



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Analyse de la variabilité respiratoire des vitesses artérielles fémorales
pour prédire la réponse au remplissage vasculaire chez des patients
en ventilation spontanée avec un syndrome de réaction inflammatoire
systémique**

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2014 à 16h
au Pôle Recherche

Par Delphine Colling - Carpentier

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Durocher

Assesseurs :

Mademoiselle le Professeur Saulnier

Monsieur le Professeur Tavernier

Monsieur le Docteur Dewavrin

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Préau

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

RV	Remplissage vasculaire
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VD	Ventricule droit
VM	Ventilation mécanique
VS	Ventilation spontanée
VF	Vélocité artérielle fémorale
VVF	Variabilité respiratoire du pic de vélocité artérielle fémorale
VVFns	Variabilité respiratoire du pic de vélocité artérielle fémorale en ventilation spontanée non standardisée
VVFsp	Variabilité respiratoire du pic de vélocité artérielle fémorale en ventilation spontanée partiellement standardisée
VVFst	Variabilité respiratoire du pic de vélocité artérielle fémorale en ventilation spontanée totalement standardisée
SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
ITVAo	Intégrale Temps Vitesse sous aortique

TABLE DES MATIERES

Résumé	13
Introduction.....	15
Matériels et méthodes	20
I. Objectif principal	20
II. Considérations éthiques	20
III. Type d'étude.....	20
IV. Critères d'inclusion	20
V. Critères d'exclusion	21
VI. Critère de jugement principal.....	21
VII. Protocole	22
A. Mesures	22
B. Test de référence : Test de RV	23
C. Inclusion des sujets.....	25
D. Déroulement de l'étude	25
VIII. Recueil des données.....	27
IX. Analyse statistique.....	27
A. Calcul du nombre de sujets.....	27
B. Méthode et stratégie d'analyse	28
Résultats.....	29
Discussion	36

Conclusion.....	46
Références bibliographiques	47
Annexes.....	52

RESUME

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est le traitement standard de l'hypovolémie, mais n'améliore pas toujours le statut hémodynamique des patients. Des indices prédictifs de la réponse au RV sont nécessaires afin de différencier les patients répondeurs des patients non répondeurs. Chez les patients en ventilation spontanée, la variabilité respiratoire des vitesses artérielles fémorales (VVF) lors d'une manœuvre d'inspiration lente (5 à 8 s) et profonde semble être un marqueur de réponse au RV. Nous avons supposé que VVF mesurée lors d'une manœuvre respiratoire standardisée de courte durée serait prédictive de la réponse au RV chez des patients en ventilation spontanée.

Méthodologie de l'étude : Nous avons réalisé une étude prospective bicentrique dans des services de réanimation et de surveillance continue. Nous avons inclus des patients en ventilation spontanée présentant un syndrome de réaction inflammatoire systémique (SRIS) accompagné de signes cliniques d'insuffisance circulatoire aiguë justifiant la mise en route d'un RV. Nous avons mesuré en doppler les vitesses artérielles fémorales en ventilation spontanée normale et au cours d'une manœuvre respiratoire standardisée, ainsi que le volume d'éjection systolique du ventricule gauche en échocardiographie, avant et après RV par 500ml de colloïde. Nous avons calculé VVF sensibilisées par une manœuvre standardisée partielle (VVFsp), une manœuvre standardisée totale (VVFst), ou en ventilation spontanée non standardisée (VVFns).

Résultats principaux : Sur les 92 patients inclus dans l'étude, 52 (56,5%) augmentaient leur volume d'éjection systolique $\geq 10\%$ au RV (répondeurs). Tous les patients présentaient un sepsis (89,1%) ou un SRIS sans infection (10,9%). Une VVFns $\geq 9,5\%$ prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 69,2% et une

spécificité de 57,5%. Une VVFs $\geq 10,5\%$ prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 62,5%. Une VVFs $\geq 8,5\%$ prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 67,3% et une spécificité de 63,4%.

Conclusion : Les VVF en ventilation spontané, avec ou sans manœuvre de respiration standardisée sont des indices pouvant apporter une aide modérée pour prédire la réponse au RV des patients en SRIS.

INTRODUCTION

La volémie correspond au volume sanguin total circulant. C'est un élément essentiel de l'hémodynamique systémique. Elle détermine le retour veineux et par conséquent le débit cardiaque. L'hypovolémie et l'insuffisance circulatoire aiguë touchent plus de 60% des patients hospitalisés en unité de soins intensifs ou de réanimation (1). Une expansion volémique par remplissage vasculaire (RV) est le premier traitement symptomatique destiné à améliorer la fonction circulatoire lors d'une situation d'hypovolémie réelle ou relative. Sa réalisation précoce et rapide permet, en augmentant la précharge cardiaque, d'augmenter le volume d'éjection systolique (VES), le débit cardiaque et ainsi l'oxygénation tissulaire. Le RV améliore particulièrement le pronostic des patients atteints de sepsis sévère (2) ou plus généralement de pathologies graves relevant de la réanimation (3,4). Cependant, un excès de RV peut être délétère, faire décompenser un état hémodynamique parfois précaire, et entraîner un œdème pulmonaire, une hémodilution, un syndrome du compartiment abdominal ou une insuffisance rénale aiguë (5–9).

La méthode de référence de l'expansion volémique est le test de RV : après un RV rapide de 250 à 1000ml de soluté colloïde ou cristalloïde, on observe les effets du RV sur le plan clinique et biologique, notamment l'évolution des signes d'hypoperfusion tissulaire. Le critère de jugement principal de ce test est l'augmentation du VES de plus de 10 à 15% chez les patients répondeurs (10–13). Cependant, la nécessité éventuelle de répéter ce test peut aboutir à des RV inutiles et délétères (14). De plus, la réalisation de ce test nécessite la mesure répétée et précise du VES (15).

Dans certains cas, tels qu'une déshydratation aiguë, une hémorragie évidente, un choc anaphylactique ou un choc septique débutant, l'évaluation clinique est

suffisante pour débiter un RV. Dans ces situations, les signes cliniques témoignent d'une hypovolémie sévère et justifient la mise en route d'un RV en urgence. En dehors de ces contextes simples, le RV prescrit en réanimation n'est justifié que dans 50 % des cas (16). L'examen clinique pouvant être pris en défaut, l'utilisation d'indices dynamiques prédictifs de la réponse au RV est recommandée chez les patients atteints de sepsis ou de syndrome de réaction inflammatoire systémique (4,5), afin d'identifier les patients répondeurs qui bénéficieront réellement de ce RV.

Chez les patients bénéficiant d'une ventilation mécanique (VM), plusieurs indices prédictifs de la réponse au RV basés sur les interactions cardiopulmonaires ont été évalués et validés (17–19). Ils sont issus de l'étude de la variabilité respiratoire du VES ventriculaire gauche (VG) induite par la VM (20). Pour évaluer le VES VG et étudier sa variabilité, il existe des méthodes invasives, à partir de l'analyse de la courbe de pression artérielle invasive, ou non invasives, par le biais de mesures doppler et échocardiographiques (21). D'après le modèle physiologique de Windkessel, le VES VG est un déterminant majeur des différentes phases du signal de pression artérielle sanglante, bien que dépendant entre autres de la compliance aortique (22). En partant de ce principe, chez les patients en VM, des indices prédictifs de la réponse au RV ont été développés, issus de la variabilité respiratoire de la pression artérielle et des vitesses artérielles périphériques (16,18,19,22–24). Ces dernières sont facilement mesurables, y compris par des opérateurs peu expérimentés, avec une faible variabilité inter et intra observateurs (21).

Par contre, chez les patients en ventilation spontanée (VS), il n'existe que très peu d'indicateurs de précharge-dépendance fiables et validés.

L'épreuve de lever de jambes passif, permettant un transfert de volume sanguin du secteur périphérique vers le secteur central équivaut à un test réversible

d'auto-remplissage de 300ml de colloïdes (11,25). On peut ainsi réaliser une évaluation précise de la précharge-dépendance de façon non-invasive et sans risque de remplissage délétère (14). Plusieurs travaux démontrent la validité de ce test chez les patients en VS (14,26–29). Une augmentation de plus de 10 à 12% du VES VG sous l'effet d'un lever de jambes passif est prédictif de la réponse au RV en VS (26,27). Cependant, cette technique, pour être fiable, nécessite un lit adapté. Par ailleurs, elle expose le patient au risque d'inhalation de liquide gastrique lors de la bascule du lit, et nécessite une bonne tolérance du décubitus dorsal; des mesures répétées du VES VG sont nécessaires, la variation de la pression pulsée étant un indice limité par le risque de faux négatifs (29).

Il n'existe que très peu de travaux étudiant des indices de précharge dépendance issus des interactions cardiopulmonaires en VS ; en effet, celles-ci sont différentes des phénomènes observés en VM : En VS, l'inspiration diminue la pression intra-thoracique et augmente la pression intra-abdominale, augmentant la précharge du ventricule droit (VD), le tout résultant en une augmentation du VES VD. Celle-ci se transmet deux à trois systoles plus tard (temps de transit sanguin intra-pulmonaire) au VG, avec une augmentation du VES VG expiratoire si le cœur est précharge dépendant (30). Ces interactions cardiopulmonaires sont moins marquées qu'en VM, car les variations de pression sont moindres, variables d'un cycle respiratoire à un autre, et dépendent de nombreux paramètres : la fréquence respiratoire du patient, le nombre de battements cardiaques par cycle respiratoire, le volume courant inspiré, la présence ou non d'une expiration active qui modifierait les conditions de charge ventriculaire (30,31). Par conséquent, dans cette population, les variations respiratoires du VES ou de ses dérivés (pression pulsée ou vitesse artérielle fémorale (VF)) mesurées au cours d'une ventilation non standardisée sont de mauvais indices prédictifs de la réponse au RV, probablement en raison de

variations des pressions intra-thoraciques insuffisantes et non contrôlées pendant l'inspiration (31,33).

Dans le but de sensibiliser ces indices de précharge-dépendance liés aux interactions cardiopulmonaires, différentes manœuvres respiratoires ont été testées, afin de majorer les variations de pression intra-thoraciques et leur retentissement hémodynamique (31,34,35). Deux d'entre elles ont permis de sensibiliser ces indices. Lors de la réalisation d'une manœuvre de Valsalva standardisée (manœuvre d'expiration forcée), la variabilité respiratoire de la pression pulsée permet de prédire la réponse au RV de manière satisfaisante (35). Cependant, cette manœuvre est peu réalisable en routine chez des patients de réanimation, une durée d'expiration forcée supérieure à 10 secondes étant nécessaire. De plus, cette technique nécessite la pose d'un cathéter artériel exposant le patient à un risque infectieux et thromboembolique supplémentaire (36).

Lors d'une manœuvre d'inspiration lente et profonde d'une durée de 5 à 8 secondes, la variabilité respiratoire des VF (VVF) et celle de la pression pulsée sont significativement prédictives de la réponse au RV, avec une très bonne sensibilité et spécificité (34). Cependant, cette manœuvre n'est pas facilement réalisable par des patients de soins intensifs.

Malgré les limites de ces manœuvres, ces résultats prouvent que des tests dynamiques standardisés basés sur les interactions cardiopulmonaires pourraient prédire la réponse au RV chez des patients en VS (35).

Une manœuvre respiratoire facile, reproductible et standardisée telles qu'une inspiration profonde de courte durée avec monitoring des pressions respiratoires, pourrait permettre de sensibiliser ces indices liés aux interactions cardiopulmonaires, tout en étant facilement réalisable par des patients de soins intensifs.

Nous émettons l'hypothèse que les VVF seraient prédictives de la réponse au RV lors de cycles respiratoires standardisés chez des patients en VS présentant une insuffisance circulatoire aigue dans le cadre d'un d'un syndrome de réaction inflammatoire systémique (SRIS) lié à un sepsis sévère ou à une cause non infectieuse.

MATERIELS ET METHODES

I. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de tester l'hypothèse que les VVF lors de la réalisation de cycles respiratoires standardisés seraient prédictives de la réponse au RV chez des patients en VS avec insuffisance circulatoire aigue dans le cadre d'un SRIS. D'après les publications antérieures, le test diagnostique testé ne devait pas modifier de manière significative l'état clinique du patient (27,34).

II. Considérations éthiques

Cette étude était soumise au Comité de Protection des Personnes de notre institution. Le protocole était approuvé et considéré comme monitoring de routine. Les patients étaient informés et leur consentement écrit était recueilli avant leur participation à l'étude.

III. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, multicentrique, d'évaluation d'un test diagnostique non invasif.

IV. Critères d'inclusion

Etaient incluables les patients :

- Hospitalisés en Unités de Surveillance Continue, de Réanimation ou d'Urgences de l'hôpital Calmette au CHRU de Lille ou en Unités de Surveillance Continue ou de Réanimation du CH de Valenciennes.
- Age > 18 ans
- Assurés sociaux

- En VS, sans assistance ventilatoire, ni intubation, ni trachéotomie.
- Présentant un sepsis ou un syndrome de réaction inflammatoire systémique (37) avec au moins un signe d'insuffisance circulatoire aigue :
 - o Tachycardie avec Fréquence cardiaque > 90/min
 - o Pression Artérielle Systolique < 90mmHg ou ayant chuté de 40mmHg en moins d'une heure, PAM < 70 mmHg
 - o Oligurie < 0.5ml/kg/heure pendant au moins une heure
 - o Marbrures cutanées
- Pour qui un test de RV de 500 mL de solution colloïde en moins de 30 minutes était prescrit par le clinicien en charge du patient.

V. Critères d'exclusion

Etaient exclus les patients :

- Présentant un critère de jugement non mesurable :
 - o échogénicité transthoracique médiocre (angle entre le tir Doppler et le flux sanguin >20° ou absence d'enveloppe Doppler visible)
 - o Insuffisance aortique de haut grade
- Présentant un rythme cardiaque irrégulier
- Dont les VF n'étaient pas mesurables

VI. Critère de jugement principal

Le critère principal de jugement était le pouvoir prédictif du paramètre "VVF" vis à vis de la réponse au RV, évalué par l'aire sous la courbe ROC. Les patients répondeurs étant définis par une augmentation supérieure ou égale à 10% du VES induite par le RV mesuré en échocardiographie transthoracique, en insu des résultats des tests diagnostiques évalués.

VII. Protocole

A. Mesures

Les mesures ont été effectuées dans les unités de réanimation, de surveillance continue ou d'urgences de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille, et dans les unités de réanimation et de surveillance continue du CH de Valenciennes.

Les mesures d'échographie étaient réalisées, pour le CHRU de Lille, avec un échographe Vivid I (General Electric, Solingen, Germany) muni d'une sonde d'échocardiographie transthoracique (2 MHz) et d'un câble ECG (matériel déjà disponible pour les soins courants); Pour le CH de Valenciennes, avec un échographe Xario XG (Toshiba America Medical System INC, Tustin, USA) muni d'une sonde d'échocardiographie transthoracique (2 MHz) et d'un câble ECG (matériel déjà disponible pour les soins courants). Ces deux services étaient détenteurs de micromanomètres MP101 (0 à \pm 1000 mmHg) (KIMO instrument, Montpon, France) homologués et utilisés pour les soins courants, ainsi que de valves inspiratoires calibrables et d'embouts buccaux (patient unique) (Kit de rééducation respiratoire S183, Teleflex Medical, Int'Air medical, Bourg-en-Bresse, France).

L'examen échocardiographique était réalisé par un premier opérateur. Toutes les images étaient enregistrées numériquement par l'échographe et étaient secondairement analysées en insu sur enregistrement anonymisé par un second opérateur.

Le Doppler du flux artériel fémoral s'effectuait par voie transcutanée fémorale antérieure (27). Le tir Doppler était aligné sur le flux sanguin de l'artère fémorale commune, repérée en mode échographique bidimensionnel avec Doppler couleur. L'enregistrement était réalisé pendant 3 cycles respiratoires consécutifs sans matériel de standardisation de l'effort inspiratoire puis pendant 3 cycles respiratoires consécutifs avec matériel de standardisation de l'effort inspiratoire.

Au cours de chaque cycle respiratoire non standardisé, les valeurs minimales et maximales du pic de VF étaient mesurées. Au cours de chaque cycle respiratoire standardisé, les valeurs minimales et maximales du pic de VF étaient de nouveau mesurées. La moyenne des valeurs de 3 cycles respiratoires consécutifs était utilisée pour les calculs des VVF.

Le calcul des VVF était effectué de la manière suivante :

- VVF en VS sans standardisation (VVFns) = (valeur maximale VF en VS normale – valeur minimale de VF en VS normale) / ((valeur maximale de VF en VS normale + valeur minimale de VF en VS normale) / 2).
- VVF en VS standardisée partielle (VVFsp) = (valeur maximale en VS standardisée – valeur minimale en VS normale) / ((valeur maximale en VS standardisée + valeur minimale en VS normale) / 2).
- VVF en VS standardisée totale (VVFst) = (valeur maximale en VS standardisée – valeur minimale en VS standardisée) / ((valeur maximale en VS standardisée + valeur minimale en VS standardisée) / 2).

La variabilité de la mesure du VES et de VVFst était testée. Le VES et les VF étaient mesurées à trois reprises chez huit patients par le même observateur (variabilité intra-observateur) et par les trois autres investigateurs de l'étude.

La variabilité du rythme cardiaque était mesurée avec et sans manœuvre de standardisation, avant et après RV. Le calcul de la variabilité de la fréquence cardiaque (FC) était le suivant :

$$(FC \text{ max} - FC \text{ min}) \times 100 / FC \text{ max}$$

B. Test de référence : Test de RV

Les patients répondeurs au RV étaient définis par une augmentation supérieure ou égale à 10% de leur VES VG, mesuré en échocardiographie, induite

par un RV de 500 mL de colloïde en moins de 30 minutes. Cette méthode est admise et validée comme méthode de référence pour évaluer la réponse au RV des patients en VS (1,10,26–28,31). Comme la surface de la chambre de chasse aortique n'est pas modifiée par le RV, nous avons choisi ce seuil de 10% car cliniquement pertinent et supérieur à deux fois la variabilité intra-observateurs pour l'intégrale temps-vitesse du flux sanguin systolique sous aortique (ITVAo) mesurée en ETT dans les études précédentes (34,38). Les mesures du VES VG étaient réalisées en VS sans matériel de standardisation de l'effort inspiratoire.

Deux paramètres sont nécessaires au calcul du VES VG : le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche et l'ITVAo mesurés par voie transthoracique (38). Un enregistrement échographique bidimensionnel de la chambre de chasse ventriculaire gauche en incidence parasternale grand axe était réalisé au cours de 3 cycles cardiaques consécutifs. Un enregistrement Doppler pulsé du flux sanguin sous aortique était réalisé en incidence apicale 5 cavités sur une durée de 5 cycles respiratoires consécutifs. La surface sous valvulaire aortique était calculée selon la formule : $\pi \cdot D^2 / 4$ où D est le diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche au niveau de l'anneau valvulaire aortique. La moyenne de 3 mesures était utilisée pour l'analyse statistique. L'intégrale temps-vitesse du flux sanguin systolique sous aortique était obtenue en mesurant l'aire sous la courbe des vitesses Doppler du flux sanguin sous aortique pendant la systole (échantillon Doppler pulsé placé au niveau de l'anneau aortique). La valeur de l'ITVAo était moyennée sur toutes les mesures réalisables au cours de 5 cycles respiratoires consécutifs avec un minimum de 15 intégrales temps-vitesse. Le VES était calculé en multipliant l'ITVAo par la surface de la chambre de chasse ventriculaire gauche. Le volume déjection systolique était mesuré immédiatement avant et après la réalisation d'un RV et la variation du VES induite par le RV était calculée de la manière suivante :

Variation (%) = $100 * (\text{VES après remplissage} - \text{VES avant remplissage}) / \text{VES avant remplissage}$.

C. Inclusion des sujets

Dès leur entrée dans un des services concernés par l'étude, tous les patients atteints de sepsis ou de syndrome de réaction inflammatoire systémique (37), en VS et capables de donner un consentement libre et éclairé se voyaient proposer de participer à l'étude. Un des investigateurs de l'étude leur procurait une information écrite et orale sur les objectifs et le déroulement de l'étude. Il recueillait le consentement des patients acceptant de participer à l'étude.

Seuls les patients bénéficiant d'un RV de 500 mL de solution colloïde réalisé en moins de 30 minutes étaient inclus dans l'étude (cf critères d'inclusion). La décision de réaliser un RV était prise par le médecin en charge du patient, indépendamment de la participation à l'étude. L'inclusion du patient était alors réalisée à condition que deux opérateurs soient présents, quelle que soit l'heure et le jour.

D. Déroulement de l'étude

Avant et après le RV, les constantes cliniques mesurées en pratique courante étaient relevées : pression artérielle, FC, fréquence respiratoire. Avant le RV, on réalisait un enregistrement des images écho-Doppler permettant la mesure du VES VG, des VVF, avec et sans manœuvre d'inspiration standardisée.

Le patient devait ensuite respirer à travers un matériel de standardisation de l'effort inspiratoire consistant en un embout buccal à usage unique, fixé en série à un filtre antibactérien puis à une valve inspiratoire reliée à un micromanomètre portable mesurant les pressions respiratoires générées par le patient. La valve inspiratoire était calibrée afin d'obtenir des pressions intra-thoraciques entre -20 et -30 mmHg

lors de l'inspiration (effort inspiratoire faible, facilement réalisé par des malades de réanimation lors de séances de kinésithérapie respiratoire), l'expiration étant passive.

Le patient devait réaliser trois cycles respiratoires sans matériel de standardisation, puis deux séries de trois cycles respiratoires au moyen du matériel de standardisation de l'effort inspiratoire, pendant lesquels était réalisé un enregistrement échographique de la vélocité artérielle fémorale. Les pressions respiratoires maximales et minimales générées au cours des cycles respiratoires étaient enregistrées par le micromanomètre et recueillies par l'opérateur.

Après le RV, on réalisait un enregistrement des images écho-Doppler permettant la mesure du VES VG, et des VVF, avec et sans manœuvre d'inspiration standardisée. Pendant le protocole, le patient bénéficiait d'une surveillance clinique habituelle chez un patient de soins intensifs recevant un RV : surveillance des constantes vitales, scope cardio-tensionnel, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, température, diurèse ; perméabilité de la voie d'abord veineux, absence de diffusion et de douleur au site d'injection, système clos et stérile.

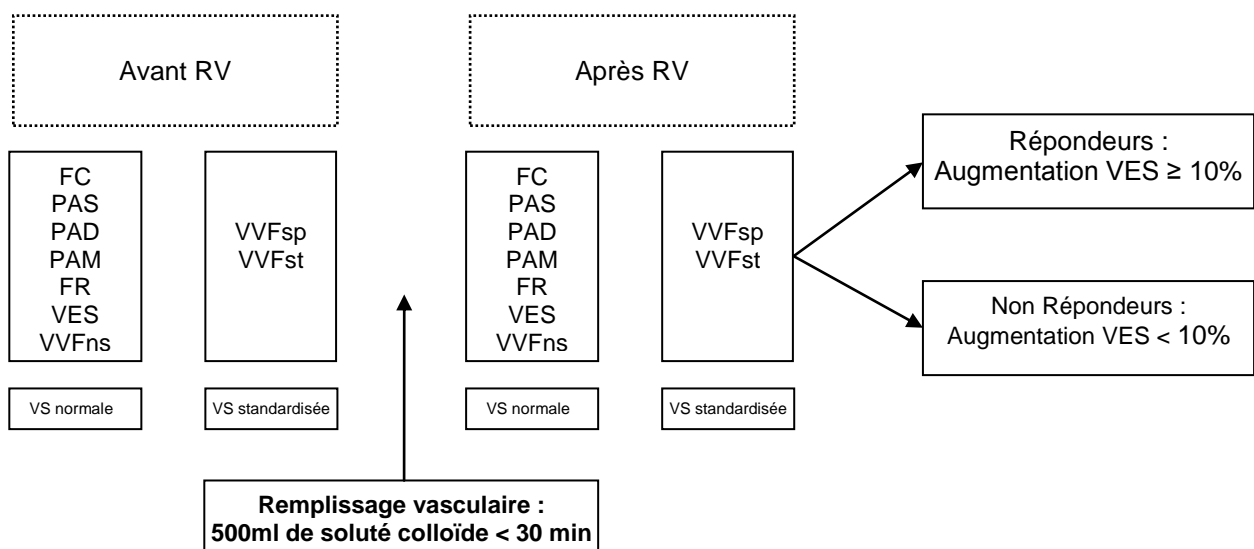


Figure 1. Déroulement du protocole. FC, Fréquence cardiaque ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, Pression artérielle diastolique ; PAM, Pression artérielle moyenne ; FR, Fréquence respiratoire ; VES, Volume d'éjection systolique ; VF, vélocités fémorales ; VS, ventilation spontanée.

VIII. Recueil des données

Les données brutes des caractéristiques des patients étaient recueillies dans le cahier d'observation puis étaient saisies dans une base de données sous EpiData® (Lauritsen JM. (Ed.) EpiData Data Entry, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark, EpiData Association, 2000-2008) avec procédure de contrôle puis exportées pour être analysées sous SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

IX. Analyse statistique

A. Calcul du nombre de sujets

Le critère principal de jugement était le pouvoir prédictif du paramètre "VVF" vis à vis de la réponse au RV, évalué par l'aire sous la courbe ROC. Les patients répondeurs étaient définis par une augmentation supérieure ou égale à 10% du VES induite par le RV mesuré en échocardiographie transthoracique. On estime à 40% le pourcentage de patients répondeurs.

Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué à l'aide de la méthode définie par Rick Zepp (<http://www.bio.ri.ccf.org/Research/ROC>) (39).

Dans cette méthode, il fallait se fixer la valeur minimale théorique de l'aire sous la courbe ROC (AUCt) et estimer la valeur qui sera obtenue sur l'échantillon. Nous avons fixé AUCt=0.7 (on admet généralement qu'une AUC inférieure à 0,7 correspond à un pouvoir diagnostique insuffisant). On a estimé par ailleurs que l'aire sous la courbe obtenue sera de 0,85 (6-9). En considérant un risque de première espèce de 0,05 et un test unilatéral, une proportion de 40% de répondeurs, il fallait 90 sujets pour obtenir une puissance de 90%. Nous souhaitons recruter 100 patients pour tenir compte d'un taux de 10% de mesures ininterprétables.

B. Méthode et stratégie d'analyse

L'analyse statistique a été réalisée par les Docteurs Préau et Dewavrin. Les patients répondeurs au RV étaient définis par une augmentation $\geq 10\%$ de leur VES induite par le RV.

Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de fréquences et de pourcentages. La recherche d'une distribution normale des variables quantitatives continues était réalisée au moyen d'un test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives étaient décrites par leurs moyennes et écart type si leur distribution était normale et par leurs médianes et interquartiles sinon.

L'analyse de l'objectif principal (pouvoir prédictif du paramètre "VVF") consistait à effectuer le test unilatéral au risque 5% :

H0 AUC $< 0,7$

H1 AUC $> 0,7$

L'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de l'aire sous la courbe ROC a été calculé. Un seuil optimal était déterminé par maximisation de l'indice de Yuden (Sensibilité+spécificité-1). Nous avons calculé alors pour le seuil optimal les paramètres suivants : sensibilité \pm IC 95%, spécificité \pm IC 95%, valeurs prédictives positive et négative \pm IC 95%, rapports de vraisemblance positif et négatif \pm IC 95%.

Les comparaisons de fréquences entre les groupes répondeurs et non répondeurs étaient réalisées au moyen d'un test de chi-deux ou exact de Fischer. Les comparaisons de moyennes étaient réalisées par un test t de Student si la distribution de la variable considérée était normale et par un test de Mann-Whitney sinon. Pour chaque analyse, les différences étaient considérées significatives pour un risque $\alpha \leq 5\%$.

RESULTATS

Sur les 10672 patients hospitalisés en réanimation et en surveillance continue du 01/11/2011 au 01/01/2014 (3942 au CH de Valenciennes et 6730 en réanimation au CHRU de Lille), 138 patients ont été proposés à l'inclusion dans le protocole de notre étude. Sur ces 138 patients, 44 ont été exclus à cause de la présence de critères d'exclusion (VF non mesurables, n=3, rythme cardiaque irrégulier, n=41). 2 Patients ont souhaité interrompre le protocole avant la fin de l'examen, en raison de la durée du protocole ; aucun évènement indésirable n'a été constaté sur l'ensemble des inclusions. 92 patients (60 hommes et 32 femmes) avec un âge moyen de 55 +/- 17 années ont donc été inclus dans l'étude devant la présence d'une hypotension artérielle (n=39 ; 42,4%), d'une tachycardie (n=62 ; 67,4%), d'une oligurie (n=39 ; 42,4%) et de marbrures cutanées (n=26 ; 28,3%). Le Score IGS2 médian était de 28 [21-38]. Tous les patients présentaient un SRIS sans infection associée (n=10 ; 10,9%) ou un sepsis (n=82 ; 89,1%). La plupart des patients n'avaient pas de drogue vasoactive (n=78 ; 84,8%).

Les variabilités intra et inter observateurs de la mesure de VVfst étaient respectivement de 2,2 +/- 1,9% et 5,3 +/- 2%. Les variabilités intra et inter observateurs pour la mesure de l'ITVAo étaient respectivement de 3,1 +/- 1,1% et 6,7 +/- 2,6%. Dans l'échantillon global, le VES augmentait après RV de 15,1% en moyenne.

52 patients (56,5%) étaient considérés répondeurs au RV. Les caractéristiques générales des deux groupes étaient similaires, hormis une augmentation de la présence de marbrures dans le groupe des non-répondeurs ($p=0,04$) (Tableau I).

Tableau I. Statistiques descriptives

	Répondeurs n = 52	Non-répondeurs n = 40	p
Age, années	53,6± 17,8	56,7± 16,1	0,52
Sexe ratio, H/F	38 (73)	23 (57,5)	0,13
IGS II ^a	28 [15-36]	30 [26-39]	0,89
Antécédents			
Hypertension artérielle	14 (26,9)	10 (25)	1
Insuffisance cardiaque gauche	3 (7,5)	4 (7,7)	1
Insuffisance cardiaque droite	0 (0)	0 (0)	
Bronchopathie chronique obstructive	9 (17,3)	5 (12,5)	0,57
Hypertension artérielle pulmonaire	0 (0)	2 (5)	0,19
Embolie pulmonaire	2 (3,8)	1 (2,5)	1
Artériopathie des membres inférieurs	2 (3,8)	2 (5)	1
Indication d'hospitalisation en soins intensifs			
Sepsis	44 (84,6)	38 (95)	0,18
Infection pulmonaire	24 (46,2)	21 (52,5)	0,4
Infection urinaire	6 (11,5)	5 (12,5)	0,73
Infection digestive	7 (13,5)	5 (12,5)	0,74
Autre infection	15 (28,8)	8 (20)	0,33
SRIS	8 (15,4)	2 (5)	0,18
Signes cliniques hémodynamiques			
Hypotension artérielle	20 (38,5)	19 (47,5)	0,4
Tachycardie	36 (69,2)	26 (65)	0,82
Oligurie	24 (46,2)	15 (37,5)	0,52
Marbrures	10 (19,2)	16 (40)	0,04
Drogues vasoactives			
Noradrénaline	5 (9,6)	7 (17,5)	0,35
Dobutamine	1 (1,9)	1 (2,5)	1
Remplissage des dernières 24h ^a	1000 [0-1700]	1000 [300-2500]	0,62
Diurèse dernière heure ^a	60 [15-80]	50 [35-125]	0,61
Diurèse des 24h ^a	1100 [400-1600]	700 [500-2100]	0,81

IGS II, indice de gravité simplifié II ; SRIS, syndrome de réponse inflammatoire systémique

^a valeur exprimée en médiane et écart interquartile (25^e – 75^e percentile), valeur exprimée en fréquence (%) ou moyenne ± écart-type.

Les pressions respiratoires maximales et minimales mesurées avec et sans manœuvre de standardisation étaient similaires entre les deux groupes. La variabilité du rythme cardiaque était similaire entre les deux groupes, < 2% avant et après RV (Tableau 2). Les VVF (VVFns, VVFst, VVFsp) étaient significativement plus élevée dans le groupe répondeur que dans le groupe non répondeur avant RV : VVFns

(11,2 ± 6,7% vs 8,2 ± 5,5% ; p=0,008), VVFst (16,9 ± 9,5% vs 10,1 ± 6,9% ; p<0,001), VVFsp (13,4 ± 9,2% vs 9,1 ± 6,8% ; p=0,004).

Les VVF avant RV étaient corrélées positivement avec la variation du VES induite par le RV : VVFns ($r^2=0,09$; p=0,003), VVFst ($r^2=0,14$; p<0,001), VVFsp ($r^2=0,06$; p=0,02) (figure 2).

Les aires sous la courbe ROC pour VVFns (0,66 ; IC 95% [0,55-0,77]), VVFst (0,75 ; IC 95% [0,65-0,85]), VVFsp (0,67 ; IC 95% [0,56-0,79]) n'étaient pas significativement différentes les unes des autres (Figure 3).

Tableau II: Paramètres hémodynamiques et respiratoires chez les répondeurs et les non répondeurs

	Avant RV	Après RV
FC (battements/min)		
Non-répondeurs	103,4 ± 20,4	118,6 ± 128,43 ^b
Répondeurs	104,2 ± 20,9	104,5 ± 26,6
PAS (mmHg)		
Non-répondeurs	109,2 ± 21,3	114 ± 28,4 ^b
Répondeurs	110,6 ± 21,4	115,9 ± 20,2 ^b
PAD (mmHg)		
Non-répondeurs	58,9 ± 12,7	61,8 ± 11,9 ^b
Répondeurs	58,4 ± 12,4	61,2 ± 11,7 ^b
PAM (mmHg)		
Non-répondeurs	71,3 ± 13	72,6 ± 16 ^b
Répondeurs	71,3 ± 13,5	75,7 ± 12,5 ^b
PP (mmHg)		
Non-répondeurs	47,9 ± 14,2	52,3 ± 21,6
Répondeurs	51,2 ± 15,8	52,6 ± 18
VES		
Non-répondeurs	59,9 ± 16,3	59,78 ± 16,8
Répondeurs	56,7 ± 15,7	71,9 ± 19,2 ^{a,b}
VVFns		
Non-répondeurs	8,2 ± 5,5	7,15 ± 6,2
Répondeurs	11,2 ± 6,7 ^a	8,1 ± 4,6 ^{a,b}
<i>Pression minimale non standardisée</i>		
<i>Non-répondeurs</i>	-0,63±0,59	-0,55±0,55
<i>Répondeurs</i>	-0,6±0,53	-0,67±0,81
<i>Pression maximale non standardisée</i>		
<i>Non-répondeurs</i>	0,58±0,55	0,53±0,5
<i>Répondeurs</i>	0,62±0,6	0,62±0,69
<i>Variabilité FC non standardisée (%)</i>		
<i>Non-répondeurs</i>	1±1,1	1,2±1,5
<i>Répondeurs</i>	0,72±1,2	1,45±1,57
VVFst		
Non-répondeurs	10,1 ± 6,9	9,15 ± 7,8
Répondeurs	16,9 ± 9,5 ^a	11,8 ± 7,8 ^{a,b}
VVFsp		
Non-répondeurs	9,12 ± 6,8	9 ± 7,1
Répondeurs	13,4 ± 9,2 ^a	10,7 ± 9,75 ^b
<i>Pression min standardisée</i>		
<i>Non-répondeurs</i>	-25,7 ± 9,9	-23,4 ± 10,5
<i>Répondeurs</i>	-24,2 ± 11	-23,9 ± 12,5
<i>Pression max standardisée</i>		
<i>Non-répondeurs</i>	3,52 ± 3,8	3,33 ± 3,32
<i>Répondeurs</i>	3,35 ± 5,1	3 ± 3,8
<i>Variabilité FC standardisée (%)</i>		
<i>Non-répondeurs</i>	1,18 ± 1,3	1,18 ± 1,5
<i>Répondeurs</i>	1,81 ± 2,2	1,27 ± 2,24

FC, fréquence cardiaque ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression artérielle pulsée ; VES, volume d'éjection systolique ; VVF, variabilité des vitesses fémorales ; ns, non standardisée ; st, standardisée totale ; sp, standardisée partielle ;

^a p < .05 vs Non Répondeurs ^b p < 0,05 vs avant remplissage vasculaire

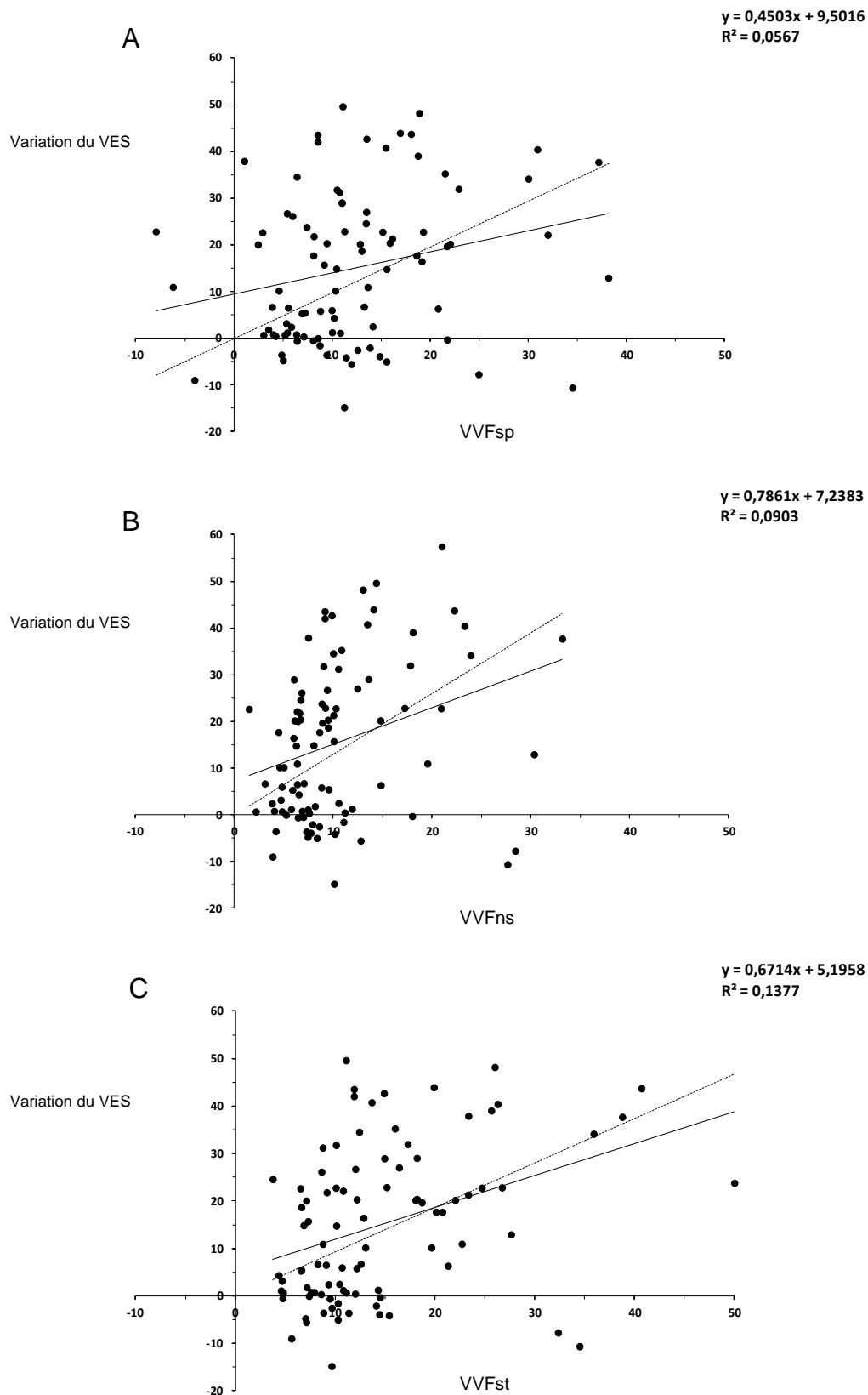


Figure 2. A, Corrélation linéaire entre la modification du volume d'éjection systolique (VES) induit par le remplissage vasculaire (RV) et la variabilité des vitesses fémorales (VVF) standardisée partielle (sp) avant RV.

B, Corrélation linéaire entre la modification du VES induit par le RV et la VVF non standardisée (ns) avant RV.

C, Corrélation linéaire entre la modification du VES induit par le RV et la VVF standardisée totale (st) avant RV.

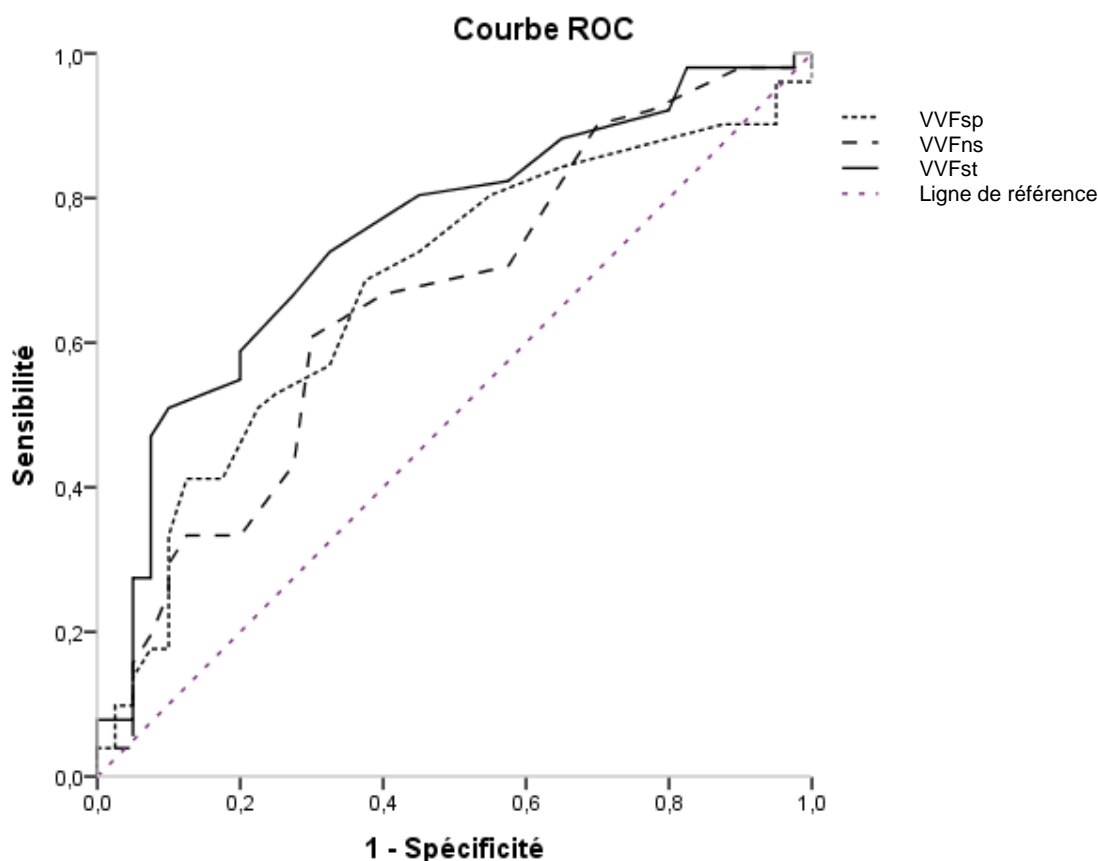


Figure 3. Courbes ROC comparant la variabilité des vitesses fémorales (VVF) non standardisée (ns), VVF standardisée partielle (sp), VVF standardisée totale (st) comme marqueurs de réponse au remplissage vasculaire dans la population de l'étude.

Une VVFns $\geq 8,5\%$ prédisait une réponse au RV avec une sensibilité de 67,3% et une spécificité de 63,4%. De la même manière, une VVFst $\geq 10,5\%$ et une VVFsp $\geq 9,5\%$ permettait de différencier les répondeurs des non-répondeurs (tableau III, figure 4).

Tableau III: Exactitude des paramètres hémodynamiques comme facteurs prédictifs de réponse au remplissage vasculaire

	Valeur du seuil	Sensibilité	Spécificité	Valeur positive prédictive	Valeur négative prédictive	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif
VVFns	8,5	67,3	63,4	70	60,5	1,84	0,52
VVFst	10,5	75	62,5	72,2	65,8	2	0,4
VVFsp	9,5	69,2	57,5	67,9	59	1,63	0,54

VVFns, variabilité des vitesses artérielles fémorales non standardisée ; VVFst, variabilité des vitesses artérielles fémorales standardisée totale ; VVFsp, variabilité des vitesses artérielles fémorales standardisée partielle

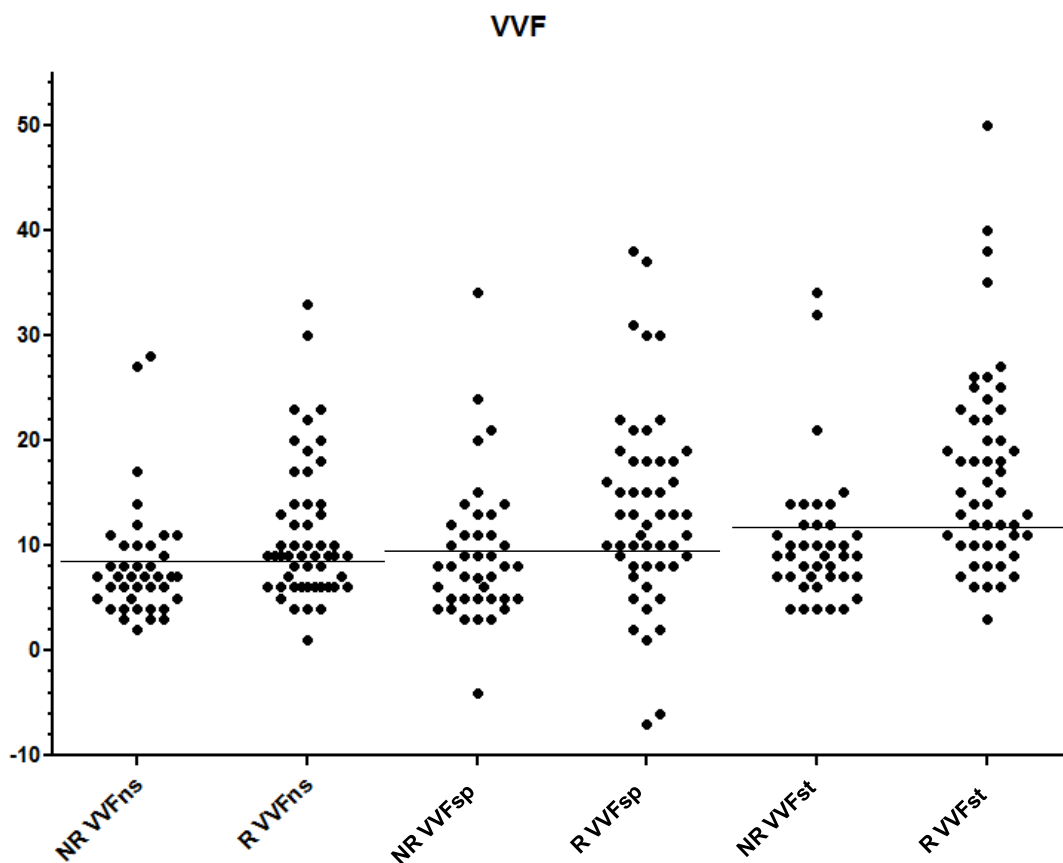


Figure 4: Valeurs individuelles de base pour chaque indicateur, *VFNs*, variabilité des vitesses artérielles fémorales non standardisée ; *VVFst*, variabilité des vitesses artérielles fémorales standardisée totale ; *VVFsp*, variabilité des vitesses artérielles fémorales standardisée partielle chez les patients non répondeurs (NR) et chez les patients répondeurs (R)

De plus, l'augmentation du VES induite par le RV était corrélée négativement avec la variation induite par le RV de *VFNs* ($r^2= 0,07$; $p=0,01$), *VVFsp* ($r^2=0,01$; $p=0,03$) ; la corrélation étant non significative pour *VVFst* ($r^2=0,05$; $p=0,12$).

DISCUSSION

Le principal résultat de cette étude est que les VVF, avec ou sans manœuvre de respiration standardisée, permettent d'améliorer modérément le diagnostic clinique de précharge-dépendance chez les patients en VS atteints de SRIS. Des VVFns $\geq 8,5\%$, VVFst $\geq 10,5\%$ et VVFsp $\geq 9,5\%$ étaient prédictives d'une réponse positive à l'expansion volémique avec des sensibilités allant de 67,3 à 75% et des spécificités allant de 57,5 à 63,4%. La réalisation de la manœuvre de respiration standardisée était facilement réalisable chez tous les patients inclus.

La recherche de facteurs prédictifs de la réponse au RV était justifiée, car malgré l'observation de signes cliniques d'insuffisance circulatoire aiguë, le RV n'augmentait significativement le VES que chez 56,5% des patients. Ainsi, comme précédemment décrit, le RV n'améliore pas systématiquement le débit cardiaque et le statut hémodynamique (5,31). La présence d'une oligurie, d'une tachycardie ou d'une hypotension artérielle n'était pas significativement différente entre les répondeurs et les non répondeurs au RV. En revanche, il existait plus de marbrures chez les non-répondeurs ($p=0,04$). Dans les autres études réalisées précédemment sur ce type de population, la fréquence des marbrures était identique dans le groupe répondeur versus non répondeur (27), ou inférieure dans le groupe non répondeur (34). On peut donc supposer que cette différence observée est liée à un risque d'erreur alpha de 4%.

Selon la loi de Frank-Starling, la relation entre la précharge et le VES n'est pas linéaire mais plutôt curviligne. Ainsi, le RV conduit à une augmentation de la précharge, et donc du VES seulement si le ventricule est en situation de précharge-dépendance, sur la partie ascendante de la courbe de Frank-Starling. Au contraire, si les ventricules sont en situation de précharge-indépendance, sur la partie plate de la

courbe, l'augmentation de la précharge induite par l'expansion volémique n'a pas d'incidence sur le VES (40). Le RV est alors inutile et éventuellement délétère. Les conséquences des variations de précharge sur le VES dépendent également des conditions de contractilité cardiaque. Un niveau identique de précharge ventriculaire peut être associé à une précharge-dépendance en cas de fonction cardiaque normale ou à une précharge-indépendance en cas de fonction cardiaque altérée.

(Annexe 1).

En VM, l'analyse de la variabilité respiratoire du VES VG a permis de développer des indices de précharge dépendance issus des interactions cardiopulmonaires. Lors de l'insufflation par le ventilateur d'un volume courant standardisé, l'augmentation des pressions intrathoraciques et transpulmonaires sont responsables d'une baisse de la précharge et d'une augmentation de la postcharge du VD. En cas de précharge-dépendance, le VES VD est diminué lors de l'insufflation. Cette réduction du VES VD se transmet deux à trois systoles plus tard (temps de transit sanguin intra pulmonaire) au VG, avec une diminution alors de la précharge et du VES VG, et ce d'autant plus que le VG est en situation de précharge-dépendance. Les indices de précharge-dépendance issus de ces interactions cardiopulmonaires, malgré de nombreuses limites, ont une performance diagnostique excellente (18).

La physiologie des interactions cardiopulmonaires et de la variabilité respiratoire du VES est différente en VS :

Au cours de l'inspiration, on observe trois phénomènes : la pression intra-thoracique diminue, la pression intra-abdominale augmente et les volumes pulmonaires augmentent. La baisse de la pression intra-thoracique et l'augmentation de la pression intra-abdominale entraînent une augmentation du retour veineux, et ainsi de la précharge VD. Parallèlement, la baisse de la pression intra-thoracique et

l'augmentation de la pression intra-abdominale sont responsables d'une augmentation de la postcharge VG. Enfin, l'augmentation du volume pulmonaire et de la pression transpulmonaire entraînent une augmentation de la postcharge VD.

L'intégration dans le temps de l'augmentation de la précharge et de la postcharge du VD associées à l'augmentation de la postcharge du VG provoquent des modifications complexes du VES au cours du cycle ventilatoire spontané.

Au cours d'une inspiration lente (5 à 8 secondes) et profonde, quatre phases de variations du VES sont observées (34) (Annexe 2). Pendant la phase proto-inspiratoire (phase 1), l'augmentation de la post charge du VG entraîne une diminution immédiate du VES VG. Puis, si le VD est précharge dépendant, l'augmentation du VES VD induite par l'amélioration du retour veineux se transmet au VG (après 3 à 4 battements, le temps de transit sanguin intrapulmonaire), entraînant une augmentation de la précharge VG. Si le VG est précharge dépendant, on observe alors une augmentation du VES VG en méso-inspiration (phase 2). Lorsque l'inspiration se prolonge, l'augmentation progressive des postcharges VD et VG contrebalancent l'augmentation de leurs précharges et entraînent une diminution du VES VG en téléinspiration (phase 3). En télé-inspiration, l'augmentation du retour veineux et l'augmentation de la postcharge VG entraînent une augmentation des volumes sanguins intra-thoraciques (41,42). Lors de l'expiration passive qui suit l'inspiration profonde (phase 4), la diminution des postcharges VG et VD permet une chasse du volume sanguin artériel pulmonaire et une nouvelle augmentation du VES VG (43). Les augmentations du VES en phase méso-inspiratoire (phase2) et en phase expiratoire (phase 4) reflètent le mieux la précharge-dépendance du VG.

Dans notre étude, l'analyse de la variabilité respiratoire du VES VG évaluée par les VVF n'est pas un bon indice de précharge-dépendance. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce faible pouvoir prédictif des VVF.

Nous avons mesuré les VVF et non pas directement la variabilité respiratoire du VES VG, considérant que les VVF sont corrélées avec la variabilité du VES VG. On peut s'interroger sur fiabilité de la VVF comme substitut de la variabilité du VES VG. Les différentes études intégrant la variabilité des vitesses artérielles périphériques retrouvaient une excellente corrélation avec la variabilité respiratoire de la pression pulsée et du VES (21,24,27,34). De plus, comme dans les études précédentes, les variabilités de mesures intra et inter observateurs de VVF étaient très faibles (2,2 +/- 1,9% et 5,3 +/- 2% respectivement). Ce site de mesure n'est donc probablement pas la cause du faible pouvoir prédictif des VVF.

L'étude de la VVF est dépendante du rythme cardiaque des patients, et n'est applicable que pour des patients en rythme régulier. On peut s'interroger sur les conséquences de la variabilité de la FC sur le test évalué. En effet, on sait depuis longtemps que la FC varie légèrement durant le cycle respiratoire spontané, à cause du système nerveux autonome contrôlé par les barorécepteurs cardiopulmonaires et sino-aortiques (44) soumis aux variations de charge détaillés précédemment au cours du cycle respiratoire. Le VES VG étant dépendant de la durée de la diastole VG et de la fréquence cardiaque, on peut supposer qu'une partie des VVF pourrait être induite par la variabilité de la fréquence cardiaque. Ces modifications seraient éventuellement majorées par la manœuvre d'inspiration standardisée stimulant probablement davantage les barorécepteurs et le système nerveux autonome. Nous avons mesuré chez nos patients la variabilité de la fréquence cardiaque avec et sans manœuvre respiratoire. Celle-ci n'était pas significativement différente entre les patients répondeurs et les non répondeurs, avant et après RV, et était très faible, <2% à chaque fois. Cette variabilité diminuant avec l'âge (45) et le sepsis (46), nous avons supposé qu'elle avait peu de conséquences sur la performance diagnostique des VVF dans notre échantillon d'âge moyen d'environ 55 ans majoritairement atteint de sepsis.

Dans notre étude, nous avons étudié les VVF de trois façons différentes.

VVFns était mesurée en dehors de toute manœuvre de standardisation, en VS calme, les volumes courants pulmonaires étant par conséquent supposés normaux.

VVFsp était le paramètre déjà étudié dans l'étude précédente (34). La précharge dépendance VG se reflétant le mieux par l'augmentation de l'amplitude du pic de VF (en phase 2 méso-inspiratoire et 4 expiratoire), nous avons mesuré la VFmax lors de la manœuvre d'inspiration standardisée, en supposant que l'importance de la dépression inspiratoire induite par la manœuvre permettrait, en augmentant le retour veineux, de majorer les VF maximales en cas de précharge dépendance comme observé précédemment. La diminution des VF en phase proto et télé-inspiratoire n'ayant pas de lien avec la précharge dépendance mais plutôt avec les variations de pressions intrathoraciques et abdominales, nous avons choisi pour ce paramètre de mesurer les VF minimales en respiration non standardisée, ce qui était plus physiologique.

Nous avons également étudié VVFst, en mesurant les vitesses fémorales maximales et minimales lors de la respiration standardisée, sachant que les variations importantes de pressions intrathoraciques et abdominales des phases proto et télé-inspiratoires pouvaient biaiser l'interprétation de VVFst.

Etonnamment, malgré le fait que l'amplitude du pic de VF minimal était logiquement diminué par les variations de pressions peu physiologiques induites par la manœuvre, VVFst semble être le plus sensible et le plus spécifique des trois paramètres testés (cf Tableau III).

Par rapport à la VVFsp lors d'une manœuvre d'inspiration lente et profonde, qui était un marqueur très sensible (90%) et très spécifique (100%) de réponse au RV dans notre étude précédente (34), les performances diagnostiques de ce même marqueur lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée plus courte étaient moins

bonnes. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette différence. Premièrement, la manœuvre de respiration standardisée ne nécessitait pas d'augmenter la durée de l'inspiration, contrairement à la manœuvre d'inspiration lente et profonde qui durait 5 à 8 secondes, cette durée courte d'inspiration, bien que plus physiologique, ne permet probablement pas de mettre en évidence aussi clairement l'augmentation de VF en phase méso-inspiratoire induite par l'augmentation proto-inspiratoire du retour veineux. La fréquence respiratoire moyenne de nos patients étant de $23,4 \pm 6,3$ cycles/min, la durée d'inspiration moyenne était d'environ 2,6 secondes, soit deux à trois fois plus courte que dans notre étude précédente. Deuxièmement, lors de l'étude précédente, les patients enchaînaient une période de respiration calme avec une manœuvre d'inspiration lente et profonde, et une nouvelle période de respiration normale. La sonde de doppler était positionnée au niveau fémoral au début de la première période, et une fois le flux artériel fémoral repéré, la sonde n'était plus mobilisée avant la fin des trois périodes respiratoires. Ainsi, il n'y avait pas de variation d'angle de tir doppler entre deux positionnements pouvant induire une modification de l'amplitude des vitesses fémorales. Dans cette étude, nous avons réalisé une série de mesures sans manœuvre respiratoire standardisée, et seulement ensuite, une autre série avec manœuvres respiratoires standardisées, le temps d'expliquer la manœuvre au patient et de lui laisser quelques cycles respiratoires d'entraînement afin de se familiariser avec la valve inspiratoire, et d'obtenir des dépressions inspiratoires de l'ordre de -20 à -30mmHg. Par conséquent, la sonde doppler était repositionnée entre les deux temps de l'examen, et ce changement a pu causer des modifications d'angle de tir, d'amplitude des vitesses fémorale, et donc de fiabilité et précision du paramètre VVFsp, qui dépend des deux variables. Ceci peut expliquer la légère supériorité de VVFst, mesurée uniquement pendant la manœuvre de respiration standardisée, sans modification de positionnement de la sonde Doppler. Enfin, de la même manière que lors de la

réalisation d'une manœuvre d'inspiration profonde suivie d'une manœuvre d'expiration forcée (31), la pression pleurale inspiratoire pouvait, en étant trop abaissée par la manœuvre de respiration standardisée, causer un collapsus de la VCI à l'entrée dans le thorax et donc masquer l'augmentation du retour veineux sensée être induite par l'inspiration chez les patients les plus hypovolémiques, induisant des faux négatifs. Ces trois raisons peuvent expliquer le faible pouvoir prédictif de VVFsp qui semblait pourtant être un excellent paramètre dans l'étude précédente.

En ce qui concerne VVFns, mesurée en dehors de la manœuvre de respiration standardisée, ce paramètre était plus efficace que l'examen clinique dans le diagnostic de la précharge dépendance, avec une sensibilité de 67,3%, une spécificité à 63,4% pour un seuil à 8,5%. Ces résultats sont différents de ceux de l'étude précédente, réalisée sur une plus petite cohorte de patients, qui retrouvait une sensibilité de 60% et une excellente spécificité de 100% pour un seuil de VVFns à 10%. Ce marqueur était pourtant mesuré de la même manière, sans standardisation du volume courant, de la fréquence respiratoire, ni de la dépression inspiratoire. Le nombre de patients faux positifs liés notamment à la présence d'un pouls paradoxal était probablement supérieur dans notre étude analysant un plus grand échantillon de patients, ce qui expliquerait la perte de spécificité de VVFns.

La variation des VVF après RV, était corrélée négativement avec celle du VES, comme attendu, de manière significative pour VVFns, VVFsp, et non significative pour VVFst. La VVFst ne diminue donc pas toujours après RV chez les patients pourtant répondeurs. Ceci confirme le caractère imparfait de ce test, probablement biaisé par les modifications trop importantes de postcharge induites par la dépression inspiratoire standardisée.

Peu d'études ont évalué la variabilité des vélocités artérielle périphériques ou de la pression pulsée comme critères de réponse au RV en VS. En VS non standardisée, la VVFNs et la variabilité respiratoire de la pression pulsée avaient une faible sensibilité pour prédire la réponse au RV à cause de faux négatifs liés aux faibles variations de pression intra-thoraciques (31, 34). Cependant, ces marqueurs avaient une spécificité et une valeur prédictive positive excellente. Une variabilité de la pression pulsée supérieure à 12% était prédictive d'une réponse positive au RV dans 92% des cas (31). De la même manière, la valeur prédictive positive de VVFNs était de 100% dans notre étude précédente (34). Une manœuvre respiratoire forcée (inspiration profonde non standardisée suivie d'une expiration forcée) diminuait le pouvoir diagnostique de ces indices (31).

Notre étude comporte plusieurs limites :

L'étude des VVF est dépendante du rythme cardiaque des patients, et n'est applicable que pour des patients présentant un rythme cardiaque régulier. De même, en cas de syndrome du compartiment abdominal, les VVF ne sont pas interprétables, ce qui limite l'intérêt de cet indice dans une population large de réanimation.

En cas de pouls paradoxal, il est probable que certains patients présentant des VVF élevées soient en réalité des faux positifs. En effet, comme décrit précédemment, une dysfonction VD peut se refléter par une augmentation de la variabilité respiratoire de la pression pulsée et des VF (47) ne témoignant pas de la précharge dépendance. En cas de bronchopneumopathie chronique obstructive et/ou d'insuffisance ventriculaire droite aiguë, la diminution de la compliance diastolique du VG se manifeste par une exagération de la diminution inspiratoire normale de la pression pulsée. Par conséquent, la VVF pourrait être élevée malgré l'absence de précharge dépendance de ces patients et entraîner la réalisation de RV inutiles voire délétères. Aucun de nos patients n'avait de péricardite, de tamponnade

ou d'embolie pulmonaire aiguë dans notre échantillon. Cependant, l'évaluation de la fonction VD pourrait permettre d'identifier ces patients à risque de faux positifs. Dans notre étude, 100% des 15 patients avec un statut connu de BPCO, d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'embolie pulmonaire ancienne étaient répondeurs au RV. Cependant, nous n'avons pas évalué la fonction VD de notre échantillon global en échocardiographie, ce qui aurait pu améliorer l'analyse des patients faux positifs. Une analyse de sous-groupes prenant en compte les paramètres échocardiographiques standard est prévue, le recueil de données est en cours.

En ce qui concerne le dépistage des patients faux négatifs, il aurait fallu examiner en analyse de sous groupes les patients présentant un rapport FC/FR faible ; en effet, en cas de bradycardie ou de tachypnée, un nombre de battements cardiaques insuffisant par cycle ventilatoire pourrait être la cause de diminution des modifications de charge liées aux interactions cardiopulmonaire, et donc de patients faux négatifs. Une analyse de sous-groupes est également prévue, le recueil de données est en cours. De même, l'observation de la veine cave inférieure en échographie transthoracique aurait permis de mettre en évidence d'éventuels patients hypovolémiques présentant un collapsus inspiratoire de la veine cave lors de la manœuvre de respiration standardisée, celui-ci rendant l'interprétation de VVF faussement négatif. En effet, dans les études démontrant une amélioration du retour veineux, du VES et du débit cardiaque lié à une majoration de la dépression inspiratoire, les pressions inspiratoires minimales mesurées étaient de l'ordre de -5 à -10mmHg (48–51). En calibrant la valve inspiratoire de manière à obtenir une dépression inspiratoire moins marquée (moyenne de l'étude $-24,8 \pm 10,5$ mmHg), nous aurions peut-être évité ces faux négatifs.

Enfin, il aurait été intéressant de comparer le pouvoir prédictif des VVF avec celui des mesures échocardiographiques validés comme marqueurs de pressions

télédiastoliques ventriculaires gauches, telles que le rapport E/A , E/E' , la surface de l'oreillette gauche. Ces mesures seront réalisées a posteriori, le recueil de données est en cours.

En VS, la méthode de référence pour diagnostiquer la précharge-dépendance reste le lever de jambes passif, manœuvre simple et fiable lorsqu'elle est réalisable (27). Un autre marqueur de précharge-dépendance qui pourrait avoir un intérêt en VS est la variabilité respiratoire de la veine cave inférieure. En VM, les indices reposant sur celle ci ont été étudiés et validés pour prédire la réponse au remplissage vasculaire (52). Par contre, en VS, cet indice n'a pas démontré son efficacité (53), mais aucune manœuvre respiratoire n'a été réalisée, et la manœuvre de respiration standardisée que nous avons testée dans cette étude pourrait peut-être permettre d'améliorer son pouvoir diagnostique.

CONCLUSION

Notre étude confirme la performance médiocre des critères cliniques d'insuffisance circulatoire aiguë pour identifier la précharge dépendance des patients de réanimation ou de surveillance continue.

La mesure des VVF, sensibilisées ou non par une manœuvre de respiration standardisée, permet d'améliorer modérément la prédiction clinique de la réponse au RV chez les patients SRIS respirant spontanément. Ces indices présentent cependant de nombreuses limites, et la standardisation de la VS n'améliore pas significativement leur pouvoir prédictif global.

La manœuvre d'inspiration lente et profonde réalisée dans une précédente étude sensibilisait mieux ces paramètres, permettant une évaluation plus fiable de la précharge dépendance des patients en VS, mais pouvant être plus difficilement réalisable chez des patients de soins intensifs en insuffisance circulatoire aiguë.

L'étude d'autres indices, tels que la variabilité du diamètre de la veine cave inférieure sensibilisée par notre manœuvre respiratoire standardisée pourrait permettre d'améliorer davantage la prédiction de la réponse au RV en VS, en s'affranchissant des risques de faux positifs et faux négatifs des VVF.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Teboul J-L. Recommandations d'experts de la SRLF: « Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire ». *Ann Fr Anesth Réanimation*. mai 2005;24(5):568-576.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-1377.
3. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2010;182(6):752-761.
4. Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselien J, Gerbeaux P. Conférence de consensus commune SFAR/SRLF 2005 Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu). *Crit Care*. 13 oct 2005;
5. Mion G, Lefrant JY. Risques potentiels du remplissage vasculaire. *Réanimation*. 13(4):273-278.
6. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483-2495.
7. Payen D, Pont CA de, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 1 juin 2008;12(3):1-7.
8. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*. *Crit Care Med*. févr 2011;39(2):259-265.
9. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg*. 1 juin 2003;138(6):637-643.
10. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med*. 1 avr 2007;33(4):575-590.
11. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited: *Crit Care Med*. mai 2006;34(5):1333-1337.
12. Magder S, Lagonidis D. Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care*. déc 1999;14(4):164-171.

13. Magder S. Predicting volume responsiveness in spontaneously breathing patients: still a challenging problem. *Crit Care*. 1 oct 2006;10(5):1-2.
14. Caille V, Jabot J, Belliard G, Charron C, Jardin F, Vieillard-Baron A. Hemodynamic effects of passive leg raising: an echocardiographic study in patients with shock. *Intensive Care Med*. 1 juill 2008;34(7):1239-1245.
15. Monnet X, Teboul J-L. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care Lond Engl*. 19 mars 2013;17(2):217.
16. Michard F, Teboul J-L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *CHEST J*. 2002;121(6):2000-8.
17. Bendjelid K, Romand J-A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. In: MD MRP, MD LB, MD JM, Antonelli M, éditeurs. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 2* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cité 26 sept 2013]. p. 3-11. Disponible sur: http://link.springer.com/doc-distant.univ-lille2.fr/chapter/10.1007/978-3-642-28233-1_1
18. Saulnier F. Indices dynamiques invasifs prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire. *Réanimation*. juin 2004;13(4):299-305.
19. 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*. déc 1998;89(6):1313-1321.
20. Slama M, Masson H, Teboul J-L, Arnout M-L, Susic D, Frohlich E, et al. Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 10 janv 2002;283(4):H1729-H1733.
21. Brennan JM, Blair JEA, Hampole C, Goonewardena S, Vasaiwala S, Shah D, et al. Radial artery pulse pressure variation correlates with brachial artery peak velocity variation in ventilated subjects when measured by internal medicine residents using hand-carried ultrasound devices. *CHEST J*. 1 mai 2007;131(5):1301-1307.
22. Burkhoff D, Alexander J, Schipke J. Assessment of Windkessel as a model of aortic input impedance. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 10 janv 1988;255(4):H742-H753.
23. 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*. juill 2000;162(1):134-138.
24. Malhotra A, Eikermann M, Magder S. Is brachial artery peak velocity variation ready for prime time? *CHEST J*. 1 mai 2007;131(5):1279-1281.

25. Boulain T, Achard J-M, Teboul J-L, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in blood pressure induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *CHEST J.* 1 avr 2002;121(4):1245-1252.
26. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy Z, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2007;33(7):1133-8.
27. Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon J-L. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis*. *Crit Care Med.* mars 2010;38(3):819-825.
28. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul J-L. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* 1 juill 2007;33(7):1125-1132.
29. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, Torre GL, Mannocci A, Waure CD, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. In: Pinsky MR, Brochard L, Hedenstierna G, Antonelli M, éditeurs. *Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2012 [cité 29 mars 2014]. p. 225-233. Disponible sur: http://link.springer.com/doc-distant.univ-lille2.fr/chapter/10.1007/978-3-642-28270-6_42
30. Wise RA, Robotham JL, Summer WR. Effects of spontaneous ventilation on the circulation. *Lung.* 1981;159(1):175-86.
31. Soubrier S, Saulnier F, Hubert H, Delour P, Lenci H, Onimus T, et al. Can dynamic indicators help the prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing critically ill patients? *Intensive Care Med.* 1 juill 2007;33(7):1117-1124.
32. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill*. *Crit Care Med.* 2006;34(5):1402-7.
33. Heenen S, Backer DD, Vincent J-L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care.* 17 juill 2006;10(4):R102.
34. Préau S, Dewavrin F, Soland V, Bortolotti P, Colling D, Chagnon J, et al. Hemodynamic Changes during a Deep Inspiration Maneuver Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:1-8.
35. García MIM, Cano AG, Monrové JCD. Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Intensive Care Med.* 1 janv 2009;35(1):77-84.
36. Scheer BV, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care.* 18 avr 2002;6(3):199.

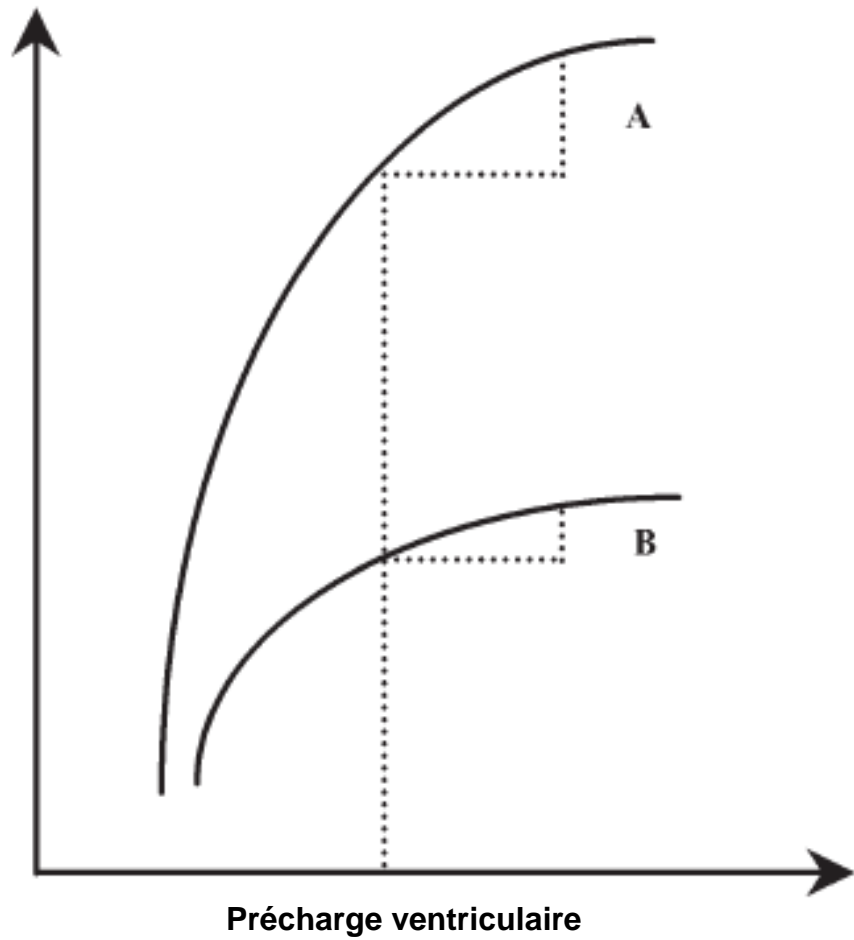
37. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 1 avr 2003;29(4):530-538.
38. Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation.* 9 janv 1984;70(3):425-431.
39. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* avr 1982;143(1):29-36.
40. Michard F, Teboul J-L. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care.* 1 sept 2000;4(5):282.
41. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Effects of normal and loaded spontaneous inspiration on cardiovascular function. *J Appl Physiol.* sept 1979;47(3):582-590.
42. Karam M, Wise RA, Natarajan TK, Permutt S, Wagner HN. Mechanism of decreased left ventricular stroke volume during inspiration in man. *Circulation.* mai 1984;69(5):866-873.
43. Vistisen ST, Juhl-Olsen P, Frederiksen CA, Kirkegaard H. Procedural Aspects and Physiologic Mechanisms of the Deep Inspiratory Maneuver. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 9 avr 2012 [cité 27 mars 2014];2012. Disponible sur: <http://www.hindawi.com/journals/crp/2012/961423/abs/>
44. Souza Neto EP, Neidecker J, Lehot JJ. Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. *Ann Fr Anesth Réanimation.* mai 2003;22(5):425-452.
45. O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* 4 janv 1986;55(4):348-354.
46. Garrard CS, Kontoyannis DA, Piepoli M. Spectral analysis of heart rate variability in the sepsis syndrome. *Clin Auton Res.* 1 févr 1993;3(1):5-13.
47. 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.* sept 2009;37(9):2570-2575.
48. Convertino VA, Ryan KL, Rickards CA, Cooke WH, Idris AH, Metzger A, et al. Inspiratory resistance maintains arterial pressure during central hypovolemia: Implications for treatment of patients with severe hemorrhage. *Crit Care Med.* avr 2007;35(4):1145-1152.
49. Convertino VA, Ratliff DA, Ryan KL, Doerr DF, Ludwig DA, Muniz GW, et al. Hemodynamics associated with breathing through an inspiratory impedance threshold device in human volunteers. *Crit Care Med.* sept 2004;32(Supplement):S381-S386.

50. Convertino VA, Cooke WH, Lurie KG. Inspiratory Resistance as a Potential Treatment for Orthostatic Intolerance and Hemorrhagic Shock. *Aviat Space Environ Med.* 1 avr 2005;76(4):319-325.
51. Convertino VA, Ratliff DA, Crissey J, Doerr DF, Idris AH, Lurie KG. Effects of inspiratory impedance on hemodynamic responses to a squat–stand test in human volunteers: implications for treatment of orthostatic hypotension. *Eur J Appl Physiol.* 1 juill 2005;94(4):392-399.
52. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme J-L, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 1 sept 2004;30(9):1740-1746.
53. Muller L, Bobbia X, Toumi M, Louart G, Molinari N, Ragonnet B, et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Crit Care.* 1 oct 2012;16(5):1-7.

ANNEXES

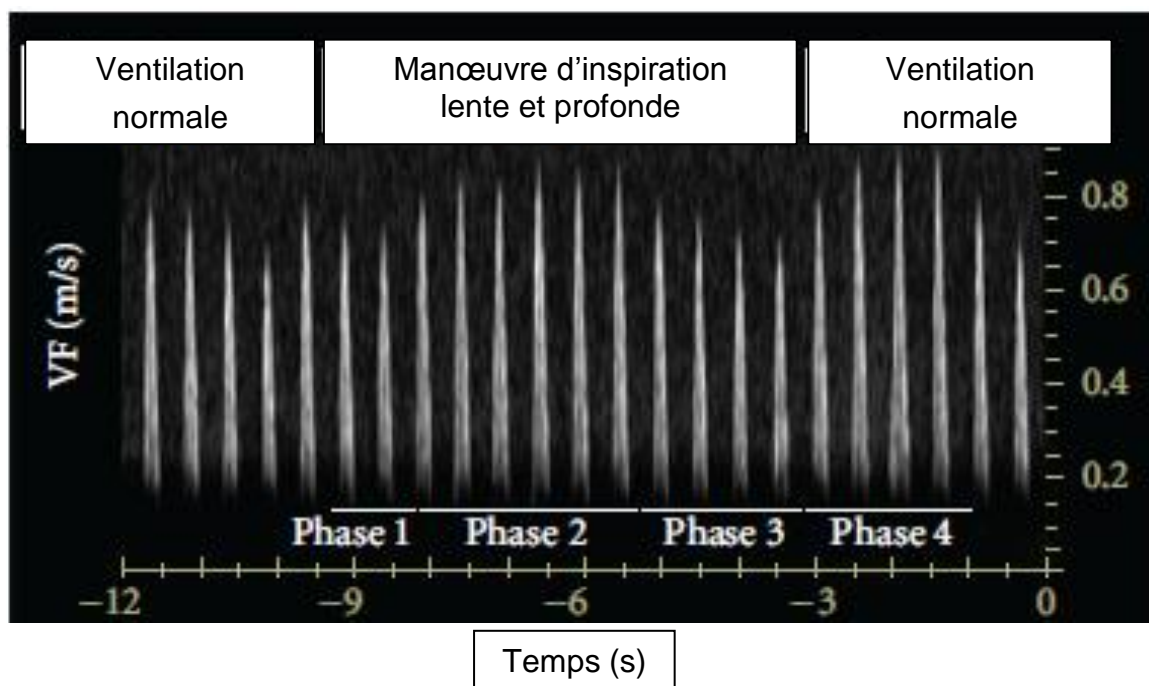
Annexe 1 : Courbe de Frank-Starling.

Volume d'éjection Systolique



Courbe de Frank-Starling représentant les relations entre la précharge ventriculaire et le volume d'éjection systolique dans un cœur normal (A) et dans un cœur défaillant (B). D'après Michard et al (40)

Annexe 2 : Evolution du pic de vélocité de l'artère fémorale pendant une manœuvre d'inspiration lente et profonde.



Phase 1, 2, 3 et 4 de la manœuvre d'inspiration profonde. D'après Préau et al (34)

AUTEUR : Nom : COLLING**Prénom : Delphine****Date de Soutenance : 17 avril 2014****Titre de la Thèse :** Variations respiratoires des vitesses fémorales lors d'une manœuvre respiratoire standardisée comme facteur prédictif de la réponse au remplissage chez des patients en ventilation spontanée atteints de sepsis ou de pancréatite aiguë**Thèse - Médecine - Lille 2014****Cadre de classement : DES Anesthésie Réanimation****Mots-clés :** réponse au remplissage vasculaire ; volume d'éjection systolique ; interactions cœur poumons ; Doppler ; flux artériel ; échocardiographie ; sepsis ; pancréatite aiguë ; ventilation spontanée ; manœuvres respiratoire standardisée ;**Résumé :**

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est le traitement standard de l'hypovolémie, mais n'améliore pas toujours le statut hémodynamique des patients. Des indices prédictifs de la réponse au RV sont nécessaires afin de différencier les patients répondeurs des patients non répondeurs. Chez les patients en ventilation spontanée, la variabilité respiratoire des vitesses artérielles fémorales (VVF) lors d'une manœuvre d'inspiration lente (5 à 8 s) et profonde semble être un marqueur de réponse au RV. Nous avons supposé que VVF mesurée lors d'une manœuvre respiratoire standardisée de courte durée serait prédictive de la réponse au RV chez des patients en ventilation spontanée.

Méthodologie de l'étude : Nous avons réalisé une étude prospective bicentrique dans des services de réanimation et de surveillance continue. Nous avons inclus des patients en ventilation spontanée présentant un syndrome de réaction inflammatoire systémique (SRIS) accompagné de signes cliniques d'insuffisance circulatoire aiguë justifiant la mise en route d'un RV. Nous avons mesuré en doppler les vitesses artérielles fémorales en ventilation spontanée normale et au cours d'une manœuvre respiratoire standardisée, ainsi que le volume d'éjection systolique du ventricule gauche en échocardiographie, avant et après RV par 500ml de colloïde. Nous avons calculé VVF sensibilisées par une manœuvre standardisée partielle (VVFsp), une manœuvre standardisée totale (VVFst), ou en ventilation spontanée non standardisée (VVFns).

Résultats principaux : Sur les 92 patients inclus dans l'étude, 52 (56,5%) augmentaient leur volume d'éjection systolique $\geq 10\%$ au RV (répondeurs). Tous les patients présentaient un sepsis (89,1%) ou un SRIS sans infection (10,9%). Une VVFns $\geq 9,5\%$ prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 69,2% et une spécificité de 57,5%. Une VVFst $\geq 10,5\%$ prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 62,5%. Une VVFsp $\geq 8,5\%$ prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 67,3% et une spécificité de 63,4%.

Conclusion : Les VVF en ventilation spontanée, avec ou sans manœuvre de respiration standardisée sont des indices pouvant apporter une aide modérée pour prédire la réponse au RV des patients en SRIS.

Composition du Jury :**Président : Pr Durocher****Assesseurs : Pr Saulnier, Pr Tavernier, Dr Dewavrin, Dr Sébastien Préau (DT)**