notions d'hypervolémie et d'œdème interstitiel. Comme détaillé précédemment, l'hypervolémie se définit comme une accumulation de fluides dans le compartiment intravasculaire et l'œdème comme une accumulation de fluides dans le compartiment interstitiel. Comme l'expliquent Vincent et Pinsky (2018), l'hypervolémie s'accompagne d'œdème mais l'inverse n'est pas toujours vrai. Un œdème interstitiel peut se mettre en place secondairement à un dysfonctionnement endothélial, sans hypervolémie associée.

Dès lors, divers paramètres peuvent être à l'origine d'une surcharge volémique :

- Un apport trop important en fluides par voie intraveineuse
- Un défaut d'excrétion rénale hydrosodée en lien avec une perte de fonction rénale ou des désordres hormonaux
- Une accumulation anormale dans un compartiment
 - o Par dysfonctionnement du compartiment interstitiel
 - o Par perte d'intégrité de l'endothélium

B) Causes de surcharge volémique

En médecine humaine, les maladies souvent associées au développement de surcharge volémique sont les insuffisances rénales, insuffisances cardiaques, ou encore les états inflammatoires systémiques ou septiques. En médecine vétérinaire, les études portant sur la surcharge volémique sont encore rares.

(a) *Gravité de la maladie*

Différentes études ont montré que la surcharge volémique était associée à la gravité de la maladie présentée par le patient (Cavanagh *et al.*, 2016). Plusieurs facteurs rentrent alors en jeu dans l'apparition d'une surcharge volémique.

Diverses voies neuro-hormonales, notamment l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et la stimulation de production d'arginine vasopressine (AVP) sont à l'origine d'une rétention hydrosodée ou hydrique seule, respectivement. Moritz et Ayus (2007) détaillent les divers stimuli à l'origine d'une augmentation de sécrétion d'AVP. Ceux-ci comprennent tout d'abord des stimuli hémodynamiques, notamment présents lors d'hypovolémie. Il existe une voie afférente nerveuse mise en œuvre par l'activation des barorécepteurs périphériques

entraînant une augmentation de la sécrétion d'AVP. Des stimuli non hémodynamiques, comme les atteintes cérébrales, pulmonaires, ou encore l'utilisation de certains médicaments sont également à l'origine d'une augmentation de sécrétion d'AVP (Moritz et Ayus, 2007). Diverses études ont par ailleurs montré une augmentation de l'activité du système rénine angiotensine aldostérone chez les patients critiques en médecine humaine. Ces études mettent également en évidence une augmentation de morbidité et mortalité chez ces patients (Flannery *et al.*, 2021; Rysz *et al.*, 2021). La barrière endothéliale et l'intégrité du glycocalyx sont également fragilisées, favorisant une fuite interstitielle de fluides (Rehm *et al.*, 2004). Chez le chien, des études réalisées lors de péritonite septique (Shaw *et al.*, 2021), entérite à parvovirus (Naseri *et al.*, 2020) ou encore dans un modèle de choc septique (Yini *et al.*, 2015) mettent en évidence cette perte d'intégrité du glycocalyx. Divers désordres biochimiques comme l'hypoalbuminémie sont également couramment rencontrés chez ces patients et favorisent également ces phénomènes. Enfin chez ces patients, une surcharge volémique peut être induite de manière iatrogène *via* l'administration de fluides (Hansen, 2021).

Une étude rétrospective réalisée s'est intéressée à la surcharge volémique chez des chiens hospitalisés en état critique par comparaison à des chiens hospitalisés pour un post opératoire de chirurgie orthopédique. Cette étude a montré que $12,1 \pm 11,7$ % des chiens en état critique ont développé une surcharge volémique contre $0,5 \pm 5,2$ % de l'autre groupe. L'odds ratio pour le décès était de 1,08 (1,012-1,59) pour chaque pourcentage d'augmentation de surcharge volémique pendant l'hospitalisation (Cavanagh *et al.*, 2016).

(b) *Insuffisance rénale aiguë*

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) peut être une cause et une conséquence de surcharge volémique. En effet, lors de protocoles de fluidothérapie trop importants, l'induction d'une surcharge volémique peut être à l'origine d'œdème comme détaillé précédemment. Cet œdème peut avoir des conséquences fonctionnelles importantes sur les reins de par la présence d'une capsule rénale empêchant l'expansion de cet organe (Ostermann *et al.*, 2015). Une insuffisance rénale oligo-anurique associée à une balance en fluides positive est associée au développement d'une surcharge volémique. Ces phénomènes sont bien décrits en médecine humaine, particulièrement en soins intensifs où les patients septiques représentent jusqu'à la moitié des IRA développée en hospitalisation (Uchino *et al.*, 2005; Mohsenin, 2017).

En médecine vétérinaire, les études sur l'IRA restent plus rares. Dans une étude rétrospective réalisée sur 249 chiens, les causes les plus fréquentes d'IRA étaient ischémique/inflammatoire (58 %), infectieuse (8 %), et néphrotoxique (6 %). Cette étude rapporte pour la première fois un taux d'IRA développée en hospitalisation de 9 % (Rimer *et al.*, 2022). Enfin, 25 % des chiens présentaient une anurie. Ces deux dernières considérations montrent qu'un certain nombre de ces animaux pourraient être à risque de surcharge volémique.

Dans une autre étude portant sur 52 chiens atteints d'IRA d'origine prioritairement infectieuse (leptospirose) et toxique (AINS), 23 % ont été classés en surcharge volémique à l'admission et 19 % ont développé une surcharge pendant l'hospitalisation. Dans cette population, la présence d'une surcharge volémique était associée au statut « non survivants » (Cole *et al.*, 2020).

La différence majeure entre médecine humaine et vétérinaire sur le sujet réside dans le fait que les patients humains déclarent une IRA souvent dans le cadre hospitalier alors que nos patients vétérinaires la déclarent en dehors de l'hôpital. Ceci rend, nous le verrons par la suite, l'évaluation initiale de la surcharge volémique plus difficile.

(c) *Insuffisance cardiaque*

Lors de cardiopathie, diverses voies neuro-hormonales sont activées. Celles-ci comprennent pour les plus importantes l'activation du système adrénergique et du système rénine-angiotensine-aldostérone. Les effets sont alors une vasoconstriction et une rétention hydrosodée visant à rétablir un débit cardiaque suffisant (Mann and Bristow, 2005). Ce système initialement adaptatif devient, chez ces patients, inadapté et mène à la décompensation congestive de l'insuffisance cardiaque. Il a été montré en médecine humaine que ces patients perdent la sensibilité aux peptides natriurétiques sécrétés en réponse à l'augmentation de pression atriale et ventriculaire en lien avec la surcharge volémique (Pang et Levy, 2010). Des études ont pu montrer l'augmentation progressive du poids corporel des patients atteints d'insuffisance cardiaque dans les jours précédant un épisode de décompensation congestive (Chaudhry *et al.*, 2007).

Les études en médecine vétérinaire à ce jour confirment de manière expérimentale l'activation des diverses voies neuro-hormonales citées précédemment dans le développement d'une insuffisance cardiaque congestive (Watkins *et al.*, 1976; Riegger et Liebau, 1982). On ne

retrouve peu voire pas d'études visant à évaluer en particulier le phénomène d'hypervolémie et de surcharge volémique chez les patients vétérinaires atteints d'insuffisance cardiaque.

C) Reconnaissance clinique et limites

La surcharge volémique peut se définir selon différentes approches, et il n'existe pas à ce jour de définition consensuelle. Sont cependant retrouvées dans la plupart de ces définitions, les notions d'hypervolémie et d'œdème. Ces termes se concentrent alors sur la présentation clinique. Dans les études cliniques de médecine humaine, la surcharge volémique est souvent définie comme un gain de poids supérieur à 5 ou 10 % ou encore à une balance en fluide positive chez un patient normo-hydraté (Messmer *et al.*, 2020).

La méthode diagnostique *gold standard* pour estimer une surcharge volémique est de pouvoir estimer le pourcentage de prise de poids d'un patient initialement normo-hydraté ; la surcharge volémique pourra alors être calculée selon les formules suivantes (Hansen, 2021) :

$$\text{Prise de poids (\%)} = \frac{(\text{poids corporel maximal ou actuel} - \text{poids normal}) \times 100}{\text{Poids normal}}$$

$$\text{Surcharge volémique (\%)} = \frac{(\text{apports de fluides} - \text{pertes en fluides}) \times 100}{\text{Poids normal}}$$

Dans les études de médecine humaine, une prise de poids ou une surcharge volémique supérieure à 5 ou 10 % est jugée significative.

La présence d'œdèmes, notamment au niveau des extrémités des membres ou encore des conjonctives (chemosis) peut, sans en être spécifique, être un signe de surcharge volémique.

L'augmentation de la quantité d'eau pulmonaire extravasculaire peut également cliniquement se manifester par une augmentation de la fréquence respiratoire ou encore la présence de bruits surajoutés de type crépitants. Un pouls jugulaire rétrograde peut également être visible chez ces patients (Thomovsky *et al.*, 2016). Ces signes cliniques restent cependant imparfaits dans leur capacité à détecter une surcharge volémique. Stevenson *et al.*, montrent en médecine humaine que la combinaison d'une distension jugulaire, d'œdème périphérique et de râles pulmonaires

a une faible sensibilité et une forte spécificité dans la détection d'hypervolémie secondaire à une insuffisance cardiaque (Stevenson and Perloff, 1989).

II. Modalités d'évaluation de la macrocirculation

Il est important de replacer ici une notion déjà abordée précédemment qui est la différence entre évaluer le statut volémique à un instant « t » et monitorer une réponse favorable à l'administration de fluides.

Un outil statique permet en effet d'évaluer le statut volémique à un instant donné, pour donner au patient un statut hypovolémique, euvolémique ou hypervolémique.

L'outil dynamique lui vise à estimer la réponse du patient aux fluides et donc sa position sur la courbe de Frank-Starling. De ce fait, ces outils dynamiques sont utilisés à aux moins deux temps. Cela veut également dire que des outils habituellement classés comme « statiques » comme une mesure de pression veineuse centrale, de fréquence cardiaque, peuvent devenir des outils dynamiques si leur mesure est répétée. Nous le verrons, ces marqueurs ont des performances parfois mauvaises dans l'estimation et la prédiction de la réponse aux fluides, dont le *gold standard* reste une augmentation de 10 - 15 % du débit cardiaque ou du volume d'éjection systolique après administration d'un bolus de fluides.

Le clinicien, quels que soient les outils à sa disposition, a alors tout intérêt à multiplier les techniques d'évaluation du statut volémique et répéter ses évaluations pour établir au mieux le profil de son patient.

1. Paraclinique

A) Pression artérielle et index de choc

La pression artérielle est un paramètre paraclinique pouvant être mesuré de manière non invasive par technique doppler ou oscillométrique ou invasive *via* un cathétérisme artériel.

Dans l'évaluation d'un patient en état de choc, c'est un paramètre intéressant qui sera cependant tardif (Parks *et al.*, 2006). Si l'on reprend la classification (Tableau 1) du choc hémorragique de l'*American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support* (ATLS), une baisse de

pression artérielle n'est présente qu'à partir de la classe II, correspondant à une perte sanguine allant de 15 à 30 % du volume circulant (Gutierrez *et al.*, 2004).

Dans des modèles de choc hémorragique canin, des chiffres similaires sont rapportés. Une baisse de pression artérielle systolique est notée après une perte de volume sanguin comprise entre 20 et 28 % (Vatner, 1974; Shen *et al.*, 1990; Lynch *et al.*, 2016).

En médecine vétérinaire, la pression artérielle est utilisée avec la fréquence cardiaque pour l'index de choc (= fréquence cardiaque / pression artérielle systolique). Dans l'étude de Porter *et al.*, (2013), l'index de choc était plus élevé chez les chiens en choc. Cependant, prises individuellement, les valeurs médianes de pression artérielle systémique étaient dans les valeurs usuelles 108 mm Hg mais présentaient une variabilité importante (56–50 mm Hg).

Dans une population de chiens ayant subi un accident de la voie publique, un index de choc significativement plus élevé était calculé à l'admission de chiens non survivants (Kraenzlin *et al.*, 2020). De nouveau dans cette étude la pression artérielle systolique médiane était dans les valeurs usuelles (136 mm Hg) mais présentait de fortes variations au sein de la population étudiée (30–280 mm Hg).

B) Diurèse

La diurèse est un paramètre reflétant la perfusion rénale, entre autres, et donc est un paramètre pertinent à suivre chez des patients en hypovolémie.

Cette valeur trouve également sa place pour caractériser la gravité du choc hémorragique dans la classification de l'ATLS. Une baisse de la diurèse pouvant apparaître à partir de la classe II. Les variations de la diurèse sont étudiées en médecine humaine pour la détection d'états hypovolémiques précoces, autant comme marqueur que comme outil de monitoring (Brotfain *et al.*, 2017).

Le suivi de la diurèse est également primordial dans la mise en évidence d'une surcharge volémique puisqu'elle fait partie de la formule permettant le calcul de la surcharge. La diminution de la diurèse, l'anurie ou l'oligurie, pouvant être liées à divers phénomènes pathologiques, prédisposent alors le patient recevant des fluides à une surcharge volémique (Rimmelé et Kellum, 2010).

La diurèse ne dépend cependant pas seulement de l'état hémodynamique du patient et ne devra pas à elle-seule être un critère guidant la réanimation liquidienne. En médecine vétérinaire, à ce jour, la diurèse est un paramètre paraclinique peu étudié dans ce contexte.

C) Pression veineuse centrale

La pression veineuse centrale (*CVP central venous pressure*) représente une mesure de la pression dans la veine cave crâniale ou caudale évaluée par rapport à la pression atmosphérique environnante. Elle permet une estimation de la pression atriale droite et représente donc un substitut de la précharge (Hutchinson et Shaw, 2016). La CVP reste un substitut décevant de la pression atriale droite, de la pression de remplissage cardiaque ou des changements de précharge, car la courbe pression-volume ventriculaire n'est pas linéaire et la CVP est affectée par les modifications des pressions cardiaque, pulmonaire et intrathoracique. En médecine vétérinaire, diverses études mettent en évidence que la CVP ne semble pas être un bon indicateur de pression atriale droite, et ce dans diverses modifications du statut volémique (Shimokawa Miyama *et al.*, 2010 ; Young *et al.*, 2014). Dans son utilisation pratique, un patient hypovolémique répondant à un bolus de fluides verra sa CVP augmenter de manière transitoire de 1-2 mm Hg et revenir à la valeur de base dans les 5 minutes (Barbeito et Mark, 2006). A l'inverse un patient répondant par une augmentation importante de sa CVP (> 4 mm Hg) et mettant plus de temps (> 30 minutes) pour revenir à sa valeur de base est un patient pouvant présenter une hypervolémie ou une dysfonction cardiaque (Pachtinger, 2013).

Ce paramètre de surveillance est utilisé pour évaluer de manière statique le statut volémique mais aussi la réponse à l'administration de fluides. Dans leur revue sur l'utilisation de la CVP pour guider la fluidothérapie, De Backer et Vincent (2018) résumant les avantages et inconvénients de l'utilisation de ce paramètre. Son utilisation en clinique pour guider l'administration de fluides semble devoir se baser sur des valeurs extrêmes et une approche de « zone grise ». Une valeur très basse de CVP (< 6-8 mm Hg) chez un patient permettrait de prédire une bonne réponse aux fluides, et une réponse défavorable à haute valeur de CVP (> 12-15 mm Hg) (Biais *et al.*, 2014; Eskesen *et al.*, 2016).

Une CVP basse peut indiquer une hypovolémie mais peut aussi être présente chez un patient avec un statut volémique normal mais une dysfonction myocardique ou une vénéodilatation importante. Une CVP augmentée peut indiquer la présence d'une hypervolémie mais n'en est malheureusement pas spécifique. L'altération de la fonction cardiaque, une maladie pulmonaire, ou encore la ventilation mécanique peuvent impacter cette mesure (Hutchinson et

Shaw, 2016). L'utilisation de la CVP en médecine vétérinaire est basée sur des conclusions tirées de médecine humaine, malgré un faible nombre d'études validant son utilité. Une revue vétérinaire va même jusqu'à déconseiller son utilisation comme indicateur principal de statut volémique (Hutchinson et Shaw, 2016).

2. Biomarqueurs sanguins

Il existe à ce jour un nombre important de biomarqueurs décrits et étudiés dans le cadre de l'étude du statut volémique. Dans cette sous-partie, seuls deux biomarqueurs seront décrits, l'un dans le cadre du choc circulatoire et l'autre dans le cadre de la surcharge volémique.

A) Lactatémie

Le dosage de la lactatémie est un des marqueurs biologiques les plus utilisés et étudiés en médecine vétérinaire dans le contexte de choc hypovolémique. La lactatémie d'un chien sain a une valeur normale inférieure à 2,5 mmol/L (Hughes *et al.*, 1999; Rosenstein *et al.*, 2018).

Diverses études ont démontré l'intérêt pronostique du suivi de la lactatémie dans la réanimation liquidienne des chiens en état de choc (Hammond *et al.*, 2014; Rosenstein *et al.*, 2018b; Saint-Pierre *et al.*, 2021). Cet outil est facilement accessible en médecine vétérinaire. Il faut cependant souligner les limites de l'utilisation de la lactatémie. On retrouve en effet dans l'hyperlactatémie deux catégories, l'hyperlactatémie de type A et de type B. L'hyperlactatémie de type A est secondaire à une hypoxie cellulaire, donc retrouvée lors d'état de choc hypovolémique secondairement à la diminution de la perfusion tissulaire. L'hyperlactatémie de type B, n'est pas quant à elle en lien avec un déficit en oxygène mais avec la pathologie sous-jacente, certains médicaments et toxines ou encore des anomalies congénitales du métabolisme (Rosenstein *et al.*, 2018a).

De plus, la réanimation liquidienne guidée par le suivi de la lactatémie a également ses limites et peut mener à une surcharge en fluides. En effet ces patients reçoivent en moyenne plus de fluides que ceux dont la réanimation liquidienne est guidée par la normalisation de paramètres de perfusion périphérique comme le TRC (Hernández *et al.*, 2019).

B) Peptides natriurétiques

Des biomarqueurs classiquement utilisés en médecine humaine dans l'évaluation de la surcharge volémique sont les peptides natriurétiques. Le peptide natriurétique atrial (ANP) synthétisé et sécrété au niveau atrial et le type B (BNP) identifié initialement dans le cerveau (Brain Natriuretic Peptide) et synthétisé au niveau des ventricules jouent un rôle majeur de protection du système cardio-vasculaire contre la surcharge volémique. Sécrétés en réponse à une surcharge en pression ou en volume, ils induisent une vasodilatation et augmentent l'excrétion hydrosodée au niveau rénal (Potter *et al.*, 2009). Diverses études en médecine humaine montrent particulièrement l'intérêt du dosage de ces peptides comme prédicteur et variable de suivi d'une surcharge volémique chez des patients dialysés (Eisenhauer *et al.*, 1986; Fagugli *et al.*, 2004; Sivalingam *et al.*, 2015).

La quantification du BNP est souvent réalisée en médecine vétérinaire *via* le dosage du fragment amino-terminal inactif (NT-proBNP). Cette forme provient du clivage du proBNP en BNP biologiquement actif et en fragment amino-terminal inactif (NT-proBNP).

En médecine vétérinaire, l'intérêt du dosage du peptide natriurétique a été étudié dans le cadre de myocardopathies, que ce soit dans la démarche diagnostique ou le suivi (de Lima et Ferreira, 2017).

Une étude s'est intéressée au dosage de BNP chez des chiens atteints de maladie rénale chronique (Miyagawa *et al.*, 2013). Cette étude montre que des chiens atteints de maladie rénale chronique avec diminution du débit de filtration glomérulaire avaient un taux plasmatique de NT-ProBNP plus élevé que des chiens avec un débit de filtration glomérulaire conservé. Cette étude ne s'est cependant pas intéressée à l'évaluation clinique ou paraclinique du statut volémique et de modification de ce statut en lien avec les concentrations de NT-ProBNP.

A notre connaissance aucune étude vétérinaire ne s'est intéressée à l'utilisation du dosage des peptides natriurétiques dans le diagnostic et le suivi de la surcharge volémique chez le chien.

3. Échographie

Les techniques d'échographie au chevet du malade, ou « *Point-of-Care Ultrasound (POCUS)* » se démocratisent et se développent de plus en plus en médecine vétérinaire. Elles sont en effet rapides, non-invasives et ont montré leur intérêt dans l'évaluation du statut volémique des patients en médecine humaine (Mackenzie et Noble, 2014).

A) Échographie cardiaque

(a) Débit cardiaque

Dans le cadre de l'évaluation de la réponse aux fluides, le *gold standard* vise à démontrer une augmentation supérieure à 15 % du débit cardiaque après une augmentation de précharge, qu'elle soit par l'administration d'un bolus de fluides ou la redirection endogène de fluides par une manœuvre d'élévation passive des jambes (Jabot *et al.*, 2009; Monnet *et al.*, 2016).

Pour obtenir le débit cardiaque, il est nécessaire de pouvoir mesurer la surface aortique et l'intégrale temps vitesse aortique. Ces deux mesures nécessitent un appareil échographique adapté et une expérience de l'opérateur.

Une étude a évalué l'utilité de la mesure de la CVC en parallèle de changements du débit cardiaque, évalué par l'intégrale temps vitesse aortique chez le chien. Réalisée sur 25 chiens, cette étude définissait la réponse aux fluides comme une augmentation de l'intégrale temps vitesse aortique supérieure à 15 % mesurée par échocardiographie après un bolus de cristalloïdes isotoniques de 4 mL/kg. Le rapport CVC:Ao permettait de discriminer les patients répondant aux fluides des non répondants de manière plus performante que la collapsibilité de la CVC (Rabozzi *et al.*, 2020).

(b) Cavités cardiaques

L'évaluation de la volémie peut se faire grâce à l'évaluation de la taille des cavités cardiaques, de leur contractilité, de l'épaisseur des parois des ventricules et de la taille des atria. La coupe parasternale droite petit axe permet au clinicien l'évaluation de la taille du ventricule gauche et de ses parois (Boysen et Gommeren, 2021). En cas d'hypovolémie, les modifications suivantes peuvent être objectivées : diminution de taille du ventricule gauche et pseudo-hypertrophie du ventricule gauche (Durkan *et al.*, 2005). Comme présenté sur la figure 14, le remplissage du ventricule gauche est moindre, la cavité apparaît alors plus petite et secondairement la paroi apparaît plus épaisse, souvent alors dénommée pseudo-hypertrophie.



Figure 14 : Schéma d'une coupe échocardiographique parasternale droite petit axe : à gauche un animal euvolémique, à droite un chien en hypovolémie : diminution de taille de la cavité du ventricule gauche et pseudo-hypertrophie de la paroi du ventricule gauche (VG : ventricule gauche ; VD : ventricule droit)

La mesure du rapport entre la taille de l'atrium gauche et de l'aorte (Figure 15) peut également être utilisée. Chez le chien sain euvolémique, ce rapport est compris entre 1 et 1,5 en télésystole (Marchesotti *et al.*, 2019). Un rapport diminué et donc une diminution de taille de l'atrium gauche sont rapportés dans des cas d'hypovolémie chez le chien. Cette mesure ne reste cependant pas spécifique du statut volémique et d'autres facteurs comme une myocardiopathie, un phénomène obstructif, peuvent influencer sa mesure.

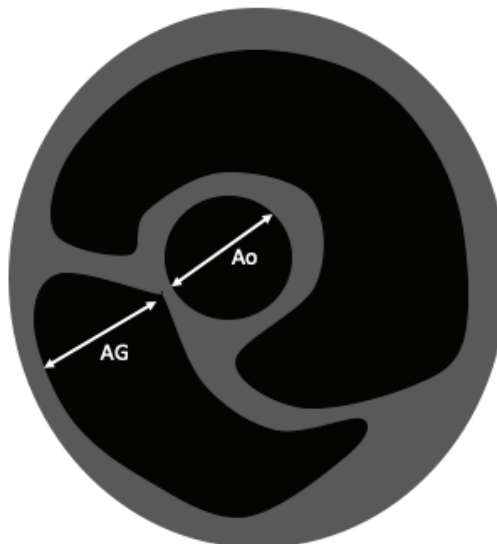


Figure 15 : Schéma d'une coupe échocardiographique parasternale basale droite petit axe permettant la mesure du rapport atrium gauche sur aorte, les deux flèches blanches montrant la mesure du diamètre de chaque chambre

Darnis *et al.* (2019) ont montré qu'une formation de 6h sur les mesures échocardiographiques et de la veine cave caudale permettaient à des vétérinaires non cardiologistes de mesurer l'atrium gauche, le ratio atrium gauche/aorte, le diamètre ventriculaire gauche normalisé en diastole et en systole, et le diamètre de la CVC.

(c) *Aire et diamètre ventriculaires gauche de fin de diastole*

Cette autre mesure, quantitative, est facile à réaliser. Elle consiste à mesurer l'aire du ventricule gauche en fin de diastole, sur une coupe parasternale petit axe en regard de l'insertion des muscles papillaires (Mullany, 2013). En médecine humaine, une aire diminuée est indicatrice d'hypovolémie (Leung et Levine, 1994; Vermeiren *et al.*, 2015).

Oricco *et al.*, (2019) ont montré dans une population de chiens hospitalisés pour diverses conditions mais non associées à des désordres hémodynamiques cliniques que la valeur de l'aire ventriculaire gauche en fin de diastole avant un bolus de fluides permettait de discriminer entre des chiens répondant aux fluides et les non-répondant avec une aire sous la courbe ROC de 0,85 (0,65 - 0,96). Chez le chien hémodynamiquement instable, Donati *et al.*, (2022) montrent que le diamètre du ventricule gauche en fin de diastole était significativement réduit avant l'administration d'un bolus de fluides chez les patients répondant aux fluides comparés aux autres. De plus, ce diamètre permettait de discriminer entre les chiens répondant ou non à l'administration de fluides avec une aire sous la courbe ROC de 0,919 (0,801 – 1).

Cette évaluation de la taille du ventricule gauche en fin de diastole pour évaluer le statut volémique est possible sans atteinte fonctionnelle et structurelle du myocarde.

B) Échographie pulmonaire

Il est possible de revenir aux notions présentées pour l'hypovolémie concernant la courbe de Frank-Starling et d'y superposer la courbe de Marik-Phillips pour expliquer ce qui se passe au niveau pulmonaire (Figure 16). Un patient (Figure 16, C) se trouvant sur la partie droite de la courbe de Frank-Starling, est défini précédemment comme non précharge dépendant. Si ce patient reçoit des fluides, d'une part son débit cardiaque n'augmente que peu voire pas et, en parallèle, la quantité d'eau pulmonaire extra vasculaire (*ExtraVascular Lung Water* (EVLW)) augmente.

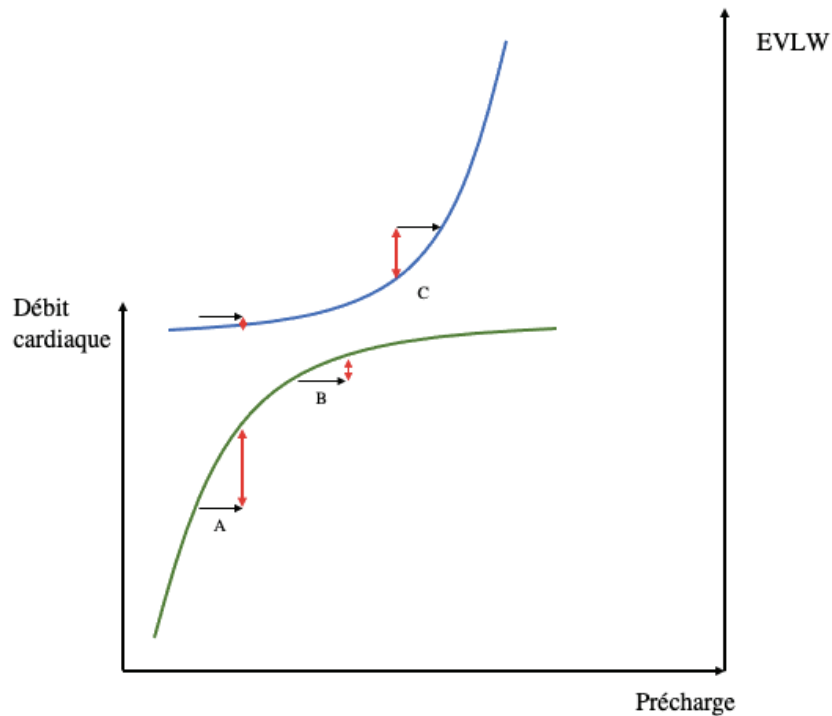


Figure 16 : Courbes de Frank-Starling (verte) et Marik-Phillips (bleue)

L'eau pulmonaire extravasculaire représente l'eau présente dans l'interstitium pulmonaire. Ce volume de fluides est dépendant de la pression de remplissage du ventricule gauche.

Suivant les notions exposées *via* la courbe de Marik-Phillips, on comprend bien qu'un état d'hypervolémie peut être associé à une accumulation de fluides au niveau pulmonaire. L'échographie pulmonaire montre alors tout son intérêt pour la détection et le suivi de cette accumulation de fluides (Picano et Pellikka, 2016). En échographie pulmonaire, l'accumulation liquidienne se traduit par la présence de lignes B, artéfact de réverbération présent lors d'interface air-liquide (Figure 17).

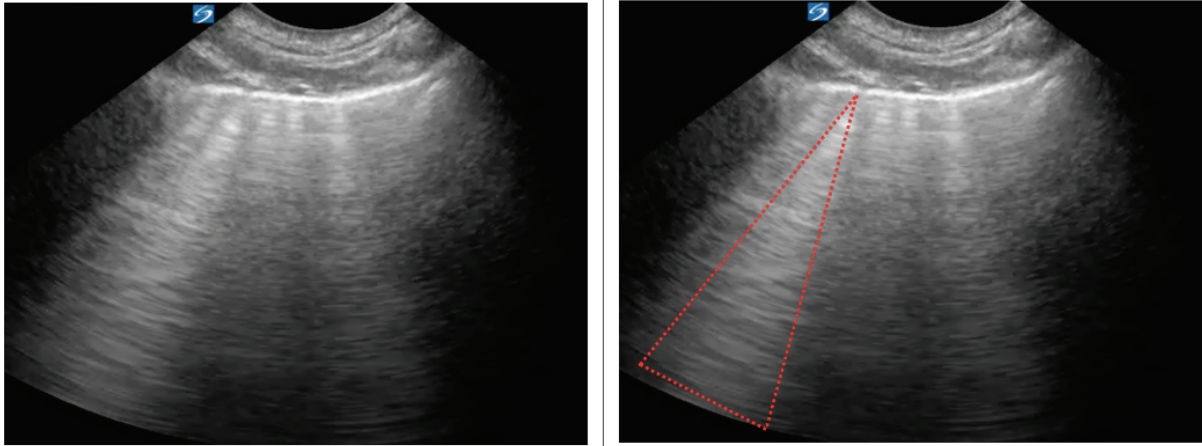


Figure 17 : Image échographique du thorax mettant en évidence la présence de plusieurs lignes B, dont une est mise en avant par un triangle pointillé rouge sur l'image de droite (Crédit photo : service urgences et soins intensifs SIAMU, VetAgro Sup)

En médecine vétérinaire, il est possible de retrouver des lignes B chez 11 % des chiens ne présentant pas d'évidence clinique ou radiographique d'anomalie pulmonaire. Le nombre de lignes B sera alors maximum de 3 et dans un nombre restreint de fenêtres échographiques (Lisciandro *et al.*, 2014).

L'échographie pulmonaire permet la détection d'accumulation de fluides ; avant l'apparition de signes cliniques, c'est une des raisons pour lesquelles elle a été introduite dans certains protocoles de réanimation liquidienne en médecine humaine (Lichtenstein, 2013).

Les notions utilisées en médecine vétérinaire sont extrapolées de la médecine humaine concernant ces mouvements de fluides entre compartiments hydriques. Il est cependant intéressant de noter que des études de cinétique des fluides ont montré qu'entre deux espèces, des différences notables peuvent être présentes. Peu de données existent à ce jour chez le chien, mais une étude de pharmacocinétique des fluides avait par exemple montré chez le chat une tendance à la diffusion plus rapide des fluides du compartiment central vers le compartiment périphérique et une élimination plus lente (Yiew *et al.*, 2020). Il convient donc de garder un œil critique et une approche précautionneuse sur l'extrapolation de données humaines au monde vétérinaire.

C) Échographie : recherche d'épanchement

La surcharge volémique si elle est à l'origine d'une augmentation élevée de la pression hydrostatique peut entraîner le développement d'épanchements cavitaires, pleural (Figure 18)

ou péritonéal (Thomovsky *et al.*, 2016). Des protocoles POCUS simples permettent alors de facilement les mettre en évidence (Walters *et al.*, 2018).

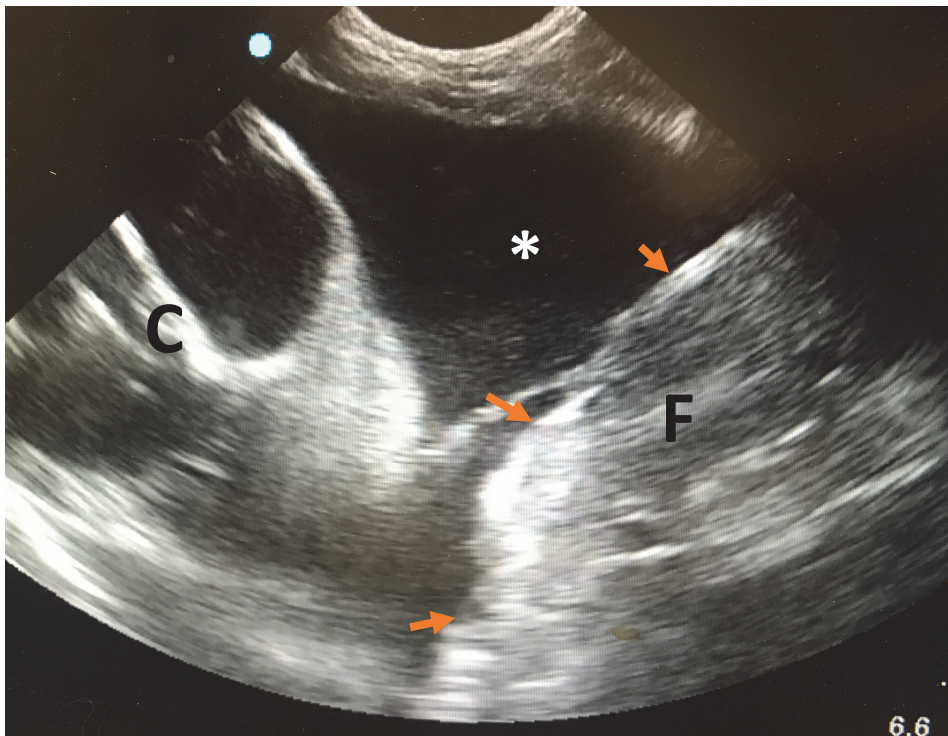


Figure 18 : Image échographique thoracique mettant en évidence un épanchement pleural en grande quantité (*). C, cœur ; F, foie ; flèches orange : diaphragme (Crédit photo : service urgences et soins intensifs SIAMU, VetAgro Sup)

D) Échographie de la veine cave caudale

Comme expliqué précédemment, le système veineux est un système réservoir à haute capacitance. En médecine humaine, l'utilisation de diverses mesures échographiques de la veine cave inférieure a fait ses preuves pour évaluer l'état volémique et la réponse aux fluides (Dipti *et al.*, 2012).

(a) Techniques

En médecine vétérinaire, divers protocoles et vues échographiques sont décrits pour évaluer la CVC.

Darnis *et al.* (2018) décrivent différentes vues échographiques de mesure de la CVC :

- sub-xiphœidienne : la sonde est placée longitudinalement sous l'apophyse xiphœide et inclinée crânialement pour visualiser le diaphragme. La sonde d'échographie a ensuite été balayée vers la droite de la ligne médiane jusqu'à ce que la CVC puisse être identifiée au point où elle traverse le diaphragme
- hépatique : la sonde est placée parallèlement aux côtes (transversalement à la CVC et à l'aorte) au niveau du 10^{ème}-12^{ème} espace intercostal droit, approximativement juste en dessous des muscles épaxiaux dans le tiers supérieur du thorax
- paralombaire droite : la sonde est placée caudalement sous la dernière côte en pointant en direction crâniale depuis l'arrière de la dernière côte, permettant la visualisation de la fenêtre du rein droit, puis la sonde est déplacée en direction médiale du rein droit jusqu'à ce que le CVC et l'Ao soient identifiées. La sonde est lentement tournée et mise en éventail pour obtenir un plan longitudinal dans lequel la CVC et l'Ao sont parallèles l'une à l'autre

Dans cet article visant à définir l'intervalle de référence du diamètre de la CVC corrigé en fonction du poids chez le chien sain, ces vues échographiques sont évaluées en mode échographique M et B par quatre opérateurs ayant une expérience en échographie variable (un résident en médecine interne, deux spécialistes en médecine interne et un spécialiste en urgences et soins intensifs). Ils rapportent que la vue hépatique, obtenue en regard du 10^{ème}-12^{ème} espace intercostal droit était difficile à obtenir chez environ la moitié des chiens. Quand les mesures étaient obtenues, les coefficients de corrélation de concordance entre opérateurs étaient excellents ($> 0,7$). Cette vue est également celle présentant la plus grande variabilité de diamètre de la CVC en relation avec la respiration. C'est la vue utilisée pour calculer classiquement le coefficient de collapsibilité de la VCC. La vue sous-xiphœidienne, bien que facile à obtenir, était celle avec la moins bonne performance en termes de variabilité inter-opérateur. Dans une autre étude de la même équipe (Darnis *et al.*, 2019), les mesures de la CVC sur cette vue échographique présentait une variabilité importante entre opérateurs de compétence différente (résident en médecine interne, spécialiste en médecine interne), en comparaison avec un spécialiste en cardiologie. La vue paralombaire présentait le double avantage d'une faible variabilité inter-opérateurs et elle était peu influencée par la respiration en ce qui concerne le diamètre de la CVC. Cependant, l'évaluation du rapport CVC:Ao à cette localisation présentait une variabilité inter-opérateurs importante.

Cambournac *et al.* décrivent une technique de mesure paralombaire gauche de la veine cave caudale qui est indexée au diamètre de l'aorte pour palier la variabilité de taille et poids des animaux (Cambournac *et al.*, 2018). La vue utilisée ici est identifiée en débutant par l'identification du rein gauche en région spléno-rénale puis la sonde est déplacée caudalement puis orientée dorsalement pour permettre l'identification de la CVC et de l'Ao, avec la partie caudale du rein gauche dans le même champ. Ensuite, la sonde est déplacée de 90° pour obtenir une vue transversale de la CVC et de l'Ao, avec une évaluation visuelle des meilleures sections transversales des deux vaisseaux. Dans cette étude parmi les deux opérateurs, se trouvait un résident en urgences et soins intensifs et un clinicien d'urgence. Les deux opérateurs réalisaient les mesures sur chaque animal en aveugle par rapport aux mesures de l'autre. La variabilité inter- et intra-opérateurs évaluée dans cette étude était très faible, les mesures dupliquées de chaque opérateur et entre opérateurs n'étaient pas significativement différentes.

L'index de collapsibilité défini comme le ratio $[(\text{diamètre maximum} - \text{diamètre minimum}) / \text{diamètre maximum}]$ a montré son intérêt pour définir à un point donné le statut volémique mais aussi la réponse aux fluides.

Deux études ont comparé les performances de l'index de collapsibilité de la CVC et les variations de substitut de débit cardiaque (intégrale temps vitesse aortique), l'une chez des chiens sains sous ventilation mécanique (Bucci *et al.*, 2017) et une deuxième sur des chiens hémodynamiquement instables en respiration spontanée (Donati *et al.*, 2020). Ces deux études montrent que l'index de collapsibilité de la CVC mesuré en regard du foie est un bon prédicteur des réponses aux fluides.

Il est important de souligner une différence fondamentale entre les patients humains de la plupart des études citées et les patients des vétérinaires. La majorité des études en médecine humaine sur ce sujet se déroulent sur des patients en soins intensifs, souvent placés sous ventilation mécanique. Les pressions intrathoraciques ont un effet direct sur le retour veineux, et donc logiquement sur la veine cave inférieure. Les études réalisées sur des patients en ventilation spontanée révèlent des résultats plus mitigés en médecine humaine où certaines études ne montrent pas l'intérêt dans la prédiction de la réponse aux fluides (Airapetian *et al.*, 2015; Si *et al.*, 2018).

(b) CVC et déplétion volémique chez le chien

Plusieurs études se sont intéressées aux variations de diamètre de la CVC dans le cadre d'états de déplétion volémique contrôlée chez le chien.

Tout d'abord dans un contexte de don de sang chez le chien. Cambournac *et al.*, (2018) ont montré une diminution significative du diamètre de la CVC et du rapport CVC:Ao, mais pas du diamètre de l'Ao, après un don du sang moyen de $9,8 \pm 2,2$ mL/kg chez 12 chiens sains. Dans une étude également réalisée avant et après un don du sang d'environ 8 % du volume sanguin total chez neuf lévriers sains, le diamètre de la CVC diminuait significativement mais le diamètre de l'Ao et le rapport CVC:Ao n'étaient pas significativement différents entre les deux temps de mesure (Marshall *et al.*, 2018). Dans une autre étude réalisée chez des lévriers sains donateurs de sang, après une perte moyenne de $16,53 \pm 2,81$ mL/kg de sang, le diamètre de la CVC et le ratio CVC:Ao n'étaient pas significativement différents entre les deux temps de l'étude (Herreria-Bustillo *et al.*, 2019). Les deux dernières études citées ayant été réalisées chez des lévriers connus pour avoir un volume sanguin plus important que d'autres races de chien (112 ± 15 mL/kg) (Hill *et al.*, 2001), cette particularité pourrait expliquer l'absence de diminution significative des variables échographiques car la déplétion volémique serait proportionnellement de moindre intensité dans cette race.

Par ailleurs, Kwak *et al.*, ont réalisé un modèle de déplétion volémique par administration de furosémide à la dose de 2 mg/kg toutes les deux heures pendant 8 heures à des chiens Beagle en bonne santé. Ils ont pu montrer une diminution significative du rapport CVC:Ao après administration de furosémide et une diminution qui était corrélée au degré de déplétion volémique (Kwak *et al.*, 2018).

Ces différentes études présentent des résultats contradictoires. Il reste cependant difficile de comparer ces résultats considérant les différents protocoles de mesure et de déplétion volémique.

(c) CVC et surcharge volémique

De nouveau ici, l'échographie de la veine cave caudale trouve tout son intérêt dans l'évaluation des statuts dits hypervolémiques. Lors d'hypervolémie, ce vaisseau très compliant a une collapsibilité moindre et un diamètre augmenté.

En médecine vétérinaire les études portant sur l'évaluation échographique de la veine cave dans des états de surcharge volémique se sont surtout intéressées à des chiens souffrant d'insuffisance cardiaque.

Dans une étude portant sur 79 chiens présentant des stades différents de maladie valvulaire dégénérative mitrale sans signe d'insuffisance cardiaque droite, divers paramètres échographiques de la CVC ont été évalués. Giraud *et al.*, montrent dans cette étude que le diamètre de la CVC augmente et que sa collapsibilité diminue avec l'aggravation de la myocardiopathie (Giraud *et al.*, 2022). De manière tout à fait intéressante, ils démontrent également que la CVC en fonction du grade de la myocardiopathie peut être évaluée de manière subjective ou objective par des mesures échographiques, sous réserve qu'un seul opérateur effectue cette évaluation dans cette étude.

Dans une autre étude visant à évaluer la CVC chez des chiens avec un épanchement cavitaire ou un œdème pulmonaire cardiogénique, il a été montré que les chiens ayant une insuffisance cardiaque congestive gauche présentaient une diminution de collapsibilité de la CVC et une augmentation du rapport CVC:Ao par comparaison avec des chiens présentant un épanchement cavitaire d'origine non cardiogénique (Chou *et al.*, 2021).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la mesure de la veine cave caudale chez le chien présentant une insuffisance rénale aiguë associée à des signes de surcharge volémique à ce jour. En médecine humaine cependant ce sujet est beaucoup plus étudié que ce soit en soins intensifs ou en pédiatrie.

Dans une étude sur une population pédiatrique dans un contexte d'insuffisance rénale chronique nécessitant une prise en charge par technique d'épuration extra-rénale (EER), il s'est avéré que le diamètre de la veine cave inférieure diminuait significativement après chaque séance d'hémodialyse et était corrélé avec la diminution de poids corporel. Une augmentation de la collapsibilité de la veine cave inférieure (IVC *inferior vena cava*) était également notée en parallèle (Krause *et al.*, 2001). Une étude similaire confirme ces résultats et met également en évidence la précocité des changements visualisés sur l'IVC par rapport aux signes cliniques de surcharge volémique (Haciomeroglu *et al.*, 2007).

4. Autres : Variation de pression pulsée, pression systolique et volume d'éjection systolique

La mesure de ces paramètres explore les interactions cœur – poumons dans un cadre précis et contrôlé, à savoir sur des patients anesthésiés et ventilés mécaniquement. En effet, un patient se trouvant sur la partie ascendante de la courbe de Frank-Starling présentera des variations de sa pression pulsée (PP), de pression artérielle systolique (PAS) et de son volume d'éjection systolique (VES) pendant le cycle respiratoire (Endo *et al.*, 2017). Il est possible de visualiser ces variations sur une courbe de pression artérielle (Figure 19).

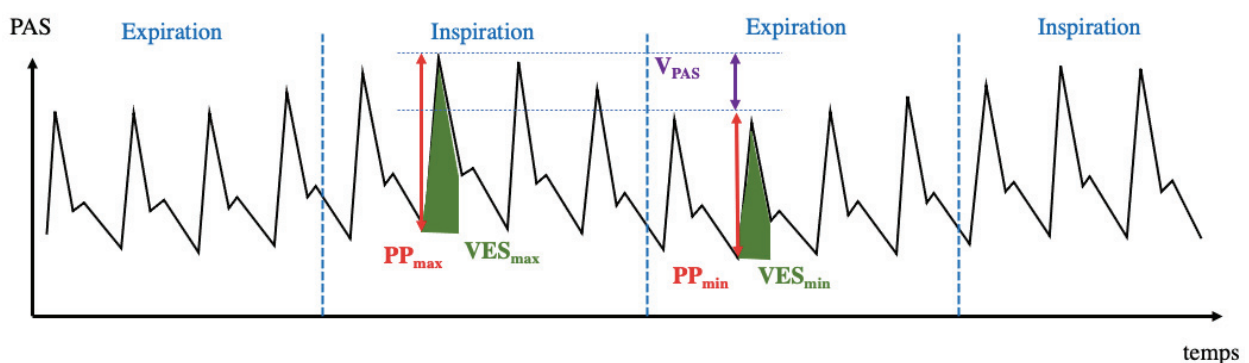


Figure 19 : Courbe de pression artérielle d'un patient mécaniquement ventilé mettant en évidence les variations de pression pulsée, de volume d'éjection systolique et de pression artérielle d'après (Boysen et Gommeren, 2021). PAS, pression artérielle systolique ; V_{PAS} , variation de pression artérielle systolique ; PP_{max} , pression pulsée maximale ; PP_{min} , pression pulsée minimale ; VES_{max} , volume d'éjection systolique maximum ; VES_{min} , volume d'éjection systolique minimum.

La ventilation mécanique en pression positive induit des changements cycliques. Lors de l'inspiration, ici en pression positive, la pression intra-pleurale et la pression transpulmonaire augmentent menant à une diminution de la précharge ventriculaire droite et de la postcharge du ventricule gauche ainsi qu'à une augmentation de la postcharge du ventricule droit et de la précharge du ventricule gauche. En fin d'inspiration, la résultante est une augmentation du volume d'éjection systolique gauche. La réduction inspiratoire du volume d'éjection du ventricule droit entraîne une diminution du remplissage du ventricule gauche après deux ou trois battements cardiaques en raison du temps de transit pulmonaire. Ainsi, la réduction de la précharge du ventricule gauche peut induire une diminution du volume d'éjection systolique du ventricule gauche, qui est à son minimum pendant la période expiratoire. Les changements

cycliques des VES des ventricules gauche et droit sont plus importants lorsque les ventricules fonctionnent sur la partie ascendante plutôt que sur la partie plate de la courbe de Frank-Starling (Marik *et al.*, 2011).

L'utilisation de ces paramètres dynamiques a été étudiée dans des contextes variés chez le chien : lors d'anesthésie chez des chiens sains subissant diverses prises en charge chirurgicales (Gonçalves *et al.*, 2020) ou encore dans des modèles expérimentaux incluant des chiens sains (Sano *et al.*, 2018) ou en choc hémorragique (Endo *et al.*, 2017).

Toutes ces études ont le point commun de montrer un intérêt dans l'évaluation de ces paramètres dynamiques pour prédire la réponse aux fluides, avec des seuils souvent compris entre > 10-15 % du dit paramètre étudié. La limite cependant à mettre en avant ici, est le manque de standardisation et la variabilité entre les protocoles de ventilation.

Ces indices dynamiques, très pertinents, sont difficiles à utiliser en pratique courante si l'on considère le faible nombre de patients ventilés. De plus l'utilisation de ces indices dynamiques sera limitée lors de ventilation mécanique en faible volume courant, d'arythmies cardiaques, de respiration spontanée. Les interactions cardio-pulmonaires précédemment décrites ne pourront alors pas être utilisées pour prédire la réponse au remplissage vasculaire (Maguire *et al.*, 2011; Biais *et al.*, 2014).

5. Synthèse et perspectives

Toutes les techniques présentées précédemment ont leurs avantages et leurs inconvénients. Rassemblées, elles permettent de donner un meilleur faisceau de preuves au clinicien dans son évaluation du statut volémique. L'étude de diverses mesures échographiques de la CVC dans le cadre d'une déplétion volémique chez le chien présente un intérêt grandissant en médecine vétérinaire. A ce jour, l'hétérogénéité des protocoles rend cependant difficile la comparaison des études.

La surcharge volémique est une entité clinique tout autant associée à une augmentation de morbidité et mortalité que la déplétion volémique. On constate cependant qu'en médecine vétérinaire elle reste peu étudiée, peu recherchée ni traitée. Diverses stratégies existent pour l'éviter notamment par le suivi des entrées et sorties de fluides.

La médecine vétérinaire tend depuis toujours à suivre les avancées de la médecine humaine, ce qui voudrait dire que, dans l'évaluation du statut volémique, il faudrait se tourner vers des marqueurs, dynamiques et invasifs. La réalité technique, financière, et le nombre de cas moindre de la médecine vétérinaire actuelle rendent encore ces objectifs ambitieux. C'est pour cela que l'étude plus approfondie de techniques non invasives et facilement mises en œuvre dans la pratique courante semble pertinente et sera le sujet de la partie expérimentale de ce manuscrit.

III. Modalités d'évaluation de la microcirculation

Il existe de nombreuses techniques pour évaluer la microcirculation (Lima et Bakker, 2005), le but de cette partie ne sera pas de les détailler de manière exhaustive. Trois méthodes d'évaluation y seront détaillées.

1. Techniques d'évaluation

A) Vidéomicroscopie

(a) Concept

Deux techniques seront développées dans cette partie, le « *orthogonal polarization spectral* » (OPS) et le « *side stream dark field* » (SDF). Ces deux techniques sont basées sur le concept suivant : si l'on applique une source lumineuse sur un tissu donné, la lumière est alors réfléchiée par les couches profondes de ce tissu. Cela permet de réaliser une transillumination des couches plus superficielles. La longueur d'onde choisie est alors absorbée par la molécule d'hémoglobine qui est contenue dans les érythrocytes. La lumière, si elle n'est pas absorbée par les globules rouges, est renvoyée vers la lentille et donc la caméra. Les cellules peuvent alors être visualisées et apparaissent gris/noir sur un fond clair. Le système est relié à un ordinateur qui permet l'enregistrement de vidéos de courtes durées (De Backer *et al.*, 2010).

Ces techniques nécessitent d'être appliquées à des organes dont la surface est une fine couche épithéliale qui peut être transilluminée. Divers organes ont été étudiés en per opératoire chez l'homme, comme l'intestin (Verdant *et al.*, 2009), le cerveau (Pennings *et al.*, 2006) ou encore le foie (Puhl *et al.*, 2003). Sur le patient vigile, la peau (Mathura *et al.*, 2001), la conjonctive

(Schaser *et al.*, 2003) sont décrites comme zones d'évaluation également, mais la région sublinguale reste la plus couramment utilisée et fait le sujet d'un consensus (Ince *et al.*, 2018).

(b) *Analyse semi quantitative de la microcirculation*

L'évaluation de la microcirculation par vidéomicroscopie est caractérisée comme semi-quantitative car elle est basée sur l'analyse de divers scores de densité vasculaire, d'hétérogénéité de perfusion et de flux sanguin microvasculaire.

Le consensus, dont une récente révision a été publiée (Ince *et al.*, 2018), décrit tout d'abord précisément la manière d'obtenir des vidéos de bonne qualité. Cette qualité est évaluée suivant le score de qualité des images de microcirculation (MIQS) (Massey *et al.*, 2013) sur la base de 6 critères : l'illumination de la vidéo, la durée, la mise au point (netteté de l'image), le contenu de la vidéo (présence de vaisseaux, absence d'éléments artéfactuels tels que des bulles de salive), la stabilité, et l'absence d'artéfacts de compression des vaisseaux.

Après la validation de l'obtention de vidéos de bonne qualité, divers scores visant à évaluer la microcirculation sont décrits : la proportion de vaisseaux perfusés, la densité de vaisseaux, la qualité du flux et l'hétérogénéité du flux.

Bien qu'opérateur dépendant, ces techniques de vidéomicroscopie réalisées par des opérateurs formés ne montrent qu'une faible variabilité inter- et intra-opérateur (Boerma *et al.*, 2005).

(c) *En médecine vétérinaire*

En médecine vétérinaire, diverses études clinique de faisabilité sur les méthodes d'évaluation de la microcirculation ont été réalisées par technique SDF ou OPS (Silverstein *et al.*, 2009; Gommeren *et al.*, 2014).

Une étude visant à évaluer la microcirculation au niveau de la muqueuse gingivale chez des chiens sains, anesthésiés, et recevant des bolus de fluides cristalloïdes de volume plus ou moins important a montré que pour les vaisseaux de diamètre $< 20 \mu\text{m}$, la densité totale et la densité des vaisseaux perfusés étaient similaires entre les groupes. Pour les vaisseaux $\geq 20 \mu\text{m}$ de diamètre, la densité totale des vaisseaux était significativement plus élevée (Silverstein *et al.*, 2014). Ces différences doivent être étudiées plus profondément pour établir quelles en sont les implications cliniques.

Dans un modèle de choc hémorragique canin (Peruski *et al.*, 2011) avec maintien d'une pression artérielle moyenne de 35 à 45 mm Hg, les paramètres de microcirculation (notamment la

proportion de vaisseaux perfusés, l'indice de flux) étaient significativement diminués. Ils étaient par ailleurs corrélés à l'augmentation de la fréquence cardiaque.

L'évaluation par vidéomicroscopie de la microcirculation nécessite la formation de l'opérateur. Elle peut être limitée par l'accès à un site de mesure chez l'animal conscient, en effet la plupart des études vise la circulation sublinguale. L'étude de la microcirculation gingivale chez l'animal pourrait ouvrir des opportunités d'utilisation clinique facile à mettre en œuvre et donc plus vaste en pratique clinique.

B) Thermographie infrarouge

(a) *Concept*

La thermographie infrarouge est une technique d'imagerie thermique non invasive basée sur la détection de chaleur sous forme de rayonnement infrarouge émise par un tissu (Allen et Howell, 2014). La thermographie infrarouge est utilisée principalement sur la peau. La relation entre la température de la peau et la perfusion microvasculaire est complexe. Elle dépend notamment de la région anatomique étudiée, du flux sanguin sous-cutané et musculaire et de la température environnementale. La perfusion périphérique tient donc un rôle important dans la température cutanée. Le rationnel derrière l'utilisation de cette technique pour évaluer la perfusion périphérique découle des mécanismes compensateurs mis en place lors d'état de choc circulatoire. On observe une redistribution du sang vers les organes vitaux dotés de système d'autorégulation comme le cerveau, le cœur ou encore les reins. A l'inverse, la peau, non dotée d'un système vasomoteur d'autorégulation est sujette à la forte imprégnation sympathique et donc à une vasoconstriction (Lima et Bakker, 2005). De cette observation découle l'utilisation des gradients de température entre température centrale et cutanée ou température ambiante et cutanée comme évaluation de la perfusion périphérique et de l'état de choc circulatoire. Cette évaluation peut se réaliser à différents endroits du corps, l'hallux étant chez l'homme une localisation de prédilection (Joly et Weil, 1969; Ross et al., 2005).

(b) *Limites*

L'utilisation de la thermographie doit se faire en regard du type de choc étudié et des mécanismes physiopathologiques sous-jacents. L'activation de diverses voies neuro-

hormonales résultant en une vasoconstriction périphérique citées dans le précédent paragraphe se retrouve notamment lors de choc circulatoire hypovolémique ou cardiogénique. Lors de choc distributif, une vasoplégie est présente à l'inverse. Des résultats contradictoires sont trouvés dans la littérature quant à l'utilisation de ce gradient dans ce contexte. Vinent *et al.*, (1988) montre que ce gradient n'est pas corrélé avec l'index cardiaque lors de choc septique contrairement au choc cardiogénique. Ce gradient de température est bien corrélé à la perfusion chez l'homme et utilisé dans le choc septique où une augmentation de gradient de température entre l'hallux et l'air ambiant est corrélée avec le statut non survivant, les lactates sanguins ou encore la diurèse (Bourcier *et al.*, 2016).

L'anesthésie étant associée à une perte de thermorégulation effective (Sessler et Todd, 2000), les études de gradient de température dans ce cadre ne montre pas de résultats satisfaisants quant à la corrélation des gradients de température et les paramètres hémodynamiques (Ryan et Soder, 1989).

(c) *Utilisation en médecine vétérinaire*

L'étude clinique de Schaefer *et al.* (2020) s'est intéressée au gradient de température rectale – interdigitée chez des chiens classés en état de choc circulatoire sur la base de critères cliniques compatibles et d'une hyperlactatémie. Ils ont pu montrer que les animaux en état de choc circulatoire présentaient une augmentation significative de ce gradient de température et que ce dernier était corrélé à un TRC prolongé et une tachycardie. De plus il apparaissait que le seuil de gradient de 11,6 °F avait une spécificité de 90 % pour le diagnostic de choc.

Les gradients de température ont également été étudiés dans un contexte différent, les maladies valvulaires dégénératives mitrales chez le chien. Dans une étude s'intéressant aux gradients de température rectale et interdigitée en fonction des grades de gravité de la maladie cardiaque comme définie par l'ACVIM (Soares *et al.*, 2018), l'hypothèse principale visait à explorer une baisse de perfusion périphérique avec l'avancement de la maladie cardiaque et la baisse de fonction systolique. Le gradient de température étudié n'était pas significativement différent à travers les différents grades. A l'inverse, la lactatémie était significativement plus élevée dans les cas les plus graves. Les auteurs mettent en lien cette hyperlactatémie et l'absence de modification du gradient de température comme pouvant être liée à une hypoperfusion occulte.

La thermographie reste une technique simple à mettre en œuvre en pratique courante mais encore peu étudiée en médecine vétérinaire.

C) Photopléthysmographie

(a) *Concept*

La photopléthysmographie (PPG) est une technique optique utilisée pour détecter les variations du volume sanguin dans le lit microvasculaire des tissus. Elle est simple et peu coûteuse, et nécessite les composants suivants : une source lumineuse à une longueur d'onde rouge ou proche de l'infrarouge et un photodétecteur qui va alors mesurer les petites variations de l'intensité lumineuse associées aux changements de la perfusion dans le volume de capture. La forme d'onde de la PPG comprend une forme d'onde physiologique pulsatile ("AC") attribuée aux changements cardiaques synchrones du volume sanguin à chaque battement de cœur, et est superposée à une ligne de base variant lentement ("DC") avec diverses composantes de basse fréquence attribuées à la respiration, à l'activité du système nerveux sympathique et à la thermorégulation (Allen, 2007).

(b) *Pulsoxymétrie et index de perfusion périphérique*

L'index de perfusion périphérique est une valeur dérivée de l'utilisation de la photopléthysmographie et représente le ratio entre l'absorbance pulsatile ou non pulsatile de lumière. En d'autres termes, cet index représente le ratio AC/DC. Cette mesure est réalisée à l'aide d'un pulsoxymètre de pouls et classiquement placé au niveau du doigt (généralement l'index).

Chez l'homme, cet index a une valeur moyenne décrite de 1,4 % mais avec une distribution asymétrique allant de 0,3 à 10 % (Lima *et al.*, 2002). Chez le chien sain, des valeurs similaires sont rapportées, 1,8 (0,45–5,4) % (Teixeira *et al.*, 2018). L'index de perfusion périphérique a démontré son intérêt en médecine humaine comme élément diagnostique d'hypoperfusion, prédicteur de mortalité chez les patients en sepsis ou choc septique (He *et al.*, 2015), ou dans la prédiction de la réponse aux fluides. (Coutrot *et al.*, 2021).

Chez le chien, peu d'études se sont intéressées à cet index dans le cadre de l'évaluation de la microcirculation. Teixeira *et al.*, (2018) ont étudié cet index chez des chiennes saines subissant une ovario-hystérectomie. L'index de perfusion périphérique n'était pas corrélé avec la pression artérielle moyenne, la lactatémie ou encore le TRC et le gradient de température centrale – périphérique. Il se peut cependant que dans cette étude divers cofacteurs comme les médicaments anesthésiques ou la douleur aient modifié les paramètres marqueurs de perfusion

comme la pression artérielle ou encore la fréquence cardiaque, ou encore que l'hypoperfusion transitoire n'ait pas été suffisante pour mettre en évidence de corrélation significative.

L'index de variabilité pléthysmographique représente lui la variabilité de l'index de perfusion périphérique lors d'un cycle respiratoire. Il est utilisé dans le monitoring de la réponse aux fluides comme substitut de variation de pression pulsée et a montré son intérêt dans cette utilisation chez le chien (Endo, Kawase, *et al.*, 2017; Drozdzyńska *et al.*, 2018).

Cet outil facile à utiliser et non invasif présente un certain nombre de limites dont le clinicien doit avoir conscience. En effet, les mesures sont impactées par des facteurs externes (artéfact de mouvements de l'appareil, lumière ambiante), du patient (pigmentation de la peau, mouvements, position, site de mesure, score corporel,...) (Fine *et al.*, 2021).

(c) *Photopléthysmographie urétrale*

D'autres sites d'évaluation de la microcirculation par photopléthysmographie ont été décrits, l'intestin par exemple. (Akl *et al.*, 2013). Ce site de mesure invasive limite son utilisation. L'utilisation de la photopléthysmographie au niveau urétral est peu décrite à ce jour. Dans un modèle de choc hémorragique porcin, la perfusion urétrale semble diminuée de manière précoce et présenter une réponse favorable aux manœuvres thérapeutiques de réanimation mises en oeuvre (Clavijo *et al.*, 2008). Dans une étude pilote Dépret *et al.*, (2020) décrivent l'utilisation avec succès d'une sonde urétrale de Foley (IKORUS UP ®) équipée d'un dispositif de photopléthysmographie pour le suivi de l'index de perfusion urétrale. Cette même sonde développée en collaboration avec notre équipe de recherche a fait l'objet de divers études expérimentales chez le porc, étudiant l'index de perfusion urétrale lors de diverses manipulations hémodynamiques (bolus de fluides, vasopresseurs) (Cardinali *et al.*, 2021), ou encore sur un modèle de choc hémorragique. Dans ces premières études, l'index de perfusion urétrale apparaît comme un marqueur intéressant, corrélé aux paramètres de macrocirculation et il pourrait être un marqueur de réponse aux fluides. Ces premiers résultats très intéressants doivent être confirmés par d'autres études.

2. Synthèse et perspectives

L'évaluation de la microcirculation reste peu développée en médecine vétérinaire. Cependant à travers la présentation précédente, s'axant sur des techniques simples à mettre en pratique et ayant fait leurs preuves en médecine humaine, de nombreuses perspectives s'ouvrent à la

médecine vétérinaire. Les troubles de la microcirculation doivent être reconnus et inclus dans la démarche thérapeutique du clinicien vétérinaire au même titre que doivent être suivis les paramètres de la macrocirculation.

Une étude de faisabilité de l'évaluation de la microcirculation sublinguale chez le chien par vidéomicroscopie fera l'objet d'une première section de la partie expérimentale de ce manuscrit.

PARTIE 2 : ÉTUDE EXPERIMENTALE

I. Microcirculation

1. Évaluation de l'impact du don de sang sur la perfusion tissulaire et la microcirculation sublinguale chez le chien : Une étude pilote

A) Introduction

La microcirculation est un réseau ramifié d'artérioles, de capillaires et de veinules. Ces microvaisseaux ont un rôle majeur dans le fonctionnement des organes car ils sont les principaux sites d'échange d'oxygène entre le sang et les tissus (Ince, 2015b). Au cours des dernières décennies, les avancées technologiques dans l'évaluation de la microcirculation ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du choc et de la défaillance multiorganique (De Backer *et al.*, 2010; Santos *et al.*, 2019). L'intérêt croissant pour l'évaluation de la microcirculation en médecine a été associé à l'introduction de la vidéomicroscopie intravitale dans la pratique clinique. La vidéomicroscopie présente l'avantage de permettre une observation directe de la microcirculation (Ince, 2015).

Le flux SDF imaging et Incident Dark Field (IDF) imaging, respectivement 2^{ème} et 3^{ème} génération de vidéomicroscopes, sont les deux principales techniques utilisées aujourd'hui. Le dispositif SDF consiste en un vidéomicroscope dont l'objectif est entouré de diodes électroluminescentes qui produisent une lumière verte captée par l'hémoglobine. Le dispositif SDF enregistre des vidéos dans lesquelles les vaisseaux (ou les globules rouges) apparaissent en foncé sur un fond clair (Goedhart *et al.*, 2007).

La microcirculation est généralement évaluée par vidéomicroscopie dans la zone sublinguale chez les patients humains (Ince *et al.*, 2018). La faisabilité d'un tel enregistrement a été décrite chez le chien anesthésié sur la muqueuse buccale, mais jamais à notre connaissance pour la zone sublinguale chez le chien sédaté (Silverstein *et al.*, 2014, 2009; Peruski and Cooper, 2011; Peruski *et al.*, 2014). Plusieurs études ont mis en évidence le lien entre les troubles de la microcirculation et la survenue de défaillances d'organes ou de décès chez l'homme lors d'un choc circulatoire (dos Santos *et al.*, 2019) et lors d'une hémorragie (Tachon *et al.*, 2014). Chez

le chien, dans une étude expérimentale réalisée sur un modèle de choc hémorragique sévère, Peruski *et al.*, ont rapporté la survenue d'une défaillance macrocirculatoire sévère (chute de la pression artérielle et du débit cardiaque, tachycardie sévère) associée à une hyperlactatémie et à des troubles de la microcirculation de la muqueuse buccale détectés par le SDF (Peruski *et al.*, 2014).

Les transfusions sanguines sont courantes dans la pratique clinique, tant en médecine humaine que vétérinaire, mais nécessitent un don de sang provenant d'un animal sain. Chez le chien, des études ont révélé que la déplétion volémique induite par le don pouvait être objectivée échographiquement par une baisse du rapport CVC:Ao (Cambournac *et al.*, 2018; Marshall *et al.*, 2018). Cependant, l'impact de cette perte sanguine sur la microcirculation n'est pas connu.

Par conséquent, les objectifs de la présente étude étaient : 1/ évaluer la faisabilité de l'étude de la microcirculation avec le dispositif SDF dans la région sublinguale chez des chiens tranquilisés 2/ évaluer si le don de sang était associé à une altération de la microcirculation sublinguale et à une augmentation de la lactatémie. Nos hypothèses étaient que la mesure de la microcirculation sublinguale était réalisable chez le chien en utilisant une technique d'imagerie SDF non invasive et que l'hypovolémie associée au don de sang était trop faible pour être la cause d'altération de la perfusion tissulaire et de troubles de la microcirculation sublinguale.

B) Matériels et méthodes

La figure 20 résume le protocole d'étude.

Sélection des donneurs de sang	
Identification des animaux	Critères d'inclusion
Race, âge, sexe and statut reproducteur	Examen clinique Numération formule sanguine et dosage des protéines totales sériques
Anesthésie et mise en place du monitoring	
Ajustement individuel du protocole anesthésique Chien placé en décubitus latéral droit pour don du sang	
Paramètres enregistrés avant et après don du sang (environ 10 mL/kg)	
Paramètres de macrocirculation	Paramètres de microcirculation et perfusion tissulaire
Fréquence cardiaque Pression artérielle non invasive	Lactatémie Microcirculation sublinguale (vidéomicroscopie intravitale)

Figure 20 : Protocole de l'étude

(a) Animaux

L'approbation éthique a été accordée par le comité d'éthique institutionnel de VetAgro Sup (numéro d'enregistrement 1939). Douze chiens en bonne santé ont été inclus dans l'étude après avoir obtenu le consentement éclairé de leur propriétaire. Les chiens étaient correctement vaccinés et vermifugés. Les chiens ont été considérés comme sains sur la base d'un examen physique et de profils hématologiques et biochimiques. En outre, ils ont été testés pour les maladies vectorielles, notamment *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis/ewingii*, *Dirofilaria immitis* (Snap 4Dx, IDEXX Laboratories Inc. ; Westbrook, Maine, États-Unis).

(b) Protocole de sédation

Les chiens ont été tranquilisés au moyen d'un cathéter veineux placé dans une des veines céphaliques avec du butorphanol 0,3 mg/kg (Torbugesic, Zoetis ; Parsippany, New Jersey, États-Unis), du midazolam 0,3 mg/kg (Midazolam, Mylan ; Canonsburg, Pennsylvanie, États-

Unis) et une dose titrée d'alfaxalone (Alfaxan Multidose, Jurox ; Hunter Valley, New South Wales, Australie), jusqu'à 1 mg/kg). Toutes les mesures ont été effectuées sous sédation.

(c) *Protocole de don du sang et de l'étude*

Le protocole de don de sang a été standardisé, comme décrit ailleurs (Yagi, 2016). Brièvement, les chiens ont été positionnés en décubitus latéral droit une fois sédatisés. La zone jugulaire gauche a été tonduée et préparée de manière aseptique. Le dispositif de don se composait d'une aiguille, d'une extension et d'une poche contenant de l'acide-citrate-dextrose (ACD) comme anticoagulant. Le volume de sang prélevé devait être d'environ 10 mL/kg. Le volume exact de sang collecté (sang collecté, mL/kg) a été évalué en pesant la poche de collecte et a été enregistré pour chaque chien à la fin du don.

Le protocole de l'étude peut être résumé comme suit (Figure 20) : 1/ les chiens ont été sédatisés puis préparés au don de sang, 2/ enregistrements et prélèvements sanguins pré-don, 3/ prélèvement de sang, 4/ enregistrements et prélèvements sanguins post-don. En ce qui concerne les enregistrements de la microcirculation, la durée maximale des enregistrements par vidéomicroscopie SDF était de 5 minutes.

(d) *Paramètres de macrocirculation*

Les paramètres macrocirculatoires suivants ont été enregistrés avant et après le don de sang :

- Fréquence cardiaque (FC) mesurée par un électrocardiogramme (Mediana Lucon M30 Multi-Paramonitor® ; Redmond, Washington, États-Unis) et un oxymètre de pouls (Mediana Lucon M30 Multi-Paramonitor® ; Redmond, Washington, États-Unis),
- Pression artérielle non invasive (PAS : pression artérielle systolique, PAM : pression artérielle moyenne et PAD : pression artérielle diastolique, mmHg) mesurée à l'aide d'un oscillomètre (Mediana Lucon M30 Multi-Paramonitor® ; Redmond, Washington, États-Unis). La largeur du brassard utilisé correspondait à environ 40 % de la circonférence du membre postérieur.
- L'indice de choc (IS) a été calculé comme suit : $IS = FC / PAS$.

(e) *Mesure de lactatémie*

La lactatémie a été mesurée par un appareil portatif (Accutrend® Plus, Roche Diagnostics Inc. ; Bâle en Suisse) à l'aide de bandes à code-barres. L'appareil a utilisé une détermination enzymatique et une photométrie par réflectance (longueur 660 nm) du lactate dans un tube de sang de 5 mL contenant de l'héparine. Les mesures s'échelonnaient de 0,8 à 22 mmol/L. La valeur de 0,8 mmol/L a été attribuée lorsque la valeur du lactate apparaissait "basse" sur l'appareil. Le sang veineux a été prélevé dans la veine céphalique avant le don de sang et dans la veine jugulaire après le don de sang. Les analyses ont été effectuées dans les 30 minutes suivant le prélèvement sanguin.

(f) *Protocole d'évaluation de la microcirculation sublinguale*

La microcirculation sublinguale a été évaluée par vidéomicroscopie intravitale avec un dispositif d'imagerie SDF (SDF, Microscan, Microvision medical, Amsterdam, Pays-Bas). Cinq à dix vidéos de 120 images (4 s) ont été enregistrées avant et après le don de sang chez chaque patient. Le deuxième enregistrement a eu lieu environ 15 minutes après le premier. Toutes les vidéos ont été enregistrées par un investigateur formé (MM). Le vidéomicroscope a été connecté à un ordinateur à l'aide d'un logiciel dédié (AVA, version 4.3C, Microscan, Microvision medical, Amsterdam, Pays-Bas). Un nouveau capuchon stérile était placé sur le vidéomicroscope pour chaque chien. Avant l'enregistrement, les sécrétions de la bouche ont été essuyées avec des compresses, ainsi que le capuchon de l'optique du microscope. Les procédures d'enregistrement ont suivi les recommandations de Trzeciak et al., (Trzeciak *et al.*, 2007) conformément au consensus des experts (Ince *et al.*, 2018). En bref, l'extrémité de la caméra a été avancée dans la zone sublinguale. Le vidéomicroscope a été mis en contact avec la muqueuse sublinguale jusqu'à ce que la microcirculation soit observée et que le flux capillaire soit partiellement ou complètement occlus. Il a ensuite été rétracté de la surface de la muqueuse sublinguale jusqu'à ce que le contact avec le tissu soit perdu. Juste avant la perte de contact, le flux semblait ne pas présenter d'artefacts de pression. Ensuite, la sonde a été à nouveau avancée doucement jusqu'à ce que le contact soit rétabli, permettant ainsi l'observation des microvaisseaux. La stabilité, la mise au point et l'illumination ont été évaluées par le logiciel AVA. Toutes les vidéos ont été enregistrées au plancher de la bouche, près du frein lingual.

(g) *Analyse des vidéos de microcirculation sublinguale*

La qualité des vidéos a été évaluée à l'aide du score de qualité des images de microcirculation (MIQS) (Massey *et al.*, 2013). Brièvement, la qualité de chaque vidéo a été évaluée sur la base de 6 critères : l'illumination de la vidéo, la durée, la mise au point (netteté de l'image), le contenu de la vidéo (présence de vaisseaux, absence d'éléments artéfactuels tels que des bulles de salive), la stabilité, et l'absence d'artéfacts de compression des vaisseaux. Pour chaque critère, un score de 0 a été attribué si la vidéo était bonne, un score de 1 si la vidéo était acceptable, et un score de 10 si la vidéo était inacceptable. Les vidéos ayant un score supérieur ou égal à 10 ont été éliminées. Parmi les vidéos restantes, quatre vidéos par chien et par période ont été sélectionnées. Ces vidéos sont celles qui ont le score le plus bas et la meilleure qualité. Si plusieurs vidéos avaient le même score le plus bas, la sélection de la meilleure vidéo a été faite subjectivement par un investigateur (MM) expérimenté dans l'évaluation de la microcirculation sublinguale. 80 vidéos ont été sélectionnées (quatre vidéos par chien et par période d'étude).

L'analyse des vidéos de microcirculation a été réalisée conformément au dernier consensus sur l'évaluation de la microcirculation sublinguale (Ince *et al.*, 2018). Les petits vaisseaux ont été définis comme des vaisseaux de diamètre $< 20 \mu\text{m}$. L'analyse de l'image a été partiellement réalisée par une analyse hors ligne avec un logiciel dédié (Automated Vascular Analysis - AVA, 4.3 ; Microscan, Microvision medical, Amsterdam, Pays-Bas). Trois lignes horizontales et verticales équidistantes ont été tracées à l'écran par le logiciel (grille de De Backer 3×3). Le logiciel a ensuite détecté les vaisseaux, et les paramètres microcirculatoires suivants ont été automatiquement calculés :

- Paramètres de densité : Score de De Backer (DB, n/mm) = nombre de vaisseaux traversant la grille de De Backer 3×3 (n) / longueur totale de la grille de De Backer 3×3 (mm). Ce paramètre a été calculé pour tous les vaisseaux (DB) et pour les petits vaisseaux (DBsmall).
- Paramètres de perfusion : Proportion de vaisseaux perfusés (PPV) = (score de De Backer perfusé / score de De Backer) x 100 (en %) avec Score de De Backer perfusé = nombre de croisements perfusés / longueur totale de la grille de De Backer 3×3 (en n/mm). Le VPP a été calculé pour tous les vaisseaux (PPV) et pour les petits vaisseaux (PPVsmall).

L'indice de flux microcirculatoire (MFI), une mesure semi-quantitative de la qualité du flux, a été déterminé manuellement en utilisant des calculs de MFI basés sur les quadrants (Trzeciak *et al.*, 2007). Il consistait à diviser chaque vidéo en quatre quadrants ; ensuite, un score a été attribué à chaque quadrant en fonction du type de flux prédominant. Le score attribué était une

valeur subjective semi-quantitative du flux. Les valeurs utilisées étaient 0 pour l'absence de flux, 1 pour un flux intermittent, 2 pour un flux lent et 3 pour un flux continu. Le score de l'MFI était la moyenne des valeurs des 4 quadrants.

L'indice d'hétérogénéité (HI) a évalué l'hétérogénéité du flux (Trzeciak *et al.*, 2007). Il a été obtenu en calculant la différence entre le score MFI du quadrant le plus élevé et le score MFI du quadrant le plus bas, divisée par le MFI moyen.

C) Analyses statistiques

Compte tenu de la difficulté d'évaluer correctement la distribution des variables quantitatives dans cette étude, toutes les données ont été présentées sous forme de médiane (1^{er} quartile - 3^{ème} quartile). Les comparaisons avant/après le don de sang des variables ont été effectuées en calculant des modèles mixtes linéaires pour chaque variable (considérée comme variable de réponse). Ces modèles comprenaient la période (avant/après le don de sang) comme variable explicative (effet fixe) et les individus comme effet aléatoire (variable réponse ~ période + (1|individu)). Pour chaque critère de la MIQS, la comparaison des proportions de vidéos de bonne qualité ou de qualité acceptable a été effectuée à l'aide d'un test de Fisher. Pour évaluer l'association entre la variation des paramètres étudiés et le volume de sang prélevé, des modèles mixtes linéaires ont été calculés pour chaque variable microcirculatoire (considérée comme variable de réponse). Les modèles comprenaient le volume de sang prélevé comme variable explicative (effet fixe) et les individus comme effet aléatoire (paramètre microcirculatoire ~ sang prélevé + (1|individu)). Le volume de sang prélevé était de 0 mL/kg pour tous les chiens avant le don de sang. Après le don de sang, la valeur mentionnée correspondait au volume de sang collecté pour chaque individu. Le maximum de vraisemblance restreint (REML) a été utilisé pour estimer les paramètres de variance et de covariance. L'homoscédasticité et la distribution aléatoire des résidus ont été vérifiées en traçant les résidus par rapport à la valeur ajustée. Les résultats des modèles ont été présentés avec l'estimation des coefficients de régression (estimation) et leur intervalle de confiance à 95 % (95%CI).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les paquets suivants ont été utilisés : "ggplot2", "cowplot", "lme4", "lmerTest". Une valeur P de 0,05 a été considérée comme un niveau de signification.

D) Résultats

Les valeurs médianes de tous les paramètres sont présentées dans le tableau 3. Les résultats des modèles mixtes linéaires calculés pour la comparaison des données avant et après le don de sang sont détaillés dans le tableau 4.

(a) *Données épidémiologiques*

Douze chiens ont été inclus dans l'étude. Quatre chiens étaient des mâles et un seul d'entre eux était castré. Les six autres étaient des femelles et trois d'entre elles étaient stérilisées. Les races étaient les suivantes : un berger australien, un berger belge Tervueren, un Samoyède, un berger blanc suisse, un Beauceron, un chien d'ours de Carélie et 4 races mixtes. L'âge médian était de 3 (2-3,75) ans et le poids corporel médian de 28,3 (19,4-31,7) kg.

(b) *Protocole de don du sang*

Deux chiens présentaient un risque de mutation MDR1 (car appartenant à une race prédisposée) et n'ont reçu que 0,05 mg/kg de butorphanol. La dose médiane d'alfaxalone administrée était de 0,9 (0,8-1) mg/kg. La température rectale a diminué de manière significative après le don de sang (estimation = - 0,4, IC95% = [- 0,6, - 0,1], P = 0,02, tableau 4).

L'hématocrite médian avant le don et les protéines totales médianes étaient de 45 (43-46) % et 67 (63-68) g/L, respectivement. Le volume sanguin médian prélevé était de 14 (13-15) mL/kg. Le pourcentage médian de perte sanguine liée au don a été estimé à 16 % (de 10-18 %) en considérant un volume sanguin total de 90 mL/kg pour chaque chien.

La durée médiane de la période d'enregistrement vidéo était de 1 min (1-1,75) avant le don de sang et de 1 min (1-1) après le don de sang.

Le temps médian entre la première vidéo de microcirculation enregistrée avant le don de sang et la dernière vidéo enregistrée après le don de sang était de 19 min (19-21 min).

(c) *Paramètres de macrocirculation*

Une augmentation de la FC a été constatée (estimation = 16 bpm, CI95% = [1,31], P = 0,055, Tableau 4) (Figure 21). En ce qui concerne l'association entre la variation de la FC et la quantité

de sang prélevée, une association significative a été observée : pour chaque millilitre de sang prélevé, il y avait une augmentation de 1 bpm de la FC (CI95% = [0,2,2], P = 0,03).

Le prélèvement de sang a été associé à une augmentation significative de l'IS. Pour chaque millilitre de sang prélevé, une augmentation de 0,01 de l'IS a été constatée (IC95% = [0,002, 0,02], P = 0,02, Tableau 4).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative avant et après le don de sang pour les autres paramètres macrocirculatoires. Pour des raisons techniques, la PAM et la PAD n'ont pas été obtenues pour 3 chiens avant le don de sang et pour 2 chiens après le don de sang. En revanche, aucune donnée ne manquait pour la PAS.

	Avant don du sang	Après don du sang
FC (bpm)	72 (64 – 80)	96 (80 – 108)
PAS (mmHg)	118 (110 – 122)	113 (97 – 120)
PAM (mmHg)	87 (82 – 91)	92 (88 – 94)
PAD (mmHg)	68 (58 – 72)	69 (64 – 75)
Température rectale (°C)	38,35 (38,20 – 38,70)	38,05 (37,90 – 38,30)
Lactate (mmol/L)	2,10 (1,70 – 2,80)	1,10 (0,80 – 1,70)
DB (n/mm)	10,63 (9,30 – 12,17)	9,86 (8,50 – 11,53)
DBsmall (n/mm)	5,42 (4,20 – 8,34)	5,53 (3,35 – 8,08)
PPV (%)	85 (81 – 94)	86 (78 – 92)
PPVsmall (%)	77 (67 – 85)	80 (66 – 86)
MFI (AU)	3,0 (2,5 – 3,0)	2,9 (2,3 – 3,0)
HI (AU)	0,0 (0,0 – 0,4)	0,0 (0,0 – 0,4)

Tableau 3 : Comparaison des paramètres de l'étude avant et après le don de sang. Bpm, battements par minute ; PAD, pression artérielle diastolique ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; FC, fréquence cardiaque ; PAM, pression artérielle moyenne ; MFI, indice de flux microvasculaire ; NA, non applicable (les comparaisons n'ont pas pu être faites en raison de la présence de données manquantes) ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; PAS, pression artérielle systolique ; small, vaisseaux avec un diamètre < 20 µm ; SpO₂, saturation périphérique en oxygène.

Variable dépendante	Variable explicative : période de temps (avant/après le don de sang)		
	coefficient de régression	95%CI du coefficient	P
FC (bpm)	16	1 - 31	0,055
PAS (mmHg)	-6	-16 à 5	0,28
PAM (mmHg)	3	-5 à 12	0,46
PAD (mmHg)	3	-5 à 11	0,44
IS (bpm/mmHg)	0,17	0,02 – 0,32	0,04
Température rectale (°C)	-0,4	-0,6 à – 0.1	0,02
Lactates sanguins (mmol/L)	-0,85	-1,28 à -0,42	0,003
DB (m/mm)	-0,59	-1,39 à 0,22	0,15
DBsmall (m/mm)	-0,42	-1,57 à 0,73	0,46
PPV (%)	-1	-6 à 4	0,66
PPVsmall (%)	2	-5 à 8	0,58
MPI (AU)	-0,11	-0,26 to 0,05	0,20
HI (AU)	0,03	- 0,08 to 0,15	0,58

Tableau 4 : Résultats des modèles mixtes linéaires calculés pour les comparaisons des paramètres de l'étude avant et après le don de sang. Bpm, battements par minute ; CI, intervalle de confiance ; PAD, pression artérielle diastolique ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; FC, fréquence cardiaque ; PAM, pression artérielle moyenne ; MFI, indice de flux microvasculaire ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; PAS, pression artérielle systolique ; IS, indice de choc ; small, vaisseaux de diamètre < 20 µm

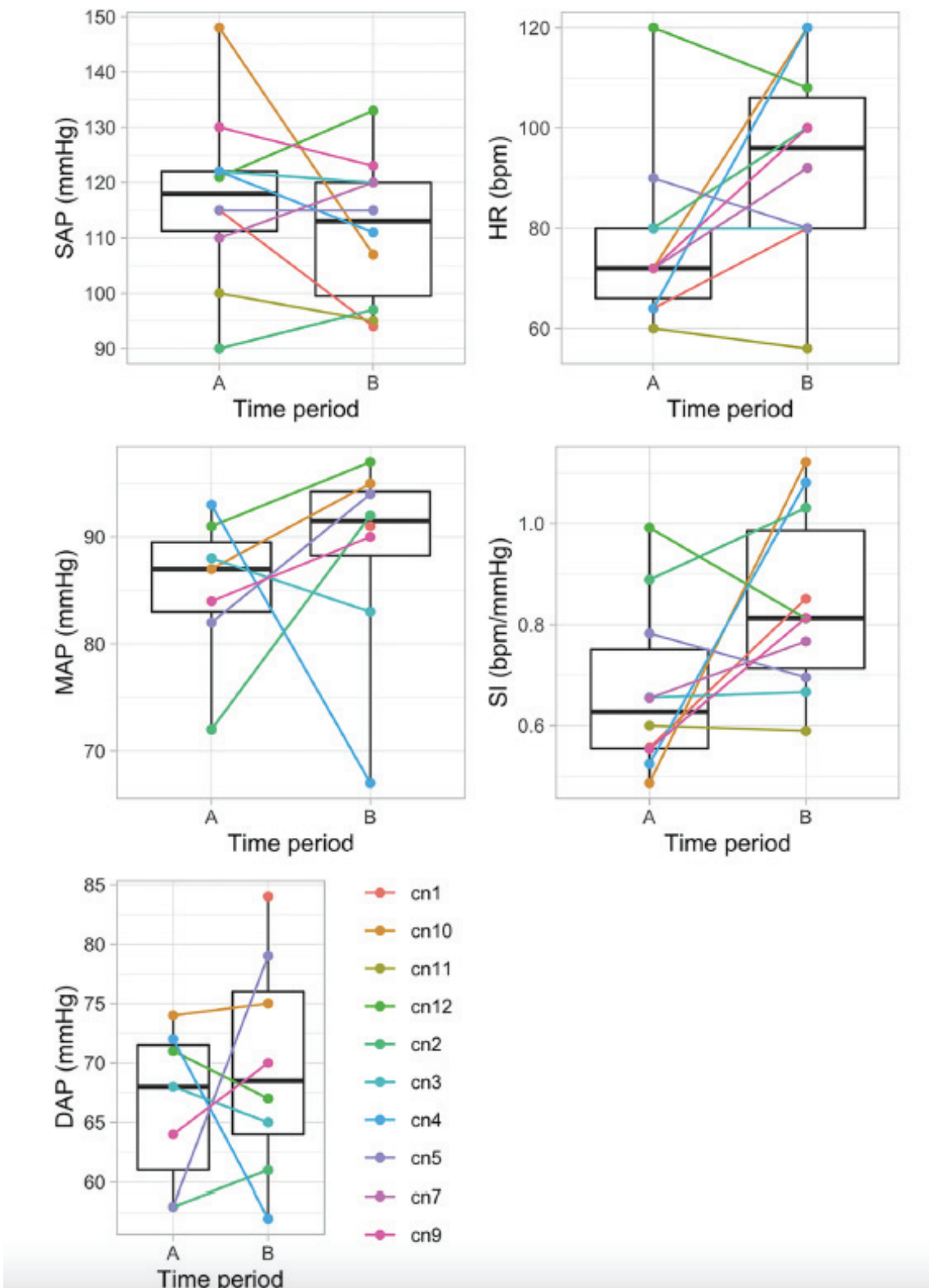


Figure 21 : Évolution des paramètres macrocircatoires après le don de sang (A : avant le don de sang, B : après le don de sang. Bpm, battements par minute ; DAP, pression artérielle diastolique ; HR, fréquence cardiaque ; MAP, pression artérielle moyenne ; SAP, pression artérielle systolique ; SI, indice de choc).

(d) *Faisabilité de l'évaluation de la microcirculation sublinguale*

Au moins 4 vidéos de bonne qualité ont été enregistrées avant et après le don de sang chez 10 des 12 chiens (83 %). Deux chiens (17 %) ont été exclus de l'étude car moins de 4 vidéos de bonne qualité étaient disponibles pour au moins une période de l'étude. Pour le premier chien, une vidéo de bonne qualité était disponible avant le don de sang et trois vidéos de bonne qualité étaient disponibles après le don de sang. Pour le deuxième chien exclu, quatre vidéos de bonne qualité étaient disponibles avant le don de sang mais une seule vidéo de bonne qualité était disponible après le don de sang. Il restait donc dix chiens pour l'analyse des données.

Pour les dix chiens retenus dans l'étude, la médiane du MIQS était de 2 (2-2) avant et 2 (2-3) après le don de sang, sans différence significative ($P = 0,17$). Les scores pour chaque critère du MIQS sont présentés dans le tableau 5.

		Avant don du sang (n = 40)	Après don du sang (n = 40)	P
Illumination	Bonnes vidéos	40	36	0,12
	Vidéos acceptables	0	4	
Durée	Bonnes vidéos	0	0	1
	Vidéos acceptables	40	40	
Mise au point	Bonnes vidéos	23	26	0,64
	Vidéos acceptables	17	14	
Contenu	Bonnes vidéos	39	39	1
	Vidéos acceptables	1	1	
Stabilité	Bonnes vidéos	27	20	0,17
	Vidéos acceptables	13	20	
Pression	Bonnes vidéos	34	33	1
	Vidéos acceptables	6	7	

Tableau 5 : Tableaux de contingence des scores attribués à chaque critère du "Score de qualité de l'image de la microcirculation" (MIQS)

(e) *Perfusion tissulaire et microcirculation sublinguale*

Les résultats des modèles mixtes linéaires calculés pour évaluer l'association entre la variation des paramètres de perfusion tissulaire (paramètres de microcirculation sublinguale et lactate) et le volume de sang prélevé sont détaillés dans le tableau 6.

On a constaté une diminution significative de la lactatémie après le don de sang ($P = 0,003$, tableau 4, figure 22). Chaque millilitre de sang prélevé était associé à une réduction de la lactatémie de 0,06 mmol/L (estimation = - 0,06 mmol/L, IC95% = [- 0,07, - 0,04], $P < 0,0001$, tableau 6).

Aucune variation statistiquement significative n'a été constatée après le don de sang pour aucun des paramètres de la microcirculation sublinguale (tableaux 4 et 6). Les résultats des modèles mixtes linéaires n'ont pas montré d'association entre la microcirculation sublinguale et le volume de sang prélevé (tableau 5).

Graphiquement, tous les paramètres de la microcirculation sublinguale sont apparus inchangés après le don de sang (Figure 23). De plus, une certaine variabilité inter- et intra-individuelle a été observée (Figure 23).

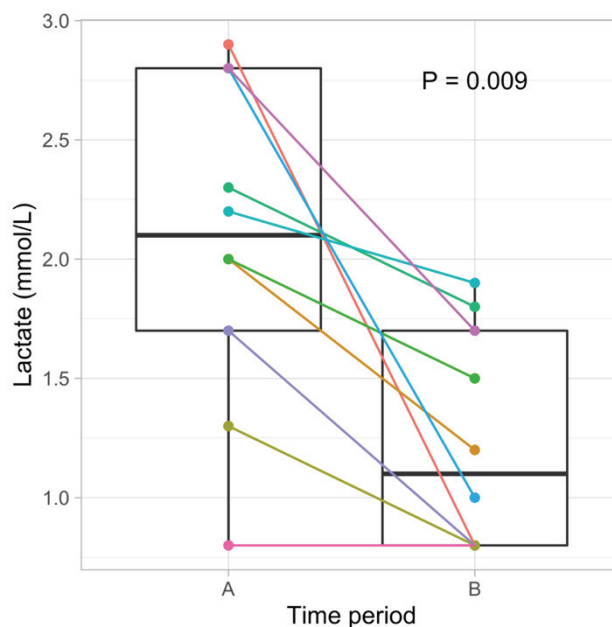


Figure 22 : Comparaison de la lactatémie avant (A) et après (B) le don de sang.

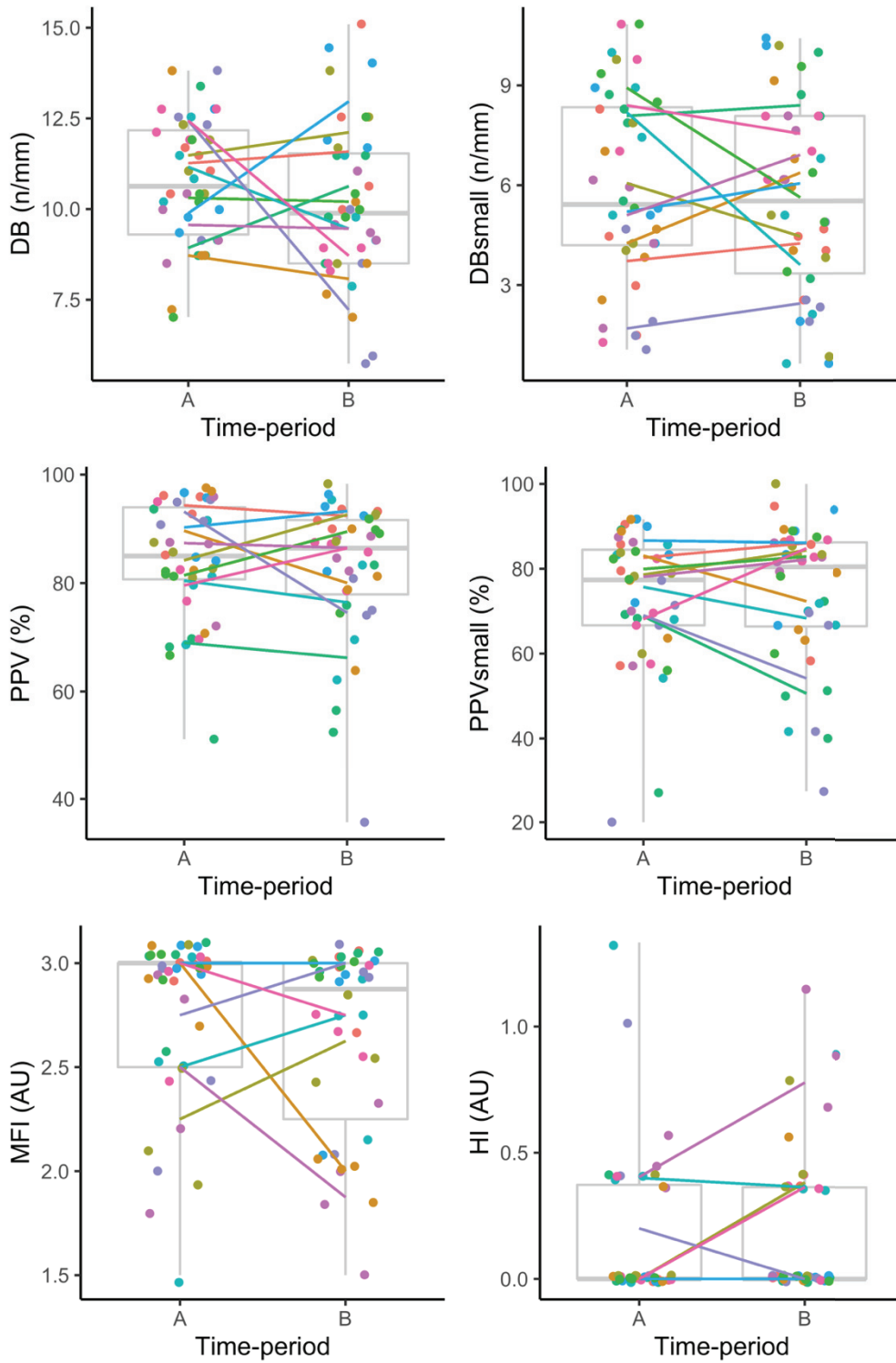


Figure 23 : Évolution des paramètres de la microcirculation sublinguale après un don de sang (A : avant le don de sang, B : après le don de sang ; AU, unités arbitraires ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; MFI, indice de flux microvasculaire ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; small, vaisseaux de diamètre < 20 μm).

Variable dépendante	Variable explicative : le volume de sang prélevé (mL/kg)		
	Coefficient de régression	95%CI du coefficient	P
DB (m/mm)	-0,05	-0,10 – 0,01	0,10
DBsmall (m/mm)	-0,01	-0,10 – 0,07	0,74
PPV (%)	-0,14	-0,48 – 0,19	0,41
PPVsmall (%)	0,05	-0,40 – 0,50	0,83
MFI (AU)	-0,01	-0,02 – 0,00	0,09
HI (AU)	0,00	-0,01 – 0,01	0,50

Tableau 6 : Association entre les paramètres de la microcirculation sublinguale et le volume prélevé lors du don de sang. AU, unité arbitraire ; DB, score de De Backer ; HI, indice d'hétérogénéité ; MFI, indice de flux microvasculaire ; n, nombre de vaisseaux ; PPV, proportion de vaisseaux perfusés ; small, vaisseaux avec un diamètre < 20 μ m

E) Discussion

Cette étude rapporte la faisabilité de l'évaluation de la microcirculation sublinguale à l'aide d'un dispositif d'imagerie SDF chez des chiens sédatisés. En effet, des vidéos de bonne qualité ont été enregistrées chez 83 % des chiens quel que soit le moment, avant et après le don de sang. Le don de sang n'a pas été associé à un effet significatif sur les différents paramètres microcirculatoires d'intérêt. De manière inattendue, le don de sang a été associé à une diminution de la concentration de lactate veineux. Compte tenu de la faible puissance de notre étude, seules des variations importantes des paramètres microcirculatoires auraient pu être détectées. Il est donc possible que le don de sang ne provoque que des variations microcirculatoires de faible amplitude qui n'ont pas pu être détectées dans le cadre de la présente étude.

Notre étude montre que l'évaluation de la microcirculation dans la région sublinguale est réalisable chez des chiens sédatisés. La sédation pour le don de sang n'a pas été réalisée spécifiquement pour l'étude, mais elle est couramment pratiquée dans notre institution afin de

minimiser le stress des chiens, étant donné que les donneurs de sang sont des chiens appartenant à des étudiants et ne sont pas formés et habitués à cette procédure. Le niveau de sédation a été maintenu léger, afin de permettre les prélèvements sanguins et les enregistrements de la microcirculation. Tous les chiens avaient les yeux légèrement inclinés, un réflexe palpébral persistant et des mouvements occasionnels de la langue. Des vidéos de bonne qualité ont pu être enregistrées dans la plupart des cas. Pour les deux chiens exclus, la mauvaise qualité des vidéos était liée à des mouvements de la langue ou de la bouche, entraînant des artefacts. Comme recommandé, les vidéos de mauvaise qualité n'ont pas été analysées (Ince *et al.*, 2018). Deux études précédentes ont rapporté l'apparition de biais et de conclusions erronées concernant la microcirculation suite à l'analyse de vidéos de mauvaise qualité (Damiani *et al.*, 2017; Magnin *et al.*, 2020). Il semble donc qu'un niveau minimal de sédation soit nécessaire pour l'enregistrement de la microcirculation sublinguale chez le chien, ce qui constitue une limite de cette technologie et exclut son utilisation dans la pratique vétérinaire quotidienne, sauf sur des animaux dont la vigilance serait fortement altérée. À notre connaissance, il n'existe aucune description de l'enregistrement de la microcirculation sublinguale sur des animaux non tranquilisés ou anesthésiés dans la littérature.

L'évaluation de la microcirculation buccale par vidéomicroscopie a été décrite avec succès chez le chien avec l'imagerie spectrale à polarisation orthogonale (OPS) et l'imagerie SDF (Gommeren *et al.*, 2014; Peruski *et al.*, 2014; Silverstein *et al.*, 2009, 2014). Dans l'étude actuelle, la microcirculation a été évaluée à l'aide d'un dispositif SDF, qui semble supérieur au dispositif OPS : les deux techniques fournissent des données quantitatives similaires en termes de diamètre des vaisseaux et de vitesse des globules rouges, mais l'imagerie SDF fournit des images d'une plus grande définition. Cette technique présente également l'avantage d'un éclairage LED de faible puissance, ce qui permet un fonctionnement sur batterie et/ou ordinateur et améliore l'applicabilité clinique (Goedhart *et al.*, 2007). En outre, cette technique est associée à une bonne reproductibilité intra-observateur chez le chien, en particulier pour le calcul du MFI, comme l'ont rapporté Peruski *et al.*, (Gommeren *et al.*, 2014 ; Peruski *et al.*, 2014 ; Silverstein *et al.*, 2014).

La zone sublinguale est sans doute la plus étudiée (Ince *et al.*, 2018), tant dans les études cliniques humaines que dans les études expérimentales animales (Magnin *et al.*, 2020; Klein *et al.*, 2021). Cette localisation présente l'avantage d'être facile à réaliser : la mesure est non invasive et non douloureuse. Si elle nécessite une anesthésie chez l'animal pour éviter les artefacts de mouvement (Massey *et al.*, 2013), il est possible de réaliser des mesures sur des

patients humains conscients (Kanoore Edul *et al.*, 2012). De plus, certains auteurs suggèrent que la microcirculation sublinguale donne une bonne image de la perfusion intestinale (Verdant *et al.*, 2009; Ocak *et al.*, 2016), ce qui semble important pour la détection de la dysfonction des organes lors d'un choc (Osterbur *et al.*, 2014). Cette hypothèse reste un sujet de débat et a été remise en question par d'autres études qui n'ont pas rapporté de corrélation entre les perfusions sublinguale et intestinale (Boerma *et al.*, 2007; Edul *et al.*, 2014; Jacquet-Lagrèze *et al.*, 2015). L'étude actuelle est la première description de l'évaluation de la microcirculation sublinguale chez le chien.

Dans les études précédentes relatives à la microcirculation chez le chien et citées ci-dessus, les vidéos ont été obtenues avec la caméra appliquée sur la muqueuse buccale, au-dessus d'une canine (Silverstein *et al.*, 2009 ; Silverstein *et al.*, 2014 ; Gommeren *et al.*, 2014 ; Peruski *et al.*, 2014). Cette région peut présenter un intérêt pratique lorsque la profondeur de l'anesthésie est insuffisante pour évaluer correctement la zone sublinguale. Par ailleurs, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué la pertinence clinique de la muqueuse buccale et sa relation avec la microcirculation intestinale.

Le don de sang a été associé à une augmentation significative de la FC et de l'IS (tableaux 4, 6, figure 21). Une telle augmentation de la FC était attendue après un don de sang, suite à l'activation de mécanismes compensatoires secondaires à la perte de sang (Gupta *et al.*, 1966). Dans une étude réalisée sur des chiens donneurs de sang, McGowan *et al.*, ont rapporté une augmentation significative de la fréquence cardiaque associée au prélèvement de sang (McGowan *et al.*, 2017). L'augmentation de l'IS était probablement liée à l'augmentation de la FC ; chez certains chiens, elle pouvait également être liée à une réduction de la PAS (figure 21). Ce résultat est conforme à ceux rapportés par McGowan *et al.*, (McGowan *et al.*, 2017).

Dans l'étude actuelle, la lactatémie était significativement plus faible après le don de sang. Ce résultat est inattendu et n'a pas été rapporté par Mc Gowan *et al.*, (McGowan *et al.*, 2017), qui ont observé une augmentation mineure mais statistiquement significative de la lactatémie après le don de sang (valeur moyenne de 1,9 +/- 0,8 mmol/L après contre 1,7 +/- 0,7 mmol/L avant le don de sang). Cependant, le volume de sang prélevé dans notre étude était légèrement inférieur à celui de l'étude de McGowan (médiane : 18 %, min-max : 12-21 %) et les valeurs de lactatémie sont restées dans les valeurs de référence. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer la diminution de la lactatémie observée dans notre étude. La sédation peut avoir favorisé une réduction de la demande métabolique tissulaire. Dans une étude réalisée sur 6 chiens, Hampton *et al.*, ont rapporté une réduction du ratio d'extraction d'oxygène associée après l'induction de l'anesthésie par l'alfaxalone (Hampton, *et al.*, 2019), ce qui pourrait être le signe d'une

diminution des besoins métaboliques associée à la diminution de l'activité cérébrale et musculaire, à la réduction du travail respiratoire et à la diminution de la température corporelle (Dunn *et al.*, 2016). Cette baisse des besoins métaboliques semble possible, d'autant plus que certains chiens avaient une lactatémie relativement élevée avant le don de sang (> 50% des chiens avaient une lactatémie > 2 mmol / L et pour 3 chiens, la valeur était > 2,5 mmol / L, Figure 22). Cette lactatémie élevée est très probablement due au stress ou à un exercice antérieur : l'un des chiens était très anxieux (polypnée importante, fréquence cardiaque élevée et légère hyperthermie) et la plupart des chiens avaient marché librement avant le don de sang. La baisse significative de la lactatémie observée pourrait également être liée au changement de site de prélèvement : la lactatémie a été mesurée avant le don à partir de sang prélevé dans la veine céphalique et dans la veine jugulaire après le don. Chez les chiens, la concentration de lactate a été signalée comme étant légèrement plus élevée lorsque le sang était prélevé dans la veine céphalique par rapport à la veine jugulaire, mais cette différence n'était pas statistiquement significative (Hughes *et al.*, 1999). Cependant, des études menées chez le chat (Redavid *et al.*, 2012; Sachs *et al.*, 2017) et chez l'homme (Velissaris *et al.*, 2019) n'ont pas révélé de différence de concentration de lactate entre le sang veineux céphalique et le sang veineux jugulaire. Enfin, la diminution de la lactatémie peut être attribuée à l'hémodilution qui suit le remplacement physiologique du volume sanguin soustrait. Cette restauration du volume plasmatique se produit rapidement par redistribution de l'eau interstitielle et, par l'activation de mécanismes compensatoires (activation du système rénine-angiotensine-aldostérone) (Carey *et al.*, 1973; Zweifach, 1974). Dans une étude expérimentale réalisée chez des chiens anesthésiés, le taux de remplissage était d'environ 4,5 mL/kg/min directement après l'hémorragie (Carey *et al.*, 1973). Ce phénomène a également été décrit chez l'homme après un don de sang : Janetzko *et al.*, rapportent qu'immédiatement après un don de sang, environ la moitié du volume sanguin prélevé était compensée par le transfert de liquide extravasculaire vers le secteur vasculaire (Janetzko *et al.*, 2001). Ce transfert s'est manifesté par une hémodilution (baisse de la viscosité du plasma, baisse de l'hématocrite et baisse de la concentration en protéines plasmatiques). La lactatémie n'a pas été étudiée dans cette étude. Malheureusement, nous n'avons pas mesuré la concentration de protéines plasmatiques ni l'hématocrite avant et après le don de sang et n'avons pas pu confirmer cette hypothèse.

Concernant la microcirculation sublinguale, aucun paramètre de notre étude n'a été affecté par le don de sang. Cette étude étant la première à évaluer l'impact du don de sang sur la microcirculation sublinguale chez le chien, il existe peu d'informations dans la littérature sur

l'impact du don de sang sur la microcirculation, quelle que soit l'espèce. Une étude réalisée chez des personnes âgées a rapporté des résultats similaires. Dans cette étude, le don de sang n'a pas eu d'impact sur la microcirculation cutanée mesurée par débitmètre laser doppler au bout d'un doigt et sur le thorax antérieur (Janetzko *et al.*, 2001).

Plusieurs explications peuvent être proposées quant à l'absence d'effet du don de sang sur la microcirculation sublinguale. Il est probable que le volume de sang collecté était trop faible pour influencer la microcirculation : les mécanismes compensatoires de l'hypovolémie pourraient contribuer à maintenir une perfusion microcirculatoire stable, par transfert d'eau depuis le secteur extravasculaire, comme observé chez l'homme (Janetzko *et al.*, 2001). L'impact de la perte de sang sur la microcirculation sublinguale semble être proportionnel à la quantité de sang perdue. Chez l'homme, dans un modèle d'hémorragie progressive, la microcirculation sublinguale était significativement impactée après un volume de sang prélevé supérieur à celui de notre étude. Dans cette même étude, pour des pertes équivalentes à celles de notre étude, une légère diminution de la densité fonctionnelle capillaire a été observée mais la lactatémie est restée stable (Ward *et al.*, 2010). En effet, la conséquence du choc hémorragique sur le flux sanguin microcirculatoire a été étudié dans plusieurs études animales. Mazzoni *et al.*, ont observé une réduction de 56 % du débit sanguin musculaire après une perte de volume sanguin de 40 % chez le lapin (Mazzoni *et al.*, 1994). Une autre étude a rapporté que l'ischémie des organes pouvait être détectée chez les porcs lors d'un choc hémorragique après une perte de sang médiane d'environ 40 % du volume sanguin total estimé (Kvarstein *et al.*, 2003). Peruski *et al.*, ont décrit une altération de la microcirculation de la muqueuse buccale évaluée par imagerie SDF lors d'un choc hémorragique chez le chien mais le volume de la perte sanguine était bien supérieur au volume collecté pour un don de sang (environ 50 mL/kg de poids corporel de perte sanguine) (Peruski *et al.*, 2014). Il est également possible que la technique SDF ne soit pas la meilleure méthode pour mettre en évidence les effets du don de sang sur la microcirculation. Cependant, Janetzko *et al.*, n'ont pas rapporté d'impact du prélèvement sanguin sur la microcirculation cutanée chez l'homme lorsqu'une autre technique était utilisée (débitmétrie laser doppler) (Janetzko *et al.*, 2001). Enfin, étant donné le nombre de chiens étudiés, notre étude manquait de puissance et donc seules des variations importantes de la microcirculation sublinguale ont pu être identifiées.

Nous reconnaissons plusieurs limites à la présente étude, en particulier la petite taille de l'échantillon. Cela réduit la puissance statistique et limite la possibilité de mettre en évidence une différence significative par l'analyse statistique. Néanmoins, on peut voir sur les graphiques qu'aucun des chiens n'a montré une réduction biologiquement significative de l'un des

paramètres microcirculatoires. De plus, la population de chiens étudiée était hétérogène avec différentes races, tailles et sexes inclus. Il est possible que cette hétérogénéité ait eu un impact sur les paramètres physiologiques étudiés. Par exemple, l'âge, le poids et la race des chiens peuvent avoir une influence sur la fréquence cardiaque. Néanmoins, ces paramètres ne semblent expliquer qu'une faible proportion de la variabilité totale observée (Hezzell *et al.*, 2013). Une telle variabilité a également été décrite pour la microcirculation chez le chat : Yozova *et al.*, ont montré une association entre certains paramètres de microcirculation et le poids corporel. Ils ont également décrit des différences entre les paramètres de microcirculation entre les femelles non stérilisées et stérilisées (Yozova *et al.*, 2022). En revanche, chez le chien, une étude n'a pas permis d'identifier de corrélations entre les paramètres microvasculaires et l'âge et le poids corporel (Mullen *et al.*, 2020). Il aurait été intéressant d'évaluer l'impact de ces caractéristiques sur les paramètres physiologiques dans notre étude, en réalisant une analyse multivariable (en incluant ces paramètres comme variables d'ajustement dans les modèles produits). Malheureusement, le faible nombre de données recueillies n'a pas permis cette analyse. Les effets de ces caractéristiques n'ayant pu être analysés, les tailles d'effet du don de sang estimées par les modèles doivent être analysées avec prudence, car elles ont été calculées dans une population hétérogène.

Une autre limite de notre étude est le site choisi pour l'évaluation de la microcirculation : il est possible que la microcirculation sublinguale ne soit pas représentative de l'ensemble de la microcirculation et puisse être préservée dans ce contexte de soustraction sanguine modeste contrairement aux autres zones. Néanmoins, ce site est celui recommandé pour l'imagerie SDF (Ince *et al.*, 2018 ; Trzeciak *et al.*, 2007). L'enregistrement de la microcirculation exactement au même endroit dans la région sublinguale est difficile à réaliser en pratique, même sur un animal sous anesthésie générale. Maintenir le vidéomicroscope dans la bouche pour enregistrer les paramètres de microcirculation au même endroit pendant toute la durée de l'enregistrement n'est malheureusement pas réalisable en pratique clinique, cela peut induire une augmentation de la salivation qui a tendance à faire glisser l'objectif. Dans notre cas, les animaux étaient sous sédation et pouvaient parfois faire de petits mouvements de la langue, rendant impossible la fixation de l'appareil et l'enregistrement continu sur la durée de l'étude (19 min). Enfin, d'autres paramètres microcirculatoires n'ont pas été mesurés dans cette étude (par exemple ceux calculés par le Glycocheck comme la région limite perfusée (Mullen *et al.*, 2020 ; Yozova *et al.*, 2021)), qui pourraient être modifiés suite au don de sang. Il aurait été intéressant de les étudier, malheureusement nous ne disposons pas de ce dispositif. Les paramètres de microcirculation sélectionnés dans notre étude sont basés sur les recommandations actuelles pour l'analyse de la

microcirculation sublinguale (Ince *et al.*, 2018). Le consensus recommande, dans un contexte d'hémorragie (ce qui est assez similaire au don de sang), d'utiliser au moins la combinaison des paramètres VPP + DBs, ou IFM + TVD (densité totale des vaisseaux). Nous avons réalisé le nombre minimum nécessaire de paramètres puisque nous avons effectué le PPV, le DBs, le MFI et le HI. De plus, les paramètres que nous avons utilisés sont ceux fréquemment rencontrés dans les études humaines ou expérimentales (Morelli *et al.*, 2010, 2013 ; De Backer *et al.*, 2013; Massey *et al.*, 2018 ; Magnin *et al.*, 2020). En particulier, la VPP et l'IFM ont déjà été calculés chez le chien (Peruski *et al.*, 2014 ; Peruski et Cooper, 2011). Les DB et la PPV ont été calculés à l'aide du logiciel AVA, qui correspond à l'une des méthodes recommandées par le consensus. En revanche, le dernier consensus ne recommande pas l'utilisation du logiciel Glycocheck, qui a été utilisé dans d'autres études que la nôtre.

En conclusion, l'évaluation de la microcirculation sublinguale avec le SDF est réalisable chez des chiens tranquilisés. Aucun trouble de la perfusion tissulaire ou de la microcirculation sublinguale n'a été observé après le don de sang dans notre étude. Il apparaît également que le don du sang chez le chien est une procédure sûre sans répercussion hémodynamique significative. Cependant, la puissance de l'étude était limitée par le faible nombre de cas pour mettre en évidence de légères variations de la microcirculation sublinguale. Ce résultat doit donc être confirmé sur une plus grande population de chiens.

L'article publié est présenté en annexe 1.

II. Macrocirculation : évaluation du rapport échographique CVC:Ao

1. Établissement de l'intervalle de référence du rapport veine cave caudale sur aorte chez le chien sain

A) Introduction

L'évaluation du statut hémodynamique est un élément crucial à l'admission ou pour le suivi des patients en soins intensifs. La mesure des diamètres de la veine cave caudale (CVC), de l'aorte (Ao) et le calcul du rapport CVC:Ao par échographie a gagné en popularité en médecine humaine et vétérinaire.

À ce jour, plusieurs protocoles de mesures échographiques (Meneghini, *et al.*, 2016; Bucci *et al.*, 2017; Cambournac *et al.*, 2018; Darnis *et al.*, 2018; Kwak *et al.*, 2018) du rapport CVC:Ao ont été décrits en médecine vétérinaire. Certaines de ces études décrivent des mesures échographiques avant et après différentes modalités de déplétion volémique, soit par don de sang (Cambournac *et al.*, 2018), soit par administration de furosémide (Kwak *et al.*, 2018). L'utilisation de ce rapport semble très intéressante pour la reconnaissance précoce de l'hypovolémie sur ces modèles. Bien que ces résultats semblent prometteurs, ils ont comparé les mesures avant et après une intervention. La possibilité d'évaluer la pertinence d'une seule valeur (à l'admission par exemple) grâce à l'établissement de valeurs usuelles rendrait ce rapport plus pertinent en clinique.

Disposer d'un intervalle de référence pour les mesures échographiques pourrait être une première étape pour mieux évaluer le statut volémique à l'admission de ces patients. Comme décrit avec les protocoles précédents, dans le contexte de l'urgence, un protocole de mesure échographique doit être simple, rapide, répétable, indépendant de l'opérateur et réalisable sur tout type d'appareil échographique. En outre, la détermination d'un intervalle de référence serait nécessaire pour étendre l'application de ces protocoles dans un cadre clinique. Une seule étude visait à déterminer l'intervalle de référence, mais uniquement pour la CVC chez des chiens sains (Darnis *et al.*, 2018).

De plus, dans différentes études, les chiens étaient soit anesthésiés et ventilés mécaniquement (*Meneghini et al., 2016; Bucci et al., 2017*), soit éveillés (*Cambournac et al., 2018; Darnis et al., 2018; Kwak et al., 2018*), ce qui pourrait entraîner des différences dans le retour veineux et les diamètres de la CVC. Ainsi, il est difficile de comparer les résultats entre les différents protocoles et de conclure sur l'impact de la respiration sur le rapport CVC:Ao.

Le premier objectif de cette étude était d'établir l'intervalle de référence de la mesure échographique du rapport CVC:Ao chez des chiens sains non sédatés, sur la base d'un protocole échographique précédemment décrit (*Cambournac et al., 2018*). Le second objectif était de déterminer l'influence du cycle respiratoire (inspiration *versus* expiration) sur ces mesures. Enfin, nous avons cherché à étudier les corrélations entre les diamètres de l'Ao et de la CVC, le rapport CVC:Ao, et le signalement (âge, sexe et poids corporel) ou les paramètres physiologiques (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire et pression artérielle systolique). Nous avons émis l'hypothèse que 1) les valeurs des mesures échographiques ne sont pas différentes entre l'inspiration et l'expiration, et 2) qu'aucune corrélation ne serait trouvée entre les valeurs du rapport CVC:Ao et le signalement ou les paramètres physiologiques.

B) Matériel et méthodes

L'approbation éthique institutionnelle a été obtenue avant le début de l'étude (numéro d'approbation 1736).

(a) Animaux

Cette étude était une étude prospective recrutant des chiens sains appartenant au personnel ou à des étudiants entre octobre 2017 et juin 2018. Les chiens ont été considérés en bonne santé sur la base d'un examen physique normal et d'un historique sans aucune condition médicale ou chirurgicale susceptible d'affecter le volume intravasculaire actuel. Les chiens ont été exclus de l'étude en cas de signes physiques évocateurs d'hypovolémie (c'est-à-dire muqueuses pâles, temps de remplissage capillaire prolongé, pouls fémoral faible ou absent, extrémités froides ou état mental altéré) ou d'hypervolémie (prise de poids aiguë, pouls jugulaire rétrograde, œdème périphérique ou élasticité accrue de la peau). L'augmentation de la fréquence cardiaque, si elle était la seule constatation de l'examen physique, n'était pas considérée comme un signe

d'hypovolémie étant donné les autres causes fréquentes de tachycardie (stress, peur, anxiété ou excitation).

(b) *Protocole échographique*

Le protocole suivant a été utilisé pour les différentes parties de l'étude. Les chiens étaient positionnés et maintenus en décubitus latéral droit par leur propriétaire. Toutes les mesures échographiques ont été effectuées sans sédation avec le même appareil (X-Porte Vet, FUJIFILM Sonosite Inc.) en utilisant une sonde microconvexe de 5 à 8 mHz. Le protocole US utilisé a été détaillé dans l'étude de Cambournac *et al.* (2018). En résumé, de l'alcool est appliqué sur la zone située au-dessus du rein gauche. Le rein gauche est identifié sur la vue spléno-rénale dérivée de la procédure AFAST® (Abdominal Focused Assessment with Sonography for Trauma, Triage and Tracking) (Figures 24A et 24B) (Lisciandro, 2011). La sonde est déplacée caudalement, puis orientée dorsalement pour permettre l'identification de la CVC et de l'Ao, avec la partie caudale du rein gauche sur la même fenêtre échographique (Figure 24C). La sonde est ensuite tournée de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre pour obtenir une vue transversale de la CVC et de l'Ao, avec une évaluation visuelle des meilleures sections transversales circulaires des deux vaisseaux (Figure 24D). Deux diamètres perpendiculaires de chaque vaisseau sont immédiatement mesurés en mode B sur une image fixe des vaisseaux pour calculer le diamètre moyen de chaque vaisseau comme le recommande l'American College of Emergency Physicians (2009) (Figure 25). Le diamètre moyen de chaque vaisseau a ensuite été calculé comme suit : $\text{diamètre moyen} = (\text{diamètre 1} + \text{diamètre 2}) / 2$. Seul le diamètre moyen de chaque vaisseau a été pris en compte pour l'analyse des résultats. Toutes les mesures ont été obtenues par deux opérateurs (étudiants en 4ème année d'école vétérinaire), qui ont suivi une formation initiale de deux heures pour l'identification de l'Ao et de la CVC et pour le calcul du rapport CVC:Ao par deux cliniciens d'urgence expérimentés ayant plusieurs années de pratique de l'échographie en urgence.

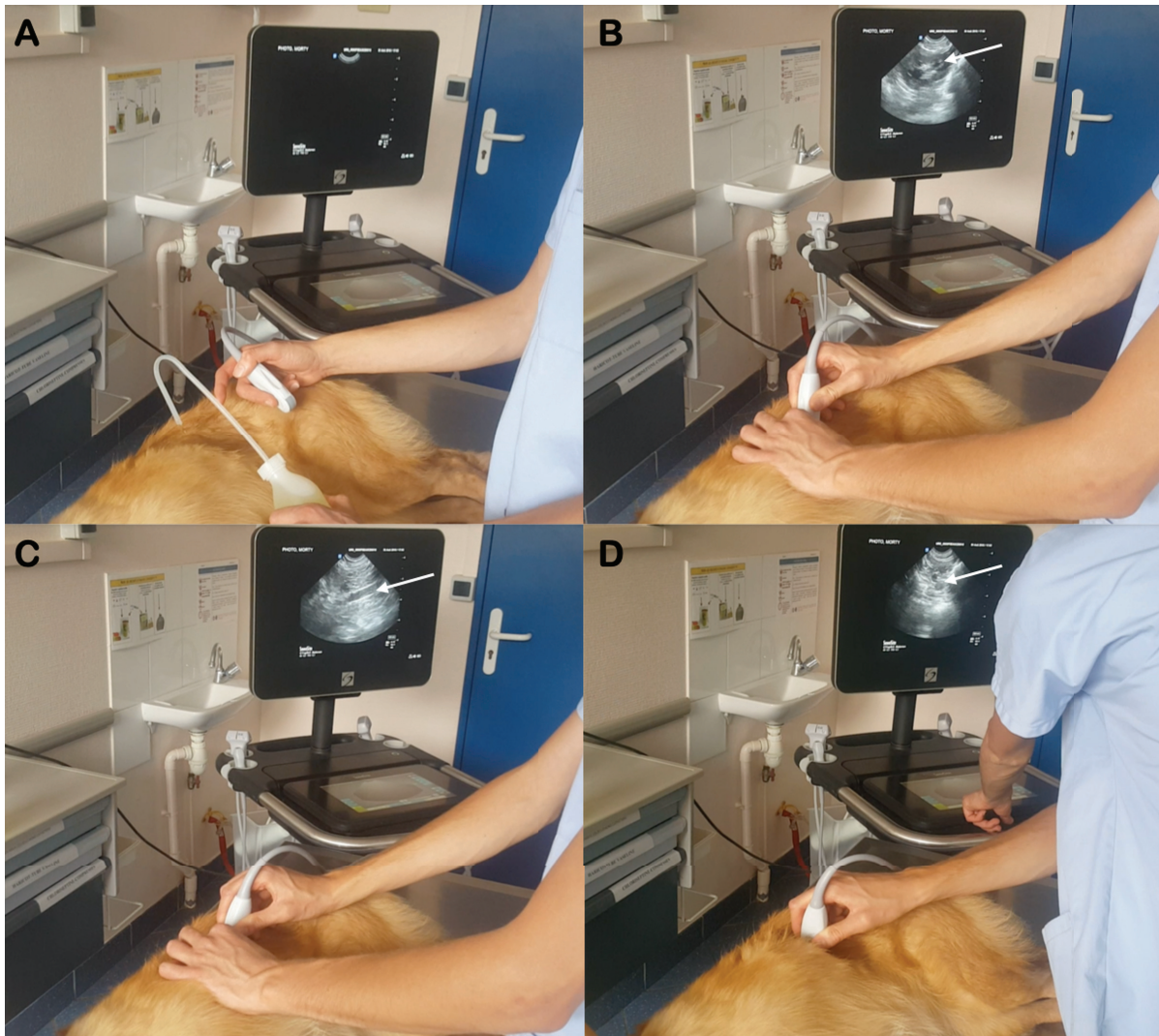


Figure 24: Protocole échographique : A, le chien est positionné en décubitus latéral droit et de l'alcool est appliqué sur la zone au-dessus du rein gauche qui correspond à la vue spléno-rénale obtenue par la procédure AFAST ; B, visualisation d'une vue sagittale du rein gauche (flèche blanche) ; C, la sonde est déplacée caudalement puis orientée dorsalement pour permettre l'identification de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC) en vue longitudinale (flèche blanche) ; D, la sonde est déplacée de 90° dans le sens des aiguilles d'une montre pour obtenir une vue transversale de la CVC et de l'Ao, avec évaluation visuelle des meilleures sections transversales des deux vaisseaux (flèche blanche).

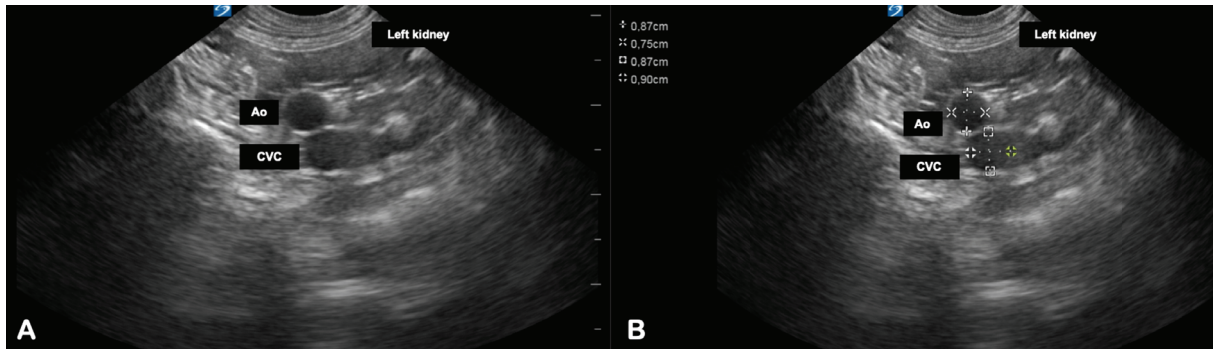


Figure 25: A, vue transversale de la partie caudale du rein gauche, de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC) obtenue par la procédure ; B, mesures perpendiculaires des diamètres de l'Ao et de la CVC.

(c) *Protocole de l'étude*

Chaque chien a été admis dans une salle de consultation du service de soins intensifs (SIAMU) de VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon. L'étude a été divisée en 2 parties. L'étude préliminaire a été menée pour évaluer l'influence du cycle respiratoire (inspiration *versus* expiration) sur les mesures échographiques. L'étude principale a été menée pour établir l'intervalle de référence des diamètres de l'Ao et de la CVC, ainsi que le rapport CVC:Ao.

(i) *Étude préliminaire*

Après avoir effectué l'examen clinique complet, les mesures échographiques ont été réalisées comme décrit précédemment. Dans cette partie de l'étude, chaque vaisseau a été mesuré deux fois (une fois à l'inspiration et une fois à l'expiration) par le même opérateur. Le moment précis choisi pour figer l'image échographique était donné par le propriétaire qui surveillait la respiration du chien.

(ii) *Étude principale*

La deuxième partie de l'étude a été initiée après l'analyse complète des données des résultats de l'étude préliminaire afin de déterminer quand les mesures échographiques devaient être effectuées pendant le cycle respiratoire (inspiration ou expiration). Comme aucune différence significative dans les mesures des diamètres de l'Ao et de la CVC, et du rapport CVC:Ao n'a

été observée entre la phase inspiratoire et la phase expiratoire (voir section Résultats), les mesures échographiques ont été effectuées à tout moment du cycle respiratoire pendant l'étude principale.

La pression artérielle systolique a été mesurée avant les mesures échographiques, en utilisant une technique standard avec un détecteur de flux Doppler fixé à une sonde de 8 MHz (Doppler Vet BP, Mano Médical, Taden, France). La taille du brassard a été choisie en fonction de la circonférence des membres (environ 40 %) du chien. Le brassard a été fixé à proximité du tarse pour le membre pelvien gauche. La zone recouvrant l'artère métatarsienne dorsale a été tonduée et du gel échographique a été appliqué sur la surface concave de la sonde Doppler. Trois mesures ont été obtenues, et la moyenne des mesures enregistrées a été utilisée pour les analyses statistiques. Le chien a ensuite été laissé dans cette position pour le protocole US. Les mesures ont été effectuées par les deux opérateurs qui étaient aveugles aux mesures de l'autre (le second opérateur étant hors de la salle de consultation pendant les mesures effectuées par le premier opérateur et vice versa). Dans tous les cas, les mesures en double effectuées par chaque opérateur étaient séparées de 3 minutes au maximum.

C) Analyses statistiques

La normalité a été évaluée à l'aide du test omnibus de d'Agostino et Pearson. L'intervalle de référence a été établi avec les 2,5^{ème} et 97,5^{ème} percentiles associés à leur intervalle de confiance à 95 % (IC95%) (Friedrichs *et al.*, 2012). Les comparaisons entre mâles et femelles ont été effectuées à l'aide du test t de Student. La comparaison des mesures des diamètres de l'Ao et de la CVC, et du rapport CVC:Ao entre l'inspiration et l'expiration, entre les deux opérateurs ou par le même opérateur, a été effectuée à l'aide de tests t appariés pour les données normalement distribuées et du test des rangs signés par paires appariées de Wilcoxon pour les données non distribuées normalement. Une régression linéaire a été utilisée pour évaluer les relations entre le diamètre de l'Ao, le diamètre de la CVC et le rapport CVC:Ao (variable prédictive), et l'âge, le poids, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la pression artérielle systolique (variable dépendante). Les coefficients de détermination (r) de Pearson ou de Spearman ont également été calculés pour les données distribuées normalement et pour les données distribuées non normalement, respectivement. La variabilité intra-opérateur a été évaluée par la méthode de Bland-Altman pour les mesures répétées, les différences entre les mesures répétées obtenues sur le même chien par le même opérateur étant reportées en fonction de leurs

moyennes. La variabilité inter-opérateur a été évaluée par la méthode de Bland-Altman, les différences entre les mesures obtenues sur le même chien par les deux opérateurs étant reportées en fonction de leurs moyennes. La variabilité intra- et inter-opérateur a été présentée avec le biais systémique \pm l'écart-type (SD) et les limites d'accord (LOA). Les analyses statistiques ont été réalisées par un seul auteur à l'aide de programmes statistiques disponibles dans le commerce (Prism 6, GraphPad Software, La Jolla, USA, CA). Une valeur $P < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

D) Résultats

Toutes les données sont présentées sous forme de médiane (minimum-maximum).

(a) *Étude préliminaire*

Trente chiens ont été inclus dans l'étude préliminaire. L'âge médian était de 1,0 an (fourchette : 0,25 an à 6,0 ans) et le poids médian de 20,4 kg (fourchette : 5,0 à 33,0 kg). Seize chiens étaient des mâles et 14 des femelles. Dix-neuf chiens étaient de race pure et appartenaient à 15 races. Les races les plus représentées étaient le Labrador Retriever (2/30, 6 %), le Berger Blanc Suisse (2/30, 6 %) et le Cocker Spaniel (2/30, 6 %).

Les mesures échographiques des diamètres de l'Ao et de la CVC ont été obtenues avec succès chez tous les chiens. Aucune différence significative n'a été observée entre l'inspiration et l'expiration pour les diamètres de l'Ao (0,88 et 0,90 cm, respectivement ; $P = 0,373$) et de la CVC (1,01 et 1,00 cm, respectivement ; $P = 0,318$), et pour le rapport CVC:Ao (1,10 et 1,14, respectivement ; $P = 0,537$).

(b) *Étude principale*

Soixante chiens ont été inclus dans l'étude principale. L'âge médian était de 1,8 an (fourchette : 0,25 an à 12,0 ans) et le poids médian de 20,0 kg (fourchette : 4,0 à 35,0 kg). Trente-cinq chiens étaient des femelles et 25 des mâles. Trente-deux chiens étaient de race pure et appartenaient à 22 races. Les races les plus représentées étaient le border collie (6/60, 10 %), le berger australien (4/60, 7 %) et le beauceron (4/60, 7 %). La fréquence cardiaque médiane était de 98 bpm (fourchette 48 à 184 bpm) et la fréquence respiratoire médiane était de 44 bpm

(fourchette 20 à 180 bpm). La pression artérielle systolique a été mesurée chez 52 chiens (médiane, 100 mm Hg ; fourchette 80 à 145 mm Hg). Chez les 8 chiens restants, la pression artérielle n'a pas pu être mesurée en raison de la défaillance du dispositif.

Les mesures échographiques des diamètres de l'Ao et de la CVC ont été obtenues avec succès chez tous les chiens. Les intervalles de référence pour les mesures des diamètres de l'Ao et de la CVC, et le rapport CVC:Ao sont détaillés dans le tableau 7. L'intervalle de référence pour le rapport CVC:Ao [IC95 %] a été défini comme suit : 0,93 [0,91-0,95] - 1,32 [1,30-1,34]. (Tableau 7). Aucune différence significative dans les mesures des diamètres de l'Ao et de la CVC, et du rapport CVC:Ao n'a été observée entre les mâles et femelles ($P = 0,360$, $P = 0,719$ et $P = 0,139$, respectivement).

	Limite inférieure	95% CI	Limite supérieure	95% CI
Ao	0,54	0,50-0,57	1,21	1,17-1,24
CVC	0,61	0,57-0,65	1,29	1,25-1,33
CVC:Ao	0,93	0,91-0,95	1,32	1,30-1,34

Tableau 7: : Intervalle de référence des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et rapport CVC:Ao et leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) associé chez 60 chiens sains non sédatis.

Les corrélations des coefficients de détermination de Pearson ou de Spearman sont présentées dans le tableau 8. L'âge était faiblement corrélé négativement au rapport CVC:Ao ($r = -0,341$, $P = 0,008$; Figure 26A). La fréquence respiratoire était modérément corrélée positivement avec le rapport CVC:Ao ($r = 0,423$, $P < 0,001$; Figure 26B).

Paramètres	Ao		CVC		CVC:Ao	
	r	P	r	P	r	P
Age	r = 0,285	P = 0,029	r = -0,063	P = 0,636	r = -0,341	P = 0,008
Poids corporel	r = 0,767	P < 0,001	r = 0,763	P < 0,001	r = -0,144	P = 0,274
Pression artérielle systolique	r = -0,147	P = 0,536	r = 0,063	P = 0,793	r = 0,322	P = 0,166
Fréquence cardiaque	r = -0,379	P = 0,003	r = -0,399	P = 0,002	r = 0,074	P = 0,573
Fréquence respiratoire	r = -0,044	P = 0,735	r = 0,184	P = 0,159	r = 0,423	P < 0,001

Tableau 8: Coefficients de détermination de Pearson ou de Spearman (r) des corrélations entre l'âge, le poids, les paramètres de l'examen clinique et les diamètres de l'Ao et de la CVC et le rapport CVC:Ao. Les valeurs P en gras indiquent des corrélations significatives.

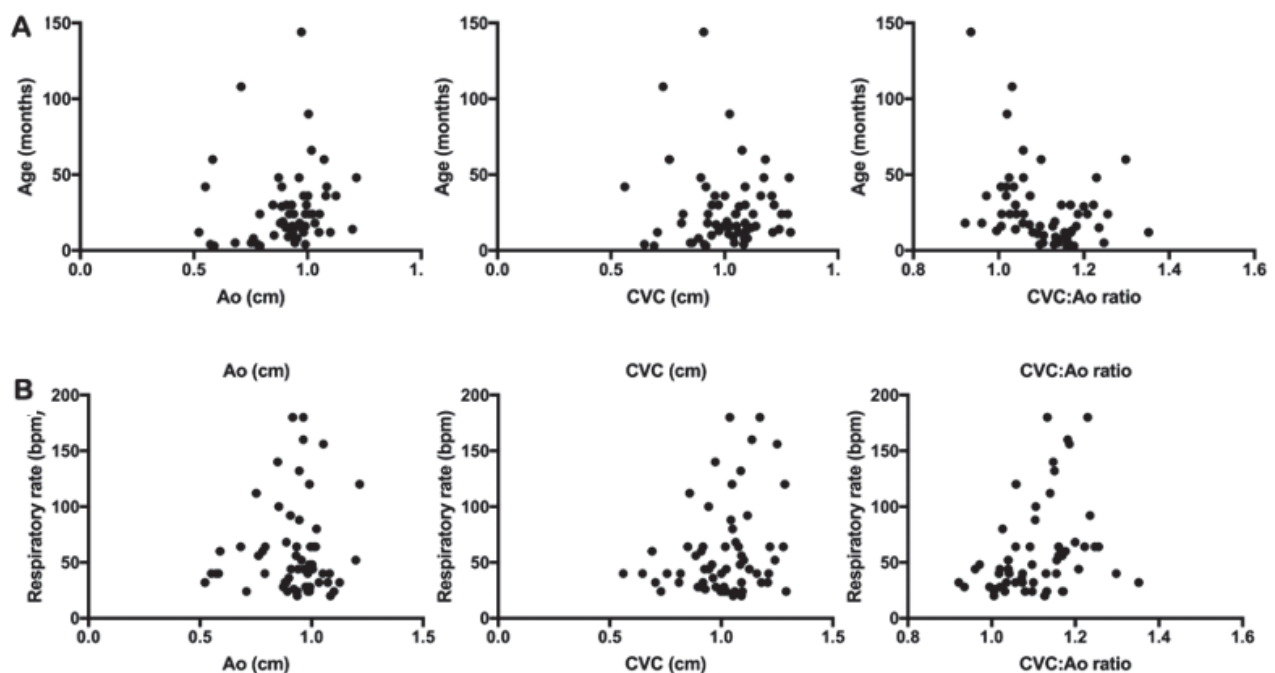


Figure 26: Diagrammes de dispersion des mesures des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et du rapport CVC:Ao en fonction de l'âge (A) et de la fréquence respiratoire (B).

Les mesures moyennes de l'Ao, de la CVC et du rapport CVC:Ao obtenues par chaque opérateur sont résumées dans le tableau 9. Il n'y avait pas de différence significative dans les mesures répétées pour chaque opérateur (opérateur 1 : P = 0,466 pour Ao, P = 0,239 pour CVC, et P = 0,181 pour le rapport CVC:Ao ; opérateur 2 : P = 0,149 pour Ao, P = 0,163 pour CVC, et P = 0,743 pour le rapport CVC:Ao). Les différences de Bland-Altman en fonction de la moyenne des diamètres Ao et CVC, et des mesures du rapport CVC:Ao pour chaque opérateur ont été tracées (figure 27). Pour l'opérateur 1, le biais moyen \pm SD (LOA) était de $-0,018 \pm 0,067$ ($-0,15 ; 0,11$) pour l'Ao, $-0,039 \pm 0,095$ ($-0,23 ; 0,15$) pour la CVC, et $-0,026 \pm 0,130$ ($-0,27 ; 0,22$) pour le rapport CVC:Ao. Pour l'opérateur 2, les biais moyens \pm SD (LOA) étaient de $-0,047 \pm 0,083$ ($-0,21 ; 0,12$) pour Ao, $-0,046 \pm 0,089$ ($-0,22 ; 0,13$) pour CVC, et $-0,001 \pm 0,150$ ($-0,29 ; 0,29$) pour le rapport CVC:Ao.

Il n'y avait pas de différence significative dans les mesures répétées entre les deux opérateurs (P = 0,962 pour l'Ao, P = 0,375 pour la CVC et P = 0,386 pour le rapport CVC:Ao ; tableau 9). Les différences de Bland-Altman par rapport à la moyenne des mesures de l'Ao, de la CVC et du rapport CVC:Ao entre les deux opérateurs ont été tracées (figure 28). Les biais moyens \pm SD (LOA) entre les deux opérateurs étaient de $0,002 \pm 0,082$ ($-0,16 ; 0,16$) pour l'Ao, $-0,005 \pm 0,130$ ($-0,27 ; 0,26$) pour le CVC, et $-0,012 \pm 0,140$ ($-0,29 ; 0,27$) pour le rapport CVC:Ao. Certaines mesures US se situaient en dehors des LOA, telles qu'évaluées par la méthode de Bland-Altman (Figure 27 et 28). Après une analyse plus approfondie, ces variations ont été observées au cours des 6 premières mesures effectuées par chaque opérateur.

	Opérateur 1		Opérateur 2	
	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 1	Mesure 2
Ao (cm)	0,94 (0,54-1,18)	0,94 (0,51-1,27)	0,89 (0,51-1,35)	0,99 (0,52-1,22)
CVC (cm)	1,01 (0,46-1,59)	1,03 (0,47-1,53)	0,99 (0,54-1,40)	1,03 (0,64-1,49)
Rapport CVC/Ao	1,07 (0,84-1,61)	1,11 (0,75-1,49)	1,11 (0,86-1,38)	1,11 (0,84-1,84)

Tableau 9: Médiane (intervalle) des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et rapport CVC:Ao obtenus par les deux opérateurs avec 2 mesures séparées.

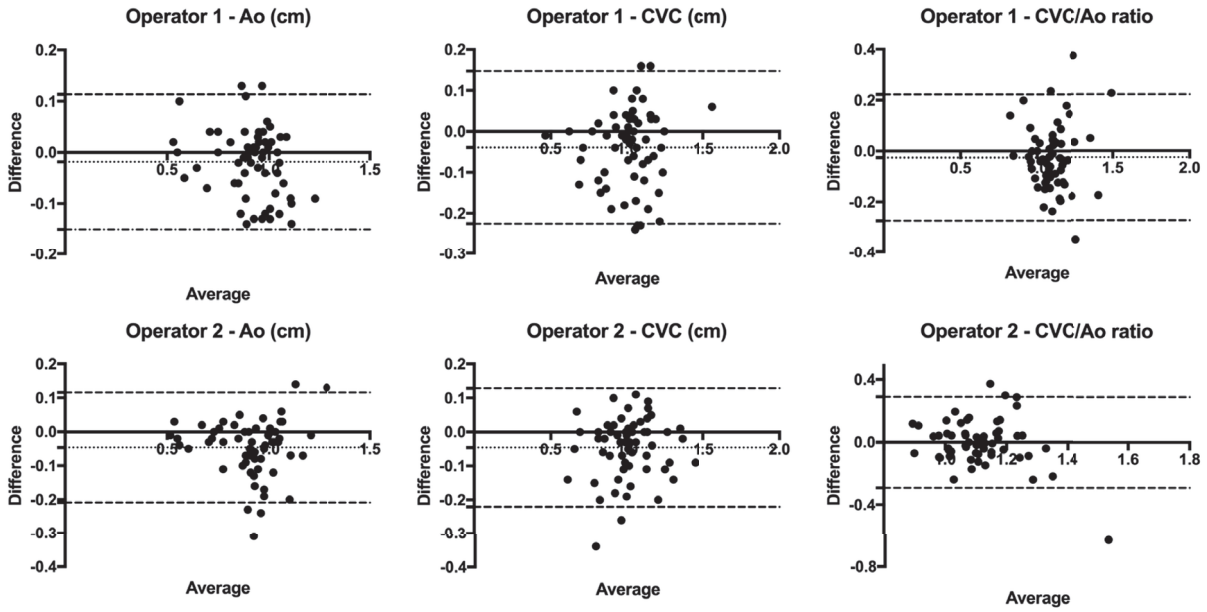


Figure 27: Graphique Bland-Altman des différences entre les mesures des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et le rapport CVC:Ao et la moyenne pour les deux opérateurs.

Ligne en pointillé : biais. Lignes interrompues : limites supérieure et inférieure de l'accord.

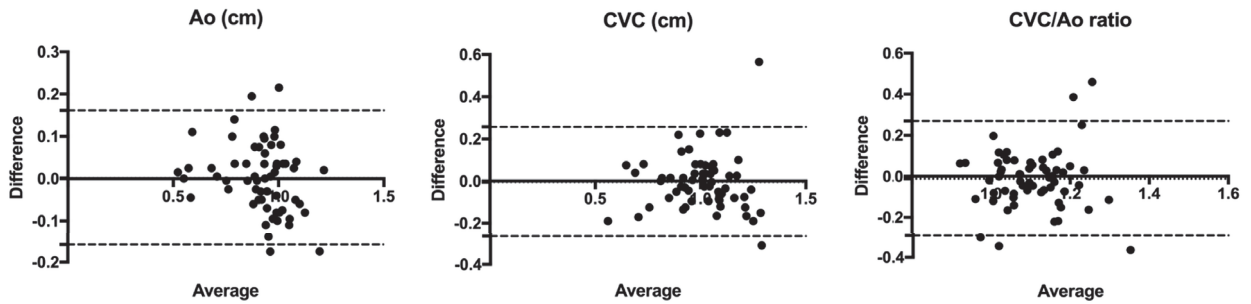


Figure 28: Tracé Bland-Altman des différences entre les deux opérateurs pour les mesures des diamètres de l'aorte (Ao) et de la veine cave caudale (CVC), et du rapport CVC:Ao et leur moyenne.

Ligne pointillée : biais. Lignes interrompues : limites supérieure et inférieure de l'accord.

E) Discussion

La mesure échographique du rapport CVC:Ao au niveau de la fenêtre spléno-rénale du AFAST® apparaît comme une méthode simple, reproductible et indépendante de l'opérateur. Au-delà de l'établissement de l'intervalle de référence du rapport CVC:Ao défini dans cette étude, les principaux résultats sont les suivants : (1) les mesures échographiques des diamètres de l'Ao et de la CVC ont été obtenues avec succès pour tous les chiens non anesthésiés ; (2) aucune différence significative dans les mesures du rapport CVC:Ao n'a été observée entre l'inspiration et l'expiration ; (3) il n'y avait pas de différence significative dans les mesures répétées pour chaque opérateur et entre les deux opérateurs ; (4) le rapport CVC:Ao était significativement corrélé à l'âge et la fréquence respiratoire mais pas avec le sexe, le poids corporel, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique.

L'intervalle de référence du rapport CVC:Ao établi dans notre étude a été défini comme étant de 0,93-1,32. Comme mentionné précédemment, différents protocoles échographiques ont été décrits dans la littérature, ce qui rend difficile la comparaison des résultats. Cependant, en examinant la littérature, un certain nombre de ces études réalisées sur des chiens sains rapportent des valeurs de CVC:Ao proches de 1. En effet, dans une étude précédente basée sur les mesures des diamètres du CVC et de l'Ao en vue longitudinale paralombaire sur 126 chiens sains, le rapport CVC:Ao moyen était de 0,96 avec un écart type de 0,13 (Darnis *et al.*, 2018). Dans une autre étude basée sur une vue US à la jonction de la veine hépatique, en systole auriculaire et en expiration, le rapport CVC:Ao moyen était de 1.21 avec un écart type de 0.11 chez 12 chiens beagle en bonne santé (Kwak *et al.*, 2018). Dans une étude plus récente, basée sur une vue US crâniale de l'origine des vaisseaux iliaques externes en décubitus latéral gauche ou droit, le rapport CVC:Ao moyen était de 1,028 chez 18 chiens sains (Holland *et al.*, 2020). Il est intéressant de noter qu'en médecine humaine, le rapport CVC:Ao moyen était de 1.09 chez les enfants et de 1,22 chez les adultes (Dipti *et al.*, 2012). Ces données doivent être interprétées avec prudence car les protocoles et les emplacements de mesure sont différents selon les études. D'autre part, en examinant les différents statuts volémiques, dans un modèle d'hypovolémie chez 14 chiens anesthésiés, le rapport CVC:Ao a été mesuré sur une image US transversale intercostale droite obtenue au niveau de la porta hepatis et la valeur moyenne était de 0,52 avec un écart type de 0,16 (Meneghini *et al.*, 2016). D'autres études sont maintenant nécessaires pour explorer si un rapport CVC:Ao < 0,93 pourrait suggérer un état

hypovolémique alors qu'un rapport CVC:Ao $> 1,32$ pourrait suggérer un état hypervolémique chez les chiens non sédatisés.

Aucune différence significative dans les mesures des diamètres de l'Ao et de la CVC, ainsi que dans le rapport CVC:Ao n'a été observée entre la phase inspiratoire et la phase expiratoire, comme cela a été décrit précédemment avec un autre protocole US (Darnis *et al.*, 2018). Dans notre protocole US, les mesures des diamètres de l'Ao et de la CVC sont effectuées au niveau du rein gauche ou caudalement à celui-ci. A cet endroit anatomique, les variations de la pression intrathoracique survenant lors de la respiration spontanée semblent avoir un impact non significatif sur les diamètres des deux vaisseaux. Cependant, il reste probable que ces observations ne puissent pas être appliquées aux chiens sous ventilation mécanique ou sous ventilation assistée manuelle.

À notre connaissance, la présente étude est la première à examiner la relation entre le rapport CVC:Ao et la fréquence respiratoire et, par conséquent, à définir une corrélation positive entre eux. Il est probable qu'avec l'augmentation de la fréquence respiratoire, les changements de pression intrathoracique qui se produisent pendant la phase inspiratoire l'emportent sur ceux de la phase expiratoire, ce qui amplifie le gradient de pression entre l'oreillette droite et la CVC et entraîne une augmentation du retour veineux (Klabunde, 2012). Cela pourrait être lié aux interactions cardio-respiratoires qui se produisent lors de chaque inspiration et qui provoquent une diminution de la pression intra-thoracique, entraînant une diminution de la pression dans l'oreillette droite, ce qui établit un gradient de pression entre le cœur droit et la CVC. Ce mécanisme contribue à une augmentation du retour veineux (Klabunde, 2012). L'augmentation de la fréquence respiratoire pourrait exacerber l'activité de la pompe thoracique et donc augmenter le retour veineux ce qui pourrait expliquer l'augmentation du ratio CVC:Ao observé dans notre étude. D'un autre côté, on pourrait argumenter que la profondeur des mouvements thoraciques serait diminuée chez le chien ayant une fréquence respiratoire élevée, entraînant l'effet inverse de celui expliqué ci-dessus. Il est donc possible que l'intervalle de référence établi dans notre étude doive être pris avec précaution chez les chiens tachypnéiques en relation avec l'amplitude variable des mouvements respiratoires.

La pression artérielle systolique n'était pas corrélée au rapport CVC:Ao dans notre étude. Une étude précédente a montré que l'aorte abdominale était dilatée chez les chiens souffrant d'hypertension systémique, par rapport aux chiens sains témoins (Meneghini *et al.*, 2016). Nos résultats ne doivent donc pas être extrapolés aux chiens non normotendus.

L'âge était significativement corrélé au diamètre de l'Ao et au rapport CVC:Ao ; plus le chien était jeune, plus l'Ao était petite et donc plus le rapport CVC:Ao était élevé. En revanche, l'âge n'était pas corrélé au diamètre de la CVC. Les études en médecine humaine montrent des résultats mitigés. Dans une étude précédente, aucune corrélation significative n'a été observée entre l'âge et le diamètre de la veine cave inférieure chez des personnes en bonne santé (Patil *et al.*, 2016). Dans une autre étude, une corrélation linéaire positive a été rapportée entre l'âge des enfants normovolémiques et le diamètre de la veine cave inférieure (Kathuria *et al.*, 2015). Il n'y avait pas assez de chiots dans notre population d'étude pour établir un intervalle de référence spécifique pour cette population. Par conséquent, il est fort probable que l'intervalle de référence des diamètres de l'Ao et du CVC, et le rapport CVC:Ao définis dans l'étude actuelle ne puissent pas être extrapolés aux chiots. Le poids corporel étant significativement corrélé aux diamètres de l'Ao et de la CVC, l'étude de la relation entre l'âge et les diamètres de ces vaisseaux dans des classes spécifiques de chiens (petits, moyens, grands et géants) pourrait être plus pertinente. D'autres études sont maintenant nécessaires pour établir des intervalles de référence chez les chiots.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans les mesures répétées pour chaque opérateur et entre les deux opérateurs. Cependant, certaines mesures échographiques se situaient en dehors des LOAs évaluées par la méthode de Bland-Altman (Figures 27 et 28). Ces variations ont été observées au cours des 6 premières mesures effectuées par chaque opérateur. Dans la présente étude, toutes les mesures échographiques ont été effectuées par des étudiants afin de démontrer la facilité de ce protocole. Puisque des variations ont été observées lors des 6 premières mesures effectuées par chaque opérateur, les auteurs recommandent donc de former les novices sur un minimum de 10 chiens avant de considérer les valeurs observées des diamètres Ao et CVC comme fiables.

Cette étude présente certaines limites. Les chiens recrutés manquaient d'hétérogénéité en ce qui concerne leur score de condition corporelle. En particulier, il n'y avait pas de chiens en sous ou surpoids pour permettre une évaluation approfondie de l'impact du score de condition corporelle sur le rapport CVC:Ao. Une étude précédente en médecine humaine a observé que l'indice de masse corporelle était un prédicteur indépendant du rapport CVC:Ao chez des volontaires adultes sains (Gui *et al.*, 2015). D'autres études sont maintenant nécessaires pour évaluer l'impact de l'indice de masse corporelle sur le rapport CVC:Ao chez le chien. Deuxièmement, l'âge était positivement corrélé au diamètre CVC:Ao et la population étudiée comprenait des chiens âgés de 3 mois à 12 ans. Il n'y avait pas assez de chiots dans cette population, mais d'autres études devraient évaluer l'IR spécifique pour cette population.

L'inclusion de chiots peut avoir conduit à une surestimation de l'IR du ratio CVC:Ao dans la présente étude. Troisièmement, en ce qui concerne le cycle respiratoire, l'absence de calcul de la taille de l'échantillon dans l'étude préliminaire peut avoir conduit à une erreur de type 2 en acceptant l'absence de différence dans le rapport CVC:Ao pendant le cycle respiratoire. De plus, le schéma respiratoire, en particulier le halètement, a pu entraîner des erreurs dans les mesures échographiques. Il a pu tout d'abord entraîner, comme nous l'avons vu précédemment, des modifications du remplissage de la CVC (retour veineux) mais également une diminution de la qualité de l'image. Enfin, une vue US transversale de l'Ao et de la CVC peut passer d'une bande étroite incurvée (elliptique) à un cercle, en fonction de la volémie ainsi que de la pression appliquée avec la sonde. Pour limiter ce biais, deux lignes perpendiculaires ont été tracées sur une section transversale des deux vaisseaux pour calculer le diamètre moyen de chaque vaisseau, comme le recommande l'American College of Emergency Physicians (2009).

En conclusion, l'intervalle de référence pour le rapport CVC:Ao a été défini comme étant de 0,93-1,32. La mesure du rapport CVC:Ao apparaît comme une méthode simple, répétable et indépendante de l'opérateur. Le rapport CVC:Ao était significativement corrélé avec l'âge et la fréquence respiratoire mais pas avec le sexe, le poids corporel, la fréquence cardiaque et la pression artérielle systolique. Ce protocole étant facile à mettre en œuvre et non invasif, des études supplémentaires devraient évaluer son utilité dans l'évaluation du statut volémique chez les chiens hypo- et hypervolémiques. S'il s'avère efficace, il aura sa place dans l'évaluation des patients hémodynamiquement instables.

L'article soumis est présenté en annexe 2.

2. Étude de la mesure du rapport CVC: Ao lors de réanimation de choc circulatoire chez le chien

A) Introduction

Le choc peut être défini comme une défaillance circulatoire aiguë, généralisée et potentiellement mortelle, entraînant un apport insuffisant d'oxygène aux tissus et provoquant finalement un dysfonctionnement cellulaire (Cecconi *et al.*, 2014). Le choc circulatoire est divisé en quatre catégories - hypovolémique, cardiogénique, distributif et obstructif - en fonction du mécanisme sous-jacent (Vincent and De Backer, 2013). Chez l'homme, le choc distributif, en particulier le choc septique, est le type de choc le plus souvent observé chez les patients des soins intensifs (Vincent et De Backer, 2013). En revanche, bien que moins documenté, le choc hypovolémique est le principal type de choc circulatoire observé chez les chiens et les chats (Silverstein *et al.*, 2012).

L'évaluation de l'état volémique peut être statique ou dynamique et permet de déterminer si le volume sanguin intravasculaire du patient est normal, diminué ou augmenté (Maurer *et al.*, 2017). Cette évaluation est essentielle chez les patients en état de choc pour mettre en place une réanimation liquidienne adéquate afin de diminuer la mortalité et la morbidité associées à une thérapie liquidienne inappropriée. L'évaluation clinique comprend l'évaluation de la couleur des muqueuses, du temps de remplissage capillaire (TRC), de la qualité du pouls, du statut mental, de la fréquence cardiaque et de la température corporelle (McDonnel, 1974b; Cecconi *et al.*, 2014; De Laforcade and Silverstein, 2014).

Le choc circulatoire est associé à une hypoperfusion tissulaire. Les concentrations sanguines de lactate sont fréquemment utilisées pour évaluer l'hypoperfusion tissulaire (Rosenstein *et al.*, 2018b). Cependant, les concentrations de lactate sanguin ne sont pas spécifiques et l'hyperlactatémie peut être associée à toute cause de diminution de l'apport en oxygène, indépendamment de l'état volémique, des traitements médicamenteux ou de la maladie sous-jacente (Boysen et Gommeren, 2021).

L'échographie peut être utilisée à l'admission pour évaluer le statut volémique. Diverses approches ont été décrites à ce jour, notamment différentes mesures de la veine cave inférieure (IVC *inferior vena cava*) en médecine humaine, équivalente à la veine cave caudale (CVC) chez les animaux. Le diamètre de la IVC a été mesuré chez les adultes pour évaluer l'état hémodynamique (Dipti *et al.*, 2012). Cependant, le diamètre de la IVC et celui de la CVC

dépendent de la taille et du poids du patient (Kosiak *et al.*, 2008; Darnis *et al.*, 2018). L'utilisation du rapport entre la IVC et l'aorte (IVC:Ao) permet de surmonter ce problème. Les mesures du rapport IVC:Ao effectuées sur de jeunes adultes volontaires en bonne santé et sur des enfants souffrant de maladies cardiaques et rénales présentent une bonne corrélation avec les changements de l'état des fluides corporels évalués conjointement par le suivi des apports hydriques oraux, les pertes, le poids, la pression artérielle (Kosiak *et al.*, 2008). En outre, le rapport IVC:Ao est un marqueur sensible du choc hypovolémique à un stade précoce chez l'homme par comparaison avec la pression artérielle et l'index de choc (Rahman *et al.*, 2016). Chez l'enfant, le rapport IVC:Ao a été étudié pendant la réanimation liquidienne. Spencer *et al.*, ont montré une augmentation significative du rapport IVC:Ao après un bolus de fluides - passant de $0,78 \pm 0,3$ avant bolus à $1,05 \pm 0,45$ après bolus (Spencer *et al.*, 2011).

En médecine vétérinaire, une étude récente a décrit un nouveau protocole échographique pour mesurer le rapport entre la veine cave caudale et l'aorte (CVC:Ao) chez des chiens sains avant et après un don de sang (Cambournac *et al.*, 2018). Une diminution significative du ratio CVC:Ao a été observée après un don de sang, même avec une déplétion sanguine modérée (9.8 mL/kg) et indétectable à l'examen physique. De plus, la faible variabilité inter- et intra-opérateur a confirmé l'intérêt de ce protocole d'échographie au chevet du patient pour évaluer et surveiller la perte sanguine. Par ailleurs, Kwak *et al.*, ont montré une corrélation négative entre le pourcentage de perte de poids et le ratio CVC:Ao dans leur modèle expérimental de déplétion volémique chez des chiens beagle sains recevant du furosémide (Kwak *et al.*, 2018). Enfin, dans un modèle expérimental de choc hémorragique chez le chien, le rapport CVC:Ao a significativement diminué après une perte de volume sanguin de 54 ± 4 mL/kg et a significativement augmenté après une réanimation liquidienne (Azargoun *et al.*, 2019). Bien que ces résultats suggèrent que ce ratio pourrait être un outil utile pour évaluer le statut volémique lors d'un choc hypovolémique chez les patients vétérinaires, aucune de ces études n'était réalisée en aveugle, ce qui peut avoir entraîné un biais. Par conséquent, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Cependant, il n'existe actuellement aucune étude publiée décrivant la modification du rapport CVC:Ao pendant la correction d'un choc circulatoire spontané chez le chien par une fluidothérapie intraveineuse.

Les objectifs de notre étude étaient de décrire les changements du rapport CVC:Ao pendant la réanimation d'un choc circulatoire et d'évaluer s'il existait une association entre le rapport CVC:Ao et les valeurs de lactate sanguin avant et après l'administration d'un bolus de fluides. Nous avons émis l'hypothèse que : 1) le rapport CVC:Ao augmente après l'administration d'un

bolus de cristalloïdes isotoniques de 10 mL/kg et 2) une association existe entre le rapport CVC: Ao et les valeurs et la cinétique des lactates sanguins.

B) Matériel et méthodes

L'approbation éthique institutionnelle a été obtenue avant le début de l'étude (numéro d'approbation 1828).

(a) Animaux

Les chiens présentés au service des urgences de notre hôpital universitaire vétérinaire (SIAMU) entre septembre 2018 et juillet 2021 avec des signes cliniques compatibles avec un choc circulatoire ont été éligibles pour être inclus dans cette étude observationnelle prospective. Les chiens ont été inclus dans l'étude s'ils présentaient au moins trois des anomalies suivantes à l'examen clinique : altération du statut mental; tachycardie (FC >160 bpm pour les chiens de petite race ou >100 bpm pour les chiens de grande race) (Reineke, 2014) ; pouls fémoral faible ou absent ; muqueuses pâles ; temps de remplissage capillaire prolongé (> 2 secondes) et extrémités froides.

La fréquence cardiaque a été enregistrée en battements par minute par auscultation cardiaque directe. Le temps de remplissage capillaire a été réalisé sur les muqueuses buccales et enregistré comme le nombre de secondes pour une recoloration complète de la muqueuse après pression digitée, estimé par le clinicien. La couleur de la muqueuse buccale était enregistrée comme étant soit congestive, pâle ou rose. Le pouls fémoral était classé comme normal, faible, absent ou bondissant. La température des extrémités a été estimée subjectivement par un toucher manuel et a été enregistrée comme étant diminuée, normale ou augmentée. Enfin, le statut mental a été classé comme normal (animal alerte et réactif) ou anormal (abattement, hypovigilance, stupeur ou coma).

Les chiens ont été exclus si un choc cardiogénique était suspecté sur la base des commémoratifs, des signes cliniques d'insuffisance cardiaque congestive et de la présence d'une augmentation du rapport entre les diamètres de l'oreillette gauche et de l'aorte (Ag: Ao) détectée par POCUS cardiaque. Les chiens ont également été exclus si une mesure du rapport CVC: Ao n'a pas pu être obtenue dans les 10 premières minutes suivant l'admission à l'hôpital ou si le protocole

échographique pouvait empêcher la réalisation des soins urgents dont le patient avait besoin. Le signalement, le motif de consultation, le diagnostic définitif et l'issue (survie jusqu'à la sortie de l'hôpital, mort naturelle ou euthanasie) ont également été enregistrés.

(b) *Protocole de l'étude*

La chronologie du protocole de l'étude est résumée dans la figure 29. À l'admission, les chiens présentant des signes de choc circulatoire étaient transportés dans la zone de réanimation où un examen clinique complet était effectué. En même temps, un cathéter veineux périphérique était placé dans une veine céphalique. La mesure de la lactatémie était réalisée en parallèle selon les instructions du fabricant (Accutrend Plus, Roche Diagnostics, Meylan France). Les échantillons de sang étaient prélevés soit directement sur le cathéter après sa mise en place, soit par ponction veineuse de la veine jugulaire ou de la veine saphène externe. L'appareil détecte les taux de lactate sanguin entre 0,8 et 22 mmol/L. En dessous de 0,8 mmol/L, le dispositif émet un signal "faible". Ces valeurs "faibles" ont été notées sur la fiche de données comme 0,5 mmol/L pour l'analyse statistique. Une valeur de lactatémie supérieure à 2,5 mmol/L était considérée comme anormale (Rosenstein *et al.*, 2018a).

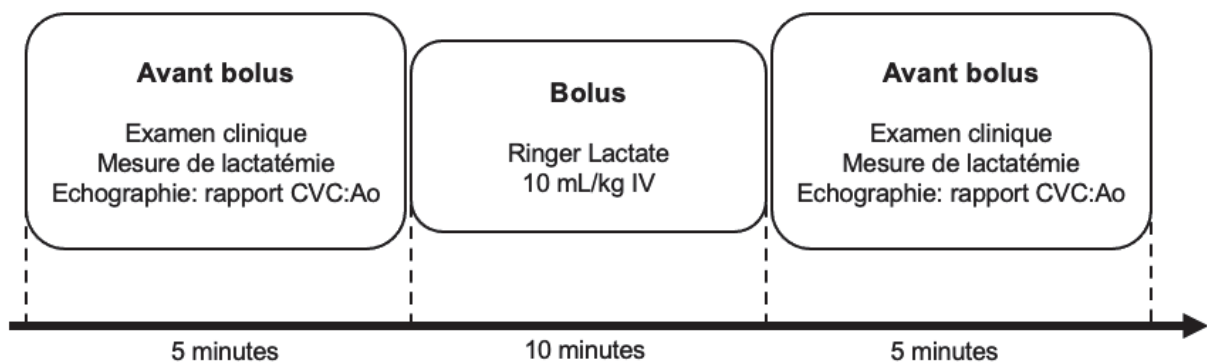


Figure 29: *Protocole de l'étude*

Un POCUS abdominal était ensuite réalisé avec le protocole AFAST® (abdominal focused assessment with sonography for trauma) tel que décrit précédemment (Lisciandro, 2011), en utilisant le même appareil (SonoSite Edge II, Vet, FUJIFILM) et une sonde micro convexe de 5 à 8 MHz pour tous les chiens. La présence de fluide abdominal était recherchée. Chacune des quatre fenêtres échographiques était notée pour 0) absence, 1) quantité discrète, 2) modérée ou 3) sévère de liquide, donnant un score total sur 12.

Après le POCUS abdominal, des mesures échographiques du rapport CVC:Ao étaient réalisées comme décrit précédemment (figure 30) (Cambournac *et al.*, 2018). Brièvement, les chiens étaient positionnés en décubitus latéral droit. De l'alcool a été utilisé comme agent de contact et appliqué sur la zone en regard du rein gauche. La vue sagittale de la partie caudale du rein gauche était identifiée sur la vue spléno-rénale. La sonde était déplacée caudalement et dorsalement pour permettre la visualisation de l'aorte et de la veine cave caudale. Les deux vaisseaux étaient identifiés en fonction de leur emplacement anatomique, de la pulsativité de l'aorte et de la collapsibilité de la CVC. Une rotation de 90° était effectuée pour visualiser la vue transversale des deux vaisseaux. L'image échographique était ensuite mise en pause pour permettre la mesure. Pour chaque vaisseau, deux diamètres perpendiculaires étaient mesurés, CVC1 et CVC2 pour la CVC et Ao1 et Ao2 pour l'Ao. Le rapport CVC:Ao a été calculé comme suit : $CVC:Ao = [(CVC1 + CVC2)/2] / [(Ao1 + Ao2)/2]$ (Figure 31). Toutes les mesures ont été effectuées par deux cliniciens d'urgence (JCC et AB) qui ont suivi une formation de 6 heures. L'un des cliniciens d'urgence a 15 ans d'expérience dans la discipline et a contribué à l'élaboration du protocole utilisé dans cette étude (Cambournac *et al.*, 2018). L'autre clinicien d'urgence était un interne spécialisé dans le service d'urgence et de soins intensifs. Les deux cliniciens n'étaient pas en aveugle quant à l'examen clinique et aux résultats des taux de lactate sanguin. Des intervalles de référence de 0,93-1,32 ont été précédemment établis dans notre institution à partir de 60 chiens sains en utilisant des mesures en double recueillies par deux opérateurs en aveugle des mesures de l'autre, en utilisant le même protocole échographique (Barthélemy *et al.*, 2018).

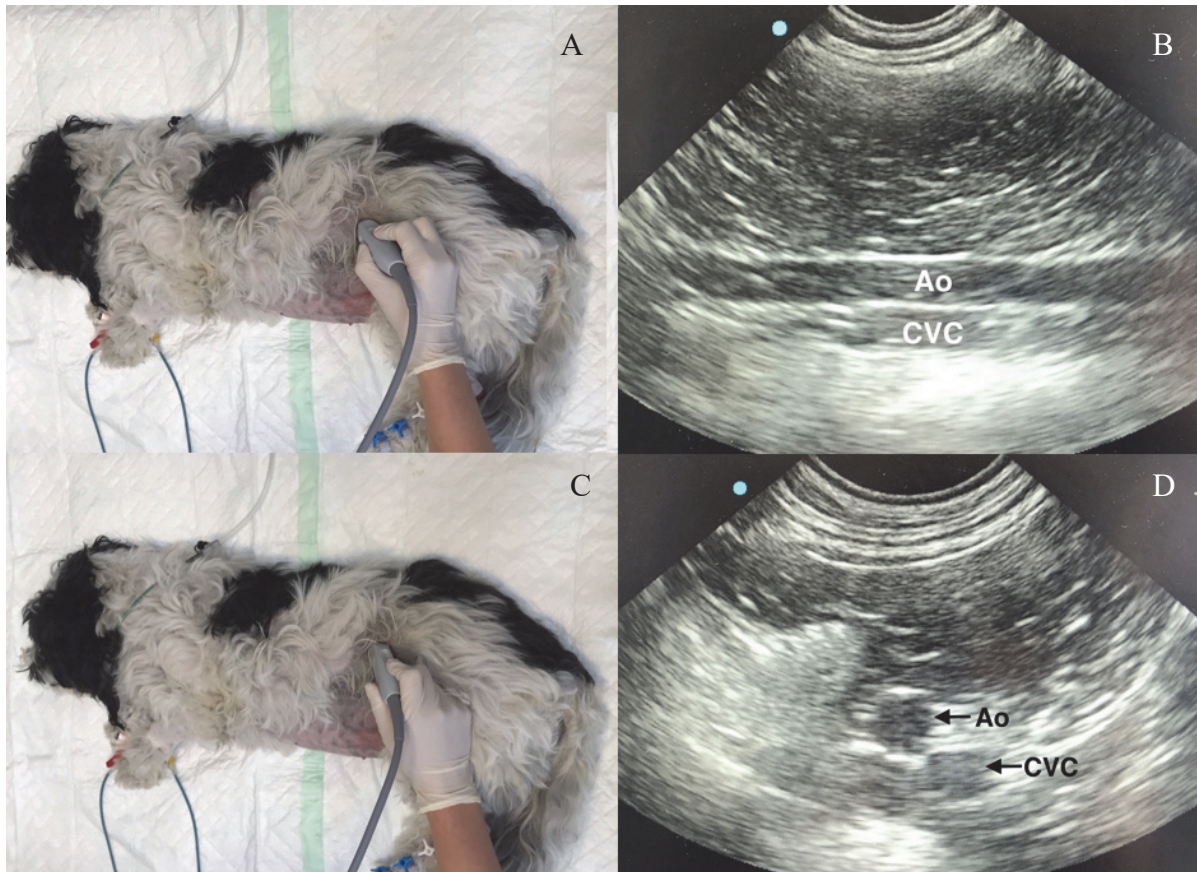


Figure 30: Protocole échographique : A) le chien a été placé en décubitus latéral droit. De l'alcool a été utilisé comme couche de contact dans la région du rein gauche. La sonde est placée longitudinalement pour permettre la visualisation du rein gauche, puis déplacée dorsalement et caudalement pour visualiser B) les vues sagittales CVC et Ao. C) La sonde est ensuite tournée de 90° pour permettre D) la visualisation des vues transversales des deux vaisseaux.

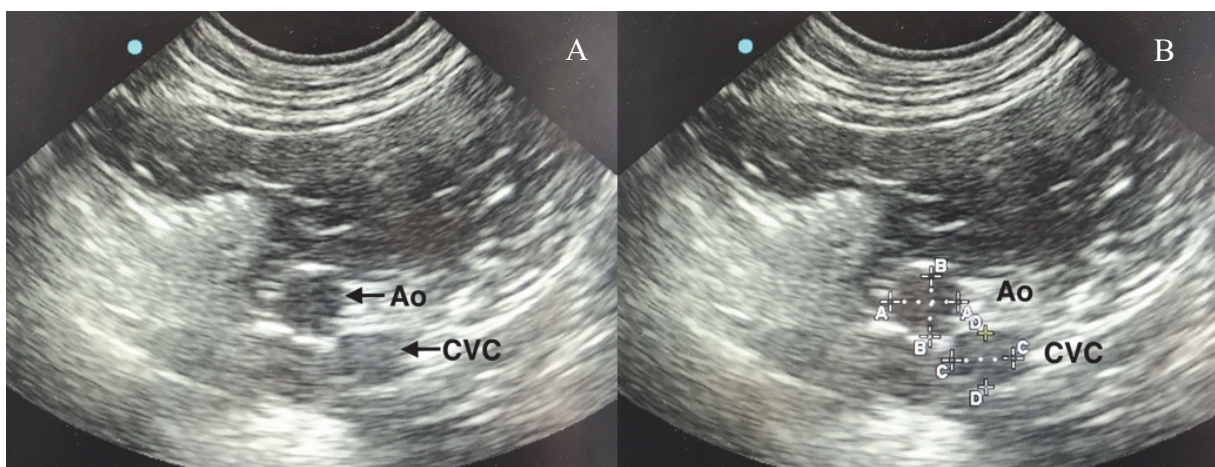


Figure 31 : Mesures du rapport CVC:Ao : A) Vues transversales de la CVC et de l'Ao. B) Pour chaque vaisseau, deux diamètres perpendiculaires sont mesurés.

Après la mesure du rapport CVC:Ao, un bolus intraveineux de 10 mL/kg d'un cristalloïde isotonique (solution de Ringer lactate, Ceva Santé Animale, France) a été administré en 10 minutes. Les autres tests diagnostiques et traitements étaient laissés à la discrétion du clinicien responsable du cas. Dans les 5 minutes suivant la fin de ce bolus, l'examen clinique, la lactatémie et les mesures du rapport CVC:Ao étaient répétés.

C) Analyses statistiques

La normalité des données a été évaluée à l'aide de la représentation graphique et du test de Shapiro-Wilk. Comme la plupart des variables ne suivaient pas une distribution normale, toutes les variables sont présentées sous forme de médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile). Pour évaluer l'impact de l'administration du bolus sur le rapport CVC:Ao, la CVC, l'Ao, les niveaux de lactate dans le sang veineux, la FC, la FR et le TRC, un modèle mixte linéaire univariable a été calculé pour chaque variable (considérée comme la variable de réponse).

Ces modèles comprenaient le point temporel (avant (before)/après (after) l'administration du bolus) comme variable explicative (effet fixe) et les individus comme effet aléatoire (variable de réponse \sim période temporelle + (1|individu)), par exemple pour CVC : CVC \sim période temporelle + (1|individu). Afin de tester l'association entre les niveaux de lactate sanguin et le rapport CVC:Ao, un modèle mixte linéaire a été réalisé. La concentration de lactate a été utilisée comme variable de réponse, CVC:Ao comme variable explicative (effet fixe) et les individus comme effet aléatoire. L'identité des chiens (individus) a été incluse dans les modèles comme effet aléatoire car cet ajout permet de prendre en compte, pour un même individu, le couplage des données avant et après l'administration du bolus (Detry et Ma, 2016).

Le maximum de vraisemblance restreint (REML) a été utilisé pour estimer les paramètres de variance et de covariance des modèles mixtes linéaires. L'homoscédasticité et la distribution aléatoire des résidus ont été vérifiées en traçant les résidus par rapport à la valeur ajustée. Les résultats des modèles ont été présentés avec l'estimation des coefficients de régression (estimation) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%). Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer la lactatémie, la température des extrémités, la qualité du pouls, la couleur des muqueuses et le statu mental avant et après le bolus de liquide.

L'augmentation en pourcentage du rapport CVC:Ao a été calculée comme suit : $(CVC:Ao_{after} - CVC:Ao_{before})/CVC:Ao_{before} \times 100$. Dans l'étude établissant l'intervalle de référence pour le ratio CVC:Ao (Barthélemy *et al.*, 2018), le biais maximal entre les deux opérateurs effectuant des

mesures répétées en aveugle sur les mêmes chiens était de $0,026 \pm 0,130$. Par conséquent, dans cette étude, une valeur seuil de 5 %, égale à deux fois le biais maximal, a été utilisée pour créer deux groupes de chiens : ceux dont le rapport CVC: Ao a augmenté de plus de 5 % après le bolus et ceux dont le rapport CVC: Ao n'a pas augmenté de plus de 5 % après la réanimation. La comparaison des taux de mortalité entre ces deux groupes a été effectuée à l'aide d'un test exact de Fisher.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) par un seul auteur (MM). Les paquets ggplot2, Lme4 et Lmertest ont été utilisés. Une valeur $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

D) Résultats

(a) Animaux

Vingt-neuf chiens ont été inclus dans cette étude. L'âge médian était de 8 ans (3-12 ans) et le poids corporel médian était de 23 kg (18-27 kg). Vingt-six chiens étaient de pure race et trois chiens étaient croisés. Les chiens de pure race comprenaient quatre golden retrievers, deux cockers, deux bergers australiens, deux teckels, deux setters, deux épagneuls et un chien de chacune des races suivantes : Leonberg, husky sibérien, Colley, beagle, Jack Russell terrier, Saint Bernard, border collie, pointer allemand à poil court, Beauceron, Dogo Argentino, Eurasier et shi tzu. Quatorze chiens étaient des mâles (6 castrés) et 15 des femelles (9 stérilisées).

(b) Motif de consultation et étiologie du choc

Les motifs de consultations étaient des signes gastro-intestinaux, notamment des vomissements et/ou une diarrhée chez 13/29 (45 %) chiens, un traumatisme chez 7/29 (24 %) chiens, un abattement chez 5/29 (17 %) chiens et de signes respiratoires chez 4/29 (14 %) chiens. Les diagnostics les plus fréquents dans cette population de chiens présentant un choc circulatoire étaient une néoplasie (7/29, 24%), un traumatisme (7/29, 24%) et une péritonite septique (6/29, 20%). Les autres causes de choc circulatoire étaient une gastro-entérite non spécifique (3/29, 10 %), une pneumonie par aspiration (2/29, 7 %), un corps étranger gastro-intestinal obstructif

(2/29, 7 %), un pyothorax (1/29, 4 %) et un syndrome de dilatation torsion de l'estomac (1/29, 4 %).

(c) *Paramètres hémodynamiques et de perfusion*

Les médianes et les interquartiles de toutes les variables quantitatives sont présentés dans le tableau 10. Les résultats des modèles calculés pour comparer les variables avant et après l'administration du bolus sont présentés dans le tableau 11. Dix-sept chiens (17/29, 59 %) avaient une lactatémie supérieure à 2,5 mmol/L avant le bolus de fluides et 14 chiens (14/29, 48 %) avaient une hyperlactatémie persistante après le bolus de liquide. La différence entre le nombre de chiens présentant une hyperlactatémie avant et après l'administration du bolus n'était pas statistiquement significative (P = 0,60).

	Avant bolus			Après bolus		
	Q1	Médiane	Q3	Q1	Médiane	Q3
CVC:Ao	0,76	0,82	0,87	0,82	0,92	1,02
CVC (cm)	0,59	0,69	0,88	0,69	0,83	0,93
Ao (cm)	0,75	0,87	1,07	0,80	0,90	1,15
Lactatémie (mmol/L)	2,30	2,90	4,30	1,95	2,75	4,33
FC (bpm)	120	132	168	100	120	156
FR	30	36	56	29	32	41
TRC (sec)	2	3	3	1	2	2

Tableau 10: Médianes et interquartiles pour toutes les variables quantitatives. CVC : veine cave caudale ; cm : centimètre ; Ao : aorte ; mmol/L (millimoles par litre) ; FC : fréquence cardiaque ; bpm : battements par minute ; FR : fréquence respiratoire (en respirations par minute) ; TRC : temps de remplissage capillaire ; sec : seconde

Variable de réponse	Après bolus		
	Estimation	95% CI	P value
CVC:Ao	+ 0,10	0,05 to 0,16	0,0005
CVC (cm)	+ 0,12	0,07 to 0,16	< 0,0001
Ao (cm)	+ 0,05	0,01 to 0,09	0,02
Lactatémie (mmol/L)	- 0,19	-0,45 to 0,07	0,16
FC (bpm)	- 19	- 30 to - 8	0,002
FR	- 5	- 11 to 0	0,0569
TRC (sec)	- 1,0	- 1,3 to -0,7	<0,0001

Tableau 11: Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%),

Type de modèle : variable de réponse ~ période de temps + (1|individu), par exemple pour CVC : $CVC \sim \text{période de temps} + (1|\text{individu})$, CVC : veine cave caudale ; cm : centimètre ; Ao : aorte ; mmol/L (millimoles par litre) ; FC : fréquence cardiaque ; bpm : battements par minute ; FR : fréquence respiratoire (en respirations par minute) ; TRC : temps de remplissage capillaire ; sec : seconde.

(d) Mesures échographiques

Le rapport CVC:Ao était inférieur à l'intervalle de référence chez 28 chiens (97 %) à l'admission. La CVC, l'Ao et le CVC:Ao étaient tous significativement augmentés après l'administration d'un bolus. Le bolus de fluides était associé à une augmentation moyenne de la CVC de 0,12 cm (IC95 % = 0,07-0,16, P < 0,0001), à une augmentation moyenne de l'Ao de 0,05 cm (IC95 % = 0,01-0,09, P = 0,02) et à une augmentation moyenne du CVC:Ao de 0,10 (IC95 % = 0,05-0,16, P = 0,0005 ; Tableau 11 ; Figures 32 et 33). Après l'administration du bolus, les ratios CVC:Ao sont revenus dans l'intervalle de référence chez 65 % des chiens (13/29). Le rapport médian CVC:Ao était de 0,82 (0,87-0,76) avant le bolus et de 0,92 (1,02-0,82) après le bolus.

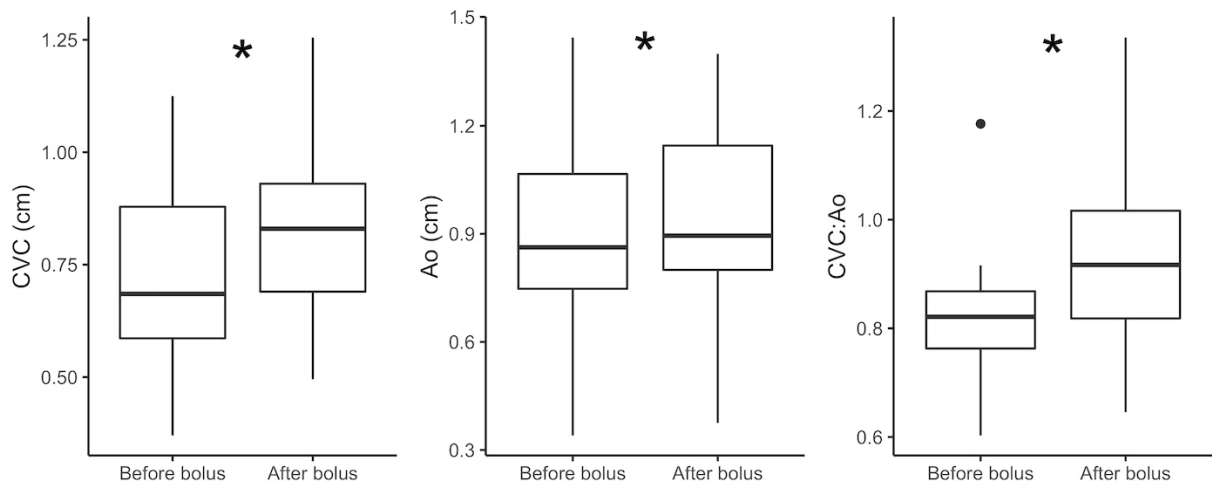


Figure 32: Diagrammes en boîte et moustaches des changements du diamètre de la CVC, du diamètre de l'Ao et du rapport CVC:Ao avant et après le bolus de fluide. Le point au-dessus du box plot du rapport CVC:Ao avant bolus est une valeur extrême. *P < 0,05

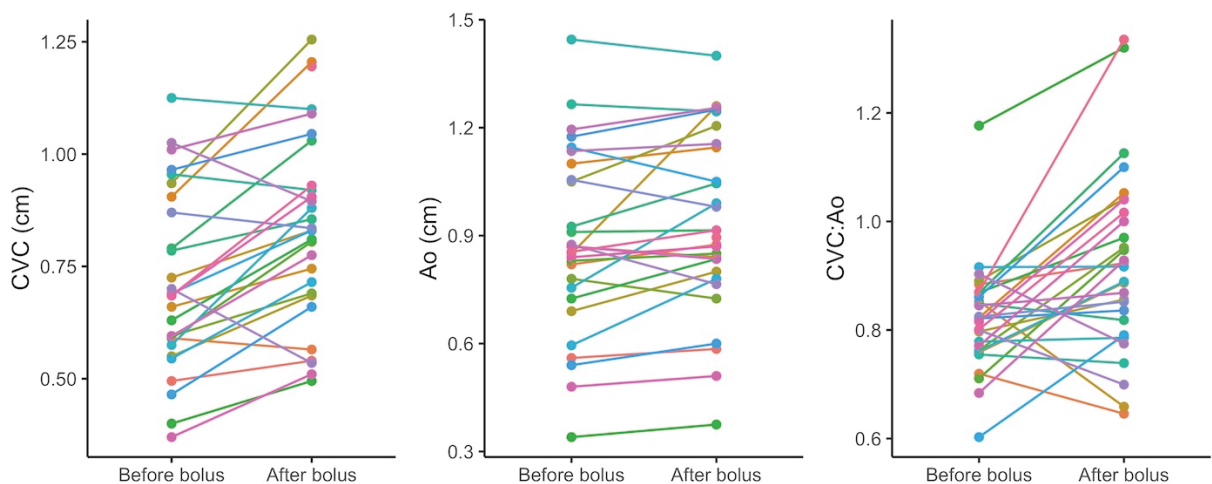


Figure 33: Évolution individuelle dans les diamètres de la CVC, de l'Ao et du rapport CVC:Ao avant (before) et après (after) bolus de fluides

Le rapport CVC:Ao a diminué chez 6 chiens après l'administration d'un bolus de fluides (figure 33). Le diagnostic individuel de ces 6 chiens est le suivant : pneumonie par aspiration, néoplasie splénique avec hémorragie intra-abdominale, néoplasie surrénalienne, pyothorax, lacération traumatique de l'artère fémorale, corps étranger digestif obstructif.

Cinq chiens présentaient un épanchement abdominal à l'examen POCUS abdominal avec un score médian de 9/12 (allant de 5/12 à 12/12).

(e) *Association entre le rapport CVC:Ao et le lactate sanguin*

Il existe une association entre le rapport CVC:Ao et la lactatémie (estimation = -1.50 mmol/L, IC à 95 % = -2,80 à -0,17, P = 0,03). En d'autres termes, une augmentation du rapport CVC:Ao de 0,1 cm était associée à une diminution de la concentration de lactates sanguins d'environ 0,15 mmol/L.

(f) *Devenir*

Seize chiens (55 %) sont sortis vivants, neuf (31 %) ont été euthanasiés et quatre (14 %) sont morts naturellement. Parmi les chiens dont le rapport CVC:Ao a augmenté de plus de 5 % après un bolus, la mortalité était de 41 % (7/17). Pour les chiens dont le rapport CVC:Ao a augmenté de moins de 5 % après un bolus, la mortalité était de 50 % (6/12). Il n'y a pas de différence significative de mortalité entre ces deux groupes (P = 0,70).

E) Discussion

À notre connaissance, cette étude est la première à évaluer la mesure échographique du rapport CVC:Ao au niveau de la fenêtre spléno-rénale pendant la réanimation liquidienne chez des chiens présentant un choc circulatoire spontané. Le rapport CVC:Ao était inférieur à l'intervalle de référence à l'admission chez 28/29 chiens et augmentait significativement après un bolus de 10 mL/kg de solution de Ringer lactate. De plus, il y avait une association significative entre les rapports CVC:Ao et la lactatémie.

La diminution du rapport CVC:Ao a précédemment été associée à une déplétion volémique chez le chien (Kwak *et al.*, 2018; Azagourn *et al.*, 2019; Cambournac *et al.*, 2018)). Cependant, la prévalence de la composante hypovolémique du choc circulatoire chez le chien n'a pas été entièrement décrite à ce jour. Nos résultats suggèrent que l'hypovolémie était une composante majeure du choc circulatoire dans notre population d'étude puisque 96 % des chiens avaient un faible rapport CVC:Ao. Ces résultats soutiennent l'administration de fluides chez les chiens présentant un choc circulatoire.

Une augmentation significative du diamètre de la CVC est le principal facteur contribuant à une augmentation significative du rapport CVC:Ao. De plus, les changements de diamètre de la

veine cave inférieure reflètent la précharge cardiaque et sont étroitement associés à la fonction cardiaque droite (Moreno *et al.*, 1984). Cependant, le diamètre de la CVC dépend de la taille et du poids du corps (Darnis *et al.*, 2018). L'utilisation du rapport CVC:Ao permet de surmonter cette limite. Dans notre étude, nous avons constaté une augmentation significative du diamètre de l'Ao après l'administration d'un bolus de fluides. Une variation significative du diamètre de l'Ao n'est pas associée à des changements hémodynamiques modérés chez le chien. Des études ont en effet montré que le diamètre de l'Ao ne changeait pas de manière significative lors d'une déplétion volémique modérée (Nelson *et al.*, 2010; Cambournac *et al.*, 2018) ou après un petit bolus de liquide de 4 mL/kg (Rabozzi *et al.*, 2020). Dans notre étude, le bolus de liquide était supérieur à 4 mL/kg (Rabozzi *et al.*, 2020), ce qui pourrait expliquer ces résultats contradictoires. En outre, une perte de volume allant jusqu'à 30 % de l'eau corporelle peut être nécessaire pour induire une baisse de la pression artérielle (Wilson *et al.*, 2003) et une déplétion volémique supplémentaire semble induire une diminution du diamètre aortique qui peut être corrigée pour revenir à la normale avec l'administration de liquide (Jonker *et al.*, 2010). Par conséquent, les paramètres examinant uniquement la fonction artérielle peuvent ne pas être la méthode la plus précoce et la plus efficace pour surveiller le statut volémique.

L'augmentation significative du rapport CVC:Ao après un bolus de fluide suggère que ce type de monitoring peut aider à guider le traitement du choc circulatoire et à ajuster la quantité de fluides à administrer à chaque patient. Dans notre population de patients, 13 chiens sur 29 présentaient un rapport CVC:Ao normal après un bolus. Cela correspond aux résultats d'un modèle expérimental canin d'hypovolémie induite par l'administration de furosémide, dans lequel le rapport CVC:Ao était corrélé à la déplétion volémique (Kwak *et al.*, 2018). En outre, le rapport CVC:Ao est bien corrélé avec les changements de l'intégrale temps vélocité aortique (VTI), une estimation du débit cardiaque (Rabozzi *et al.*, 2020).

Une petite partie des chiens a montré une diminution du rapport CVC:Ao après le bolus de fluides. Cela peut être dû à des pertes continues, deux de ces chiens avaient des saignements continus. Cela peut également être dû à un choc distributif plutôt qu'à un choc hypovolémique, ou à une combinaison, deux chiens avaient un processus infectieux, une pneumonie par aspiration et un pyothorax.

Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer si le rapport CVC:Ao est corrélé aux déficits volémiques intravasculaires lors d'un choc hypovolémique spontané chez le chien et si ce rapport peut être utilisé comme paramètre de surveillance pour aider à guider la réanimation liquidienne et améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

Bien qu'une correction rapide de l'hypovolémie soit nécessaire, cela comporte le risque d'induire une surcharge volémique. Un statut volémique inadéquat est associé à une augmentation des taux de morbidité et de mortalité chez les patients humains et vétérinaires (Cavanagh *et al.*, 2016; Pittard *et al.*, 2017). Par conséquent, le bolus de fluides doit être arrêté dès que le volume intravasculaire est corrigé. En médecine humaine, des stratégies de détection de la surcharge volémique ont été développées. Par exemple, l'échographie pulmonaire est utilisée pour détecter précocement la surcharge par le passage d'un profil A normal à un profil B (Lichtenstein, 2013; Lee *et al.*, 2016) qui signale une augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire (EVLW). D'autres études sont nécessaires pour évaluer si des mesures fréquentes du rapport CVC: Ao peuvent anticiper le développement d'une surcharge liquidienne chez les chiens recevant de multiples bolus de fluides. Des mesures en série des rapports CVC: Ao, avec une POCUS thoracique comme outil d'évaluation de l'EVLW par estimation des lignes B, seraient d'un grand intérêt pour évaluer l'évolution du rapport CVC: Ao avec les signes d'hypervolémie.

La lactatémie est utilisée depuis des années en médecine humaine et vétérinaire comme biomarqueur d'hypoperfusion tissulaire (Vincent et De Backer 2013 ; Rosenstein *et al.*, 2018a ; Rosenstein *et al.*, 2018b). Une lactatémie normale chez les chiens en bonne santé est définie comme étant $< 2,5$ mmol/L (Hughes *et al.*, 1999 ; Rosenstein *et al.*, 2018a). Dans notre étude, la lactatémie était normale chez 12 chiens présentant des signes de choc circulatoire et aucune diminution significative de la lactatémie n'a été observée avant et après le bolus de fluides. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette observation. Tout d'abord, la cinétique des changements des niveaux de lactate sanguin, plutôt que des mesures uniques, devrait être rapportée. Lors d'un état d'hypotension, une hypoperfusion tissulaire se produit, entraînant un métabolisme anaérobie et une accumulation de lactate (Di Mauro and Schoeffler, 2016). La demi-vie du lactate est estimée à environ 30 minutes à 1 heure (Rosenstein *et al.*, 2018b). Dans notre étude, nous avons mesuré les taux de lactate sanguin dans les 5 minutes précédant et suivant un bolus de liquide. Cela a pu nous empêcher de constater une différence. De plus, des études en médecine humaine ont montré que l'utilisation de la clairance du lactate sanguin pour guider l'administration de liquide peut entraîner une hypervolémie (Marik, 2014). Deuxièmement, l'hypovolémie est associée à une hyperlactatémie de type A induite par une hypoxie cellulaire (Rosenstein *et al.*, 2018a). Il est très probable que certains des chiens de notre étude présentaient une hyperlactatémie de type B secondaire à la cause sous-jacente du choc. En effet, plus de la moitié des chiens de notre étude présentaient des conditions possiblement

associées à une hyperlactatémie de type B (processus infectieux ou néoplasie). Enfin, la sous-classification des différents phénotypes de choc n'a pas été réalisée dans cette étude. Le phénotype de choc vasoplégique, défini comme une hypotension avec un lactate sanguin normal, et le choc cryptique, défini comme une hyperlactatémie seule, sont bien reconnus chez l'homme (Ranzani *et al.*, 2013) et récemment décrits chez le chat (Troia *et al.*, 2021). Bien qu'elle n'ait pas encore été étudiée chez le chien, cette sous-classification des phénotypes de choc pourrait expliquer le lactate sanguin normal que nous avons trouvé chez 12 chiens présentant des signes cliniques compatibles avec un choc circulatoire.

En ce qui concerne les paramètres physiques, la FC a diminué de manière significative après le bolus dans notre population. Dans un choc circulatoire compensé précoce, une augmentation de la FC est attendue en réponse à la détection de la baisse de volémie/pression par les volo/barorécepteurs. Avec l'administration d'un bolus de fluides, et donc une normalisation du volume sanguin, la FC devrait diminuer. Ceci est cohérent avec les études précédentes qui ont rapporté une diminution de la FC après l'administration d'un bolus de liquide chez le chien (Rabozzi *et al.*, 2020). Cependant, de nombreux paramètres physiologiques (c'est-à-dire la peur, l'anxiété, la douleur ou le stress) peuvent entraîner une tachycardie (Cecconi *et al.*, 2019), par conséquent, la fréquence cardiaque seule ne doit pas être utilisée pour diagnostiquer un choc circulatoire chez le chien. La TRC, un paramètre largement utilisé et associé à la perfusion périphérique, avait tendance à se normaliser dans notre étude après l'administration de fluides. En médecine humaine, la normalisation du TRC après une réanimation liquidienne chez des patients septiques a été associée à une morbidité et une mortalité hospitalière plus faibles (Lara *et al.*, 2017). Nos résultats suggèrent que l'administration de bolus de fluide a permis d'améliorer la perfusion périphérique dans la population étudiée dans la présente étude.

Notre étude présente plusieurs limites. La population étudiée était réduite en raison des mesures effectuées par deux cliniciens pendant leurs heures de travail. Les chiens présentés avec un choc circulatoire en dehors de ces heures n'ont pas été inclus. De plus, nous n'avons pas inclus de groupe de contrôle. Pour rendre nos conclusions plus robustes, nous aurions pu comparer nos résultats avec ceux de chiens admis aux urgences sans signes de choc circulatoire qui ont reçu ou non des fluides. En ce qui concerne les mesures US, les données sur les chiens pour lesquels les rapports CVC: Ao n'ont pas pu être mesurés, et la raison de l'absence de mesure, n'ont pas été recueillies. Ces données manquantes nous empêchent de tirer des conclusions quantitatives sur la facilité de la technique. Les mesures CVC: Ao peuvent cependant être réalisées rapidement, en quelques minutes, ce qui permet de mettre en oeuvre facilement cette technique lors de l'évaluation initiale d'un patient à l'admission. Les mesures échographiques peuvent

être effectuées en même temps que d'autres interventions nécessaires au patient. Cependant, les changements mesurés dans le CVC:Ao sont faibles et doivent donc être évalués quantitativement à l'aide d'images fixes. De plus, les deux cliniciens effectuant les mesures échographiques n'étaient pas en aveugle des résultats de l'examen physique et des taux de lactate sanguin, ce qui pourrait être une source de biais. Une étude en aveugle portant sur l'impact du don de sang sur le rapport CVC:Ao n'a révélé aucune différence avant et après le don de sang d'un volume moyen de 16,53 mL/kg (Herreria-Bustillo *et al.*, 2019). Nous n'avons pas stocké les images fixes obtenues avant et après le bolus de liquide pour chaque chien, par conséquent, nous ne pouvions pas demander à un troisième investigateur aveugle d'effectuer les mesures et calculs. En outre, la pression abdominale n'a pas été enregistrée dans notre étude. Une augmentation de la pression abdominale due à des facteurs endogènes (épanchement abdominal, masse intra-abdominale) ou à la pression appliquée par l'opérateur aurait pu affecter les mesures CVC:Ao. Cependant, les deux opérateurs étaient conscients de cet effet confusionnel possible. Par conséquent, les opérateurs ont sélectionné visuellement les meilleures sections transversales rondes des deux vaisseaux, en veillant à ne pas collaber la CVC, comme décrit précédemment par Cambournac *et al.*, (2018). De plus, la mesure des diamètres perpendiculaires des deux vaisseaux (la CVC et l'Ao) permet d'éviter l'influence de la pression appliquée par l'opérateur, car lorsque l'un diminue, l'autre augmente. Dans notre population d'étude, cinq chiens présentaient un épanchement abdominal modéré à sévère, ce qui aurait pu influencer les résultats.

Il est également important de souligner que les différences mesurées dans les diamètres de la CVC et de l'Ao sont de l'ordre du millimètre, ce qui pourrait être attribuable à des erreurs de mesure involontaires et à un biais et devrait être confirmé dans une étude en aveugle.

Dans notre protocole d'étude, les mesures ont été effectuées à tout moment du cycle respiratoire. En effet, nous avons précédemment montré que la respiration n'avait pas d'impact sur le rapport CVC:Ao chez les chiens sains (Barthélémy *et al.*, 2018). Cependant, cela n'a pas été évalué chez les chiens malades et hypovolémiques. Nous n'avons pas enregistré les interventions ou les médicaments reçus pendant la durée des mesures et des calculs du CVC:Ao. Ces traitements peuvent avoir entraîné des modifications du rapport CVC:Ao non attribuables au bolus de fluides. Les scores de gravité n'ont pas non plus été réalisés dans cette étude, nous ne pouvons donc pas tirer de conclusions quant à l'état critique des patients et à la manière dont cela a pu affecter les mesures CVC:Ao.

Enfin, le rapport CVC:Ao n'a été mesuré qu'après le premier bolus de fluides et non après la restauration complète du volume intravasculaire. Bien que le rapport CVC:Ao soit revenu dans l'intervalle de référence pour 13/29 chiens, nous ne connaissons pas la signification clinique de ce résultat. Comme il n'existe pas de gold standard pour l'évaluation du statut volémique, la comparaison des anomalies physiques, des données échographiques et la lactatémie peut être inexacte. Cependant, ces données sont facilement disponibles et largement utilisées pour l'évaluation de l'hypovolémie en milieu clinique.

Notre étude a montré que 96 % des chiens présentant un choc circulatoire spontané avaient un rapport CVC:Ao anormalement bas. Ce résultat suggère que l'hypovolémie est la principale composante du choc circulatoire. De plus, le rapport CVC:Ao augmentait significativement après un bolus de fluides et les variations du rapport CVC:Ao et de la lactatémie étaient corrélées. Ainsi, le rapport CVC:Ao peut aider à guider la réanimation liquidienne du choc hypovolémique chez le chien. D'autres études réalisées en aveugle sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Des études prospectives randomisées sont également justifiées pour voir si l'utilisation de l'échographie dans l'évaluation du choc modifierait l'administration de fluides par rapport à l'examen physique standard et à la mesure de lactatémie.

L'article soumis est présenté en annexe 3.

3. Étude de la mesure du rapport CVC: Ao chez le chien présentant une insuffisance rénale aiguë

A) Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est un syndrome caractérisé par une perte rapide de la fonction excrétrice rénale, dont le diagnostic se base sur l'accumulation de produits du métabolisme de l'azote, la présence de désordres acido-basiques et électrolytiques et d'une diminution de la diurèse (Bellomo *et al.*, 2012). Ce syndrome est un continuum entre lésions parenchymateuses et conséquences fonctionnelles, pour lequel des scores de gravité ont été créés en médecine humaine, avec les scores AKIN, RIFLE (Lopes and Jorge, 2013) par exemple, et la classifications IRIS en médecine vétérinaire (Cowgill, 2016).

Contrairement à la médecine humaine où les IRA acquises en hospitalisation sont fréquentes, elles représentent une faible part des IRA rencontrées chez le chien. Dans une étude rétrospective récente, 9 % des chiens seulement présentaient une IRA acquise en hospitalisation. Les causes les plus fréquemment rencontrées d'IRA étaient ischémique/inflammatoire (53 à 58 %), infectieuse (8 à 12 %) et néphrotoxique (5 à 6 %) (Barnathan *et al.*, 2022; Rimer *et al.*, 2022).

Les piliers du traitement de l'IRA sont un traitement à visée étiologique, un traitement de soutien avec une place centrale de la fluidothérapie (Ross, 2022) et chez certains patients, une prise en charge par techniques d'épuration extra-rénale (EER). Les indications comprennent la surcharge volémique, l'oligo-anurie et une azotémie ou des désordres électrolytiques ne répondant pas à une fluidothérapie adaptée (Ronco *et al.*, 2011). La mesure des entrées et sorties en fluides, le statut volémique et d'hydratation doivent être suivis précisément chez ces patients. La surcharge volémique est un risque majeur et est décrite dans certaines études dans près de 20 % des cas et est associée à la mortalité (Cole *et al.*, 2020). Le gold standard pour définir une surcharge volémique passe par la mise en évidence d'une prise de poids de 5 à 10 % chez un patient initialement normovolémique et normohydraté (Hansen, 2021). La surcharge volémique peut provenir d'un apport excessif iatrogène en fluides intraveineux, d'un défaut d'excrétion rénale hydrosodée en lien avec une perte de fonction rénale ou des désordres hormonaux ou une accumulation anormale dans le compartiment interstitiel par un dysfonctionnement de ce dernier ou encore par une perte d'intégrité de l'endothélium (Hansen, 2021).

L'évaluation de la surcharge volémique en médecine vétérinaire se base souvent l'examen clinique et le suivi des entrées et sorties en fluides (Cole *et al.*, 2020 ; Cavanagh *et al.*, 2016). Les techniques d'échographie visant à évaluer le statut volémique se démocratisent depuis plusieurs années en médecine vétérinaire, particulièrement les études sur l'évaluation de la CVC. Cependant cet intérêt semble plus important pour l'évaluation des déplétions volémiques que des états de surcharge. En médecine vétérinaire, le statut hypervolémique a été étudié chez des chiens atteints d'insuffisance cardiaque. Chez ces patients, la CVC a un plus gros diamètre et sa collapsibilité est moindre que chez des chiens sains (Chou *et al.*, 2021; Giraud *et al.*, 2022). A notre connaissance, aucune étude vétérinaire ne s'est intéressée à la mesure de paramètres échographiques de la CVC chez des chiens atteints d'IRA. En médecine humaine, le suivi du diamètre et de la collapsibilité de la veine cave inférieure et du rapport IVC:Ao chez des patients, notamment pédiatriques, avant et après hémodialyse est bien corrélé au statut volémique (Krause *et al.*, 2001; Haskin *et al.*, 2022)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution de la valeur du rapport CVC:Ao avant et après chaque séance d'épuration extra-rénale (EER) chez des chiens présentant une IRA oligo-anurique ou non, avec des signes de surcharge volémique ou non. Nos hypothèses étaient que 1) le rapport CVC:Ao serait augmenté sur les chiens présentant des signes cliniques de surcharge volémique et une oligo-anurie, que 2) le rapport CVC:Ao diminuerait après une séance d'ERR 3) il y aurait une corrélation entre le volume d'ultrafiltration (UF) soustrait au patient et la diminution du rapport CVC:Ao.

B) Matériel et méthodes

L'approbation éthique institutionnelle a été obtenue avant le début de l'étude (numéro d'approbation 2142).

(a) Animaux

Tous les chiens présentés entre février 2021 et septembre 2021 au service d'urgence de notre hôpital universitaire vétérinaire (SIAMU) et présentant une IRA ayant nécessité une prise en charge par au moins une séance d'EER étaient éligibles pour être inclus dans cette étude observationnelle prospective. L'IRA était diagnostiquée sur la base de commémoratifs compatibles avec une présentation clinique aiguë, et selon les critères IRIS (Cowgill, 2016).

(b) Définitions

Tous les patients étaient initialement pris en charge par des fluides IV afin de restaurer la volémie et corriger la déshydratation. Tous les autres traitements, ainsi que la démarche diagnostique, étaient à la discrétion du clinicien en charge du cas.

La technique d'EER utilisée dans notre institution est une technique d'hémodiafiltration veineuse (CVVHDF *continuous venovenous hemodiafiltration*) par séance de 4 à 5 heures en moyenne (Cambournac *et al.*, 2019).

Les critères décisionnels de réalisation d'EER étaient les suivants : l'ingestion d'un toxique, une azotémie ne répondant pas à la fluidothérapie adaptée, une oligo-anurie, des signes de surcharge volémique, une hyperkaliémie ne répondant pas au traitement médical (Ronco *et al.*, 2011).

Une azotémie ne répondant pas à une fluidothérapie adaptée était définie comme une aggravation ou une absence d'amélioration significative des concentrations plasmatiques en urée ($> 35 \text{ mmol.L}^{-1}$), et en créatinine ($> 400 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$) malgré une fluidothérapie dont le débit, sur un animal normohydraté et normovolémique, tenait compte de la diurèse, des autres pertes et du débit de maintenance journalier en fluides.

Une hyperkaliémie ne répondant pas au traitement médical était définie comme une kaliémie restant supérieure à 6,5 mmol/L malgré la mise en place d'un traitement hypokaliémiant.

La surcharge volémique était évaluée par la présence d'au moins deux des signes suivants : œdème périphérique, pouls jugulaire rétrograde, augmentation de l'élasticité cutanée, mise en évidence d'épanchement cavitaire au POCUS abdominal ou thoracique ou de plus de 3 lignes B par champ échographique au POCUS thoracique.

Enfin l'oligo-anurie était définie comme une diurèse inférieure à 1 mL/kg/h sur 8 heures, sur un animal dont les déficits hydriques avaient été corrigés.

(c) Protocole d'étude

Les données suivantes étaient collectées 1 heure avant et 1 heure après chaque séance d'EER :

- Examen clinique complet,
- Mesure de la diurèse, relevée *via* un système clos de collecte des urines
- Poids
- Pression artérielle, mesurée par la méthode doppler ((Doppler Vet BP, Mano Médical, Taden, France) selon les recommandations du consensus ACVIM (Acierno *et al.*, 2018)

- Concentration en protéines plasmatiques (Catalyst One ® (IDEXX VetLab)). Ce paramètre était mesuré afin d'évaluer l'influence d'une chute de pression oncotique dans l'apparition d'œdèmes périphériques.
- Mesure échographique des diamètres de la CVC et de l'Ao et calcul du rapport CVC:Ao comme présenté dans les précédentes sous parties et repris en figures 30 et 31. Les mesures échographiques étaient réalisées par un des investigateurs de l'étude (un spécialiste du collège européen, un résident ou un interne spécialisé), tous ayant reçu une formation initiale de 6 heures sur la technique utilisée dans ce protocole. Ce même protocole était répété sur chaque animal à chaque séance d'EER si plusieurs étaient nécessaires. Les valeurs usuelles du rapport définies dans notre institution étaient 0,93-1,32.

Le volume soustrait par UF était mesuré à chaque séance d'EER (en mL) afin d'évaluer la perte en fluide induite.

Les chiens étaient classés comme « oligo-anurique » si la diurèse était inférieure à 1 mL/kg/h mesurée avant (dans les 4 heures la précédant) et après la séance d'ERR (dans les 4 heures suivant la fin de la séance), ou avec une « diurèse normale » si elle était supérieure ou égale à 1 mL/kg/h.

C) Analyses statistiques

La normalité des données a été évaluée à l'aide de la représentation graphique et du test de Shapiro-Wilk. Comme la plupart des variables ne suivaient pas une distribution normale, toutes les variables sont présentées sous forme de médiane (1^{er} quartile - 3^{ème} quartile). Pour évaluer l'impact de la séance d'EER sur le rapport CVC:Ao, la CVC, l'Ao, le poids, la concentration en protéines plasmatique et la pression artérielle, un modèle mixte linéaire univarié a été calculé pour chaque variable (considérée comme la variable de réponse).

Ces modèles comprenaient le point temporel (avant/après EER) comme variable explicative (effet fixe) et les individus comme effet aléatoire (variable de réponse ~ période temporelle + (1|individu)).

Pour évaluer l'impact de la présence de signes cliniques de surcharge volémique sur la valeur du rapport CVC:Ao à l'admission, un modèle mixte linéaire univarié a été calculé. Ce modèle comprenait la présence ou non de signes de surcharge volémique comme variable explicative (effet fixe) et les individus comme effet aléatoire (variable de réponse ~ signes de surcharge + poids).

Le maximum de vraisemblance restreint (REML) a été utilisé pour estimer les paramètres de variance et de covariance des modèles mixtes linéaires. L'homoscédasticité et la distribution aléatoire des résidus ont été vérifiées en traçant les résidus par rapport à la valeur ajustée. Les résultats des modèles ont été présentés avec l'estimation des coefficients de régression (estimation) et leur intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour les valeurs du CVC: Ao avant séance d'EER entre le groupe « diurèse normale » et le groupe « oligo-anurie ».

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) par un seul auteur (MM). Les paquets ggplot2, Lme4 et Lmertest ont été utilisés. Une valeur $P < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

D) Résultats

(a) Animaux

Douze chiens ont été inclus dans cette étude. L'âge médian était de 4,5 ans (intervalle 0,5-9 ans). Sept chiens étaient des mâles (deux castrés) et 5 étaient des femelles (trois stérilisées). Le poids médian d'admission était 30,4 kg (intervalle 6,9- 39,5 kg). Tous les chiens étaient de pure race, dont deux Labradors, et un individu parmi chacune des races suivantes : husky, berger Australien, berger de Sibérie, bouledogue Anglais, setter, bouvier Bernois, berger blanc Suisse, coton de Tuléar, Saint Bernard et Beauceron.

(b) Diagnostic et devenir

L'insuffisance rénale était d'origine infectieuse pour 8 chiens sur 12 (66 %) avec les causes suivantes : leptospirose (4/12 ; 33 %), borreliose (2/12 ; 17 %), dirofilariose (1/12 ; 8 %), pyélonéphrite bactérienne (1/12 ; 8 %). Un chien (8 %) présentait une insuffisance rénale d'origine toxique (gentamicine) et pour trois chiens (25 %), l'origine reste indéterminée.

Neuf chiens (75 %) sont sortis d'hospitalisation vivants, deux (17 %) ont été euthanasiés et un (8 %) est mort naturellement en hospitalisation.

(c) Séances d'EER

Un total de 26 séances d'EER ont été réalisées chez les douze chiens. Cinq chiens (42 %) ont reçu une seule séance d'EER, quatre chiens (33 %) en ont reçu deux, un chien (8 %) trois séances et deux (17 %) chiens cinq séances.

(d) Données cliniques et paracliniques

Les résultats sont présentés sous forme de médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile) et résumés dans le Tableau 12. Les résultats des modèles calculés pour comparer les variables avant et après séance d'EER sont présentés dans le tableau 13.

	Avant EER			Après EER		
	Q1	Médiane	Q3	Q1	Médiane	Q3
Diurèse (mL/kg/h)	0,4	1,10	2,05	1,6	2,10	3,41
Protéines totales (g/L)	56,5	59,0	64,0	58	61,5	64
Poids (kg)	23,25	30,80	37,90	19,3	30,75	36,8
Pression artérielle systolique (mm Hg)	157	175	188	135	170	180

Tableau 12 : Médianes et intervalles interquartiles pour toutes les variables quantitatives cliniques et paracliniques.

Variable de réponse	Après EER		
	Estimation	95% CI	P value
Diurèse	+ 0,82	0,05 to 1,72	0,08
Pression artérielle systolique	- 6	-19 to 7	0,38
Protéines totales	+ 2	-1 to 4	0,18
Poids	-0,45	-0,99 to 0,11	0,13

Tableau 13: Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%), Type de modèle : variable de réponse ~ période de temps + (1|individu)

La séance d'EER était associée à une augmentation de diurèse de 0,82 mL/kg/h (0,05 à 1,72 ; P = 0,08 ; Tableau 13, Figure 34), cependant non significative.

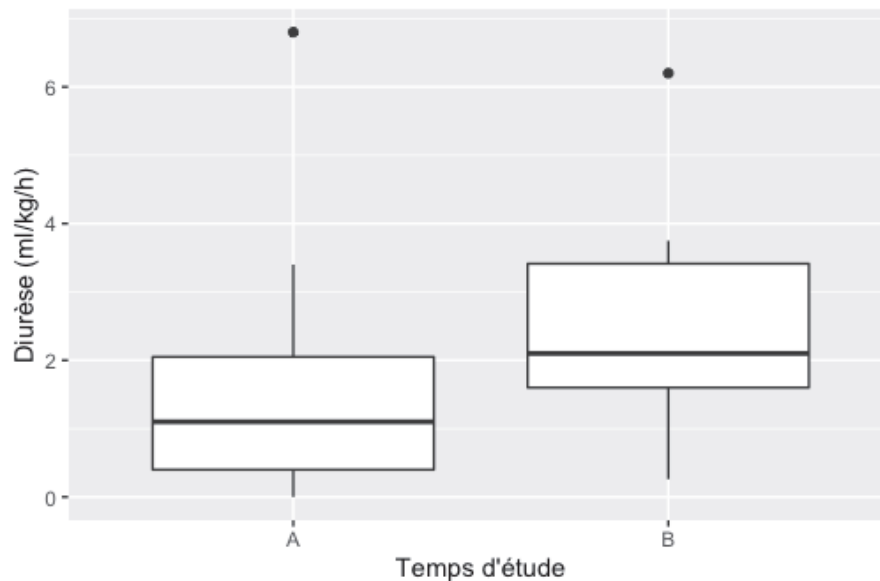


Figure 34 : Diagrammes en boîte et moustaches des changements de diurèse avant (A) et après (B) séance d'EER

La pression artérielle systolique médiane était de 175 (157-188) mm Hg avant EER et 170 (135-180) mm Hg après EER. Cette différence n'était pas significative (P = 0,38 ; Tableaux 12 et 13).

La médiane de concentration en protéines plasmatiques restait dans l'intervalle de référence de l'analyseur utilisé et était de 59 g/L (56,5 – 64) avant EER et de 61,5 g/L (58 – 64) après. De nouveau cette différence n'était pas significative (P = 0,18 ; Tableau 12 et 13).

Le poids médian était de 30,8 kg (23,25 – 37,9 kg) avant séance d'EER et de 30,75 kg (19,3 – 36,8 kg) après. Cette différence n'était pas significative (P = 0,13 ; Tableau 12 et 13).

Le volume UF médian était de 14,28 mL/kg (11,92 – 28,99 mL/kg). La durée exacte des séances d'EER n'a pas été collectée, le débit d'ultrafiltration en mL/kg/h n'a donc pas pu être calculé avec précision.

(e) *Signes de surcharge volémique*

A l'admission, 5/12 (42 %) des chiens présentaient une surcharge volémique. Les signes de surcharge volémique présent chez ces 5 chiens sont détaillés dans le tableau 14.

Parmi eux, 4/5 (80 %) étaient oligo-anuriques, représentant donc 33 % des chiens à l'admission.

Chien	Signes de surcharge volémique						
	Œdème périphérique	Pouls jugulaire rétrograde	Élasticité cutanée augmentée	Ep abdominal	Ep pleural	Ep péricardique	Lignes B
1				x	x	x	
2				x	x	x	x
3			x	x	x		
4	x			x			
5	x	x	x				

Tableau 14: Détails des signes cliniques et échographiques des 5 chiens en surcharge volémique à l'admission (Ep = épanchement)

A l'admission, un POCUS abdominal a été réalisé sur 11/12 chiens. 5/11 chiens présentaient un épanchement abdominal, avec des scores sur 12 de 2 (1/11), 3 (1/11), 6 (1/11) et 8 (2/11).

Un examen POCUS thoracique a été réalisé également sur 11/12 chiens. 1/11 chien présentait un épanchement pleural, un épanchement péricardique et des lignes B en quantité significative (> 3 / fenêtre échographique). 1/11 présentait un épanchement pleural et péricardique. 1/11 présentait un épanchement pleural seul. Ces 3 chiens présentaient également un épanchement abdominal.

Les résultats des modèles calculés pour comparer le rapport CVC:Ao, le diamètre de la CVC et de l'Ao corrigé en fonction du poids entre les chiens présentant des signes de surcharge et ceux qui n'en présentaient pas à l'admission sont présentés dans le tableau 15. Le rapport CVC:Ao n'était pas significativement différent entre ces deux groupes de chiens.

Variable de réponse				
		Estimate	IC95%	P value
CVC:Ao	Présence de signes de surcharge	+ 0,22	-0,34 à 0,78	0,36
	poids	-0,0009	-0,02 à 0,005	0,17
CVC	Présence de signes de surcharge	+ 0,26	-0,27 à 0,78	0,26
	poids	+ 0,008	-0,005 à 0,007	0,17
Ao	Présence de signes de surcharge	-0,003	-0,47 à 0,46	0,99
	poids	+ 0,01	-0,00003 à 0,02	0,05

Tableau 15 : Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%). Type de modèle : variable de réponse ~ présence de signes de surcharge + poids

(f) Données échographiques

Les résultats sont présentés sous forme de médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile) et résumés dans le Tableau 16. Les résultats des modèles calculés pour comparer les variables avant et après séance d’EEER sont présentés dans le tableau 17.

	Avant EER			Après EER		
	Q1	Médiane	Q3	Q1	Médiane	Q3
CVC:Ao	0,98	1,03	1,14	0,98	1,02	1,07
CVC (cm)	0,95	1,16	1,24	1,03	1,10	1,17
Ao (cm)	0,94	1,03	1,19	0,96	1,10	1,17

Tableau 16: Médianes et intervalles interquartiles pour toutes les variables échographiques,

Le rapport CVC:Ao médian était de 1,03 (0,98 – 1,14) avant EER et de 1,02 (0,98 – 1,07) après EER pour toute les séances confondues. Ces valeurs de rapport CVC:Ao sont dans les valeurs de l'intervalle de référence (0,93 – 1,32) précédemment décrit.

A l'admission, 9/12 chiens (75 %) présentaient un rapport CVC:Ao compris dans l'intervalle de référence précédemment décrit 0,93 - 1,32.

Les 3/12 chiens (25 %) présentant un rapport anormal avaient un rapport CVC:Ao augmenté à 1,34, 1,54 et 1,84 :

- Le chien avec un rapport à 1,34 présentait une diurèse normale et pas de signes de surcharge à l'admission.
- Le chien avec un rapport à 1,54 présentait une diurèse normale et des signes de surcharge à l'admission.
- Le chien avec un rapport à 1,84 présentait une oligo-anurie et pas de signes de surcharge à l'admission.

Après la première séance d'EER et le reste de l'hospitalisation, aucun chien n'a présenté un rapport CVC:Ao augmenté (> 1,32). Un chien a présenté un rapport CVC:Ao diminué de 1,26 à 0,88 après sa première séance d'EER. Un autre chien a présenté un rapport CVC:Ao diminué de 0,98 à 0,83 après sa première séance d'ERR. Le rapport était toujours diminué le lendemain avant sa deuxième séance d'EER à 0,77 et était encore diminué après cette deuxième séance à 0,91. Le rapport CVC:Ao des autres chiens est resté dans l'intervalle de référence décrit tout au long de l'hospitalisation.

Variable de réponse	Après EER		
	Estimation	95 % CI	P value
CVC:Ao	- 0,10	-0,17 to - 0,01	0,03
CVC	- 0,03	-0,14 to 0,09	0,65
Ao	+ 0,04	-0,05 to 0,14	0,42

Tableau 17: : Estimation des coefficients de régression et de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95%), Type de modèle : variable de réponse ~ période de temps + (1|individu)

L'EER était associée à une diminution significative du rapport CVC:Ao de 0,10 (-0,17 à -0,01 ; P = 0,03). Les diamètres de la CVC (- 0,0 ; -0,14 à 0,09 ; P = 0,65) et de l'Ao (+ 0,04 ; -0,05 to 0,14 ; P = 0,42) n'étaient pas modifiés de manière significative entre avant et après EER (Tableau 17, Figure 35).

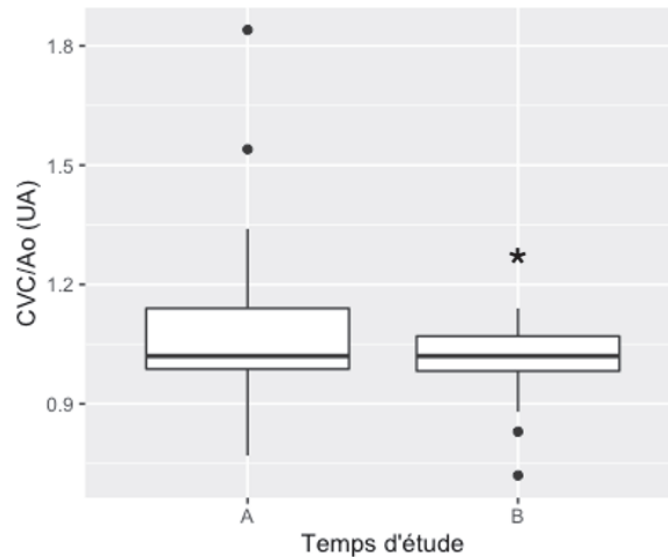


Figure 35 : Diagrammes en boîte et moustaches des changements du rapport CVC:Ao avant (A) et après (B) séance d'EER, toute séance confondue. * P < 0,05

Le rapport CVC:Ao n'était pas significativement différent entre le groupe de chiens avec une diurèse normale et le groupe avec une oligo-anurie (P= 0,27 ; Figure 36).

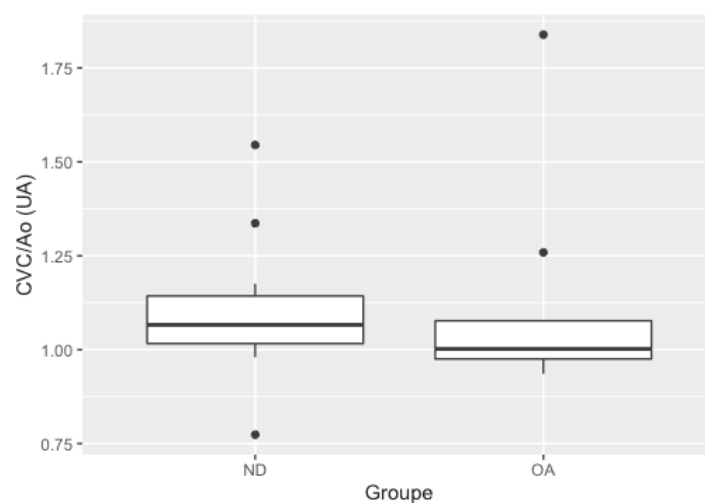


Figure 36 : Diagrammes en boîte et moustaches du rapport CVC:Ao chez les chiens avec une diurèse normale (ND) et les chiens oligo-anuriques (OA)

Les variations du rapport CVC:Ao entre avant et après séance d'EER n'était pas corrélée au volume d'UF ($r = -0,35$, $P = 0,17$) (Figure 37).

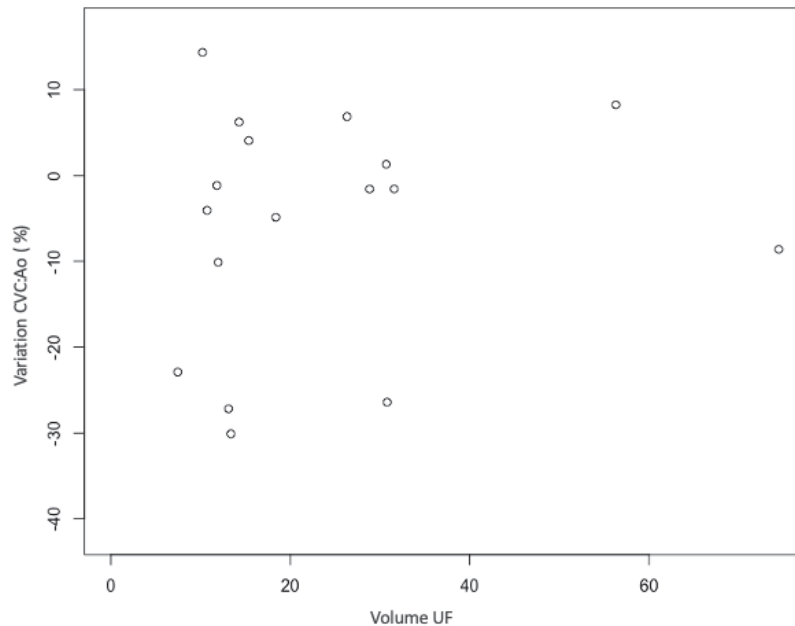


Figure 37: Corrélation de Pearson entre le volume d'UF soustrait pendant la séance et la variation du rapport CVC:Ao avant et après EER

E) Discussion

A notre connaissance cette étude est la première à s'intéresser aux mesures échographiques de la CVC chez le chien atteint d'IRA. Le résultat principal de l'étude est la diminution significative du rapport CVC:Ao après EER. Nous n'avons pas pu montrer de différence de rapport CVC:Ao chez les chiens présentant une surcharge volémique ou une oligo-anurie.

A l'admission 5/12 (42 %) chiens présentaient au moins 2 signes de surcharge volémique sur base de l'examen clinique et des examens POCUS. Parmi eux seulement 1/5 (20 %) présentait un rapport CVC:Ao supérieur à l'intervalle de référence précédemment décrit. A ce jour aucune étude chez le chien n'a montré la relation entre hypervolémie et les variables de la CVC dans le cadre d'IRA. De plus, comme expliqué précédemment, la surcharge volémique ne se limite pas au compartiment intravasculaire. Si cette surcharge intéresse principalement le compartiment interstitiel, elle peut être détectée de manière clinique par de l'œdème par exemple et pourrait ne pas être associée à une hypervolémie intravasculaire (Vincent et Pinsky,

2018). La concentration en protéines plasmatiques est resté dans les valeurs de référence de l'automate utilisé. Une des causes d'œdème périphérique observé de manière clinique pouvant être causé par une hypoprotéïnémie, cette cause semble donc peu probable comme origine d'œdème périphérique dans la population étudiée ici.

Dans notre population, l'IRA était d'origine infectieuse dans 66 % des cas, d'origine toxique chez 8 % des chiens et d'origine indéterminée dans 25 % des cas. Ces chiffres sont différents de ceux rapportés dans la littérature où les causes ischémiques/inflammatoires sont plus fréquentes (53 à 58 %) comparées aux causes infectieuses (8 à 12 %) et néphrotoxiques (5 à 6 %) (Bar-Nathan *et al.*, 2022; Rimer *et al.*, 2022). Ceci peut s'expliquer par un biais de sélection des animaux de notre étude. En effet, notre centre est un centre de référence dans la prise en charge des leptospiroses canines, représentant ici la cause d'IRA chez un tiers des chiens de notre étude.

Notre centre étant un des centres de référence en termes de prise en charge des IRA par techniques d'EER, ceci peut expliquer la grande proportion de chiens présentant une oligo-anurie (33 %) et une surcharge volémique (42 %) à l'admission. Cette proportion est en accord avec celle retrouvée dans une précédente étude réalisée au sein de notre établissement (Cambournac *et al.*, 2019). Ces chiffres sont beaucoup plus importants que ceux rapportés dans la littérature où seulement 20 % des chiens atteints d'IRA présentent une surcharge volémique (Cole *et al.*, 2020). L'oligo-anurie est quant à elle rapportée dans 25 à 42 % des cas (Rimer *et al.*, 2022; Cole *et al.*, 2020). Ceci s'explique par le fait que la population étudiée ici représente une sous-population particulière des cas d'IRA nécessitant une prise en charge par EER, rapportée nécessaire dans seulement 11 à 20 % des cas rapportés dans la littérature (Cole *et al.*, 2020; Bar-Nathan *et al.*, 2022).

Une hypertension artérielle systolique était présente tout au long du protocole de l'étude dans notre population de chien. Les mécanismes mis en cause dans l'apparition de cette hypertension lors d'IRA comprennent notamment les dérèglements de l'excrétion hydrosodée, la surcharge volémique, l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone ou encore la stimulation du système sympathique. Les études sur l'IRA chez le chiens rapportent une hypertension artérielle systolique dans 23 % à 75 % des cas (Rimer *et al.*, 2022; Cole *et al.*, 2020).

La concentration en protéines plasmatiques n'était également pas significativement différent avant et après EER. Ces mesures biochimiques ont été réalisées après une heure, donc

certainement après rééquilibration plasmatique. La spectroscopie de bioimpédance est une technique de référence pour évaluer et suivre la répartition en fluides dans les divers compartiments intra- et extra-cellulaire chez les patients dialysés (Dou *et al.*, 2012). Il est difficile dans notre population d'évaluer ces paramètres, et l'absence d'augmentation de la concentration plasmatiques en protéines pourrait être un indicateur de faible contraction plasmatique.

De plus, le volume médian de liquide soustrait par UF pour la totalité de la durée de la séance était de 14.29 mL/kg, ce qui reste faible comparé aux doses prescrites en médecine humaine (Kidney Disease Improving Global Outcome guidelines, 2012).

Des études montrent également qu'avec des techniques d'EER associées à une ultrafiltration, le volume plasmatique diminuerait moins que le volume interstitiel et qu'une partie du liquide peut être éliminée d'autres espaces que le liquide extracellulaire (Daugirdas, 2018).

Toutes ces considérations soulignent la difficulté de conclure quant à l'impact des séances d'EER sur la volémie de nos patients et il est possible que la diminution du volume plasmatique ait été faible et peu, voire non détectable.

Concernant les données échographiques, l'EER était associée à une diminution moyenne du rapport CVC:Ao de 0,10 cm. Les diamètres de la CVC et de l'Ao n'étaient pas modifiés de manière significative après l'EER. Ces résultats ne peuvent pas être comparés à ceux de la littérature car aucune étude similaire n'a été réalisée en médecine vétérinaire. En médecine humaine et particulièrement pédiatrique, diverses études montrent une diminution du diamètre de l'IVC ou du rapport IVC:Ao chez des enfants après hémodialyse (Krause *et al.*, 2001; Haskin *et al.*, 2022) et une bonne corrélation avec le poids. Dans notre population, le poids médian des chiens n'était pas significativement plus bas après dialyse. Ceci peut s'expliquer par le faible volume d'ultrafiltration appliqué lors de nos séances d'EER (volume UF médian 14.28 mL/kg (11,92 – 28,99 mL/kg)), visant à limiter les complications. Dans une étude sur l'ultrafiltration appliquée lors de séances d'EER chez des chiens atteints d'IRA, Kopecny *et al.* (2023) notent une diminution du poids de 29.8 kg (20.8-36.8 kg) à 28.9 kg (20.6-36.0 kg) après séance d'EER avec un débit moyen d'UF de 8.1 ± 4.5 mL/kg/h par séance d'une durée moyenne de 300 minutes (245-314 minutes). La signification statistique de cette différence n'a cependant pas été évaluée dans cette étude.

La faible variation de l'ordre du millimètre des valeurs de diamètre de la CVC et de l'Ao et du rapport CVC:Ao appelle à précaution quant à l'interprétation et la signification clinique de ce résultat. La majorité des chiens présentant une surcharge volémique n'avait pas un rapport

CVC:Ao augmenté, questionnant la part d'hypervolémie, donc la part de surcharge du compartiment vasculaire comparé au compartiment interstitiel, dans la surcharge volémique dans cette présentation.

Notre étude présente plusieurs limites. Un faible nombre de chiens a été inclus, chacun ayant nécessité un nombre différent de séances d'EER. L'évaluation de la surcharge volémique était basée sur une évaluation clinique et échographique POCUS par le clinicien. Aucune technique de référence comme la spectroscopie de bioimpédance par exemple ne nous permet de confirmer cette évaluation clinique ni de préciser la part de surcharge intéressant le compartiment vasculaire. La plupart des chiens étant présentés après une première prise en charge par le vétérinaire référent, il n'est pas possible d'évaluer cette surcharge volémique selon le gold standard du pourcentage de prise de poids ; la quantité de fluides administrée avant notre prise en charge n'est également pas connue.

Nous n'avons pas stocké les images fixes obtenues avant et après séance d'EER pour chaque chien ; par conséquent, nous ne pouvions pas demander à un troisième investigateur aveugle d'effectuer les mesures et calculs. En outre, la pression abdominale n'a pas été enregistrée dans notre étude. Une augmentation de la pression abdominale due à des facteurs endogènes (épanchement abdominal, masse intra-abdominale) ou à la pression appliquée par l'opérateur aurait pu affecter les mesures CVC:Ao. Cinq chiens sur douze dans notre étude présentaient à l'admission un épanchement abdominal, ce qui aurait pu influencer les résultats.

En conclusion, cette étude est la première à s'intéresser au rapport échographique CVC:Ao comme indicateur de volémie chez le chien présentant une IRA nécessitant une prise en charge par EER. Dans cette population de chiens dont la moitié présentait des signes de surcharge volémique, seuls 20 % avaient un rapport CVC:Ao au-dessus de l'intervalle de référence décrit. Lors de surcharge, la répartition des fluides entre les milieux intravasculaire et interstitiel explique que le rapport CVC:Ao qui permet d'évaluer uniquement le compartiment intravasculaire, n'est pas une bonne méthode d'évaluation de la surcharge volémique chez les chiens en IRA et lors des séances d'EER.

CONCLUSION

L'étude des variables échographiques de la CVC et notamment le rapport CVC:Ao permet une approche du statut volémique s'affranchissant de la variation de taille et de poids des patients des vétérinaires et s'inscrivent dans les techniques échographiques réalisables au chevet des animaux.

Nous avons ici décrit un protocole de mesures, un intervalle de référence chez le chien sain et étudié ce rapport dans deux états de modification de la volémie. Le rapport CVC:Ao semble avoir un intérêt dans l'évaluation des statuts hypovolémiques, dans son aspect diagnostique et de suivi thérapeutique. Ce ratio est en effet diminué à l'admission de chiens en choc circulatoire et augmente après l'administration de fluides, augmentation principalement attribuée à l'augmentation de diamètre de la CVC.

A ce stade, les conclusions sur l'utilité du rapport CVC:Ao dans l'évaluation des statuts hypervolémiques restent plus prudentes et nécessitent d'autres études. Seule une faible partie des chiens présentant des signes de surcharge volémique semblait présenter un état hypervolémique avec un rapport CVC:Ao augmenté. La part des surcharges intéressant le compartiment interstitiel reste cependant non connue car non évaluée dans ce travail. Les séances d'EER étaient associées avec une faible baisse néanmoins significative du rapport CVC:Ao. Le faible volume d'ultrafiltration soustrait dans notre étude pourrait expliquer également le faible impact sur le rapport CVC:Ao, une baisse de ce ratio étant attendu dans le cadre d'une contraction plasmatique.

De plus l'évaluation de ce paramètre macrocirculatoire doit être comparé et étudié en parallèle de paramètres évaluant la microcirculation pour une appréciation globale de la cohérence hémodynamique. La validation de techniques d'évaluation de la microcirculation chez le chien sain doit maintenant être réalisée dans des statuts volémiques altérés.

Dans ce travail visant à évaluer le rapport échographique du rapport CVC:Ao pour fournir au clinicien un outil non invasif, fiable et utilisable au chevet du patient, nous fournissons des éléments en faveur de son usage dans le choc circulatoire et des pistes à étudier plus amplement dans le cadre de l'hypervolémie. Cet outil doit cependant faire part d'une évaluation globale du patient et s'inscrire dans un faisceau de preuves cliniques et paracliniques.

REFERENCES

- Acierno, M.J., Brown, S., Coleman, A.E. *et al.* (2018) ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 32(6):1803-1822. doi: 10.1111/jvim.15331. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30353952; PMCID: PMC6271319.
- Adamson, R.H. *et al.* (2004) 'Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels: Oncotic pressures opposing filtration', *The Journal of Physiology*, 557(3), pp. 889–907. Available at: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.058255>.
- Airapetian, N. *et al.* (2015) 'Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients?', *Critical Care*, 19(1), p. 400. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1100-9>.
- Akl, T.J. *et al.* (2013) 'Intestinal perfusion monitoring using photoplethysmography', *Journal of Biomedical Optics*, 18(8), p. 087005. Available at: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.8.087005>.
- Allen, J. (2007) 'Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement', *Physiological Measurement*, 28(3), pp. R1–R39. Available at: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/3/R01>.
- Allen, J. and Howell, K. (2014) 'Microvascular imaging: techniques and opportunities for clinical physiological measurements', *Physiological Measurement*, 35(7), pp. R91–R141. Available at: <https://doi.org/10.1088/0967-3334/35/7/R91>.
- Ateca, L.B., Reineke, E.L. and Drobatz, K.J. (2018) 'Evaluation of the relationship between peripheral pulse palpation and Doppler systolic blood pressure in dogs presenting to an emergency service: Doppler BP and pulse palpation in dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(3), pp. 226–231. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12718>.
- Azargoun, R. *et al.* (2019) 'Ultrasonographic Assessment of Caudal Vena Cava to Aorta Ratio as a Novel Endpoint in Hemorrhagic Shock Resuscitation in Dogs', *Iranian Journal of Veterinary Surgery*, 14(2). Available at: <https://doi.org/10.22034/ivsa.2019.176714.1181>.
- Barbeito, A. and Mark, J.B. (2006) 'Arterial and Central Venous Pressure Monitoring', *Anesthesiology Clinics of North America*, 24(4), pp. 717–735. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atc.2006.08.008>.
- Bar-Nathan, M. *et al.* (2022) 'Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(3), pp. 1024–1031. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.16435>.
- Barthélemy, A. *et al.* (2018) 'Establishment of the reference intervals of caudal vena cava:aorta ratio measured by the sav protocol: preliminary results from 20 non sedated healthy dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 28 S1.
- Bellomo, R., Kellum, J.A. and Ronco, C. (2012) 'Acute kidney injury', *The Lancet*, 380(9843),

pp. 756–766. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61454-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61454-2).

Bhave, G. and Neilson, E.G. (2011) ‘Body Fluid Dynamics: Back to the Future’, *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(12), pp. 2166–2181. Available at: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011080865>.

Biais, M. *et al.* (2014) ‘Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach’, *Critical Care*, 18(6), p. 587. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0587-9>.

Bidoli, E.M.Y., Erhard, M.H. and Döring, D. (2022) ‘Heart rate and heart rate variability in school dogs’, *Applied Animal Behaviour Science*, 248, p. 105574. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2022.105574>.

Blutinger, A.L. *et al.* (2021) ‘Prospective evaluation of plasma lactate parameters for prognosticating dogs with shock’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 31(3), pp. 351–359. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.13046>.

Boerma, E.C. *et al.* (2005) ‘Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study’, *Critical Care*, 9(6), p. R601. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc3809>.

Boerma, E.C. *et al.* (2007) ‘Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*’, *Critical Care Medicine*, 35(4), pp. 1055–1060. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259527.89927.F9>.

Boron, W.F. and Boulpaep, E.L. (eds) (2017) *Medical physiology*. Third edition. Philadelphia, PA: Elsevier.

Bourcier, S. *et al.* (2016) ‘Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections’, *Annals of Intensive Care*, 6(1), p. 63. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0164-2>.

Boyd, C. and Smart, L. (2018) ‘Hypovolemic Shock’, in K.J. Drobatz *et al.* (eds) *Textbook of Small Animal Emergency Medicine*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., pp. 986–992. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781119028994.ch153>.

Boysen, S.R. and Gommeren, K. (2021) ‘Assessment of Volume Status and Fluid Responsiveness in Small Animals’, *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 630643. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.630643>.

Brotfain, E. *et al.* (2017) ‘Urine flow rate monitoring in hypovolemic multiple trauma patients’, *World Journal of Emergency Surgery*, 12(1), p. 41. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0152-3>.

Bucci, M. *et al.* (2017) ‘Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs’, *The Veterinary Journal*, 227, pp. 30–35. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.08.004>.

Cambournac, M. *et al.* (2018) ‘Sonographic assessment of volaemia: development and validation of a new method in dogs: Sonographic assessment of volaemia in dogs’, *Journal of Small Animal Practice*, 59(3), pp. 174–182. Available at: <https://doi.org/10.1111/jsap.12759>.

Cambournac, M. *et al.* (2019) ‘Acute kidney injury management using intermittent low efficiency haemodiafiltration in a critical care unit: 39 dogs (2012–2015)’, *Acta Veterinaria Scandinavica*, 61(1), p. 17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13028-019-0452-6>.

Cardinali, M. *et al.* (2021) ‘A new photoplethysmographic device for continuous assessment of urethral mucosa perfusion: evaluation in a porcine model’, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35(3), pp. 585–598. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00515-w>.

Carey, J.S. *et al.* (1973) ‘Physiological Hemodilution: Interrelationships Between Hemodynamics and Blood Volume After Acute Blood Loss’, *Annals of Surgery*, 178(1), pp. 87–94. Available at: <https://doi.org/10.1097/0000658-197307000-00018>.

Cavanagh, A.A., Sullivan, L.A. and Hansen, B.D. (2016) ‘Retrospective evaluation of fluid overload and relationship to outcome in critically ill dogs: Fluid overload in critically ill dogs’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(4), pp. 578–586. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12477>.

Cecconi, M. *et al.* (2014) ‘Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine’, *Intensive Care Medicine*, 40(12), pp. 1795–1815. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>.

Cecconi, M. *et al.* (2019) ‘Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force’, *Intensive Care Medicine*, 45(1), pp. 21–32. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5415-2>.

Chalifoux, N.V. *et al.* (2021) ‘Standardized capillary refill time and relation to clinical parameters in hospitalized dogs’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, p. vec.13088. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.13088>.

Chaudhry, S.I. *et al.* (2007) ‘Patterns of Weight Change Preceding Hospitalization for Heart Failure’, *Circulation*, 116(14), pp. 1549–1554. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690768>.

Cherpanath, T.G.V. *et al.* (2013) ‘Basic concepts of fluid responsiveness’, *Netherlands Heart Journal*, 21(12), pp. 530–536. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12471-013-0487-7>.

Choi, Y.A. *et al.* (2018) ‘Comparison of sonographic inferior vena cava and aorta indexes during fluid administered in children’, *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(9), pp. 1529–1533. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.010>.

Chou, Y.-Y. *et al.* (2021) ‘Focused ultrasound of the caudal vena cava in dogs with cavity effusions or congestive heart failure: A prospective, observational study’, *PLOS ONE*. Edited by T. Banzato, 16(5), p. e0252544. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252544>.

Clavijo, J.A. *et al.* (2008) ‘Minimally invasive real time monitoring of mitochondrial NADH

and tissue blood flow in the urethral wall during hemorrhage and resuscitation', *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 14(9), pp. BR175-182.

Cole, L.P. *et al.* (2020) 'Hypertension, retinopathy, and acute kidney injury in dogs: A prospective study', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 34(5), pp. 1940–1947. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.15839>.

Coutrot, M. *et al.* (2021) 'Perfusion index: Physical principles, physiological meanings and clinical implications in anaesthesia and critical care', *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 40(6), p. 100964. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2021.100964>.

Cowgill L (2016) 'Grading of acute kidney injury'. Available at: http://www.iris-kidney.com/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf.

Damiani, E. *et al.* (2017) 'Impact of microcirculatory video quality on the evaluation of sublingual microcirculation in critically ill patients', *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 31(5), pp. 981–988. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9924-7>.

Darnis, E. *et al.* (2018) 'Establishment of reference values of the caudal vena cava by fast-ultrasonography through different views in healthy dogs', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), pp. 1308–1318. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.15136>.

Darnis, E. *et al.* (2019) 'Interobserver agreement between non-cardiologist veterinarians and a cardiologist after a 6-hour training course for echographic evaluation of basic echocardiographic parameters and caudal vena cava diameter in 15 healthy Beagles', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(5), pp. 495–504. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12883>.

Daugirdas, J.T. (2018) 'Changes in Total Protein Concentration Due to Fluid Removal During and Shortly after Hemodialysis', *American Journal of Nephrology*, 48(2), pp. 118–126. Available at: <https://doi.org/10.1159/000491935>.

De Backer, D. *et al.* (2010) 'Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches', *Intensive Care Medicine*, 36(11), pp. 1813–1825. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>.

De Backer, D. *et al.* (2011) 'Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy', *Annals of Intensive Care*, 1(1), p. 27. Available at: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-27>.

De Backer, D. *et al.* (2013) 'Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*', *Critical Care Medicine*, 41(3), pp. 791–799. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182742e8b>.

De Backer, D. *et al.* (2014) 'Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock', *Virulence*, 5(1), pp. 73–79. Available at: <https://doi.org/10.4161/viru.26482>.

De Backer, D. and Vincent, J.-L. (2018) 'Should we measure the central venous pressure to

guide fluid management? Ten answers to 10 questions’, *Critical Care*, 22(1), p. 43. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1959-3>.

Dépret, F. *et al.* (2020) ‘Monitoring tissue perfusion: a pilot clinical feasibility and safety study of a urethral photoplethysmography-derived perfusion device in high-risk patients’, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 34(5), pp. 961–969. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10877-019-00414-9>.

Detry, M.A. and Ma, Y. (2016) ‘Analyzing Repeated Measurements Using Mixed Models’, *JAMA*, 315(4), p. 407. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.19394>.

Di Mauro, F.M. and Schoeffler, G.L. (2016) ‘Point of Care Measurement of Lactate’, *Topics in Companion Animal Medicine*, 31(1), pp. 35–43. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2016.05.004>.

Dipti, A. *et al.* (2012) ‘Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis’, *The American Journal of Emergency Medicine*, 30(8), pp. 1414–1419.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2011.10.017>.

Donati, P.A. *et al.* (2022) ‘Echocardiographic indicators of fluid responsiveness in hospitalized dogs with compromised hemodynamics and tissue hypoperfusion’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, p. vec.13255. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.13255>.

Dou, Y., Zhu, F. and Kotanko, P. (2012) ‘Assessment of Extracellular Fluid Volume and Fluid Status in Hemodialysis Patients: Current Status and Technical Advances: ASSESSMENT OF ECV AND FLUID STATUS IN HD PATIENTS’, *Seminars in Dialysis*, 25(4), pp. 377–387. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2012.01095.x>.

Drozdzyńska, M.J. *et al.* (2018) ‘Evaluation of the dynamic predictors of fluid responsiveness in dogs receiving goal-directed fluid therapy’, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(1), pp. 22–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.06.001>.

Dubin, A. *et al.* (2009) ‘Systemic and microcirculatory responses to progressive hemorrhage’, *Intensive Care Medicine*, 35(3), pp. 556–564. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1385-0>.

Dunn, J.-O., Mythen, M. and Grocott, M. (2016) ‘Physiology of oxygen transport’, *BJA Education*, 16(10), pp. 341–348. Available at: <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw012>.

Durkan SD *et al.* (2005) ‘Echocardiographic findings in dogs with hypovolemia’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15, pp. S1–S13. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00155.x>.

Edul, V.S.K. *et al.* (2014) ‘Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis’, *Annals of Intensive Care*, 4(1), p. 39. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13613-014-0039-3>.

Eisenhauer, T., Talartschik, J. and Scheler, F. (1986) ‘Detection of fluid overload by plasma concentration of human atrial natriuretic peptide (h-ANP) in patients with renal failure’, *Klinische Wochenschrift*, 64 Suppl 6, pp. 68–72.

‘Emergency Ultrasound Guidelines’ (2009) *Annals of Emergency Medicine*, 53(4), pp. 550–570. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.013>.

Endo, Y., Kawase, K., *et al.* (2017) ‘Plethysmography variability index for prediction of fluid responsiveness during graded haemorrhage and transfusion in sevoflurane-anaesthetized mechanically ventilated dogs’, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(6), pp. 1303–1312. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2017.07.007>.

Endo, Y., Tamura, J., *et al.* (2017) ‘Stroke volume variation (SVV) and pulse pressure variation (PPV) as indicators of fluid responsiveness in sevoflurane anesthetized mechanically ventilated euvoletic dogs’, *Journal of Veterinary Medical Science*, 79(8), pp. 1437–1445. Available at: <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0287>.

Eskesen, T.G., Wetterslev, M. and Perner, A. (2016) ‘Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness’, *Intensive Care Medicine*, 42(3), pp. 324–332. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4168-4>.

Fagugli, R.M. *et al.* (2004) ‘Association between Brain Natriuretic Peptide and Extracellular Water in Hemodialysis Patients’, *Nephron Clinical Practice*, 95(2), pp. c60–c66. Available at: <https://doi.org/10.1159/000073669>.

Fang, X. *et al.* (2006) ‘Comparison of buccal microcirculation between septic and hemorrhagic shock’, *Critical Care Medicine*, 34(Suppl), pp. S447–S453. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000246011.86907.3A>.

Fine, J. *et al.* (2021) ‘Sources of Inaccuracy in Photoplethysmography for Continuous Cardiovascular Monitoring’, *Biosensors*, 11(4), p. 126. Available at: <https://doi.org/10.3390/bios11040126>.

Finfer, F. *et al.* (2004) ‘A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit’, *New England Journal of Medicine*, 350(22), pp. 2247–2256. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040232>.

Flannery, A.H. *et al.* (2021) ‘Serum renin and major adverse kidney events in critically ill patients: a multicenter prospective study’, *Critical Care*, 25(1), p. 294. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03725-z>.

Friedrichs, K.R. *et al.* (2012) ‘ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics’, *Veterinary Clinical Pathology*, 41(4), pp. 441–453. Available at: <https://doi.org/10.1111/vcp.12006>.

Giraud, L. *et al.* (2022) ‘Caudal vena cava point-of-care ultrasound in dogs with degenerative mitral valve disease without clinically important right heart disease’, *Journal of Veterinary Cardiology*, 41, pp. 18–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2022.01.001>.

Goedhart, P.T. *et al.* (2007) ‘Sidestream Dark Field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation’, *Optics Express*, 15(23), p. 15101. Available at: <https://doi.org/10.1364/OE.15.015101>.

Gofton, T.E. and Young, G.B. (2012) ‘Sepsis-associated encephalopathy’, *Nature Reviews Neurology*, 8(10), pp. 557–566. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.183>.

Gommeren, K. *et al.* (2014) ‘Evaluation of a rapid bedside scoring system for microcirculation videos acquired from dogs: Rapid approach for evaluation of microcirculation in dogs’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(5), pp. 554–561. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12212>.

Gonçalves, L.A. *et al.* (2020) ‘Comparison of pulse pressure variation versus echocardiography-derived stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated anesthetized dogs’, *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(1), pp. 28–37. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.08.047>.

Gui, J. *et al.* (2015) ‘Impact of individual characteristics on sonographic IVC diameter and the IVC diameter/aorta diameter index’, *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(11), pp. 1602–1605. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.047>.

Gupta, P. *et al.* (1966) ‘Responses of atrial and aortic baroreceptors to nonhypotensive hemorrhage and to transfusion’, *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 211(6), pp. 1429–1437. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1966.211.6.1429>.

Gutierrez, G., Reines, H.D. and Wulf-Gutierrez, M.E. (2004) ‘Clinical review: Hemorrhagic shock’, *Critical Care*, 8(5), p. 373. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc2851>.

Güven, G., Hilty, M.P. and Ince, C. (2020) ‘Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application’, *Blood Purification*, 49(1–2), pp. 143–150. Available at: <https://doi.org/10.1159/000503775>.

Guyton, A.C. (1955) ‘Determination of Cardiac Output By Equating Venous Return Curves With Cardiac Response Curves’, *Physiological Reviews*, 35(1), pp. 123–129. Available at: <https://doi.org/10.1152/physrev.1955.35.1.123>.

Haase-Fielitz, A. *et al.* (2017) ‘Perioperative Hemodynamic Instability and Fluid Overload are Associated with Increasing Acute Kidney Injury Severity and Worse Outcome after Cardiac Surgery’, *Blood Purification*, 43(4), pp. 298–308. Available at: <https://doi.org/10.1159/000455061>.

Hacıomeroglu, P. *et al.* (2007) ‘Venous collapsibility index changes in children on dialysis’, *Nephrology*, 12(2), pp. 135–139. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00700.x>.

Hammond, T.N., Holm, J.L. and Sharp, C.R. (2014) ‘A Pilot Comparison of Limited Versus Large Fluid Volume Resuscitation in Canine Spontaneous Hemoperitoneum’, *Journal of the American Animal Hospital Association*, 50(3), pp. 159–166. Available at: <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6085>.

Hampton, C.E., Riebold, T.W. and Mandsager, R.E. (2019) ‘Recovery characteristics of dogs following anesthesia induced with tiletamine-zolazepam, alfaxalone, ketamine-diazepam, or propofol and maintained with isoflurane’, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(12), pp. 1421–1426. Available at: <https://doi.org/10.2460/javma.254.12.1421>.

Hansen, B. (2021) 'Fluid Overload', *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 668688. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.668688>.

Haskin, O. *et al.* (2022) 'Use of Point-of-Care Ultrasound for Evaluation of Extravascular and Intravascular Fluid Status in Pediatric Patients Maintained on Chronic Hemodialysis', *Blood Purification*, 51(4), pp. 321–327. Available at: <https://doi.org/10.1159/000517365>.

Hayes, G. *et al.* (2010) 'The Acute Patient Physiologic and Laboratory Evaluation (APPLE) Score: A Severity of Illness Stratification System for Hospitalized Dogs: Canine APPLE Score', *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(5), pp. 1034–1047. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0552.x>.

He, H. *et al.* (2015) 'Clinical classification of tissue perfusion based on the central venous oxygen saturation and the peripheral perfusion index', *Critical Care*, 19(1), p. 330. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1057-8>.

Hernández, G. *et al.* (2019) 'Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial', *JAMA*, 321(7), p. 654. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>.

Herreria-Bustillo, V.J., Fitzgerald, E. and Humm, K.R. (2019) 'Caval-aortic ratio and caudal vena cava diameter in dogs before and after blood donation', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 29(6), pp. 643–646. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12900>.

Hezzell, M.J. *et al.* (2013) 'Relationships between heart rate and age, bodyweight and breed in 10,849 dogs', *Journal of Small Animal Practice*, 54(6), pp. 318–324. Available at: <https://doi.org/10.1111/jsap.12079>.

Hill, R.C. *et al.* (2001) 'Effect of increased dietary protein and decreased dietary carbohydrate on performance and body composition in racing Greyhounds', *American Journal of Veterinary Research*, 62(3), pp. 440–447. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.440>.

Holland, M. *et al.* (2020) 'Aortic to caudal vena cava ratio measurements using abdominal ultrasound are increased in dogs with confirmed systemic hypertension', *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 61(2), pp. 206–214. Available at: <https://doi.org/10.1111/vru.12822>.

Hughes, D. *et al.* (1999) 'Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs', *American Journal of Veterinary Research*, 60(4), pp. 521–524.

Hutchings, S.D. *et al.* (2016) 'Microcirculatory perfusion shows wide inter-individual variation and is important in determining shock reversal during resuscitation in a porcine experimental model of complex traumatic hemorrhagic shock', *Intensive Care Medicine Experimental*, 4(1), p. 17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40635-016-0088-z>.

Hutchinson, K.M. and Shaw, S.P. (2016) 'A Review of Central Venous Pressure and Its Reliability as a Hemodynamic Monitoring Tool in Veterinary Medicine', *Topics in Companion Animal Medicine*, 31(3), pp. 109–121. Available at:

<https://doi.org/10.1053/j.tcam.2016.08.009>.

Ince *et al.* (2018) ‘Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine’, *Intensive Care Medicine*, 44(3), pp. 281–299. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7>.

Ince, C. (2014) ‘The rationale for microcirculatory guided fluid therapy’, *Current Opinion in Critical Care*, 20(3), pp. 301–308. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000091>.

Ince, C. (2015a) ‘Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation’, *Critical Care*, 19(S3), p. S8. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc14726>.

Ince, C. (2015b) ‘Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation’, *Critical Care*, 19(S3), p. S8. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc14726>.

Jabot, J. *et al.* (2009) ‘Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change’, *Intensive Care Medicine*, 35(1), p. 85. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1293-3>.

Jacob, M., Chappell, D. and Becker, B.F. (2016) ‘Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation’, *Critical Care*, 20(1), p. 319. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1485-0>.

Jacquet-Lagrèze, M. *et al.* (2015) ‘Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model’, *Critical Care*, 19(1), p. 241. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0960-3>.

Jalil, B.A. and Cavallazzi, R. (2018) ‘Predicting fluid responsiveness: A review of literature and a guide for the clinician’, *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(11), pp. 2093–2102. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.037>.

James, M.F.M. *et al.* (2011) ‘Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma)’, *British Journal of Anaesthesia*, 107(5), pp. 693–702. Available at: <https://doi.org/10.1093/bja/aer229>.

Janetzko, K. *et al.* (2001) ‘The effect of moderate hypovolaemia on microcirculation in healthy older blood donors: Moderate hypovolaemia in older donors’, *Anaesthesia*, 56(2), pp. 103–107. Available at: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01787.x>.

Joly, H.R. and Weil, M.H. (1969) ‘Temperature of the Great Toe as an Indication of the Severity of Shock’, *Circulation*, 39(1), pp. 131–138. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.39.1.131>.

Jonker, F.H.W. *et al.* (2010) ‘The Impact of Hypovolaemic Shock on the Aortic Diameter in a Porcine Model’, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 40(5), pp. 564–571. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.07.014>.

Kanoore Edul, V.S. *et al.* (2012) ‘Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*’, *Critical Care Medicine*, 40(5), pp. 1443–1448. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823dae59>.

Kathuria, N. *et al.* (2015) ‘The Baseline Diameter of the Inferior Vena Cava Measured by Sonography Increases With Age in Normovolemic Children’, *Journal of Ultrasound in Medicine*, 34(6), pp. 1091–1096. Available at: <https://doi.org/10.7863/ultra.34.6.1091>.

KDIGO (2012) ‘Section 5: Dialysis Interventions for Treatment of AKI’, *Kidney International Supplements*, 2(1), pp. 89–115. Available at: <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.35>.

Keene, B.W. *et al.* (2019) ‘ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), pp. 1127–1140. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.15488>.

de Keijzer, I.N. and Scheeren, T.W.L. (2021) ‘Perioperative Hemodynamic Monitoring’, *Anesthesiology Clinics*, 39(3), pp. 441–456. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2021.03.007>.

Klein, B.G. and Cunningham, J.G. (2019) *Cunningham’s textbook of veterinary physiology*. Sixth edition. St. Louis, Mo: Elsevier.

Klein, T. *et al.* (2021) ‘Comparison of Vasopressin versus Norepinephrine in a Pig Model of Refractory Cardiogenic Shock Complicated by Cardiac Arrest and Resuscitated with Venous-Arterial ECMO’, *Shock*, Publish Ahead of Print. Available at: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001747>.

Klein-Richers, U. *et al.* (2022) ‘Influence of acetate- vs. lactate-containing fluid bolus therapy on acid-base status, electrolytes, and plasma lactate in dogs’, *Frontiers in Veterinary Science*, 9, p. 903091. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.903091>.

Kopecny, L., Palm, C.A., Segev, G., Cowgill, L.D. (2023) Ultrafiltration during intermittent hemodialysis in dogs with acute kidney injury. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1-9. doi:10.1111/jvim.16649

Kraenzlin, M.N. *et al.* (2020) ‘Shock index is associated with mortality in canine vehicular trauma patients’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(6), pp. 706–711. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.13013>.

Krause, I. *et al.* (2001) ‘Inferior vena cava diameter: a useful method for estimation of fluid status in children on haemodialysis’, *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(6), pp. 1203–1206. Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/16.6.1203>.

Kulemann, B. *et al.* (2013) ‘Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses—a histomorphological analysis’, *Surgery*, 154(3), pp. 596–603. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.04.010>.

Kvarstein, G., Mirtaheri, P. and Tønnessen, T.I. (2003) ‘Detection of organ ischemia during hemorrhagic shock: **PCO₂ and ischemia**’, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(6), pp. 675–686. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00134.x>.

Kwak, J. *et al.* (2018) ‘Ultrasonographic measurement of caudal vena cava to aorta ratios for determination of volume depletion in normal beagle dogs’, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 59(2), pp. 203–211. Available at: <https://doi.org/10.1111/vru.12566>.

Lara, B. *et al.* (2017) ‘Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality’, *PLOS ONE*. Edited by C. Lazzeri, 12(11), p. e0188548. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188548>.

Lee, C.W.C., Kory, P.D. and Arntfield, R.T. (2016) ‘Development of a fluid resuscitation protocol using inferior vena cava and lung ultrasound’, *Journal of Critical Care*, 31(1), pp. 96–100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.09.016>.

Leung, J.M. and Levine, E.H. (1994) ‘Left Ventricular End-systolic Cavity Obliteration as an Estimate of Intraoperative Hypovolemia’, *Anesthesiology*, 81(5), pp. 1102–1109. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-199411000-00003>.

Levick, J.R. and Michel, C.C. (2010) ‘Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle’, *Cardiovascular Research*, 87(2), pp. 198–210. Available at: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>.

Lichtenstein, D. (2013) ‘FALLS-protocol: lung ultrasound in hemodynamic assessment of shock’, *Heart, Lung and Vessels*, 5(3), pp. 142–147.

Lima, A. *et al.* (2009) ‘The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients’: *Critical Care Medicine*, 37(3), pp. 934–938. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819869db>.

Lima, A. and Bakker, J. (2005) ‘Noninvasive monitoring of peripheral perfusion’, *Intensive Care Medicine*, 31(10), pp. 1316–1326. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2790-2>.

Lima, A., Beelen, P. and Bakker, J. (2002) ‘Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion’: *Critical Care Medicine*, 30(6), pp. 1210–1213. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003246-200206000-00006>.

de Lima, G.V. and Ferreira, F. da S. (2017) ‘N-terminal-pro brain natriuretic peptides in dogs and cats: A technical and clinical review’, *Veterinary World*, 10(9), pp. 1072–1082. Available at: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.1072-1082>.

Lisciandro, G.R. (2011) ‘Abdominal and thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and monitoring in small animals: AFAST and TFAST in small animals’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 21(2), pp. 104–122. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2011.00626.x>.

Lisciandro, G.R., Fosgate, G.T. and Fulton, R.M. (2014) ‘Frequency and number of ultrasound lung rockets (B-lines) using a regionally based lung ultrasound examination named vet BLUE (veterinary bedside lung ultrasound exam) in dogs with radiographically normal lung findings’, *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 55(3), pp. 315–322. Available at:

<https://doi.org/10.1111/vru.12122>.

Lopes, J.A. and Jorge, S. (2013) 'The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review', *Clinical Kidney Journal*, 6(1), pp. 8–14. Available at: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfs160>.

Lynch, A.M. *et al.* (2016) 'Assessment of hemostatic changes in a model of acute hemorrhage in dogs: Hemostatic changes in a canine model of acute hemorrhage', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 26(3), pp. 333–343. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12457>.

Mackenzie, D.C. and Noble, V.E. (2014) 'Assessing volume status and fluid responsiveness in the emergency department', *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 1(2), pp. 67–77. Available at: <https://doi.org/10.15441/ceem.14.040>.

Magder, S. (2016) 'Volume and its relationship to cardiac output and venous return', *Critical Care*, 20(1), p. 271. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1438-7>.

Magnin, M. *et al.* (2020) 'Evaluation of microcirculation by Sidestream Dark Field imaging: Impact of hemodynamic status on the occurrence of pressure artifacts – A pilot study', *Microvascular Research*, 131, p. 104025. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104025>.

Maguire, S. *et al.* (2011) 'Respiratory Variation in Pulse Pressure and Plethysmographic Waveforms: Intraoperative Applicability in a North American Academic Center', *Anesthesia & Analgesia*, 112(1), pp. 94–96. Available at: <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318200366b>.

Malbrain, M.L.N.G. *et al.* (2018) 'Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy', *Annals of Intensive Care*, 8(1), p. 66. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>.

Mann, D.L. and Bristow, M.R. (2005) 'Mechanisms and Models in Heart Failure: The Biomechanical Model and Beyond', *Circulation*, 111(21), pp. 2837–2849. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546>.

Marchesotti, F. *et al.* (2019) 'Left atrial anteroposterior diameter in dogs: reference interval, allometric scaling, and agreement with the left atrial-to-aortic root ratio', *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(11), pp. 1655–1662. Available at: <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0240>.

Marik, P.E. (2014) 'The Physiology of Volume Resuscitation', *Current Anesthesiology Reports*, 4(4), pp. 353–359. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40140-014-0080-7>.

Marik, P.E., Monnet, X. and Teboul, J.-L. (2011) 'Hemodynamic parameters to guide fluid therapy', *Annals of Intensive Care*, 1(1), p. 1. Available at: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-1>.

Marshall, K.A. *et al.* (2018) 'Ultrasound measurements of the caudal vena cava before and after blood donation in 9 greyhound dogs', *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 59(9), pp. 973–980.

Massey, M.J. *et al.* (2013) ‘The microcirculation image quality score: Development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy’, *Journal of Critical Care*, 28(6), pp. 913–917. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.06.015>.

Massey, M.J. *et al.* (2018) ‘Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the ProCESS trial’, *Critical Care*, 22(1), p. 308. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2240-5>.

Mathura, K.R. *et al.* (2001) ‘Comparison of OPS imaging and conventional capillary microscopy to study the human microcirculation’, *Journal of Applied Physiology*, 91(1), pp. 74–78. Available at: <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.1.74>.

Maurer, C. *et al.* (2017) ‘Assessment of volume status and fluid responsiveness in the emergency department: a systematic approach’, *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 112(4), pp. 326–333. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00063-015-0124-x>.

Mazzoni, M.C. *et al.* (1994) ‘Capillary hemodynamics in hemorrhagic shock and reperfusion: in vivo and model analysis’, *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 267(5), pp. H1928–H1935. Available at: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.267.5.H1928>.

McDonnel, W. (1974) ‘The clinical diagnosis of shock*’, *Journal of Small Animal Practice*, 15(5), pp. 293–301. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1974.tb05697.x>.

McGowan, E.E. *et al.* (2017) ‘Evaluation of the use of shock index in identifying acute blood loss in healthy blood donor dogs: Shock index in identifying acute blood loss in healthy blood donor dogs’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(5), pp. 524–531. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12640>.

Meneghini, C., Rabozzi, R. and Franci, P. (2016) ‘Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs’, *American Journal of Veterinary Research*, 77(2), pp. 137–143. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.77.2.137>.

Messmer, A.S. *et al.* (2020) ‘Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*’, *Critical Care Medicine*, 48(12), pp. 1862–1870. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004617>.

Miyagawa, Y. *et al.* (2013) ‘Relationship between glomerular filtration rate and plasma N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with chronic kidney disease’, *The Veterinary Journal*, 197(2), pp. 445–450. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.02.016>.

Mohsenin, V. (2017) ‘Practical approach to detection and management of acute kidney injury in critically ill patient’, *Journal of Intensive Care*, 5(1), p. 57. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0251-y>.

Monnet, X., Marik, P.E. and Teboul, J.-L. (2016) ‘Prediction of fluid responsiveness: an

update', *Annals of Intensive Care*, 6(1), p. 111. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7>.

Morelli, A. *et al.* (2010) 'Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study', *Critical Care*, 14(6), p. R232. Available at: <https://doi.org/10.1186/cc9387>.

Morelli, A. *et al.* (2013) 'Microvascular Effects of Heart Rate Control With Esmolol in Patients With Septic Shock: A Pilot Study*', *Critical Care Medicine*, 41(9), pp. 2162–2168. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a678d>.

Moreno, F.L.L. *et al.* (1984) 'Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function', *The American Journal of Cardiology*, 53(4), pp. 579–585. Available at: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90034-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90034-1).

Moritz, M.L. and Ayus, J.C. (2007) 'Hospital-acquired hyponatremia—why are hypotonic parenteral fluids still being used?', *Nature Clinical Practice Nephrology*, 3(7), pp. 374–382. Available at: <https://doi.org/10.1038/ncpneph0526>.

Mullany, D. (2013) 'Benefits of Using Ultrasound and Non-Invasive Haemodynamic Monitoring for Critically Ill and Cardiac Surgical Patients', *Anaesthesia and Intensive Care*, 41(6), pp. 706–709. Available at: <https://doi.org/10.1177/0310057X1304100604>.

Mullen, K.M. *et al.* (2020) 'Evaluation of jejunal microvasculature of healthy anesthetized dogs with sidestream dark field video microscopy', *American Journal of Veterinary Research*, 81(11), pp. 888–893. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.11.888>.

Naseri, A. *et al.* (2020) 'Serum biomarkers of endothelial glycocalyx injury in canine parvoviral infection', *Austral journal of veterinary sciences*, 52(3), pp. 95–101. Available at: <https://doi.org/10.4067/S0719-81322020000300095>.

Nelson, N.C. *et al.* (2010) 'Noninvasive estimation of central venous pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal venous diameter: ultrasound, hepatic vein, central venous pressure', *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 51(3), pp. 313–323. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2010.01668.x>.

Ng, L. *et al.* (2013) 'Does Bedside Sonographic Measurement of the Inferior Vena Cava Diameter Correlate With Central Venous Pressure in the Assessment of Intravascular Volume in Children?':, *Pediatric Emergency Care*, 29(3), pp. 337–341. Available at: <https://doi.org/10.1097/PEC.0b013e31828512a5>.

Ocak, I., Kara, A. and Ince, C. (2016) 'Monitoring microcirculation', *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 30(4), pp. 407–418. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.10.008>.

Oricco, S. *et al.* (2019) 'Usefulness of focused cardiac ultrasonography for predicting fluid responsiveness in conscious, spontaneously breathing dogs', *American Journal of Veterinary Research*, 80(4), pp. 369–377. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.80.4.369>.

Osterbur, K. *et al.* (2014) 'Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals',

Journal of Veterinary Internal Medicine, 28(4), pp. 1141–1151. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.12364>.

Ostermann, M., Straaten, H.M.O. and Forni, L.G. (2015) ‘Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence?’, *Critical Care*, 19(1), pp. 443, s13054-015-1163–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1163-7>.

Pachtinger, G. (2013) ‘Monitoring of the Emergent Small Animal Patient’, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 43(4), pp. 705–720. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.014>.

Pang, C.C.Y. (2001) ‘Autonomic control of the venous system in health and disease: effects of drugs’, *Pharmacology & Therapeutics*, 90(2–3), pp. 179–230. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(01\)00138-3](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(01)00138-3).

Pang, P.S. and Levy, P. (2010) ‘Pathophysiology of Volume Overload in Acute Heart Failure Syndromes: pathophysiology of volume overload in acute heart failure’, *Congestive Heart Failure*, 16, pp. S1–S6. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2010.00167.x>.

Parks, J.K. *et al.* (2006) ‘Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample’, *The American Journal of Surgery*, 192(6), pp. 727–731. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.034>.

Patil, S. *et al.* (2016) ‘Assessment of inferior vena cava diameter by echocardiography in normal Indian population: A prospective observational study’, *Indian Heart Journal*, 68, pp. S26–S30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2016.06.009>.

Pennings, F.A., Ince, C. and Bouma, G.J. (2006) ‘Continuous Real-Time Visualization of the Human Cerebral Microcirculation During Avm Surgery Using Orthogonal Polarization Spectral Imaging’, *Neurosurgery*, 59(1), pp. 167–171. Available at: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000219242.92669.3B>.

Persichini, R. *et al.* (2022) ‘Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications’, *Critical Care*, 26(1), p. 150. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04024-x>.

Peruski, A.M. and Cooper, E.S. (2011) ‘Assessment of microcirculatory changes by use of sidestream dark field microscopy during hemorrhagic shock in dogs’, *American Journal of Veterinary Research*, 72(4), pp. 438–445. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.4.438>.

Peruski, A.M., Cooper, E.S. and Butler, A.L. (2014) ‘Microcirculatory effects of a hyperviscous hemoglobin-based solution administered intravenously in dogs with experimentally induced hemorrhagic shock’, *American Journal of Veterinary Research*, 75(1), pp. 77–84. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.1.77>.

Picano, E. and Pellikka, P.A. (2016) ‘Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion’, *European Heart Journal*, 37(27), pp. 2097–2104. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw164>.

Pittard, M.G. *et al.* (2017) ‘Association of Positive Fluid Balance and Mortality in Sepsis and Septic Shock in An Australian Cohort’, *Anaesthesia and Intensive Care*, 45(6), pp. 737–743. Available at: <https://doi.org/10.1177/0310057X1704500614>.

Porter, A.E. *et al.* (2013) ‘Evaluation of the shock index in dogs presenting as emergencies: Evaluation of shock index in dogs’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, p. n/a-n/a. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12076>.

Potter, L.R. *et al.* (2009) ‘Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications’, in H.H.H.W. Schmidt, F. Hofmann, and J.-P. Stasch (eds) *cGMP: Generators, Effectors and Therapeutic Implications*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Handbook of Experimental Pharmacology), pp. 341–366. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-540-68964-5_15.

Puhl, G. *et al.* (2003) ‘Noninvasive in vivo analysis of the human hepatic microcirculation using orthogonal polarization spectral imaging’, *Transplantation*, 75(6), pp. 756–761. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.TP.0000056634.18191.1A>.

Rabozzi, R. *et al.* (2020) ‘Evaluation of the caudal vena cava diameter to abdominal aortic diameter ratio and the caudal vena cava respiratory collapsibility for predicting fluid responsiveness in a heterogeneous population of hospitalized conscious dogs’, *Journal of Veterinary Medical Science*, 82(3), pp. 337–344. Available at: <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0028>.

Rahman, N.H.N. *et al.* (2016) ‘Ultrasonographic assessment of inferior vena cava/abdominal aorta diameter index: a new approach of assessing hypovolemic shock class 1’, *International Journal of Emergency Medicine*, 9(1), p. 8. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12245-016-0101-z>.

Ranzani, O.T. *et al.* (2013) ‘Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock’, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 25(4). Available at: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130047>.

R.E. Klabunde (2012) *Cardiovascular physiology concepts*. Wolters Kluwer and Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia.

Redavid, L.A. *et al.* (2012) ‘Plasma lactate measurements in healthy cats: Plasma lactate in healthy cats’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(5), pp. 580–587. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00801.x>.

Rehm, M. *et al.* (2004) ‘Endothelial Glycocalyx as an Additional Barrier Determining Extravasation of 6% Hydroxyethyl Starch or 5% Albumin Solutions in the Coronary Vascular Bed’, *Anesthesiology*, 100(5), pp. 1211–1223. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-200405000-00025>.

Reineke, E.L. (2014) ‘Evaluation and triage of the critically ill patient’, in *Small Animal Critical Care Medicine*. Elsevier Health Sciences.

Riegger, A.J.G. and Liebau, G. (1982) ‘The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Antidiuretic Hormone and Sympathetic Nerve Activity in an Experimental Model of

Congestive Heart Failure in the Dog’, *Clinical Science*, 62(5), pp. 465–469. Available at: <https://doi.org/10.1042/cs0620465>.

Rimer, D. *et al.* (2022) ‘Acute kidney injury in dogs: Etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome’, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 36(2), pp. 609–618. Available at: <https://doi.org/10.1111/jvim.16375>.

Rimmelé, T. and Kellum, J.A. (2010) ‘Oliguria and Fluid Overload’, in C. Ronco *et al.* (eds) *Contributions to Nephrology*. S. Karger AG, pp. 39–45. Available at: <https://doi.org/10.1159/000313719>.

Ronco C *et al.* (2011) ‘Renal replacement therapy’, in *Textbook of Critical Care*. Elsevier/Saunders. Philadelphia (6th Edition).

Rosenstein, P.G., Tennent-Brown, B.S. and Hughes, D. (2018a) ‘Clinical use of plasma lactate concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement: Clinical use of plasma lactate concentration part 1’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(2), pp. 85–105. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12708>.

Rosenstein, P.G., Tennent-Brown, B.S. and Hughes, D. (2018b) ‘Clinical use of plasma lactate concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of hyperlactatemia: Clinical use of plasma lactate concentration part 2’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(2), pp. 106–121. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12706>.

Ross, B.A., Brock, Lord and Aynsley-Green, A. (2005) ‘Observations on central and peripheral temperatures in the understanding and management of shock’, *British Journal of Surgery*, 56(12), pp. 877–882. Available at: <https://doi.org/10.1002/bjs.1800561202>.

Ross, L. (2022) ‘Acute Kidney Injury in Dogs and Cats’, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 52(3), pp. 659–672. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2022.01.005>.

Ryan, C.A. and Soder, C.M. (1989) ‘Relationship between core/peripheral temperature gradient and central hemodynamics in children after open heart surgery’, *Critical Care Medicine*, 17(7), pp. 638–640. Available at: <https://doi.org/10.1097/00003246-198907000-00008>.

Rysz, S. *et al.* (2021) ‘COVID-19 pathophysiology may be driven by an imbalance in the renin-angiotensin-aldosterone system’, *Nature Communications*, 12(1), p. 2417. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22713-z>.

Sachs, E.K.J. *et al.* (2017) ‘Comparison of cephalic and jugular plasma lactate concentrations in sick cats: a pilot study: Cephalic and jugular lactate in sick cats’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 27(2), pp. 193–197. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12582>.

Saint-Pierre, L.M., Hopper, K. and Epstein, S.E. (2021) ‘Retrospective evaluation of the prognostic utility of plasma lactate concentration and serial lactate measurements in dogs and cats presented to the emergency room (January 2012 – December 2016): 4863 cases’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, p. vec.13106. Available at:

<https://doi.org/10.1111/vec.13106>.

Sakr, Y. *et al.* (2004) 'Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*'; *Critical Care Medicine*, 32(9), pp. 1825–1831. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000138558.16257.3F>.

Sano, H. *et al.* (2018) 'Evaluation of pulse pressure variation and pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated isoflurane-anesthetized dogs: PPV and PVI for fluid responsiveness in dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(4), pp. 301–309. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12728>.

Santos, D.M. dos *et al.* (2019) 'Associação entre perfusão periférica, microcirculação e mortalidade em sepse: uma revisão sistemática', *Brazilian Journal of Anesthesiology*, 69(6), pp. 605–621. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.09.007>.

Schaefer, J.D. *et al.* (2020) 'Evaluation of the rectal-interdigital temperature gradient as a diagnostic marker of shock in dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(6), pp. 670–676. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12992>.

Schaser, K.-D. *et al.* (2003) 'Noninvasive analysis of conjunctival microcirculation during carotid artery surgery reveals microvascular evidence of collateral compensation and stenosis-dependent adaptation', *Journal of Vascular Surgery*, 37(4), pp. 789–797. Available at: <https://doi.org/10.1067/mva.2003.139>.

Sessler, D.I. and Todd, M.M. (2000) 'Perioperative Heat Balance', *Anesthesiology*, 92(2), pp. 578–578. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-200002000-00042>.

Shaw, K.E. *et al.* (2021) 'Use of serum hyaluronic acid as a biomarker of endothelial glycocalyx degradation in dogs with septic peritonitis', *American Journal of Veterinary Research*, 82(7), pp. 566–573. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.82.7.566>.

Shen, Y.T. *et al.* (1990) 'Relative roles of cardiac receptors and arterial baroreceptors during hemorrhage in conscious dogs.', *Circulation Research*, 66(2), pp. 397–405. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.RES.66.2.397>.

Shimokawa Miyama, T. *et al.* (2010) 'Evaluation of the Hemodynamic Impact of Continuous Renal Replacement Therapy in Healthy Dogs', *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(4), pp. 493–497. Available at: <https://doi.org/10.1292/jvms.09-0463>.

Si, X. *et al.* (2018) 'Meta-Analysis of Ventilated versus Spontaneously Breathing Patients in Predicting Fluid Responsiveness by Inferior Vena Cava Variation', *International Journal of Clinical Medicine*, 09(10), pp. 760–777. Available at: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2018.910063>.

Silverstein, D.C. *et al.* (2014) 'Microcirculatory effects of intravenous fluid administration in anesthetized dogs undergoing elective ovariohysterectomy', *American Journal of Veterinary Research*, 75(9), pp. 809–817. Available at: <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.9.809>.

Silverstein, D.C., Kleiner, J. and Drobatz, K.J. (2012) 'Effectiveness of intravenous fluid resuscitation in the emergency room for treatment of hypotension in dogs: 35 cases (2000-

2010): Intravenous fluid resuscitation in dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(6), pp. 666–673. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00822.x>.

Silverstein, D.C., Pruett-Saratan II, A. and Drobatz, K.J. (2009) 'Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization spectral imaging: Microvascular perfusion measurements in normal dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(6), pp. 579–587. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00488.x>.

Sivalingam, M. *et al.* (2015) 'The role of natriuretic peptides in volume assessment and mortality prediction in Haemodialysis patients', *BMC Nephrology*, 16(1), p. 218. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0212-4>.

Soares, F.B., Pereira-Neto, G.B. and Rabelo, R.C. (2018) 'Assessment of plasma lactate and core-peripheral temperature gradient in association with stages of naturally occurring myxomatous mitral valve disease in dogs: Lactate and core-peripheral temperature gradient in dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(6), pp. 532–540. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12771>.

Spencer, R. *et al.* (2011) 'Correlation between Inferior Vena Cava/Aorta Ratio and Clinical Dehydration Status in Children', *Annals of Emergency Medicine*, 58(4), pp. S201–S202. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.06.099>.

Spiegel, R. (2016) 'Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners', *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 3(1), pp. 52–54. Available at: <https://doi.org/10.15441/ceem.16.128>.

Spigulis, J. and Cugmas, B. (2018) 'Challenges in automated estimation of capillary refill time in dogs', in G.L. Coté (ed.) *Optical Diagnostics and Sensing XVIII: Toward Point-of-Care Diagnostics. Optical Diagnostics and Sensing XVIII: Toward Point-of-Care Diagnostics*, San Francisco, United States: SPIE, p. 42. Available at: <https://doi.org/10.1117/12.2284794>.

Stevenson, L.W. and Perloff, J.K. (1989) 'The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure', *JAMA*, 261(6), pp. 884–888.

Stewart, R.H. (2020) 'A Modern View of the Interstitial Space in Health and Disease', *Frontiers in Veterinary Science*, 7, p. 609583. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.609583>.

Tachon, G. *et al.* (2014) 'Microcirculatory Alterations in Traumatic Hemorrhagic Shock*':, *Critical Care Medicine*, 42(6), pp. 1433–1441. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000223>.

Teixeira, L.G. *et al.* (2018) 'Peripheral perfusion index does not accurately reflect hypoperfusion in healthy dogs undergoing elective ovariohysterectomy', *The Veterinary Journal*, 240, pp. 27–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.003>.

Thacker, J.K.M. *et al.* (2016) 'Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations', *Annals of Surgery*, 263(3), pp. 502–510. Available at: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001402>.

The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group (2014) ‘Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock’, *New England Journal of Medicine*, 371(16), pp. 1496–1506. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404380>.

Thomovsky, E., Brooks, A. and Johnson, P. (2016) ‘Fluid Overload in Small Animal Patients’, *Topics in Companion Animal Medicine*, 31(3), pp. 94–99. Available at: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2016.08.007>.

Troia, R. *et al.* (2021) ‘Classification of Septic Shock Phenotypes Based on the Presence of Hypotension and Hyperlactatemia in Cats’, *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 692528. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.692528>.

Trzeciak, S. *et al.* (2007) ‘Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival’, *Annals of Emergency Medicine*, 49(1), pp. 88–98.e2. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.08.021>.

Uchino, S., Kellum, J.A. and Bellomo, R. (2005) ‘Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study’, *JAMA*, 294(7), p. 813. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.294.7.813>.

Vatner, S.F. (1974) ‘Effects of Hemorrhage on Regional Blood Flow Distribution in Dogs and Primates’, *Journal of Clinical Investigation*, 54(2), pp. 225–235. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI107757>.

Velissaris, D. *et al.* (2019) ‘Relation Between Central Venous, Peripheral Venous and Arterial Lactate Levels in Patients With Sepsis in the Emergency Department’, *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(9), pp. 629–634. Available at: <https://doi.org/10.14740/jocmr3897>.

Verdant, C.L. *et al.* (2009) ‘Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: A quantitative analysis*’, *Critical Care Medicine*, 37(11), pp. 2875–2881. Available at: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b029c1>.

Vermeiren, G.L.J., Malbrain, M.L.N.G. and Walpot, J.M.J.B. (2015) ‘Cardiac Ultrasonography in the critical care setting: a practical approach to assess cardiac function and preload for the “non-cardiologist”’, *Anestezjologia Intensywna Terapia*, 47(J), pp. 89–104. Available at: <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0074>.

Vincent, J.-L. and De Backer, D. (2013a) ‘Circulatory Shock’, *New England Journal of Medicine*. Edited by S.R. Finfer and J.-L. Vincent, 369(18), pp. 1726–1734. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>.

Vincent, J.-L. and De Backer, D. (2013b) ‘Circulatory Shock’, *New England Journal of Medicine*. Edited by S.R. Finfer and J.-L. Vincent, 369(18), pp. 1726–1734. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208943>.

Vincent, J.-L., Moraine, J.-J. and van der Linden, P. (1988) ‘Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure’, *Intensive Care Medicine*, 14(1), pp. 64–68. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF00254125>.

Vincent, J.-L. and Pinsky, M.R. (2018) ‘We should avoid the term “fluid overload”’, *Critical Care*, 22(1), pp. 214, s13054-018-2141–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2141-7>.

Walters, A.M. *et al.* (2018) ‘Evaluation of the agreement between focused assessment with sonography for trauma (AFAST/TFAST) and computed tomography in dogs and cats with recent trauma: Trauma: FAST scan versus CT’, *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 28(5), pp. 429–435. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12732>.

Ward, K.R. *et al.* (2010) ‘Oxygen transport characterization of a human model of progressive hemorrhage’, *Resuscitation*, 81(8), pp. 987–993. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.03.027>.

Watkins, L. *et al.* (1976) ‘The renin-angiotensin-aldosterone system in congestive failure in conscious dogs.’, *Journal of Clinical Investigation*, 57(6), pp. 1606–1617. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI108431>.

Wellman, Stephen P. DiBartola, and Catherine W. Kohn (2012) ‘Applied Physiology of Body Fluids in Dogs and Cats’, in *Fluids, electrolytes and acid base disorders in small animal practice*. Elsevier Saunders.

Wess, G. (2022) ‘Screening for dilated cardiomyopathy in dogs’, *Journal of Veterinary Cardiology*, 40, pp. 51–68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvc.2021.09.004>.

Wilson, M., Davis, D.P. and Coimbra, R. (2003) ‘Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review’, *The Journal of Emergency Medicine*, 24(4), pp. 413–422. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(03\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(03)00042-8).

Woodcock, T.E. and Michel, C.C. (2021) ‘Advances in the Starling Principle and Microvascular Fluid Exchange; Consequences and Implications for Fluid Therapy’, *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 623671. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.623671>.

Woodcock, T.E. and Woodcock, T.M. (2012) ‘Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy’, *British Journal of Anaesthesia*, 108(3), pp. 384–394. Available at: <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>.

Xu, J. *et al.* (2013) ‘Fluid Resuscitation Guided by Sublingual Partial Pressure of Carbon Dioxide During Hemorrhagic Shock in a Porcine Model’, *Shock*, 39(4), pp. 361–365. Available at: <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31828936aa>.

Yagi, K. (2016) ‘Canine Blood Collection’, in K. Yagi and M.K. Holowaychuk (eds) *Manual of Veterinary Transfusion Medicine and Blood Banking*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., pp. 199–211. Available at: <https://doi.org/10.1002/9781118933053.ch14>.

Yiew, X.T. *et al.* (2020) ‘Understanding Volume Kinetics: The Role of Pharmacokinetic Modeling and Analysis in Fluid Therapy’, *Frontiers in Veterinary Science*, 7, p. 587106. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.587106>.

Yini, S. *et al.* (2015) 'Effect of unfractionated heparin on endothelial glycocalyx in a septic shock model: Heparin on Glycocalyx in Septic Shock', *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 59(2), pp. 160–169. Available at: <https://doi.org/10.1111/aas.12418>.

Young, B.C. *et al.* (2014) 'Decreased central venous oxygen saturation despite normalization of heart rate and blood pressure post shock resuscitation in sick dogs: Decreased venous oximetry in resuscitated dogs', *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(2), pp. 154–161. Available at: <https://doi.org/10.1111/vec.12154>.

Yozova, I.D. *et al.* (2022) 'Rapid Patient-Side Evaluation of Endothelial Glycocalyx Thickness in Healthy Sedated Cats Using GlycoCheck® Software', *Frontiers in Veterinary Science*, 8, p. 727063. Available at: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.727063>.

Zweifach, B.W. (1974) 'Mechanisms of Blood Flow and Fluid Exchange in Microvessels', *Anesthesiology*, 41(2), pp. 157–168. Available at: <https://doi.org/10.1097/00000542-197408000-00006>.

ANNEXES

I. Annexe 1

Research in Veterinary Science 152 (2022) 707–716



Contents lists available at ScienceDirect

Research in Veterinary Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rvsc



Evaluation of the impact of blood donation on tissue perfusion and sublingual microcirculation in dogs: A pilot study

Mathieu Magnin^{a,b,*}, Justine Oriel^c, Julie Combet-Curt^a, Johanna Salama^c, Bernard Allaouchiche^{a,d}, Jeanne-Marie Bonnet-Garin^{a,b}, Stéphane Junot^{a,e}, Céline Pouzot-Nevoret^{a,c}

^a APCSe Agressions Pulmonaires et Circulatoires dans le Sepsis UP 2021.A101, Université de Lyon, VetAgro Sup, 1 avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Etoile, France

^b Unité de Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeutique, Université de Lyon, VetAgro Sup, 1 avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Etoile, France

^c Soins Intensifs Anesthésie et Médecine d'Urgence (SIAMU), Université de Lyon, VetAgro Sup, 1 avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Etoile, France

^d Hospices Civils de Lyon, Université de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Réanimation Médicale, 165 Chemin du Grand Revoyet, F-69310 Pierre-Bénite, France

^e Anesthésiologie, Université de Lyon, VetAgro Sup, 1 avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Etoile, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Sublingual microcirculation
Sidestream dark field imaging
Tissue perfusion
Blood donation
Dogs

ABSTRACT

The objective was to assess the feasibility of the sublingual microcirculation evaluation in dogs by using Sidestream Dark Field (SDF) imaging device and to evaluate the impact of blood donation on sublingual microcirculation and tissue perfusion. Before and after blood sampling, macrocirculatory parameters and tissue perfusion parameters were collected. After quality assessment, four videos per individual and per period were retained for analysis. Data were presented as median (1st quartile – 3rd quartile).

The evaluation of the sublingual microcirculation with SDF was feasible in sedated dogs: good quality videos could be recorded in 10/12 dogs (83%). The median blood donation volume was 14 mL/kg (13–15). A significant association between the volume of blood collected and the increase in heart rate was observed: for each milliliter of blood drawn, heart rate increased by 1 bpm (CI95% = [0.2, 2], $P = 0.03$). Blood collection was associated with a significant increase of shock index (estimate = 0.17, CI95% = [0.02, 0.32], $P = 0.04$). After blood donation, lactate concentration significantly decreased (before: 2.1 (1.7–2.8), after: 1.1 (0.8–1.7) mmol/L, $P = 0.009$). No significant variation of the microcirculatory parameters was observed.

In conclusion, sublingual evaluation of the microcirculation with SDF technology is feasible in dogs. In the present condition, blood donation did not significantly alter microcirculation. These results need to be confirmed in a larger population.

1. Introduction

Microcirculation is a branching network of arterioles, capillaries, and venules. These microvessels have a major role in organs function as they are the primary sites of oxygen exchange between blood and tissue (Ince, 2015). In the past decades, the technological advances in microcirculatory assessment have allowed to get a better understanding the pathophysiology of shock and organ failure (De Backer et al., 2010; dos Santos et al., 2019).

The growing interest in microcirculation evaluation in intensive care medicine was associated with the introduction of intravital videomicroscopy in clinical practice. Videomicroscopy has the advantage of

allowing direct observation of the microcirculation (Ince, 2015). Sidestream dark field imaging (SDF) and Incident Dark Field imaging (IDF), the 2nd and 3rd generations of videomicroscopes respectively, are the two main techniques used nowadays. The SDF device consists of a videomicroscope whose lens is surrounded by light-emitting diodes that produce green light captured by hemoglobin. The SDF device records videos in which the vessels (or red blood cells) appear dark on a light background (Goedhart et al., 2007). The microcirculation is generally evaluated with videomicroscopy in the sublingual area in human patients (Ince et al., 2018). The feasibility of such a recording has been described in anesthetized dogs on the buccal mucosa, but never to our knowledge for the sublingual area in sedated dogs (Peruski et al., 2014;

* Corresponding author at: VetAgro Sup, 1 avenue Bourgelat, F-69280 Marcy l'Etoile, France.

E-mail addresses: mathieu.magnin@vetagro-sup.fr (M. Magnin), julie.combet-curt@vetagro-sup.fr (J. Combet-Curt), johanna.salama@vetagro-sup.fr (J. Salama), jeanne-marie.bonnet@vetagro-sup.fr (J.-M. Bonnet-Garin), stephane.junot@vetagro-sup.fr (S. Junot), celine.pouzotnevoret@vetagro-sup.fr (C. Pouzot-Nevoret).

<https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.09.030>

Received 30 August 2021; Received in revised form 13 September 2022; Accepted 26 September 2022

Available online 30 September 2022

0034-5288/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Peruski and Cooper, 2011; Silverstein et al., 2009, 2014).

Several studies have highlighted the link between microcirculation disorders and the occurrence of organ failure or death in human patients with circulatory shock (dos Santos et al., 2019) and during hemorrhage (Tachon et al., 2014). In dogs, an experimental study performed on a model of severe hemorrhagic shock, Peruski et al. reported the occurrence of severe macrocirculatory failure (drop in blood pressure and cardiac output, severe tachycardia) associated with hyperlactatemia and microcirculation disorders of the oral mucosa detected by SDF (Peruski et al., 2014).

Blood transfusions are common in clinical practice both in human and veterinary medicine but require an initial blood donation from a healthy patient. In dogs, studies revealed that a hypovolemic state was identifiable after blood donation by abdominal ultrasonography (Cambournac et al., 2018; Marshall et al., 2018). However, it is uncertain whether this blood loss can lead to deleterious tissue perfusion alterations and microcirculatory disorders for the donor.

Consequently, the aims of the current study were: 1/ to assess the feasibility of studying the microcirculation with the SDF device in the sublingual region in sedated dogs and 2/ to assess whether blood donation was associated with an impairment of the sublingual microcirculation and an increase in blood lactates. Our hypotheses were that the measurement of sublingual microcirculation was feasible in dogs using a non-invasive SDF imaging technique and that hypovolemia associated with blood donation was too weak to be the cause of tissue perfusion alteration and sublingual microcirculation disorder.

2. Material and methods

The Fig. 1 summarizes the study protocol.

2.1. Animals

Ethical approval was granted by the institutional ethical committee of VetAgro Sup (Record number 1939). Twelve healthy dogs were included in the study after obtaining an informed consent from their owner. The dogs were correctly vaccinated and dewormed. The dogs

were considered healthy based on physical examination and hematological and biochemical profiles. In addition, they were tested for vector-borne diseases including *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis/ewingii*, *Dirofilaria immitis* (Snap 4Dx, IDEXX Laboratories Inc.; Westbrook, Maine, United States).

2.2. Sedation protocol

The dogs were sedated through a cephalic IV catheter with butorphanol 0.3 mg/kg (Torbugesic, Zoetis; Parsippany, New Jersey, United States), midazolam 0.3 mg/kg (Midazolam, Mylan; Canonsburg, Pennsylvania, United States) and titrated dose of alfaxalone (Alfaxan Multidose, Jurox; Hunter Valley, New South Wales, Australia), up to 1 mg/kg. All measurements were performed under sedation.

2.3. Blood donation and study protocol

The blood donation protocol was standardized, as described elsewhere (Yagi, 2016). Briefly, the dogs were positioned in right lateral recumbency once sedated. The left jugular area was clipped and aseptically prepared. The donation setup consisted of a needle, an extension set and a bag with acid-citrate-dextrose (ACD) as anticoagulant. The blood volume donation was expected to be about 10 mL/kg. The exact blood volume collected (blood collected, mL/kg) was evaluated by weighing the collecting bag and was recorded for each dog at the end of the donation.

The study protocol can be summarized as follows (Fig. 1): 1/ the dogs were sedated then prepared for blood donation, 2/ pre-donation recordings, 3/ blood collection, 4/ post-donation recordings. Regarding the microcirculation recordings, the maximum duration of videos recordings was 5 min.

2.4. Macrocirculatory parameters

The following macrocirculatory parameters were recorded before and after blood donation:

Selection of healthy blood donors	
Animal signalment	Inclusion criteria
Breed, age, weight, sex and neutered status	<ul style="list-style-type: none"> - Clinical examination - Complete Blood Count and Total Protein - Negative tick-borne disease test
Anesthesia and settings	
<ul style="list-style-type: none"> - Individual adjustment of the anesthesia protocol <ul style="list-style-type: none"> - Dog in right lateral recumbency - Blood donation setup - Monitoring settings (ECG, arterial blood pressure) 	
Study parameters recorded before and after blood donation (around 10 mL/kg)	
Macrocirculatory parameters	Tissue perfusion and microcirculation
<ul style="list-style-type: none"> - Heart rate - Non-invasive blood pressure 	<ul style="list-style-type: none"> - Venous lactate concentration - Sublingual microcirculation (intravital videomicroscopy)

Fig. 1. Study Protocol.

- Heart rate (HR) measured by an electrocardiogram (Mediana Lucon M30 Multi-Paramonitor®; Redmond, Washington, United States) and a pulse oximeter (Mediana Lucon M30 Multi-Paramonitor®; Redmond, Washington, United States).
- Non-invasive blood pressure (SAP: systolic arterial pressure, MAP: mean arterial pressure and DAP: diastolic arterial pressure, mmHg) measured with an oscillometer device, (Mediana Lucon M30 Multi-Paramonitor®; Redmond, Washington, United States). The width of the cuff used was around 40% of the circumference of the hindlimb.
- Shock index (SI) was calculated as follows: $SI = HR / SAP$.

2.5. Blood lactate

The venous lactate concentration was measured by a hand-held device (Accutrend® Plus, Roche Diagnostics Inc.; Basel in Switzerland) using barcode strips. The device used an enzymatic determination and reflectance photometry (length 660 nm) of lactate in a 5 mL blood tube containing heparin. The measures range were 0.8 mmol/L to 22 mmol/L. The value of 0.8 mmol/L was attributed when the lactate value appeared “low” on the device. Venous blood was collected from the cephalic vein before blood donation and from the jugular vein after blood donation. Analyzes were performed within 30 min after blood sampling.

2.6. Sublingual microcirculation evaluation protocol

Sublingual microcirculation was assessed using intravital videomicroscopy with an SDF imaging device (SDF, Microscan, Microvision medical, Amsterdam, The Netherlands). Five to ten videos of 120 frames (4 s) were recorded before and after blood donation in each patient. The second recording took place approximately 15 min after the first recording. All videos were recorded by a trained investigator (MM). The videomicroscope was connected to a computer using a dedicated software (AVA, Version 4.3C, Microscan, Microvision medical, Amsterdam, The Netherlands). A new sterile cap was placed on the videomicroscope for each dog. Before registration, the secretions of the mouth were wiped with gauzes, as well as the optic's cap of the microscope. The recording procedures followed Trzeciak et al. (Trzeciak et al., 2007) recommendations, in accordance to the consensus of experts (Ince et al., 2018). Briefly, the tip of the camera was advanced into the sublingual area. The videomicroscope was brought into contact with the sublingual mucosa until the microcirculation was observed and the capillary flow was partially or completely occluded. It was then retracted from the sublingual mucosal surface until contact with the tissue was lost. Just before the contact was lost, the flow looked like it had no pressure artifacts. Then, the probe was gently advanced again until contact returned allowing observation of the microvessels. Stability, focus, and illumination were assessed by the AVA software. All the videos were recorded at the floor of the mouth, near the lingual frenulum.

2.7. Sublingual microcirculation videos analysis

The quality of the videos was assessed using the Microcirculation Image Quality Score (MIQS) (Massey et al., 2013). Briefly, the quality of each video was evaluated based on 6 criteria: the illumination of the video, the duration, the focus (image sharpness), the content of the video (presence of vessels, absence of artifactual elements such as bubbles of saliva), stability, and the absence of artifacts of compression of the vessels. For each criterion, a score of 0 was assigned if the video was good, a score of 1 if the video was acceptable, and a score of 10 if the video was unacceptable. Videos with a score greater than or equal to 10 were eliminated. Among the remaining videos, four videos by dog and by time-period were selected. These videos were those with the lowest score and the best quality. If several videos had the same lowest score, the selection of the best video was made subjectively by an investigator (MM) who was experienced in the evaluation of sublingual

microcirculation. Thus, the analyzes concerning the microcirculation were performed including 80 selected videos (four videos per dog and per study time).

Microcirculation videos analysis was performed according to the last consensus on the assessment of sublingual microcirculation (Ince et al., 2018). Small vessels were defined as vessels with diameter < 20 µm. The analysis of the image was partly achieved by off-line analysis with a dedicated software (Automated Vascular Analysis - AVA, 4.3; Microscan, Microvision medical, Amsterdam, The Netherlands). Three horizontal and vertical equidistant lines were drawn on the screen by the software (3 × 3 De Backer grid). Then the software detected the vessels, and the following microcirculatory parameters were automatically calculated:

- Density parameters: De Backer score (DB, n/mm) = number of vessels crossing the 3 × 3 De Backer grid (n) / total length of the 3 × 3 De Backer grid (mm). This parameter was calculated for all vessels (DB) and for small vessels (DBsmall).
- Perfusion parameters: Proportion of Perfused Vessels (PPV) = (Perfused De Backer score/De Backer score) * 100 (in %) with Perfused De Backer score = perfused number of crossings / total length of the 3 × 3 De Backer grid (in n/mm). The PPV was calculated for all vessels (PPV) and for small vessels (PPVsmall).

The Microcirculatory Flow Index (MFI), a semi-quantitative measure of flow quality, was determined manually using quadrant-based MFI calculations (Trzeciak et al., 2007). It consisted in the division of each video in four quadrants; then, a score was assigned for each quadrant according to the predominant type of flow. The score assigned was a subjective semi-quantitative flow value. The values used were 0 for no flow, 1 for intermittent flow, 2 for sluggish flow, and 3 for continuous flow. The MFI score was the average of the values of the 4 quadrants.

The heterogeneity index (HI) evaluated the heterogeneity of the flow (Trzeciak et al., 2007). It was also obtained by calculating the difference between the highest quadrant MFI score and the lowest quadrant MFI score divided by the mean MFI.

2.8. Statistical analysis

Considering the difficulty for correctly assessing the distribution of the quantitative variables in this study, all data were presented as median (1st quartile - 3rd quartile). The comparisons before / after blood donation of the variables were performed by computing linear mixed models for each variable (considered as response variable). These models included the time-period (before/after blood donation) as an explanatory variable (fixed effect) and individuals as random effect (response variable - time-period + (1|individual)). For each MIQS criterion, the comparison of the proportions of videos of good quality or of acceptable quality was carried out using a Fisher test. To evaluate the association between the variation of the parameters studied and the volume of blood collected, linear mixed models were computed for each microcirculatory variable (considered as response variable). The models included the volume of blood collected as explanatory variable (fixed effect) and individuals as random effect (microcirculatory parameter ~ blood collected + (1|individual)). The volume of blood collected was 0 mL/kg for all dogs before blood donation. After blood donation, the value mentioned corresponded to the volume of blood collected for each individual. Restricted maximum likelihood (REML) was used to estimate the variance and covariance parameters. Homoscedasticity and random distribution of residuals were checked by plotting residuals against fitted value. Results of the models were presented with the estimation of the regression coefficients (estimate) and their 95% confidence interval (95%CI).

Statistical analysis was performed using R 3.5.2 software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The following packages were used: “ggplot2”, “cowplot”, “lme4”, “lmerTest”. A p-value of

0.05 was considered as level of significance.

3. Results

Median values for all the parameters are presented in Table 1. The results of the linear mixed models computed for the comparison of data before and after blood donation are detailed in Table 2.

3.1. Epidemiological data

Twelve dogs were enrolled in the study. Four dogs were male and only one of them was neutered. The six others were female and three of them were neutered. Breeds were one Australian shepherd, one Teruener belgian shepherd, one Samoyede, one Swiss white shepherd, one Beauceron, one Karelian bear dog and 4 mixed breeds. The median age was 3 (2–3.75) years and the median bodyweight was 28.3 (19.4–31.7) kg.

3.2. Blood donation protocol

Two dogs were at risk of MDR1 mutation (as belonging to a predisposed breed) and received only 0.05 mg/kg of butorphanol. The median dose of alfaxalone administered was 0.9 (0.8–1) mg/kg. Rectal temperature decreased significantly after blood donation (estimate = -0.4, CI95% = [-0.6, -0.1], $P = 0.02$, Table 2).

The median pre-donation hematocrit and the median total proteins were 45 (43–46) % and 67 (63–68) g/L, respectively. The median blood volume collected was 14 (13–15) mL/kg (range: 9 to 16 mL/kg). The median percentage of blood loss from donation was estimated at 16% (range: 10–18%) considering a total blood volume of 90 mL/kg for each dog.

The median duration of the video recording period was 1 min (1–1.75) before blood donation and 1 min (1–1) after blood donation. The median time between the first microcirculation video recorded before blood donation and the last video recorded after blood donation was 19 min (19–21 min).

3.3. Macrocirculatory parameters

An increase in HR was noticed (estimate = 16 bpm, CI95% = [1,31], $P = 0.055$, Table 2) (Fig. 2). Regarding the association between the variation in HR and the quantity of blood collected, a significant association was observed: for each milliliter of blood drawn, there was an increase by 1 bpm in HR (CI95% = [0.2, 2], $P = 0.03$).

Blood collection was associated with a significant increase in SI

Table 1
Comparisons of study parameters before and after blood donation.

	Before blood donation	After blood donation
HR (bpm)	72 (64–80)	96 (80–108)
SAP (mmHg)	118 (110–122)	113 (97–120)
MAP (mmHg)	87 (82–91)	92 (88–94)
DAP (mmHg)	68 (58–72)	69 (64–75)
SI (bpm/mmHg)	0.63 (0.55–0.75)	0.81 (0.71–0.98)
Rectal temperature (°C)	38.35 (38.20–38.70)	38.05 (37.90–38.30)
Lactate (mmol/L)	2.10 (1.70–2.80)	1.10 (0.80–1.70)
DB (n/mm)	10.63 (9.30–12.17)	9.86 (8.50–11.53)
DBsmall (n/mm)	5.42 (4.20–8.34)	5.53 (3.35–8.08)
PPV (%)	85 (81–94)	86 (78–92)
PPVsmall (%)	77 (67–85)	80 (66–86)
MFI (AU)	3.0 (2.5–3.0)	2.9 (2.3–3.0)
HI (AU)	0.0 (0.0–0.4)	0.0 (0.0–0.4)

bpm: beats per minute, DAP: diastolic arterial pressure, DB: De Backer score, HI: heterogeneity index, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, MFI: microvascular flow index, PPV: proportion of perfused vessels, SAP: systolic arterial pressure, SI: shock index, small: vessels with a diameter < 20 μ m. These data are presented as median (1st quartile – 3rd quartile).

Table 2

Results of the linear mixed models computed for the comparisons of study parameters before and after blood donation.

Dependent variable	Explanatory variable: time period (before/after blood donation)		
	Regression coefficient	95%CI of the coefficient	P
HR (bpm)	16	1, 31	0.055
SAP (mmHg)	-6	-16, 5	0.28
MAP (mmHg)	3	-5, 12	0.46
DAP (mmHg)	3	-5, 11	0.44
SI (bpm/mmHg)	0.17	0.02, 0.32	0.04
Rectal temperature (°C)	-0.4	-0.6, -0.1	0.02
Lactate (mmol/L)	-0.85	-1.28, -0.42	0.003
DB (n/mm)	-0.59	-1.39, 0.22	0.15
DBsmall (n/mm)	-0.42	-1.57, 0.73	0.46
PPV (%)	-1	-6, 4	0.66
PPVsmall (%)	2	-5, 8	0.58
MFI (AU)	-0.11	-0.26, 0.05	0.20
HI (AU)	0.03	-0.08, 0.15	0.58

bpm: beats per minute, CI: confidence interval, DAP: diastolic arterial pressure, DB: De Backer score, HI: heterogeneity index, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, MFI: microvascular flow index, PPV: proportion of perfused vessels, SAP: systolic arterial pressure, SI: shock index, small: vessels with a diameter < 20 μ m.

(estimate = 0.17 bpm/mmHg, CI95% = [0.02, 0.32], $P = 0.04$, Table 2). For each milliliter of blood collected, an increase by 0.01 in SI was noticed (CI95% = [0.002, 0.02], $P = 0.02$, Table 4).

There was no statistically significant difference before and after blood donation for the other macrocirculatory parameters. For technical reasons, MAP and DAP were not obtained for 3 dogs before blood donation and for 2 dogs after blood donation. In contrast, no data was missing for SAP.

3.4. Feasibility of sublingual microcirculation evaluation

At least 4 good quality videos were recorded before and after blood donation in 10 out of 12 dogs (83%). Two dogs (17%) were excluded from the study because <4 good quality videos were available for at least one period of the study. For the first dog, 1 good quality video was available before blood donation and 3 good quality videos were available after blood donation. For the second dog excluded, four good quality videos were available before blood donation but only one good quality video was available after blood donation. Thus, ten dogs remained for data analysis.

For the ten dogs retained in the study, the median MIQS was 2 (2–2) before and 2 (2–3) after blood donation with no significant difference ($P = 0.17$). The scores for each MIQS criterion are presented in Table 2.

3.5. Tissue perfusion and sublingual microcirculation

The results of the linear mixed models computed to evaluate the association between the variation of the tissue perfusion parameters (sublingual microcirculation parameters and lactate) and the volume of blood collected are detailed in Table 4.

There was a significant decrease in venous blood lactate after blood donation ($P = 0.003$, Table 2, Fig. 3). Each milliliter of blood collected was associated with a reduction in blood lactate by 0.06 mmol/L (estimate = -0.06 mmol/L, CI95% = [-0.07, -0.04], $P < 0.0001$, Table 4). No statistically significant variation was noticed after blood donation for any sublingual microcirculation parameter (Tables 2 and 4). The results of the linear mixed models did not show any association between sublingual microcirculation and the volume of blood collected (Table 3). Graphically, all the sublingual microcirculation parameters appeared unchanged after blood donation (Fig. 4). Moreover, some inter-

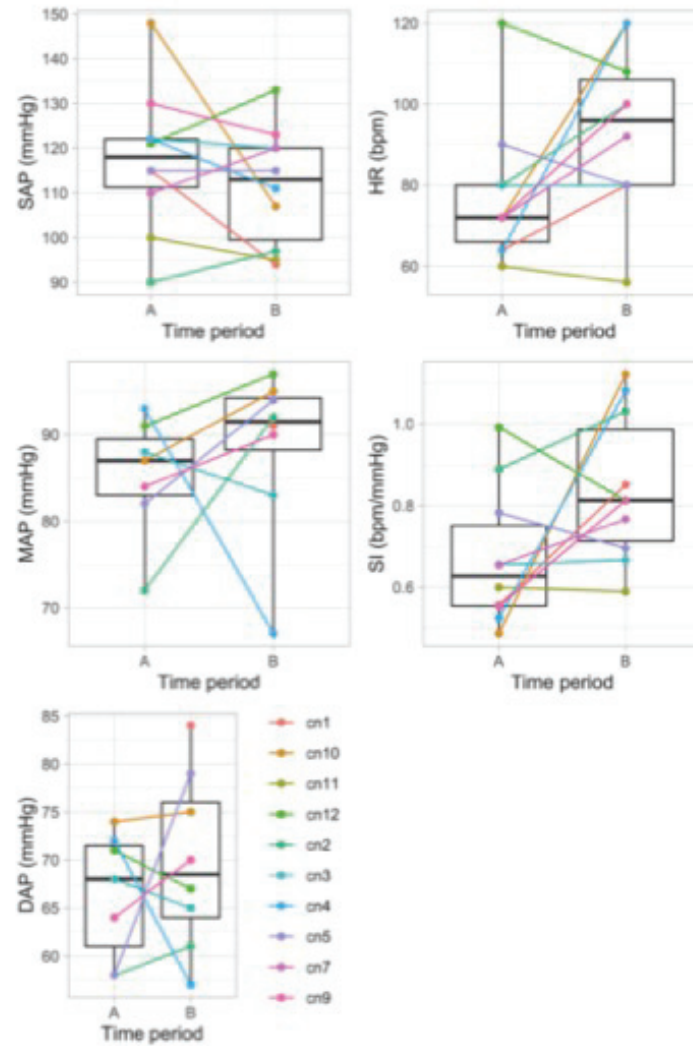


Fig. 2. Evolution of macrocirculatory parameters after blood donation (A: before blood donation, B: after blood donation, bpm: beats per minute, DAP: diastolic arterial pressure, HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure, SAP: systolic arterial pressure, SI: shock index).

individual and intra-individual variability was observed (Fig. 4).

4. Discussion

This study reports the feasibility of sublingual microcirculation assessment using an SDF imaging device in sedated dogs. Indeed, good quality videos were recorded in 83% of the dogs whatever the timing, before and after donating blood. Blood donation was not associated with any significant effect on the different microcirculatory parameters of interest. Unexpectedly, blood donation was associated with a decrease in venous lactate concentration. Considering the low power of our study, only large variations in microcirculatory parameters could have been

detected. It is therefore possible that blood donation causes only microcirculatory variations of low amplitude that could not be detected in the present study design.

Our study shows that the evaluation of the microcirculation in the sublingual region is feasible in sedated dogs. Sedation for blood donation was not performed specifically for the study but is routinely performed in our institution to minimize the dogs' stress, as blood donor are student owned dogs and are not trained and accustomed to this procedure. The level of sedation was kept light, to allow blood sampling and recordings of the microcirculation. All dogs had mildly tilted eyes, persistent palpebral reflex, and occasional movements of the tongue. Good quality videos could be recorded in most cases. For the two dogs

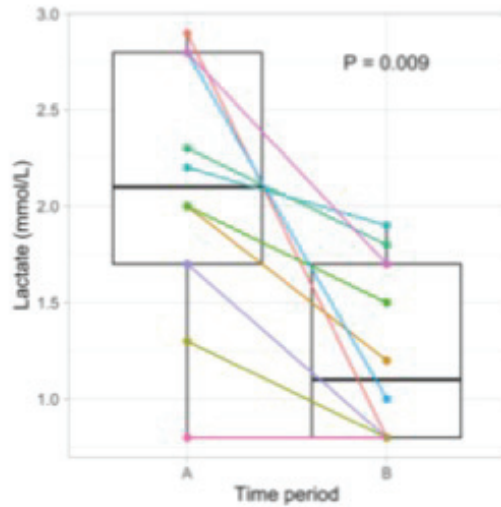


Fig. 3. Comparison of venous lactatemia before (A) and after (B) blood donation.

Table 3
Contingency tables of the scores attributed to each “Microcirculation Image Quality Score” criterion.

		Before blood donation (n = 40)	After blood donation (n = 40)	P
Illumination	Good videos	40	36	0.12
	Acceptable videos	0	4	
Duration	Good videos	0	0	1
	Acceptable videos	40	40	
Focus	Good videos	23	26	0.64
	Acceptable videos	17	14	
Content	Good videos	39	39	1
	Acceptable videos	1	1	
Stability	Good videos	27	20	0.17
	Acceptable videos	13	20	
Pressure	Good videos	34	33	1
	Acceptable videos	6	7	

excluded, the poor quality of the videos was related to movements of the tongue or the mouth, leading to artifacts. As recommended, the poor quality videos were not analyzed (Ince et al., 2018). Two previous studies have reported the occurrence of bias and improper conclusion regarding microcirculation following the analysis of poor-quality videos (Damiani et al., 2017; Magnin et al., 2020). Therefore, it seems that a minimal level of sedation is necessary for the recording of the sublingual microcirculation in dogs, which is a limitation of this technology and preclude its use in daily veterinary practice, except on animals with depressed mentation. To our knowledge there is no description of recording of the sublingual microcirculation on non-sedated or anesthetized animals in the literature.

The evaluation of buccal microcirculation by videomicroscopy has been described successfully in dogs with Orthogonal Polarization Spectral (OPS) imaging and SDF imaging (Gommeren et al., 2014;

Peruski et al., 2014; Silverstein et al., 2009, 2014). In the current study, microcirculation was evaluated with a SDF device, which appears to be superior to the OPS device: both techniques provide similar quantitative data in terms of vessel diameters and red blood cells velocity, but SDF imaging provides images with a higher definition. This technique also has the advantage of low-power LED illumination, which allows battery and/or computer operation and improves the clinical applicability (Goedhart et al., 2007). In addition, this technique is associated with good intraobserver reproducibility in dogs, in particular for the calculation of the MFI, as reported by Peruski et al. (Gommeren et al., 2014; Peruski et al., 2014; Silverstein et al., 2014).

The sublingual area is undoubtedly the most studied (Ince et al., 2018), both in human clinical studies and in animal experimental studies (Klein et al., 2021; Magnin et al., 2020). This localization has the advantage of being easy to perform: the measurement is non-invasive and non-painful. If it requires anesthesia in animals to avoid movement artifacts (Massey et al., 2013), it is possible to perform measurements on conscious human patients (Kanoore Edul et al., 2012). In addition, some authors suggest that the sublingual microcirculation gives a good image of the gut perfusion (Ocak et al., 2016; Verdant et al., 2009), which seems important for the detection of organ dysfunction during shock (Osterbur et al., 2014). This assumption remains a matter of debate and has been questioned by other studies that did not report any correlation between sublingual and gut perfusions (Boerma et al., 2007; Edul et al., 2014; Jacquet-Lagrèze et al., 2015). The current study is the first description of sublingual microcirculation evaluation in dogs. In the previous studies related to microcirculation in dogs and cited above, the videos were obtained with the camera applied on the buccal mucosa, above one canine tooth (Silverstein et al., 2009; Silverstein et al., 2014; Gommeren et al., 2014; Peruski et al., 2014). This region may be of practical benefit when the depth of anesthesia is insufficient to properly assess sublingual area. Moreover, to our knowledge, no study has evaluated the clinical relevance of the buccal mucosa and its relationship with the gut microcirculation.

Blood donation was associated with significant increase in HR and SI (Tables 2, 4, Fig. 2). Such an increase in HR was expected after blood donation, following activation of compensatory mechanisms secondary to blood loss (Gupta et al., 1966). In a study performed on blood donor dogs, McGowan et al. reported a significant increase in heart rate associated with blood collection (McGowan et al., 2017). The increase in SI was probably related to the increase in HR; in some dogs, it could also be related to a reduction of SAP (Fig. 2). This result is in accordance with those reported by McGowan et al. (McGowan et al., 2017).

In the current study, lactates were significantly lower after blood donation. This result is unexpected and has not been reported by McGowan et al. (McGowan et al., 2017), who observed a minor but statistically significant increase in lactatemia after blood donation (mean value of 1.9 ± 0.8 mmol/L after versus 1.7 ± 0.7 mmol/L before blood donation). However, the volume of blood collected in our study was slightly lower than in McGowan’s study (median: 18%, range: 12–21%) and lactate values remained within the normal reference range.

Several hypotheses can explain the decrease in blood lactate observed in our study. The sedation may have promoted a reduction in tissue metabolic demand. In a study performed on 6 dogs, Hampton et al. reported a reduction of the oxygen extraction ratio associated after induction of anesthesia with alfaxalone (Hampton et al., 2019), which could be a sign of a decrease in metabolic needs associated with decrease in brain and muscular activity, reduction of work of breathing and decrease in body temperature (Dunn et al., 2016). This drop in metabolic demand seems possible, especially since some dogs had relatively high lactatemia before blood donation (>50% of the dogs had lactatemia >2 mmol/L and for 3 dogs, the value was >2.5 mmol/L, Fig. 3). This high lactatemia is most probably due to stress or previous exercise: one of the dogs was very anxious (major polypnea, high heart rate and slight hyperthermia) and most of the dogs had free walk prior to blood

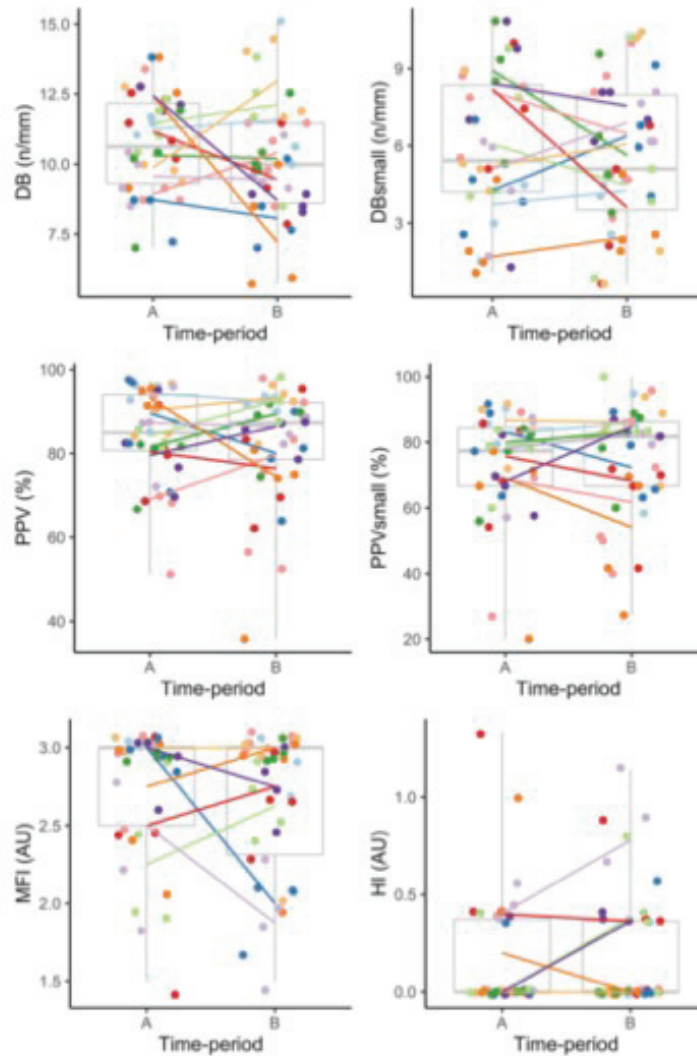


Fig. 4. Evolution of sublingual microcirculation parameters after blood donation (A: before blood donation, B: after blood donation, AU: arbitrary units, DB: De Backer score, HI: heterogeneity index, MFI: microvascular flow index, PPV: proportion of perfused vessels, small: vessels with a diameter < 20 μ m).

donation.

Alternatively, the significant drop in lactatemia observed could be related to the change in the sample site: lactatemia was measured pre-donation from blood obtained from the cephalic vein and from the jugular vein post-donation. In dogs, the lactate concentration has been reported to be slightly higher when blood was collected from the cephalic vein in comparison with the jugular vein, but this difference was not statistically significant (Hughes et al., 1999). However, studies in cats (Sachs et al., 2017; Redavid et al., 2012) and humans (Velissaris et al., 2019) did not reveal any difference in lactate concentration between cephalic venous blood and in jugular venous blood.

Finally, the decrease in blood lactate may be attributed to the

hemodilution following the physiologic replacement of subtracted blood volume. This plasmatic volume restoration occurs rapidly by interstitial water redistribution and, by the activation of compensatory mechanisms (renin-angiotensin-aldosterone system activation) (Carey, 1973; Zweifach, 1974). In an experimental study performed in anesthetized dogs, the refilling rate was about 4.5 mL/kg/min directly after hemorrhage (Carey, 1973). This phenomenon has also been described in humans after blood donation: Janetzko et al. report that immediately after blood donation, about half of the blood volume collected was compensated by the transfer of extravascular fluid to the vascular sector (Janetzko et al., 2001). This transfer was manifested by hemodilution (lower plasma viscosity, lower hematocrit, and lower plasma protein concentration).

Table 4
Association between perfusion parameters and the volume drawn during blood donation.

Dependent variable	Explanatory variable: the volume of blood collected (mL/kg)		
	Regression coefficient	95%CI of the coefficient	P
HR (bpm)	1	0.3, 2	0.03
SAP (mmHg)	-6	-16, 5	0.28
MAP (mmHg)	3	NC	0.46
DAP (mmHg)	3	NC	0.44
SI (bpm/mmHg)	0.01	0.002, 0.02	0.02
Lactate (mmol/L)	-0.06	-0.07, -0.04	< 0.0001
DB (n/mm)	-0.05	-0.10, 0.01	0.10
DBsmall (n/mm)	-0.01	-0.10, 0.07	0.74
PPV (%)	-0.14	-0.48, 0.19	0.41
PPVsmall (%)	0.05	-0.40, 0.50	0.83
MFI (AU)	-0.01	-0.02, 0.00	0.09
HI (AU)	0.00	-0.01, 0.01	0.50

AU: arbitrary unit, CI: confidence interval, DB: De Backer score, HI: heterogeneity index, MFI: microvascular flow index, n: number of vessels, NC: not calculated, PPV: proportion of perfused vessels, SI: shock index, small: vessels with a diameter < 20 μ m.

Blood lactate was not studied in this study. Unfortunately, we did not measure the concentration of plasma proteins before and after blood donation and could not confirm this hypothesis.

Regarding sublingual microcirculation, no parameter in our study was affected by blood donation. As this study is the first to assess the impact of blood donation on sublingual microcirculation in dogs, there is little information in the literature about the impact of blood donation on microcirculation, whatever the species. A study performed in elderly people reported similar results. In this study, blood donation had no impact on skin microcirculation measured by laser doppler flowmetry on a finger-tip and on the anterior thorax (Janetzko et al., 2001).

Several explanations may be proposed regarding the lack of effect of blood donation on the sublingual microcirculation. It is likely that the volume of blood collected was too low to influence microcirculation: compensatory mechanisms of hypovolemia could help maintain stable microcirculatory perfusion, by water transfer from the extravascular sector, as observed in humans (Janetzko et al., 2001). The impact of blood loss on the sublingual microcirculation appears to be proportional to the quantity of blood loss. In humans, in a model of progressive hemorrhage, the sublingual microcirculation was significantly impacted after a volume of blood collected greater than in our study. In this study, for losses equivalent to those of our study, a slight decrease in capillary functional density was observed but lactatemia remained stable (Ward et al., 2010). Indeed, the effect of hemorrhagic shock on microcirculatory blood flow has been investigated in several animal studies. Mazzoni et al. observed a 56% reduction in muscle blood flow after a 40% blood volume loss in rabbits (Mazzoni et al., 1994). Another study reported that organ ischemia could be detected in pigs during hemorrhagic shock after a median blood loss about 40% of the estimated total blood volume (Kvarstein et al., 2003). Peruski et al. described an alteration of the buccal mucosa microcirculation evaluated by SDF imaging during hemorrhagic shock in dogs but the volume of blood loss was much greater than the volume collected for a blood donation (about 50 mL/kg body weight of blood loss) (Peruski et al., 2014).

It is also possible that SDF is not the best method to highlight the effects of blood donation on microcirculation. However, Janetzko et al. did not report any impact of blood sampling on cutaneous microcirculation in humans when another technique was used (laser doppler flowmetry) (Janetzko et al., 2001). Finally, given the number of dogs studied, our study was underpowered and thus only large variations in the sublingual microcirculation could be identified.

We acknowledge several limitations for the present study, in particular the small sample size. This reduces the statistical power and limits the possibility of highlighting a significant difference by statistical

analysis. Nevertheless, it can be seen from the graphs that none of the dog showed a biologically significant reduction in any of the microcirculatory parameters.

In addition, the dog population studied was heterogeneous with different breeds, size and sex included. It is possible that this heterogeneity had an impact on the physiological parameters studied. For example, age, weight, and breed of dogs may have an influence on heart rate. Nevertheless, these parameters seem to explain only a small proportion of the total variability observed (Jezzelli et al., 2013). Such variability was also described for microcirculation in cats: Yozova et al. showed an association between some microcirculation parameters and body weight. They also described differences between microcirculation parameters between non-spayed and spayed females (Yozova et al., 2021). However, in dogs, a study failed to identify correlations between microvascular parameters and age and body weight (Mullen et al., 2020). It would have been interesting to evaluate the impact of these characteristics on the physiological parameters in our study, by performing a multivariable analysis (by including these parameters as adjustment variables in the models produced). Unfortunately, the small number of data collected did not allow this analysis. Since the effects of these characteristics could not be analyzed, the effect sizes of blood donation estimated by the models must be analyzed with caution, as they were calculated in a heterogeneous population.

Another limitation of our study is the chosen site for microcirculation evaluation: it is possible that the sublingual microcirculation is not representative of the entire microcirculation and could be preserved in this context of modest blood subtraction unlike other areas. Nevertheless, this site is the one recommended for SDF imaging (Ince et al., 2018; Trzeciak et al., 2007). Recording the microcirculation at exactly the same location in the sublingual region is difficult to achieve in practice, even on an animal under general anesthesia. Keeping the video microscope in the mouth to register microcirculatory parameters at the same location throughout the recording time is unfortunately not achievable in clinical practice, it can induce an increase in salivation which tends to cause the lens to slip. In our case, the animals were sedated and could sometimes make small movements of the tongue, making fixation of the device and continuous registration impossible over the study period (19 min).

Finally, other microcirculatory parameters were not measured in this study (for example those calculated by the Glycocheck like the perfused boundary region (Mullen et al., 2020; Yozova et al., 2021), which could be modified following blood donation. It would have been interesting to study them, unfortunately we did not have this device available. The microcirculation parameters selected in our study were based on current recommendations for the analysis of sublingual microcirculation (Ince et al., 2018). The consensus recommends, in a context of hemorrhage (which is quite similar to blood donation), to use at least the combination of PPV + DBs parameters, or MFI + TVD (total vessel density). We have completed the minimum set of necessary parameters since we have performed the PPV, the DBs, the MFI and the HI. In addition, the parameters that we used are those frequently encountered in human or experimental studies (De Backer et al., 2013; Magnin et al., 2020; Massey et al., 2018; Morelli et al., 2010, 2013). In particular, PPV and MFI have already been calculated in dogs (Peruski et al., 2014; Peruski and Cooper, 2011). The DBs and the PPV were calculated using the AVA software, which corresponds to one of the methods recommended by the consensus. On the other hand, the latest consensus does not recommend the use of the Glycocheck software, which has been used in other studies than ours.

In conclusion, evaluation of the sublingual microcirculation with SDF is feasible in sedated dogs. No tissue perfusion or sublingual microcirculation disorders were observed after blood donation in our study. However, the study was underpowered to show mild variations of the sublingual microcirculation. Thereby, this result needs to be confirmed in a larger population of dogs.

Source of support

This work was supported by VetAgro Sup - Veterinary Campus of Lyon, University of Lyon, France.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Boerma, E.C., van der Voort, P.H.J., Sprink, P.E., Ince, C., 2007. Relationship between sublingual and intestinal microcirculatory perfusion in patients with abdominal sepsis*. *Crit. Care Med.* 35, 1055–1060. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0b00259e2789927f9>.
- Cambourazac, M., Guy-Thellot, I., Vialé, A., Boivinseau, C., Potuzat-Nevoret, C., Barbichon, A., 2018. Sonographic assessment of volemia: development and validation of a new method in dogs: sonographic assessment of volemia in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 59, 174–182. <https://doi.org/10.1111/jvap.12759>.
- Carey, J.S., 1973. Physiological hemostasis: interrelationships between hemodynamics and blood volume after acute blood loss. *Ann. Surg.* 178, 87–94.
- Damiani, E., Ince, C., Scrorella, C., Domizi, R., Carasiti, A., Mininno, N., Pierantozzi, S., Adrario, E., Romano, R., Pelola, P., Donati, A., 2017. Impact of microcirculatory video quality on the evaluation of sublingual microcirculation in critically ill patients. *J. Clin. Monit. Comput.* 31, 981–988. <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9924-7>.
- De Backer, D., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Favory, R., Creteur, J., Vincent, J.-L., 2010. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med.* 36, 1813–1825. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>.
- De Backer, D., Donadello, K., Sakr, Y., Ospina-Tascon, G., Salgado, D., Scolletta, S., Vincent, J.-L., 2013. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome*. *Crit. Care Med.* 41, 791. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3182742e8b>.
- dos Santos, D.M., Quintans, J.S.S., Quintans-Junior, L.J., Santana-Filho, V.J., da Cunha, C.L.P., Menezes, L.A.C., Santos, M.R.V., 2019. Associação entre perfusão periférica, microcirculação e mortalidade em sepse: uma revisão sistemática [Association between peripheral perfusion, microcirculation and mortality in sepsis: a systematic review]. *Braz. J. Anesthesiol.* 69, 605–621. <https://doi.org/10.1016/j.bjan.2019.09.007>.
- Dunn, J.-O., Mythen, M., Grocott, M., 2016. Physiology of oxygen transport. *BJA Educ.* 16, 341–348. <https://doi.org/10.1093/bjaaed/mkw012>.
- Edul, V.S.K., Ince, C., Naviero, N., Previgliano, L., Riiso-Vazquez, A., Rubatto, P.N., Dubin, A., 2014. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann. Intensive Care* 4, 39. <https://doi.org/10.1186/s13615-014-0039-3>.
- Goedhaert, P.T., Khalilzadeh, M., Bezemer, H., Merza, J., Ince, C., 2007. Sidestream dark field (SDF) imaging: a novel stroboscopic LED ring-based imaging modality for clinical assessment of the microcirculation. *Opt. Express*, OE 15, 15101–15114. <https://doi.org/10.1364/oe.15.015101>.
- Gommers, K., Allerton, F.J., Morin, E., Reynaud, A., Peeters, D., Silverstein, D.C., 2014. Evaluation of a rapid bedside scoring system for microcirculation videos acquired from dogs: rapid approach for evaluation of microcirculation in dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 24, 554–561. <https://doi.org/10.1111/vcc.12212>.
- Gupta, P., Henry, J., Sinclair, R., Von Baumgarten, R., 1966. Responses of atrial and aortic baroreceptors to normotensive hemorrhage and to transfusion. *Am. J. Physiol. Legacy Content* 211, 1429–1437. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1966.211.6.1429>.
- Hampton, C.E., Riebold, T.W., Mandsager, R.E., 2019. Recovery characteristics of dogs following anesthesia induced with tiletamine-zolazepam, alfaxalone, ketamine-diazepam, or propofol and maintained with isoflurane. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 254, 1421–1426. <https://doi.org/10.2460/javma.254.12.1421>.
- Heznel, M.J., Dennis, S.G., Humm, K., Agee, L., Boswood, A., 2013. Relationships between heart rate and age, bodyweight and breed in 10,849 dogs. *J. Small Anim. Pract.* 54, 318–324. <https://doi.org/10.1111/jvap.12079>.
- Hughes, D., Rozanski, E.R., Shofer, F.S., Laster, L.L., Drobatz, K.J., 1999. Effect of sampling site, repeated sampling, pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *Am. J. Vet. Res.* 60, 521–524.
- Ince, C., 2015. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit. Care* 19 (Suppl. 3), S8. <https://doi.org/10.1186/cc14726>.
- Ince, C., Boerma, E.C., Cecconi, M., De Backer, D., Shapiro, N.I., Duranton, J., Pinsky, M.R., Artigas, A., Teboul, J.-L., Reiss, I.K.M., Aldecoa, C., Hutchings, S.D., Donati, A., Maggiorini, M., Taccone, F.S., Hernandez, G., Puyen, D., Tibboel, D., Martin, D.S., Zarbock, A., Monnet, X., Dubin, A., Bakker, J., Vincent, J.-L., Scheeren, T.W.J., 2018. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European society of intensive care medicine. *Intensive Care Med.* 44, 281–299. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5070-7>.
- Jacques-Lagrange, M., Allaouchiche, B., Restagno, D., Faquet, C., Ayoub, J.-Y., Etienne, J., Vandenesch, F., Duoualder, O., Bonnet, J.-M., Junot, S., 2015. Gut and sublingual microvascular effect of esmolol during septic shock in a porcine model. *Crit. Care* 19. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0960-3>.
- Janetzko, K., Klöter, H., Kirchner, H., Klott, K.-F., 2001. The effect of moderate hypovolemia on microcirculation in healthy older blood donors. *Anaesthesia* 56, 103–107. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2001.01797.x>.
- Kanoore Edal, V.S., Enrico, C., Laviolle, B., Riiso Vazquez, A., Ince, C., Dubin, A., 2012. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock*. *Crit. Care Med.* 40, 1443–1448. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31823da59f>.
- Klein, T., Grandmougin, D., Liu, Y., Orłowski, S., Albuissin, E., Tran, N., Levy, B., 2021. Comparison of Vasopressin versus Norepinephrine in a Pig Model of Refractory Cardiogenic Shock Complicated by Cardiac Arrest and Resuscitated with Venous-Arterial ECMO. *Shock Publish Ahead of Print*. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001747>.
- Kvarnstein, G., Mirtaheri, P., Tennessen, T.I., 2003. Detection of organ ischemia during hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 47, 675–686. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00134.x>.
- Magnin, M., Foulon, E., Lurier, T., Allaouchiche, B., Bonnet-Garin, J.-M., Junot, S., 2020. Evaluation of microcirculation by sidestream dark field imaging: impact of hemodynamic status on the occurrence of pressure artifacts – a pilot study. *Microvasc. Res.* 131, 104025. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104025>.
- Marshall, K.A., Thomovsky, E.J., Brooks, A.C., Johnson, P.A., Lim, C.K., Herg, H.G., 2018. Ultrasound measurements of the caudal vena cava before and after blood donation in 9 greyhound dogs. *Can. Vet. J.* 99, 973–980.
- Massey, M.J., LaRochelle, E., Najro, G., Karmacharia, A., Arnold, R., Trzeciak, S., Angus, D.C., Shapiro, N.I., 2013. The microcirculation image quality score: development and preliminary evaluation of a proposed approach to grading quality of image acquisition for bedside videomicroscopy. *J. Crit. Care* 28, 913–917. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2013.06.015>.
- Massey, M.J., Hoa, P.C., Filbin, M., Wang, H., Ngo, L., Huang, D.T., Aird, W.C., Novack, V., Trzeciak, S., Yealy, D.M., Kellum, J.A., Angus, D.C., Shapiro, N.I., Angus, D.C., Barnato, A.E., Eaton, T.L., Gimbel, E., Huang, D.T., Keener, C., Kellum, J.A., Landis, K., Pike, F., Stapleton, D.K., Weissfeld, L.A., Willochell, M., Wofford, K.A., Yealy, D.M., Kulstad, E., Watts, H., Venkat, A., Hou, P.C., Messaro, A., Pamar, S., Limkang, A.T., Brewer, K., Delbridge, T.R., Mainhart, A., Chawla, L.S., Miner, J.R., Allen, T.L., Grissom, C.K., Swadron, S., Conrad, S.A., Carlson, R., LoVecchio, F., Bajwa, E.K., Filbin, M.R., Parry, B.A., Ellender, T.J., Sama, A.E., Fine, J., Nafeei, S., Terndrup, T., Wojnar, M., Pearl, R.G., Wilber, S.T., Siner, R., Orban, D.J., Wilson, J.W., Ulfberg, J.W., Albertson, T., Panacek, E.A., Parikh, S., Gurn, S.R., Bittenberger, J.S., Wada, R.J., Edwards, A.R., Kelly, M., Wang, H.E., Holmes, T.M., McCurdy, M.T., Weinert, C., Harris, E.S., Self, W.H., Dubinski, D., Phillips, C.A., Miguels, R.M., for the ProCESS investigators, 2018. Microcirculatory perfusion disturbances in septic shock: results from the process trial. *Crit. Care* 22, 308. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2240-5>.
- Mazzeoni, M.C., Warmke, K.C., Arfors, K.E., Skalak, T.C., 1994. Capillary hemodynamics in hemorrhagic shock and reperfusion: in vivo and model analysis. *Am. J. Phys. Heart Circ. Phys.* 267, H1928–H1935. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1994.267.5.H1928>.
- McGowan, E.E., Marrayott, K., Drobatz, K.J., Reineke, E.L., 2017. Evaluation of the use of shock index in identifying acute blood loss in healthy blood donor dogs: shock index in identifying acute blood loss in healthy blood donor dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 27, 524–531. <https://doi.org/10.1111/vcc.12640>.
- Morelli, A., Donati, A., Ertmer, C., Rehberg, S., Lange, M., Orecchioni, A., Cecchini, V., Landoni, G., Pelola, P., Pietropaoli, P., Van Aken, H., Teboul, J.-L., Ince, C., Westphal, M., 2010. Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit. Care* 14, R232. <https://doi.org/10.1186/cc9387>.
- Morelli, A., Donati, A., Ertmer, C., Rehberg, S., Kampmeier, T., Orecchioni, A., D'Egidio, A., Cecchini, V., Landoni, G., Pietropaoli, P., Westphal, M., Venditti, M., Mebazaa, A., Singer, M., 2013. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit. Care Med.* 41, 2162–2168. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31828a6784>.
- Mullen, K.M., Regier, P.J., Londoño, L.A., Millar, K., Groover, J., 2020. Evaluation of jejunal microvasculature of healthy anesthetized dogs with sidestream dark field video microscopy. *Am. J. Vet. Res.* 81, 888–893. <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.11.888>.
- Ocak, I., Kara, A., Ince, C., 2016. Monitoring microcirculation. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 30, 407–418. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2016.10.008>.
- Osterbur, K., Mann, F.A., Rurok, K., DeClue, A., 2014. Multiple organ dysfunction syndrome in humans and animals. *J. Vet. Intern. Med.* 28, 1141–1151. <https://doi.org/10.1111/jvim.12364>.
- Peruski, A.M., Cooper, E.S., 2011. Assessment of microcirculatory changes by use of sidestream dark field microscopy during hemorrhagic shock in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 72, 438–445. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.4.438>.
- Peruski, A.M., Cooper, E.S., Butler, A.L., 2014. Microcirculatory effects of a hyperviscous hemoglobin-based solution administered intravenously in dogs with experimentally induced hemorrhagic shock. *Am. J. Vet. Res.* 75, 77–84. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.1.77>.
- Redavid, L.A., Sharp, C.R., Mitchell, M.A., Berkel, N.F., 2012. Plasma lactate measurements in healthy cats: plasma lactate in healthy cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 22, 580–587. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2012.00801.x>.
- Sachs, E.K.J., Julius, T.M., Claypool, S.-P.A., Clare, M.C., 2017. Comparison of cephalic and jugular plasma lactate concentrations in sick cats: a pilot study: cephalic and jugular lactate in sick cats. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 27, 193–197. <https://doi.org/10.1111/vcc.12582>.
- Silverstein, D.C., Pruetz-Saratan II, A., Drobatz, K.J., 2009. Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization

- spectral imaging: microvascular perfusion measurements in normal dogs. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 19, 579–587. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00488.x>.
- Silverstein, D.C., Cozzi, E.M., Hopkins, A.S., Koefe, T.J., 2014. Microcirculatory effects of intravenous fluid administration in anesthetized dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Am. J. Vet. Res.* 75, 809–817. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.9.809>.
- Tachon, G., Harrois, A., Tanaka, S., Kato, H., Huet, O., Pottelcher, J., Vicaut, E., Duranseau, J., 2014. Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock*. *Crit. Care Med.* 42, 1433–1441. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000222>.
- Trzeciak, S., Dellinger, R.P., Parrillo, J.E., Guaglielmi, M., Bajaj, J., Abate, N.L., Arnold, R. C., Colilla, S., Zanotti, S., Hollenberg, S.M., 2007. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann. Emerg. Med.* 49, 88–98.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.08.021>.
- Velissaris, D., Kamenouzos, V., Pantazis, N.D., Kyriakopoulou, O., Gogos, C., Karanikolas, M., 2019. Relation between central venous, peripheral venous and arterial lactate levels in patients with Sepsis in the emergency department. *J. Clin. Med. Res.* 11, 629–634. <https://doi.org/10.14740/jocmr3897>.
- Verdot, C.L., De Backer, D., Bruha, A., Clausi, C.M., Su, F., Wang, Z., Rodriguez, H., Pries, A.R., Vincent, J.L., 2009. Evaluation of sublingual and gut mucosal microcirculation in sepsis: a quantitative analysis*. *Crit. Care Med.* 37, 2875–2881. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181b029c1>.
- Ward, K.R., Tiba, M.H., Ryan, K.L., Torres Filho, I.P., Rickards, C.A., Witten, T., Solter, B. R., Ludwig, D.A., Convertino, V.A., 2010. Oxygen transport characterization of a human model of progressive hemorrhage. *Resuscitation* 81, 987–993. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.03.027>.
- Yagi, K., 2016. Chapter 14: canine blood collection. In: *Manual of Veterinary Transfusion Medicine and Blood Banking*. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, USA, pp. 199–211.
- Yozuva, I.D., Londoño, L.A., Miller, K.K., Sano, H., Weidgraff, K., Thomson, N.A., Munday, J.S., 2021. Rapid patient-side evaluation of endothelial Glycocalyx thickness in healthy sedated cats using GlycoCheck® software. *Front. Vet. Sci.* 8, 727063. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.727063>.
- Zweifach, B.W., 1974. Mechanisms of blood flow and fluid exchange in microvessel hemorrhagic hypotension model. *Anesthesiology* 41, 157–168. <https://doi.org/10.1097/00002642-197408000-00005>.

II. Annexe 2

1 **Original investigation**

2 **ESTABLISHMENT OF REFERENCE INTERVALS FOR CAUDAL VENA CAVA-TO-**
3 **AORTA RATIO MEASURED ULTRASONOGRAPHICALLY IN HEALTHY NON-**
4 **SEDATED DOGS**

5

6 ANTHONY BARTHÉLEMY, ^{a,c} JULIE COMBET-CURT, ^{a,c} ADRIEN DUPANLOUP, ^a
7 BÉRENGÈRE GILLET, ^a MAXIME CAMBOURNAC, ^b JEANNE-MARIE BONNET-
8 GARIN, ^c ISABELLE GOY-THOLLOT, ^a CÉLINE POUZOT-NEVORET ^{a,c}

9

10 ^a Intensive Care Unit (SIAMU), Université de Lyon, VetAgro Sup, APCSe, F-69280, Marcy
11 l'Etoile, France

12 ^b Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Vétérinaire Frégis, F-94110, Arcueil, France

13 ^c Université de Lyon, VetAgro Sup, APCSe, Marcy l'Etoile F-69280, France

14

15 * Corresponding author: Julie Combet-Curt, Intensive Care Unit (SIAMU), VetAgro Sup,
16 Campus Vétérinaire de Lyon, 1 avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Etoile, France.

17 Mail to:julie.combet-curt@vetagro-sup.fr

18

19 **Key words:** Canine; Intravascular volume; Hemodynamic; Ultrasound

20

21 **Conflict of interest disclosure:** The authors declare no conflict of interest.

22

23 **EQUATOR network disclosure:** No EQUATOR network was used in this study.

24

25 **Previous presentation disclosure:** Preliminary results were presented as a poster at the 17th
26 Congress of European Veterinary Emergency and Critical Care, Venice, Italy, 21–23 June 2018

27

28 **Abbreviation list**

29 Ao: aortic diameter

30 CVC: caudal vena cava diameter

31 CVC:Ao ratio: caudal vena cava-to-aorta ratio

32 US: ultrasonographic

33 RI: reference interval

34 APOCUS, Abdominal Point of Care Ultrasound

35 **Abstract**

36 The ultrasonographic assessment of the caudal vena cava-to-aorta ratio (CVC:Ao) appears as a
37 promising method for early recognition of alterations of intravascular volume status in
38 veterinary medicine. The objectives of this study were to establish the reference intervals of the
39 CVC:Ao ratio with ultrasound in non-sedated healthy dogs. Objectives were to determine the
40 influence of the respiratory cycle, and to evaluate correlations between the ultrasonographic
41 measurements, and the signalment and the physical exam findings. Ultrasonographic
42 measurements of Ao and CVC diameters were successfully obtained for all sixty dogs included.
43 No significant difference in the measurements of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio
44 was observed between inspiration and expiration ($P = 0.373$, $P = 0.318$, and $P = 0.537$,
45 respectively). The reference interval for CVC:Ao ratio [95% CI], generated from US
46 measurements performed at any moment of the respiratory cycle was defined as 0.93 [0.91-
47 0.95] -1.32 [1.30-1.34]. The CVC:Ao ratio was significantly negatively correlated with age (r
48 = -0.341, $P = 0.008$) and positively correlated respiratory rate ($r = 0.423$, $P < 0.001$) but not
49 with heart rate ($P = 0.573$), and arterial systolic blood pressure ($P = 0.166$). There was no
50 significant difference in repeated measures for each operator and between operators. The
51 ultrasonographic measurement of the CVC:Ao ratio appears as a simple, repeatable, and
52 operator-independent method with the ultrasonographic protocol described in the current study.
53 With the reference interval described in the present study in healthy non sedated dogs, further
54 studies should evaluate the utility of this simple method in assessing and monitoring volume
55 status in hypo- and hypervolemic dogs.

56 **Introduction**

57 Animals admitted to veterinary intensive care unit are often hemodynamically unstable
58 (or at risk of becoming unstable) owing to hypovolemia, cardiac dysfunction, or alterations of
59 vasomotor function. Hemodynamic monitoring is a crucial component of intensive care
60 medicine, as it allows early identification and treatment of hypovolemia, one of the cornerstones
61 for successful resuscitation. With the goal of providing information on the volemic status, the
62 ultrasonographic (US) measurement of the diameters of the caudal vena cava (CVC) and aorta
63 (Ao) to calculate the CVC:Ao ratio has gained popularity in human and veterinary medicine.

64
65 In pediatric human patients, where patient size is variable such as veterinarians' patients,
66 the CVC:Ao ratio has been validated as a useful tool for the non-invasive bedside and serial
67 assessment of intravascular volume status [1]. To date, several US measurement protocols [2-
68 6] of the CVC:Ao ratio have been described in veterinary medicine. Some of these studies have
69 performed US measurements before and after different modalities of volume depletion, either
70 blood donation [2], or furosemide administration [3]. The use of this ratio appears promising
71 for early recognition of hypovolemia after blood losses caused by blood donation in healthy
72 dog donors [2] or after furosemide administration in healthy Beagles [3]. While those results
73 appeared promising, they compared before and after measurements. When admitting critically
74 ill animals, only admission measurement is available unlike the studies referenced before [2,
75 3].

76 Also, in different studies dogs were either anesthetized and mechanically ventilated
77 [4,5], or awake [2, 3, 6] which could lead to differences in venous return and CVC diameters.
78 Amongst previously published techniques, measurements of CVC were performed at different
79 locations. For these reasons, it remains difficult to compare results between different US
80 protocols. Only one study aimed to determine reference interval but only for the CVC in healthy
81 dogs [6].

82 Having reference interval for US measurements could be a first step to better assess
83 volume status upon admission of these patients. As described with previous protocols, in the
84 emergency setting, a US measurement protocol should be simple, fast, repeatable, operator-
85 independent, and feasible on any type of ultrasound system. Moreover, determining reference
86 intervals would be necessary to extend the application of such protocols in a clinical setting.

87 The first objective of the current study was to establish the reference intervals of US
88 measurement of the CVC:Ao ratio in non-sedated healthy dogs based on a previously described
89 US protocol [2]. The second objective was to determine the influence of the respiratory cycle
90 (inspiration *versus* expiration) on these US measurements. Finally, we aimed to investigate
91 correlations between Ao and CVC diameters, CVC:Ao ratio, and the signalment (age, sex and
92 body weight) or the physical parameters (heart rate, respiratory rate, and arterial systolic blood
93 pressure). We hypothesized that 1) the values of the US measurements are not different between
94 inspiration and expiration, and 2) no correlation would be found between the values of CVC:Ao
95 ratio and the signalment and the physical parameters.

96
97 **Methods**

98 Institutional ethical approval was obtained before the start of the study (approval
99 number 1736).

100

101 *Population*

102 This study was a prospective study recruiting healthy staff- or student-owned dogs
103 between October 2017 and June 2018. The dogs were considered healthy based on a normal
104 physical examination and a history without any medical or surgical condition susceptible to
105 affect the current intravascular volume. The dogs were excluded from the study if physical signs
106 suggestive of hypovolemia (i.e., pale mucous membranes, prolonged capillary refill time, weak
107 or absent femoral pulse, cold extremities, or altered mental status) or hypervolemia (acute
108 weight gain, jugular retrograde pulse, peripheral edema, or increased skin elasticity) were
109 present. Increased heart rate, if present as a sole finding on physical exam, was not considered
110 for exclusion because the main causes of tachycardia for those dogs were either stress, fear,
111 anxiety, or excitement.

112

113 *Ultrasonographic protocol*

114 The following protocol was used for the different parts of the study. Dogs were
115 positioned and held in right lateral recumbency by the owner. All US measurements were
116 performed without sedation with the same device (X-Porte Vet, FUJIFILM Sonosite Inc.) using
117 a 5 to 8 MHz convex transducer. The US protocol used was detailed elsewhere [2]. Briefly,
118 alcohol was applied on the area over the left kidney. The left kidney was identified on the
119 spleno-renal view derived from the APOCUS procedure (Figures 1A and 1B) [7]. The probe
120 was moved caudally and then fanned dorsally to allow identification of the CVC and Ao, with
121 the caudal part of the left kidney in the same field (Figure 1C). The probe was rotated 90°
122 clockwise to obtain a transverse view of the CVC and Ao, with visual assessment of the best
123 circular cross sections of both vessels (Figure 1D). Two perpendicular diameters of each vessel
124 were immediately measured in B-mode on a frozen image vessels to calculate the mean
125 diameter of each vessel as recommended by the American College of Emergency Physicians
126 [8]. (Figure 2). The mean diameter of each vessel was then calculated as follows: mean diameter
127 = (diameter 1 + diameter 2):2. Only the mean diameter of each vessel was considered for the
128 analysis of the results.

129 All measurements were obtained by two operators (AD and BG, 4th year students of
130 Veterinary School), who underwent an initial two-hour training course for Ao and CVC
131 identification and for CVC:Ao ratio measurements by 2 experienced emergency clinicians with
132 several years of point of care ultrasonography practice (AB and MC).

133

134 *Study design*

135 Each dog was admitted in a consultation room of the intensive care unit (SIAMU) of
136 VetAgro Sup, Campus Vétérinaire de Lyon. The study was divided into 2 parts. The preliminary
137 study was conducted to evaluate the influence of the respiratory cycle (inspiration *versus*
138 expiration) on the US measurements. The main study was conducted to establish reference
139 intervals of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio.

140 • *Preliminary study*

141 After completion of the complete physical examination, US measurements were
142 performed as described earlier in the ultrasonographic protocol. In this part of the study, each
143 vessel was measured twice (once at inspiration and once at expiration) by the same operator

144 (AD). The precise moment chosen to freeze the US image was given by the owner who was
145 visually monitoring the respiratory rate of the dog.

146 • *Main study*

147 The second part of the study was initiated after the complete data analysis of the results
148 from the preliminary study to determine when the US measurements should be performed
149 during the respiratory cycle (inspiration or expiration). As no significant difference in the
150 measurements of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio was observed between the
151 inspiratory and expiratory phase (see Results Section), US measurements were performed at
152 any moment of the respiratory cycle during the main study.

153 Systolic arterial blood pressure was measured prior to US measurements, using standard
154 technique with a Doppler flow detector affixed with a 8 MHz probe (Doppler Vet BP, Mano
155 Médical, Taden, France). Cuff size was selected based on the limb circumference
156 (approximately 40%) of the dog. The cuff was secured proximal to the hock for the left
157 hindlimb. The fur overlying the dorsal metatarsal artery was clipped and ultrasound gel was
158 applied to the concave surface of the Doppler probe. Three measurements were obtained, and
159 the average of the recorded measurements was used for the statistical analyses. The dog was
160 then left in this position for the US protocol. Duplicate measures were collected by two
161 operators (AD and BG) who were blinded to the measurements of the other (the second operator
162 being outside of the consulting room during the measurements performed by the first operator
163 and *vice versa*). In all cases, the duplicate measurements made by each operator were separated
164 by no more than 3 minutes.

165

166 *Statistical analysis*

167 All data are presented as the median (range). Normality was assessed using the
168 d'Agostino and Pearson omnibus test. Reference intervals were established with the 2,5th and
169 97,5th percentiles associated with their 95% confidence interval (95% CI) [9]. Comparisons
170 between males and females were performed using Student's *t*-test. Comparison of
171 measurements of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio between inspiration and
172 expiration, between both operators, or within the same operator were performed using paired *t*-
173 tests for normally distributed data and Wilcoxon matched-pairs signed rank test for non-
174 normally distributed data. A linear regression was used to evaluate relationships between Ao
175 diameter, CVC diameter, and CVC:Ao ratio (predictor variable), and age, weight, heart rate,
176 respiratory rate, and arterial systolic blood pressure (dependent variable). Pearson or Spearman
177 determination coefficients (*r*) were also calculated for normally distributed data and for non-
178 normally distributed data, respectively.

179 Intra-operator variability was assessed by the Bland-Altman method for repeated
180 measures, with the differences between the repeated measurements obtained from the same dog
181 by the same operator plotted against their means. Inter-operator variability was assessed by the
182 Bland-Altman method, with the differences between the measurements obtained from the same
183 dog by the two operators plotted against their means. Intra- and inter-operator variability was
184 presented with systemic bias \pm standard deviation (SD) and limits of agreement (LOA).
185 Statistical analyses were performed by one author (AB) using commercially available statistical
186 programs (Prism 6, GraphPad Software, La Jolla, USA, CA). A P-value <0.05 was considered
187 statistically significant.

188

189 **Results**

190 *Preliminary study*

191 Thirty dogs were included in the preliminary study. The median age was 1.0 year (range,
192 0.25 year to 6.0 year), and the median weight was 20.4 kg (range, 5.0 to 33.0 kg). Sixteen dogs
193 were males and 14 were females. Nineteen dogs were purebred and belonged to 15 breeds. The
194 most commonly represented breeds were Labrador Retriever (2/30, 6%), White Swiss Shepherd
195 (2/30, 6%), and Cocker Spaniel (2/30, 6%).

196 Ultrasonographic measurements of Ao and CVC diameters were successfully obtained
197 in all dogs. No significant difference was observed between inspiration and expiration for Ao
198 (0.88 (range, 0.71 to 1.08) and 0.90 cm (range, 0.68 to 1.02), respectively; $P = 0.373$) and CVC
199 diameters (1.01 (range, 0.68 to 1.32) and 1.00 cm (range, 0.69 to 1.29), respectively; $P = 0.318$),
200 and for CVC:Ao ratio (1.10 (range, 0.87 to 1.32) and 1.14 (range, 0.78 to 1.39), respectively; P
201 $= 0.537$; Figure 3).

202

203 *Main study*

204 Sixty dogs were included in the main study. These dogs were not included in the
205 population of the preliminary study. The median age was 1.8 year (range, 0.25 year to 12.0
206 years), and the median weight was 20.0 kg (range, 4.0 to 35.0 kg). Thirty-five dogs were
207 females and 25 were males. Thirty-two dogs were purebred and belonged to 22 breeds. The
208 most commonly represented breeds were Border Collie (6/60, 10%), Australian Shepherd (4/60,
209 7%), and Beauceron (4/60, 7%). The median heart rate was 98 bpm (range, 48 to 184 bpm) and
210 the median respiratory rate was 44 bpm (range, 20 to 180 bpm). Arterial systolic blood pressure
211 was measured in 52 dogs (median, 100 mm Hg; range, 80 to 145 mm Hg). In the remaining 8
212 dogs, blood pressure could not be measured due to device failure.

213 Ultrasonographic measurements of Ao and CVC diameters were successfully obtained
214 in all dogs. Measurements of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio were normally
215 distributed. The reference intervals for the measurements of Ao and CVC diameters, and
216 CVC:Ao ratio are detailed in the Table 1. The reference interval for CVC:Ao ratio [95% CI]
217 was defined as 0.93 [0.91-0.95] -1.32 [1.30-1.34]. (Table 1). No significant difference in the
218 measurements of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio was observed between males and
219 females ($P = 0.360$, $P = 0.719$ and $P = 0.139$, respectively).

220 The Pearson or Spearman determination coefficients correlations are presented in Table 2.
221 Age was weakly negatively correlated with CVC:Ao ratio ($r = -0.341$, $P = 0.008$; Figure 3A).
222 Respiratory rate was moderately positively correlated with CVC:Ao ratio ($r = 0.423$, $P < 0.001$;
223 Figure 3B).

224 The mean measurements of Ao, CVC, and the CVC:Ao ratio obtained by each operator
225 are summarized in Table 3. There was no significant difference in repeated measures for each
226 operator (operator 1: $P = 0.466$ for Ao, $P = 0.239$ for CVC, and $P = 0.181$ for CVC:Ao ratio;
227 operator 2: $P = 0.149$ for Ao, $P = 0.163$ for CVC, and $P = 0.743$ for CVC:Ao ratio). Bland-
228 Altman differences *versus* average of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio measurements
229 for each operator were plotted (Figure 4). For operator 1, mean bias \pm SD (LOA) were -0.018
230 ± 0.067 (-0.15; 0.11) for Ao, -0.039 ± 0.095 (-0.23; 0.15) for CVC, and -0.026 ± 0.130 (-0.27;
231 0.22) for CVC:Ao ratio. For operator 2, mean bias \pm SD (LOA) were -0.047 ± 0.083 (-0.21;

6

232 0.12) for Ao, -0.046 ± 0.089 (-0.22; 0.13) for CVC, and -0.001 ± 0.150 (-0.29; 0.29) for
233 CVC:Ao ratio.

234 There was no significant difference in repeated measures between both operators ($P =$
235 0.962 for Ao, $P = 0.375$ for CVC, and $P = 0.386$ for CVC:Ao ratio; Table 3). Bland-Altman
236 differences *versus* the average of Ao, CVC, and CVC:Ao ratio measurements between both
237 operators were plotted (Figure 5). Mean bias \pm SD (LOA) between both operators were 0.002
238 ± 0.082 (-0.16; 0.16) for Ao, -0.005 ± 0.130 (-0.27; 0.26) for CVC, and -0.012 ± 0.140 (-0.29;
239 0.27) for CVC:Ao ratio. Some US measurements were outside the LOAs as assessed by the
240 Bland-Altman method (Figures 4 and 5). After further analysis, these variations were observed
241 during the first 6 measurements made by each operator.

242

243 Discussion

244 The US measurement of the CVC:Ao ratio with the US protocol described in the current
245 study appears as a simple, repeatable, and operator-independent method for assessing the
246 intravascular status of non-sedated healthy dogs. Beyond the establishment of the reference
247 intervals of the CVC:Ao ratio defined in this study, the main findings were: (1) US
248 measurements of Ao and CVC diameters were successfully obtained for all dogs in the
249 preliminary and main part of the current study; (2) there was no significant difference in
250 repeated measures for each operator and between both operators; (3) no significant difference
251 in the measurements of the CVC:Ao ratio was observed between inspiration and expiration; (4)
252 the CVC:Ao ratio was significantly correlated with age and respiratory rate but not with sex,
253 body weight, heart rate, and arterial systolic blood pressure.

254 In the current study, the reference interval for CVC:Ao ratio established from a
255 transversal view of both vessels on the area over the left kidney were defined as 0.93-1.32. As
256 mentioned before, different US protocols have been described in the literature, making it
257 difficult to compare results. However when reviewing the literature, a number of these studies
258 performed on healthy dogs report values of CVC:Ao close to 1. Indeed, in a previous study
259 based on measurements of the CVC and Ao diameters in a longitudinal paralumbar view on
260 126 healthy dogs, the mean CVC:Ao ratio was 0.96 with a standard deviation of 0.13 [6]. In
261 another study based on a US view at the junction of the hepatic vein, in atrial systole, and with
262 expiration, the mean CVC:Ao ratio was 1.21 with a standard deviation of 0.11 in 12 healthy
263 beagle dogs [3]. In a more recent study, based on a US view cranial to the origin of the external
264 iliac vessels in either left or right lateral recumbency, mean CVC:Ao ratio was 1.028 in 18
265 healthy dogs [10]. Interestingly, in human medicine, the mean CVC:Ao ratio was 1.09 in
266 children and 1.22 in adults [11]. These data should be interpreted with caution because the US
267 measurement protocols and locations are different between studies. On the other hand, looking
268 at different volume status, in a model of hypovolemia in 14 anaesthetized dogs, the CVC:Ao
269 ratio was measured on a transverse right-lateral intercostal US image obtained at the level of
270 the porta hepatis and the mean value was 0.52 with a standard deviation of 0.16 [5]. Further
271 studies are now required to explore if a CVC:Ao ratio < 0.93 might suggest a hypovolemic state
272 whereas a CVC:Ao ratio > 1.32 could suggest a hypervolemic state in non-sedated dogs using
273 the reference interval defined in the current study.

274 No significant difference in the measurements of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao
275 ratio was observed between the inspiratory and the expiratory phase as previously described

7

276 with another US protocol [6]. First, no sample size was calculated in the current study. It
277 remains possible that a type II error alters these results. Second, in our US protocol, the
278 measurements of Ao and CVC diameters are performed at or immediately caudal to the left
279 kidney. At this anatomic location, variations of intrathoracic pressure occurring during
280 spontaneous breathing appear to have a non-significant impact on diameters of both vessels.
281 However, it remains likely that these observations could not be applied to dogs under
282 mechanical ventilation or manual-assisted ventilation.

283 To the best of our knowledge, the present study is the first to investigate the relation
284 between CVC:Ao ratio and respiratory rate and consequently to define a positive correlation
285 between them. It is likely that as the respiratory rate increases, the intrathoracic pressure
286 changes that occur during the inspiratory phase outweigh those of the expiratory phase, which
287 amplify the pressure gradient between right atrium and CVC resulting in an increase in venous
288 return [12]. This could be related to the cardio-respiratory interactions occurring during each
289 inspiration and causing a decrease in intra-thoracic pressure, leading to a decrease in pressure
290 in the right atrium, which establishes a pressure gradient between the right heart and CVC. This
291 mechanism contributes to an increase in venous return [12]. Increase in the respiratory rate
292 could exacerbate the activity of the thoracic pump and thus increase the venous return which
293 could explain the increase of CVC:Ao ratio observed in our study. On the other end, we could
294 argue that the depth of chest movements would be decreased in tachypneic dog, resulting in the
295 opposite effect as the one explained above. It is therefore possible that the reference interval
296 established in our study should be taken with caution in tachypneic dogs in relation to variable
297 respiratory movements amplitude.

298 Arterial systolic blood pressure was not correlated with CVC:Ao ratio in our study. A
299 previous study showed that the abdominal aorta was dilated in dogs with systemic hypertension,
300 compared to control healthy dogs [5]. Our results should then not be extrapolated to non-
301 normotensive dogs. Furthermore, the relationship between arterial systolic blood pressure
302 should be assessed in hypotensive dogs.

303 Age was significantly correlated with Ao diameter and CVC:Ao ratio; the younger the
304 dog, the smaller the Ao and therefore the higher the CVC:Ao ratio. On the other hand, age was
305 not correlated with CVC diameter. Studies in human medicine show mixed results. In a
306 previous study, no significant correlation was observed between age and inferior vena cava
307 diameter in healthy people [13]. In another study, a positive linear correlation was reported
308 between age of normovolemic children and inferior vena cava diameter [14]. There were not
309 enough puppies in our study population to establish specific RI for this population. Twelve dogs
310 were younger than 1 year old. Among them, 7 were younger than 6 months. Consequently, it is
311 highly likely that RI of Ao and CVC diameters, and CVC:Ao ratio defined in the current study
312 may not be extrapolated to puppies. Because body weight was significantly correlated with Ao
313 and CVC diameters, investigating the relation between age and diameters of those vessels
314 within specific class of dogs (small, medium, large and giant) might be more relevant. Further
315 studies are now required to establish reference intervals in puppies.

316 In the current study, there was no significant difference in repeated measures for each
317 operator and between both operators. However, some US measurements were outside the LOAs
318 as assessed by the Bland-Altman method (Figures 4 and 5). After further analysis, these
319 variations were observed during the first 6 measurements made by each operator. In the present

320 study, all the US measurements were performed by students to demonstrate the ease of this
321 protocol. Since variations were observed in the first 6 measurements performed by each
322 operator, the authors therefore recommend to train novices with the US protocol described in
323 the current study on a minimum of 10 dogs before considering the observed values of Ao and
324 CVC diameters as reliable.

325 This study has some limitations. Dogs recruited in the present study lacked of
326 heterogeneity in regard to their body condition score. In particular, there were no severely
327 under- or over-conditioned dogs to allow thorough assessment of the impact of body condition
328 score on the CVC:Ao ratio. A previous study in human medicine has observed that body mass
329 index was an independent predictor of the inferior vena cava:Ao ratio in healthy adult
330 volunteers [15]. Further studies are now required to assess the impact of body condition score
331 on CVC:Ao ratio in dogs. Second, age was positively correlated with CVC:Ao diameter and
332 the study population included dogs ranging in age from 3 months and 12 years. There were not
333 enough puppies in this population, but further studies should evaluate specific RI for this
334 population. The inclusion of puppies may have led to overestimation of CVC:Ao ratio RI in
335 the present study. Third, regarding the respiratory cycle, the absence of sample size calculation
336 in the preliminary study may have led to a type 2 error in accepting no difference in CVC:Ao
337 during the respiratory cycle. Also, respiratory pattern, especially panting, may have led to errors
338 in US measurements as it could have led to decrease image quality and, as discussed before,
339 changes in CVC filling. Finally, a transverse US view of Ao and CVC may change from a
340 curved narrow strip (elliptical) to a circle, depending on the volemia as well as from pressure
341 applied with the probe. To limit this bias, two perpendicular lines were drawn on a cross section
342 of both vessels to calculate the mean diameter of each vessel as recommended by the American
343 College of Emergency Physicians [8].

344 In conclusion, the US measurement of the CVC:Ao ratio appears as a simple, repeatable,
345 and operator-independent method for assessing the intravascular status of non-sedated healthy
346 dogs with the US protocol described in the current study. The reference interval for CVC:Ao
347 ratio was defined as 0.93-1.32. The CVC:Ao ratio was significantly correlated with age and
348 respiratory rate but not with sex, body weight, heart rate, and arterial systolic blood pressure.
349 This point of care US protocol being easy and non-invasive, further studies should evaluate its
350 utility in assessing and monitoring volume status in hypo- and hypervolemic dogs. If proven
351 effective, it will have a place in the assessment of hemodynamically unstable and critically ill
352 patients.

353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363

364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407

REFERENCES

1. M.R. Whitson, P.H. Mayo. Ultrasonography in the emergency department. *Crit Care*. 20, 227 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1399-x>
2. M. Cambournac, I. Goy-Thollot, A. Violé, C. Boisvineau, C. Pouzot-Nevoret, A. Barthélemy. Sonographic assessment of volaemia: development and validation of a new method in dogs. *J Small Anim Pract*. 59 (2018) 174-182. doi: 10.1111/jsap.12759
3. J. Kwak, H. Yoon, J. Kim, M. Kim, K. Eom. Ultrasonographic measurement of caudal vena cava to aorta ratios for determination of volume depletion in normal beagle dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 59 (2018) 203-211. doi: 10.1111/vru.12566
4. M. Bucci, R. Rabozzi, C. Guglielmini, P. Franci. Respiratory variation in aortic blood peak velocity and caudal vena cava diameter can predict fluid responsiveness in anaesthetised and mechanically ventilated dogs. *Vet J*. 227 (2017) 30-35. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.08.004
5. C. Meneghini, R. Rabozzi, P. Franci. Correlation of the ratio of caudal vena cava diameter and aorta diameter with systolic pressure variation in anesthetized dogs. *Am J Vet Res*. 77 (2016) 137-143. doi: 10.2460/ajvr.77.2.137
6. E. Darnis, S. Boysen, A.C. Merveille, L. Desquilbet, S. Chalhoub, K. Gommeren. Establishment of reference values of the caudal vena cava by fast-ultrasonography through different views in healthy dogs. *J Vet Intern Med*. 32 (2018) 1308-1318. doi: 10.1111/jvim.15136
7. G.R. Lisciandro. Abdominal and thoracic focused assessment with sonography for trauma, triage, and monitoring in small animals. *J Vet Emerg Crit Care*. 21 (2011) 104-122. doi: 10.1111/j.1476-4431.2011.00626.x
8. American College of Emergency Physicians. Emergency ultrasound guidelines. *Ann Emerg Med*. 53 (2009) 550-570.
9. K.R. Friedrichs, K.E. Harr, K.P. Freeman, B. Szladovits, R.M. Walton, K.F. Barnhart, J. Blanco-Chavez. ASVCP reference interval guidelines: determination of de novo reference intervals in veterinary species and other related topics. *Vet Clin Pathol*. 41 (2012) 441-453. doi: 10.1111/vcp.12006
10. M. Holland, J. Hudson, Y. Bao, P. Gail-lard. Aortic to caudal vena cava ratio measurements using abdominal ultrasound are increased in dogs with confirmed systemic hypertension. *Vet Radiol Ultrasound*. (2020) doi : 1:206214. <https://doi.org/10.1111/vru.12822>

- 408 11. A. Dipti, Z. Soucy, A. Surana, S. Chandra. Role of inferior vena cava diameter in
409 assessment of volume status: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 30 (2012) 1414-
410 1419.e1. doi: 10.1016/j.ajem.2011.10.017
- 411 12. R.E. Klabunde. Cardiovascular physiology concepts. Philadelphia: Wolters Kluwer and
412 Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 243 p.
- 413 13. S. Patil, S. Jadhav, N.Shetty, J. Kharge, B. Puttegowda, R. Ramalingam, M.N.
414 Cholenahally. Assessment of inferior vena cava diameter by echocardiography in
415 normal Indian population: A prospective observational study. *Indian Heart J.* 68 (2016)
416 S26-S30. doi: 10.1016/j.ihj.2016.06.009
- 417 14. N. Kathuria, L. Ng, T. Saul, R.E. Lewis. The baseline diameter of the inferior vena
418 cava measured by sonography increases with age in normovolemic children. *J*
419 *Ultrasound Med.* 34 (2015) 1091-1096. doi: 10.7863/ultra.34.6.1091
- 420 15. J. Gui, J. Guo, F. Nong, D. Jiang, A. Xu, F. Yang, Q.Chen, Y. Lin. Impact of individual
421 characteristics on sonographic IVC diameter and the IVC diameter/aorta diameter
422 index. *Am J Emerg Med.* 33 (2015) 1602-1605. doi: 10.1016/j.ajem.2015.06.047
423

424 **Tables**

425 **Table 1**

426 Reference intervals of aortic (Ao) and caudal vena cava (CVC) diameters, and CVC:Ao ratio
427 and their associated 95% confidence interval (95% CI) in 60 healthy non-sedated dogs

428

	Lower limits	95% CI	Upper limits	95% CI
Ao	0.54	0.50-0.57	1.21	1.17-1.24
CVC	0.61	0.57-0.65	1.29	1.25-1.33
CVC:Ao ratio	0.93	0.91-0.95	1.32	1.30-1.34

429

430

431

432 Table 2: Pearson or Spearman determination coefficients (r) correlations between signalment
433 and physical exam parameters and Ao and CVC diameters and CVC:Ao ratio

434 *Bold P-value indicate significant correlations

Parameter	Ao		CVC		CVC :Ao	
	r	P	r	P	r	P
Age	r = 0.285	P = 0.029	r = -0.063	P = 0.636	r = -0.341	P = 0.008
Body weight	r = 0.767	P < 0.001	r = 0.763	P < 0.001	r = -0.144	P = 0.274
Arterial systolic blood pressure	r = -0.147	P = 0.536	r = 0.063	P = 0.793	r = 0.322	P = 0.166
Heart rate	r = -0.379	P = 0.003	r = -0.399	P = 0.002	r = 0.074	P = 0.573
Respiratory rate	r = -0.044	P = 0.735	r = 0.184	P = 0.159	r = 0.423	P < 0.001

435

436

437 **Table 3**

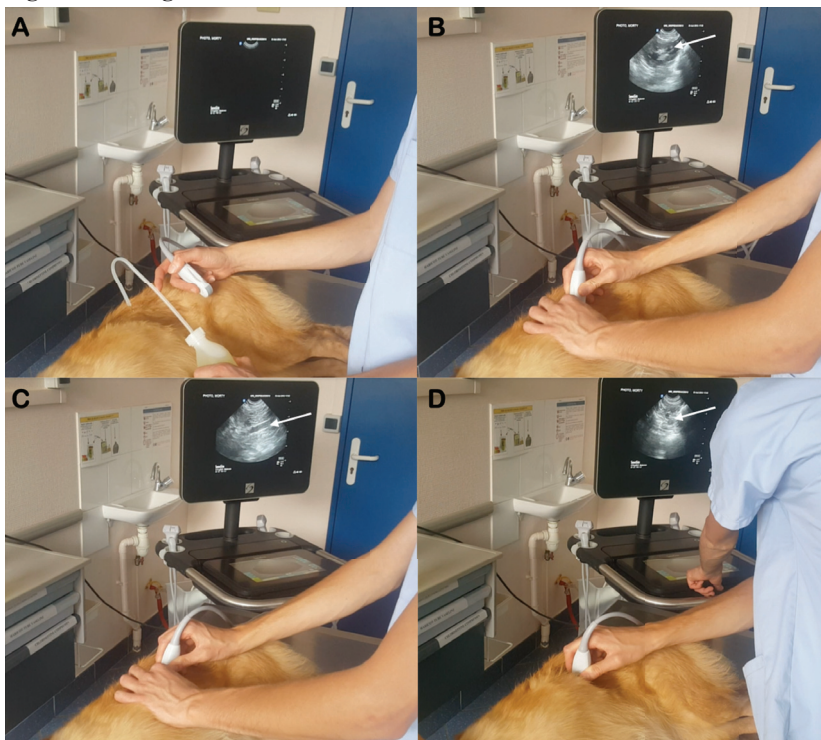
438 Median (range) of aortic (Ao) and caudal vena cava (CVC) diameters, and CVC:Ao ratio
439 obtained by both operators with 2 separated measures

440

	Operator 1		Operator 2	
	Measurement 1	Measurement 2	Measurement 1	Measurement 2
Ao (cm)	0.94 (0.54-1.18)	0.94 (0.51-1.27)	0.89 (0.51-1.35)	0.99 (0.52-1.22)
CVC (cm)	1.01 (0.46-1.59)	1.03 (0.47-1.53)	0.99 (0.54-1.40)	1.03 (0.64-1.49)
CVC/Ao ratio	1.07 (0.84-1.61)	1.11 (0.75-1.49)	1.11 (0.86-1.38)	1.11 (0.84-1.84)

441

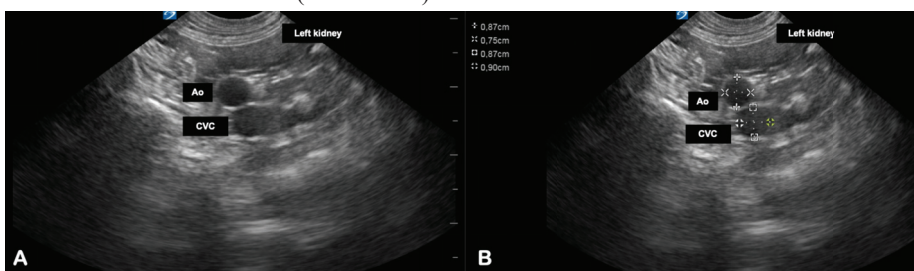
442 **Figures and Legends**



443

444 **Figure 1**

445 Ultrasonographic protocol. A, the dog is positioned in right lateral recumbency and alcohol is
446 applied on the area over the left kidney that corresponds to the spleno-renal view obtained from
447 the APOCUS procedure; B, visualization of a sagittal view of the left kidney (white arrow); C,
448 the probe is moved caudally and then oriented dorsally to allow identification of the aorta (Ao)
449 and caudal vena cava (CVC) in a longitudinal view (white arrow); D, the probe is shifted 90°
450 clockwise to obtain a transverse view of the CVC and Ao, with visual assessment of the best
451 cross sections of both vessels (white arrow).

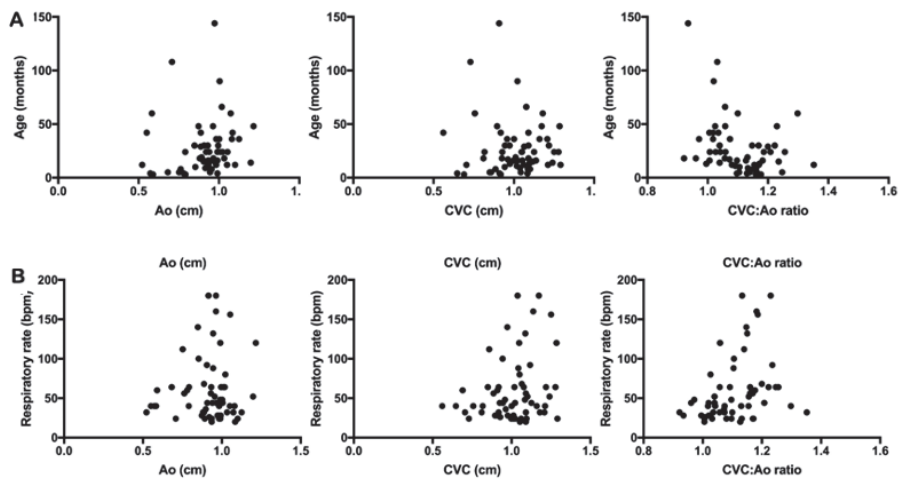


452

453 **Figure 2**

454 A, transverse view of the caudal part of the left kidney, aorta (Ao) and caudal vena cava (CVC)
455 obtained by the procedure; B, perpendicular measurements of Ao and CVC diameters.

456



457

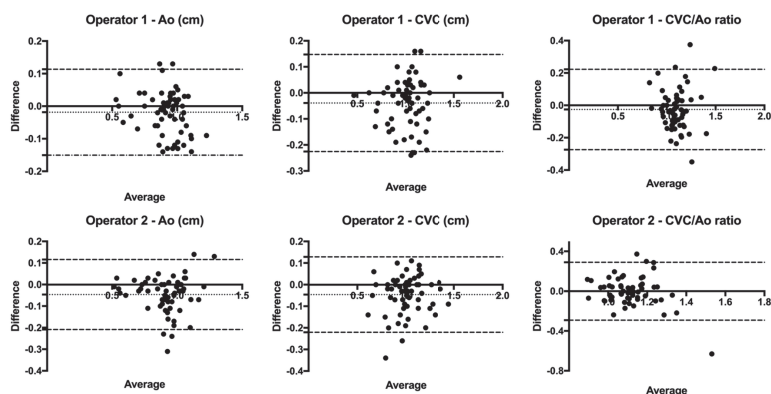
458

459 **Figure 3**

460 Scatterplots of the measurements of aorta (Ao) and caudal vena cava (CVC) diameters, and

461 CVC:Ao ratio according to age (A) and respiratory rate (B)

462



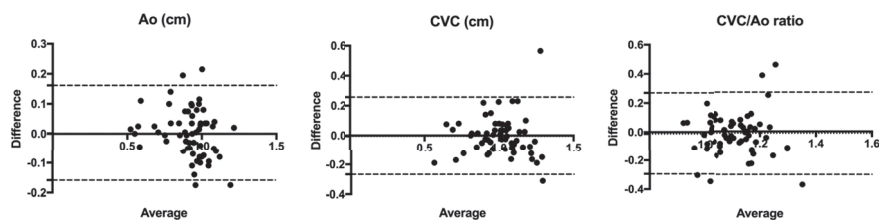
463

464 **Figure 4**

465 Bland-Altman plot of the differences between the measurements of aorta (Ao) and caudal vena
 466 cava (CVC) diameters, and CVC:Ao ratio and the average for both operators

467 Dotted line: bias. Interrupted lines: upper and lower limits of agreement

468



469

470 **Figure 5**

471 Bland-Altman plot of the differences between the both operators for the measurements of aorta
 472 (Ao) and caudal vena cava (CVC) diameters, and CVC:Ao ratio and their average.

473 Dotted line: bias. Interrupted lines: upper and lower limits of agreement

474

475

III. Annexe 3

1 **Ultrasonographic measurement of caudal vena cava to aorta ratio**
2 **during fluid resuscitation of dogs with spontaneous circulatory shock**

3

4 **Julie COMBET-CURT^{1,3*}, Céline POUZOT-NEVORET^{1,3}, Maxime CAMBOURNAC⁴,**
5 **Mathieu MAGNIN ^{2,3}, Alexandra NECTOUX ^{1,3}, Jeanne-Marie BONNET-GARIN^{2,3}, Isabelle**
6 **GOY-THOLLOT¹, Anthony BARTHÉLEMY^{1,3}**

7

8 ¹ Université de Lyon, Intensive care unit (SIAMU), VetAgro Sup, France

9 ² Université de Lyon, Unité de Physiologie, Pharmacodynamie et Thérapeutique, France

10 ³ Université de Lyon, UP 2021.A101 APCSe Agressions Pulmonaires et Circulatoires dans le
11 Sepsis, VetAgro Sup, France

12 ⁴ Centre hospitalier vétérinaire Fregis, service d'Urgences, Réanimation et Soins-intensifs, France

13

14

15 **Keywords:** Canine; Hyperlactatemia; Hypoperfusion; Hypovolemia; Ultrasound; CVC:Ao; Shock

16

17 **List of abbreviations**

18 Ao: aorta

19 Ao1: first Ao diameter measured

20 Ao2: second perpendicular Ao diameter measured

21 AFAST: abdominal focused assessment with sonography for trauma

22 CRT: capillary refill time

23 CVC: caudal vena cava

24 CVC1: first CVC diameter measured

25 CVC2: second perpendicular CVC diameter measured

26 CVC:Ao ratio: caudal vena cava to aorta ratio

27 EVLW: extravascular lung water

28 HR: heart rate

29 IVC: inferior vena cava

30 POCUS: point of care ultrasound

31 RR: respiratory rate

32 US: ultrasonographic

33

34

35

36 **ABSTRACT**

37 **Objectives:** To describe the change in the caudal vena cava to aorta ratio (CVC:Ao) ratio during
38 fluid resuscitation of circulatory shock in dogs and compare these results with those of the physical
39 examination and blood lactate.

40 **Methods:** Perfusion parameters and blood lactate were recorded at admission. An abdominal
41 POCUS protocol was performed, during which the CVC:Ao ratio was measured on the spleno-renal
42 view. Measurements were performed within 5 minutes before and after a 10 mL/kg crystalloid fluid
43 bolus. Investigators were not blinded to therapeutic interventions.

44 **Results:** Twenty-nine dogs with physical signs of circulatory shock were enrolled. CVC:Ao ratios
45 were below reference interval in 28/29 dogs. After bolus administration, median CVC diameter
46 increased by 0.14 cm (0.69 to 0.83 cm) and median Ao diameter increased by 0.03 cm (0.87 to 0.90
47 cm) and CVC:Ao ratio returned to within reference range in 65% of dogs (13/29). Bolus
48 administration was associated with an increase in median CVC:Ao of 0.10 (95% CI = 0.05–0.16, P
49 = 0.0005). Blood lactate did not change significantly. Heart rate (HR) and capillary refill time
50 (CRT) decreased significantly after fluid bolus (HR: estimate = -19 bpm, 95% CI = -30 to -8, P =
51 0.002; CRT: estimate = -1.0 s, 95% CI = -1.3 to -0.7, P < 0.0001).

52 **Conclusion:** In this population of dogs with circulatory shock, the CVC:Ao ratio significantly
53 increased after a fluid bolus. Future blinded studies are warranted to confirm this and further
54 evaluate the CVC:Ao ratio in volume status assessment and fluid resuscitation.

55 **INTRODUCTION**

56 Shock can be defined as acute, generalized, life-threatening circulatory failure, resulting in
57 insufficient oxygen delivery to tissues, ultimately causing cellular dysfunction (Cecconi *et al.* 2014).
58 Circulatory shock is divided into four categories—hypovolemic, cardiogenic, distributive and
59 obstructive—based on the underlying mechanism (Vincent and De Backer 2013). In humans,
60 distributive shock, especially septic shock, is the type of shock most often seen in ICU patients
61 (Vincent and De Backer 2013). In contrast, although less documented, hypovolemic shock is the
62 primary type of circulatory shock seen in dogs and cats (Silverstein *et al.* 2012).

63

64 Volume status assessment is a static or dynamic evaluation of a patient's circulating blood volume,
65 including whether this volume is normal, decreased or increased (Maurer *et al.* 2015). Volume status
66 assessment of patients in shock is critical for adequate fluid resuscitation to decrease mortality and
67 morbidity associated with inappropriate fluid therapy. Clinical evaluation involves assessment of
68 mucous membrane color, capillary refill time (CRT), pulse quality, mentation, heart rate and body
69 temperature (McDonnell 1974; Cecconi *et al.* 2014; De Laforcade and Silverstein 2014).

70

71 Circulatory shock is associated with tissue hypoperfusion. Blood lactate levels are frequently used
72 to evaluate tissue hypoperfusion (Rosenstein *et al.* 2018b). However, blood lactate levels are non-
73 specific and hyperlactatemia may be associated with any cause of decreased oxygen delivery,
74 regardless of volume status, drug treatments or underlying disease (Rosenstein *et al.* 2018a; Boysen
75 and Gommeren 2021).

76

77 Ultrasonography can be used to assess volume status in the emergency room. Various approaches
78 have been described to date, including different measurements of the inferior vena cava (IVC) in
79 human medicine, equivalent to the caudal vena cava (CVC) in animals. The IVC diameter has been
80 measured in human adults to assess hemodynamic status (Dipti *et al.* 2012). However, IVC diameter
81 and CVC diameter are dependent on body size and body weight (Kosiak *et al.* 2008; Darnis *et al.*
82 2018). Using the IVC to aorta (IVC:Ao) ratio can overcome this issue. IVC:Ao ratio measurements
83 performed on healthy young adult volunteers and children suffering from cardiac and renal disease
84 correlate well with changes in body fluid status (Kosiak *et al.* 2008). Furthermore, the IVC:Ao ratio
85 is a sensitive marker of early-stage hypovolemic shock in humans (Rahman *et al.* 2016).

86

87 In pediatric human patients, the IVC:Ao ratio has been studied during fluid resuscitation. Spencer
88 *et al.* (2011) showed a significant increase in IVC:Ao ratio after a fluid bolus—increasing from 0.78
89 \pm 0.3 before a fluid bolus to 1.05 \pm 0.45 after a fluid bolus. In veterinary medicine, a recent study

90 described a novel ultrasonographic protocol to measure the caudal vena cava to aorta (CVC:Ao)
91 ratio in healthy dogs before and after blood donation (Cambournac *et al.* 2018). A significant
92 decrease in the CVC:Ao ratio was observed after blood donation, even if the blood loss was mild
93 (9.8 mL/kg) and undetectable on physical examination. The low inter- and intra-operator
94 variabilities supported the reliability of this point-of-care ultrasound (POCUS) protocol to assess
95 and monitor blood loss. Moreover, Kwak *et al.* (2018) showed a negative correlation between the
96 percentage of weight loss and CVC:Ao ratio in their experimental model of volume depletion in
97 healthy beagle dogs receiving furosemide. Finally, in an experimental model of hemorrhagic shock
98 in dogs, the CVC:Ao ratio significantly decreased after a blood volume loss of 54 ± 4 mL/kg and
99 significantly increased after fluid resuscitation (Azargoun *et al.* 2019). Although these results
100 suggest that this ratio could be a useful tool to assess volume status during hypovolemic shock in
101 veterinary patients, none of these studies were blinded, which may have led to bias. Therefore, these
102 results must be interpreted with caution. Moreover, there are currently no published studies
103 describing the change in CVC:Ao ratio during correction of spontaneous circulatory shock in dogs
104 by intravenous fluid therapy.

105

106 The aims of our prospective study were to describe the changes in the CVC:Ao ratio during
107 resuscitation of circulatory shock and to evaluate whether there is an association between CVC:Ao
108 ratio and blood lactate values before and after fluid bolus administration. We hypothesized that: 1)
109 the CVC:Ao ratio would increase after administration of a 10 mL/kg crystalloid fluid bolus and 2)
110 an association exists between CVC:Ao ratio and blood lactate levels values and kinetics.

111

112 **MATERIALS AND METHODS**

113

114

115

116 ***Study population***

117

118 Dogs presented to the emergency unit of our veterinary teaching hospital between September 2018
119 and July 2021 with clinical signs consistent with circulatory shock were eligible for inclusion in this
120 prospective observational study. Dogs were included in the study if they exhibited at least three of
121 the following physical examination findings consistent with circulatory shock: altered mentation;
122 tachycardia (HR >160 bpm for small-breed dogs or >100 bpm for large-breed dogs) (Reineke 2014);
123 weak or absent femoral pulse; pale mucous membranes; prolonged capillary refill time (>2 seconds)
124 and cold extremities.

125

126 Heart rate was recorded in beats per minute by direct cardiac auscultation. Capillary refill time was
127 performed on buccal mucous membranes and recorded as the number of seconds estimated by the
128 clinician. Buccal mucous membrane color was recorded as either congestive, pale or pink. Femoral
129 pulse was classified as normal, weak, absent or bounding. The temperature of the extremities was
130 subjectively estimated by manual touch and was recorded as decreased, normal or increased. Finally,
131 mentation was classified as normal (alert and responsive) or abnormal (depressed, obtunded,
132 stuporous or comatose).

133

134 Dogs were excluded if cardiogenic shock was suspected based on history, clinical signs of
135 congestive heart failure and presence of an increased left atria to aorta ratio detected by cardiac
136 POCUS. Dogs were also excluded if a measurement of the CVC:Ao ratio could not be obtained
137 during the first 10 minutes following hospital admission or if the ultrasonographic protocol
138 prevented the realization of urgent care needed by the patient. Signalment, presenting complaint,
139 definitive diagnosis and outcome (survival to discharge, natural death or euthanasia) were also
140 recorded.

141

142 *Study protocol*

143

144 The study protocol timeline is summarized in Figure 1. At admission, dogs with signs of circulatory
145 shock were transported to the resuscitation area where a physical examination was performed. At
146 the same time, a peripheral venous catheter was placed in one cephalic vein. Venous blood lactate
147 levels were immediately measured according to the manufacturer's instructions (Accutrend Plus®,
148 Roche Diagnostics, Meylan France). Blood samples were collected either directly from the catheter
149 after placement or by venipuncture of the jugular or external saphenous veins. The device detects
150 blood lactate levels between 0.8 and 22 mmol/L. Below 0.8 mmol/L the device gives a "low" signal.
151 These "low" values were noted on the data sheet as 0.5 mmol/L for statistical analysis. A blood
152 lactate value greater than 2.5 mmol/L was considered abnormal (Rosenstein *et al.* 2018a).

153

154 An abdominal POCUS procedure was then performed with the abdominal focused assessment with
155 sonography for trauma (AFAST) protocol as previously described (Lisciandro 2011), using the same
156 device (SonoSite Edge II, Vet, FUJIFILM) and a 5 to 8-mHz convex transducer for all dogs. Each
157 of the four ultrasonographic (US) windows was scored for 0) absence, 1) discrete, 2) moderate or 3)
158 severe amount of fluid, resulting in a total score out of 12.

159

160 After the POCUS procedure, ultrasonographic measurements of the CVC: Ao ratio were performed
161 as previously described (Figure 2) (Cambournac *et al.* 2018). Briefly, dogs were positioned in right
162 lateral recumbency. Alcohol was used as a coupling agent and applied over the left kidney area. The
163 sagittal view of the caudal part of the left kidney was identified on the spleno-renal view. The probe
164 was moved caudally and dorsally to allow visualization of the aorta and caudal vena cava. The two
165 vessels were identified according to anatomical location, the pulsating pattern of the aorta and the
166 collapsibility of the CVC. A 90° rotation was made to visualize the transverse view of both vessels.
167 The ultrasonographic image was then frozen to allow measurement. For each vessel, two
168 perpendicular diameters were measured, CVC1 and CVC2 for the CVC and Ao1 and Ao2 for the
169 Ao. The CVC: Ao ratio was calculated as follows: $CVC: Ao = [(CVC1 + CVC2)/2] / [(Ao1 +$
170 $Ao2)/2]$ (Figure 3). All measurements were performed by two emergency clinicians (JCC and AB)
171 who underwent a 6-hour training course. One of the emergency clinicians has 15 years of experience
172 in the discipline and helped develop the protocol used in this study (Cambournac *et al.* 2018). The
173 other emergency clinician was a specialized intern in the emergency and critical care service. The
174 two clinicians were not blinded to the physical examination and blood lactate levels results.
175 Reference intervals of 0.93–1.32 were previously established from 60 healthy dogs using duplicate
176 measures collected by two operators who were blinded to the measurements of the other, using the
177 same ultrasonographic protocol (Barthélemy *et al.* 2018).

178

179 After the CVC: Ao ratio was measured, an intravenous bolus of 10 mL/kg of an isotonic crystalloid
180 (Lactated Ringer's solution, Ceva Santé Animale, France) was administered over 10 minutes.
181 Additional diagnostics and treatment were left at the discretion of the attending clinician. Within 5
182 minutes after the end of this fluid bolus, physical examination, blood lactate levels and CVC: Ao
183 ratio measurements were repeated.

184

185 ***Statistical analysis***

186

187 Data was assessed for normality using graphical representation and the Shapiro–Wilk test. Since
188 most of the variables did not follow a normal distribution, all variables are presented as median (1st
189 quartile – 3rd quartile). To evaluate the impact of bolus administration on the CVC: Ao ratio, CVC,
190 Ao, venous blood lactate levels, HR, RR and CRT, a univariable linear mixed model was computed
191 for each variable (considered as the response variable). These models included the time point
192 (before/after bolus administration) as an explanatory variable (fixed effect) and individuals as a
193 random effect (response variable ~ time-period + (1|individual)), for example for CVC: $CVC \sim \text{time-}$

194 period + (1|individual). In order to test the association between blood lactate levels and CVC:Ao
195 ratio, a linear mixed model was performed. Lactate concentration was used as the response variable,
196 CVC:Ao as the explanatory variable (fixed effect) and individuals as a random effect. The identity
197 of the dogs (individuals) was included in the models as a random effect because this addition makes
198 it possible to take into account, for the same individual, the pairing of data before and after
199 administration of the bolus (Detry and Ma, 2016). Restricted maximum likelihood (REML) was
200 used to estimate the variance and covariance parameters of the linear mixed models.
201 Homoscedasticity and random distribution of residuals were checked by plotting residuals against
202 fitted value. Results of the models were presented with the estimation of the regression coefficients
203 (estimate) and their 95% confidence interval (95% CI). Fisher's exact test was used to compare
204 blood lactate levels, temperature of extremities, pulse quality, mucous membrane color and
205 mentation status before and after fluid bolus.

206

207 The percentage increase in the CVC:Ao ratio was calculated as follows: $[(CVC:Ao_{after} -$
208 $CVC:Ao_{before})/CVC:Ao_{before}] \times 100$. In the study establishing the reference interval for the CVC:Ao
209 ratio (Barthélemy *et al.* 2018), the maximum bias between the two operators making blinded
210 repeated measurements on the same dogs was 0.026 ± 0.130 . Therefore, in this study, a cutoff value
211 of 5%, equal to twice the maximum bias, was used to create two groups of dogs: those whose
212 CVC:Ao ratio increased by more than 5% after the bolus and those whose CVC:Ao ratio did not
213 increase more than 5% after resuscitation. Comparison of mortality rates between these two groups
214 was performed using a Fisher's exact test.

215

216 Statistical analysis was performed using R 3.5.2 software (R Foundation for Statistical Computing,
217 Vienna, Austria) by one author (MM). The packages ggplot2, Lme4 and Lmertest were used. A P-
218 value <0.05 was considered statistically significant.

219

220 **RESULTS**

221

222 *1. Epidemiological data*

223

224 Twenty-nine dogs were included in this study. The median age was 8 years (3–12 years) and the
225 median body weight was 23 kg (18–27 kg). Twenty-six dogs were purebred and three dogs were
226 crossbred. Purebred dogs included four golden retrievers, two cocker spaniels, two Australian
227 shepherds, two dachshunds, two setters, two spaniels, and one each of the following breeds:
228 Leonberg, Siberian husky, rough collie, beagle, Jack Russell terrier, Saint Bernard, border collie,

229 German shorthaired pointer, Beauceron, Dogo Argentino, Eurasier and shi tzu. Fourteen dogs were
230 male (6 neutered) and 15 were female (9 neutered).

231

232

233 2. *Presenting complaint and shock etiology*

234

235 The presenting complaint was gastrointestinal signs including vomiting and/or diarrhea in 13/29
236 (45%) dogs, trauma in 7/29 (24%) dogs, malaise in 5/29 (17%) dogs and respiratory signs in 4/29
237 (14%) dogs. The most common diagnoses in this population of dogs with circulatory shock were
238 neoplasia (7/29, 24%), trauma (7/29, 24%) and septic peritonitis (6/29, 20%). Other causes of
239 circulatory shock were nonspecific gastroenteritis (3/29, 10%), aspiration pneumonia (2/29, 7%),
240 obstructive gastrointestinal foreign body (2/29, 7%), pyothorax (1/29, 4%) and gastric dilatation
241 volvulus syndrome (1/29, 4%).

242

243 3. *Hemodynamic and perfusion parameters*

244

245 Medians and interquartile ranges for all quantitative variables are presented in Table 1. Results of
246 the models computed to compare variables before and after bolus administration are presented in
247 Table 2. Seventeen dogs (17/29, 59%) had blood lactate above 2.5 mmol/L before the fluid bolus
248 and 14 dogs (14/29, 48%) had persistent hyperlactatemia after the fluid bolus. The difference
249 between the number of dogs with hyperlactatemia before and after bolus administration was not
250 statistically significant ($P = 0.60$).

251

252 4. *Ultrasonographic measurements*

253

254 The CVC:Ao ratio was below reference range in 28 dogs (97%) at admission. CVC, Ao and CVC:Ao
255 were all significantly increased after bolus administration. Fluid bolus was associated with a mean
256 increase in CVC of 0.12 cm (95% CI = 0.07–0.16, $P < 0.0001$), a mean increase in Ao of 0.05 cm
257 (95% CI = 0.01–0.09, $P = 0.02$) and a mean increase in CVC:Ao of 0.10 (95% CI = 0.05–0.16, $P =$
258 0.0005; Table 2; Figures 4 and 5). After bolus administration, CVC:Ao ratios returned to the
259 reference interval in 65% of dogs (13/29). The median CVC:Ao ratio was 0.82 (0.87–0.76) before
260 the bolus and 0.92 (1.02–0.82) after the bolus.

261 Five dogs had abdominal effusion on abdominal POCUS examination with a median score of 9/12
262 (ranging from 5/12 to 12/12).

263

264 **5. Association between CVC:Ao ratio and blood lactate**

265 There was an association between CVC:Ao ratio and blood lactate (estimates = -1.50 mmol/L, 95%
266 CI = -2.80 to -0.17, P = 0.03). In other words, an increase in CVC:Ao ratio of 0.1 cm was associated
267 with a decrease in venous lactate concentration of approximately 0.15 mmol/L.

268

269 **6. Outcome and mortality**

270

271 Sixteen dogs (55%) were discharged alive, nine (31%) were euthanized and four (14%) died
272 naturally. Among dogs whose CVC:Ao ratio increased more than 5% after fluid bolus, mortality
273 was 41% (7/17). For dogs whose CVC:Ao increased less than 5% after fluid bolus, mortality was
274 50% (6/12). There was no significant difference in mortality between these two groups (P = 0.70).

275

276 **DISCUSSION**

277

278 To the best of our knowledge, this study is the first to assess ultrasonographic measurement of
279 CVC:Ao ratios during fluid resuscitation in dogs with spontaneous circulatory shock. CVC:Ao ratios
280 were below the reference interval at admission in 28/29 dogs and significantly increased after a
281 bolus of 10 mL/kg of Lactated Ringer's solution. Moreover, there was a significant association
282 between CVC:Ao ratios and lactate levels.

283

284 Decreased CVC:Ao ratios have been previously associated with volume depletion in dogs (Kwak *et al.*
285 *et al.* 2018; Azagourn *et al.* 2019; Cambournac *et al.* 2018)). However, the prevalence of the
286 hypovolemic component of circulatory shock in dogs has not been fully described to date. Our
287 results suggest that hypovolemia was a major component of circulatory shock in our study
288 population since 96% of dogs had a low CVC:Ao ratio. These results support fluid administration
289 in dogs presented with circulatory shock.

290

291 A significant increase in CVC diameter is the main factor contributing to a significant increase in
292 CVC:Ao ratio. Moreover, inferior vena cava diameter changes reflect cardiac preload and are
293 closely associated with right cardiac function (Moreno *et al.* 1984). However, CVC diameter is
294 dependent on body size and body weight (Darnis *et al.* 2018). The CVC:Ao ratio overcomes this
295 body size effect. In our study, we found a significant increase in Ao diameter after fluid bolus

296 administration. Significant variation of the Ao diameter is not associated with moderate
297 hemodynamic changes in dogs. Previous studies found that the Ao diameter did not change
298 significantly during moderate volume depletion (Nelson *et al.* 2010; Cambournac *et al.* 2018) or
299 after a small fluid bolus challenge of 4 mL/kg (Rabozzi *et al.* 2020). In our study, the fluid bolus
300 was greater than 4 mL/kg (Rabozzi *et al.* 2020), which could explain these conflicting results.
301 Furthermore, a volume loss of up to 30% of body water may be necessary to induce a drop in arterial
302 blood pressure (Wilson *et al.* 2003) and further volume depletion appears to induce a decrease in
303 aortic diameter that can be corrected back to normal with fluid administration (Jonker *et al.* 2010).
304 Therefore, parameters investigating arterial function alone may not be the earliest and most effective
305 method to monitor volume status.

306

307

308 The significant increase in CVC:Ao ratio after fluid bolus suggests that this type of monitoring may
309 help guide treatment of circulatory shock and adjust the quantity of fluids to be administered to each
310 patient. In our patient population, 13/29 dogs had a normal CVC:Ao ratio after one fluid bolus. This
311 is consistent with results from a canine experimental model of hypovolemia induced by furosemide
312 administration, in which the CVC:Ao ratio was correlated with volume depletion (Kwak *et al.* 2018).
313 Furthermore, the CVC:Ao ratio correlates well with changes in aortic velocity time integral (VTI),
314 an estimate of cardiac output (Rabozzi *et al.* 2020). However, further studies are required to confirm
315 whether the CVC:Ao ratio is correlated with intravascular volume deficits in spontaneous
316 hypovolemic shock in dogs and whether the ratio can be used as a monitoring parameter to help
317 guide fluid resuscitation and improve the therapeutic management of patients.

318

319 Although rapid correction of hypovolemia is necessary, this carries a risk of hypervolemia. An
320 inadequate volume status is associated with increased morbidity and mortality rates in human and
321 veterinary patients (Cavanagh *et al.* 2016; Pittard *et al.* 2017). Therefore, the bolus of fluids should
322 be stopped as soon as the intravascular volume is corrected. In human medicine, strategies to detect
323 fluid overload have been developed. For example, lung ultrasonography was used to early detect
324 fluid overload by the shift of a normal A profile to a B profile (Lichtenstein *et al.* 2013; Lee *et al.*
325 2016), which signals an increase in extravascular lung water (EVLW). Further studies are needed to
326 evaluate whether frequent measurements of the CVC:Ao ratio can anticipate the development of
327 fluid overload in dogs receiving multiple boluses of fluids. Serial measurement of CVC:Ao ratios,
328 with thoracic POCUS as a tool for EVLW evaluation by estimation of B-lines would be of great
329 interest to evaluate the evolution of the CVC:Ao ratio with signs of hypervolemia.

330

331 Blood lactate levels have been used for years in both human and veterinary medicine as a biomarker
332 of tissue hypoperfusion (Vincent and De Backer 2013; Rosenstein *et al.* 2018a; Rosenstein *et al.*
333 2018b). Normal lactatemia in healthy dogs is defined as < 2.5 mmol/L (Hughes *et al.* 1999;
334 Rosenstein *et al.* 2018a). In our study, blood lactate levels were normal in 12 dogs exhibiting signs
335 of circulatory shock and no significant decrease in lactatemia was observed before and after the fluid
336 bolus. Several reasons could explain this observation. First, kinetics of blood lactate levels changes,
337 rather than single measurements, should be reported. During a state of hypotension, tissue
338 hypoperfusion occurs, leading to anaerobic metabolism and resulting in lactate accumulation (Di
339 Mauro and Schoeffler 2016). Lactate half-life is estimated to be approximately 30 minutes to 1 hour
340 (Rosenstein *et al.* 2018b). In our study, we measured blood lactate levels within 5 minutes before
341 and after a fluid bolus. This could have prevented us from finding a difference. Moreover, studies
342 in human medicine have shown that using blood lactate clearance to guide fluid administration can
343 lead to hypervolemia (Marik 2014). Second, hypovolemia is associated with type A hyperlactatemia
344 induced by cellular hypoxia (Rosenstein *et al.* 2018a). It is highly likely that some of the dogs in our
345 study exhibited a type B hyperlactatemia secondary to the underlying cause of shock. Indeed, more
346 than half of the dogs in our study presented with conditions possibly associated with type B
347 hyperlactatemia (infectious processes or neoplasia). Finally, subclassification of different
348 phenotypes of shock was not performed in this study. The vasoplegic shock phenotype, defined as
349 hypotension with normal blood lactate, and cryptic shock, defined as hyperlactatemia alone, are well
350 recognized in humans (Ranzani *et al.* 2013) and recently described in cats (Troia *et al.* 2021).
351 Although not yet studied in dogs, this subclassification of shock phenotypes could explain the
352 normal blood lactate we found in 12 dogs with clinical signs consistent with circulatory shock.

353

354 Regarding physical parameters, HR decreased significantly after fluid bolus in our study population.
355 In early compensated circulatory shock, an increased HR is expected in response to baroreceptor
356 sensing. With fluid bolus administration, and therefore, a normalization of the blood volume, HR is
357 expected to decrease. This is consistent with previous studies that have reported a decrease in HR
358 following fluid bolus administration in dogs (Rabozzi *et al.* 2020). However, many physiological
359 parameters (i.e., fear, anxiety, pain or stress) can lead to tachycardia (Cecconi *et al.* 2019), therefore,
360 heart rate alone should not be used to diagnose circulatory shock in dogs. CRT, a widely used
361 parameter associated with peripheral tissue perfusion, tended to normalize in our study after fluid
362 administration. In human medicine, normalization of CRT after fluid resuscitation in septic patients
363 was associated with lower morbidity and in-hospital mortality (Lara *et al.* 2017). Our results suggest
364 that fluid bolus administration corrected peripheral tissue perfusion in our study population.

365

366 Our study has several limitations. The study population was small due to measurements being
367 performed by two clinicians during their working hours. Dogs presented with circulatory shock
368 outside these hours were not included. Furthermore, we did not include a control group. To make
369 our findings more robust we could have compared our results with those of dogs admitted to the
370 emergency room without signs of circulatory shock that did or did not receive fluids. Regarding the
371 US measurements, data on the dogs for which CVC:Ao ratios could not be measured, and reasons
372 why, were not collected. These missing data prevent us from making quantitative conclusions about
373 the ease of the technique. CVC:Ao measurements can be performed quickly in a few minutes,
374 making it possible to implement as part of the admission assessment of a patient. Ultrasonographic
375 measurements can be performed alongside other interventions needed by the patient. However, the
376 measured changes in CVC:Ao are small and, therefore, must be assessed quantitatively using still
377 images.

378

379 Additionally, the two clinicians performing the ultrasonographic measurements were not blinded to
380 the physical examination and blood lactate levels results, which could be a source of bias. A blinded
381 study investigating the impact of blood donation on the CVC:Ao ratio found no difference before
382 and after blood donation of a mean volume of 16.53 mL/kg (Herreria-Bustillo *et al.* 2019). We did
383 not store the still images obtained before and after the fluid bolus for each dog, therefore, we could
384 not ask a third blinded investigator to perform the calculations. Furthermore, abdominal pressure
385 was not recorded in our study. Increased abdominal pressure caused by endogenous factors
386 (abdominal effusion, intraabdominal mass) or pressure applied by the operator could have affected
387 CVC:Ao measurements. However, both operators were aware of this possible confounding effect.
388 Therefore, the operators visually selected the best round cross sections of both vessels, taking care
389 not to collapse the CVC, as previously described by Cambournac *et al.* (2018). Moreover, measuring
390 the perpendicular diameters of both vessels (the CVC and Ao) can avoid the influence of pressure
391 applied by the operator, as when one decreases, the other increases. In our study population, five
392 dogs had moderate to severe abdominal effusion, which could have influenced the results.

393 It is also important to emphasize that the differences measured in the CVC and Ao diameters are of
394 the order of a millimeter, which could be attributable to unintentional measurements errors and bias
395 and should be confirmed in a blinded study.

396

397 In our study protocol, measurements were made at any time during the respiratory cycle. This is
398 because it has been previously shown that respiration does not impact the CVC:Ao ratio in healthy
399 dogs (Barthélémy *et al.* 2018). However, this has not been assessed in sick and hypovolemic dogs.
400 We did not record the interventions or medications received during the timeframe of the CVC:Ao

401 measurements and calculations. These treatments may have led to changes in the CVC:Ao ratio not
402 attributable to the fluid bolus. Severity scores were also not performed in this study, therefore we
403 cannot make conclusions regarding how critically ill the patients were and how this may have
404 affected the CVC:Ao measurements.

405

406 Finally, the CVC:Ao ratio was only measured after the first bolus of fluids and not after full
407 restoration of intravascular volume. Although the CVC:Ao ratio returned to the reference range for
408 13/29 dogs, we do not know the clinical significance of this finding. As there is no gold standard for
409 evaluation of volume status, the comparison of physical abnormalities, ultrasonographic data and
410 blood lactate may be inaccurate. However, these data are easily available and widely used for
411 evaluation of hypovolemia in clinical settings.

412

413 **CONCLUSION**

414

415 Our study showed that 96% of dogs with spontaneous circulatory shock had an abnormally low
416 CVC:Ao ratio. This result suggests that hypovolemia is the major component of circulatory shock.
417 Moreover, the CVC:Ao ratio significantly increased after fluid bolus and CVC:Ao and blood lactate
418 levels variations were correlated. Thus, CVC:Ao ratio may help to guide fluid resuscitation of
419 hypovolemic shock in dogs. Further studies performed in a blinded manner are warranted to confirm
420 this hypothesis. Prospective randomized studies are also warranted to see if the use of
421 ultrasonography in the assessment of shock would change fluid administration compared to standard
422 physical exam and blood lactate.

423

424

425 **Conflict of interest**

426 The authors declare no conflict of interest.

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446 **REFERENCES**

447

448 Azargoun, R., Avizeh, R., Ghadiri, A., *et al.* (2019) Ultrasonographic Assessment of Caudal Vena
449 Cava to Aorta Ratio as a Novel Endpoint in Hemorrhagic Shock Resuscitation in Dogs. *Iranian*
450 *Journal of Veterinary Surgery* **31**, 125-132

451

452 Barthélemy, A., Dupanloup, A., Gillet, B., *et al.* (2018) Establishment of the reference intervals of
453 caudal vena cava:aorta ratio measured by the sav protocol: preliminary results from 20 non sedated
454 healthy dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **28**(S1), 31-32

455

456 Boysen, S.R., Gommeren, K. (2021) Assessment of Volume Status and Fluid Responsiveness in
457 Small Animals. *Frontiers in Veterinary Science* **8**, 630-643

458

459 Cambournac, M., Goy-Thollot, I., Violé, A., *et al.* (2018) Sonographic assessment of volaemia:
460 development and validation of a new method in dogs. *Journal of Small Animal Practice* **59**, 174-18

461

462 Cavanagh, A.A., Sullivan, L.A., Hansen, B.D. (2016) Retrospective evaluation of fluid overload and
463 relationship to outcome in critically ill dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*
464 **26**, 578–586

465

466 Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., *et al.* (2014) Consensus on circulatory shock and
467 hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive*
468 *Care Medicine* **40**, 1795–1815

469

470 Cecconi, M., Hernandez, G., Dunser, M., *et al.* (2019) Fluid administration for acute circulatory
471 dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an
472 ESICM task force. *Intensive Care Medicine* **45**, 21–32
473

474 Darnis, E., Boysen, S., Merveille, A.C., *et al.* (2018) Establishment of reference values of the caudal
475 vena cava by fast-ultrasonography through different views in healthy dogs. *Journal of Veterinary*
476 *Internal Medicine* **32**, 1308-1318
477

478 De Laforcade, A., Silverstein, D.C. (2014) Shock. In *Small Animal Critical Care Medicine*. 2nd Eds,
479 Silverstein, D. C., Hopper, K. Elsevier Health Sciences, pp 26-29
480

481 Detry, M.A., Ma, Y. (2016) Analyzing Repeated Measurements Using Mixed Models. *Journal of*
482 *the American Medical Association* **26**, 315(4):407-8
483

484 Di Mauro, F.M., Schoeffler, G.L. (2016) Point of Care Measurement of Lactate. *Topics in*
485 *Companion Animal Medicine* **31**,35-43
486

487 Dipti, A., Soucy, Z., Surana, A., *et al.* (2012) Role of inferior vena cava diameter in assessment of
488 volume status: a meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine* **30**, 1414–1419
489

490 Herreria-Bustillo, V.J., Fitzgerald, E., Humm, K.R. (2019) Caval-aortic ratio and caudal vena cava
491 diameter in dogs before and after blood donation. *Journal of Veterinary Emergency and Critical*
492 *Care*, vec.12900–. doi:10.1111/vec.12900
493

494 Hughes, D., Rozanski, E.R., Shofer, F.S., *et al.* (1999) Effect of sampling site, repeated sampling,
495 pH, and PCO₂ on plasma lactate concentration in healthy dogs. *American Journal of Veterinary*
496 *Research* **60**(4), 521-4
497

498 Jonker, F.H.W., Mojibian, H., Schlosser, F.J.V., *et al.* (2010) The Impact of Hypovolaemic Shock
499 on the Aortic Diameter in a Porcine Model. *European Journal of Vascular and Endovascular*
500 *Surgery* **40**, 564-571
501

502 Kosiak, W., Swieton, D., Piskunowicz, M. (2008) Sonographic inferior vena cava/aorta diameter
503 index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency
504 ultrasound—preliminary study. *The American Journal of Emergency Medicine* **26**, 320-325
505

506 Kwak, J., Yoon, H., Kim, J., *et al.* (2018) Ultrasonographic measurement of caudal vena cava to
507 aorta ratios for determination of volume depletion in normal beagle dogs. *Veterinary Radiology and*
508 *Ultrasound* **59**, 203–211
509

510 Lara, B., Enberg, L., Ortega, M., *et al.* (2017) Capillary refill time during fluid resuscitation in
511 patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality.
512 *PLoS One* **12**(11) doi:10.1371/journal.pone.0188548
513

514 Lee, C.W.C., Kory, P.D., Arntfield, R.T. (2016) Development of a fluid resuscitation protocol using
515 inferior vena cava and lung ultrasound. *Journal of Critical Care* **31**, 96–100.
516

517 Lichtenstein, D. (2013) FALLS-protocol: lung ultrasounding hemodynamic assessment of shock.
518 *Heart, Lung and Vessels* **5**, 142-147
519

520 Lisciandro, G.R. (2011) Abdominal and thoracic focused assessment with sonography for trauma,
521 triage, and monitoring in small animals. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **21**,
522 104-122
523

524 Marik, P.E. (2014) The physiology of volume resuscitation. *Current Anesthesiology Reports* **4**, 353–
525 359
526

527 Maurer, C., Wagner, J.Y., Schmid, R.M., Saugel, B. (2015) Assessment of volume status and fluid
528 responsiveness in the emergency department: a systematic approach. *Medizinische Klinik -*
529 *Intensivmedizin und Notfallmedizin* **112**(4): 326–333
530

531 McDonell, W. (1974) The clinical diagnosis of shock. *Journal of small Animal Practice* **15**, 293–
532 301
533

534 Moreno, F.L., Hagan, A.D., Holmen, J.R., *et al.* (1984) Evaluation of size and dynamics of the
535 inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function. *The American Journal of Cardiology*
536 **53**, 579-585

537

538 Nelson, N.C., Drost, W.T., Lerche, P., *et al.* (2010) Noninvasive estimation of central venous
539 pressure in anesthetized dogs by measurement of hepatic venous blood flow velocity and abdominal
540 venous diameter. *Veterinary Radiology and Ultrasound* **51**, 313-23

541

542 Pittard, M.G., Huang, S.J., McLean, A.S., *et al.* (2017) Association of positive fluid balance and
543 mortality in sepsis and septic shock in an Australian cohort. *Anaesthesia and Intensive Care* **45**(6),
544 737-743

545

546 Rabozzi, A., Oricco, S., Meneghini, C., *et al.* (2020) Evaluation of the caudal vena cava diameter to
547 abdominal aortic diameter ratio and the caudal vena cava respiratory collapsibility for predicting
548 fluid responsiveness in a heterogeneous population of hospitalized conscious dogs. *The Journal of*
549 *Veterinary Medical Science* **82**, 337–344

550

551 Rahman, N.H., Ahmad, R., Kareem, M.M., *et al.* (2016) Ultrasonographic assessment of inferior
552 vena cava/abdominal aorta diameter index: a new approach of assessing hypovolemic shock class
553 1. *International Journal of Emergency Medicine* **9**, doi:10.1186/s12245-016-0101-z

554

555 Ranzani, O.T., Monteiro, M.B., Ferreira, E.M. *et al.* (2013) Reclassifying the spectrum of septic
556 patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock.
557 *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. **24**, 270–8

558

559 Reineke, E.L. (2014) Evaluation and triage of the critically ill patient. In *Small Animal Critical Care*
560 *Medicine*. 2nd Eds, Silverstein, D. C., Hopper, K. Elsevier Health Sciences, pp 1-5

561

562 Rosenstein, P.G., Tennent-Brown, B.S., Hughes, D. (2018a) Clinical use of plasma lactate
563 concentration. Part 1: Physiology, pathophysiology, and measurement. *Journal of Veterinary*
564 *Emergency and Critical Care* **28**, 85-105

565

566 Rosenstein, P.G., Tennent-Brown, B.S., Hughes, D. (2018b) Clinical use of plasma lactate
567 concentration. Part 2: Prognostic and diagnostic utility and the clinical management of
568 hyperlactatemia. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **28**, 106–121

569

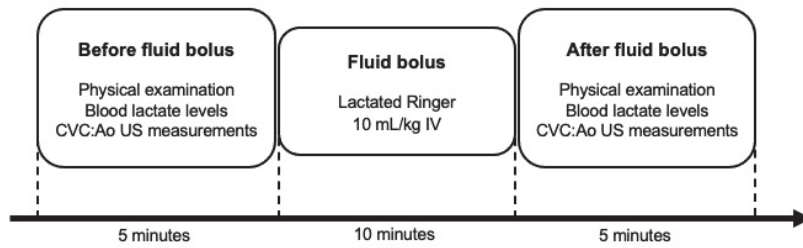
570 Silverstein, D.C., Kleiner, J., Drobatz, K.J. (2012) Effectiveness of intravenous fluid resuscitation
571 in the emergency room for treatment of hypotension in dogs: 35 cases (2000-2010). *Journal of*
572 *Veterinary Emergency and Critical Care* **22**, 666-673
573

574 Spencer, R., Barata, I., Cirilli, A., *et al.* (2011) Correlation between inferior vena cava/aorta ratio
575 and clinical dehydration status in children. *Annals of Emergency Medicine* **58** (S201)
576 doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.06.099
577

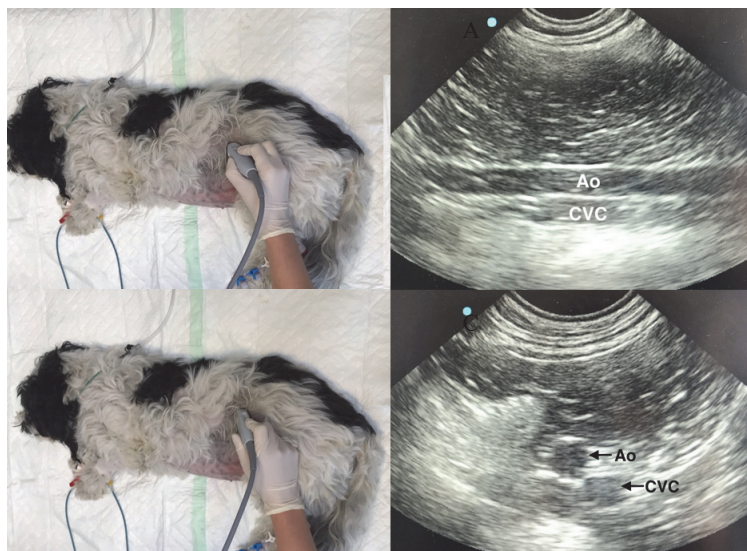
578 Troia, R., Buzzurra, F., Ciuffoli, E., *et al.* (2021) Classification of Septic Shock Phenotypes Based
579 on the Presence of Hypotension and Hyperlactatemia in Cats. *Frontiers in Veterinary Science*. **8**,
580 692-528.
581

582 Vincent, J.L., De Backer, D. (2013) Circulatory Shock. *The New England Journal of Medicine* **369**,
583 1726-34
584

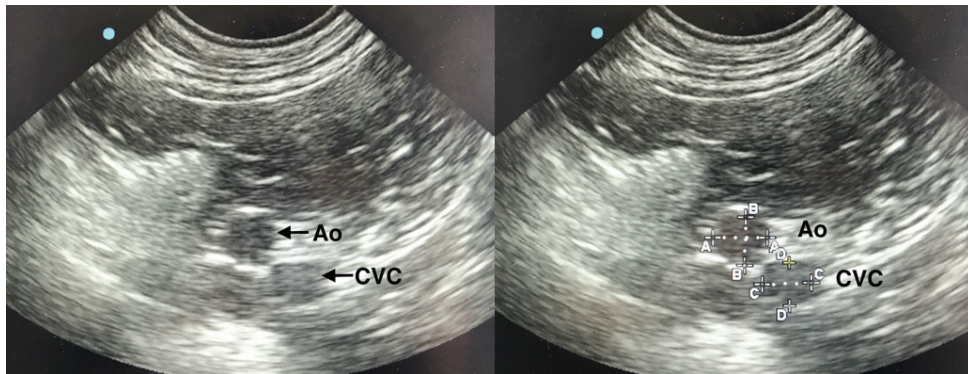
585 Wilson, M., Davis, D.P., Coimbra, R. (2003) Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock
586 during the Initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *The Journal of Emergency*
587 *Medicine* **24**(4), 413-422
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601 **Tables and Figures**



602
 603 **Figure 1.** Timeline of the study protocol.
 604
 605



606
 607 **Figure 2.** Ultrasonographic protocol: A) the dog was placed in right lateral recumbency. Alcohol
 608 was used as a contact layer in the left kidney area. The probe was placed longitudinally to allow
 609 visualization of the left kidney and then moved dorsally and caudally to visualize B) the CVC and
 610 Ao sagittal views. C) The probe was then turned 90° to allow D) visualization of transverse views
 611 of both vessels.
 612

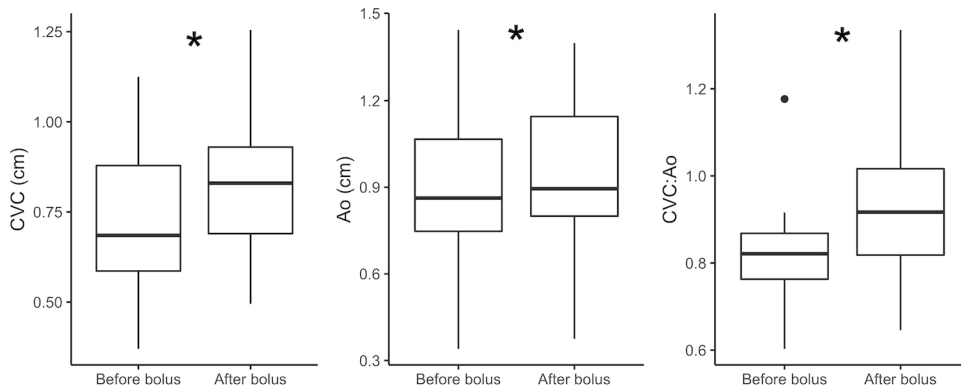


613

614 **Figure 3.** CVC:Ao ratio measurements: A) Transverse views of the CVC and Ao. B) For each
 615 vessel, two perpendicular diameters were measured.

616

617



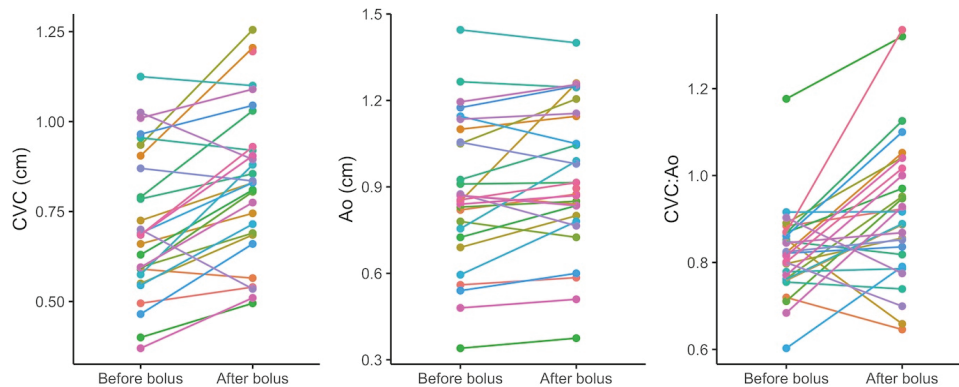
618

619 **Figure 4.** Box and whisker plots of the changes in CVC diameter, Ao diameter and CVC:Ao ratio
 620 before and after fluid bolus. The point above the before bolus CVC:Ao ratio box plot is an outlier.

621

622

623



624

625 **Figure 5.** Changes in individual CVC diameters, Ao diameters and CVC:Ao ratios before and after
 626 fluid bolus.

627

628

629

630

631 **Table 1.** Medians and interquartile ranges for all quantitative variables

	Before fluid bolus			After fluid bolus		
	Q1	Median	Q3	Q1	Median	Q3
CVC:Ao	0.76	0.82	0.87	0.82	0.92	1.02
CVC (cm)	0.59	0.69	0.88	0.69	0.83	0.93
Ao (cm)	0.75	0.87	1.07	0.80	0.90	1.15
Blood lactate (mmol/L)	2.30	2.90	4.30	1.95	2.75	4.33
HR (bpm)	120	132	168	100	120	156
RR	30	36	56	29	32	41
CRT (sec)	2	3	3	1	2	2

632

633

634

635

636

637 **Table 2.** Estimation of the regression coefficients and their 95% confidence intervals (95% CI).

Response variable	After fluid bolus		
	Estimate	95% CI	P value

CVC:Ao	+ 0.10	0.05 to 0.16	0.0005
CVC (cm)	+ 0.12	0.07 to 0.16	< 0.0001
Ao (cm)	+ 0.05	0.01 to 0.09	0.02
Blood lactate (mmol/L)	- 0.19	-0.45 to 0.07	0.16
HR (bpm)	- 19	- 30 to - 8	0.002
RR	- 5	- 11 to 0	0.0569
CRT (sec)	- 1.0	- 1.3 to -0.7	<0.0001

638 Model type: response variable ~ time-period + (1|individual), for example for CVC: CVC ~ time-
639 period + (1|individual). CVC: caudal vena cava; cm: centimeter; Ao: aorta; mmol/L (millimoles per
640 liter); HR: heart rate; bpm: beats per minute; RR: respiratory rate (in breaths per minute); CRT:
641 capillary refill time; sec: second.

642

643

644

645

646

647

