



**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

**La variabilité spontanée des paramètres des gaz du sang artériels et veineux, du gap CO<sub>2</sub> et du rapport gap CO<sub>2</sub> sur la différence du contenu artério-veineux en oxygène en réanimation.**

Présentée et soutenue publiquement le 10/06/2014 à 18H00  
au pôle recherche  
par **AL LAZKANI Ali**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur TAVERNIER Benoit**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur LEBUFFE Gilles**

**Monsieur le Professeur MARIETTE Christophe**

**Monsieur le Docteur KIPNIS Eric**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur MALLAT Jihad**

# **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

- $CV_w$  : Coefficient de variation intra individuelle
- $CaO_2$  : Concentration artérielle en oxygène
- $CcvO_2$  : Concentration veineuse centrale en oxygène
- $C(a-cv) O_2$  : différence du contenu artério veineux en oxygène
- $Gap CO_2 = \Delta PCO_2$ : La différence du contenu veino-artériel en dioxyde de carbone
- Hb : Hémoglobine
- $FiO_2$  : Fraction inspirée en oxygène
- ICC : Coefficient de corrélation intra classe
- LA : Limites d'agrément
- LSC: Least significant change
- $PaO_2$  : Pression artérielle en oxygène
- $PaCO_2$  : Pression artérielle en dioxyde de carbone
- $PcvCO_2$  : Pression veineuse centrale en dioxyde de carbone
- $PcvO_2$  : Pression veineuse centrale en oxygène
- $pHa$  : pH artériel
- $pHcv$  : pH veineux central
- $SaO_2$  : Saturation artérielle en oxygène
- $ScvO_2$  : Saturation veineuse centrale en oxygène
- SDD : Smallest detectable difference
- $SD_{diff}$  : Déviation standard de la différence

## Tables des matières

Résumé.....	1
Introduction .....	3
Matériels et méthodes.....	7
.I. Caractéristiques de l'étude :.....	7
.II. Caractéristiques des patients :.....	7
A. Critères d'inclusion :.....	7
B. Critères d'exclusion :.....	8
.III. Procédures :.....	8
.IV. Recueil des données :.....	10
.V. Analyses statistiques :.....	11
<b>Résultats .....</b>	<b>14</b>
.I. Caractéristiques des patients (tableau 1) :.....	14
.II. La répétabilité des variables mesurées des gaz du sang artériel et veineux :.....	16
A. Variabilité de la PaO <sub>2</sub> :.....	21
B. Variabilité des autres paramètres mesurés :.....	24
.III. Répétabilité des variables calculées des gaz du sang artériel et veineux :.....	25
A. Le GAP CO <sub>2</sub> ( $\Delta$ PCO <sub>2</sub> ) :.....	25
B. Le rapport $\Delta$ PCO <sub>2</sub> /C(a-cv)O <sub>2</sub> , mmHg/mL :.....	29
C. Le rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> :.....	31
<b>Discussion.....</b>	<b>32</b>
.I. Les variations pré-analytiques et analytiques :.....	33
.II. La variabilité de la PaO <sub>2</sub> :.....	34
.III. La variabilité de la ScvO <sub>2</sub> :.....	36
.IV. La variabilité des paramètres calculés :.....	37
.V. Les analyses statistiques :.....	38
.VI. En pratique clinique :.....	39
.VII. Limites de l'étude :.....	40
<b>Conclusion .....</b>	<b>42</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>43</b>

## RESUME

Contexte : Etudier la répétabilité des paramètres mesurés des gaz du sang artériel et veineux et leurs dérivés calculés, comme le Gap CO<sub>2</sub> et le rapport du Gap CO<sub>2</sub> sur la différence du contenu artério-veineux en oxygène ( $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ ), et déterminer leurs seuils de changement minimal détectable.

Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique, qui s'est déroulée dans un service de réanimation polyvalente de 15 lits, incluant tous les patients bénéficiant d'une voie veineuse centrale dans le territoire cave supérieur et d'un cathéter artériel. Deux gaz du sang artériel et veineux ont été prélevés à 10 min d'intervalles, dans des conditions de prélèvements et d'analyses identiques.

Résultats : 192 patients ont été inclus successivement de décembre 2012 à janvier 2014. La répétabilité a été exprimée en SDD (smallest difference detectable), en coefficient de variation intra individuelle ( $\text{CV}_w$ ), et en coefficient de corrélation intra class (ICC). Pour ces mesures répétitives un changement de la valeur absolue est considéré comme significatif lorsqu'il excède le SDD, le LSC (least significant change) ou  $1.96\sqrt{2} \text{CV}_w$ . La moyenne de différence entre toutes les valeurs de tous les paramètres était proche de zéro signifiant l'absence de biais lié à la mesure.

Le SDD était faible, aux alentours de  $\pm 2.06$  mmHg,  $\pm 1.23\%$ ,  $2.92\%$ , et  $\pm 1.98$  mmHg pour la PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, et le  $\Delta\text{PCO}_2$  respectivement ; et élevé de  $\pm 9.09$  mmHg et  $\pm 0.57$  mmHg/mL, pour la PaO<sub>2</sub> et le  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ .

Les LSC pour toutes ces variables étaient de 5.06%, 1.27%, 4.44%, 32.4%, 9.51% et 38.5% respectivement. Le ICC pour toutes les variables était élevé, supérieur à 0,75.

Conclusion : La répétabilité de tous les paramètres était bonne à l'exception de la  $\text{PaO}_2$  et du rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ , où une grande variabilité spontanée a été constatée. L'utilisation du SDD est préférable à celle du  $\text{CV}_w$  et du LSC (%) du fait de son caractère indépendant du degré de la variable et son expression en valeur absolue. Un changement du  $\Delta\text{PCO}_2$  doit excéder 2 mmHg pour être significatif. Le clinicien doit prendre en considération qu'un changement apparent des valeurs de ces paramètres n'est parfois que le reflet d'une variation intra individuelle inhérente.

## INTRODUCTION

La mesure des gaz du sang artériel et veineux est pratiquée de manière courante et récurrente dans les services de réanimation et de soins intensifs. Ces mesures répétées sont indispensables pour évaluer l'oxygénation des patients, leur équilibre acido-basique, leur ventilation, et suivre leur évolution après différentes interventions thérapeutiques ventilatoires et /ou hémodynamiques.

Les mesures répétées, à intervalle de temps très court, mettent en évidence un certain degré de variation des valeurs des paramètres de gaz du sang. Cette variation peut être liée au patient lui-même avec une variabilité intra individuelle, en partie liée aux conditions de prélèvements et d'analyses, ou aux changements de l'état clinique du malade (dégradation ou amélioration).

La répétabilité des paramètres des gaz du sang, autrement dit le degré de similitude entre les valeurs d'une même variable mesurée de façon répétitive, dans un intervalle de temps court, chez des patients stables dans des conditions de prélèvement strictement identiques, dépend essentiellement de la variabilité intra individuelle.

La connaissance de la variabilité intra individuelle est donc nécessaire pour détecter des modifications réelles de l'état des patients et prendre les décisions médicales adéquates.

La variabilité intra individuelle est donc très importante et sa connaissance est primordiale pour le clinicien. En 1983, 1992, et 1994, trois études successives se

sont intéressées à cette variabilité spontanée des paramètres du gaz du sang artériel comme la pression artérielle en oxygène ( $PaO_2$ ) et la pression artérielle en dioxyde de carbone ( $PaCO_2$ ), chez des patients stables dans les services de soins intensifs [1-3]. Ces trois études ont conclu à l'existence d'une variabilité spontanée réelle de ces paramètres. Toutefois ces résultats n'ont pas été intégrés à la pratique clinique, probablement du fait d'un manque de puissance de ces études.

La  $PaO_2$ , et son dérivé le rapport  $PaO_2/FiO_2$ , sont deux paramètres indispensables pour évaluer le profil d'oxygénation du patient et l'existence des lésions pulmonaires. Le rapport  $PaO_2/FiO_2$  apparaît comme un élément crucial dans la définition du syndrome de détresse respiratoire aiguë, et la stadification des lésions pulmonaires en fonction du degré d'hypoxie [4-5]. Cependant la variabilité de ce rapport, certes connue avec la variation de la fraction inspirée en oxygène ( $FiO_2$ ) et le degré du shunt intra pulmonaire [6], n'a pas encore été étudiée à  $FiO_2$  stable.

La saturation veineuse en oxygène ( $SvO_2$ ), reflet direct de l'extraction corporelle globale en oxygène [7], est un autre paramètre du gaz du sang veineux prélevé au niveau de l'extrémité du cathéter pulmonaire. Au cours des vingt dernières années la saturation veineuse centrale en oxygène ( $ScvO_2$ ) a remplacé la  $SvO_2$ . Depuis l'étude de Rivers en 2002, la  $ScvO_2$  occupe une place prépondérante dans la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique. Il est recommandé d'optimiser la  $ScvO_2$  pour une valeur supérieure à 70%, optimisation qui induit un bénéfice net en terme de mortalité [8]. C'est guidé par ces données que la surviving sepsis campaign a adopté cette stratégie d'EGDT « early goal directed therapy ». Dans toutes ses versions même les plus récentes, la  $ScvO_2 >70\%$  fait partie des objectifs [9]. Malgré l'intérêt porté à l'égard de ce paramètre, et toutes les études qui s'y sont intéressées

pour déterminer sa validité et sa pertinence dans la prise en charge du choc septique, il n'existe à ce jour, à notre connaissance aucune étude sur la répétabilité de la ScvO<sub>2</sub> chez les patients de réanimation. La connaissance de cette répétabilité est cruciale afin de déterminer si le changement dans la valeur de la ScvO<sub>2</sub> survenu après les thérapeutiques de réanimation est réel ou lié à la variabilité intra individuelle du patient.

Depuis peu, il y a un regain d'intérêt pour un paramètre calculé à partir des gaz du sang artériels et veineux, le Gap CO<sub>2</sub> ou la différence veino-artérielle en dioxyde de carbone, dans la prise en charge des défaillances hémodynamiques. Il apparaît comme un élément crucial pour évaluer l'adaptation du débit cardiaque à la demande métabolique chez les patients de réanimation [10-14].

Dans le même sens le rapport du gap CO<sub>2</sub> sur la différence entre le contenu artériel et veineux en oxygène ( $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}(\text{a-cvO}_2)$ ) semble prédire l'augmentation de la consommation en oxygène chez des patients répondeurs au remplissage vasculaire en situation de bas débit cardiaque [15]. Cependant la fiabilité de ces paramètres calculés dépend essentiellement de l'exactitude et de la précision de chacun des paramètres mesurés qui sont nécessaires à leur calcul. Les données dans la littérature sur la répétabilité de ces paramètres calculés font défaut.

L'objectif de cette étude est de déterminer le degré de variation intra individuelle des paramètres des gaz du sang artériels et veineux, mesurés comme la  $\text{PaO}_2$ , la  $\text{PaCO}_2$ , la  $\text{PcvCO}_2$ , la  $\text{ScvO}_2$ , la  $\text{SaO}_2$  ainsi que les paramètres calculés comme le gap  $\text{CO}_2$ , le rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$  et le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  chez une cohorte de patients de réanimation.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **.I. Caractéristiques de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique, menée dans le service de réanimation médico-chirurgicale de 15 lits du centre hospitalier du Dr Shaffner, de Lens.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local.

Le consentement éclairé des patients ou de leurs proches a été obtenu après information.

### **.II. Caractéristiques des patients :**

#### **A. Critères d'inclusion :**

- Tout patient admis dans le service de réanimation,
- Agé d'au moins 18 ans,
- Bénéficiant de la mise en place d'un cathéter artériel fémoral ou radial
- Et d'une voie veineuse centrale dans le territoire cave supérieure dont l'extrémité se situe à proximité de l'oreillette droite et vérifiée par une radio de thorax de face,

- Pour qui le consentement du patient ou celui de ses proches (en fonction de l'état clinique) a été recueilli.

## **B. Critères d'exclusion :**

- Femme enceinte
- Instabilité du patient : définie dans notre étude par la nécessité de réaliser une intervention clinique ou thérapeutique 30 min avant la réalisation des prélèvements.

## **.III. Procédures :**

Pour mesurer la répétabilité des gaz du sang artériels et veineux, un protocole standardisé pour le prélèvement des échantillons a été mis en place et respecté pour tous les patients :

- Deux échantillons de chacun des gaz ont été prélevés à 10 minutes d'intervalle, sous réserve de la stabilité du patient soit stable durant ce laps de temps.

- Les échantillons ont été prélevés respectivement sur la ligne artérielle pour le gaz du sang artériel et sur la voie veineuse centrale au niveau de la ligne distale pour le gaz du sang veineux en utilisant une seringue pré-héparinée à gaz de 3ml (RAPIDLyte®, Siemens Healthcare Diagnostic Inc, USA).

- Juste avant le prélèvement, les lignes artérielles et veineuses étaient purgées par du sérum physiologique, sans héparine.

- Pour minimiser la dilution de l'échantillonnage, dix ml de sang étaient prélevés au niveau du robinet distal juste avant par une autre seringue et jetés, puis le robinet était tourné de 45 degrés pour éviter que les solutions provenant de la partie proximale de la tubulure ne rentrent dans l'espace mort (ce dernier correspond à l'espace entre le robinet distal où est effectué le prélèvement et l'extrémité distale du cathéter).

L'espace mort est de 1,1 ml pour la ligne artérielle et de 1,9 ml pour la ligne veineuse.

- Une fois les échantillons prélevés, l'air était expulsé de la seringue. Les prélèvements étaient immédiatement acheminés et analysés, sans correction de la température en utilisant l'automate GEM® Premier™ 3000 (Instrumentation Laboratory Co, Paris, France).

- Pendant toute la durée de la procédure et l'intervalle entre les deux prélèvements, aucun soin infirmier ou médical n'était réalisé.

- L'ensemble de la procédure était appliquée à chaque fois par la même personne (médecin ou infirmier), connaissant bien le protocole.

#### **.IV. Recueil des données :**

Les données recueillies et analysées sont les suivantes :

- Les caractéristiques démographiques des patients
- Le diagnostic d'entrée, le score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) [16]
- La pression artérielle moyenne, le recours aux amines vasopressives (noradrénaline) au début de la procédure
- Le mode ventilatoire du patient : spontanée ou contrôlée, ainsi que la FiO<sub>2</sub>.
- Les paramètres du gaz du sang artériel : la pression artérielle en oxygène PaO<sub>2</sub>, la pression artérielle en dioxyde de carbone (PaCO<sub>2</sub>), la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) ,mesurées grâce à l'appareil GEM® Premier™ 3000.
- Les paramètres du gaz du sang veineux : la pression veineuse centrale en oxygène (PcvO<sub>2</sub>), la pression veineuse centrale en dioxyde de carbone (PcvCO<sub>2</sub>), la saturation veineuse centrale en oxygène ( ScvO<sub>2</sub>) .
- Le gap CO<sub>2</sub> a été calculé,  $\Delta\text{PCO}_2 = \text{PcvCO}_2 - \text{PaCO}_2$

• L'hémoglobine a été mesurée par l'analyseur GEM® Premier™ 3000, qui mesure l'hématocrite et calcule ensuite l'hémoglobine grâce à la formule :  $Hb = \text{hématocrite} \times 0,3$ . La première et deuxième mesure de l'hémoglobine dans chacun des gaz permettent de calculer le contenu artériel en oxygène et le contenu veineux central en oxygène.

- Le contenu artériel en oxygène a été calculé grâce à la formule :

$$CaO_2 = 1,34 \times SaO_2 \times Hb \text{ (g/dl)} + 0,003 \times PaO_2 \text{ (mmHg)}$$

- Le contenu veineux central en oxygène a également été calculé :

$$CcvO_2 = 1,34 \times ScvO_2 \times Hb \text{ (g/dl)} + 0,003 \times PcvO_2$$

• La différence entre le contenu artériel et veineux en oxygène a été calculé secondairement :

$$C(a-cv)O_2 = CaO_2 - CcvO_2$$

## **.V. Analyses statistiques :**

L'erreur de mesure a été calculée en utilisant la méthode de Bland et Altman [17]. Il existe d'autres méthodes pour calculer la répétabilité, comme le coefficient de variation intra individuelle et le coefficient de corrélation intra classe (ICC) [18].

Selon la méthode de Bland et Altman, la majorité des différences de mesures se situe entre les limites d'agrément définies par  $d \pm 1.96 \text{ SDdiff}$  ou  $d$  est la moyenne de la différence entre les 2 valeurs mesurées ou calculées et  $\text{SDdiff}$  est la déviation standard de la différence [17]. Dans le cas où il y a seulement deux mesures par patient, la  $\text{SDdiff}$  peut estimer la variabilité intra individuelle des mesures par la relation suivante :  $\text{SDdiff} = \sqrt{2} \times \text{déviati\on standard intra individuelle}$ . La précision déterminée par la méthode de Bland et Altman [17] donne une estimation absolue et métrique de l'erreur de mesure aléatoire, appelée aussi la plus petite différence détectable ou « smallest detectable difference » (SDD). Ainsi, un test est considéré comme étant capable de détecter une différence, en valeur absolue, d'au moins la magnitude des limites d'agrément ( $\pm 1,96 \times \text{SDdiff}$ ). Cependant, la  $\text{SDdiff}$  a le double de la variance d'une seule mesure d'une variable, tandis que la déviation standard intra individuelle estime la variabilité d'une seule mesure. Par conséquent, c'est la déviation standard intra individuelle qui doit être utilisée pour déterminer la gamme des valeurs (95%) réelle autour d'une mesure donnée chez un patient : 95% fourchette des valeurs =  $1,96 \times \text{déviati\on standard intra individuelle}$  [19]. Ceci indique que la « vraie » valeur pour 95% des patients se situe dans cet intervalle, au dessus et au dessous de la valeur actuelle de la mesure effectuée, ce qui influence le degré de confiance qu'on peut accorder à valeur donnée.

Un coefficient de corrélation de rang (Kendall) a été utilisé pour déterminer si la différence entre les mesures est liée à la taille de la mesure.

Le coefficient de variation intra individuel ( $\text{CV}_w$ ) est la déviation standard intra individuelle divisée par la moyenne des mesures répétées. Le  $\text{CV}_w$  est calculé comme suivant :  $\text{CV}_w \% = \sqrt{\{[\sum (a - b)^2/2n]\}/[(Ma + Mb)/2]} \times 100$  où  $a$  et  $b$  sont la

première et la deuxième mesures,  $M_a$  et  $M_b$  sont les valeurs moyennes de chacun des deux groupes, et  $n$  est le nombre des observations répétées[20]. « The least significant change » (LSC) est le minimum de changement qui doit être mesuré par un analyseur de laboratoire pour pouvoir reconnaître un véritable changement de mesure [21]. Le LSC est calculé en utilisant l'équation suivante :

$$\text{LSC} = \text{CV}_w \times 1.96 \times \sqrt{2}.$$

Le ICC est égal à la variance entre les sujets divisés par la somme des variances inter et intra-sujet. Le ICC peut prendre des valeurs entre 0 et 1 ; 1 correspond à une fiabilité parfaite entre les mesures.

Une taille de l'échantillon de 192 patients a été nécessaire pour avoir une bonne précision de l'estimation de la répétabilité entre deux mesures avec un intervalle de confiance de 95% de la déviation standard intra-individuelle qui n'est pas plus large que  $\pm 10\%$ [22, 23]. En outre, un échantillon de 192 sujets avec deux observations par sujet permet d'avoir une puissance de 95% pour détecter un ICC de 0.84 avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% qui n'est pas inférieure à 0,75. [24, 25].

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel SPSS pour Windows 17.0. Un  $p < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

## RESULTATS

### .I. Caractéristiques des patients (tableau 1) :

Cent quatre vingt douze patients ont été inclus, successivement de décembre 2012 à janvier 2014.

L'âge moyen des patients est de  $62 \pm 13$  ans. Les patients étaient de sexe masculin dans 59% des cas (113 patients) et de sexe féminin dans 41% des cas (79 patientes).

Le SAPS moyen est de  $61 \pm 21$  et la pression artérielle moyenne de  $87 \pm 17$  mmHg.

Les différents motifs d'admission dans le service de réanimation étaient une pneumopathie (n=71, 37%), une péritonite (n=46, 24%), un arrêt cardiaque (n=25, 13%), une pancréatite (n=19, 10%), un choc cardiogénique (n=14, 7%), un accident vasculaire cérébral (n=11, 6%), et autres (n= 6, 3%).

Parmi ces patients, 32% patients étaient en choc septique et 88% bénéficiaient d'une ventilation mécanique, la fraction inspirée en oxygène moyenne était de  $0.44 \pm 0.2$  et le taux de mortalité étaient de 38% (73/192) (tableau 1).

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Age moyen</b>	62± 13
<b>Sexe :</b> masculin feminin	n= 133 (59%) n= 79 (41%)
<b>SAPS moyen</b>	61± 21
<b>PAM mmHg</b>	87 ± 17
<b>Raisons admission :</b> Pneumonie péritonites arrêt cardiaque pancréatites insuffisance cardiaque AVC Autres	n=71, 37% n=46, 24% n=25, 13% n=19, 10% n=14, 7% n=11, 6% n= 6, 3%
<b>Ventilation :</b> Mécanique Spontanée	n= 167, 88% n= 25, 12%
<b>FiO2 moyenne</b>	0.44 ± 0.2
<b>Choc septique</b>	n= 62, 32%
<b>Mortalité</b>	n=73, 38%

## **.II. La répétabilité des variables mesurées des gaz du sang artériel et veineux :**

Le tableau 2, montre pour chacun des paramètres mesurés des gaz du sang artériels et veineux les résultats des différents tests de variabilité à savoir les valeurs moyennes du premier et du deuxième échantillon, la moyenne des différences et son intervalle de confiance, la déviation standard de la différence ( $SD_{diff}$ ), le coefficient de variation intra-individuel ( $CV_w$ ), le SDD (small difference detectable) et le LSC (least significant change).

On considère que l'agrément est fort entre 2 mesures pour la même variable quand la moyenne de différence est proche de zéro. Toutes les variables mesurées et présentées dans le tableau présentent un agrément fort.

Pour toutes les variables mesurées il n'existait pas de corrélation entre la moyenne du premier et deuxième prélèvement et leur différence (tableau 3).

Les valeurs minimales et maximales pour chacune des variables mesurées sont présentées dans le tableau 4.

La variabilité de tous les paramètres mesurés évaluée en fonction de l'ICC (coefficient intra classe) est représentée sur le tableau 5. Le ICC était élevée pour chacun de ces paramètres avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% toujours supérieure à 0,75 (tableau 5).

**Tableau 2: Valeurs moyennes et répétabilité des paramètres mesurés des gaz du sang artériels et veineux**

	1 <sup>er</sup> échantillon	2 <sup>ème</sup> échantillon	Moyenne de différence	Moyenne de différence, IC95%	SD <sub>diff</sub>	SDD (95% LA)	CV <sub>w</sub> (%)	LSC (%)	LSC IC 95%
PaO <sub>2</sub> , mmHg	95.65 ± 33.32	95.65 ± 32.30	<b>0</b>	-0.66 à 0.65	4.64	± 9.09	3.43	9.51	8.3 à 10.7
SaO <sub>2</sub> , %	95.83 ± 3.38	95.79 ± 3.32	<b>0.037</b>	-0.054 à 0.13	0.63	± 1.23	0.46	1.27	1.12 à 1.44
PcvO <sub>2</sub> mmHg	37.44 ± 7.19	37.96 ± 7.47	<b>-0.52</b>	-0.69 à -0.35	1.18	± 2.31	2.21	6.12	5.37 à 6.89
ScvO <sub>2</sub> , %	65.47 ± 11.61	65.75 ± 11.55	<b>-0.28</b>	-0.49 à -0.06	1.49	± 2.92	1.61	4.44	3.90 à 5.00
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	40.35 ± 10.03	40.76 ± 10.02	<b>-0.41</b>	-0.56 à -0.26	1.05	± 2.06	1.83	5.06	4.45 à 5.71
PcvCO <sub>2</sub> , mmHg	46.81 ± 10.61	46.51 ± 10.22	<b>0.30</b>	0.11 à 0.48	1.26	± 2.47	1.91	5.28	4.63 à 5.95
pHa	7.37 ± 0.11	7.37 ± 0.11	<b>0</b>	0.002 à 0.005	0.01	± 0.02	0.10	0.28	0.24 à 0.30
pHcv	7.34 ± 0.10	7.34 ± 0.10	<b>0</b>	-0.002 à 0.001	0.01	± 0.02	0.10	0.28	0.24 à 0.30
Hb, g/dl	10.6 ± 2.39	10.36 ± 2.38	<b>0</b>	-0.04 à 0.01	0.16	± 0.31	1.07	2.96	2.55 à 3.29

Moyenne de différence, moyenne de la différence entre la première et deuxième mesure de chaque variable; IC, intervalle de confiance; SD<sub>diff</sub>, déviation standard de la différence entre la première et la deuxième mesure de chaque variable; SDD, smallest detectable difference = la plus petite différence détectable; LA, limites d'agrément; CV<sub>w</sub>, coefficient de variation intra individuelle; LSC, least significant change = le moindre changement significatif; PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène; SaO<sub>2</sub>, saturation artérielle en oxygène; PcvO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en oxygène; ScvO<sub>2</sub>, saturation veineuse centrale en oxygène; PaCO<sub>2</sub>, pression artérielle en dioxyde de carbone; PcvCO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en dioxyde de carbone; pHa, pH artériel; pHcv, pH veineux central; Hb, concentration en hémoglobine.

**Tableau 3 : Coefficient de corrélation de Kendall entre la moyenne de la première et la deuxième valeur des différents paramètres mesurés ou calculés et leurs différences :**

	R	p
PaO <sub>2</sub> , mmHg	0.065	0.20
SaO <sub>2</sub> , %	-0.023	0.69
PcvO <sub>2</sub> , mmHg	-0.093	0.17
ScvO <sub>2</sub> , %	0.010	0.86
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	-0.012	0.83
PcvCO <sub>2</sub> , mmHg	-0.032	0.57
pHa	0.001	0.99
pHcv	-0.031	0.56
ΔPCO <sub>2</sub> , mmHg	-0.016	0.77
CaO <sub>2</sub> , mL	0.042	0.39
CcvO <sub>2</sub> , mL	0.041	0.41
ΔPCO <sub>2</sub> /C(a-cv)O <sub>2</sub> , mmHg/mL	0.033	0.49
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	0.048	0.34

PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène ; SaO<sub>2</sub>, saturation artérielle en oxygène ; PcvO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en oxygène ; ScvO<sub>2</sub>, saturation veineuse centrale en oxygène ; PaCO<sub>2</sub>, pression artérielle en dioxyde de carbone ; PcvCO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en dioxyde de carbone ; pHa, pH artériel ; pHcv, pH veineux central ; Hb, hémoglobine ; ΔPCO<sub>2</sub>, gapCO<sub>2</sub> ; CaO<sub>2</sub>, concentration artérielle en oxygène ; CcvO<sub>2</sub> concentration veineuse centrale en oxygène ; C(a-cv)O<sub>2</sub>, différence du contenu artério-veineux en oxygène ; FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée en oxygène ; R, coefficient de corrélation.

**Tableau 4 : Les valeurs minimales et maximales de chacun des paramètres mesurées et calculées :**

	Minimum	Maximum
PaO <sub>2</sub> , mmHg	53	249
SaO <sub>2</sub> , %	70	100
PcvO <sub>2</sub> , mmHg	19	65
ScvO <sub>2</sub> , %	20	91
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	21	82
PcvCO <sub>2</sub> , mmHg	29	93
pHa	6.85	7.61
pHv	6.82	7.53
Hb, g/dL	6.20	16.10
ΔPCO <sub>2</sub> , mmHg	0	14
CaO <sub>2</sub> , mL	8.33	24.20
CcvO <sub>2</sub> , mL	2.57	19.10
ΔPCO <sub>2</sub> /C(a-cv)O <sub>2</sub> , mmHg/mL	0.00	4.44
FiO <sub>2</sub>	0.21	1.00
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	66	648

PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène ; SaO<sub>2</sub>, saturation artérielle en oxygène ; PcvO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en oxygène ; ScvO<sub>2</sub>, saturation veineuse centrale en oxygène ; PaCO<sub>2</sub>, pression artérielle en dioxyde de carbone ; PcvCO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en dioxyde de carbone ; pHa, pH artériel ; pHv, pH veineux ; Hb, hémoglobine ; ΔPCO<sub>2</sub>, gapCO<sub>2</sub> ; CaO<sub>2</sub>, concentration artérielle en oxygène ; CcvO<sub>2</sub> concentration veineuse en oxygène ; C(a-cv)O<sub>2</sub> , différence du contenu artérioveineux en oxygène ; FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée en oxygène.

**Tableau 5 : Coefficient de corrélation intra class pour les variables mesurées et calculées**

	ICC	IC 95%	<i>p</i>
PaO <sub>2</sub> , mmHg	<b>0.990</b>	<b>0.987 à 0.993</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
SaO <sub>2</sub> , %	<b>0.982</b>	<b>0.976 à 0.986</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
PcvO <sub>2</sub> , mmHg	<b>0.985</b>	<b>0.973 à 0.990</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
ScvO <sub>2</sub> , %	<b>0.991</b>	<b>0.988 à 0.994</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	<b>0.994</b>	<b>0.990 à 0.996</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
PcvCO <sub>2</sub> , mmHg	<b>0.992</b>	<b>0.989 à 0.994</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
pHa	<b>0.995</b>	<b>0.992 à 0.997</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
pHcv	<b>0.993</b>	<b>0.990 à 0.995</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
Hb, g/dL	<b>0.998</b>	<b>0.997 à 0.998</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
ΔPCO <sub>2</sub> , mmHg	<b>0.907</b>	<b>0.877 à 0.930</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
CaO <sub>2</sub> , mL	<b>0.997</b>	<b>0.996 à 0.998</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
CcvO <sub>2</sub> , mL	<b>0.995</b>	<b>0.994 à 0.997</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
ΔPCO <sub>2</sub> /C(a-cv)O <sub>2</sub> , mmHg/mL	<b>0.857</b>	<b>0.814 à 0.890</b>	<b>&lt; 0.0001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	<b>0.994</b>	<b>0.993 à 0.996</b>	<b>&lt; 0.0001</b>

ICC, coefficient de corrélation intra classe ; PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène ; SaO<sub>2</sub>, saturation artérielle en oxygène ; PcvO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en oxygène ; ScvO<sub>2</sub>, saturation veineuse centrale en oxygène ; PaCO<sub>2</sub>, pression artérielle en dioxyde de carbone ; PcvCO<sub>2</sub>, pression veineuse centrale en dioxyde de carbone ; pHa, pH artériel ; pHcv, pH veineux central ; Hb, hémoglobine ; ΔPCO<sub>2</sub>, gap CO<sub>2</sub> ; CaO<sub>2</sub>, concentration artérielle en oxygène ; CcvO<sub>2</sub> concentration veineuse en oxygène ; C(a-cv)O<sub>2</sub>, différence du contenu artério veineux en oxygène ; FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée en oxygène.

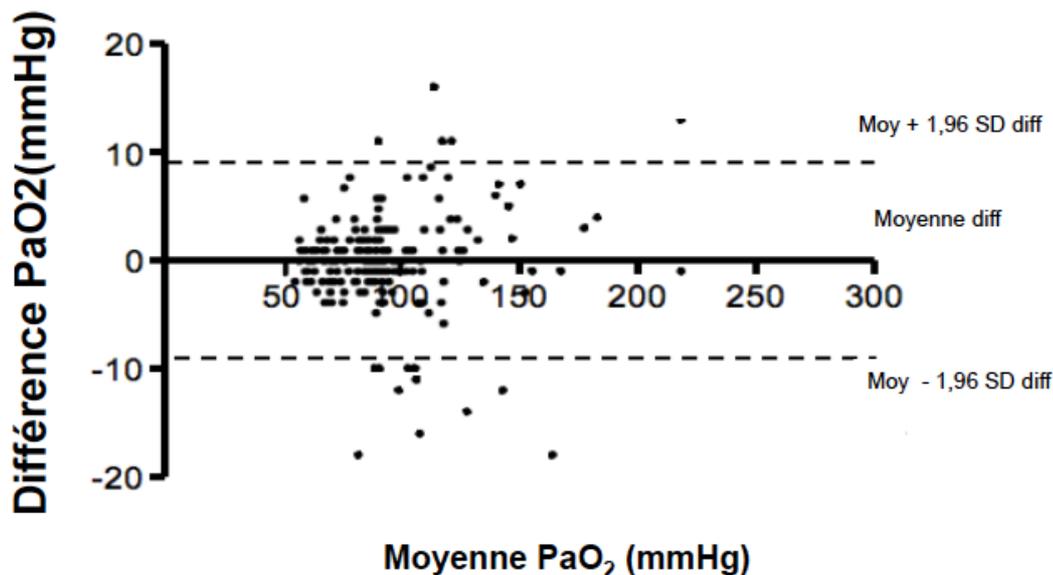
## A. Variabilité de la PaO<sub>2</sub> :

En dépit de l'agrément fort entre les deux mesures de la PaO<sub>2</sub> avec une moyenne de différence proche de zéro, on note une grande variabilité de la PaO<sub>2</sub> avec un intervalle de confiance à 95% autour d'une valeur observée de PaO<sub>2</sub> assez large (+/- 6mmHg) et des limites d'agrément importantes (SDD≈ 9mmHg). Ceci reflète la mauvaise répétabilité de la PaO<sub>2</sub> entre les mesures, même si le coefficient de variation intra individuelle est assez bas pour ce paramètre (CV<sub>w</sub> < 5%). Sur le plan pratique cela signifie que pour une valeur de PaO<sub>2</sub> mesurée à 70mmHg, la vraie valeur de la PaO<sub>2</sub> peut varier de 64mmHg à 76mmHg. Cela signifie également que pour un patient donné, pour considérer qu'un changement de la valeur de la PaO<sub>2</sub> est significatif, il faut qu'il excède 9mmHg.

Ces éléments sont également objectivés par le diagramme de Bland et Altman, qui montre la variabilité et la dispersion de la PaO<sub>2</sub> (figure1).

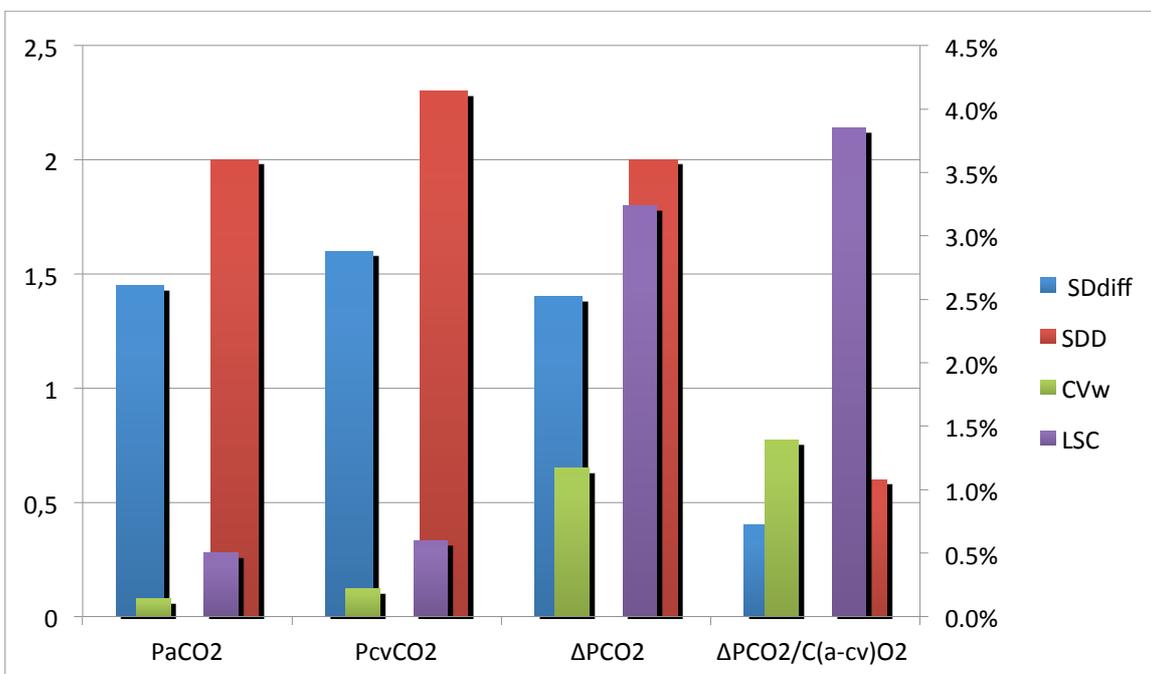
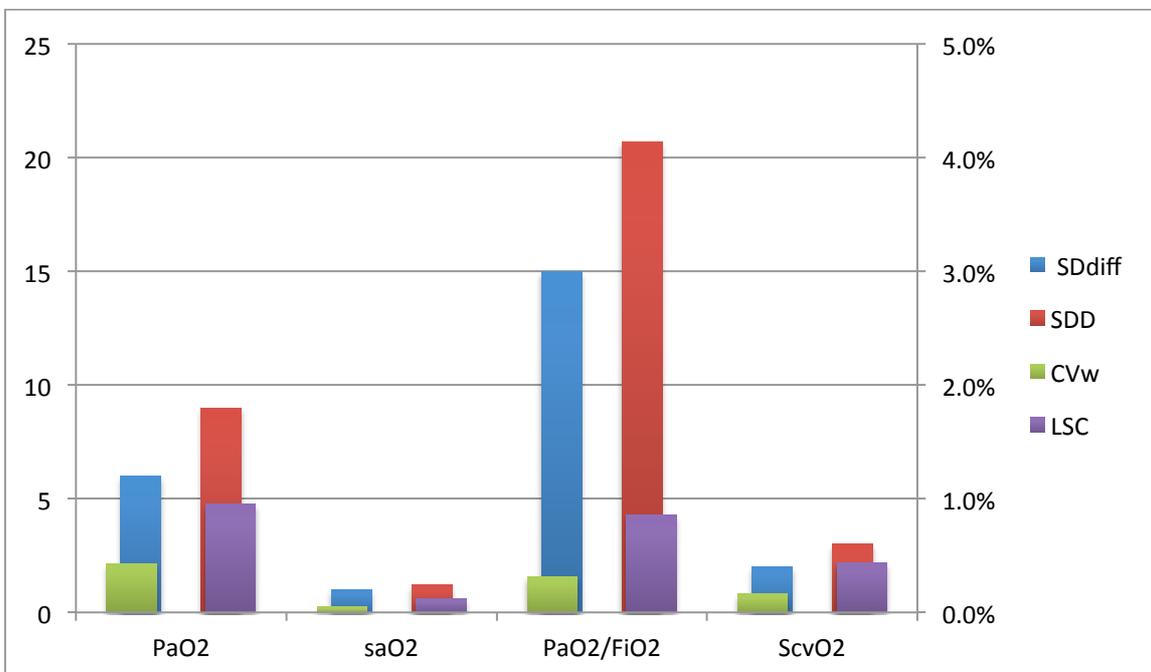
La figure 2 compare les différents tests de variabilité pour un même paramètre, ce diagramme montre sur un même graphique les différents tests de variabilité utilisés dans notre étude et leur expression en valeur absolue pour le SD<sub>diff</sub> et le SDD (axe vertical à gauche) et en pourcentage pour le CV<sub>w</sub> et le LSC (axe vertical à droite).

**Figure 1 : Diagramme de Bland et Altman pour les valeurs de la PaO2**



En abscisse, Moyenne PaO<sub>2</sub>, moyenne des 2 mesures de la pression artérielle en oxygène.  
 En ordonnée, Différence PaO<sub>2</sub>, la différence entre les 2 mesures de la pression artérielle en oxygène.  
 \_ \_ \_ \_ Moy - 1,96 SD<sub>diff</sub>, limite inférieure de l'agrément entre les mesures correspondant à la moyenne de la différence moins la déviation standard de la différence multipliée par 1,96.  
 \_ \_ \_ \_ Moy + 1,96 SD<sub>diff</sub>, limite supérieure de l'agrément entre les mesures correspondant à la moyenne plus la déviation standard de la différence multipliée par 1,96.  
 \_\_\_\_\_ Moyenne diff, moyenne des différences entre les mesures.

**Figure 2 : Comparaison des tests statistiques de variabilité des différents paramètres**



**B. Variabilité des autres paramètres mesurés :**

Les autres paramètres mesurés notamment la  $SaO_2$ , la  $PaCO_2$  et la  $PvcCO_2$ , la  $SvcO_2$  et l'hémoglobine présentent une excellente répétabilité.

On note pour la  $SvcO_2$  une bonne répétabilité et des limites d'agrément aux alentours de 3%. La valeur de la  $SvcO_2$  doit donc changer de 3 points en valeur absolue pour être considérée comme réelle (Tableau 2, figure 2).

### **.III. Répétabilité des variables calculées des gaz du sang artériel et veineux :**

Pour toutes les variables calculées la moyenne des différences était proche de zéro, prouvant l'absence de biais entre la première et la deuxième variable calculée (tableau 6).

Pour toutes les variables calculées il n'existait pas de corrélation entre la moyenne du premier et du deuxième prélèvements et leur différence (tableau 3).

Les valeurs minimales et maximales pour chacune des variables calculées sont présentées dans le tableau 4.

La variabilité de tous les paramètres calculés évaluée en fonction de l'ICC (coefficient intra classe) est représentée sur le tableau 5. Le ICC était élevée pour chacun de ces paramètres avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% toujours supérieure à 0,75 (tableau 5).

#### **A. Le GAP CO<sub>2</sub> ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>) :**

La moyenne de différence des valeurs du  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> est très proche de zéro, ceci reflète l'absence de biais entre les mesures.

Les tests de répétabilité sont représentés dans le tableau 6, même si le  $CV_w$ , et le LSC sont élevés, 11,7 % et 32,4% respectivement, l'intervalle de confiance à 95% aux alentours d'une valeur observée de  $\Delta PCO_2$  et l'étendu entre les limites d'agrément (SDD) restent très faible, de  $\pm 1,4$  mmHg et de  $\pm 1,98$  mmHg respectivement.

Le diagramme de Bland et Altman du  $\Delta PCO_2$  (figure 3) illustre ces mêmes données, avec une dispersion des valeurs dans des limites d'agrément relativement serrées et une moyenne de différence très proche de zéro.

La figure 4 comparant les différents tests de variabilité du  $\Delta PCO_2$ , montre le faible degré de variabilité de ce paramètre.

Avec une fourchette à 95% aussi serrée, pour une valeur de  $\Delta PCO_2$  à 6 mmHg, la vraie valeur se situe entre 4.6 mmHg ( $\approx 5$ ) et 7.4 mmHg ( $\approx 7$ ). Ceci suggère la faible variabilité du  $\Delta PCO_2$ .

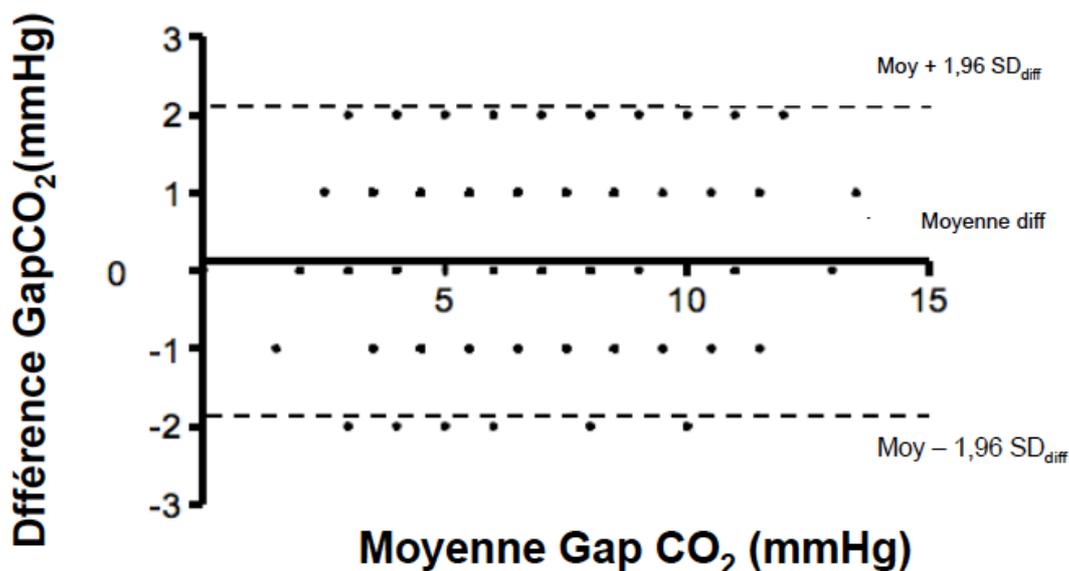
**Tableau 6 : Valeurs moyennes et répétabilité des paramètres calculés :**

	1 <sup>er</sup> échantillon	2 <sup>ème</sup> échantillon	Moyenne de différence	IC à 95%, moyenne de différence	SD <sub>diff</sub>	SDD (95% LA)	CV <sub>w</sub> (%)	LSC (%)	IC 95% LSC
$\Delta\text{PCO}_2$ , mmHg	6.19 ± 2.35	5.99 ± 2.35	0.12	-0.02 à 0.26	1.01	± 1.98	11.7	32.4	28.5 à 36.5
CaO <sub>2</sub> , mL	13.88 ± 3.13	13.88 ± 3.12	0.00	-0.01 à 0.03	0.14	± 0.27	0.71	1.96	1.69 à 2.19
CcvO <sub>2</sub> , mL	9.47 ± 2.87	9.51 ± 2.87	-0.04	-0.07 à 0.00	0.22	± 0.43	1.64	4.53	3.96 à 5.10
$\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ , mmHg/mL	1.49 ± 0.56	1.45 ± 0.54	0.04	0.00 à 0.08	0.29	± 0.57	13.9	38.5	34.0 à 43.6
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mmHg	241.8 ± 101.2	241.3 ± 99.4	0.55	-0.97 à 2.01	10.58	± 20.73	3.1	8.6	7.51 à 9.65

Les données sont présentées en moyenne +/- DS. Moyenne de différence, moyenne de différence entre la première et seconde valeur de chacune des variables ; IC, intervalle de confiance ; SD<sub>diff</sub>, déviation standard de la différence entre la première et la deuxième valeur absolue de chaque variable calculée ; SDD, Small difference detectable= la plus petite différence détectable ; LA, limites d'agrément ; CV<sub>w</sub>, coefficient de variation intra individuelle; LSC, least significant change = le moindre changement significatif;  $\Delta\text{PCO}_2$ , la différence du contenu veino-artériel en oxygène; CaO<sub>2</sub>, concentration artérielle en oxygène; CcvO<sub>2</sub>, concentration veineuse centrale en oxygène; C(a-cv)O<sub>2</sub>, différence du contenu artério veineux en oxygène; PaO<sub>2</sub>, pression artérielle en oxygène; FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée en oxygène.

**Figure 2 : Diagramme de Bland et Altman des valeurs calculées du Gap**

**CO2 :**



Gap CO<sub>2</sub>, différence du contenu veino-artériel en dioxyde de carbone.

En abscisse, Moyenne Gap CO<sub>2</sub>, moyenne entre la première valeur et la deuxième valeur du ΔPCO<sub>2</sub>.

En ordonnée, Différence Gap CO<sub>2</sub>, différence entre les 2 valeurs calculées du gap CO<sub>2</sub>.

— — — Moy - 1.96 SD<sub>diff</sub>, limite inférieure de l'agrément entre les valeurs calculées correspondant à la moyenne moins la déviation standard de la différence multipliée par 1.96 .

— — — Moy + 1.96 SD<sub>diff</sub>, limite supérieure de l'agrément entre les valeurs calculées correspondant à la moyenne plus la déviation standard de la différence multipliée par 1,96.

Moyenne diff, la moyenne de toutes les différences entre les 2 valeurs calculées du Gap CO<sub>2</sub>.

**B. Le rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ , mmHg/mL :**

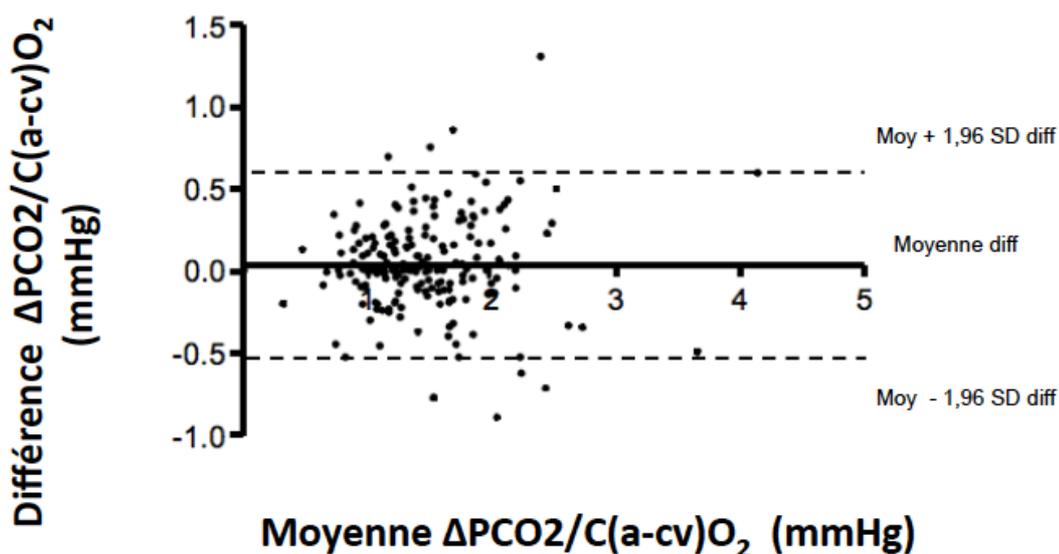
Dans le même sens que le  $\text{gapPCO}_2$ , la moyenne de différence entre les valeurs absolues du même patient est très proche de zéro.

Egalement le  $\text{CV}_w$ , et le LSC sont élevés pour ce rapport de 13,9% et 38,5% respectivement (figure 2).

Cependant l'intervalle de confiance à 95% autour de la valeur observée de ce rapport était élevé ( $\pm 0,4$  mmHg/mL) ainsi que son SDD ( $\pm 0,6$  mmHg/mL) (Tableau 6). Donc pour un rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ , mmHg/mL est de 1,4mmHg/ml , la véritable valeur absolue varie entre 1 et 1,8 mmHg/mL. Ce qui témoigne de sa grande variabilité.

Le diagramme de Bland et Altman (figure 4) de ce rapport, illustre ces données, et montre des limites d'agrément (SDD) aux alentours de 0,6 mmHg/mL.

**Figure 3 : Diagramme de Bland et Altman pour les valeurs calculées du rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$  :**



$\Delta\text{PCO}_2$ , Gap  $\text{CO}_2$ , différence du contenu veino-artériel en dioxyde de carbone.

$\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ , différence du contenu artério veineux en oxygène.

En abscisse moyenne des 2 valeurs du rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ .

En ordonnée différence  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ , la différence entre deux valeurs du rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ .

\_\_\_\_\_ Moyenne diff, moyenne des différences des valeurs du  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ .

\_\_\_ Moy + 1.96  $\text{SD}_{\text{diff}}$ , limite supérieure de l'agrément pour les valeurs du rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ .

\_\_\_ Moy - 1.96  $\text{SD}_{\text{diff}}$ , limite inférieure de l'agrément pour les valeurs du rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)}\text{O}_2$ .

**C. Le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  :**

La variabilité du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  est également représentée dans le tableau 6 et la figure 2.

Celui ci comme toutes les autres variables, présente une moyenne de différence très proche de zéro.

On note surtout une variabilité intra-individuelle élevée avec une déviation standard  $\text{SD diff} \approx 10 \text{ mmHg}$  et un  $\text{SDD} \approx 21 \text{ mmHg}$ .

## DISCUSSION

Cette étude montre la variabilité inhérente des paramètres mesurés des gaz du sang artériel et veineux ainsi que celle des paramètres dérivés ou calculés comme le  $\Delta\text{PCO}_2$ , le rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$  et le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , sur une large population de patients de réanimation polyvalente.

Les principaux résultats de notre étude étaient

- La répétabilité de la  $\text{SaO}_2$ , la  $\text{SvcO}_2$ , la  $\text{PaCO}_2$ , et la  $\text{PcvCO}_2$  était très bonne, tandis que la variabilité spontanée de la  $\text{PaO}_2$  et du rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  était considérable.
- La  $\Delta\text{PCO}_2$  présente une bonne répétabilité contrairement au  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ .
- Le monitoring des patients, par la mesure répétée des gaz du sang nécessite une connaissance de ces limites, et une attention particulière au fait que pour qu'un changement de ces paramètres soit réel et significatif, il faut que la valeur absolue excède la SDD. Ceci correspond à un changement de 9mmHg au moins pour la  $\text{PaO}_2$ , de 3% pour la  $\text{ScvO}_2$ , de 2 mmHg le  $\Delta\text{PCO}_2$  et de 0.6 mmHg/mL pour  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ . Pour les résultats exprimés en LSC, un changement

doit excéder 9.5% pour la  $\text{PaO}_2$ , 32.4% pour le  $\Delta\text{PCO}_2$ , et 38.5% pour  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$  avant d'être considéré comme significatif.

## **.I. Les variations pré-analytiques et analytiques :**

Les analyses biologiques sont sujettes à des variations aléatoires qui peuvent être d'origines pré-analytique, analytique et biologique. Par conséquent, les résultats de ces analyses changent avec le temps et les valeurs absolues obtenues ne sont pas constantes.

Les variations analytiques et biologiques sont incluses dans la variation intra-individuelle, qui résulte d'une fluctuation aléatoire des valeurs autour d'un seul point homéostatique chez un même patient [26,27]. Le degré et l'ampleur de cette variation doivent être connus par le clinicien afin de pouvoir interpréter correctement les résultats. La répétabilité est définie comme étant le degré de similitude entre les résultats des mesures répétées pour un même paramètre et réalisées dans des conditions de mesure strictement identiques [28].

Dans cette étude nous avons choisi d'évaluer la répétabilité des gaz du sang, en prenant deux échantillons à 10 min d'intervalle chez des patients stables, sans aucune modification thérapeutique ou clinique, afin de minimiser les variations liées aux conditions du patient. Les échantillons ont été prélevés dans des conditions similaires, avec les mêmes seringues pré-héparinisées, le même volume, le même protocole de prélèvement. En outre un volume équivalent à plus que 3 fois l'espace

mort a été prélevé et éliminé afin d'éviter la dilution lié au bolus de sérum physiologique réalisé au préalable [29]. Une attention particulière a été accordée à l'élimination des bulles d'air présentes dans la seringue, en tapotant légèrement et doucement sur la paroi de l'échantillon. Les 2 échantillons ont été rapidement acheminés et analysés. En tenant compte de toutes ces précautions sur les conditions de prélèvements très stricts, nous avons minimisé le biais lié aux conditions pré-analytiques.

De façon similaire les erreurs analytiques liées à l'appareil de mesure ont été minimisées en calibrant l'analyseur GEM premier 3000 plusieurs fois par jour et en mettant à jour le contrôle technique. Par ailleurs GEM premier présente des performances analytiques très similaires aux analyseurs standard de laboratoire de biochimie [32,33].

## **.II. La variabilité de la PaO<sub>2</sub> :**

La variabilité de la PaO<sub>2</sub> retrouvée est significative (tableau 2, figure 1, figure 2) mais moins importante en comparaison à celle rapportée dans les anciennes études [1-3]. La variabilité spontanée exprimée en coefficient de variation moyen retrouvée dans ces études variait de 4,6% à 6,1% pour la PaO<sub>2</sub> et de 3% à 4,7% pour la PaCO<sub>2</sub> [1-3].

Contrairement à ces résultats, dans notre étude la PaCO<sub>2</sub> présentait une bonne répétabilité.

Plusieurs éléments peuvent expliquer la différence de résultats entre notre étude et les études préalables :

- Dans les études précédentes, la variabilité a été mesurée sur un délai de temps plus long (une heure), ainsi la survenue de changements minimes dans les conditions cliniques du patient (des micro-atélectasies, des changements des rapports ventilation perfusion, de la fréquence respiratoire, de la consommation en oxygène) chez des patients d'apparence stables ne peut pas être complètement éliminée. Ces changements pourraient contribuer à l'augmentation de la variabilité de la PaO<sub>2</sub> et de la PaCO<sub>2</sub> rapportées dans ces études
- Grace à l'inclusion quasi exhaustive des patients hospitalisés dans le service de réanimation, la population de l'étude est plus importante avec différents types de pathologies; et donc elle est plus représentative de patients de réanimation et de soins intensifs que les études précédentes [1-3]. En effet, dans les études précédentes, la cohorte la plus importante était de 29 patients.

Nous n'avons pas d'explication concernant la variabilité intra-individuelle importante de la PaO<sub>2</sub> retrouvée dans notre travail, cependant le but de notre étude était d'évaluer le degré de variabilité des paramètres du gaz du sang et non pas les causes de cette variabilité.

La variabilité de la SaO<sub>2</sub> qui est très faible (tableau 2, figure2) n'est pas du tout le reflet de la variation de la PaO<sub>2</sub>. La forme sigmoïde de la courbe de dissociation de l'oxygène de l'hémoglobine peut expliquer la très faible variabilité de la SaO<sub>2</sub>. En effet pour la grande majorité des valeurs de la PaO<sub>2</sub> dans notre étude, la courbe de dissociation se trouve dans la zone en plateau où des grandes variations dans la valeur absolue de la PaO<sub>2</sub> induit peu de changement de la SaO<sub>2</sub>. Ainsi dans la pratique clinique la SaO<sub>2</sub> pourrait être un meilleur reflet pour évaluer l'oxygénation du patient.

### **.III. La variabilité de la ScvO<sub>2</sub> :**

Nous notons dans les résultats, la bonne répétabilité de la ScvO<sub>2</sub>, ceci est probablement lié à la faible variabilité de la PcvO<sub>2</sub> (tableau 2). Avec un intervalle de confiance à 95%, la vraie valeur absolue de la ScvO<sub>2</sub> oscille dans un intervalle de +/-2%, autrement dit pour une valeur de la SvcO<sub>2</sub> à 70%, cette dernière peut varier de 68% à 72%. Cette variabilité minime de la SvcO<sub>2</sub> vient conforter le clinicien dans l'interprétation de cette valeur. Ceci vient également conforter la place importante qu'occupe la SvcO<sub>2</sub> comme un des objectifs de la « EGDT » (early goal directed therapy), permettant de diminuer la mortalité dans le choc septique [8,29].

#### **.IV. La variabilité des paramètres calculés :**

A notre connaissance, il s'agit de la première étude, qui s'intéresse à la variabilité des paramètres calculés des gaz du sang comme le  $\Delta\text{PCO}_2$  et le  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}(\text{a-cv})\text{O}_2$ . Le  $\Delta\text{PCO}_2$  présente une variabilité intra-individuelle faible, liée à la variabilité intra-individuelle très faible des deux paramètres dont il dépend.

Inversement on sait que lorsque une valeur rapportée est le dérivé de plusieurs mesures par leur addition, soustraction, leur multiplication ou leur division, l'incertitude de cette valeur peut être calculée par la somme des différentes incertitudes ou variabilité des différents composants. [25]. En conséquence plus il y a de variables dans une formule, plus le résultat final de la formule est incertain. Ce qui peut expliquer la variabilité significative retrouvée pour le rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C}(\text{a-cv})\text{O}_2$ , même si la variabilité intra-individuelle des paramètres dont il dépend est faible. Monnet et *al.* , dans une étude récente ont suggéré d'utiliser ce rapport comme un marqueur global du métabolisme anaérobie chez les patients en défaillance circulatoire, répondeurs au remplissage vasculaire en réanimation. [15]. De cette étude il ressort qu'une valeur de ce rapport  $> 1,8\text{mmHg/ml}$ , est prédictive avec une très grande sensibilité et spécificité d'une augmentation de la consommation en oxygène chez des patients chez qui la délivrance de l'oxygène a augmenté après remplissage vasculaire.

Cependant en analysant nos résultats, est mise en exergue, une grande variabilité Intra-individuelle de ce rapport (tableau 6, figure 4) et cette valeur de 1,8 peut être aussi basse que 1,4 signifiant ainsi le passage au métabolisme aérobie ou aussi élevé que 2,2 en faveur d'une persistance du métabolisme anaérobie. La question qui se pose est alors comment une telle valeur dont l'interprétation peut être

antithétique du fait de sa variabilité intra individuelle, faussant ainsi le jugement du clinicien peut être sensible et spécifique ?

On ne peut donc probablement pas se fier à ce rapport et en conséquence il ne peut pas être utilisable pour guider le clinicien.

## **.V. Les analyses statistiques :**

La mesure de la répétabilité peut être réalisée par différentes méthodes statistiques pouvant donner des résultats contradictoires dans les études sur l'accord [30].

Dans notre travail nous avons utilisé la méthode de Bland et Altman, le  $CV_w$  et l'ICC. Le  $CV_w$  est le rapport de la déviation standard intra-individuelle sur la moyenne des 2 mesures. Il est donc exprimé en pourcentage. Ceci implique qu'il existe une erreur systématique ou un biais dans les données même quand le biais n'existe pas (tel est le cas dans notre étude), car la valeur absolue du pourcentage (ex 11,7%) dans la fourchette des valeurs basses est inférieure à celle des 11,7% dans la fourchette des valeurs hautes.

Dans cette étude aucune corrélation n'a été retrouvée entre les moyennes et les différences de toutes les variables mesurées ou calculées, ce qui confirme l'absence de relation entre la différence et la taille de la mesure (table 3).

Par conséquent, la répétabilité exprimée en valeur absolue comme la  $SD_{diff}$  et la SDD( qui n'est pas reliée à la taille des mesures) est donc préférable à l'utilisation en pratique clinique au  $CV_w$  et au LSC.( figure 4)

La répétabilité peut être également exprimée en ICC. Il s'agit du ratio entre la variance entre les sujets sur la variance totale (variance entre sujet et variance intra individuelle) [18]. En effet ce rapport dépend essentiellement de la variabilité entre les sujets et ceci quelque soit la valeur de la variabilité intra-individuelle. [31].

Autrement dit pour une faible variation entre les sujets, le ICC sera faible, et ceci quelque soit la valeur de la variation intra-individuelle basse ou élevée, inversement quand les mesures varient de façon importante entre les sujets ce qui a été le cas dans notre étude (tableau 5), l'ICC présente de très bonne valeur et ceci malgré la variabilité intra-individuelle élevée comme celle de la  $PaO_2$ , et du  $\Delta PCO_2/C(a-cv)O_2$ , et le rapport  $PaO_2/FiO_2$ .

## **.VI. En pratique clinique :**

Tous les cliniciens doivent se poser la même question, quel changement entre 2 mesures pour une même variable est considéré comme significatif ? Il s'agit d'une question pertinente, qui doit être posée, quelque soit le type de mesure pratiquée. Cette question revêt une importance d'autant plus grande en réanimation, où les médecins se fixent des objectifs chiffrés à atteindre dans leur pratique quotidienne (notamment à l'égard des valeurs absolues des différents paramètres des gaz du sang). Le plus souvent, au lit du patient, le changement des variables est interprété

de façon très empirique : par exemple la différence entre 2 mesures est significative quand elle double ou triple etc.

Le changement dans les résultats des valeurs peut être dû soit à une variation intra individuelle, soit à une amélioration ou dégradation de l'état clinique du patient. Le degré ou le seuil de cette variation critique peut être calculé grâce à la SDD ou le LSC. Cela permet d'apporter une réponse à de nombreuses questions que se pose le clinicien en réanimation. ces questions sont les suivantes : A partir de combien peut on considérer que la  $SvcO_2$  a augmenté après une thérapeutique visant le débit cardiaque, de même pour le Gap  $CO_2$ ? Quel changement est réel dans la valeur absolue de la  $PaO_2$  du patient après des manœuvres de recrutement alvéolaires, ou autre technique d'optimisation de l'oxygénation du patient ? Et d'autres questions similaires...Le SDD a permis de calculer les seuils de changement, ainsi pour la  $SvcO_2$  un changement de plus de 3% peut être considéré comme significatif dans 95% de cas. Aussi, deux mmHg sont nécessaires pour considérer qu'un Gap  $CO_2$  a changé réellement, et 9 mmHg pour la  $PaO_2$ . La probabilité pour qu'un changement de plus de 2 mmHg (pour le  $\Delta PCO_2$ ) ne soit pas lié à une altération clinique du malade est de 5% seulement.

## **.VII. Limites de l'étude :**

Il s'agit d'une étude monocentrique, ce qui limite l'application de nos résultats dans d'autres services de réanimation. Néanmoins, notre population est représentative des autres populations de réanimation : les patients inclus présentent un spectre large de pathologies médico-chirurgicales (tableau 1).

Par ailleurs, nos résultats dépendent également de notre analyseur (GEM premier 3000), qui en dépit de sa très bonne performance versus l'analyseur standard des laboratoires de biologie, n'est pas utilisé dans tous les autres services de réanimation.

Une étude multicentrique, avec tous les autres analyseurs est tout de même nécessaire afin de déterminer un seuil universel de variabilité spontané de tous ces paramètres.

## CONCLUSION

Dans notre travail, la répétabilité des paramètres mesurés des gaz du sang, chez des patients de réanimation stables, était remarquablement bonne exception faite de la PaO<sub>2</sub>.

Les paramètres calculés comme le rapport  $\Delta\text{PCO}_2/\text{C(a-cv)O}_2$ , présentent une très grande variabilité spontanée, contrairement au gap CO<sub>2</sub>.

Le clinicien doit absolument tenir compte de cette variabilité spontanée, dans son interprétation des gaz du sang et dans sa prise de décision.

Dans la pratique quotidienne, il est préférable d'utiliser le SDD que le CV<sub>w</sub> et le LSC, du fait de son indépendance vis à vis de la valeur de la variable et son expression en valeur absolue.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Thorson SH, Marini JJ, Pierson DJ, et al: Variability of arterial blood gas values in stable patients in the ICU. *Chest* 1983; 84:14-18
2. Hess D, Agarwal NN: Variability of blood gases, pulse oximeter saturation, and end-tidal carbon dioxide pressure in stable, mechanically ventilated trauma patients. *J Clin Monit* 1992; 8:111-115
3. Sasse SA, Chen PA, Mahutte CK: Variability of arterial blood gas values over time in stable medical ICU patients. *Chest* 1994; 106:187-193
4. Murray J, Matthay MA, Luce J, Flick M: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 199 ; 138:720–723
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Car, Hudson L, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824
6. Gowda MS, Klocke RA Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997 ; 25:41–45
7. Keech, John BA et al: Reliability of Mixed Venous Oxygen Saturation as an Indicator of the Oxygen Extraction Ratio Demonstrated by a Large Patient Data Set. *J Trauma* 2003 ;54:236-4
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377
9. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637

10. Vallée F, Vallet B, Mathe O, et al: Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34:2218-2225
11. Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, et al: Central venous-arterial pCO<sub>2</sub> difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med* 2013; 39:1034-1039
12. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, et al: Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med* 2013; 40:404-411
13. Du W, Liu DW, Wang XT, et al: Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care* 2013; 28:1110.e1-5
14. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, et al: Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2014 Mar 12. [Epub ahead of print]
15. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, et al: Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med* 2013; 41:1412-1420
16. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270:2957-2963
17. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307–310

18. Shrout PE, Fleiss JL: Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull* 1979; 86:420–428
19. Chinn S: Statistics in respiratory medicine. 2. Repeatability and method comparison. *Thorax* 199; 46:454-456
20. Lodder MC, Lems WF, Ader HJ, et al: Reproducibility of bone mineral density measurement in daily practice. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:285–289
21. Glüer CC: Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1952–1962
22. Bland JM, Altman DG: Measurement error. *Br Med J* 1996; 312: 1654.
23. How can I decide the sample size for a repeatability study? Available from <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/sizerep.htm> (last updated: 17 May 2010)
24. Zou GY: Sample size formulas for estimating intraclass correlation coefficients with precision and assurance. *Stat Med* 2012; 31:3972-3981
25. Walter SD, Eliasziw M, Donner A: Sample size and optimal designs for reliability studies. *Stat Med* 1998; 17:101-110
26. White GH, Farrance I: Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide. *Clin Biochem Rev* 2004; 25:S1-24
27. Houillier P, Coste J, Froissart M: How Many Measurements to Make a Decision? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1161–1162
28. British Standard Institution. Precision of test methods 1: guide for the determination of repeatability and reproducibility for a standard test method, BS 5497-1. British Standard Institution, London 1979
29. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105-1112

30. Costa-Santos C, Bernardes J, Ayres-de-Campos D, et al: The limits of agreement and the intraclass correlation coefficient may be inconsistent in the interpretation of agreement. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:264-269
31. Bland JM, Altman DG: A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput Biol Med* 1990; 20:337-340
32. Jacobs, Ellis PhD<sup>\*</sup>; Ancy, John J. MA, RRT<sup>†</sup>; Smith, Michelle RRT, CPFT :Multisite Performance Evaluation of pH, Blood Gas, Electrolyte, Glucose, and Lactate Determinations With the GEM Premier 3000 Critical Care Analyzer
33. Bénédicte Bénéteau-Burnat, Marie-Chantal Bocque : Evaluation of the blood gas analyzer GEM(r) PREMIER(tm) 3000

**AUTEUR : Nom : AL LAZKANI**

**Prénom : Ali**

**Date de Soutenance : 10/06/2014**

**Titre de la Thèse : La variabilité spontanée des paramètres des gaz du sang artériels et veineux, du gap CO<sub>2</sub> et du rapport gap CO<sub>2</sub> sur la différence du contenu artério-veineux en oxygène en réanimation .**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Réanimation**

**DES + spécialité : Anesthésie réanimation**

**Mots-clés : Répétabilité, paramètres gaz du sang, gap CO<sub>2</sub>, ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>/C(a-cv)O<sub>2</sub>), le coefficient de variation intra individuelle, le SDD, le LSC.**

### **Résumé :**

**Contexte : Etudier la répétabilité des paramètres mesurés et des gaz du sang artériel et veineux et les dérivés calculés ,comme le Gap CO<sub>2</sub> et le rapport du Gap CO<sub>2</sub> sur la différence du contenu artério-veineux en oxygène ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>/C(a-cv)O<sub>2</sub>), et déterminer leurs seuils de changement minimal détectable.**

**Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et monocentrique , qui s'est déroulée dans un service de réanimation de 15 lits, incluant tous les patients bénéficiant d'une voie veineuse centrale dans le territoire cave supérieur et d'un cathéter artériel. Deux gaz du sang artériels et veineux ont été prélevés à 10 min d'intervalles, dans des conditions de prélèvements et d'analyses identiques.**

**Résultats : 192 patients ont été inclus successivement de décembre 2012 à janvier 2014. La répétabilité a été exprimée en SDD (smallest difference detectable), en coefficient de variation intra individuelle (CV<sub>w</sub>), et en coefficient de corrélation intra class (ICC). Pour ces mesures répétitives un changement de la valeur absolue est considéré comme significatif lorsqu'il excède le SDD, le LSC (least significant change) ou  $1.96\sqrt{2}$  CV<sub>w</sub> . La moyenne de différence entre toutes les valeurs de tous les paramètres était proche de zéro signifiant l'absence de biais lié à la mesure.**

**Le SDD était faible, aux alentours de  $\pm 2.06$  mmHg,  $\pm 1.23\%$ ,  $2.92\%$ , et  $\pm 1.98$  mmHg pour la PaCO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, ScvO<sub>2</sub>, et le  $\Delta$ PCO<sub>2</sub> respectivement ; et élevé de  $\pm 9.09$  mmHg et  $\pm 0.57$  mmHg/mL, pour la PaO<sub>2</sub> et le  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>/C(a-cv)O<sub>2</sub>. Les LSC pour toutes ces variables étaient de  $5.06\%$ ,  $1.27\%$ ,  $4.44\%$ ,  $32.4\%$ ,  $9.51\%$  et  $38.5\%$  respectivement. Le ICC pour toutes les variables était élevé, supérieur à 0,75.**

**Conclusion : La répétabilité de tous les paramètres était bonne à l'exception de la PaO<sub>2</sub> et du rapport  $\Delta$ PCO<sub>2</sub>/C(a-cv)O<sub>2</sub>, où une grande variabilité spontanée a été constatée. L'utilisation du SDD est préférable à celle du CV<sub>w</sub> et du LSC (%) du fait de son caractère indépendant du degré de la variable et son expression en valeur absolue. Un changement du gapPCO<sub>2</sub> doit excéder 2 mmHg pour être significatif. Le clinicien doit prendre en considération qu'un changement apparent des valeurs de ces paramètres n'est parfois que le reflet d'une variation intra individuelle inhérente.**

### **Composition du Jury :**

**Président : Pr TAVERNIER Benoit**

**Assesseurs :**

**Pr LEBUFFE Gilles**

**Pr MARIETTE Christophe**

**Dr KPINIS Eric**

**Dr MALLAT Jihad**