



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Etude d'une mini-épreuve de remplissage vasculaire par 100 mL de colloïdes et
prédictibilité de la réponse au remplissage chez des patients de réanimation monitorés
par PiCCO®*

**Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2013 à 14h00
au Pôle Recherche
Par Mehdi Meddour**

Jury

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE
Monsieur le Docteur Eric KIPNIS**

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Jihad MALLAT

*Patience et longueur de temps
Font plus que force ni que rage.*

(Jean de la Fontaine)

Table des matières

Liste des abréviations	13
Introduction	15
1. Physiologie circulatoire	15
2. Indicateurs de la réponse au remplissage et épreuve de remplissage	16
3. La mini-épreuve de remplissage et problématique de l'étude	17
4. Objectifs de l'étude	19
Matériel et méthodes	20
1. Type d'étude	20
2. Patients	20
2.1 Critères d'inclusion	20
2.2 Critères de non inclusion	21
3. Matériel	21
4. Méthodes	22
4.1 Protocole de remplissage et de mesures	22
4.2 Critère de jugement	25
4.3 Données recueillies	25
4.3.1 Données cliniques	25
4.3.2 Scores de gravité	26
4.3.3 Données gazométriques	27
4.3.4 Données hémodynamiques en thermodilution transpulmonaire	27
4.3.5 Données hémodynamiques par l'analyse du contour de l'onde de pouls	28
4.3.6 Autres données hémodynamiques	28
	11

4.4 Analyses statistiques	28
Résultats	30
1. Population d'étude	30
1.1 Caractéristiques démographiques et de gravité de la population d'étude	30
1.2 Caractéristiques ventilatoires de la population d'étude à l'état basal	30
1.3 Caractéristiques gazométriques de la population d'étude à l'état basal	31
1.4 Caractéristiques hémodynamiques de la population d'étude à l'état basal	31
1.5 Caractéristiques hémodynamiques chez les répondeurs et chez les non répondeurs au remplissage	34
2. Facteurs prédictifs de la réponse au remplissage	36
Discussion	38
Conclusion	44
Bibliographie	45
Annexes	50

Liste des abréviations

AUC	Area Under curve
DC	Débit cardiaque
DCC	Débit cardiaque continu
DSt	Temps de décroissance exponentielle
dVPP	Diminution de la variation de pression pulsée
EPEV	Eau pulmonaire extra-vasculaire
FEG	Fraction d'éjection globale
FR	Fréquence respiratoire
IC	Index cardiaque
ICC	Index cardiaque continu
IEPEV	Eau pulmonaire extra-vasculaire indexée
IFC	Indice de fonction globale
IRVS	Résistances vasculaires systémiques indexées
ITV	Intégrale temps-vitesse
IVEj	Volume d'éjection systolique indexé
MTt	Temps de transit moyen
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAPO	Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAS	Pression artérielle systolique
PEP	Pression expiratoire positive
Pplat	Pression de plateau
PVC	Pression veineuse centrale
RVS	Résistances vasculaires systémiques

SAD	Sérum albumine diluée
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
SRLF	Société de réanimation de langue française
VES ou VEj	Volume d'éjection systolique
Vt	Volume courant
VPP ou Δ PP	Variation de pression pulsée
VSIT	Volume sanguin intra-thoracique
VTDG	Volume télédiastolique global
VTIT	Volume total intra-thoracique
VVE ou Δ VES	Variation du volume d'éjection systolique

Introduction

1. Physiologie circulatoire

En réanimation, le clinicien est très souvent confronté à des situations nécessitant la mise en route d'une expansion volémique ou remplissage vasculaire. La volémie est le volume sanguin total de l'organisme et elle comprend le plasma avec les éléments figurés du sang [1]. La précharge correspond, expérimentalement, à la longueur de la fibre myocardique avant sa contraction. La précharge ventriculaire gauche est définie cliniquement comme la dimension du ventricule gauche (diamètre, surface, volume), ou comme les conditions de charge du ventricule gauche en télédiastole (pression et contrainte transmuraux). L'hypovolémie absolue est une diminution du volume sanguin total circulant [1]. En limitant le volume d'éjection systolique (VES) ventriculaire gauche, elle va entraîner le plus souvent une diminution du débit cardiaque (DC) donc du transport de l'oxygène vers les tissus.

La notion de réserve de précharge ou précharge-dépendance découle du fait qu'un accroissement de précharge (par expansion volémique par exemple) va entraîner une faible augmentation des pressions transmuraux du ventricule mais par contre une augmentation des dimensions diastoliques du ventricule et du VES. À l'inverse la précharge-indépendance se caractérise par l'absence d'augmentation des dimensions diastoliques du ventricule et du VES, mais par une forte augmentation des pressions transmuraux, lors d'une augmentation de la précharge. Toutes ces notions ont été décrites à partir de la relation de Frank-Starling (**Annexe 1**), qui lie la précharge ventriculaire au VES.

Plus le ventricule travaille sur une portion ascendante de la courbe, sur sa partie initiale et que la pente est raide (témoin d'une fonction systolique conservée) et plus la réserve de précharge sera importante [1]. Plus le ventricule travaille sur le plateau de la courbe et plus la réserve de précharge sera faible. Cette courbe de fonction systolique est applicable aux 2 ventricules et la notion de réserve de

précharge aux 2 ventricules est une condition *sine qua non* pour qu'une expansion volémique induise une augmentation du VES.

2. Indicateurs de la réponse au remplissage et épreuve de remplissage

Durant de nombreuses années, la gestion du remplissage vasculaire par les réanimateurs a reposé sur les épreuves de remplissage avec une évaluation *a posteriori* de la réponse à ce test grâce à un monitoring invasif du DC. De manière historique, les paramètres de précharge cardiaque (gauche comme droite) dits statiques ont été préconisés pour évaluer le remplissage vasculaire : la pression veineuse centrale (PVC), la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) ou même les dimensions ventriculaires gauche et droite. Une attitude basée sur l'analyse de valeurs absolues de ces marqueurs reste peu recommandable, une fois passées les premières heures de la réanimation, car responsable d'un remplissage vasculaire inutile voire délétère dans au moins 50 % des cas. Seules les valeurs extrêmes peuvent permettre d'orienter le traitement [2-4].

Une approche plus physiologique et fonctionnelle a émergé il y a une vingtaine d'années, en évaluant le comportement des paramètres hémodynamiques lors du cycle respiratoire généré par la ventilation mécanique. Le rationnel de l'utilisation de tels indices dynamiques, vient du fait que l'insufflation va entraîner des variations cycliques de précharge ventriculaire résultant aux mêmes variations de VES du ventricule gauche puis de la pression artérielle. Des variations respiratoires de la pression artérielle de grande amplitude traduiront des variations similaires du VES et définiront un état de précharge-dépendance. De faibles variations d'amplitude traduiront *a contrario* un état de précharge-indépendance d'au moins un des deux ventricules.

Des critères dynamiques invasifs ont été validés par une mesure invasive de la pression artérielle et l'analyse du signal de pression [5-7]. Les plus utilisés en clinique sont la variation respiratoire de la pression pulsée (ΔPP ou VPP) [8], exprimée en valeur relative (%) selon la formule suivante : $(PP_{max} - PP_{min}) / [(PP_{max} + PP_{min}) / 2] \times 100$; et la variation respiratoire du VES (ΔVES ou VVE). Des valeurs

seuils de prédictibilité de la réponse au remplissage vasculaire ont été proposées, avec les meilleures sensibilités et spécificités possibles : 13% pour le ΔPP [6] et 9 à 10 % pour le ΔVES .

Il apparaît primordial de bien connaître les limites de ces indices et de respecter certaines conditions de validité :

la nécessité d'une ventilation assistée-contrôlée avec l'absence de ventilation spontanée (donc le plus souvent une sédation profonde) [9] , un volume courant (V_t) ≥ 8 mL/kg [10], un rythme cardiaque régulier, une fréquence respiratoire pas trop élevée [11], un thorax fermé, une absence de dysfonction ventriculaire droite [12] et l'absence d'hypertension abdominale.

Ces critères de validité ne constituent que rarement un obstacle à leur utilisation dans le contexte du patient opéré, néanmoins ils peuvent être gênant dans le contexte de la réanimation, surtout vu la tendance actuelle à limiter les volumes courants ainsi que la sédation.

L'épreuve de remplissage, ou *fluid challenge*, est une technique qui administre une quantité donnée de soluté de remplissage sur une courte période de temps, en définissant des limites de sécurité et avec une mesure des effets hémodynamiques pour évaluer la réponse au remplissage. Comme vu précédemment, cette évaluation se fait toujours *a posteriori*, avec un risque de remplissage excessif. Une épreuve « non invasive » constitue une alternative séduisante : c'est le lever de jambes passif [13]. Il consiste en une élévation passive des 2 membres inférieurs à 45°, avec une bascule concomitante du tronc de +30° à l'horizontale, permettant de mobiliser le sang veineux contenu dans les membres inférieurs mais aussi dans les grandes veines abdominales, évaluable à environ 300 mL (**Annexe 2**). Ce test peut être utilisé chez les patients présentant une ventilation spontanée et/ou un trouble du rythme cardiaque.

3. La mini-épreuve de remplissage et problématique de l'étude

Muller et al. [14] en 2011, ont proposé la réalisation d'une épreuve de remplissage minime, par 100 mL de colloïdes en 1 minute, pour tenter de prédire la réponse au remplissage poursuivi par les 400

mL restant. Ils évaluaient la réponse hémodynamique en monitorant l'intégrale temps-vitesse (ITV) sous-aortique de leurs patients par échographie cardiaque par voie transthoracique, avant et après les 100 mL puis à la fin du remplissage. Ils ont testé l'hypothèse qu'un apport minime de soluté délivré rapidement pourrait prédire précocement la réponse à un remplissage vasculaire plus classique. Cette hypothèse vient du fait qu'en analysant la courbe de la relation de Frank-Starling, l'augmentation du VES est la plus importante dans la portion initiale et la plus raide de la courbe, c'est à dire lorsque le patient paraît avoir la plus grande réserve de précharge, ce qui est *a priori* le cas au début d'une expansion volémique. Les résultats de cette étude, réalisée sur 39 patients, ont été positifs avec une bonne prédiction de la réponse au remplissage pour la variation d'ITV sous-aortique après 100 mL de remplissage.

Tout l'intérêt de ce type d'épreuve de remplissage est de pouvoir limiter les apports en soluté tout en proposant une évaluation rapide du statut hémodynamique du patient. Dans les recommandations formalisées d'expert de la SFAR en 2013 [15], il a été proposé de titrer le remplissage vasculaire chez les patients à haut risque chirurgical en fractionnant l'apport de volume, voire en diminuant le volume testé si le risque d'intolérance à une surcharge volémique était grand. De la même manière, la limitation du remplissage chez les patients de réanimation est un enjeu important car ils sont sujets à l'accumulation de fluide dans le secteur interstitiel, responsable d'une diminution de l'apport en oxygène aux tissus concernés. La gestion de la volémie passe, par conséquent, par une optimisation individualisée des apports liquidiens et d'un monitoring hémodynamique adapté afin de maintenir le patient dans un état proche de la normovolémie. Ce concept est bien connu en anesthésie, dans la relation qui existe entre apports liquidiens et morbidité postopératoire [16].

L'évaluation de la volémie par technique échocardiographique présente ses limites avec un examen qui reste opérateur-dépendant et des conditions de réalisation qui ne sont pas toujours favorables chez le patient de réanimation ventilé mécaniquement. Pour ces raisons, le monitoring par PiCCO®, qui est une technique dont l'intérêt et les performances ont été démontrés par plusieurs études [17-19], paraît être un bon outil pour observer l'effet d'une mini-épreuve de remplissage chez des patients de réanimation.

4. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la prédictibilité d'une mini-épreuve de remplissage de 100 mL de colloïdes en se basant sur la mesure de l'index cardiaque continu, à une réponse au remplissage vasculaire de 500 mL de colloïdes, chez des patients monitorés par le système PiCCO®.

Nous avons cherché d'autres éventuels facteurs prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire de 500 mL de colloïdes, en regardant les autres indices de précharge-dépendance après avoir perfusé les 100 premiers mL.

Matériel et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, non randomisée, interventionnelle mais ne comportant que des risques et des contraintes négligeables et ne portant pas sur des médicaments, donc ne nécessitant pas l'avis du Comité de Protection des Personnes. Par ailleurs, le comité d'éthique local du centre hospitalier de Lens a donné son accord pour la réalisation du protocole. Les patients ont été inclus sur une période s'étendant d'avril 2012 à septembre 2013 dans le service de Réanimation Polyvalente du centre hospitalier de Lens. Les critères d'inclusion et de non inclusion ont été définis, comme ci-après, préalablement au début du recueil des données.

2. Patients

2.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés dans le service de Réanimation Polyvalente, ayant un état de choc ou une situation d'hypovolémie pouvant nécessiter un remplissage vasculaire dont l'indication était laissée à l'appréciation du clinicien prenant en charge le patient. L'insuffisance circulatoire aiguë était définie avec au moins un des critères suivant : une PAS < 90 mmHg, une PAM < 65 mmHg, la nécessité de recourir à un traitement vasopresseur (le plus souvent de la noradrénaline à une dose supérieure à 0,1 µg/kg/min), la présence de marbrures, une hyperlactatémie > 2,5 mmol/L et une diurèse < 0,5 mL/kg/h. Tous les patients inclus devaient bénéficier d'un monitoring hémodynamique par le système PiCCO® (PiCCO, Pulsion Medical Systems, AG, Munich, Germany).

2.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- âge de moins de 18 ans
- femme enceinte
- refus exprimé du patient de participer à l'étude
- patients ayant un œdème pulmonaire cardiogénique ou lésionnel
- antécédent de chirurgie de résection pulmonaire
- présence d'un anévrisme de l'aorte abdominale
- existence d'un shunt intra-cardiaque
- trouble du rythme cardiaque
- patient ayant une activité respiratoire spontanée
- contre-indication à la pose d'un cathéter artériel fémoral ou d'un cathéter veineux central dans le territoire cave supérieur.

3. Matériel

Tous les patients étaient porteurs d'un cathéter artériel fémoral de calibre 5Fr, de 20 cm, équipé d'une thermistance avec fibre optique (Pulsioath®, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) de même qu'un cathéter veineux central dans une veine jugulaire interne ou une veine sous-clavière, également équipée d'une thermistance. Le système PiCCO Plus® était adapté au moniteur Philips IntelliVue® MP70 (Philips Medical Systems, Suresnes, France) et connecté aux 2 thermistances ainsi qu'à la voie artérielle pour recueillir la courbe de thermodilution transpulmonaire et l'analyse du signal de l'onde de pression artérielle par la technique d'analyse du contour de l'onde de pouls.

L'épreuve de remplissage était effectuée par administration intra-veineuse de solutés colloïdes, soit par Hydroxy-Ethyl Amidon 130/04 de type Voluven® (Fresenius Kabi, Louviers, France), soit par sérum albumine humaine diluée (SAD) à 4% (LFB Biomédicaments, Les Ulis, France).

4. Méthode

La prise en charge générale des patients inclus a suivi les recommandations pour chacune des pathologies diagnostiquées. La sédation de chaque patient suivait un algorithme décisionnel affiché dans la chambre du patient et avec un objectif défini de sédation et d'analgésie selon une prescription quotidienne par le médecin en charge du patient. La prise en charge des patients en état de choc septique suivait les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign [20] et de la conférence de consensus française sur le sujet [21].

Les patients étaient inclus dans le protocole dès qu'ils remplissaient les critères d'inclusion. Une information orale était donnée dès que possible aux patients ou à leurs proches (idéalement la personne de confiance).

4.1 Protocole de remplissage et de mesures

Le zéro de pression du cathéter artériel se faisait à la pression atmosphérique et le dispositif de tête de pression était fixé au niveau du tiers supérieur du bras du patient pour être constamment à hauteur de son oreillette droite. La pression veineuse centrale (PVC) était notée chez un patient en décubitus dorsal strict.

Le système PiCCO® (Pulse Contour Cardiac Output) (PiCCO, Pulsion Medical Systems, AG, Munich, Germany) nécessite l'insertion d'un cathéter veineux central dans le territoire cave supérieur et d'un cathéter artériel, idéalement fémoral. Le système permet les mesures de paramètres hémodynamiques grâce à 2 principes : la thermodilution transpulmonaire et l'analyse du contour de l'onde de pouls.

La thermodilution transpulmonaire repose sur l'injection d'un indicateur thermique froid via la voie centrale munie d'une thermistance et sur le recueil des modifications de températures enregistrées par le cathéter artériel fémoral également muni d'une thermistance. L'analyse mathématique de la courbe de thermodilution, dont l'extrémité est située dans l'aorte descendante, va permettre de calculer, selon le principe de Stewart-Hamilton [22] (l'aire sous la courbe de thermodilution est inversement proportionnelle au débit circulant), le débit cardiaque (DC). Une première calibration du PiCCO® était donc effectuée par thermodilution transpulmonaire, au moins 30 minutes en l'absence de toute manœuvre thérapeutique, en effectuant 3 injections de 20 mL de sérum salé isotonique froid via le cathéter veineux central, sans tenir compte du temps respiratoire. Les mesures obtenues étaient moyennées. Si l'on trouvait des valeurs s'écartant de plus de 10% autour de la moyenne, les valeurs extrêmes étaient écartées après une à deux nouvelles mesures. Le DC était alors mesuré. Les mesures du volume télédiastolique global (volume contenu dans les 4 cavités cardiaques, VTDG) et de l'eau pulmonaire extra-vasculaire (EPEV) étaient également obtenues par la technique de thermodilution transpulmonaire. La distribution de l'indicateur thermique se fait dans un volume thermique intrathoracique (VTIT) décomposé en volume sanguin intrathoracique (VSIT) et EPEV et leur calcul se fait via 2 caractéristiques mathématiques de la courbe de thermodilution, que sont le temps de transit moyen (MTt) et le temps de décroissance exponentielle (DSt) de l'indicateur thermique. Le MTt est le temps mis par le bolus thermique pour parcourir le volume compris entre le point d'injection et le point de mesure, tandis que le DSt est le temps mis par le bolus thermique pour parcourir le plus grand volume. Le produit du DC par le MTt est égal au VTIT. Le VSIT est estimé à partir du VTDG et une équation de régression linéaire : $VSIT = 1,25 \times VTDG - 28,4 \text{ mL}$ [23]. L'EPEV est calculée de manière indirecte par la différence entre le VTIT et le VSIT. Pour notre travail, l'erreur de mesure interne de l'index cardiaque en thermodilution transpulmonaire était de $4 \pm 2 \%$.

Avec la détermination du volume d'éjection systolique (VES) (rapport du débit cardiaque sur la fréquence cardiaque), le moniteur PiCCO® peut calculer la fraction d'éjection globale (FEG) qui est définie par le rapport entre le VES et le quart du VTDG, mais aussi l'indice de fonction cardiaque (IFC) correspondant au rapport du DC sur le VTDG. Ces 2 indices sont, en théorie, indépendants de la précharge

cardiaque et caractérisent la fonction contractile cardiaque [24, 25]. Enfin les résistances vasculaires systémiques (RVS) étaient également mesurées. De manière concomitante, le moniteur PiCCO® calculait les valeurs indexées à la surface corporelle pour tous les paramètres cités sauf pour l'EPEV (indexée au poids), l'IFC et la FEG.

L'analyse du contour de l'onde de pouls est assimilable à un processus de modélisation mathématique qui va transformer une courbe de pression (la pression artérielle) en un débit (le débit cardiaque) afin ensuite de déterminer un volume (le VES). Le débit cardiaque est intégré dans un modèle de Windkessel à 3 éléments, qui comprend l'impédance aortique, la compliance aortique et les résistances vasculaires périphériques. Il prend donc en compte les éléments anatomiques de l'arbre artériel et le phénomène de propagation des ondes. L'analyse de la courbe systolique ainsi qu'une portion de la courbe de flux diastolique va permettre le calcul du débit cardiaque selon l'équation:

$$DC = \text{fact cal} \times \int [P(t)/RVS + C(p)] \times dP/dt$$

Où F_c est la fréquence cardiaque, RVS les résistances vasculaire systémiques, P la pression artérielle et dP/dt la courbe de pression sur le temps. Le facteur de calibration est un facteur de proportionnalité, actualisé lors de chaque calibration du système, et qui va permettre le calcul du DC en continu [26]. Au cours du monitoring, l'appareil va en effet mesurer les variations d'aire sous la courbe de pression artérielle, battement par battement, et estimer les variations des résistances vasculaires périphériques et de la compliance (ou de l'élastance) artérielle. Ce calcul nécessite un algorithme qui est propriétaire. Le moniteur va alors pouvoir calculer en continu le DC, le VES et leurs valeurs indexées à la surface corporelle ainsi que la VVE de manière continue et automatisée.

Toutes les variables continues étaient alors relevées et de manière concomitante étaient réalisés un gaz du sang artériel et un gaz du sang veineux central.

La mini-épreuve de remplissage consistait en l'administration intra-veineuse de 100 mL de Voluven® ou de SAD, par une voie dédiée sur le cathéter veineux central, en 1 minute.

Les données de l'analyse du contour de l'onde de pouls étaient ensuite relevées et l'on notait le changement maximal des valeurs d'index cardiaque continu (ICC) et de la VVE sur un délai de 1 à 2 minutes.

Le reste du remplissage vasculaire, c'est à dire 400 mL de Voluven® ou de SAD, était administré en 15 minutes environ sur la même voie d'administration.

Une fois les 500 mL administrés, une nouvelle calibration du PiCCO® par thermodilution était effectuée et les différents paramètres étaient de nouveau relevés. Enfin les données de l'analyse du contour de l'onde de pouls étaient également notées et on réalisait de nouveau un gaz du sang artériel et un gaz du sang veineux central.

Durant toute la durée de l'épreuve de remplissage, les paramètres respiratoires, les traitements vasopresseurs et la sédation n'étaient pas modifiés.

4.2 Critère de jugement

Un patient était défini comme répondeur au remplissage vasculaire si son index cardiaque, après les 500 mL de remplissage de colloïde (IC₅₀₀), était augmenté de plus 10 %, et non répondeur si il y avait une augmentation de l'IC₅₀₀ inférieure à 10 %.

4.3 Données recueillies

Les données cliniques et paracliniques relevées lors de l'étude étaient les suivantes.

4.3.1 Données cliniques

- l'âge

- le sexe

- l'indice de masse corporelle (poids/taille² en kg/m²)
- le motif d'entrée en réanimation
- la durée de séjour en réanimation
- la durée de ventilation mécanique
- la mortalité en réanimation
- le volume courant (Vt) en ml/kg de poids idéal théorique (PIT) calculé selon la formule suivante : $PIT = X + 0,91 (taille \text{ en cm} - 152,4)$, avec $X = 50$ pour les hommes et $X = 45,5$ pour les femmes
- la fréquence respiratoire (FR)
- la pression de plateau (Pplat)
- la pression expiratoire positive (PEP)
- le nombre de patients sous noradrénaline et la dose administrée en $\mu\text{g/kg/min}$
- la pression veineuse centrale (PVC)

4.3.2 Scores de gravité

- le score IGS II (Index de Gravité Simplifié II) : il est calculé à la vingt-quatrième heure du séjour en réanimation en prenant en compte les plus mauvaises valeurs des différentes variables clinico-biologiques relevées pendant cette période. Il inclut dix-sept variables (douze variables physiologiques, l'âge, le type d'admission en réanimation et l'existence ou non de trois maladies chroniques sous-jacentes) et va permettre de déterminer un risque de mortalité intra-hospitalière (mortalité prédite) donné par une équation de régression logitique.
- le score SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) : il permet une évaluation quotidienne du degré de défaillance d'organe en étudiant 6 grandes fonctions vitales : hémodynamique, neurologique, respiratoire,

hémostase, hépatique et rénale. Chaque fonction est cotée de 0 à 4 en fonction du degré de défaillance et la somme permet d'obtenir un score dont la valeur totale exprime la gravité de l'atteinte multi-viscérale.

4.3.3 Données gazométriques

- la PaO_2 et le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
- la lactatémie artérielle
- le gradient veino-artériel de PCO_2 (gap PCO_2) mesuré par prélèvement concomitant d'un gaz veineux central dans le territoire cave supérieur et un gaz artériel
- la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO_2) mesurée sur un gaz veineux central dans le territoire cave supérieur

4.3.4 Données hémodynamiques en thermodilution transpulmonaire

- les pressions artérielles systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM) et pulsée (PP).
- la fréquence cardiaque
- l'IC
- les RVS et leur valeur indexée (IRVS)
- l'EPEV et l'EPEV indexée (IEPEV)
- le volume d'éjection systolique (VEj) et sa valeur indexée (IVEj)
- le VTDG et sa valeur indexée (VTDGi)
- l'IFC qui est égal à DC/VTDG
- la FEG qui égale à $\text{VES}/(\text{VTDG}/4)$

4.3.5 Données hémodynamiques par l'analyse du contour de l'onde de pouls

- l'IC en continu (ICC)

- l'IVEj continu

- la VVE

4.3.6 Autres données hémodynamiques

- la VPP dont le calcul ne dérive pas de l'analyse du contour de l'onde de pouls mais de l'algorithme d'Aboy [27, 28], directement implémenté sur le moniteur Philips IntelliVue®

- la variation relative de VPP entre l'état basal et les 100 mL de remplissage selon la formule suivante : $\Delta VPP_{100} = 100 \times (VPP_0 - VPP_{100}) / VPP_{100}$ et de même pour la VVE, avec $\Delta VVE_{100} = 100 \times (VVE_0 - VVE_{100}) / VVE_{100}$.

4.4 Analyse statistique

Les données ont été exprimées en médiane \pm 25-75 interquartiles.

Les données étaient considérées comme non paramétriques.

Pour les comparaisons entre répondeurs et non répondeurs, le test de Mann-Whitney U a été utilisé pour les variables continues et le test du Fisher exact pour les variables discontinues. Pour les comparaisons intra-groupes, nous avons utilisé le test de Wilcoxon.

Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été construites pour évaluer la performance de l'index cardiaque continu et des autres indices de précharge-dépendance pour prédire la réponse au remplissage vasculaire de 500 mL de colloïdes. Si l'aire sous la courbe (AUC) était $\geq 0,5$, la meilleure valeur de seuil était définie selon la maximalisation de l'indice de Youden [29].

Nous avons utilisé la corrélation de Spearman, pour tester la corrélation entre les variations d'index cardiaque après 500 mL de remplissage vasculaire et les variations d'index cardiaque continu après 100 mL de remplissage, ainsi que pour les autres indices de précharge-dépendance.

Nous avons supposé que le ΔICC_{100} pouvait avoir une valeur clinique acceptable si l'indice de confiance à 95 % (IC95 %) de son AUC restait strictement supérieur à 0,75 ; ceci correspondant à l'AUC d'un outil clinique ayant une puissance diagnostique cliniquement fiable [29].

Pour cela, 43 patients devaient être inclus, afin d'avoir une puissance de 80 %, un risque alpha bilatéral < 0,05 et un ratio entre répondeur et non répondeur à 1,5.

Définition de la zone grise (ou zone d'incertitude diagnostique):

Une valeur minimale de 5 pour le rapport de vraisemblance positif (ou une valeur maximale de 0,2 pour le rapport de vraisemblance négatif) était requise pour considérer qu'un test avait une bonne performance diagnostique positive (ou négative) [30]. Donc, nous avons défini la zone grise comme étant une échelle continue de seuils associés à un rapport de vraisemblance négatif > 0,2 **et** un rapport de vraisemblance positif < 5.

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS pour Windows (version 19.0 ; Chicago, IL).

Une valeur de $p < 0,05$ a été définie comme statistiquement significative.

Résultats

1. Population d'étude

1.1 Caractéristiques démographiques et de gravité de la population d'étude

Nous avons inclus 20 patients dans le service de réanimation polyvalente pour la réalisation de l'étude.

Notre population était composée de 6 femmes (30 %) et 14 hommes (70 %).

La mortalité en réanimation était de 12/20 (60 %).

La durée médiane de séjour en réanimation était de 6 jours, tandis que la durée médiane de ventilation mécanique était de 4 jours.

Concernant les motifs d'entrée en réanimation : 15 patients (75 %) étaient admis pour choc septique, 2 patients pour coma (10 %), 1 pour pancréatite aiguë (5%), 1 pour polytraumatisme (5 %) et 1 pour choc hypovolémique (5 %).

Les scores de gravité de notre population d'étude sont notés dans le **Tableau 1**.

1.2 Caractéristiques ventilatoires de la population d'étude à l'état basal

Tous les patients inclus étaient sous ventilation mécanique, en ventilation assistée contrôlée.

Le Vt médian était de 6,8 mL/kg de poids idéal théorique [6,4 – 7,5].

Le rapport PaO₂/FiO₂ médian était de 164 [112 - 277].

Le reste des caractéristiques ventilatoires est résumé dans le **tableau 1**.

1.3 Caractéristiques gazométriques de la population d'étude à l'état basal

La SvcO₂ médiane était à 58 % [44 - 72], le gap PCO₂ médian était de 7 mmHg [4 - 10] et la lactatémie était à 2,5 mmol/L [1,1 - 6,5].

1.4 Caractéristiques hémodynamiques de la population d'étude à l'état basal

Toutes les données hémodynamiques sont résumées dans le **Tableau 1**. À noter que du Voluven® a été utilisé pour 6 épreuves de remplissage (30 %) et que de la SAD a été administrée pour 14 épreuves de remplissage (70 %). Par ailleurs, 17 patients (75 %) étaient sous noradrénaline pendant leur épreuve de remplissage.

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population d'étude à l'état basal

Données	Valeurs
âge (ans)	66 [60 - 71]
IMC (kg/m ²)	25 [23 - 30]
IGS II	65 [50 - 91]
SOFA	13 [9 - 15]
Motif d'admission	
choc septique	15 (75 %)
choc hypovolémique	2 (10 %)
coma	1 (5 %)
pancréatite aiguë	1 (5 %)
polytraumatisme	1 (5 %)
Vt (mL/kg)	6,8 [6,4 - 7,6]
PaO ₂ /FiO ₂	164 [106 - 290]
FR (/min)	24 [20 - 25]
PEP (cmH ₂ O)	8 [5 - 10]
Pplat (cmH ₂ O)	23 [18 - 27]
Noradrénaline (µg/kg/min)	1,36 [0,4 - 2,2]
SvcO ₂ (%)	58 [44 - 72]
lactate (mmol/L)	2,4 [1,1 - 6,5]
gap PCO ₂ (mmHg)	7 [4 - 10]
Fc (/min)	95 [78 - 109]
PAS (mmHg)	99 [80 - 122]
PAD (mmHg)	53 [46 - 62]
PAM (mmHg)	66 [57 - 81]
PP (mmHg)	44 [32 - 58]
PVC (mmHg)	14 [9 - 18]
Fc/FR	3,8 [3,2 - 4,9]
IC (L/min/m ²)	2,5 [2,1 - 3,2]
IVEj (mL/m ²)	31 [21 - 39]
VTDG _i (ml/m ²)	698 [631 - 836]
IEPEV (mL/kg)	9 [7 - 11]
IFC (/min)	3,8 [3,1 - 4,6]

FEG (%)	16 [12 - 20]
VPP (%)	14 [5 - 17]
VVE (%)	15 [9 - 18]

Valeurs exprimées en médianes \pm 25-75 interquartiles pour les données quantitatives, et en effectifs (%) pour les données qualitatives.

1.5 Caractéristiques hémodynamiques chez les répondeurs et chez les non répondeurs au remplissage.

Après le remplissage vasculaire de 500 mL de colloïdes, le débit cardiaque a été augmenté de plus de 10 % dans 11 cas (55 %), qui étaient donc des répondeurs et on retrouvait 9 cas (45 %) de non répondeurs.

La mortalité chez les répondeurs au remplissage vasculaire était de 4/9 (44 %) et chez les non répondeurs de 8/11 (73 %).

Le **Tableau 2** montre l'ensemble des valeurs comparées des caractéristiques hémodynamiques des groupes répondeurs et non répondeurs, avant et après expansion volémique de 500 mL.

Comme attendu, il existe une augmentation significative de l'IC ($p < 0,01$) et de l'IVEj ($p < 0,01$) chez les patients répondeurs, après remplissage de 500 mL de colloïdes, de même qu'il existe une diminution significative de la VVE ($p < 0,05$) après remplissage chez les répondeurs. Enfin il existe une tendance à la diminution de la VPP après remplissage chez les répondeurs.

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques avant et après remplissage vasculaire de 500mL

Caractéristiques	État basal		Après remplissage de 500 mL	
	Répondeurs	Non répondeurs	Répondeurs	Non répondeurs
Fc (/min)	93 [78 - 115]	93 [77 - 104]	90 [79 - 112]	95 [80 - 104]
PAS (mmHg)	100 [77 - 123]	102 [90 - 122]	119 [94 - 128] *	117 [87 - 129] †
PAD (mmHg)	56 [48 - 61]	49 [46 - 69]	63 [54 - 65] *	53 [43 - 70] †
PAM (mmHg)	73 [59 - 82]	65 [58 - 85]	83 [68 - 90] *	75 [58 - 93] †
PP (mmHg)	45 [32 - 64]	46 [41 - 55]	55 [43 - 64]	56 [38 - 66]
PVC (mmHg)	16 [8 - 19]	14 [12 - 17]	19 [14 - 20]	18 [13 - 20]
IC (L/min/m ²)	2,5 [2,1 - 3]	2,5 [2,2 - 3,8]	3 [2,5 - 3,7] **	2,5 [2,2 - 3,6]
IVEj (mL/m ²)	26 [20 - 39]	32 [28 - 40]	36 [23 - 44] **	31 [26 - 40]
IEPEV (mL/kg)	9 [7 - 12]	9 [7 - 11]	9 [7 - 10]	8 [7 - 10]
IRVS (DS/m ² /cm ⁵)	1705 [1207 - 2450]	1708 [1445 - 2027]	1566 [1179 - 2094]*	1807 [1767 - 2408]†
SvcO ₂ (%)	61 [50 - 72]	58 [44 - 73]	61 [50 - 72]	58 [44 - 63]
gap PCO ₂ (mmHg)	7 [5 - 9]	5 [4 - 10]	6 [5 - 7]	8 [5 - 11]
VVE (%)	14 [8 - 19]	15 [6 - 18]	9 [5 - 14] *	13 [4 - 19]
VPP (%)	14 [5 - 16]	10 [3 - 20]	5 [3 - 10]	9 [3 - 19]

Valeurs exprimées en médiane ± 25-75 interquartiles.

* p < 0,05 pour la comparaison chez les répondeurs entre avant et après remplissage

** p < 0,01 pour la comparaison chez les répondeurs entre avant et après remplissage

† p < 0,05 pour la comparaison chez les non-répondeurs entre avant et après remplissage

2. Facteurs prédictifs de la réponse au remplissage

Nous avons évalué la valeur prédictive d'une réponse au remplissage, pour la variation d'index cardiaque après 100 mL (ΔICC_{100}) et elle était insuffisante, avec une aire sous la courbe à $0,45 \pm 0,13$ (IC95% [0,2 - 0,71] ; $p = 0,731$).

Nous avons regardé la prédictibilité d'une réponse au remplissage de 500 mL pour la VVE à l'état basal, et l'aire sous la courbe était à $0,53 \pm 0,14$ (IC95% [0,26 - 0,8] ; $p = 0,8$).

Pour la prédictibilité de la VPP à l'état basal, l'aire sous la courbe était à $0,56 \pm 0,19$ (IC95% [0,2 - 0,93] ; $p = 0,68$).

Pour la pression veineuse centrale à l'état basal, l'aire sous courbe était à $0,50 \pm 0,14$ (IC95% [0,23 - 0,77] ; $p = 1$).

Par ailleurs, pour la ΔVPP_{100} , l'aire sous la courbe était à $0,56 \pm 0,16$ ($p = 0,72$).

Enfin nous avons regardé la prédictibilité d'une réponse au remplissage pour la ΔVVE_{100} , et l'aire sous la courbe était à $0,88 \pm 0,081$ (IC95% [0,71 - 1] ; $p = 0,01$) (**Figure 1**).

Nous avons déterminé le meilleur seuil pour le ΔVVE_{100} selon l'indice de Youden à - 14%, avec une sensibilité de 80 %, une spécificité de 86 %, un rapport de vraisemblance positif à 5,6 et un rapport de vraisemblance négatif à 0,23.

Nous avons calculé la zone d'incertitude autour du seuil, dite « zone grise », avec une borne inférieure à +4 % (sensibilité de 90 % et rapport de vraisemblance négatif à 0,17) et une borne supérieure à -27 % (spécificité de 100 % et rapport de vraisemblance positif infini). Nous avons retrouvé 40 % des patients au sein de la zone grise.

Enfin nous avons trouvé une corrélation entre le ΔVVE_{100} et la variation d'index cardiaque mesuré en thermodilution, après 500 mL de remplissage (ΔICC_{500}), avec $r = -0,52$ ($p = 0,031$) (**Figure 2**).

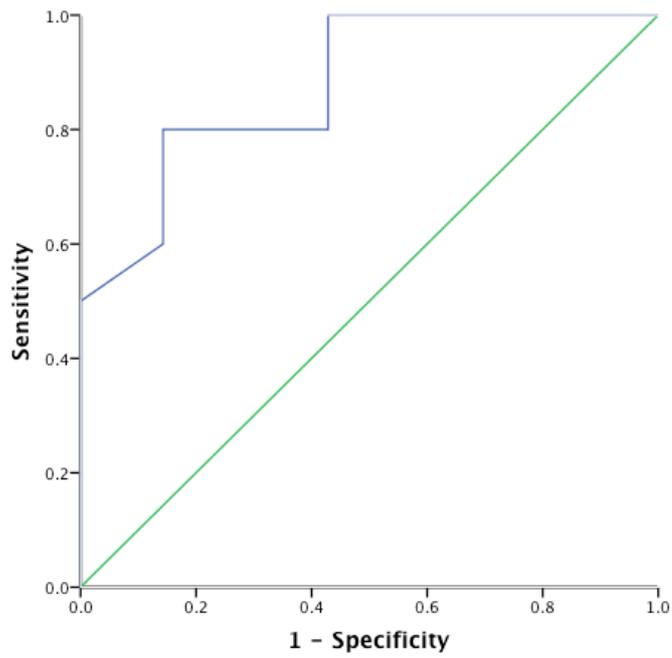


Figure 1 : Courbe ROC du ΔVVE_{100} pour prédire une réponse au remplissage de 500mL

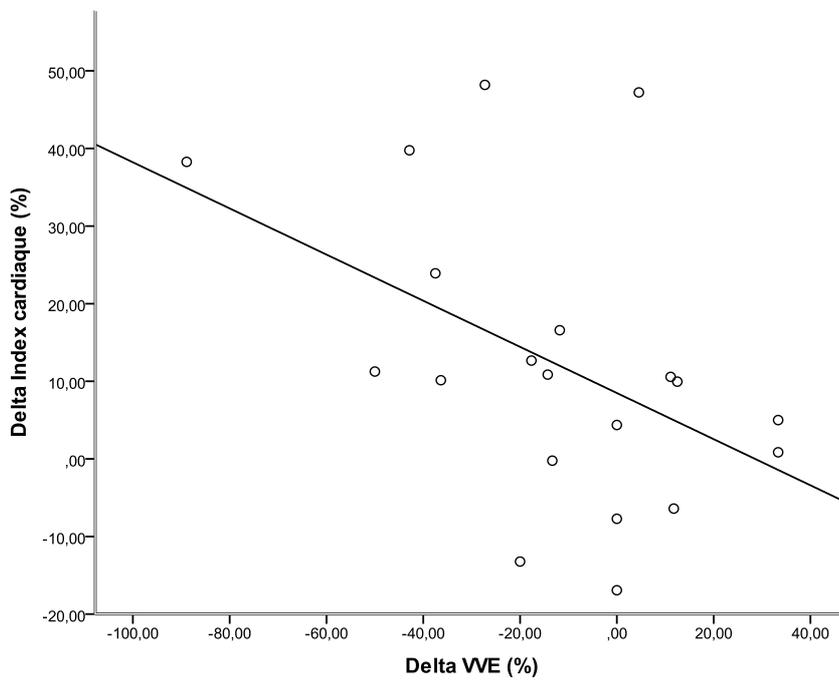


Figure 2 : Corrélation entre le ΔICC_{500} et le ΔVVE_{100}

Discussion

Notre étude n'a pas mis en évidence que l'augmentation de l'index cardiaque continu, après 100 mL de remplissage par un colloïde pouvait prédire une réponse à un remplissage de 500 mL. Néanmoins, nous avons montré qu'une diminution de la VVE après 100 mL de remplissage, pouvait prédire une augmentation du débit cardiaque de plus de 10 % après 500 mL de colloïdes.

Le remplissage vasculaire demeure une thérapeutique majeure dans le cadre de l'optimisation de la volémie et de la macrocirculation chez le patient en état de choc, ceci afin d'optimiser le débit cardiaque et *in fine* l'oxygénation tissulaire. La réponse au remplissage est le plus souvent définie comme une augmentation supérieure ou égale à 15 % du débit cardiaque après remplissage [31] néanmoins certaines études ont montré qu'un seuil à 10 % pouvait être utilisé chez les patients en rythme sinusal [32, 33] et c'est le seuil qu'il est recommandé d'atteindre lors de la titration du remplissage par le monitoring du VES pour la prise en charge du patient en périopératoire [15]. Il faut garder à l'esprit que ce seuil de réponse doit être supérieur à l'erreur de mesure interne de la technique employée, sans quoi une variation observée du débit cardiaque peut éventuellement être due au fait de l'erreur de mesure [28].

Il est reconnu depuis de nombreuses années que les indices statiques d'évaluation de la réponse au remplissage ne sont pas suffisamment robustes pour prédire cette réponse [31, 34]. Nous avons montré que l'aire sous la courbe ROC de la PVC à l'état basal, à $0,50 \pm 0,14$, était faible, confirmant donc le peu d'intérêt de tels indices pour prédire une réponse à un remplissage vasculaire. Il en va de même pour des valeurs isolées de pression artérielle où leur valeur prédictive pour mettre en avant une précharge-dépendance reste extrêmement pauvre.

Il est évident que la preuve du concept de mini-épreuve de remplissage selon Muller et al. [14], faite par une méthode de monitoring hémodynamique non invasive comme l'échographie cardiaque par voie transthoracique en monitoring l'ITV (intégrale temps-vitesse) sous-aortique, était intéressante car montrant qu'une augmentation de l'ITV de plus de 10 % pouvait prédire avec une grande certitude une

réponse au remplissage de 500 mL de Voluven®. L'évaluation de la volémie par technique échocardiographique présente ses limites avec un examen qui demeure opérateur-dépendant et ayant des conditions de réalisation pas forcément favorables chez le patient de réanimation en ventilation mécanique. Il paraissait nécessaire de poursuivre l'étude du concept avec d'autres techniques de monitoring hémodynamique couramment utilisées en réanimation. L'utilisation du PiCCO® avec la thermodilution transpulmonaire et l'analyse du contour de l'onde de pouls en fait partie et ce dispositif a montré une grande fiabilité dans de nombreuses études [19, 35-36]. Dans notre population d'étude, la mesure de l'index cardiaque continu par analyse du contour de l'onde de pouls n'a malheureusement pas montré de performances plus significatives que l'utilisation de marqueurs statiques, avec une AUC pour le ΔICC_{100} à $0,45 \pm 0,13$. On peut se demander si la différence de résultats obtenus entre l'étude de Muller et al. [14] et la notre provient de la méthode de mesure qui pourrait remettre en cause l'analyse du contour de l'onde de pouls pour sa fiabilité dans la mesure de l'index cardiaque continu. Grâce à sa calibration initiale par thermodilution transpulmonaire, le monitoring de l'index cardiaque continu par le système PiCCO® via l'analyse du contour de l'onde de pouls est en théorie plutôt fiable, dès lors que le tonus artériel ne varie pas de façon excessive ou trop complexe au cours de la période d'étude [37]. À la phase initiale d'un état de choc, le constructeur recommande des calibrations au moins horaires pour garder une fiabilité dans la mesure. De plus, l'équipe de Monnet et al. [19] a montré, chez 40 patients en sepsis sévère, que la réponse à une épreuve de remplissage, ou à un changement de posologie de noradrénaline, semblait correctement mesurée par le système PiCCO® via l'analyse du contours de l'onde pouls, dès lors que la calibration par thermodilution avait été immédiatement réalisée avant la manœuvre. À l'inverse, un autre travail de Muller et al. [38], repris par Reubrecht et al en 2012 [39], montrait un faible agrément de la mesure du débit cardiaque continu par analyse du contours de l'onde pouls, en comparaison à la mesure par thermodilution transpulmonaire, lors d'un test de remplissage de 500 mL de colloïdes sur 20 minutes. Les hypothèses soulevées étaient : que la discordance entre les 2 types de mesure pouvait venir d'une imprécision des 2 méthodes, en insistant sur le fait que plus la valeur de débit cardiaque était élevée et plus l'erreur faite sur la mesure pouvait être grande [40, 41] et que lors de toute manœuvre thérapeutique, dont le remplissage vasculaire, il pouvait y avoir une altération du tonus artériel

(compliance et résistances artérielles), tout autant que lors d'une hémorragie active [42], à l'origine d'une altération de la fiabilité de l'analyse du contour de l'onde de pouls. Pour autant, les auteurs concluaient que leurs résultats ne remettaient pas en cause ceux d'autres études ayant validé l'analyse du contour de l'onde de pouls dans l'évaluation des variations de débit cardiaque continu après des manœuvres rapides de remplissage, comme le lever de jambe passif [43, 44]. C'est justement dans ce cadre que rentre notre étude, où la mini-épreuve de remplissage s'effectuait en 1 minute avec un véritable bolus de 100 mL de colloïdes et avec une évaluation de l'index cardiaque se faisant dans la minute qui suivait le bolus en question. Il n'y a donc, a priori, pas de réserve à émettre sur la technique de mesure et sa fiabilité dans le cadre d'une expansion volémique rapide après la calibration initiale.

La positivité à une épreuve de remplissage va permettre de situer le niveau de précharge-dépendance du patient et sa position sur la courbe de fonction ventriculaire définie par Frank-Starling. Pour autant, cette relation variera également avec la fonction contractile du ventricule. Pour une valeur donnée de précharge dite intermédiaire, cela pourra correspondre à un niveau de précharge-dépendance avec une réponse positive au remplissage chez un patient ayant une fonction contractile ventriculaire normale ou, à l'opposé, un état de précharge-indépendance chez un patient ayant une altération de la fonction ventriculaire. Ceci suggère qu'un patient ayant une dysfonction cardiaque gauche aura une faible probabilité de réponse positive à une épreuve de remplissage. Or il apparaît qu'à l'état basal, nos patients avaient une diminution de leur IFC (3,8 / min [3,1 - 4,6]) et de leur FEG (16 % [12 - 20]), qui sont des paramètres reconnus dans l'évaluation d'une dysfonction de la contractilité myocardique [24, 25]. Cela pourrait signifier une altération de la contractilité cardiaque dans notre population d'étude, avec un retentissement éventuel sur la réponse au remplissage vasculaire (à noter que ce n'est pas le cas dans l'étude de Muller et al. [14]).

Les indices dynamiques apparaissent être des marqueurs de précharge-dépendance bien plus fiables que les indices statiques car supportant des bases physiologiques démontrées et une validation clinique par de multiples études [5-7]. Lors de la ventilation mécanique en pression positive, les variations respiratoires, cycliques, des conditions de charge imposées aux ventricules vont être à l'origine

de variations correspondantes du VES du ventricule gauche et permettre une évaluation dynamique de l'état de réserve de précharge [1]. La VPP et la VVE, toutes les deux mesurées de manière automatique par le système PiCCO®, sont des paramètres hémodynamiques ayant une valeur prédictive de l'efficacité d'un remplissage vasculaire. Nous avons évalué les valeurs prédictives d'une réponse au remplissage pour la VPP et la VVE à l'état basal et elles se sont avérées très faibles avec des AUC respectives de $0,56 \pm 0,19$ et de $0,53 \pm 0,14$. Les valeurs basses d'AUC pour ces 2 paramètres à l'état basal peuvent être expliquées par la dysfonction cardiaque très probable existant chez nos patients inclus, mais aussi par l'utilisation d'un $V_t \leq 8$ mL/kg de PIT. Notre population d'étude avait une médiane à 6,8 mL/kg de PIT, ce qui est le plus fréquemment recommandé et utilisé dans le domaine de la réanimation. Selon les données de la littérature [10], de telles valeurs de V_t ne permettent pas de prédire une réponse au remplissage vasculaire. Par ailleurs, pour la VPP, plusieurs données sont manquantes chez certains patients, participant donc à la difficulté d'interprétation des résultats obtenus.

En parallèle, nous avons regardé la valeur prédictive des variations relatives, après 100mL de remplissage, de la VPP (ΔVPP_{100}) et de la VVE (ΔVVE_{100}), et les résultats ont été plus contrastés avec des AUC respectives de $0,56 \pm 0,16$ et $0,88 \pm 0,081$. Il apparaît clairement que le ΔVVE_{100} semble être prédictif d'une réponse au remplissage vasculaire au contraire des autres indices cités qui sont pourtant des indices dynamiques reconnus.

Le Manach et al. [45], ont démontré qu'une diminution de VPP (dVPP) de plus de 3 points, après épreuve de remplissage de 500 mL de colloïdes, permettait de détecter une augmentation du débit cardiaque de plus de 15%, avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 77 %. Les auteurs concluaient que la VPP apparaissait être un bon indicateur prédictif d'une réponse au remplissage tandis que la dVPP comme étant un outil diagnostique de réponse au remplissage *a posteriori* et que l'utilisation combinée des 2 indices pouvait permettre d'optimiser le débit cardiaque par du remplissage vasculaire sans nécessiter un monitoring spécifique de ce dernier paramètre.

Notre étude a montré que le ΔVVE_{100} pourrait être un bon indice prédictible d'une réponse au remplissage vasculaire. À la différence de Le Manach et al. [45], nous avons utilisé le ΔVVE_{100} comme

un outil de dépistage avec une valeur prédictive, tandis que dans leur travail, la dVPP était un outil diagnostique après remplissage. De plus notre population d'étude concerne des patients de réanimation alors que dans leur travail les patients étaient au bloc opératoire dans un contexte d'anesthésie. À notre connaissance, aucune étude n'a montré l'intérêt prédictif d'une réponse au remplissage, d'un paramètre comme le ΔVVE_{100} , et encore moins dans une population de patients de réanimation.

Le concept de la zone d'incertitude autour d'un seuil diagnostique ou « zone grise » a été conçu pour éviter le raisonnement binaire de seuil discriminatoire entre positivité et négativité d'un test selon l'approche par la réalisation d'une courbe ROC, alors que la réalité clinique est beaucoup plus nuancée [29]. Avec la zone grise, on retrouve 2 bornes qui la constituent : la borne inférieure permettant d'exclure avec certitude le diagnostic si une valeur mesurée est en dessous (en privilégiant donc la sensibilité et la valeur prédictive négative) et la borne supérieure permettant de conclure au diagnostic positif pour des valeurs supérieures (en mettant en avant spécificité et valeur prédictive positive). Cannesson et al. [46], ont validé ce concept pour mieux évaluer la précision diagnostique de la VPP afin de prédire une réponse à un remplissage vasculaire de 500 mL de colloïdes chez des patients opérés. L'application de la zone grise à l'utilisation de la VPP pour prédire une réponse au remplissage a retrouvé des valeurs allant de 9 % à 13% où la VPP n'arrivait pas à prédire une réponse effective, et ce pour 25 % des patients de leur étude. Le Manach et al. [45] ont également déterminé la zone grise autour de la dVPP avec une borne inférieure à 2,2 % et une borne supérieure à 4 %, incluant de ce fait seulement 14 % de patients ; ceci était pour prédire une augmentation de débit cardiaque de plus de 15 %. Pour une augmentation d'au moins 10 % du DC, le meilleur seuil était évalué à une diminution de 2,4 % tandis les bornes de la zone grise étaient plus élargies, à 1% pour l'inférieure et 4 % pour la supérieure, comprenant alors 20 % des patients. Pour notre étude, la borne inférieure de notre zone grise était à +4 % (avec une sensibilité de 90 % et un rapport de vraisemblance négatif à 0,17) et une borne supérieure à -27% (avec une spécificité de 100 % et un rapport de vraisemblance positif infini), ceci comprenant donc 40% des patients. Malheureusement nos bornes sont relativement larges, engendrant un effectif important de patients au sein de la zone grise, du fait d'un nombre insuffisant de patients recrutés dans l'étude.

La corrélation retrouvée entre le ΔVVE_{100} et la variation d'index cardiaque mesuré en thermodilution, après 500 mL de remplissage (ΔIC_{500}), était significative avec un $r = -0,52$ ($p = 0,031$). L'existence de cette corrélation renforce tout de même la valeur prédictive du ΔVVE_{100} . En parallèle, Le Manach et al. [45] ont trouvé une corrélation pour la dVPP comparée au changement de débit cardiaque après remplissage, avec un $r = -0,61$ ($p < 0,001$). Néanmoins ce résultat n'est pas *stricto sensu* comparable au notre car nous avons retrouvé une valeur significative pour la variation de VVE et non pas pour la variation de VPP. Le ΔVPP_{100} n'a pas montré de performances de prédictibilité suffisantes probablement aussi du fait que nous avons manqué de valeurs de VPP pour notre effectif de patients.

L'intérêt de l'utilisation d'un volume de 100 mL pour la mini-épreuve de remplissage est multiple. En réanimation, l'administration de faible volumes de remplissage est extrêmement intéressante chez les patients hypoxémiques, avec de l'œdème pulmonaire lésionnel ou de surcharge lié à une insuffisance cardiaque gauche, pour limiter le risque de surcharge volémique. Ensuite, une épreuve de remplissage de 100 mL sera plus aisément renouvelable pour tester la réponse au remplissage vasculaire, toujours en limitant le risque de surcharge volémique. Enfin, l'intérêt d'utilisation d'un faible volume est la rapidité d'exécution de l'épreuve de remplissage, possible sous forme de bolus, et avec l'obtention d'un résultat après 1 à 2 minutes après la fin du test.

Bien entendu, notre étude présente des limites. Il est clair que nous avons un faible échantillon de patient, ceci ayant très fortement diminué la puissance de nos résultats. De ce fait, la valeur prédictive de plusieurs indices dynamiques testés dans notre travail a été retrouvée comme étant amoindrie. La discordance entre les résultats obtenus pour le ΔVPP_{100} et le ΔVVE_{100} est probablement liée aux valeurs manquantes de VPP. Nous pouvons ajouter que nos patients avaient très probablement une dysfonction cardiaque, ceci pouvant fortement altérer leur réponse à un remplissage vasculaire. Et malheureusement, nous n'avons pas d'évaluation échocardiographique de la fonction contractile, par une mesure de fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), chez nos patients.

Conclusion

Nous n'avons pas pu mettre en évidence que la variation d'index cardiaque continu après mini-épreuve de remplissage était un facteur prédictif d'une réponse à un remplissage de 500 mL. En revanche, notre étude a montré qu'une diminution de la VVE après un bolus de 100 mL de colloïdes pourrait prédire la réponse à une poursuite du remplissage vasculaire.

La mini-épreuve de remplissage représente un test qui paraît prendre tout son intérêt par son faible apport de volume, où elle limite le risque de surcharge, chez les patients hypoxémiques ou ayant une dysfonction cardiaque. Elle est aisément renouvelable pour permettre une optimisation du débit cardiaque.

Nous devons poursuivre des inclusions de patients pour augmenter la puissance de nos résultats.

Bibliographie

1. Teboul JL ; groupe d'experts de la SRLF. SRLF experts recommendations : Indicators of volume resuscitation during circulatory failure. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 ; 24(5) : 568-76.
2. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness ? A systematic review of the litterature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008 ; 134(1) : 171-8.
3. Muller L, Louart G, Bengler C, Fabbro-Peray P, Carr J, Ripart J et al. The intrathoracic blood volume index as an indicator of fluid responsiveness in critically ill patients with acute circulatory failure : a comparison with central venous pressure. *Anesth Analg.* 2008 ; 107(2) : 607-13.
4. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C et al. Cardiac filing pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* 2007 ; 35(1) : 64-8.
5. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology.* 1998 ; 89(6) : 1313-21.
6. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients : a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009 ; 37(9) : 2642-7.
7. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hlunchy M, Kasal E, Svitak R et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients : results of prospective randomized study. *Crit Care.* 2010 ; 14(3) : R118.
8. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 ; 162(1) : 134-8.
9. Heenen S, De Backer D, Vincent JL. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted ? *Crit Care.* 2006 ; 10(4) : R102.
10. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness : influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 2005 ; 31(4) : 517-23.

11. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent JL. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009 ; 110(5) : 1092-7.
12. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F et al. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients : false-positive pulse pressure variation is detected by doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med*. 2006 ; 37(9) : 2570-5.
13. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care*. 2006 ; 10(5) : R132.
14. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness : the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*. 2011 ; 115(3) : 541-7.
15. Vallet B, Blanloeil Y, Chollet B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 ; 32(6) : 454-62.
16. Bellamy MC. Wet, dry or something else ? *Br J Anaesth*. 2006 ; 97(6) : 755-7.
17. Wiesenack C, Prasser C, Rödiger G, Keyl C. Stroke volume variation as an indicator of fluid responsiveness using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg*. 2003 ; 96(5) : 1254-7.
18. Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol*. 2004 ; 21(2) : 132-8.
19. Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients : different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care*. 2010 ; 14(3) : R109.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign : international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008 ; 36(1) : 296-327.
21. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselin J, Gerbeaux P ; SFAR-SRLF workgroup. Haemodynamic management of severe sepsis : recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care*. 2006 ; 10(4) : 311.

22. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1999 ; 25(8) : 843-6.
23. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000 ; 26(2) : 180-7.
24. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2004 ; 30(7) : 1377-83.
25. Jabot J, Monnet X, Bouchra L, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med.* 2009 ; 37(11) : 2913-8.
26. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Faltchauser A, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis : comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med.* 1999 ; 27(11) : 2407-12.
27. Aboy M, McNames J, Thong T, Phillips CR, Ellenby MS, Goldstein B. A novel algorithm to estimate the pulse pressure variation index deltaPP. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004 ; 51(12) : 2198-203.
28. Cannesson M, Desebbe O, Piriou V, Lehot JJ. Automatic and continuous monitoring of preload dependence in the perioperative period : interests and limits. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010 ; 29(6) : 452-63.
29. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology.* 2010 ; 112(4) : 1023-40.
30. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet.* 2005 ; 365(9469) : 1500-5.
31. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients : a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002 ; 121(6) : 2000-8.
32. Ostergaard M, Nilsson LB, Nilsson JC, Rasmussen JP, Berthelsen PG. Precision of bolus thermodilution cardiac output measurements in patients with atrial fibrillation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 ; 49(3) : 366-72.

33. Lakhali K, Ehrmann S, Perrotin D, Wolff M, Boulain T. Fluid challenge : tracking changes in cardiac output with blood pressure monitoring (invasive or non-invasive). *Intensive Care Med.* 2013 ; 39(11) : 1953-62.
34. Bendjelid K. Assessing fluid responsiveness with oesophageal doppler dynamics indices : concepts and methods. *Intensive Care Med.* 2006 ; 32(7) : 1088.
35. Gödje O, Höke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B et al. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med.* 2002 ; 30(1) : 52-8.
36. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul JL. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med.* 2008 ; 36(2) : 434-40.
37. Rödig G, Prasser C, Keyl C, Liebold A, Hobbhahn J. Continuous cardiac output measurement : pulse contour analysis vs thermodilution technique in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth.* 1999 ; 82(4) : 525-30.
38. Muller L, Candela D, Nyonzima L, Mattatia L, Suehs C, Fabbro-Peray P et al. Disagreement between pulse contour analysis and transpulmonary thermodilution for cardiac output monitoring after routine therapeutic interventions in ICU patients with acute circulatory failure. *Eur J Anaesthesiol.* 2011 ; 28(9) : 664-9.
39. Reubrecht V, Dingemans G, Gache A, Langeron O, Faillie JL, Gardès G et al. Reliability of the pulse contour analysis for cardiac output measurements for assessing the fluid responsiveness. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011 ; 30(12) : 877-82.
40. Renner LE, Morton MJ, Sakuma GY. Indicator amount, temperature, and intrinsic cardiac output affect thermodilution cardiac output accuracy and reproducibility. *Crit Care Med.* 1993 ; 21(4) : 586-97.
41. Lefrant JY, Bruelle P, Ripart J, Ibanez F, Aya G, Peray P et al. Cardiac output measurement in critically ill patients : comparison of continuous and conventional thermodilution techniques. *Can J Anaesth.* 1995 ; 42(11) : 972-6.
42. Bein B, Meybohm P, Cavus E, Renner J, Tonner PH, Steinfath M et al. The reliability of pulse contour-derived cardiac output during hemorrhage and after vasopressor administration. *Anesth Analg.* 2007 ; 105(1) : 107-13.
43. Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness : importance of the postural change. *Intensive Care Med.* 2009 ; 35(1) : 85-90.

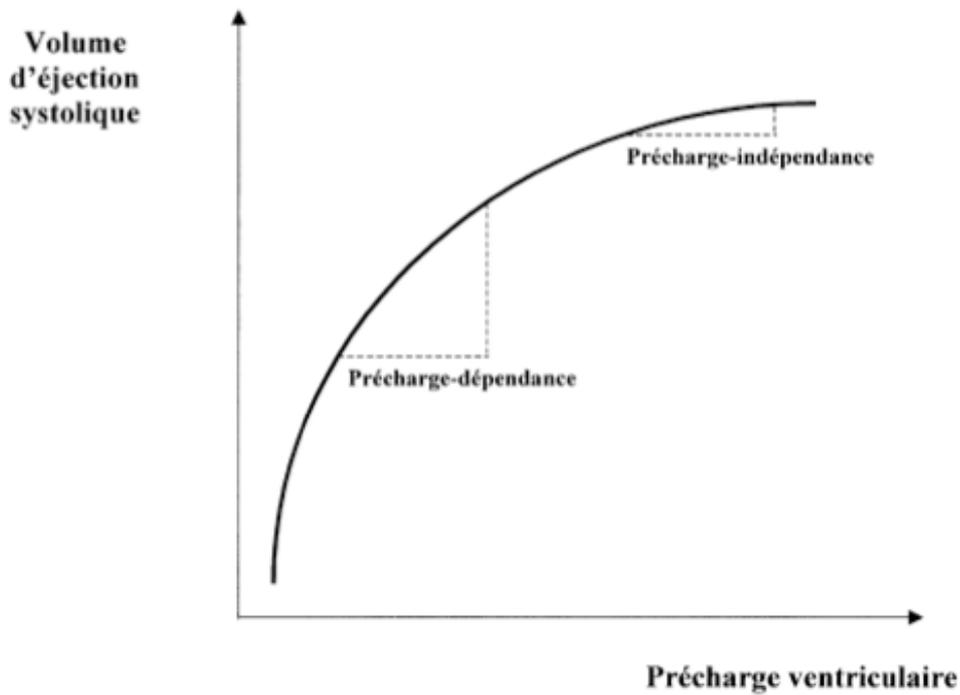
44. Geerts B, de Wilde R, Aarts L, Jansen J. Pulse contour analysis to assess hemodynamic response to passive leg raising. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 ; 25(1) : 48-52.

45. Le Manach Y, Hofer CK, Lehot JJ, Vallet B, Goarin JP, Tavernier B et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period ? *Anesthesiology*. 2012 ; 117(6) : 1165-74.

46. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness : a « gray zone » approach. *Anesthesiology*. 2011 ; 115(2) : 231-41.

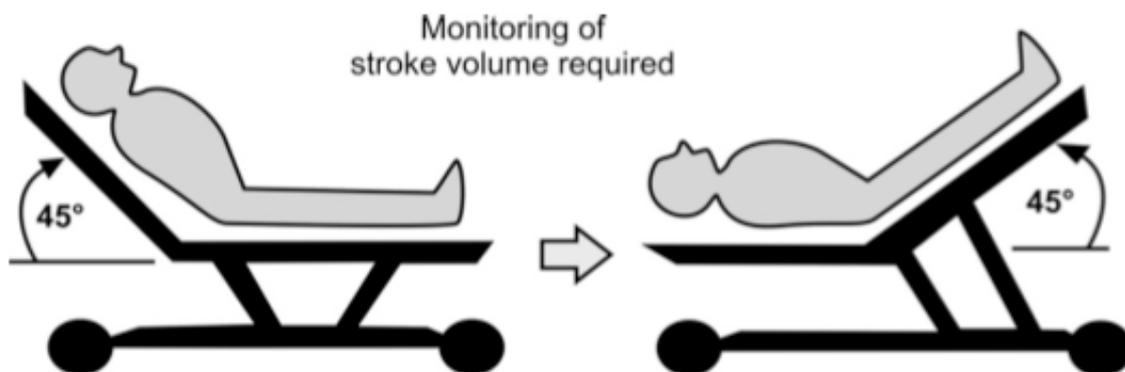
Annexes

Annexe 1 : Courbe de fonction systolique ventriculaire de Frank-Starling.



Teboul JL, Ann Fr Anesth Reanim 2005.

Annexe 2 : Epreuve de lever de jambe passif.



Hofer CK et al, Acta Anaesthesiol Taiwan 2011.

AUTEUR : MEDDOUR Mehdi

Date de Soutenance : Le 8 novembre 2013

Titre de la Thèse : Etude d'une mini-épreuve de remplissage vasculaire par 100 mL de colloïdes et prédictibilité de la réponse au remplissage chez des patients de réanimation monitorés par PiCCO®

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES d'anesthésie réanimation

Mots-clés : indices de précharge-dépendance, épreuve de remplissage, thermodilution transpulmonaire, analyse du contour de l'onde de pouls, réanimation.

Introduction : En réanimation, la situation d'hypovolémie, nécessite un apport rapide et souvent important de solutés de remplissage vasculaire, avec un risque d'œdème pulmonaire. Une alternative reste alors la mini-épreuve de remplissage, « non invasive » et aisément reproductible. L'objectif principal était d'évaluer la prédictibilité d'une mini-épreuve de remplissage de 100 mL de colloïdes, à une réponse au remplissage vasculaire par 500 mL de colloïdes (augmentation de plus de 10 % de l'index cardiaque continu), chez des patients monitorés par PiCCO®.

Matériel et méthodes : Notre étude était prospective, monocentrique, non randomisée, interventionnelle. Nous avons inclus les patients hospitalisés en réanimation, ayant un état de choc ou une situation d'hypovolémie, pouvant nécessiter un remplissage vasculaire. Nous avons cherché des facteurs prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire de 500 mL de colloïdes, après avoir perfusé les 100 premiers mL en bolus, en regardant les variables continues mesurées par l'analyse du contour de l'onde de pouls (index cardiaque, VVE, VPP) par le système PiCCO®. Nous avons également regardé les aires sous les courbes ROC (AUC) de différents indices de précharge-dépendance.

Résultats : Vingt patients ont été inclus. Nous avons compté 11 répondeurs et 9 non répondeurs au remplissage. La valeur prédictive d'une réponse au remplissage, pour la variation d'index cardiaque continu, après 100 mL (ΔICC_{100}), était insuffisante, avec une AUC à $0,45 \pm 0,13$ (IC95% [0,2 - 0,71] ; $p = 0,731$). La prédictibilité de la variation relative de VVE après 100 mL de remplissage vasculaire (ΔVVE_{100}), était bonne, avec une AUC à $0,88 \pm 0,081$ (IC95% [0,71 - 1] ; $p = 0,01$). Le meilleur seuil pour le ΔVVE_{100} était à -14%, avec une sensibilité de 80 %, une spécificité de 86 % ; la zone grise avait une borne inférieure à +4 % (sensibilité de 90 % et rapport de vraisemblance négatif à 0,17) et une borne supérieure à -27 % (spécificité de 100 % et rapport de vraisemblance positif infini). 40 % des patients étaient compris dans la zone grise. Nous avons trouvé une corrélation entre le ΔVVE_{100} et la variation d'index cardiaque mesuré en thermodilution, après 500 mL de remplissage (ΔICC_{500}), avec $r = -0,52$ ($p = 0,031$)

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence que la variation d'index cardiaque continu après mini-épreuve de remplissage était un facteur prédictif d'une réponse à un remplissage de 500 mL. En revanche, notre étude a montré qu'une diminution de la VVE après un bolus de 100 mL de colloïdes pourrait prédire la réponse à une poursuite du remplissage vasculaire.

Composition du Jury :

Président: Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs: Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Docteur Eric KIPNIS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jihad MALLAT