



*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 des variations respiratoires de la veine cave inférieure
comme indice prédictif de la réponse au remplissage vasculaire chez
des patients en ventilation spontanée**

Présentée et soutenue publiquement le 21 novembre 2014 à 16h
au Pôle Recherche

Par Perrine Bortolotti

JURY

Président :

Mademoiselle le Professeur Saulnier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Favory

Monsieur le Docteur Kipnis

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

cVCI	Index de collapsibilité de la veine cave inférieure
cVCIns	Index de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation spontanée non standardisée
cVClst	Index de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation spontanée standardisée
DC	Débit cardiaque
deVCI	Diamètre expiratoire de la veine cave inférieure
deVCIns	Diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée
deVClst	Diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée
diVCI	Diamètre inspiratoire de la veine cave inférieure
diVCIns	Diamètre inspiratoire de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée
diVClst	Diamètre inspiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée
ETT	Echographie transthoracique
FC	Fréquence cardiaque
FR	Fréquence respiratoire
IS	Index systolique
ITVssAo	Intégrale Temps Vitesse sous aortique
OD	Oreillette droite
P_{AB}	Pression intra-abdominale
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne

PAS	Pression artérielle systolique
P_{IL}	Pression intra-luminale
P_{IT}	Pression intra-thoracique
PP	Pression pulsée
PTM	Pression transmurale
Q_e	Débit sanguin entrant dans la veine cave inférieure intra-hépatique
Q_s	Débit sanguin sortant de la veine cave inférieure assimilé au débit de l'oreillette droite
RV	Remplissage vasculaire
TM	Mode temps - mouvement en échocardiographie
VCI	Veine cave inférieure
VD	Ventricule droit
VES	Volume d'éjection systolique
VG	Ventricule gauche
VM	Ventilation mécanique
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
VS	Ventilation spontanée

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients.....	18
Tableau II. Paramètres hémodynamiques avant remplissage vasculaire.....	20
Tableau III. Paramètres ventilatoires avant remplissage vasculaire.....	22
Tableau IV. Valeur diagnostique des paramètres hémodynamiques pour prédire la réponse au remplissage vasculaire.....	24
Tableau V. Variations des paramètres hémodynamiques induites par le remplissage vasculaire.....	29

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Déroulement du protocole	14
Figure 2. Courbes ROC des paramètres hémodynamiques testés pour prédire la réponse au remplissage vasculaire.....	25
Figures 3. Valeurs individuelles des diamètres (A) et des variation respiratoires des diamètres (B) de la veine cave inférieure chez les répondeurs et les non répondeurs au remplissage vasculaire.....	26
Figure 4. Corrélations entre Δ VES et cVC1st (A) et cVCIns (B)	27
Figure 5. Corrélations entre Δ VES et diVC1st (A) et diVCIns (B)	28

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	3
I. Contexte de l'étude.....	3
II. Réponse au remplissage vasculaire.....	3
III. Rapport bénéfice / risque du remplissage vasculaire	4
IV. Prédiction de la réponse au remplissage vasculaire	4
V. Rôle de la manœuvre d'inspiration standardisée	7
Matériels et méthodes	8
I. Type d'étude	8
II. Considérations éthiques	8
III. Patients.....	8
A. Critères d'inclusion.....	8
B. Critères d'exclusion.....	9
IV. Mesures	10
A. Matériels de mesure.....	10
B. Mesure du test diagnostique	10
C. Mesure du volume d'éjection systolique	11
D. Autres mesures échocardiographiques	12
V. Protocole	13
A. Inclusion des sujets.....	13
B. Déroulement de l'étude.....	13
VI. Analyses statistiques.....	14
A. Calcul a priori du nombre de sujets nécessaires	14
B. Méthodes d'analyse	15
Résultats	17
I. Caractéristiques cliniques des groupes répondeur et non répondeur	17
II. Caractéristiques hémodynamiques des groupes répondeur et non répondeur.....	19
III. Caractéristiques ventilatoires des groupes répondeurs et non répondeurs ..	21
IV. Valeurs diagnostiques des variations de diamètre de la VCI	22
V. Variations hémodynamiques induites par le remplissage vasculaire	29
Discussion	30
I. Physiopathologie de la collapsibilité de la VCI	30
A. Le diamètre de la VCI reflète sa pression transmurale.....	30
B. Analyse des variations inspiratoires du diamètre de la VCI.....	31
II. Analyse de cVCI en ventilation standardisée comme indice prédictif de la réponse au remplissage vasculaire.....	33
A. Performances de cVCIs et cVCIns.....	33

B. Performances de diVCI.....	35
C. Performances de deVCI.....	35
III. Analyse des faux négatifs et faux positifs.....	36
A. Faux négatifs.....	36
B. Faux positifs.....	37
IV. Impact du mode d'acquisition des images et du lieu d'échantillonnage.....	37
V. Limites de l'étude.....	38
Conclusion et Perspectives.....	39
Références bibliographiques.....	40
Annexes.....	46

RESUME

Objectif: Le remplissage vasculaire (RV) est le premier traitement envisagé en présence d'une insuffisance circulatoire aigue mais n'améliore qu'une fois sur deux le statut hémodynamique des patients lorsqu'il est réalisé sur des critères cliniques. L'utilisation d'indices prédictifs de la réponse au RV est donc nécessaire. Chez les patients en ventilation spontanée (VS) les variations respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure (cVCI) ont été évaluées dans ce but mais leurs performances rapportées dans la littérature sont mitigées en VS non standardisée. Nous avons émis l'hypothèse qu'une inspiration profonde standardisée pourrait améliorer les performances de cVCI comme indice prédictif de la réponse au RV.

Matériels et méthodes: Cette étude prospective bicentrique était réalisée dans des services de réanimation et de surveillance continue. Nous avons inclus des patients en VS présentant un sepsis accompagné de signes cliniques d'insuffisance circulatoire aiguë, entraînant la prescription d'un RV par un clinicien. Nous avons mesuré par échocardiographie transthoracique les diamètres télé-inspiratoire et télé-expiratoire de la VCI en VS non standardisée et au cours d'une manœuvre respiratoire standardisée avant un RV par 500ml de colloïde. La standardisation respiratoire consistait en une inspiration profonde générant des dépressions respiratoires contrôlées par un manomètre entre -5 et -10 mmH₂O, suivie d'une expiration passive. Nous avons calculé l'indice de collapsibilité de la VCI en VS non standardisée (cVCI_{ns}) ou sensibilisé par la manœuvre respiratoire (cVCI_{st}). Une augmentation de plus de 10% du volume d'éjection systolique après RV définissait les patients répondeurs.

Résultats: Sur les 90 patients inclus dans l'étude, 50 (56%) étaient répondeurs au RV. Chez les patients en VS standardisée, un cVCI_{st} supérieur à 48% prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 90%. L'aire sous la courbe ROC [Intervalle de confiance 95%] était de 0,89 [0,82 - 0,97]. Chez les patients en VS non standardisée, un cVCI_{ns} supérieur à 31% prédisait la réponse au

remplissage vasculaire avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 88%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,82 [0,73 - 0,91]

Conclusion : Une inspiration profonde standardisée en VS augmente la sensibilité de cVCI comme indice prédictif de la réponse au RV chez des patients présentant des signes d'insuffisance circulatoire aiguë au cours d'un sepsis, ce qui en fait un indice performant dans ce contexte.

INTRODUCTION

I. Contexte de l'étude

L'insuffisance circulatoire aiguë touche plus de 60% des patients hospitalisés en unités de soins intensifs et de réanimation (1). Celle-ci doit être rapidement dépistée afin d'éviter tout retard de traitement responsable d'une augmentation de morbi-mortalité (2,3). Le remplissage vasculaire (RV) est le premier traitement administré lorsqu'une hypovolémie réelle ou relative est suspectée (4) notamment lors de la présence d'un sepsis. Dans ce contexte, le RV précoce améliore le pronostic des patients (5). Cependant, la réponse des patients au RV est incertaine (6).

II. Réponse au remplissage vasculaire

L'objectif du RV est avant tout d'augmenter le transport en oxygène en majorant le débit cardiaque (DC). En augmentant la volémie, le RV majore le retour veineux et donc la précharge cardiaque (7,8). La précharge représente le degré d'étirement des parois ventriculaires en fin de diastole. Elle est liée au volume des cavités cardiaques qui est déterminé par leur pression transmémbranaire (PTM). Décrite par O. Frank et E. Starling, il existe jusqu'à une certaine limite une relation positive entre l'augmentation de précharge et l'augmentation de volume d'éjection systolique (VES), appelée précharge-dépendance (6, 9, 10). Dans ce cas, la réalisation d'un RV entraîne une augmentation du DC, résultant du produit du VES par la fréquence cardiaque (FC). Les patients sont alors qualifiés de « répondeurs » au RV. Cependant, au delà d'un certain seuil propre à chaque individu, une augmentation de précharge n'augmente plus le VES, ce qui correspond à un état de « précharge-indépendance ». Pour ces patients appelés « non-répondeurs », l'administration d'un RV n'augmente plus le VES mais majore au contraire le risque d'effets indésirables (6) (**Annexe 1**).

III. Rapport bénéfice / risque du remplissage vasculaire

Pour chaque prescription de RV, la problématique est de prédire si celui-ci va améliorer la fonction circulatoire du patient, avec un risque minime d'effet indésirable. Dans certaines situations cliniques, le bénéfice d'un RV est certain devant la présence évidente d'une hypovolémie dont l'étiologie est clairement identifiée, par exemple au cours d'une déshydratation aiguë, d'un choc hémorragique ou lors de la phase toute initiale de la prise en charge d'un sepsis. Au contraire, la réalisation d'un RV est clairement délétère lorsqu'il existe une surcharge vasculaire patente comme c'est le cas chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec œdème aigu du poumon. Cependant, la situation la plus fréquente est celle des patients présentant des signes clinico-biologiques d'insuffisance circulatoire aiguë pour qui le RV est une option thérapeutique majeure, mais dont la balance bénéfice / risque est incertaine. Un RV inadapté ou excessif peut se compliquer de l'apparition d'un œdème pulmonaire pouvant faire décompenser un état hémodynamique et respiratoire parfois précaire, ainsi que de la constitution d'œdèmes tissulaires et de lésions endothéliales (11) contribuant aux dysfonctions d'organes et à l'augmentation de mortalité (12 - 17). L'examen clinique étant pris en défaut dans environ 50% des cas (6), différents outils ayant pour objectif d'évaluer et de prédire la réponse au RV ont été développés, permettant d'individualiser la prise en charge.

IV. Prédiction de la réponse au remplissage vasculaire

Devant l'échec des indices statiques de précharge à prédire la réponse au RV (6, 18, 19), l'utilisation d'indices dynamiques évaluant la précharge-dépendance est recommandée. Ces indices sont majoritairement fondés sur l'étude des interactions cardio-respiratoires. Beaucoup sont développés pour les patients en ventilation mécanique (VM), mais peu de ces tests existent pour les malades en ventilation spontanée (VS) (20).

En VS, le test de référence est l'épreuve de RV, correspondant à une titration du RV, avec réévaluation après chaque bolus de l'évolution du VES (21-23). Cependant, même si le remplissage imposé par cette épreuve est limité, la nécessité de répéter les tests aboutit parfois à des remplissages inutiles voire délétères (22, 23).

L'épreuve de RV peut être remplacée par une épreuve de lever de jambes passif, équivalente à un test d'auto-remplissage (21, 24). Plusieurs études démontrent sa validité chez les patients en VS (25-27). Cependant, cette technique, pour être fiable, nécessite une réalisation rigoureuse, c'est-à-dire la mesure en échocardiographie transthoracique (ETT) des variations du VES du ventricule gauche avec le lever de jambe ainsi qu'un lit adapté, ce qui pose souvent un problème de faisabilité. Par ailleurs, elle expose le patient au risque d'inhalation de liquide gastrique lors de la bascule du lit. (28). Enfin, certaines équipes spécialisées en hémodynamique affirment ne pas l'utiliser (29). C'est pourquoi d'autres indices dynamiques, ne nécessitant aucun remplissage ou auto-remplissage, ont été évalués.

Chez les patients bénéficiant d'une VM, deux types d'indices ont été évalués et validés par différents travaux (6, 30), reposant soit sur les variations du VES soit sur les variations des diamètres des veines caves en réponse aux variations de pression intra-thoracique lors de la ventilation. Par contre, chez les patients en VS, peu d'études ont évalué les indices prédictifs de la réponse au RV basés sur les interactions cardio-pulmonaires, étant donnée la difficulté de contrôler les paramètres ventilatoires des patients (20).

Dans cette population, les variations respiratoires du VES ou de ses dérivés (pression pulsée ou pic de vélocité artérielle) sont de mauvais indices prédictifs de la réponse au RV en ventilation non standardisée, probablement en raison de variations insuffisantes et non contrôlées des pressions intra-thoraciques (31) Par contre, les mêmes indices mesurés pendant la réalisation d'une manœuvre standardisée de Valsalva ou d'inspiration profonde, permettent de prédire la réponse au RV de manière satisfaisante (32,33). Cependant, l'épreuve de Valsalva est peu réalisable en routine car elle nécessite une expiration forcée supérieure à 10

secondes représentant un effort intense difficile à réaliser pour la plupart des patients. De même, l'inspiration lente et prolongée de 5 à 8 secondes demandée dans l'étude utilisant une manœuvre d'inspiration profonde n'est pas toujours réalisable en pratique. De plus, en l'absence de monitoring de l'effort inspiratoire, les résultats sont peu reproductibles et peu extrapolables (33). Malgré les difficultés d'application en pratique clinique, ces études démontrent que l'utilisation de tests dynamiques standardisés basés sur les interactions cardio-pulmonaires permet une prédiction fiable de la réponse au RV chez des patients en VS.

L'étude de la veine cave inférieure (VCI) en échographie transthoracique est un examen non invasif et simple de réalisation (37). Les indices reposant sur les variations respiratoires du diamètre de la VCI ont été étudiés et validés chez les patients en VM par différents travaux (34, 35, 36). Ceux-ci se fondent sur l'hypothèse que la diminution du retour veineux central induite par l'insufflation du ventilateur serait plus marquée en cas d'hypovolémie et s'associerait à une distension plus importante de la VCI, reflétant une réserve de précharge. En effet, la VCI est un vaisseau compliant dont les variations de diamètre reflètent les variations de pression transpariétale selon une relation non linéaire: à de bas niveaux de pression, l'insufflation entraînera une augmentation importante du diamètre de la VCI alors qu'à des niveaux de pressions élevés où la VCI est déjà distendue, le diamètre varie peu (38). L'étude de Barbier *et al* étudie l'index de distensibilité de la VCI et retrouve une sensibilité de 90% et une spécificité de 90% dans la prédiction de la précharge-dépendance pour une valeur seuil de l'index à 18% (35). Le travail de Feissel *et al* retrouve des résultats similaires (39).

Chez les patients en VS où le régime de pression intra-thoracique est négatif, il n'existe que deux études qui s'intéressent à la collapsibilité de la VCI (cVCI) pour prédire la réponse au RV. Muller *et al* ont étudié la cVCI sur 40 malades en VS non standardisée (cVCI_{ns}) hospitalisés en soins intensifs ou en réanimation et présentant une insuffisance circulatoire aiguë. Une cVCI_{ns} supérieure à 40% permettait de prédire la réponse au RV avec une aire sous la courbe de 0,77 [0.60-0.88], une spécificité de 80% mais une sensibilité de seulement 70%. (29) En revanche, Delour *et al* ont montré, chez 27 patients de réanimation en VS qu'en

réalisant une inspiration profonde, la cVCI était corrélée à la variation de DC induite par le RV ($r^2=0.651$) et prédisait la réponse au RV avec une aire sous la courbe ROC de 0.89 (40). Ces résultats n'étaient pas retrouvés en ventilation non standardisée. Cependant, les résultats de cette étude sont peu reproductibles en l'absence de tout monitoring de l'effort inspiratoire, que ce soit par mesure des pressions respiratoires, de la course diaphragmatique ou de la circonférence de la cage thoracique.

V. Rôle de la manœuvre d'inspiration standardisée

Une des hypothèses expliquant la différence de résultats entre l'étude de Muller *et al* et celle de Delour *et al* est la réalisation d'une inspiration profonde. Les différents cycles respiratoires au cours de la VS sont variables chez un même patient, entraînant des variations des valeurs de l'indice qui peuvent fausser son interprétation. Par ailleurs, les variations des pressions intra-thoracique et intra-abdominale secondaires au déplacement inspiratoire du diaphragme ne sont possiblement pas suffisantes pour générer un signal en VS non standardisée (41).

L'objectif principal de notre étude est de tester l'hypothèse que la mesure de cVCI sensibilisée par une manœuvre d'inspiration standardisée (cVC1st) permettant de régulariser la respiration, de générer des dépressions inspiratoires prédéfinies et une course diaphragmatique de plus grande amplitude, pourrait être prédictive de la réponse au RV en situation d'insuffisance circulatoire aiguë chez des patients en VS atteints de sepsis.

MATERIELS ET METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, d'évaluation d'un test diagnostique non invasif. L'étude était menée du 1er décembre 2011 au 30 novembre 2013, dans deux services de réanimation de la région Nord-Pas-de-Calais: les unités de réanimation médicale, de surveillance continue et d'urgences de l'Hôpital Salengro du CHRU de Lille et les unités de réanimation polyvalente et de surveillance continue de l'Hôpital Jean Bernard du CH de Valenciennes.

II. Considérations éthiques

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest (numéro d'enregistrement 2011-A00990-41). Le consentement éclairé des patients était recueilli par oral et par écrit. Le promoteur de l'étude était le CHRU de Lille.

III. Patients

A. Critères d'inclusion

Étaient inclus dans l'étude les patients :

Âgé de plus de 18 ans

Assurés sociaux

En VS, sans assistance ventilatoire, ni intubation, ni trachéotomie.

Présentant un sepsis (42) avec au moins un signe clinique d'insuffisance circulatoire aigue parmi :

Tachycardie avec FC supérieure à 100 battements par minutes

Hypotension artérielle définie par une Pression Artérielle Systolique (PAS) inférieure à 90mmHg ou ayant chuté de plus de 40mmHg en moins d'une heure, ou pression artérielle diastolique (PAM) inférieure à 65 mmHg

Oligurie définie par un débit urinaire inférieur à 0.5ml/kg/heure pendant au moins une heure

Marbrures cutanées

Pour qui un test de RV était prescrit par le clinicien en charge du patient. La décision de réaliser un test de RV était indépendante de la participation à l'étude et reposait uniquement sur le médecin responsable du patient.

B. Critères d'exclusion

Étaient exclus de l'étude les patients :

Dont le test de référence (variations du VES avant et après RV) n'était pas mesurable en raison d'une échogénicité trans-thoracique médiocre (définie par un angle entre le tir doppler et le flux sanguin sous aortique supérieur à 20°, ou une enveloppe systolique de l'intégrale temps vitesse ne permettant pas une mesure fiable) ou d'une insuffisance aortique de haut grade (43)

Pour qui cVC1st n'était pas mesurable en raison d'une échogénicité trans-abdominale médiocre

Avec suspicion clinique de syndrome du compartiment abdominal aigu

Présentant un rythme cardiaque irrégulier défini par une fibrillation atriale ou des extrasystoles supérieures à 6 par minutes visibles sur le scope.

Présentant une défaillance ventriculaire gauche congestive aiguë au cours d'une ETT pré ou per protocole rendant le test de remplissage vasculaire dangereux (44).

En cours de grossesse

Refusant de participer à l'étude

IV. Mesures

Les mesures échocardiographiques étaient réalisées par des opérateurs entraînés détenteurs du niveau 3 ou du niveau 2, après un bref entraînement théorique et pratique (45).

A. Matériels de mesure

Les ETT étaient réalisées avec les échographes Vivid i et un Vivid S5 (General Electric, Solingen, Germany) pour le CH de Lille, et par un échographe Xario XG (Toshiba America Medical System INC, Tustin, USA) pour le CH de Valenciennes, tous deux munis d'une sonde d'échocardiographie transthoracique (2 MHz) et d'un câble ECG.

Les pressions intra-buccales étaient mesurées au moyen d'un micromanomètre portable MP101 (0 à \pm 1000 mmHg) (KIMO instrument, Montpon, France), connecté à un filtre antibactérien lui-même connecté à un embout buccal à usage unique associé correspondant au kit de rééducation respiratoire S183 (Teleflex Medical, Int'Air medical, Bourg-en-Bresse, France) (**Annexe 2**).

B. Mesure du test diagnostique

L'acquisition des images permettant de mesurer cVCI était réalisée au cours de cycles respiratoires non standardisés puis au cours de la manœuvre inspiratoire standardisée. Pour cela, le patient respirait à travers le matériel de standardisation de la respiration comme outil de mesure reflétant l'effort inspiratoire. L'objectif était d'obtenir des pressions intra-buccales entre -5 à -10 mmH₂O lors de l'inspiration, l'expiration étant passive.

Le patient réalisait 3 cycles respiratoires spontanés non standardisés, puis 3 cycles respiratoires au moyen du matériel de standardisation de l'effort inspiratoire, pendant lesquels était réalisé l'enregistrement échographique de la VCI. Les pressions respiratoires maximales et minimales générées au cours des cycles respiratoires étaient enregistrées par le micromanomètre et recueillies par l'opérateur.

La technique utilisée était un enregistrement de vidéos par voie sous-xiphoidienne en mode bidimensionnel et en coupe longitudinale. Les images étaient centrées sur la VCI, une grande attention était portée au maintien du plus grand diamètre de la VCI tout au long du cycle respiratoire, et la visualisation de l'abouchement de la veine sus-hépatique dans la VCI et de l'abouchement de la VCI dans l'OD était nécessaire afin d'assurer la qualité des images acquises.

Toutes les images étaient enregistrées numériquement par l'échographe. Le test diagnostique était secondairement analysé sur enregistrements anonymisés par un opérateur différent de celui mesurant le test de référence afin de respecter l'insu. La mesure des diamètres était réalisée à 15 à 20 mm en amont de l'abouchement de la veine sus-hépatique correspondant à 35 à 40 mm en amont de l'abouchement de la VCI dans l'OD (46). Au cours de chaque cycle respiratoire, les diamètres télé-inspiratoire (diVCI) et télé-expiratoire (deVCI) de la VCI étaient mesurés. La moyenne des valeurs de 3 cycles respiratoires consécutifs était utilisée pour le calcul de la variation respiratoire de la VCI qui est effectué de la manière suivante : $cVCI = (deVCI - diVCI) \times 100 / deVCI$ (**Annexe 3**).

C. Mesure du volume d'éjection systolique

L'acquisition des images permettant la mesure du VES était réalisée en VS non standardisée sans matériel de standardisation de l'effort inspiratoire. 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 en mode Doppler pulsé du flux sanguin sous aortique était réalisé en incidence apicale 5 cavités sur une durée d'au moins 15 cycles cardiaques consécutifs et au moins un cycle respiratoire.

Toutes les images étaient enregistrées numériquement par l'échographe. Les images permettant la mesure du VES étaient secondairement analysées sur enregistrements anonymisés par un opérateur différent de celui mesurant cVCI afin de respecter l'insu. Deux paramètres étaient nécessaires au calcul du VES ventriculaire gauche : la surface de la chambre de chasse ventriculaire gauche et l'intégrale temps-vitesse du flux sanguin systolique sous aortique (ITVssAo) selon la formule $VES = \text{surface de la chambre de chasse VG} * ITVssAo$ (47). La surface de la

chambre de chasse du VG 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. Le diamètre de la chambre de chasse était mesuré en début de protocole et la valeur était considérée comme constante pendant toute la durée de l'étude. La moyenne de 3 mesures était utilisée pour l'analyse statistique. En cas d'impossibilité de mesurer D, une valeur arbitraire de 20 mm était utilisée. La valeur de l'ITVssAo était obtenue en moyennant les mesures de 15 ITVssAo enregistrées au cours d'au moins un cycle respiratoire.

D. Autres mesures échocardiographiques

L'acquisition des images permettant la mesure des autres paramètres échocardiographiques était réalisée en VS non standardisée sans matériel de standardisation de l'effort inspiratoire. Un enregistrement échographique bidimensionnel en incidences parasternale grand axe et apicale 4 et 2 cavités était réalisé afin de mesurer les paramètres suivants : fraction d'éjection visuelle et par méthode de Simpson du ventricule gauche (VG), diamètres auriculaires et ventriculaires droits et gauches en coupes parasternales grand axe et 4 cavités, surface des oreillettes et des ventricules en coupe 4 cavités. Un enregistrement en mode Doppler pulsé du flux sanguin mitral en coupe 4 cavités ainsi que doppler tissulaire aux anneaux mitral et tricuspideen permettaient les mesures des ondes E et A des flux sanguins mitral et tricuspideen, du temps de décélération de l'onde E mitrale et des ondes E' et A' des anneaux mitral et tricuspideen. Le flux d'insuffisance tricuspideenne était mesuré en mode doppler continu. L'index systolique (IS) et le DC étaient calculés avant et après RV. Toutes les images étaient enregistrées numériquement par l'échographe. Les mesures étaient réalisées a posteriori sur enregistrements vidéos anonymisés.

Par ailleurs, la mesure de la descente diaphragmatique était également réalisée sur les vidéos des coupes sous-xiphoïdiennes acquises en mode bidimensionnel utilisées pour mesurer les diamètres des VCI. Le déplacement inspiratoire vertical du diaphragme était mesuré en calculant la différence entre la plus petite distance entre le diaphragme et le bord gauche de l'écran aux temps inspiratoire et expiratoire (**Annexe 4**).

V. Protocole

A. Inclusion des sujets

A l'entrée dans un des services concernés par l'étude, après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, tous les patients atteints de sepsis en VS et capables de donner un consentement libre et éclairé se voyaient proposer de participer à l'étude. Un des investigateurs leur délivrait une information écrite et orale sur les objectifs et le déroulement de l'étude (**Annexe 5**) et recueillait leur consentement écrit (**Annexe 6**).

B. Déroulement de l'étude

Pour chaque patient, les données suivantes étaient recueillies (**Annexe 7**): le sexe, la taille, le poids, les antécédents médicaux et chirurgicaux, la porte d'entrée du sepsis, la quantité et les solutés de remplissage vasculaire administrés lors des dernières 24 heures, la diurèse de la dernière heure et le score IGS2 (48).

Tout au long de l'étude, les patients étaient en position demi-assise entre 30 et 45°. Les paramètres hémodynamiques suivants étaient mesurés avant et après RV : la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD), moyenne (PAM) et pulsée (PP), les fréquences cardiaque (FC), respiratoire (FR) et l'administration d'amines vasopressives. Les images échocardiographiques et Doppler permettant de mesurer les variations de diamètre de la VCI avec et sans manœuvre d'inspiration standardisée, de VES ainsi que les autres paramètres échographiques étaient enregistrés avant et après RV.

Le test de remplissage vasculaire était réalisé en administrant 500 ml de soluté colloïde (gélofusine 4%, B.braun ou plasmion, Fresenius-Kabi, Louviers, France) sur une durée n'excédant pas 30 minutes. Le patient bénéficiait pendant le RV d'une surveillance clinique habituelle de soins intensifs: surveillance des constantes vitales par scope cardio-tensionnel, FR, saturation artérielle en oxygène, température, diurèse, perméabilité de la voie d'abord veineux, absence de diffusion et de douleur au site d'injection.

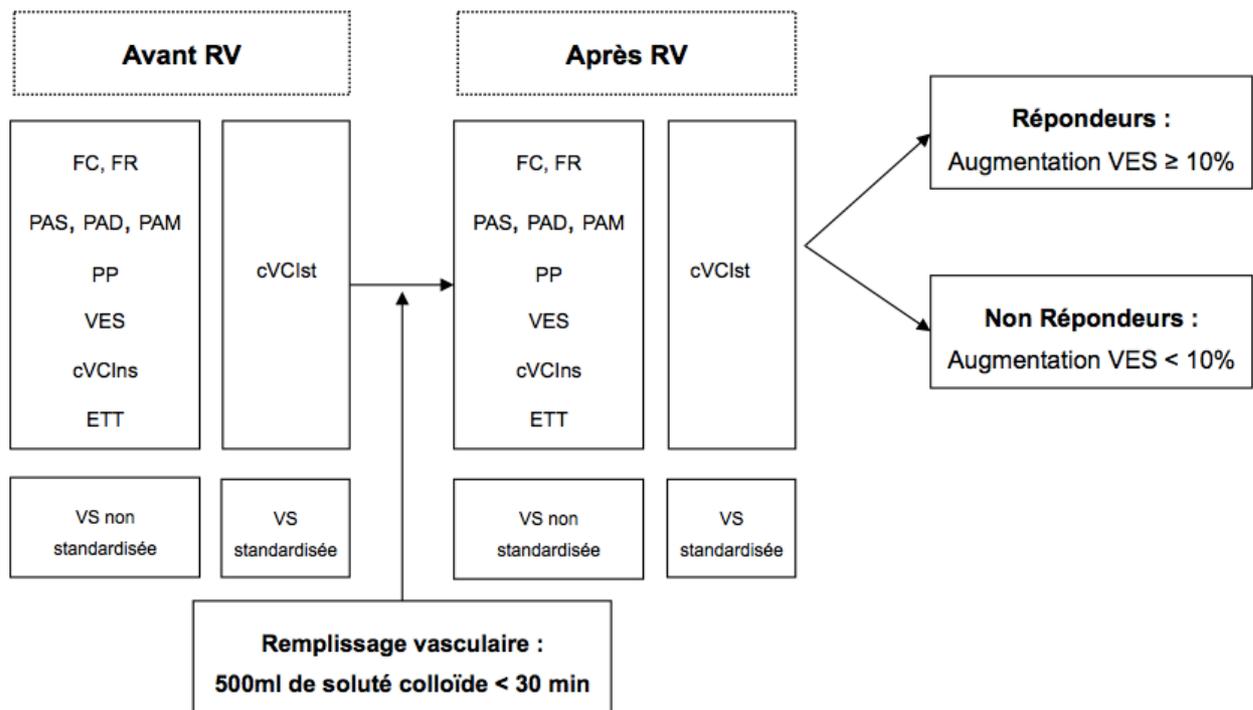


Figure 1. Déroulement du protocole. FC, Fréquence cardiaque ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, Pression artérielle diastolique ; PAM, Pression artérielle moyenne ; PP, Pression pulsée ; FR, Fréquence respiratoire ; VES, Volume d'éjection systolique ; cVCIns et cVCIsst, variations respiratoires de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée et standardisée ; ETT, mesures des autres paramètres d'échocardiographie standard ; VS, ventilation spontanée.

VI. Analyses statistiques

Le test de référence est le test de RV avec mesure du VES ventriculaire gauche en ETT avant et après le RV.

A. Calcul a priori du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de patients nécessaires était calculé à l'aide de la méthode définie par Rick Zepp basée sur l'article de Hanley JA and McNeil B J, The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve, Radiology, 143, 29-36, 1982. Les patients répondeurs au RV étaient définis par une

augmentation supérieure ou égale à 10% de leur VES induite par le RV. Ce seuil était retenu car il est cliniquement pertinent et correspond à plus de deux fois la variabilité intra-observateur de la mesure du VES calculée dans cette étude ainsi que dans deux études précédentes (27) (33)

Le pourcentage de patients répondeurs estimé a priori était de 40%. La valeur minimale théorique de l'aire sous la courbe ROC (AUC) estimée a priori pour cVC1st était de 0.85 [0,7 – 100]. Nous avons admis qu'une AUC inférieure à 0,7 correspondait à un pouvoir diagnostique insuffisant. En considérant un risque de première espèce de 0,05 et un test unilatéral, il fallait 90 sujets pour obtenir une puissance de 90%. Cent patients étaient inclus, pour tenir compte d'un taux de 10% d'exclusion au cours de l'étude.

B. Méthodes d'analyse

B.1. Analyse descriptive

Les variables qualitatives étaient décrites sous forme de fréquence et pourcentage. Les comparaisons de fréquences étaient réalisées au moyen d'un test exact de Fischer. 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 \pm écart type si leurs distributions étaient normales et par leurs médianes [25ème – 75ème percentiles] sinon. Les comparaisons de moyennes étaient réalisées par un test t de Student pour variables appariées pour les comparaisons avant et après RV, un test t de Student pour variables indépendantes pour les comparaisons entre répondeurs et non répondeurs si la distribution des variables était normale. Un test de Wilcoxon pour variables appariées était utilisé sinon. Pour chaque analyse, les différences étaient considérées comme significatives pour un risque $\alpha \leq 0,05$.

B.2. Analyse de l'objectif principal

L'analyse de l'objectif principal (pouvoir prédictif de cVC1st) correspondait à un test unilatéral au risque 5% où H_0 l'hypothèse nulle est $AUC < 0,70$ et H_1 l'hypothèse alternative est $AUC > 0,70$, en estimant que le paramètre cVC1st sera cliniquement pertinent si l'IC à 95% est supérieur à 0,70(49). Le seuil optimal était déterminé par maximisation de l'indice de Youden (Sensibilité+spécificité-1). Pour ce

seuil, les paramètres suivants étaient calculés : sensibilité \pm IC 95%, spécificité \pm IC 95%, valeurs prédictives positive et négative, rapports de vraisemblance positif et négatif.

B.3. Analyses complémentaires

La même méthode était employée pour évaluer le pouvoir prédictif de cVCInS et des autres paramètres hémodynamiques : FC, PAS, PP, IS.

B.3. Logiciels utilisés

Les données brutes étaient recueillies dans le cahier d'observation puis étaient saisies dans une base de données 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 22.0 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

Les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel SPSS version 22 (IBM SPSS statistics). Les représentations graphiques étaient réalisées avec les logiciels SPSS version 22 et GraphPad 6 (GraphPad Software Inc. La Jolla, USA).

RESULTATS

Parmi les 10672 patients hospitalisés en Réanimation et en Surveillance Continue du 01/11/2011 au 01/01/2014 (6730 en réanimation au CHRU de Lille et 3942 au CH de Valenciennes), 112 patients ont été proposés à l'inclusion dans notre étude. Sur ces 112 patients, 10 patients (9%) ont été exclus en raison d'une ITVssAo non mesurable, 8 patients (7%) en raison de cVCI non mesurables, 2 patients (2%) avaient des signes échographiques d'insuffisance cardiaque gauche aigue congestive et 2 patients (2%) ont souhaité interrompre le protocole avant la fin de l'examen. Aucun événement indésirable n'a été constaté sur l'ensemble des inclusions.

I. Caractéristiques cliniques des groupes répondeur et non répondeur

Au total, 90 patients, 58 hommes et 32 femmes, d'âge moyen de 55 +/- 17 années ont été inclus. Cinquante patients (55%) étaient répondeurs au RV. Les caractéristiques cliniques générales des deux groupes à l'inclusion étaient similaires et sont synthétisées dans le **Tableau I**. Tous les patients présentaient un sepsis. Les infections les plus fréquentes étaient pulmonaires (n=51 ; 57%), peau et tissus mous (n=13; 14%), digestives, (n=12 ; 13%) des voies urinaires (n=9; 10%) ou liées aux cathéters (n=5 ; 6%). Le score IGS2 moyen était de 31 +/- 14.

Le RV était le plus souvent motivé par la présence d'une tachycardie (n=59 ; 66%), d'une hypotension artérielle (n=38 ; 42%), d'une oligurie (n=35 ; 39%) et de marbrures (n=23 ; 26%). Le RV des 24 heures précédant l'inclusion était de 1000mL [0–2000mL]. Quatorze patients (16%) bénéficiaient de l'administration de noradrénaline à des doses ne dépassant pas 1 mg/h. La diurèse de la dernière heure était de 50 [19 ; 100] ml.

Tableau I. Caractéristiques cliniques des patients.

	Non répondeurs (n = 40)	Répondeurs (n = 50)	p
Age (années)	58 ± 17	53 ± 18	0.23
Sexe (F/H)	18 (45) / 22 (55)	14 (28) / 36 (72)	0.09
Taille (cm)	170 ± 7	172 ± 8	0.14
Poids (Kg)	70 [62 ; 80]	78 [64 ; 87]	0.26
SC (m ²)	1.84 ± 0.18	1.9 ± 0.2	0.17
IMC (Kg/m ²)	24 [22 ; 29]	25 [23 ; 28]	0.41
Antécédents			
Hypertension artérielle	10 (25)	13 (26)	0.91
Insuffisance cardiaque gauche	3 (8)	3 (6)	1.00
Insuffisance cardiaque droite	0 (0)	0 (0)	-
BPCO	6 (15)	8 (16)	0.90
HTAP ou HTP	2 (5)	0 (0)	-
Embolie pulmonaire	1 (3)	2 (4)	-
AOMI	3 (8)	4 (8)	-
Sepsis			
Pulmonaire	23 (58)	28 (56)	0.89
Urinaire	3 (8)	6 (12)	0.73
Digestif	5 (13)	7 (14)	0.84
Peau et tissus mous	7 (18)	6 (12)	0.46
Cathéter	2 (5)	3 (6)	-
Gravité et traitements			
IGS2	32 ± 15	30 ± 14	0.63
Noradrénaline	9 (23)	5 (10)	0.10
Remplissage des dernières 24h (ml)	1000 [0 ; 2500]	1000 [0 ; 1700]	0.68
Diurèse de la dernière heure (ml)	44 [15 ; 80]	60 [20 ; 100]	0.21
Hypoperfusion tissulaire			
Hypotension artérielle	19 (48)	19 (38)	0.36
Tachycardie	25 (63)	34 (68)	0.58
Oligurie	14 (35)	21 (42)	0.50
Marbrures	14 (35)	9 (18)	0.07

Variables exprimées en fréquence (%), en moyenne ± écart-type ou en médiane (interquartile). IGS 2, indice de gravité simplifié 2 ; BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire ; HTP, Hypertension pulmonaire ; AOMI, artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

II. Caractéristiques hémodynamiques des groupes répondeur et non répondeur

Les caractéristiques hémodynamiques générales des patients avant RV sont présentées dans le tableau II. La fraction d'éjection moyenne du VG avant remplissage était de 61 +/- 11% (médiane 60 +/- 14). Les variabilités moyennes intra et inter observateurs pour la mesure de l'ITVssAo étaient respectivement de 3,1 +/- 1,1% et 6,7 +/- 2,6%. Le RV entraînait une augmentation du VES de 15,2 +/- 17% dans l'échantillon total. Le VES se modifiait de -0,24 +/- 5,5% chez les non répondeurs et de 28 +/- 12% chez les répondeurs ($p < 0,0001$).

Les variabilités intra et inter-observateurs de la mesure de cVC1st étaient respectivement de 8,8 +/- 4,4% et 9,5 +/- 7,6%. L'IS, les deVCIns, diVCIns, deVC1st et diVC1st étaient significativement plus petits chez les répondeurs que chez les non répondeurs avant RV alors que les cVCIns et cVC1st étaient significativement plus grands. Les PAS, PP et FC étaient similaires entre les deux groupes avant RV.

Les paramètres échocardiographiques usuels chez les répondeurs et chez les non répondeurs avant RV sont décrits en **annexe 8**.

Tableau II. Paramètres hémodynamiques avant remplissage vasculaire.

	Non répondeurs (n = 40)	Répondeurs (n = 50)	p
cVC1st (%)	18.0 [9.4 ; 34.3]	55.1 [48.9 ; 70.5]	<0.0001
cVC1ns (%)	13.8 [6.5 ; 23.1]	46.6 [31.0 ; 61.2]	<0.0001
deVC1st (mm)	20.6 [17.3 ; 23.2]	16.1 [12.9 ; 19.1]	0.003
deVC1ns (mm)	21.2 [16.5 ; 23.5]	15.8 [12.2 ; 19.7]	0.0002
diVC1st (mm)	16.9 [11.1 ; 19.4]	7.3 [4.1 ; 9.0]	<0.0001
diVC1ns (mm)	18.0 [13.5 ; 21.0]	8.6 [6.0 ; 13.0]	<0.0001
IS (ml/m²)	32.9 ± 9.1	29.2 ± 7.8	0.041
PAS (mmHg)	106.0 [89.0 ; 122.0]	107.5 [93.0 ; 124.0]	0.34
PP (mmHg)	51.0 [35.3 ; 56.8]	49.5 [43.8 ; 62.5]	0,052
FC (/min)	101.3 ± 19.2	103.5 ± 20.9	0.60

Variables exprimées en moyenne ± écart-type ou en médiane (interquartile). cVC1st et cVC1ns, indice de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; deVC1st et deVC1ns, diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; diVC1st et diVC1ns, diamètre inspiratoire de la VCI en ventilation standardisée et non standardisée ; IS, index systolique ; PAS, pression artérielle systolique ; PP, pression pulsée ; FC, fréquence cardiaque.

III. Caractéristiques ventilatoires des groupes répondeurs et non répondeurs

Les caractéristiques ventilatoires des patients sont présentées dans le tableau III. La fréquence respiratoire ainsi que les pressions respiratoires maximales et minimales générées avec et sans manœuvre de standardisation étaient similaires entre les répondeurs et les non répondeurs, la médiane des pressions générées en inspiration étaient de -6 mmH₂O [-8 ; -4] en ventilation standardisée alors qu'elles n'étaient que de -1 mmH₂O [-1.0 ; 0.0] en ventilation non standardisée.

L'abaissement du diaphragme était également comparable entre les patients répondeurs et les non répondeurs. Cet abaissement était significativement supérieur au cours de la ventilation standardisée (22 +/- 9 mm vs 14 +/- 6 mm ; p < 0,0001).

Tableau III. Paramètres ventilatoires avant remplissage vasculaire.

	Non répondeurs (n = 40)	Répondeurs (n = 50)	P
FR (/min)	22.0 [19.5 ; 26.0]	23.0 [20.0 ; 26.0]	0.47
Pression inspiratoire minimale des VAS en ventilation standardisée (mmH ₂ O)	-5.0 [-7.0 ; -4.0]	-6.0 [-8.0 ; -4.0]	0.47
Pressions expiratoire maximale des VAS en ventilation standardisée (mmH ₂ O)	1.0 [1.0 ; 2.0]	1.0 [1.0 ; 1.0]	0.24
Abaissement inspiratoire du diaphragme en ventilation standardisée (mm)	2.1 [1.4 ; 2.5]	2.1 [1.5 ; 2.5]	0.68
Pression inspiratoire minimale des VAS en ventilation non standardisée (mmH ₂ O)	-1.0 [-1.0 ; 0.0]	-1.0 [-1.0 ; 0.0]	0.85
Pressions expiratoire maximale des VAS en ventilation non standardisée (mmH ₂ O)	0.5 [0.0 ; 1.0]	1.0 [0.0 ; 1.0]	0.87
Abaissement inspiratoire du diaphragme en ventilation non standardisée (mm)	1.2 [0.9 ; 1.5]	1.3 [0.9 ; 1.9]	0.38

Variables exprimées en médiane (interquartile). FR, fréquence respiratoire.

IV. Valeurs diagnostiques des variations de diamètre de la VCI

Les valeurs diagnostiques des différents paramètres hémodynamiques sont présentées dans le tableau IV. Chez les patients en ventilation standardisée, un cVC1st supérieur à 47,5% prédit la réponse au RV avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 90%. La valeur prédictive positive (VPP) est de 89% et la valeur prédictive négative (VPN) de 85%. Le rapport de vraisemblance positif est de 8,4 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,18. L'aire sous la courbe ROC est de 0,89 [0,82 ; 0,97]. Par ailleurs, un diVC1st inférieur à 9,8 mm prédit la réponse au RV avec

une sensibilité de 82% et une spécificité de 80%. La VPP est de 80% et la VPN de 82%. Le rapport de vraisemblance positif est de 4,1 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,23. L'aire sous la courbe ROC est de 0,84 [0,75 ; 0,93] (Figures 2A et 2B).

Chez les patients en ventilation non standardisée, un cVCIn supérieur à 31% prédit la réponse au RV avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 88%. L'aire sous la courbe ROC est de 0,82 [0,73 ; 0,91]. La VPP est de 86% et la VPN de 79%. Le rapport de vraisemblance positif est de 6,3 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,27. Un diVCIn inférieur à 13,1 mm prédit la réponse au RV avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 80%. La VPP est de 80% et la VPN de 78%. Le rapport de vraisemblance positif est de 3,9 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,28. L'aire sous la courbe ROC est de 0,81 [0,71 ; 0,90]] (Figures 2A et 2B).

Les valeurs individuelles des diamètres (Figure 3A) et des variations respiratoires des diamètres (figure 3B) de la VCI chez les répondeurs et chez les non répondeurs au RV sont présentées dans la figure 3.

Il existe une corrélation linéaire entre la variation de VES induite par le RV et cVCIn (r= 0,651 ; p<0.0001), cVCIn (r= 0,510 ; p<0.0001) (Figures 4A et 4B), diVCIn (r= -0,585 ; p<0.0001), diVCIn (r= -0,530 ; p<0.0001) (Figures 5A et 5B) ainsi qu'avec deVCIn (r= -0,351 ; p=0.0007) et deVCIn (r= -0,423 ; p<0.0001).

Tableau IV. Valeur diagnostique des paramètres hémodynamiques pour prédire la réponse au remplissage vasculaire.

Paramètres	AUC ROC [IC 95%]	Seuil avant remplissage	Se [IC 95%]	Sp [IC 95%]
cVClst (%)	0.89 [0.82 ; 0.97]	> 47.5*	0.84 [0.71 ; 0.93]	0.90 [0.76 ; 0.97]
		> 38.6	0.90	
		> 47.5		0.90
cVCIns (%)	0.82 [0.73 ; 0.91]	> 31.0*	0.76 [0.62 ; 0.87]	0.88 [0.73 ; 0.96]
		> 13.0	0.90	
		> 41.0		0.90
deVClst (mm)	0.68 [0.57 ; 0.80]	< 19.1*	0.76 [0.62 ; 0.87]	0.68 [0.51 ; 0.81]
		< 24.1	0.90	
		< 12.0		0.90
deVCIns (mm)	0.73 [0.62 ; 0.84]	< 20.0*	0.78 [0.64 ; 0.88]	0.65 [0.48 ; 0.79]
		< 22.1	0.90	
		< 13.3		0.90
diVClst (mm)	0.84 [0.75 ; 0.93]	< 9.8*	0.82 [0.69 ; 0.91]	0.80 [0.64 ; 0.91]
		< 13.1	0.90	
		< 6.5		0.90
diVCIns (mm)	0.81 [0.71 ; 0.90]	< 13.1*	0.78 [0.64 ; 0.88]	0.80 [0.64 ; 0.91]
		< 18.9	0.90	
		< 8.0		0.90
IS (ml/m²)	0.61 [0.50 ; 0.73]	< 29.7*	0.54 [0.40 ; 0.68]	0.65 [0.48 ; 0.79]
		< 36.7	0.90	
		< 21.5		0.90

*cVClst et cVCIns, indice de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; deVClst et deVCIns, diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; diVClst et diVCIns, diamètre inspiratoire de la VCI en ventilation standardisée et non standardisée ; IS, index systolique ; PAS, pression artérielle systolique ; FC, fréquence cardiaque. * valeurs du seuil optimal pour prédire la réponse au remplissage vasculaire*

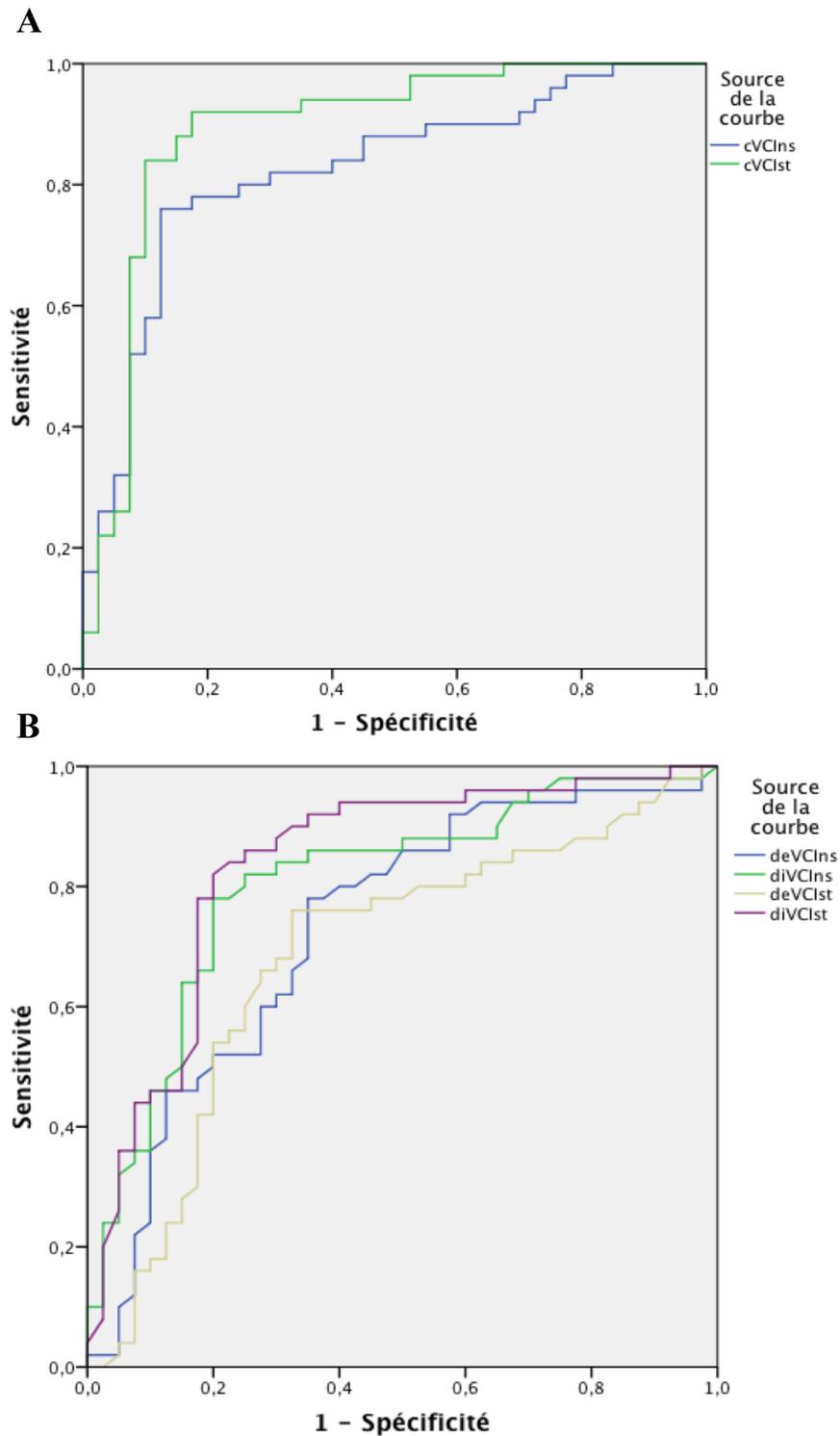
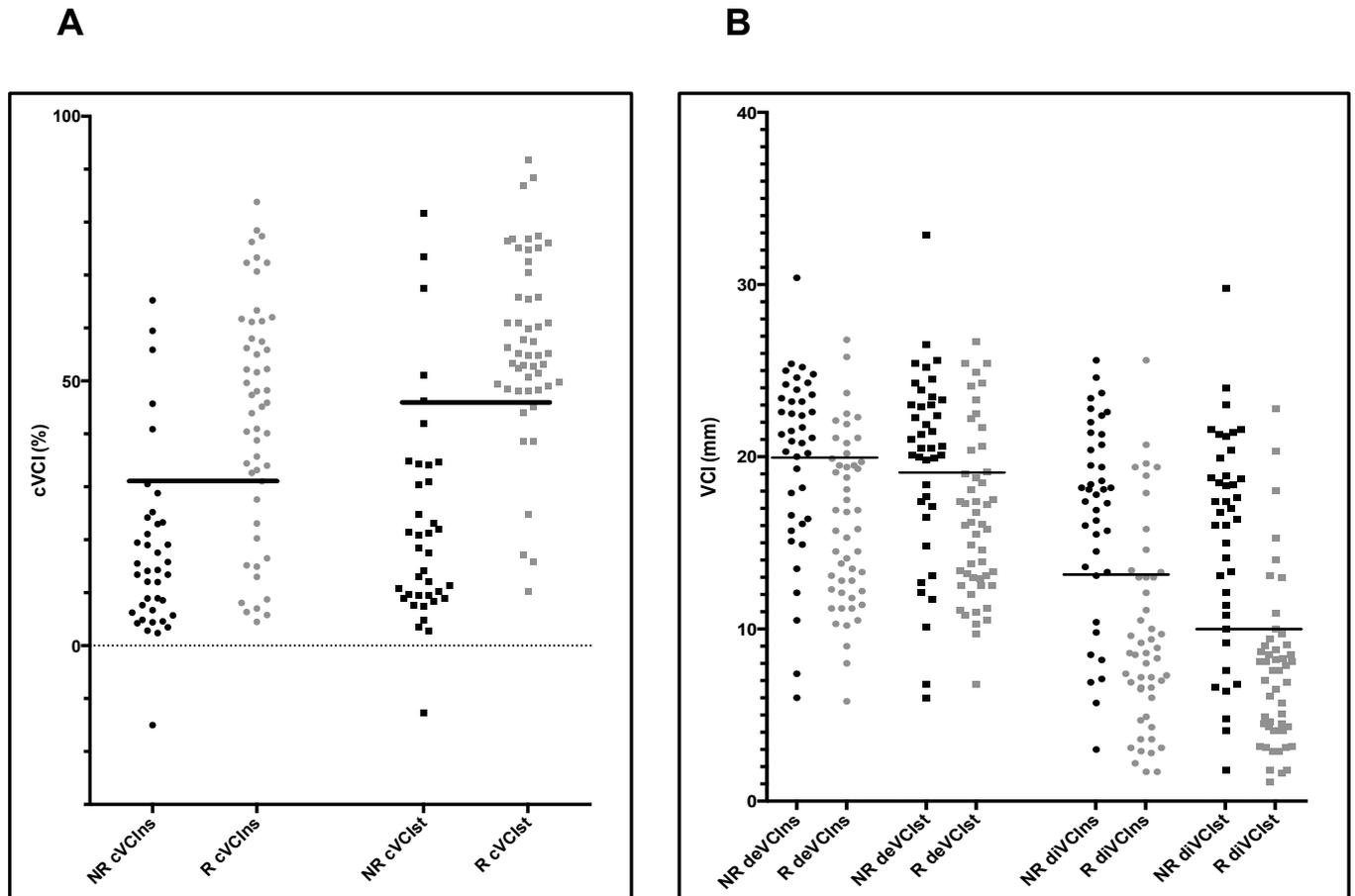


Figure 2. Courbes ROC des paramètres hémodynamiques testés pour prédire la réponse au RV.

cVCIst et cVCIns, indice de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; deVCIst et deVCIns, diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; diVCIst et diVCIns, diamètre inspiratoire de la VCI en ventilation standardisée et non standardisée



Figures 3. Valeurs individuelles des diamètres (A) et des variations respiratoires des diamètres (B) de la VCI chez les répondeurs et chez les non répondeurs au RV

cVCIst et cVCIins, indice de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; deVCIst et deVCIins, diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; diVCIst et diVCIins, diamètre inspiratoire de la VCI en ventilation standardisée et non standardisée

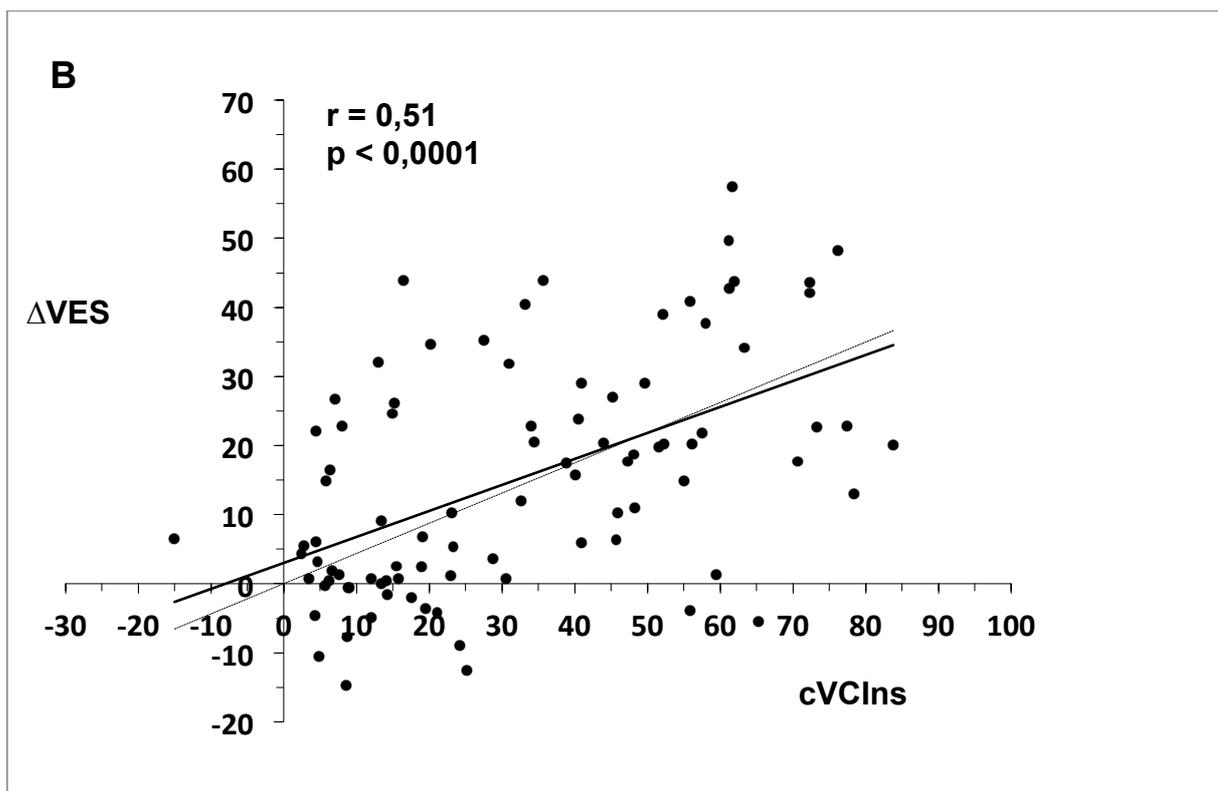
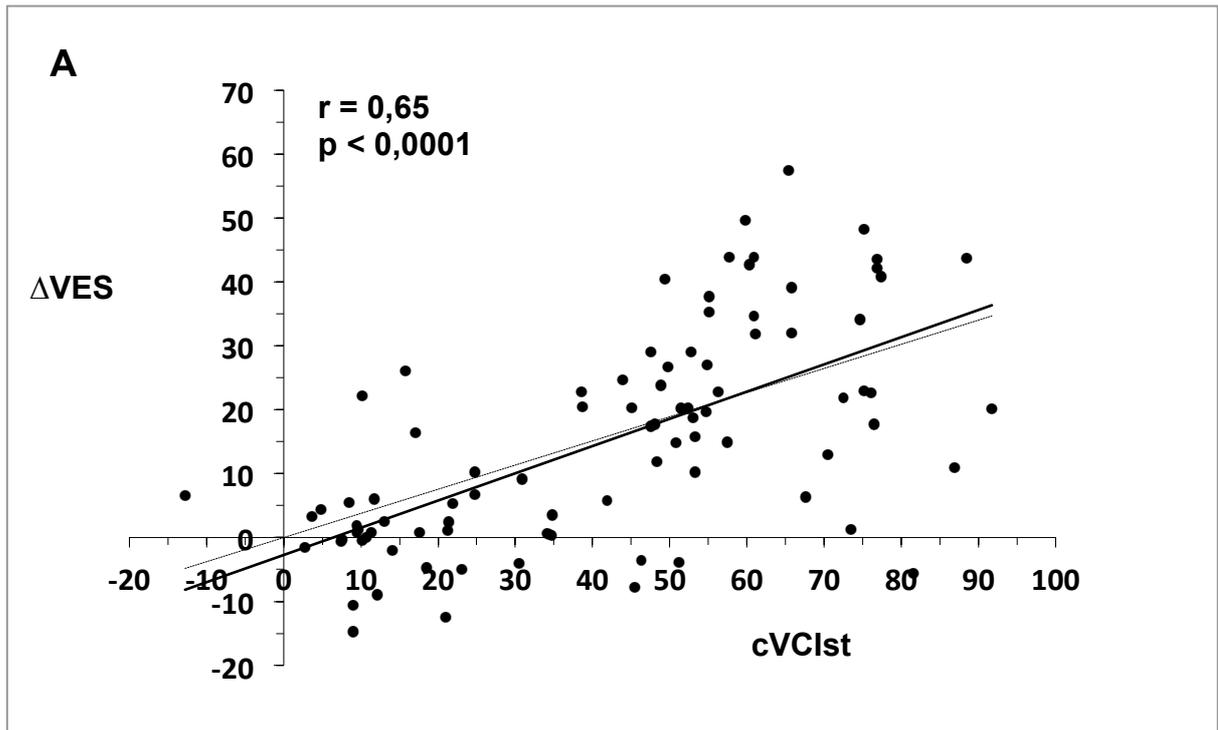


Figure 4. Corrélation entre ΔVES et cVC1st (A) et cVCIns (B)

ΔVES : variation du volume d'éjection systolique induites par le RV

r : coefficient de corrélation de Spearman

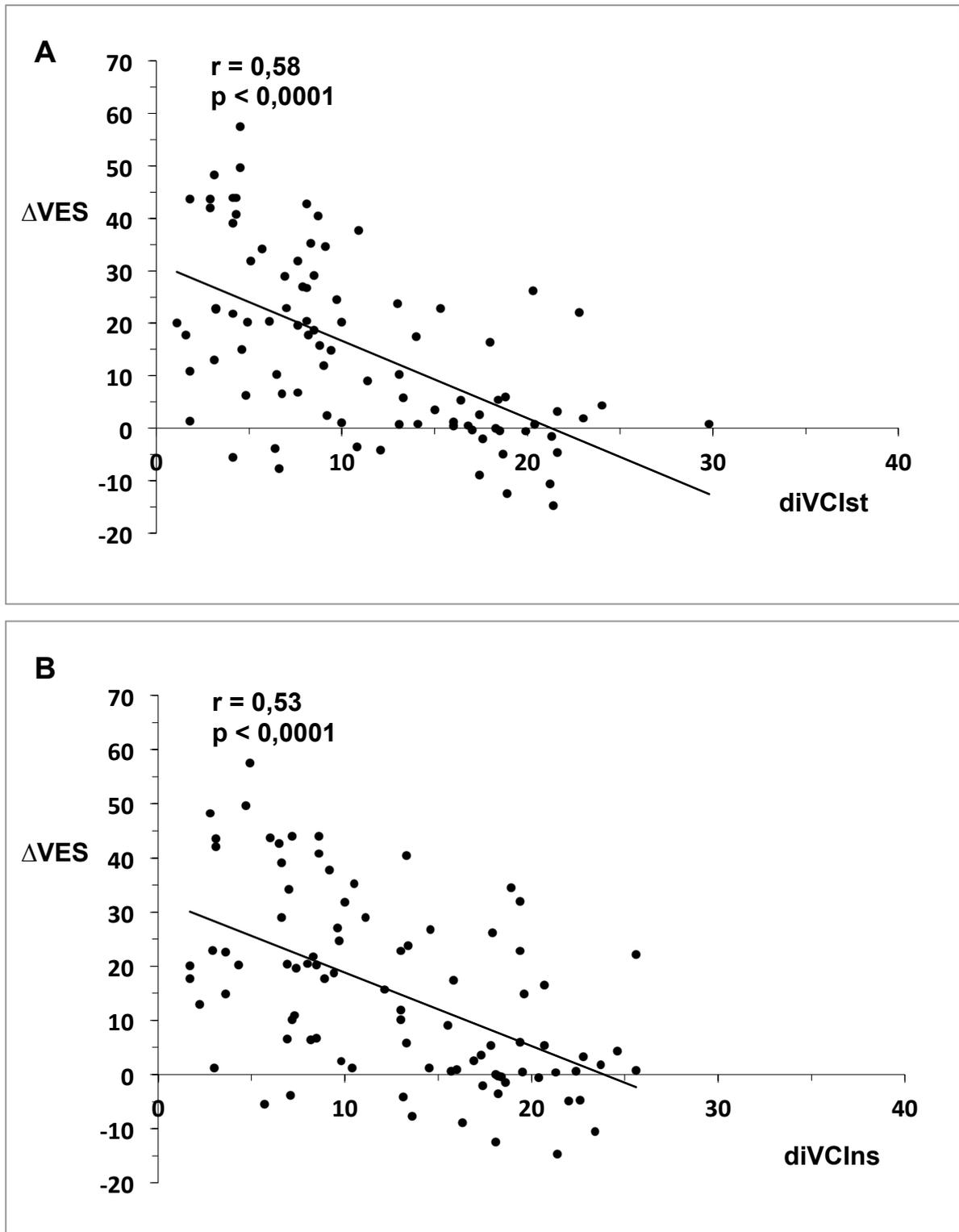


Figure 5. Corrélation entre ΔVES et diVC1st (A) et diVC1ns (B)

ΔVES : variations du volume d'éjection systolique induites par le RV

r : coefficient de corrélation de Spearman

V. Variations hémodynamiques induites par le RV

Le RV induisait une augmentation significativement supérieure de la PAS, de la PP et de l'IS chez les répondeurs par rapport aux non répondeurs. Les cVC1st et cVC1ns diminuaient de manière plus importante chez les répondeurs ($p > 0,001$). Il existait une augmentation de deVC1st, deVC1ns, diVC1st et diVC1ns après RV, qui était similaire entre les groupes. (Tableau V)

Tableau V. Variations des paramètres hémodynamiques induites par le remplissage vasculaire.

	Non répondeurs (n = 40)	Répondeurs (n = 50)	p
cVC1st (%)	-7.4 ± 2.9	-22.1 ± 2.7	0.0005
cVC1ns (%)	-4,44 ± 2.1	-17.53 ± 2.5	0.0003
deVC1st (mm)	2.2 ± 0.5	2.0 ± 0.7	0.36
deVC1ns (mm)	2.7 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.38
diVC1st (mm)	3.1 ± 0.6	4.6 ± 0.6	0.09
diVC1ns (mm)	2.9 ± 0.6	3.8 ± 0.7	0.36
IS (ml/m ²)	0.01 ± 0.3	7.6 ± 0.4	<0.0001
PAS (mmHg)	2.3 ± 1.2	12.1 ± 1.9	<0.0001
PP (mmHg)	0,1 +/- 1,2	9,2 +/- 2	0.0008
FC (/min)	-1.7 ± 0.7	-1 ± 0.9	0.49

Variables exprimées en moyenne de la différence de valeurs absolues après moins avant ± erreur standard. cVC1st et cVC1ns, indice de collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; deVC1st et deVC1ns, diamètre expiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée et non standardisée ; diVC1st et diVC1ns, diamètre inspiratoire de la VCI en ventilation standardisée et non standardisée ; IS, index systolique ; PAS, pression artérielle systolique ; FC, fréquence cardiaque

DISCUSSION

D'après les résultats de cette étude, cVCIst prédit de façon très fiable la réponse au RV avec une aire sous la courbe ROC de 0.89 [0.82 ; 0.97] chez les patients en VS et en rythme cardiaque régulier atteints de sepsis. L'utilisation d'indices prédictifs de la réponse au RV reste indispensable chez ces patients car comme décrit auparavant (6), seuls 55% de nos patients étaient répondeurs au RV prescrit sur des critères cliniques. A notre connaissance, il s'agit de la première étude où la standardisation de la ventilation était monitorée pour étudier les variations de la VCI comme indice prédictif de la réponse au RV chez des patients en VS. Les résultats des études antérieures s'intéressant à la cVCI en VS retrouvaient essentiellement un manque de sensibilité de l'indice pour prédire la précharge-dépendance (29, 50). Le fait que nous ayons demandé aux patients d'inspirer profondément et surtout, contrairement aux études précédentes, le fait de chercher à standardiser cette dépression inspiratoire permettrait d'expliquer la qualité des résultats obtenus.

I. Physiopathologie de la collapsibilité de la VCI

A. Le diamètre de la VCI dépend de sa pression transmurale

La VCI est un vaisseau compliant dont le diamètre dépend à la fois de la pression intra-abdominale (P_{AB}) s'exerçant sur ses parois qui tend à l'écraser, de sa pression intra-luminale (P_{IL}) correspondant à la pression régnant à l'intérieur du vaisseau qui le maintient ouvert, et du tonus de la paroi vasculaire. Si on s'affranchit de ce dernier paramètre, la résultante des deux pressions sur le diamètre du vaisseau est représentée par la pression transmurale (PTM) calculée comme la différence entre la P_{IL} et la P_{AB} :

$$PTM = P_{IL} - P_{AB}.$$

Donc, à P_{AB} constante, toute variation de P_{IL} entraîne des variations de PTM. Or, à compliance constante, toute variation de pression s'accompagne d'une variation équivalente de volume selon la formule :

$\Delta P = C \times \Delta V$ où P est la pression, V le volume et C la compliance.

Ainsi, une augmentation de volume sanguin dans la VCI s'accompagne d'une hausse de P_{IL} et de PTM, reflétée par une augmentation du diamètre du vaisseau **(Annexe 9)**.

La variation de volume sanguin dans la VCI est dépendante du débit de sang entrant (Q_e) issu des réseaux veineux splanchnique et des membres inférieurs, et du débit de sang sortant (Q_s) assimilé au DC droit selon la fonction :

$$\Delta V = \int (Q_e - Q_s) d(T)$$

Où V est le volume sanguin et T le temps.

Ainsi, toute variation de Q_e ou Q_s entrainera des variations de volume intravasculaire (38) qui modifieront à P_{AB} constante la PTM et donc le diamètre de la VCI.

B. Analyse des variations inspiratoires du diamètre de la VCI

Les diamètres inspiratoires de la VCI sont significativement diminués dans le groupe répondeur par rapport au groupe non répondeur. A l'inspiration, la P_{AB} augmente. Bien que nous ne l'ayons pas monitorée, nous l'avons estimée par la mesure des courses diaphragmatiques inspiratoires qui étaient similaires entre les deux groupes. Comme $PTM = P_{IL} - P_{AB}$, les différences de diamètre inspiratoire entre les deux groupes sont liées à une différence de pression intravasculaire. Cette différence provient de variations du volume sanguin dans la VCI au niveau de la zone d'échantillonnage secondaires à des différences inspiratoires de Q_e et Q_s entre patients répondeurs et non répondeurs **(Annexe 10)**

B.1. Débit sortant de la VCI

Le Q_s de la VCI, équivalent au DC droit, est soumis à des variations inspiratoires qui diffèrent selon que le patient est répondeur ou non. Au cours de l'inspiration, la pression intra-thoracique (P_{IT}) diminue. Cela entraîne une augmentation de la PTM de l'OD définie comme la différence entre la P_{IL} de l'OD et la P_{IT} . La PTM de l'OD représentant la pression de distension de cette cavité reflète la précharge du cœur droit (51) **(Annexe 11)**. L'inspiration entraîne donc une

augmentation de la précharge cardiaque, surtout pour le cœur droit qui est bien plus compliant que le cœur gauche (52). Chez les patients répondeurs, l'inspiration entraîne alors une majoration du DC droit. En revanche chez les non répondeurs, le DC reste inchangé (53, 54, 55, 69).

A l'inspiration, le Q_s de la VCI augmente donc chez les répondeurs alors qu'il reste stable chez les non répondeurs.

B.2. Débit entrant dans la VCI

Le Q_e correspond au retour veineux provenant du compartiment veineux intra-abdominal et des membres inférieurs. Selon les constatations effectuées au cours d'études hémodynamiques réalisées à la fois chez l'homme et chez l'animal, Q_e varie en fonction de la volémie du patient. Chez les sujets hypervolémiques, on constate une augmentation constante du Q_e tout au long de l'inspiration. En revanche, chez les sujets hypovolémiques, après une brève augmentation proto-inspiratoire, le Q_e reste stable ou diminue (**Annexe 12**) (56, 57). La raison de ces différences est qu'en cas d'hypervolémie, le réseau veineux splanchnique fonctionne comme une capacitance dotée d'un grand volume sanguin non contraint. Lors de la contraction inspiratoire du diaphragme, l'augmentation de P_{AB} exerce un effet piston permettant la chasse du sang vers la VCI en l'absence de collapsus du réseau veineux intra-abdominal en réplétion (58, 59). Parallèlement, il n'y a pas d'interruption du retour veineux provenant des membres inférieurs malgré l'augmentation de P_{AB} car d'une part, l'important volume intravasculaire abdominal empêche le collapsus veineux à ce niveau et d'autre part, la pression du réseau veineux d'amont peu compliant du sujet hypervolémique (38) est élevée (58). En revanche, chez le sujet euvoémique ou hypovolémique le compartiment veineux abdominal fonctionne à l'inspiration comme une résistance liée à la survenue d'un collapsus veineux au cours de l'augmentation inspiratoire de P_{AB} , entraînant rapidement une baisse de Q_e (58). A cela s'associe pour la même raison une diminution inspiratoire du retour veineux des membres inférieurs (41).

Q_e augmente donc pendant toute l'inspiration chez les patients hypervolémiques, souvent assimilables aux non répondeurs, alors qu'il reste stable ou diminue chez les patients eu- ou hypovolémiques assimilables aux répondeurs.

B.3. Différence de variations de diVCI entre répondeurs et non-répondeurs.

A l'inspiration chez les patients répondeurs, Q_e diminue ou reste stable alors que Q_s augmente. La variation de volume dans la VCI définie par la fonction $\Delta V = \int (Q_e - Q_s) dt$ sera alors négative s'accompagnant d'une diminution de la P_{IL} . Chez les patients non répondeurs, Q_e augmente alors que Q_s reste stable à l'inspiration, entraînant cette fois une variation positive de volume et de P_{IL} .

Etant donné que :

$$PTM = P_{IL} - P_{AB}$$

à P_{AB} identique, la variation inspiratoire de la PTM liée à la variation de P_{IL} est négative chez les répondeurs mais positive chez les non répondeurs, entraînant une diminution de diamètre de la VCI chez les premiers plus importante que chez les seconds.

II. Analyse de cVCI en ventilation standardisée comme indice prédictif de la réponse au RV

A. Performances de cVCIst et cVCIins

Bodson *et al* justifiaient les résultats négatifs des précédentes études sur cVCIins chez les patients en VS par le nombre de facteurs influençant celui-ci. (60). Dans notre étude, en contrôlant le niveau de dépression inspiratoire, nous avons probablement standardisé les variations de pressions intra-thoracique et intra-abdominale.

Par ailleurs, notre manœuvre de standardisation respiratoire a permis d'augmenter de manière significative la dépression thoracique et la descente diaphragmatique inspiratoire des patients. On peut donc supposer que cette manœuvre amplifie les variations de Q_e et Q_s . En effet l'augmentation en VS standardisée de la dépression intra-thoracique, en majorant la PTM du cœur droit, augmente le DC droit et donc Q_s en cas de précharge dépendance. Si le patient

n'est pas précharge-dépendant, aucune variation n'est observée. De la même manière, l'augmentation de P_{AB} générée par la descente du diaphragme augmente l'effet piston sur la VCI en cas d'hypervolémie et majore Q_e . En cas d'eu- ou d'hypovolémie, l'augmentation de la P_{AB} constitue un obstacle au retour veineux dans la VCI et Q_e diminue. Le contrôle de ces variations par la manœuvre respiratoire standardisée expliquerait le gain de sensibilité de $cVCIs$ lié à la diminution du nombre de faux négatifs par rapport à $cVCIns$ et plus généralement aux précédents travaux sur la VCI en VS non standardisée.

Contrairement aux études précédentes, nous avons pu également montrer une performance diagnostique correcte de $cVCIns$ avec une aire sous la courbe ROC mesurée à 0,82 [0,73 – 0,91]. En effet, Muller et d'autres équipes concluaient que $cVCI$ ne permettait pas de prédire la précharge-dépendance (29, 61, 62) et recommandaient une grande prudence dans l'utilisation de $cVCIns$ car cet indice manquait de sensibilité. Il existait cependant une différence significative entre les $cVCI$ des patients répondeurs (64% [28-100]) et celles des patients non répondeurs (19% [5-35]) ($p < 0.01$) et l'aire sous la courbe ROC de leur $cVCIns$ était de 0,77 [0,60 – 0,88]. Si les auteurs concluaient plutôt négativement leur étude, ils démontraient néanmoins qu'un seuil de $cVCIns$ de 40% présentait une VPN de 83%.

Nos résultats pourraient s'expliquer par la sélection d'une population particulière de malades présentant des niveaux de dépression inspiratoire et de P_{AB} importants en ventilation non standardisée. En effet, 51 patients (57%) présentaient un sepsis lié à une pneumopathie et 14 souffraient de broncho-pneumopathie chronique obstructive (16%). Dans l'étude de Muller *et al*, seuls 9 (22%) des 40 patients présentaient une pneumonie. Or, les données de la littérature montrent que la présence d'une défaillance respiratoire s'accompagne d'une dyspnée et d'une majoration de la dépression intra-thoracique pendant l'inspiration (63). La présence d'une pneumonie, en amplifiant les variations de P_{IT} et P_{AB} a pu sensibiliser nos paramètres.

Enfin, la différence de résultats peut surtout être expliquée par le fait que nous n'avons utilisé ni la même technique de mesure, ni le même lieu

d'échantillonnage que Muller *et al* qui utilisaient le mode TM et mesuraient la VCI 20 à 30 mm en amont de son abouchement dans l'OD.

B. Performances de diVCI

Au cours de l'inspiration standardisée, diVCIst est probablement le reflet de la baisse du volume sanguin dans la VCI liée à l'action combinée de la diminution du débit de retour veineux intra-abdominal et à l'augmentation du DC droit. Le diVCIst peut donc être considéré comme un paramètre de précharge-dépendance. Cette hypothèse est appuyée par la performance diagnostique satisfaisante de diVCIst dont l'aire sous la courbe ROC est de 0,84 [0,75 ; 0,93] et qui prédit la réponse au RV avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 80%. De plus ce paramètre ne nécessitant aucun calcul pourrait s'avérer très simple et rapide d'utilisation en pratique clinique quotidienne.

C. Performances de deVCI

En phase télé-expiratoire où les P_{iL} de la VCI et de l'OD s'équilibrent, la P_{iL} de l'OD reflète la précharge du VD puisque la pression intra-thoracique s'annule et qu'alors $PTM = P_{iL}$, suggérant que deVCIst ou deVCIns sont le reflet de la précharge du VD. Cela expliquerait les faibles performances diagnostiques de ces paramètres (6,64). Le travail de Prekker *et al* réalisé chez 67 patients en VS appuie cette hypothèse. Il retrouvait que le diamètre maximal expiratoire de la VCI était le paramètre le plus discriminant pour prédire une PVC basse contrôlée au moyen d'un cathéter veineux central avec une aire sous la courbe ROC de 0,91 [0,84 – 0,98] comparé à cVCIns dont l'aire sous la courbe n'était que de 0,66 [0,51 – 0,80] (65).

III. Analyse des faux négatifs et faux positifs

A. Faux négatifs

Dans notre étude, au seuil de 48%, nous retrouvons 8 faux négatifs (9%). Chez 5 des 8 faux négatifs, la descente diaphragmatique était faible (16, 7, 19, 17 et 11 mm) par rapport à la descente moyenne des patients de l'étude (21,6 +/- 1,1 mm) et les pressions inspiratoires intra-buccales générées en ventilation standardisée étaient comprises entre -3 et -5 mmH₂O n'atteignant donc pas les dépressions requises. Ce défaut de standardisation aboutissant à des paramètres de VS proches de la VS non standardisée pourrait expliquer la survenue de faux négatifs par manque de sensibilisation de l'indice. En effet, les précédentes études en VS non standardisée rapportaient un nombre important de faux négatifs (29,50). Dans un éditorial de 2006, Magder *et al* soulignaient également le risque de faux négatifs lié à une insuffisance de dépression intra-thoracique (66). Ces hypothèses sont appuyées par le fait que notre manœuvre de standardisation respiratoire, en réduisant de 13 à 7 le nombre de faux négatifs, augmente la sensibilité de cVCIst par rapport à cVCIns.

Parmi les autres faux négatifs, un des patients présentait une augmentation de VES de seulement 10,2 %, faisant supposer qu'il n'était peut être pas précharge-dépendant ou situé juste au point d'inflexion de la courbe de Frank-Starling. Un autre patient générait des dépressions inspiratoires majeures (pressions intra-buccales mesurées à -15 mmH₂O) rendant cVCIst peu fiable. Enfin, le dernier patient avait un cVCI mesuré à 39% et se situait donc probablement dans la zone grise de notre indice, comprise entre les seuils de 38% et 48%. En effet, en dessous du seuil de 38% qui possède une sensibilité de 90%, le risque de faux négatifs est minime alors qu'au dessus le seuil de 48% qui a une spécificité de 90%, le risque de faux positifs est faible. Entre ces deux seuils, il serait utile de compléter l'analyse hémodynamique par un autre test de réponse au remplissage tel que le lever de jambe passif. Cependant, l'étroitesse de la zone d'incertitude limite la survenue de telles situations.

B. Faux positifs

Dans notre étude, il n'y a que 4 faux positifs pour cVCIst (4,4%), et 5 faux positifs pour cVCIns (5,6%) démontrant que la manœuvre de standardisation ne crée pas de faux positifs malgré les augmentations de pressions intra-abdominales (60). Ces résultats plaident pour la rareté de cette situation, comme le constataient déjà Muller *et al* (29). Tous ces patients ont cependant une cVCIst inférieure à 38% après remplissage vasculaire.

IV. Impact du mode d'acquisition des images et du lieu d'échantillonnage

Nos résultats ne sont valables que si les mesures de la VCI sont effectuées selon notre technique. Dans notre expérience, le mode bidimensionnel est préférable au mode temps-mouvement car il permet visualiser précisément la zone d'échantillonnage où doivent être réalisées les mesures par rapport à la veine sus-hépatique ou à l'OD, la VCI étant étudiée en coupe longitudinale. Il faut cependant veiller à rester parfaitement aligné sur le vaisseau afin de toujours mesurer son plus grand diamètre (67) Le risque d'utiliser le mode TM est d'obtenir des variations de diamètre liées à des changements de zone d'échantillonnage avec les mouvements respiratoires (46). Nous mesurons les diamètres de la VCI 15 à 20 mm en amont de l'abouchement des veines sus-hépatiques correspondant à 35 à 40 mm en amont de l'abouchement de la VCI dans l'OD. De notre point de vue, les mesures de la VCI effectuées à proximité immédiate de l'OD ne sont pas fiables car dans cette zone de transition, la pression de la VCI diffère de celle présente dans la VCI intra-abdominale en amont de la veine sus-hépatique. Wallace *et al* rapportent en effet dans une étude chez les volontaires sains que la mesure de cVCI était équivalente au niveau de la veine rénale gauche (35% ($\pm 22\%$)) et 20 mm en amont de l'abouchement de la veine sus-hépatique (30% ($\pm 21\%$)). En revanche, cVCI mesuré à proximité de la jonction VCI-OD était significativement diminuée (20% ($\pm 16\%$)) (46). Cela peut en partie expliquer le nombre élevé de faux négatifs dans les

études utilisant le mode TM et mesurant la VCI à proximité de la jonction VCI-OD, comme c'est le cas dans le travail de Muller *et al* (29).

V. Limites de l'étude

Notre étude comportait plusieurs limites. Premièrement, notre mesure des pressions intra-buccales ne fait qu'estimer l'effort inspiratoire sans réellement mesurer les pressions intra-thoraciques. Par ailleurs, nous n'avons pas utilisé de pince-nez pendant nos mesures de pressions respiratoires, il est donc difficile de savoir si nous ne les avons pas sous-estimées.

Nous n'avons pas réalisé les mesures des diamètres expiratoires de la VCI en télé-diastole comme recommandé (67) afin d'être au plus proche de la réalité clinique.

Nous n'avons pas mesuré la PVC ni la P_{AB} qui auraient permis d'interpréter plus finement les résultats. En effet, Kimura *et al* ont montré chez des volontaires sains que cVCI augmentait lors d'une respiration « abdominale » par rapport à une respiration « thoracique » au cours desquelles les variations relatives de pressions abdominale et thoracique diffèrent (41).

De plus, l'acquisition des images nécessaires à la mesure de l'indice n'est pas toujours réalisable puisque dans notre étude nous n'avons pu mesurer les cVCI chez 8% des patients éligibles. Brennan *et al* rapportaient de façon similaire que la VCI ne pouvait être mesurée de façon fiable chez 12% des malades (68).

Enfin, seuls des patients en sepsis ont été inclus et les résultats de cette étude nécessiteraient d'être validés dans d'autres types de population.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats de cette étude suggèrent que l'index de collapsibilité de la veine cave inférieure sensibilisé par une manœuvre d'inspiration standardisée est un indice performant de prédiction de la réponse au remplissage vasculaire chez des patients en ventilation spontanée atteints de sepsis. Plus simple d'utilisation, le diamètre inspiratoire de la veine cave inférieure en ventilation standardisée possède également de bonnes performances diagnostiques pour prédire la réponse au remplissage vasculaire.

Afin de valider nos hypothèses physiopathologiques, deux études sont envisagées. La première est une analyse des cVCIst dans la même population de patients porteurs cette fois d'un cathéter veineux central permettant la mesure de la PVC et d'une sonde vésicale permettant d'évaluer la P_{AB} . La seconde est une analyse chez des malades en imagerie par résonnance magnétique des débits cardiaque et des veines caves en ventilation spontanée standardisée et non standardisée.

Par ailleurs, cVCIst discrimine de manière fiable les patients non répondeurs des patients répondeurs. Cependant, nous aimerions vérifier que la valeur de cVCIst est inversement proportionnelle aux variations de volémie. C'est pourquoi une étude est en cours au centre de soins de l'Etablissement Français du Sang Lille Nord de France (CPP n° 2013-A01689-36) afin d'analyser cVCIst au cours d'une saignée thérapeutique.

Enfin, l'impact de l'obésité sur cVCIst n'est pas connu. C'est pourquoi une seconde étude est en cours au centre de soins de l'Etablissement Français du Sang Lille Nord de France (CPP n° 2013-A01684-41) afin d'analyser les variations de cVCIst au cours d'une saignée thérapeutique chez des patients obèses.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Teboul JL, Asfar P, Bernardin G, Cariou A, Chemla D. Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire. *Réanimation*. 2004.
2. Martin C, Garnier F, Vallet B. Recommandations pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique. *Annales francaises d'anesthesie et de réanimation* 2005.
3. 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 Nov 8;345(19):1368–77.
4. Leone M. Septic shock resuscitation: assembling the puzzle*. *Critical Care Medicine*. 2014 Oct;42(10):2294–5.
5. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk 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*. 2010 Sep 15;182(6):752–61.
6. Michard F. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients* : A Critical Analysis of the Evidence. *Chest*. 2002 Jun 1;121(6):2000–8.
7. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol*. 1957 Jun;189(3):609–15.
8. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev*. 1955 Jan;35(1):123–9.
9. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol (Lond)*. 1914.
10. Frank O. Zur Dynamik des Herzmuskels. *J Biol*. 1895;32:370-447. Translation from German: Chapman CP, Wasserman EB. On the dynamics of cardiac muscle. *Am Heart J*. 1959;58:282-317.
11. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, Jacob M. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Critical Care* 2014; 18 (5):538-45
12. Boyd JH, Forbes J, Nakada T-A, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Critical Care Medicine*. 2011 Feb;39(2):259–65.
13. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al.

- Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Critical Care Medicine*. 2006 Feb;34(2):344–53.
14. Payen D, de Pont A-CJM, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent J-L. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care*. 2008;12(3):R74.
 15. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology*. Nature Publishing Group; 2009 Dec 22;6(2):107–15.
 16. Silva JM, de Oliveira AMRR, Nogueira FAM, Vianna PMM, Pereira Filho MC, Dias LF, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013 Dec 10;17(6):R288.
 17. Mao E-Q, Fei J, Peng Y-B, Huang J, Tang Y-Q, Zhang S-D. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J*. 2010 Jul;123(13):1639–44.
 18. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine*. 2004 Mar;32(3):691–9.
 19. Marik PE. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest*. 2008 Jul 1;134(1):172.
 20. Backer D, Pinsky MR. Can one predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Intensive Care Med*. 2007 May 17;33(7):1111–3.
 21. 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*. 2007 Feb 7;33(4):575–90.
 22. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Critical Care Medicine*. 2006 May;34(5):1333–7.
 23. Weil MH, Henning RJ. New Concepts in the Diagnosis and Fluid Treatment of Circulatory Shock: Thirteenth Annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesthesia & Analgesia*. 1979;58(2):124.
 24. Boulain T. Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients*. *Chest*. 2002 Apr 1;121(4):1245–52.
 25. 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 May 17;33(7):1133–8.
26. 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.* 2007 May 17;33(7):1125–32.
 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. *Critical Care Medicine.* 2010 Mar;38(3):819–25.
 28. 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.* 2008 Mar 20;34(7):1239–45.
 29. 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. *Critical Care.* BioMed Central Ltd; 2012 Oct 8;16(5):R188.
 30. Bendjelid K, Romand J-A. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med.* 2003 Mar;29(3):352–60.
 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.* 2007 May 17;33(7):1117–24.
 32. Monge García MI, Gil Cano A, Díaz Monrové JC. Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Intensive Care Med.* 2008 Oct 2;35(1):77–84.
 33. Préau S, Dewavrin F, Soland V, Bortolotti P, Colling D, Chagnon J-L, et al. Hemodynamic changes during a deep inspiration maneuver predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:191807.
 34. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004 Jun 26;30(9).
 35. Barbier C, Loubi res Y, Schmit C, Hayon J, Ric me J-L, Jardin FO, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004 Mar 18;30(9).
 36. Feissel M. espiratory Changes in Aortic Blood Velocity as an Indicator of Fluid Responsiveness in Ventilated Patients With Septic Shock. *Chest.*

- 2001 Mar 1;119(3):867–73.
37. Duwat A, Zogheib E, Guinot PG, Levy F, Trojette F, Guilbart M, et al. Evaluation qualitative de la distensibilité de la veine cave inférieure en échographie trans-thoracique en réanimation: une technique fiable et rapide. 40ème congrès SRLF. Paris 2012.
 38. Amoores JN, Santamore WP. Venous collapse and the respiratory variability in systemic venous return. *Cardiovasc Res.* 1994 Apr;28(4):472–9.
 39. Feissel M, Michard FDR, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2004 Mar 25;30(9).
 40. Delour P, Soubrier S, Saulnier F, Durocher A. Intérêt de la variabilité respiratoire du diamètre de la veine cave inférieure pour prédire la réponse au remplissage vasculaire en ventilation spontanée. 34ème Congrès SRLF. Paris 2006.
 41. Kimura BJ, Dalugdugan R, Gilcrease GW, Phan JN, Showalter BK, Wolfson T. The effect of breathing manner on inferior vena caval diameter. *European Journal of Echocardiography.* 2011 Feb 9;12(2):120–3.
 42. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. 2005. pp. 1538–48.
 43. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* Elsevier; 2014 Jun 10;63(22):e57–e185. 1.
 44. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal.* 2012 Jul 14;33(14):1787–847.
 45. Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa A. Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):9–10.
 46. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior Vena Cava Percentage Collapse During Respiration Is Affected by the Sampling Location: An Ultrasound Study in Healthy Volunteers. *Academic Emergency Medicine.* 2010 Jan;17(1):96–9.
 47. 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.* 1984 Sep;70(3):425–31.

48. 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 Dec;270(24):2957–63.
49. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*. 2010 Apr;112(4):1023–40.
50. Muller L, Toumi M, Louart G, Bengler C, Lefrant JY. Variations respiratoires du diamètre (VRD) de la VCI en échographie transthoracique et prédictibilité du remplissage vasculaire chez le patient en ventilation spontanée (VS). 38ème Congrès SRLF Paris 2010.
51. Wise RA, Robotham JL, Summer WR. Effects of spontaneous ventilation on the circulation. *Lung*. 1981;159(4):175–86.
52. Harrison DC, Goldblatt A, Braunwald E, Glick G, Mason DT. Studies on Cardiac Dimensions in Intact, Unanesthetized Man. *Circulation Research*. 1963 Nov 1;13(5):448–67.
53. Brecher GA, Hubay CA. Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration. *Circulation Research*. 1955 Mar;3(2):210–4.
54. Wexler L, Bergel DH, Gabe IT, Makin GS, Mills CJ. Velocity of Blood Flow in Normal Human Venae Cavae. *Circulation Research*. 1968 Sep 1;23(3):349–59.
55. Charlier AA, Jaumin PM, Pouleur H. Circulatory effects of deep inspirations, blocked expirations and positive pressure inflations at equal transpulmonary pressures in conscious dogs. *J Physiol (Lond)*. 1974 Sep;241(3):589–605.
56. Takata M, Beloucif S, Shimada M, Robotham JL. Superior and inferior vena caval flows during respiration: pathogenesis of Kussmaul's sign. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. American Physiological Society; 1992 Mar 1;262(3):H763–70.
57. Barbieri R, Triedman JK, Saul JP. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002 Sep 23;283(5):R1210–20.
58. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol*. 1990 Dec;69(6):1961–72.
59. Fegan WG, Milliken JC, Fitzgerald DE. Abdominal venous pump. *Arch Surg*. 1966 Jan;92(1):44–6.
60. Bodson L, Vieillard-Baron A. Respiratory variation in inferior vena cava diameter: surrogate of central venous pressure or parameter of fluid responsiveness? Let the physiology reply. *Crit Care*. 2012;16(6):181.
61. Brun C, Zieleskiewicz L, Textoris J, Muller L, Bellefleur J-P, Antonini F, et al. Prediction of fluid responsiveness in severe preeclamptic patients with

- oliguria. *Intensive Care Med.* 2013 Apr;39(4):593–600.
62. Corl K, Napoli AM, Gardiner F. Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emerg Med Australas.* 2012 Sep 7;24(5):534–9.
63. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Prost JF, Gueret P, Bourdarias JP. Mechanism of paradoxical pulse in bronchial asthma. *Circulation.* 1982 Oct;66(4):887–94.
64. Coudray A, Romand J-A, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: A review of indexes used in intensive care. *Critical Care Medicine.* 2005 Dec;33(12):2757–62.
65. Prekker ME, Scott NL, Hart D, Sprenkle MD, Leatherman JW. Point-of-Care Ultrasound to Estimate Central Venous Pressure. *Critical Care Medicine.* 2013 Mar;41(3):833–41.
66. Magder S. Predicting volume responsiveness in spontaneously breathing patients: still a challenging problem. *Crit Care.* 2006;10(5):165.
67. Bendjelid K, Romand J-A, Walder B, Suter PM, Fournier G. Correlation between measured inferior vena cava diameter and right atrial pressure depends on the echocardiographic method used in patients who are mechanically ventilated. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2002 Sep;15(9):944–9.
68. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;1(4):749–53.
69. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care.* Vol7, No 2 (June), 1992: pp 76-85.

ANNEXES

Annexe 1. Concept de précharge-dépendance.

Annexe 2. Montage du matériel de standardisation respiratoire

Annexe 3. Mesures échocardiographiques: exemples.

Annexe 4. Méthode de mesure de la descente diaphragmatique inspiratoire.

Annexe 5. Lettre d'information aux patients.

Annexe 6. Formulaire de consentement de participation.

Annexe 7. Cahier d'observation.

Annexe 8. Données échocardiographiques avant et après RV.

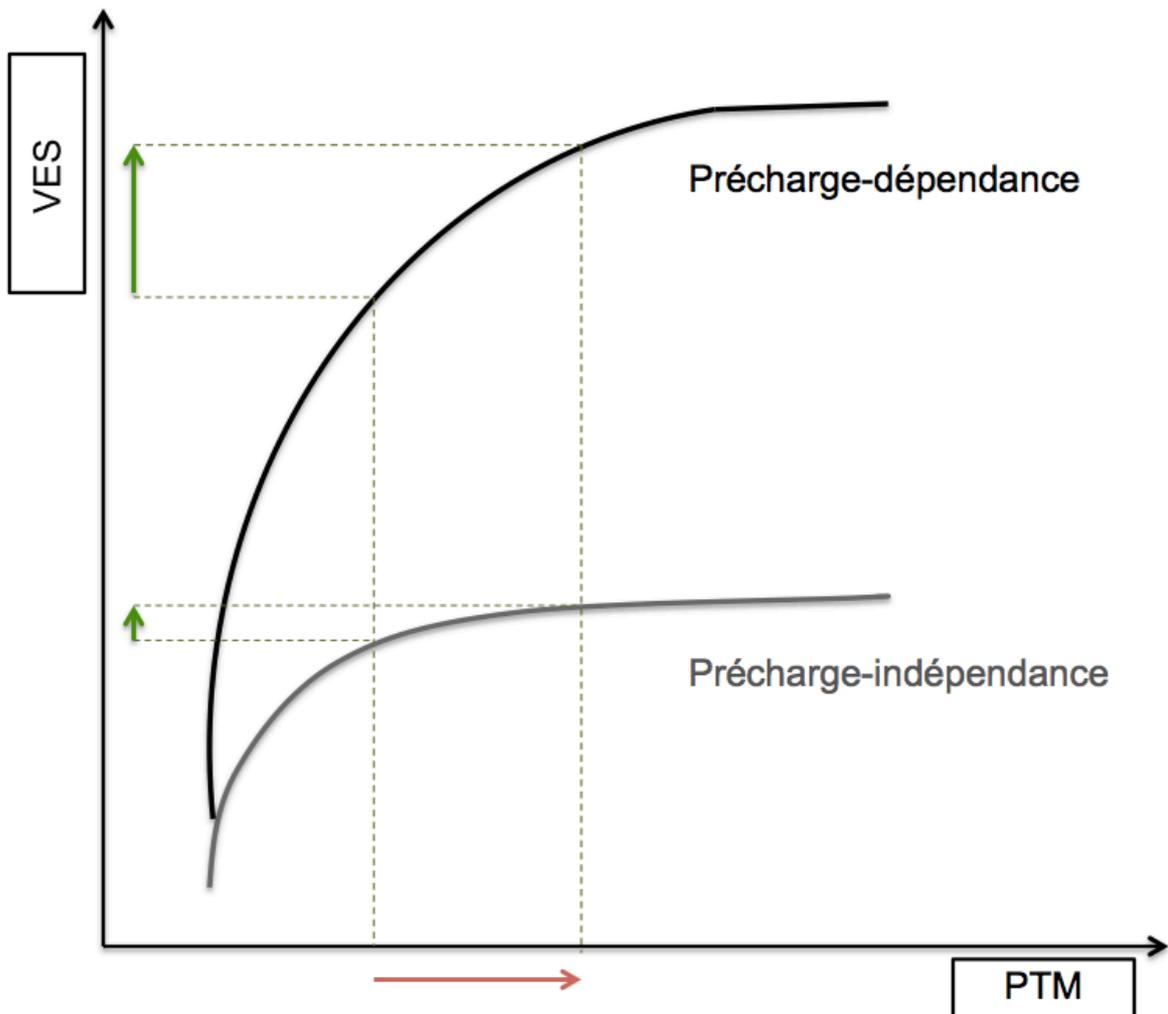
Annexe 9. Relation entre pressions intra-luminale, externe et transmurale.

Annexe 10. Débit veineux sanguins entrant et sortant de la VCI.

Annexe 11. Concepts de pression intra-luminale, pression transmembranaire et précharge cardiaques.

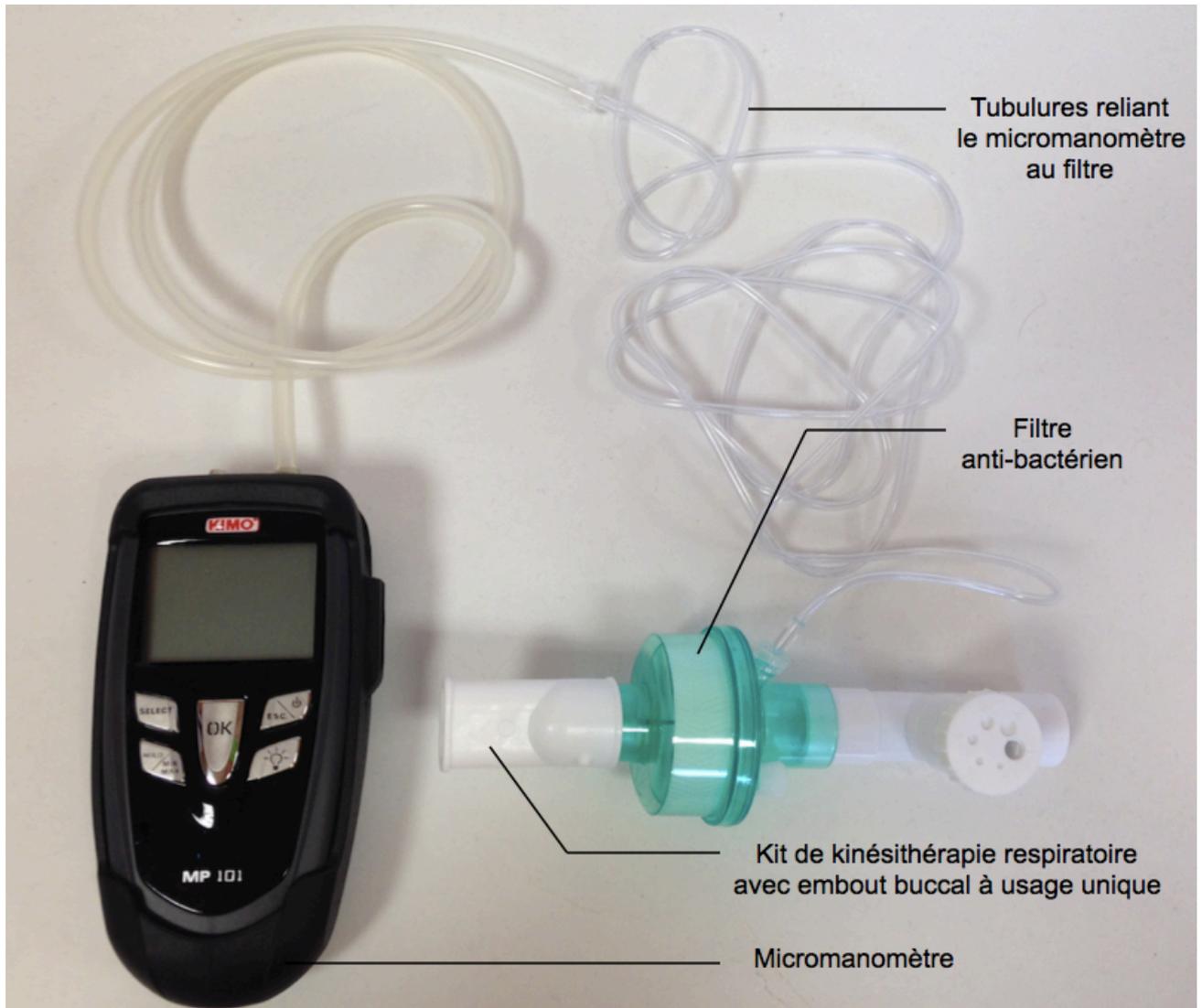
Annexe 12. Variations inspiratoires du retour veineux de la VCI en fonction de la volémie.

Annexe 1. Concept de précharge-dépendance.



PTM, pression transmembranaire du ventricule droit ; VES, volume d'éjection systolique du ventricule droit.

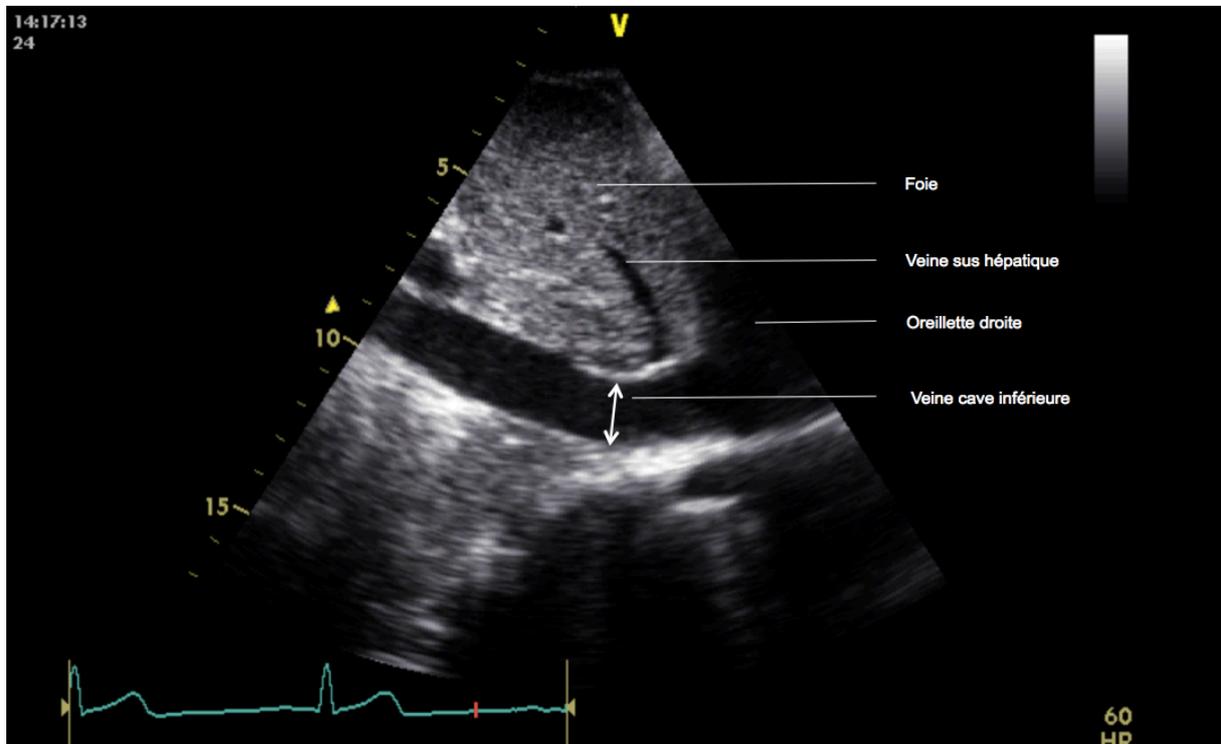
Annexe 2. Montage du matériel de standardisation respiratoire.



Afin de standardiser la respiration, les patients respirent au travers d'un embout buccal à usage unique connecté à un filtre antibactérien lui même connecté au kit de kinésithérapie respiratoire, sans ajout de valve inspiratoire. Une tubulure reliant le micromanomètre au filtre permettait le monitoring des pressions intra-buccales au cours de la respiration.

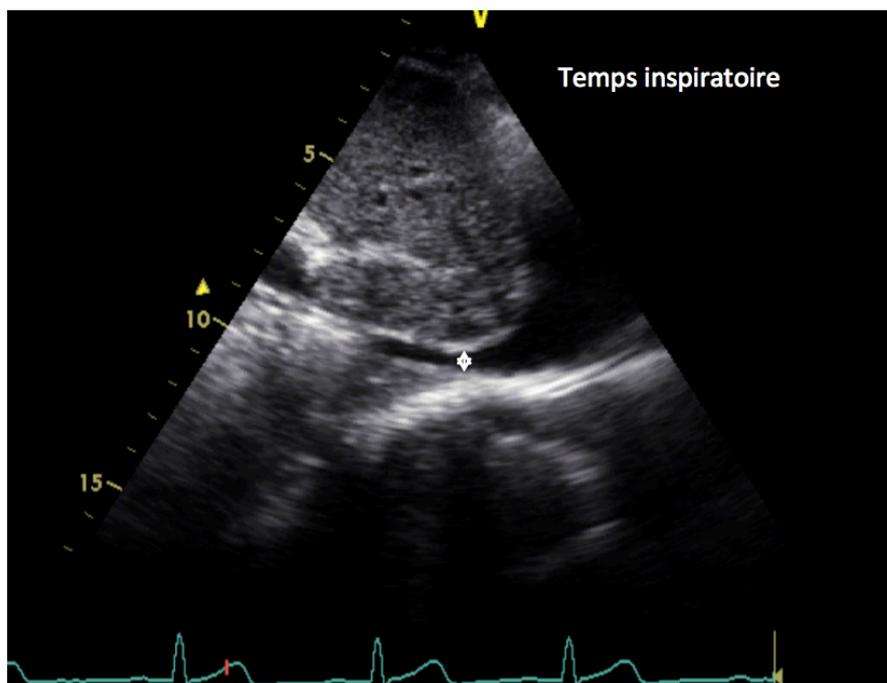
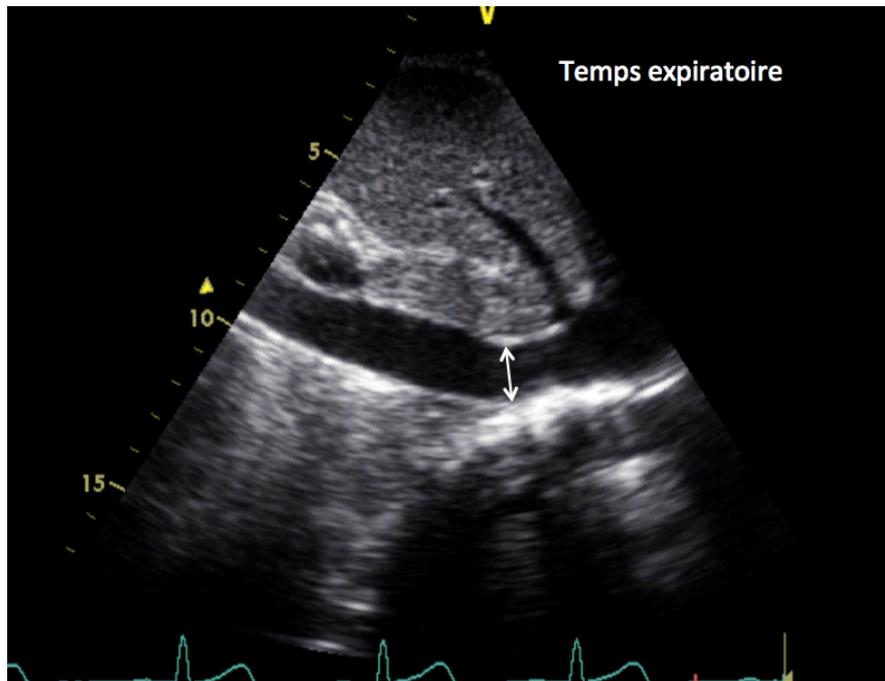
Annexe 3. Mesures échocardiographiques : exemples.

1) Zone d'échantillonnage et technique de mesure



Enregistrement échocardiographique de la veine cave inférieure en incidence sous-xiphœidienne, en coupe longitudinale, en mode bidimensionnel avec curseur placé 15 à 20 mm en amont de l'abouchement de la veine sus-hépatique.

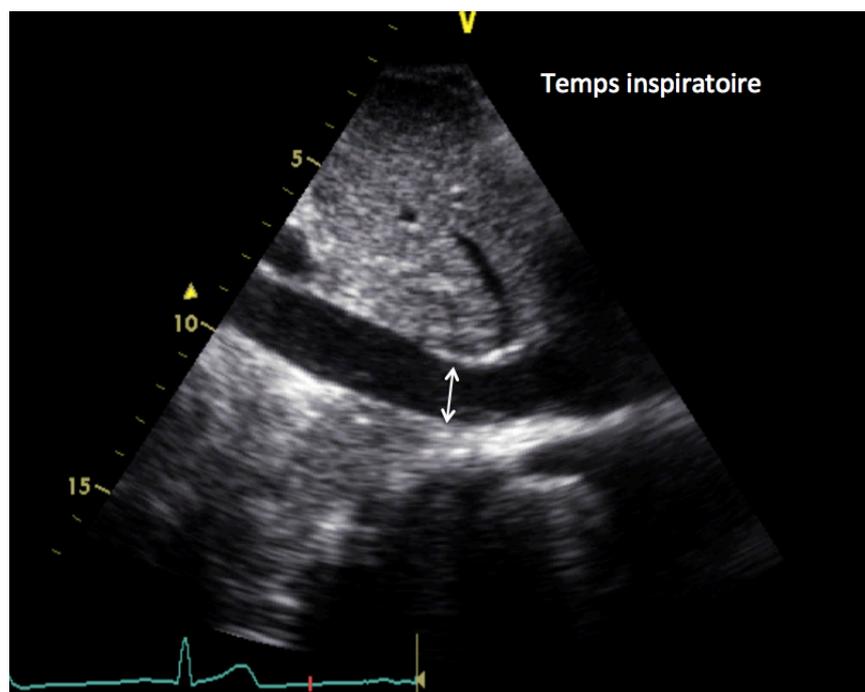
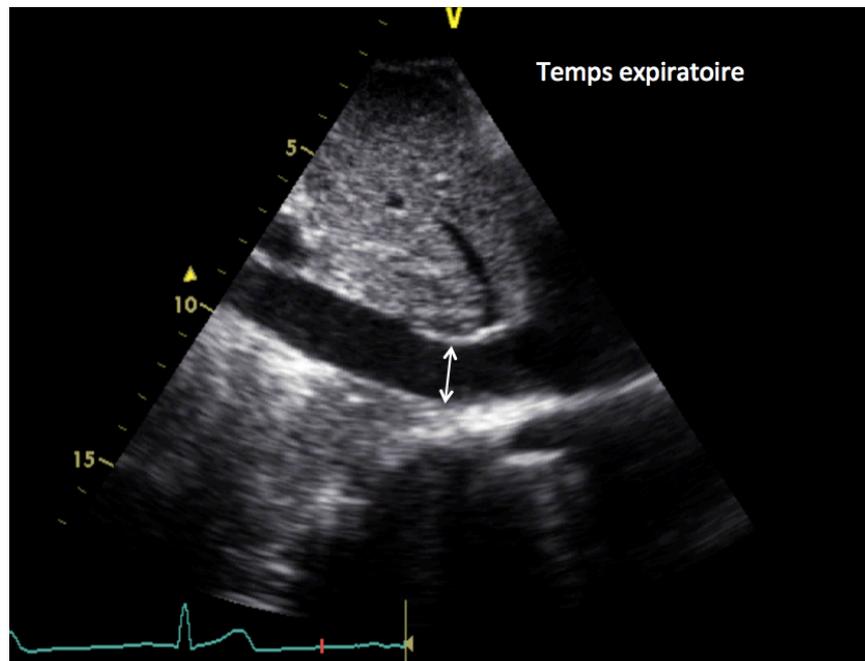
2) Exemple de patient répondeur



Flèches blanches, mesures expiratoire et inspiratoire du diamètre de la veine cave inférieure.

Collapsibilité importante de la veine cave inférieure en inspiration correspondant à un patient répondeur.

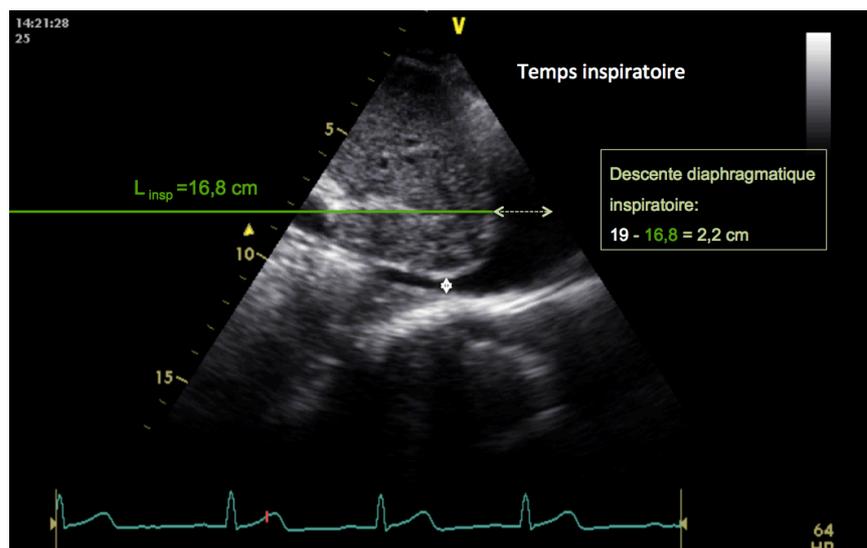
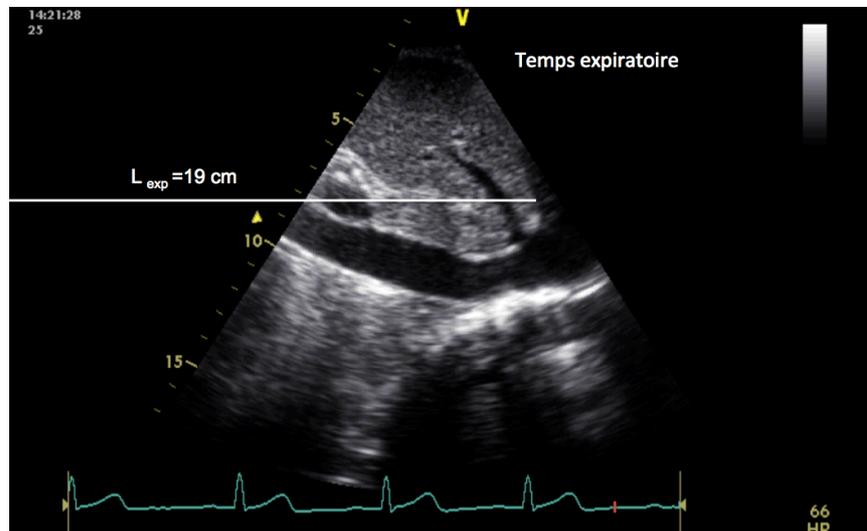
3) Exemple de patient non répondeur



Flèches blanches, mesures expiratoire et inspiratoire du diamètre de la veine cave inférieure.

Collapsibilité faible de la veine cave inférieure en inspiration correspondant à un patient non répondeur.

Annexe 4. Méthode de mesure de la descente diaphragmatique inspiratoire.



L_{exp} , Longueur de référence télé-expiratoire du positionnement du diaphragme ;

L_{insp} , Longueur de référence télé-inspiratoire du positionnement du diaphragme

La mesure de la descente diaphragmatique était réalisée en coupe sous-xiphoidienne, en mode bidimensionnel. Le déplacement inspiratoire vertical du diaphragme était mesuré en calculant la différence entre la plus petite distance entre le diaphragme et le bord gauche de l'écran mesurée aux temps inspiratoire (L_{insp}) et expiratoire (L_{exp}).

Annexe 5. Lettre d'information aux patients.

Vous êtes actuellement hospitalisé en unité de surveillance continue ou réanimation pour le traitement d'un sepsis ou d'une pancréatite aiguë.

Votre état peut nécessiter l'administration d'un remplissage vasculaire (perfusion intraveineuse d'un soluté de remplissage) afin d'aider votre système cardiovasculaire à lutter contre la pathologie.

Les connaissances actuelles ne permettent pas de prédire précisément l'effet d'un remplissage vasculaire sur la circulation sanguine. Dans 40-50% des cas environ, ce traitement améliore l'état des patients, mais dans 50-60% des cas ce traitement est inutile voire délétère. Il faut donc développer des indices permettant de savoir si vous faites partie de la première ou deuxième catégorie afin d'optimiser les traitements qui vous seront prescrits.

L'effet d'un remplissage vasculaire pourrait être prédit au moyen d'une échographie cardiovasculaire.

Nous vous proposons de participer à une étude dont le but est de déterminer un indice permettant de prédire la réponse favorable ou non à un remplissage vasculaire.

L'étude se déroulera de la façon suivante : lors de votre accueil dans un service de surveillance continue, de soins intensifs ou de réanimation, si le clinicien qui vous prend en charge diagnostique sur des critères cliniques et biologiques la nécessité d'un remplissage vasculaire, celui-ci vous proposera d'intégrer notre étude. Celle-ci consiste en la réalisation d'une échographie cardiovasculaire, avant et après le remplissage vasculaire. Afin d'optimiser les mesures, il vous sera demandé pendant l'examen de respirer dans un manomètre muni d'un embout à usage unique.

L'échographie et l'usage du manomètre sont des gestes indolores, leur mise en œuvre ne change en rien votre prise en charge.

Nous avons mis en place une étude dans les services de surveillance continue ou de réanimation de Lille et Valenciennes. Environ 50 patients seront inclus sur une période de 24 mois.

Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire.

Cette étude ne nécessite aucun acte ou examen qui ne soit pas réalisé dans les soins habituels d'un malade hospitalisé en réalisation. Elle ne modifie pas non plus les modalités de la prise en charge thérapeutique et n'apporte pas en soi de bénéfice individuel pour les personnes qui y participent. La participation à cette étude est entièrement volontaire, et vous pouvez refuser d'y participer ou vous en retirer quelqu'en soient les raisons et sans en supporter aucune conséquence.

Les risques prévisibles liés à la réalisation de cette recherche sont inexistantes dans la mesure où l'étude consiste en une simple observation de la modification de différents paramètres relevés avant puis après le remplissage vasculaire.

Nous allons donc relever un certain nombre d'informations sur les signes cliniques et échographiques vous concernant.

Votre participation à cette étude restera strictement anonyme.

Toutefois, pour participer à cette recherche vous devez être affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Les données nominatives vous concernant recueillies à cette occasion pourront par ailleurs faire l'objet d'un traitement automatisé (c'est-à-dire figurer sur un fichier informatique)

Conformément à l'article 40-4 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 vous pourrez exercer, à tout moment, votre droit de rectification sur ces données comme prévu par la loi Informatique et Libertés auprès des responsables de l'étude.

La confidentialité des informations vous concernant est sous la responsabilité du Dr Préau.

Conformément à la loi informatique et liberté du 6 janvier 1978 modifiée en 2004 l'investigateur respecte les règles de la méthodologie de référence

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisées.

Je certifie ne pas avoir dissimulé mes traitements actuels et antérieurs, ma participation à des essais antérieurs.

Si vous acceptez de participer à cette étude, votre participation sera enregistrée sur le fichier national des personnes se prêtant à des recherches biomédicales sans bénéfice individuel direct

Assurance

Conformément à l'article L21 du Code de la Santé Publique et au décret n°91-440 de mai 1991) le CHRU de LILLE a contracté une assurance : "Adhésion au Contrat Promoteur de Recherche Biomédicale" (SHAM, Lyon France), garantissant, dans ses conditions et limites, la responsabilité civile légale pouvant incomber à l'investigateur et à ses collaborateurs en raison des dommages causés aux sujets et résultant de la présente recherche effectuée conformément aux instructions du protocole et dans le respect de la réglementation et de usages professionnels en vigueur. Cette assurance a été souscrite conformément aux dispositions de la Loi n°88. 1038 du 20.12.98, modifiée par la loi n°90.06 du 23.01.90 et du décret n°90-440 du 15.05.91, pris en application de l'article L 209-7 du Code de la Santé Publique et par la Loi n°94.630 du 25.07.94.

La garantie est conforme à l'obligation d'assurance instituée par les textes de la loi précitée, article L209-7 à la charge du promoteur, tant pour sa responsabilité que pour celles des intervenants.

Bien sur, vous resterez libre d'arrêter votre participation à tout moment.

Le Comité de Protection des Personnes de Nord OUEST IV (CPP de Lille) a émis un avis favorable à la réalisation de cette étude.

Fait en trois exemplaires

Fait à LILLE/VALENCIENNES , le

Nom et Signature de l'investigateur

Signature du Volontaire

Annexe 6. Formulaire de consentement de participation.

- Je soussigné Mme, Melle, M...

.....
certifie être affilié (ou bénéficiaire) d'un régime de Sécurité Sociale,

- Le Docteur

.....
médecin investigateur m'a proposé de participer à une recherche organisée :

- par le CHRU de LILLE

- intitulée :

« Variations respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure sensibilisées par une manœuvre respiratoire standardisée comme facteur prédictif de la réponse au remplissage vasculaire chez des patients en VS atteints de sepsis »

- Il m'a clairement précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche

- J'ai reçu une note d'information écrite précisant les modalités de déroulement de cette étude clinique et exposant les éléments suivants :

- But de la Recherche : prédire la réponse au remplissage vasculaire de manière simple chez les patients en VS atteints de sepsis ou de pancréatite aigue

- Durée de participation : 45 minutes

- Risques prévisibles : aucun

- J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissent utiles pour la bonne compréhension de la note d'information et de recevoir des réponses claires et- précises

- J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision

J'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche décrite dans les conditions ci-dessus

- Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités et je conserve tous les droits garantis par la loi

- Je suis conscient que je peux arrêter à tout moment ma participation à cette recherche sans supporter aucune responsabilité. J'en informerai alors le Docteur (Nom de l'Investigateur) qui détruira mon dossier conformément aux procédures décrites.

- J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification des informations nominatives me concernant et qui sont traitées de manière automatisée

- Toutes les données et informations qui me concernent resteront STRICTEMENT CONFIDENTIELLES. Je n'autorise leur consultation que par des personnes désignées par le Docteur

.....
et éventuellement par un représentant des autorités de santé.

- Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au Docteur Préau.

-

Fait àLILLE., Le

Signature de l'Investigateur
(ou du médecin qui le représente)

Signature de la personne sollicitée
précédée de la mention
" Lu et Approuvé "

Annexe 7. Cahier d'observation.**CAHIER D'OBSERVATION**

Numéro d'inclusion :

Initiale patient :

Date et heure d'inclusion :

Date de naissance :

CRITERES D'INCLUSION

Lieu d'hospitalisation	CHRU de Lille :	
	- réanimation	
	- surveillance continue	
	- urgences	
CH de Valenciennes :	- réanimation	
	- surveillance continue	
Age \geq à 18 ans	Oui	Non
Mode ventilatoire	VS	
	Pas d'assistance ventilatoire	
	Pas d'intubation	
	Pas de trachéotomie	
Décision d'un remplissage vasculaire (500mL < 30min)	Gélatine	
Diagnostic principal (justifiant l'hospitalisation le jour de l'inclusion)	Sepsis	
	Pancréatite aigue	
Critères présents d'insuffisance circulatoire	Fréquence cardiaque \geq 100	
	Hypotension artérielle - PAS <90 mmHg ou - PAM <70 mmHg ou - PAS diminuée de >40 mmHg	
	Oligurie (débit urinaire <0.5 ml.kg ⁻¹ .h ⁻¹)	
	Marbrures	
Disponibilité du micromanomètre	Oui	Non
Disponibilité de l'appareil d'échographie	Oui	Non

Recueil du consentement éclairé après information	Oui	Non
---	-----	-----

CRITERES DE NON INCLUSION

Critère de jugement non mesurable	Anéchogénicité	oui	non
	Insuffisance aortique de haut grade	oui	non
Manœuvre respiratoire standardisée non réalisable	Fréquence respiratoire > 30 /min	oui	non
	Utilisation des muscles respiratoires accessoires, expiration active	oui	non
	Incompréhension ou mauvaise réalisation de la manœuvre	oui	non
	Mauvaise tolérance de la mise en place du manomètre	oui	non
Modification de l'état clinique en cours de mesure	Oui	Non	
Pathologie abdominale aiguë	Oui	Non	

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Sexe		
Taille (m)		
Poids ambulatoire (kg)		
IGS 2 : score détaillé	.	
Antécédents médicaux	HTA	
	Diabète	
	Cardiopathie ischémique	

	Cardiopathie non ischémique	
	Insuffisance cardiaque gauche avec FeVG < 40%	
	Troubles du rythme cardiaque	
Patient	Médical	
	Chirurgical (chirurgie < 30 jours)	
Porte d'entrée du sepsis	Pulmonaire	
	Digestive	
	Urinaire	
	Autre	
Remplissages des dernières 24h00 (solutions, volume (ml))		
Diurèse de la dernière heure (ml)		
Diurèse des dernières 24h00 (ml)		

DONNEES BRUTES

PARAMETRES HEMODYNAMIQUES		AVANT RV	APRES RV
PAS			
PAD			
PAM			
Fréquence cardiaque			
Fréquence respiratoire			
VTI sous-Aortique		- / - / - / - / - / - / - - / - / - / - / - / - / - - / - / -	- / - / - / - / - / - / - - / - / - / - / - / - / - - / - / -
Diamètre de la chambre de chasse du VG			
Dose de catécholamine (mg/h)	Noradrénaline		
	Dobutamine		
	Adrénaline		
	Dopamine		
Diamètre VCI VS non standardisée	Diamètres inspiratoires	- / - / -	- / - / -

	Diamètres expiratoires	- / - / -	- / - / -
Diamètre VCI VS standardisée	Diamètres inspiratoires		
	Diamètres expiratoires		
Pressions respiratoires ns	Pressions inspiratoires ns		
	Pressions expiratoires ns		
Pressions respiratoires st	Pressions inspiratoires st		
	Pressions expiratoires st		

AUTRES DONNEES

Volume perfusé		
Evènement indésirable survenant lors du remplissage vasculaire	Oui	non
Evaluation qualitative des images : niveau d'échogénicité	1	
	2	
	3	
	4	

Annexe 8. Données échocardiographiques avant et après RV.

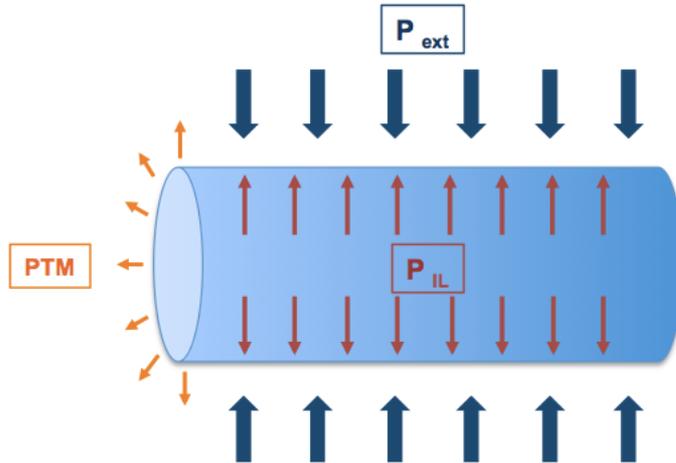
	Avant RV	Après RV	Nombre de mesures
DTDVG (mm)			
Non répondeurs	46 ± 6	47 ± 5	31
Répondeurs	47 ± 5	49 ± 6	36
DTDVD (mm)			
Non répondeurs	27 ± 5	28 ± 4	30
Répondeurs	25 ± 3	27 ± 4	34
DTSOG (mm)			
Non répondeurs	32 ± 6	34 ± 5	17
Répondeurs	31 ± 6	33 ± 6	16
STSOG (cm²)			
Non répondeurs	20 ± 5	21 ± 5	30
Répondeurs	19 ± 5	22 ± 5	39
STSOD (cm²)			
Non répondeurs	19 ± 6	20 ± 5	27
Répondeurs	17 ± 5	19 ± 6	32
VTDVG (mL)			
Non répondeurs	86 ± 25	93 ± 24	30
Répondeurs	96 ± 28	107 ± 30	37
FEVG (%)			
Non répondeurs	61 ± 11	59 ± 11	35
Répondeurs	61 ± 11	62 ± 10	43
Em (cm/s)			
Non répondeurs	79 ± 17	86 ± 15	33
Répondeurs	76 ± 21	88 ± 21	38
Em/Am			
Non répondeurs	1 ± 0.3	1.2 ± 0.5	33
Répondeurs	1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	38
TDE (ms)			
Non répondeurs	225 ± 63	204 ± 55	32

Répondeurs	235 ± 56	201 ± 43	36
Em/Ea latéral			
Non répondeurs	7.7 ± 4.2	8.7 ± 4.7	30
Répondeurs	7.7 ± 2.9	7.8 ± 3	37
Em/Ea septal			
Non répondeurs	9.8 ± 4.4	10.8 ± 5.7	32
Répondeurs	9.3 ± 4.3	9.7 ± 5.3	36
TAPSE (mm)			
Non répondeurs	19 ± 5	20 ± 4	30
Répondeurs	21 ± 5	22 ± 5	35
DTI onde S du VD (cm/s)			
Non répondeurs	13 ± 3.3	12.6 ± 3	28
Répondeurs	16 ± 5	15.2 ± 4.4	33
ΔP VD-OD (mmHg)			
Non répondeurs	36 ± 26	38 ± 23	14
Répondeurs	31 ± 8	31 ± 7	7

Variables exprimées en moyenne ± écart-type. RV, remplissage vasculaire ; DTDVG et DTDVD, diamètres télédiastoliques du VG et du VD ; SOG et SOD, surfaces des oreillettes gauche et droite; VTDVG, volume télédiastolique du VG ; Em, vitesse maximale de l'onde E mitrale ; Am, vitesse maximale de l'onde A mitrale ; TDE, temps de décroissance de l'onde E mitrale ; Ea, vitesse maximale de l'onde Ea ; TAPSE, distance de protrusion systolique de l'anneau tricuspideen dans le VD ; DTI onde S du VD, vitesse maximale de l'onde S du VD ; Et, vitesse maximale de l'onde E tricuspideenne; Ea VD, vitesse maximale de l'onde Ea du VD; ΔP VD-OD, gradient de pression entre VD et oreillette droite.

Annexe 9. Relation entre pressions intra-luminale, externe et transmurale.

La PTM détermine le diamètre du vaisseau. Elle se définit par la différence de la P_{IL} moins la P_{ext} .



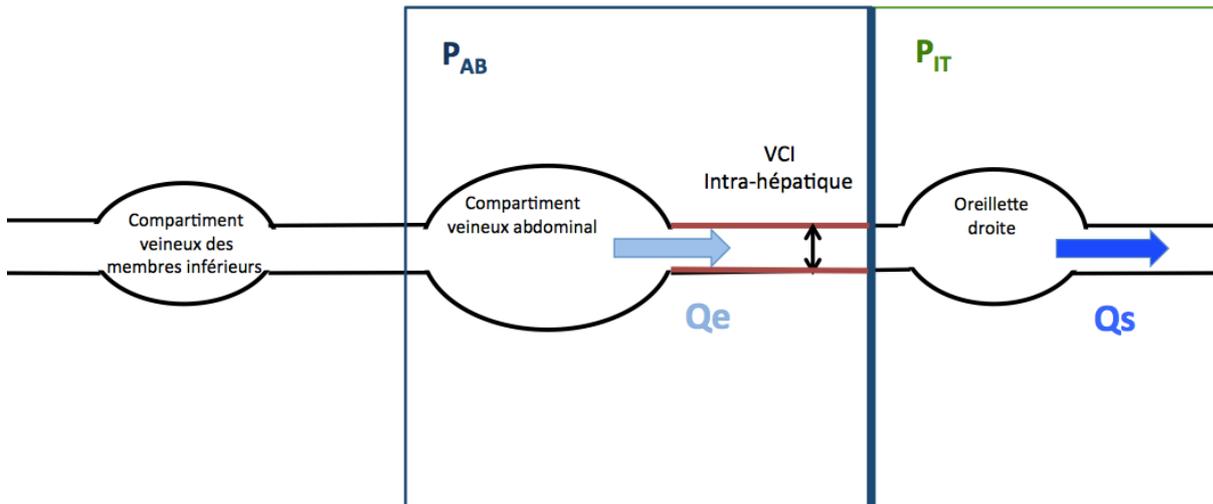
	↗ PTM	↘ PTM
P_{ext}	↘	↗
P_{IL}	↗	↘
D	↗	↘

PTM , pression transmurale du vaisseau ; P_{ext} , pression externe s'appliquant sur la paroi vasculaire ; P_{IL} pression intra-luminale du vaisseau ; D , diamètre du vaisseau.

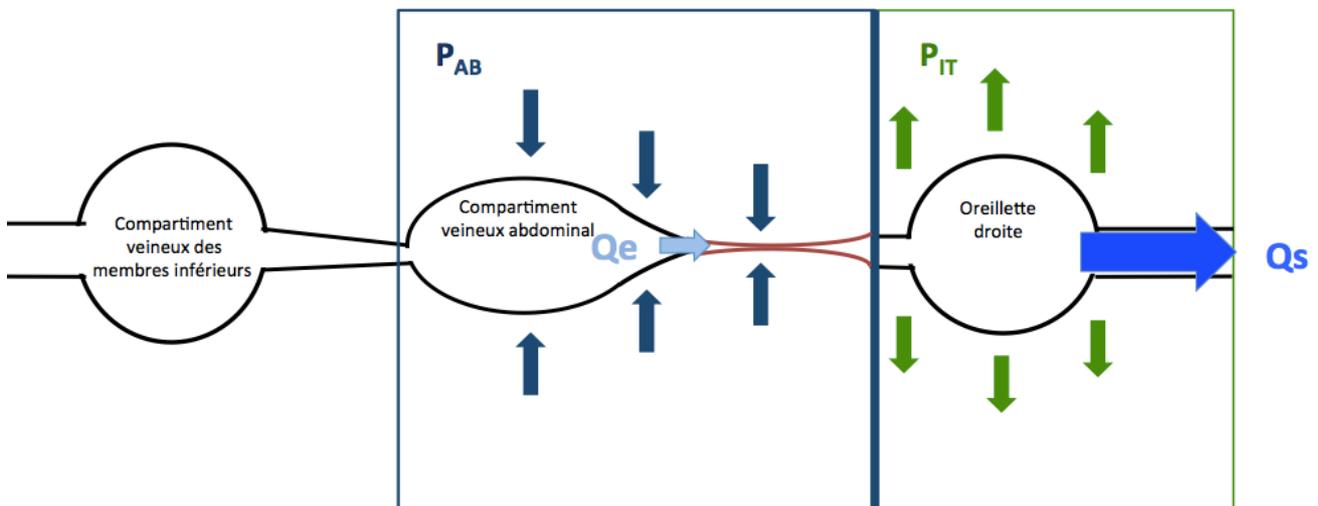
Annexe 10. Variations respiratoires des débits veineux sanguins entrant et sortant de la VCI chez les patients répondeurs et non répondeurs

A. Exemple de patient répondeur

A.1- Phase télé-expiratoire



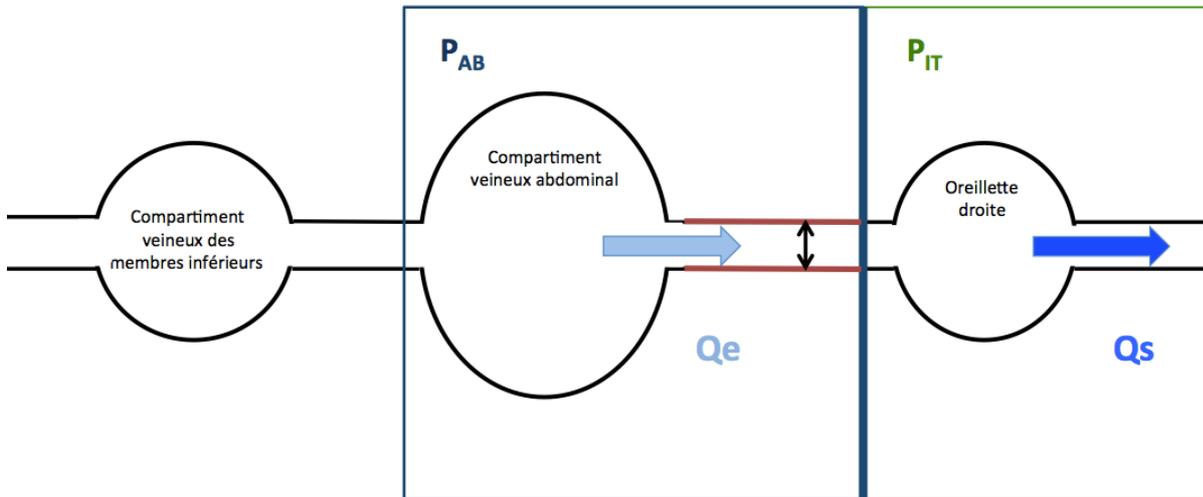
A.2- Phase inspiratoire



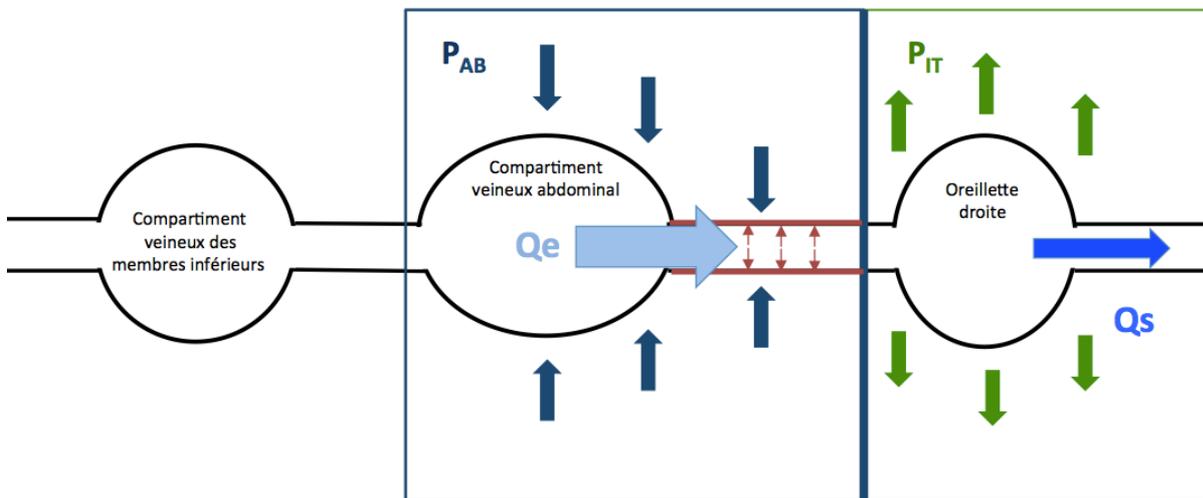
VCI, veine cave inférieure ; Q_e , débit de sang entrant dans la veine cave inférieure ; Q_s , débit de sang sortant de la VCI ; P_{AB} , pression intra-abdominale ; P_{IT} , pression intra-thoracique la flèche bleue ciel représente le débit entrant ; la flèche bleu cyan représente le débit sortant ; les flèches bleues foncées représentent l'effet de la pression intra-abdominale sur les parois veineuses ; les flèches vertes représentent l'effet de la pression intra-thoracique sur les cavités cardiaques ; la double flèche noire représente la zone de mesure du diamètre de la veine cave inférieure,

B. Exemple de patient non répondeur

B.1- Phase télé-expiratoire

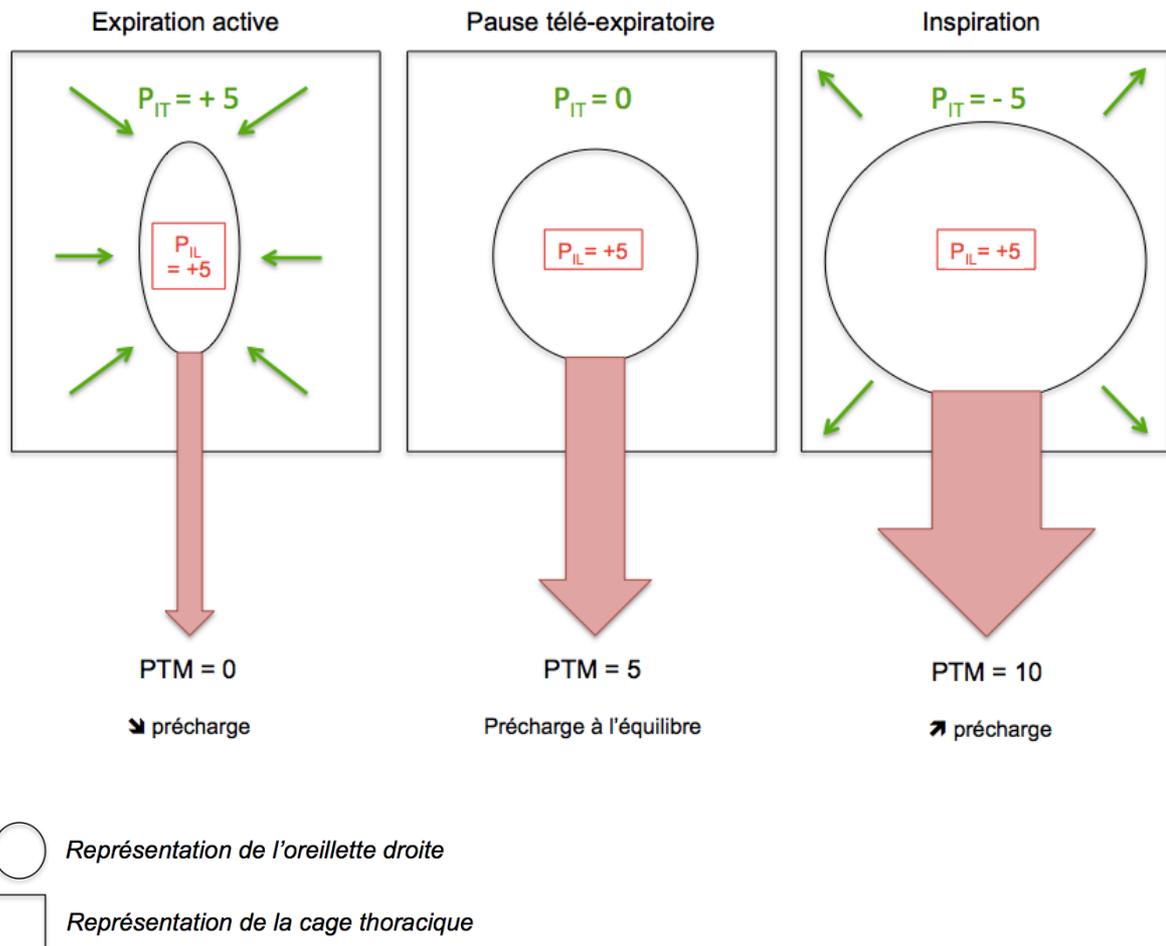


B.2- Phase inspiratoire



VCI, veine cave inférieure ; Q_e , débit de sang entrant dans la veine cave inférieure ; Q_s , débit de sang sortant de la VCI ; P_{AB} , pression intra-abdominale ; P_{IT} , pression intra-thoracique ; la flèche bleue ciel représente le débit entrant ; la flèche bleu cyan représente le débit sortant ; les flèches bleues foncées représentent l'effet de la pression intra-abdominale sur les parois veineuses ; les flèches vertes représentent l'effet de la pression intra-thoracique sur les cavités cardiaques ; la double flèche noire représente la zone de mesure du diamètre de la veine cave inférieure ; la flèche rouge représente l'augmentation de la P_{IL} de la veine cave inférieure liée à l'augmentation du Q_e et à la diminution du Q_s .

Annexe 11. Concepts de pression intra-luminale, pression transmembranaire et précharge cardiaques.



$$PTM = P_{IL} - P_{IT}$$

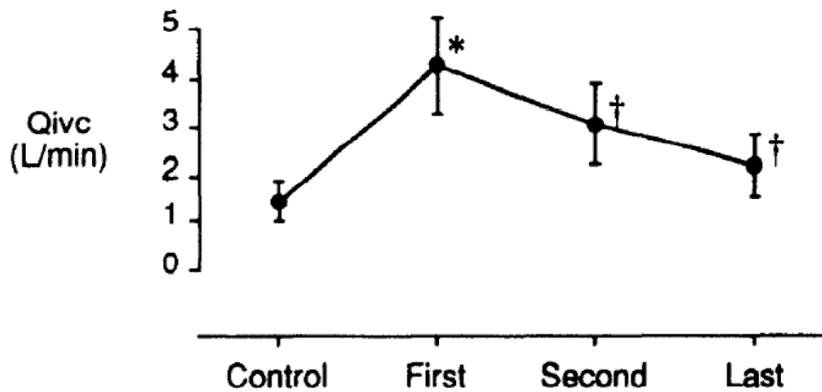
En phase télé-expiratoire, la P_{IL} de l'OD et sa PTM sont égales puisque la P_{IT} est nulle et représentent la précharge.

Lors d'une expiration active, la P_{IT} augmente donc la PTM diminue, le volume de l'OD diminue donc la précharge diminue.

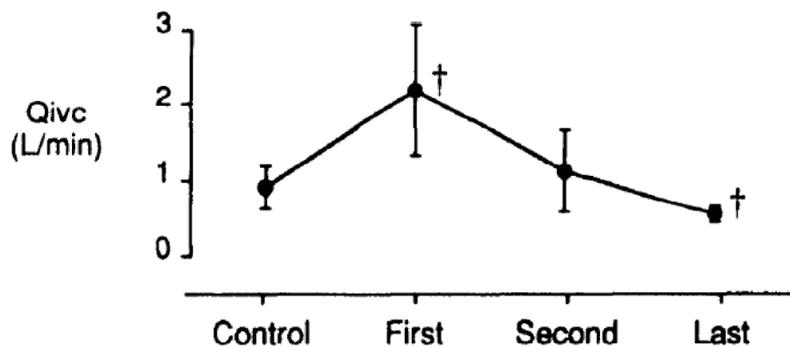
Lors d'une inspiration, la P_{IT} diminue donc la PTM augmente, le volume de l'OD augmente donc la précharge augmente.

Annexe 12. Variations inspiratoires du retour veineux de la VCI en fonction de la volémie (d'après Takata et al. 53).

A



B



A. Retour veineux mesurés chez des chiens hypervolémiques en VS

B. Retour veineux mesurés chez des chiens hypovolémiques en VS

Qivc, débit sanguin mesuré dans la veine cave inférieure intra-hépatique ; Control, mesure de référence du débit sanguin de la veine cave inférieure en apnée ; First, Second et Last, mesure du débit sanguin de la veine cave inférieure intra-hépatique lors du premier, deuxième et troisième battement cardiaque au cours de la phase inspiratoire. * $p < 0,01$ par rapport au contrôle, † $p < 0,05$ par rapport au contrôle.

AUTEUR : Nom : BORTOLOTTI

Prénom : Perrine

Date de Soutenance : 21 novembre 2014

Titre de la Thèse : Analyse des variations respiratoires de la veine cave inférieure comme indice prédictif de la réponse au remplissage vasculaire chez des patients en ventilation spontanée.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES Anesthésie Réanimation

Mots-clés : réponse au remplissage vasculaire ; volume d'éjection systolique ; interactions cœur poumons ; veine cave inférieure ; Doppler ; flux artériel ; échocardiographie ; sepsis ; ventilation spontanée ; manœuvres respiratoire standardisée ;

Résumé :

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est le premier traitement envisagé en présence d'une insuffisance circulatoire aigue mais n'améliore qu'une fois sur deux le statut hémodynamique des patients lorsqu'il est réalisé sur des critères cliniques. L'utilisation d'indices prédictifs de la réponse au RV est donc nécessaire. Chez les patients en ventilation spontanée (VS) les variations respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure (cVCI) ont été évaluées dans ce but mais leurs performances rapportées dans la littérature sont mitigées en VS non standardisée. Nous avons émis l'hypothèse qu'une inspiration profonde standardisée pourrait améliorer les performances de cVCI comme indice prédictif de la réponse au RV.

Matériels et méthodes : Cette étude prospective bicentrique était réalisée dans des services de réanimation et de surveillance continue. Nous avons inclus des patients en VS présentant un sepsis accompagné de signes cliniques d'insuffisance circulatoire aiguë entraînant la prescription d'un RV par un clinicien. Nous avons mesuré par échocardiographie transthoracique les diamètres télé-inspiratoire et télé-expiratoire de la VCI en VS non standardisée et au cours d'une manœuvre respiratoire standardisée avant un RV par 500ml de colloïde. La standardisation respiratoire consistait en une inspiration profonde générant des dépressions respiratoires contrôlées par un manomètre entre -5 et -10 mmH₂O, suivie d'une expiration passive. Nous avons calculé l'indice de collapsibilité de la VCI en VS non standardisée (cVCIns) ou sensibilisé par la manœuvre respiratoire (cVCIs). Une augmentation de plus de 10% du volume d'éjection systolique induite après RV définissait les patients répondeurs au RV.

Résultats : Sur les 90 patients inclus dans l'étude, 50 (56%) étaient répondeurs au RV. Chez les patients en VS standardisée, un cVCIs supérieur à 48% prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 90%. L'aire sous la courbe ROC [Intervalle de confiance 95%] était de 0,89 [0,82 - 0,97]. Chez les patients en VS non standardisée, un cVCIns supérieur à 31% prédisait la réponse au remplissage vasculaire avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 88%. L'aire sous la courbe ROC était de 0,82 [0,73 - 0,91]

Conclusion : Une inspiration profonde standardisée en VS augmente la sensibilité de cVCI comme indice prédictif de la réponse au RV chez des patients présentant des signes d'insuffisance circulatoire aigue au cours d'un sepsis, ce qui en fait un indice performant dans ce contexte.

Composition du Jury :

Président : Pr Saulnier

Assesseurs : Pr Favory, Dr Kipnis, Dr Dewavrin, Dr Sébastien Préau (DT)