



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Valeur prédictive de la variabilité de la saturation en oxygène pour  
l'hypotension artérielle per-dialytique**

Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2015 à 16h  
Au Pôle Recherche

**Par Vincent Delattre**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Christian NOËL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Marc HAZZAN**

**Monsieur le Docteur François GLOWACKI**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Pierre BATAILLE**

---

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

HD	Hémodialyse
EBPG	European Best Practice Guidelines
PA	Pression artérielle
UF	Ultrafiltration
VP	Volume plasmatique
mmHg	Millimètres de mercure
PaO <sub>2</sub>	Pression partielle en oxygène
SaO <sub>2</sub>	Saturation artérielle en oxygène
SvcO <sub>2</sub>	Saturation veineuse centrale en oxygène
ROC	Receiver Operating Characteristic
VPP	Valeur prédictive positive
VPN	Valeur prédictive négative
RVP	Rapport de vraisemblance positif
RVN	Rapport de vraisemblance négatif
FAV	Fistule artério-veineuse
PCO <sub>2</sub>	Pression partielle en dioxyde de carbone

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>9</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES .....</b>	<b>11</b>
<b>I. L'HYPOTENSION ARTERIELLE PER-DIALYTIQUE .....</b>	<b>12</b>
1. Définition .....	12
2. Physiopathologie.....	12
3. Facteurs de risque .....	14
4. Complications .....	16
5. Prise en charge.....	18
<b>II. LES PARAMETRES D'ANTICIPATION ET DE PREDICTION DE L'HYPOTENSION PER-DIALYTIQUE .....</b>	<b>23</b>
<b>III. LA SATURATION EN OXYGENE COMME PARAMETRE HEMODYNAMIQUE.</b>	<b>24</b>
1. Saturation en oxygène .....	24
2. Saturation veineuse centrale.....	25
3. Saturation artérielle en oxygène .....	27
 <b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE CLINIQUE.....</b>	<b>28</b>
<b>Objectif de l'étude .....</b>	<b>29</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>30</b>
1. Sélection des patients .....	30
2. Modalités de dialyse.....	31
3. Recueil des données - Aspects techniques.....	32
4. Analyses statistiques.....	35
<b>Résultats .....</b>	<b>36</b>
1. Caractéristiques des patients .....	36
2. Caractéristiques des séances .....	38
3. Valeur prédictive de la saturation .....	40
4. Délai de survenue de l'hypotension .....	54
5. Facteurs associés à la variabilité de saturation.....	55
<b>Discussion .....</b>	<b>57</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>65</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>66</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>71</b>

## RESUME

**Introduction.** L'hypotension artérielle est une complication fréquente des séances d'hémodialyse source de morbi-mortalité. La réduction du volume plasmatique dépasse les capacités d'adaptation cardiaque aboutissant à une chute du débit cardiaque. Cette instabilité hémodynamique peut être reflétée par la saturation en oxygène. L'objectif de l'étude est d'évaluer la valeur prédictive de la variabilité de la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) pour l'hypotension artérielle per-dialytique.

**Méthodes.** Quatre-vingt-onze séances en centre lourd chez 8 patients hémodialysés (7 femmes et 1 homme ; 75 +/- 9 ans) sur fistule artério-veineuse sont analysées rétrospectivement. Les générateurs (FLEXYA®, Bellco) sont munis d'un système d'enregistrement continu par absorbance optique sur la ligne artérielle de la SaO<sub>2</sub> et de la variabilité de SaO<sub>2</sub> (moyenne des déviations standards mesurées toutes les 5 secondes sur 4 minutes). La pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'ultrafiltration, le Kt/V ainsi que toute hypotension artérielle au cours de la séance sont recueillis.

**Résultats.** Une hypotension artérielle est survenue dans 13,4% des séances. La SaO<sub>2</sub> moyenne est comparable (95,6 % vs 96,1 % ; p = 0,318). En revanche, le groupe hypotension présente une chute de SaO<sub>2</sub> plus importante (85,7% vs 90,3% ; p = 0,001). La variabilité moyenne de SaO<sub>2</sub> tout au long de la séance est plus élevée lors des séances avec hypotension à 1,21 +/- 0,62 (0,49 – 2,69) contre 0,72 +/- 0,37 (0,11 – 1,74) (p = 0,001), de même que le pic de variabilité maximale à 3,14 +/- 1,09

(1,37 – 4,96) contre 2,05 +/- 1,18 (0,58 – 5,58) ( $p = 0,001$ ). La courbe ROC définit un seuil de détection des hypotensions à 2,094 de variabilité de SaO<sub>2</sub>. L'aire sous la courbe est de 0,778, la sensibilité de 92,3%, la spécificité de 65,4%, la valeur prédictive positive de 30,8% et la valeur prédictive négative de 98,1%. Le délai de survenue de l'hypotension après le dépassement du seuil est en moyenne de 57 +/- 28 minutes. La détermination d'un seuil propre à chaque patient permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité.

**Conclusion.** La variabilité de SaO<sub>2</sub> semble être un bon outil prédictif de l'hypotension artérielle per-dialytique avec un délai permettant la mise en place de mesures visant à prévenir leur survenue.

Mots clés : Hémodialyse, hypotension, saturation, oxygène

# **PREMIERE PARTIE**

## **Généralités sur l'hypotension artérielle per-dialytique**

---

# **I. L'HYPOTENSION ARTERIELLE PER-DIALYTIQUE**

L'hypotension artérielle est une complication fréquente et potentiellement grave en hémodialyse (HD). L'incidence rapportée dans la littérature varie de 5 à 30% selon les séries (1).

## **1. Définition**

Pour pouvoir comparer les études s'intéressant à l'instabilité hémodynamique en HD, les experts européens (European Best Practice Guidelines (EBPG)) ont proposé en 2007 les critères suivants pour définir l'hypotension artérielle per-dialytique : toute chute de pression artérielle (PA) systolique supérieure à 20 mmHg ou une baisse de PA moyenne de plus de 10 mmHg associée à des symptômes et nécessitant l'intervention d'une infirmière est considérée comme une hypotension artérielle per-dialytique (2).

## **2. Physiopathologie**

La physiopathologie des hypotensions artérielles per-dialytiques est complexe puisque de nombreux facteurs interviennent (3–5)

L'ultrafiltration (UF) joue un rôle prépondérant par la soustraction d'un volume important d'eau plasmatique et de solutés sur une courte période. Néanmoins, elle n'est pas seule responsable. Pour éviter la survenue d'une hypotension, des mécanismes compensateurs vont se mettre en place (annexe 1).

- Le re-filling : Un transfert d'eau du secteur interstitiel vers le secteur vasculaire permet de compenser la baisse du volume plasmatique (VP). Il existe de nombreuses variations inter-individuelles et même intra-individuelles de ce

phénomène de re-filling. Il dépend de plusieurs facteurs : l'état d'hydratation du secteur interstitiel, la compliance veineuse, la perméabilité capillaire, la pression oncotique et la pression hydrostatique... La concentration en sodium du dialysat joue un rôle important. Une concentration élevée va mobiliser davantage l'eau du secteur intracellulaire et permettre une meilleure stabilité hémodynamique.

- L'augmentation des résistances vasculaires périphériques : Elle résulte d'une vasoconstriction périphérique secondaire à la baisse du VP.
- L'adaptation cardiaque : En réponse à l'hypovolémie, la fréquence cardiaque augmente tout comme la contractilité myocardique afin de maintenir le débit cardiaque (Débit cardiaque = ( $\downarrow$ ) Volume d'éjection systolique x ( $\uparrow$ ) fréquence cardiaque)
- La diminution de la capacitance veineuse : Une partie non négligeable du volume sanguin se trouve dans le système veineux. En situation d'hypovolémie, ce système diminue sa capacitance notamment au niveau splanchnique et cutané via une vasoconstriction veineuse permettant d'augmenter le volume dans le système artériel.

C'est la défaillance de ces différents mécanismes qui entraîne la survenue d'une hypotension artérielle per-dialytique.

A une moindre échelle, les agents vasoactifs semblent jouer un rôle avec peut-être un déséquilibre entre agents vasodilatateurs et agents vasoconstricteurs. Par exemple, l'adrénaline et la noradrénaline sont diminuées chez les patients hémodialysés du fait de leur caractère dialysable. De plus, il existe une résistance vasculaire probable à l'activité rénine plasmatique, à l'angiotensine II et à l'aldostérone chez les patients présentant des hypotensions artérielles per-

dialytiques. De nombreux autres agents vasoactifs sont impliqués mais la physiopathologie en est encore mal connue (vasopressine, adénosine, endothéline...)

### **3. Facteurs de risque**

L'hypotension per-dialytique est multifactorielle avec des facteurs propres au patient et d'autres dépendants des modalités de dialyse.

Le facteur le plus important est représenté par le débit d'UF. Ainsi, lorsque le débit d'UF passe de 0,3 ml/kg/mn à 0,6 ml/kg/mn, la fréquence de survenue de l'hypotension artérielle per-dialytique s'accroît d'un facteur 10 ( 67,4% contre 6,7% avant majoration de l'UF) (6). La non compliance du patient au régime est le facteur de risque qui illustre le mieux ce phénomène. L'augmentation du taux d'UF pour corriger l'excès de prise de poids inter-dialytique majore le risque d'hypotension artérielle per-dialytique lors de la séance de dialyse suivante. De même, une mauvaise estimation du poids sec du patient peut générer une hypotension, l'UF étant inadaptée.

La défaillance des mécanismes d'adaptation favorise également les hypotensions per-dialytiques. La réponse cardiaque peut être altérée par la présence d'une insuffisance cardiaque sous-jacente qu'elle soit systolique ou diastolique ou par l'existence d'une arythmie, dont la fréquence est élevée dans la population des patients hémodialysés (7) . La contractilité cardiaque peut aussi être modifiée par le tampon du dialysat et sa concentration en calcium (8,9).

Le système nerveux autonome joue un rôle majeur dans l'adaptation à l'hypovolémie puisqu'il est à l'origine de la réponse cardiaque et de la vasoconstriction

périphérique. Il n'est pas rare qu'il soit défaillant chez les patients hémodialysés chroniques, notamment les patients diabétiques. De plus cette réponse passe par les barorécepteurs. Lorsque l'hypovolémie est sévère, la réponse des barorécepteurs est contre balancée par le réflexe de Bezold-Jarish. Ce réflexe est déclenché par la stimulation de mécanorécepteurs cardiaques suite à la baisse de la pré-charge du fait de l'hypovolémie. Cela entraîne une bradycardie pour assurer un volume ventriculaire diastolique suffisant et une hypotension (10).

La technique de dialyse peut également être un facteur d'hypotension artérielle per-dialytique. Il est bien connu que l'hémofiltration en réalisant une UF pure semble générer moins d'hypotension. Il en serait de même avec l'hémodiafiltration par rapport à l'HD conventionnelle (11). Les explications physiopathologiques ne sont pas claires pour rendre compte du bénéfice potentiel de ces techniques.

La littérature évoque d'autres facteurs pouvant favoriser la survenue d'une hypotension per-dialytique : la génération de cytokines qui engendre la production de monoxyde d'azote, une diminution de la réponse des récepteurs adrénergiques, l'utilisation d'acétate, la bio-incompatibilité des membranes de dialyse, la qualité bactériologique du dialysat, la température qui lorsqu'elle augmente inhiberait la réponse vasoconstrictrice (12).

Certains traitements médicamenteux peuvent également être incriminés, notamment les anti-hypertenseurs et plus particulièrement les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques et la clonidine qui altèrent la réponse vasculaire et cardiaque à l'hypovolémie.

## **4. Complications**

### **a. Morbidité**

L'hypotension est à l'origine de symptômes source d'inconfort pour le patient, tels que les nausées ou vomissements, céphalées, crampes, bâillements, douleurs abdominales... Néanmoins les complications peuvent être bien plus graves du fait de l'hypoperfusion tissulaire survenant sur un terrain de comorbidités importantes. Il s'agit de complications essentiellement ischémiques :

- Ischémie myocardique : L'épisode hypotensif peut entraîner un syndrome coronarien aigu du fait de l'hypoperfusion coronaire avec une symptomatologie évocatrice. Néanmoins, la souffrance myocardique n'a pas toujours de traduction clinique évidente même si la répétition des hypotensions engendre des événements ischémiques à bas bruit (13). En témoigne, l'élévation de la troponine en fin de séance chez ces patients (14). Ces phénomènes aboutissent à une dysfonction ventriculaire gauche allant parfois jusqu'à l'insuffisance cardiaque, aggravant les lésions préexistantes chez ces patients souvent à haut risque cardio-vasculaire (diabétiques, coronariens).
- Ischémie mésentérique : La survenue de douleurs abdominales au décours d'une hypotension per-dialytique doit faire suspecter une ischémie mésentérique. Le mécanisme n'est pas occlusif mais il est secondaire au bas débit survenant sur un réseau vasculaire athéromateux ou calcifié le plus souvent (15). Cette complication est redoutable en raison du risque vital qu'elle induit.

- Complications cérébrales : En dehors des accidents vasculaires cérébraux, la répétition des hypotensions provoque au long cours une atrophie cérébrale frontale comme l'a montré Mizumasa et al. (16), à l'origine d'un déclin cognitif.
- Thrombose de l'abord vasculaire : Plusieurs études montrent une forte association entre les hypotensions per-dialytiques et la thrombose de fistule artério-veineuse (FAV) (17,18).
- Aggravation d'une artérite des membres inférieurs
- Perte d'acuité visuelle : Il existerait une altération de l'acuité visuelle chez les patients sujets à l'hypotension en dialyse avec des tableaux de névrite optique ischémique antérieure aiguë.
- Déclin de la fonction rénale résiduelle dont on sait qu'elle est associée à la survie des patients.

Ces hypotensions induisent des interruptions régulières de la séance parfois même un arrêt prématuré amenant à une diminution du temps de dialyse et à une diminution du Kt/V. De plus, elles favorisent la sortie du patient de la séance d'HD au-dessus de son poids sec, en hypervolémie, situation associée à une morbi-mortalité cardio-vasculaire (19).

#### b. Mortalité :

De nombreuses études montrent que la mortalité en HD est associée à des chiffres de PA basse pré ou post dialyse (20,21). Néanmoins, les données sont moins évidentes pour l'association entre l'hypotension per-dialytique et la mortalité. Shoji et al. a toutefois montré qu'elle représentait un facteur de risque indépendant de mortalité (22).

## **5. Prise en charge**

### **a. Attitude thérapeutique**

Des mesures simples et rapides sont habituellement mises en place devant toute hypotension per-dialytique. En premier lieu, il convient de mettre le patient en position de Trendelenburg et de diminuer voire d'arrêter l'UF. Si ces mesures sont insuffisantes, il faut restaurer le VP par des solutés de remplissage de type sérum salé isotonique puis avec des colloïdes en cas de non réponse. Si le remplissage ne restaure pas la PA, il faut évoquer une autre cause. Néanmoins, l'objectif est de prévenir la survenue des hypotensions en détectant les patients et les situations à risque ou en améliorant l'évaluation du statut d'hydratation du patient et donc du VP.

### **b. Mesures préventives :**

- Surveillance des paramètres hémodynamiques : La PA et la fréquence cardiaque doivent être surveillées de « manière régulière » durant la séance d'HD, selon les recommandations (EBPG). Ces mesures doivent être d'autant plus respectées s'il s'agit de patients à risque (diabétiques, insuffisants cardiaques...).

- Optimiser l'évaluation du poids sec : Le concept de poids sec est largement utilisé en HD depuis de nombreuses années. En 1980, la définition donnée par Anderson est : « Le poids le plus bas que le patient peut supporter sans que ne surviennent des symptômes et ou une hypotension et en l'absence de signes de surcharge en fin de séance ». Ce concept a évolué avec les années et Agarwal en donne une définition plus tempérée en 2010 : « Le poids post dialyse toléré le plus bas acquis après un changement progressif de ce poids, auquel il existe le moins de signes ou symptômes d'hypovolémie ou d'hypervolémie » (23).

La prévention des hypotensions per-dialytiques passe par une estimation la plus précise possible du poids sec, évaluée à chaque séance. Cette estimation doit combiner une évaluation clinique (PA, auscultation pulmonaire, dyspnée, oedèmes) mais également radiologique avec la radiographie pulmonaire. D'autres outils sont utilisés comme l'échographie cardiaque qui peut aider par la mesure du diamètre de la veine cave inférieure et de sa compliance ou la mesure du BNP (brain natriuretic peptide). Plus récemment, des techniques basées sur la bio-impédancemétrie sont apparues, permettant d'estimer les différents compartiments liquidiens des patients (intra et extracellulaire) et donc d'ajuster au mieux le poids sec.

- Evaluation cardiaque : Une évaluation cardiaque régulière doit être effectuée. Elle passe par la réalisation d'une échographie trans-thoracique car la présence d'une dysfonction systolique ou diastolique favorise les hypotensions. La consultation de cardiologie et l'électrocardiogramme doivent aussi permettre de dépister et de traiter les troubles du rythme supra-ventriculaires qui altèrent la réponse cardiaque à l'hypovolémie.

- Régime : Les apports sodés ne doivent pas dépasser 6 g par jour afin d'éviter une prise de poids inter-dialytique trop importante induisant une UF élevée en séance, source d'hypotension (24). Il faut éviter l'alimentation durant la séance ou juste avant chez les patients à risque puisqu'elle entraîne une vasodilatation splanchnique source d'instabilité hémodynamique (25).

- Optimiser l'UF et le contrôle du VP :

Le profil d'UF : Il consiste à réaliser une UF élevée en début de séance puis à faire une décroissance progressive. Son intérêt par rapport à une UF linéaire tout au long de la séance n'est pas clairement établi. Les études restent contradictoires (26,27).

Biofeedback: Les variations du VP résultent du taux d'UF compensé par le volume lié au re-filling. Il existe des systèmes de mesure du VP, basés sur la mesure de l'hématocrite par absorbance optique. De plus en plus de générateurs de dialyse sont équipés de systèmes de biofeedback. Ils permettent d'ajuster en continu le débit d'UF et/ou la conductivité du dialysat en fonction de la variation du VP (Hemocontrol®, Hospal ou BVM®, Freiseinus). Les études montrent une réduction des épisodes d'hypotension per-dialytique avec ces systèmes (28,29). Ils permettraient même d'augmenter l'efficacité de la dialyse en diminuant le nombre d'intervention des infirmières (30). Toute la question est de savoir s'ils permettent une réduction de la morbi-mortalité. Nesrallah indique dans une méta-analyse que si la réduction du nombre d'hypotension per-dialytique a été prouvée, aucune étude n'a montré une amélioration de la survie ou une diminution des hospitalisations (31).

Profil de sodium: La concentration en sodium du dialysat joue un rôle essentiel dans le phénomène de re-filling. Un sodium bas inhibe le re-filling car il favorise le transfert des fluides du secteur interstitiel vers le secteur intracellulaire. A l'inverse, une concentration en sodium du dialysat élevée favorise le transfert du milieu intracellulaire vers l'interstitium qui à son tour va permettre le remplissage du secteur vasculaire et ainsi contribuer à un meilleur re-filling. De nombreuses équipes se sont intéressés à cette problématique dans les années 70 avec des études montrant qu'à une concentration en sodium du dialysat de 138 à 140 mmol/l contre 135 mmol/l, on assiste à une diminution des hypotensions per-dialytiques (32,33). Plus tard est apparu le concept de profil de sodium. L'objectif est d'avoir un sodium élevé en début de séance pour compenser la baisse rapide de l'osmolalité durant la première heure du fait de l'épuration des solutés puis d'avoir un sodium plus bas pour diminuer le gain en sodium. Le profil de sodium serait plus efficace lorsqu'il s'accompagne d'un

profil d'UF (34). De nombreuses études montrent une diminution des hypotensions per-dialytiques avec un profil de sodium. Les inconvénients d'une concentration élevée du sodium sont une augmentation de la soif, une prise de poids inter-dialytique plus importante et des chiffres de PA avant dialyse plus élevés. Pour éviter cela et améliorer la stabilité hémodynamique des séances, les auteurs soulignent l'intérêt d'une prescription individualisée du sodium du dialysat (35).

- La composition du dialysat :

Tampon bicarbonate : L'utilisation d'un tampon bicarbonate plutôt que l'acétate est recommandée pour éviter les hypotensions per-dialytiques. En effet, l'acétate a un effet vasodilatateur et dépresseur cardiaque inhibant les mécanismes d'adaptation à la baisse du VP (8,36).

Calcium : L'ion calcium joue un rôle essentiel dans la contraction des cellules myocardiques. La contractilité cardiaque pourrait être altérée lorsque l'on utilise une concentration basse en calcium dans le dialysat (1,25 mmol/l). Il est recommandé chez les patients à risque d'hypotension, d'utiliser un bain à 1,50 mmol/l, en l'absence de contre-indications (37,38). Ce choix est à mettre en balance avec les bénéfices d'un bain à 1,25 mmol/l sur les calcifications vasculaires.

Magnésium : Une concentration basse en magnésium (0,25 mmol/l) est recommandée chez les patients à risque pour diminuer les hypotensions per-dialytiques (2,39).

Température du dialysat : La température du dialysat joue un rôle sur la stabilité hémodynamique. Il est préconisé de la baisser jusqu'à 35°C car elle permet une augmentation des résistances périphériques et une augmentation de la contractilité

myocardique. Ces phénomènes permettent de compenser la baisse du VP. Ainsi, comparativement à un dialysat à 37°C, il a été montré une réduction des épisodes d'hypotension per-dialytique avec un dialysat à 35°C (40,41). Il est parfois mal toléré par les patients qui ont froid et présentent des frissons.

- Temps et fréquence : L'augmentation de la durée de la séance de dialyse ou l'augmentation du nombre de séances par semaine permettent de diminuer le débit d'UF horaire et ainsi réduire les hypotensions per-dialytiques (42).

- Traitement vasoactif : La midodrine est un agoniste alpha-1. La stimulation sélective de ses récepteurs via son métabolite, la desglymidodrine, entraîne une vasoconstriction du système artériel et veineux, permettant de maintenir la PA. Il est recommandé de l'administrer 30 minutes avant la dialyse, en débutant à la dose de 2,5 mg et en augmentant progressivement jusqu'à 30 mg. Plusieurs études ont montré une augmentation des chiffres de PA chez les patients à risque et une réduction des symptômes liés à l'hypotension (43). Cependant aucune étude n'a prouvé un gain sur la mortalité. De plus, il existerait un risque théorique de spasme coronarien (44).

Des taux bas de L-carnitine sont associés à une fréquence plus élevée d'hypotensions en dialyse. Une supplémentation en L-carnitine pourrait diminuer ces épisodes en améliorant la fraction d'éjection ventriculaire gauche (45).

Les recommandations préconisent d'évoquer la possibilité d'un transfert en dialyse péritonéale chez les patients réfractaires.

## **II. LES PARAMETRES D'ANTICIPATION ET DE PREDICTION DE L'HYPOTENSION PER-DIALYTIQUE**

Compte tenu des nombreux facteurs physiopathologiques en cause dans la survenue d'une hypotension artérielle per-dialytique, on comprend de façon évidente que des stratégies de prévention peuvent être proposées pour anticiper et tenter de prédire la survenue de l'hypotension per-dialytique. Ainsi comme cela a été colligé par Javed et al. (annexe 2), de nombreux outils de surveillance et de monitoring per-dialytique se sont développés ces dernières années sur les générateurs de dialyse. Que ce soit la mesure du volume sanguin, de la conductivité, de la température ou même du débit cardiaque, tous ont pour objectif commun d'améliorer la stabilité hémodynamique des séances de dialyse soit en donnant un signal d'alarme soit en réduisant le risque en jouant sur un facteur spécifique.

Parmi les systèmes prédictifs de l'hypotension artérielle per-dialytique, outre les systèmes de contrôle de l'UF par la mesure du VP détaillés précédemment (hemocontrol®, BVM®), on retient les techniques ou technologies suivantes :

- La variabilité de la fréquence cardiaque : Plusieurs études se sont intéressées à ce paramètre pour évaluer la réponse du système nerveux autonome au cours de la séance d'HD. Elles montrent que l'augmentation de la variabilité de la fréquence cardiaque survient lors d'une hypotension artérielle per-dialytique (46,47).
- La vasoconstriction périphérique : La photo-pléthysmographie est une technique simple qui à l'aide d'un capteur digital optique, mesure les variations de volume sanguin dans le lit micro-vasculaire. Elle permet d'évaluer les variations de débit cardiaque et la vasoconstriction périphérique.

Solem et al. Indique que l'hypotension survient lorsque l'enveloppe du signal dépasse un certain seuil traduisant une variation du débit cardiaque et une augmentation de la vasoconstriction périphérique (48) .

- La saturation en oxygène : L'équipe italienne de Mancini et Santoro s'est intéressée à la variation de la saturation en oxygène qui traduirait une variation de débit cardiaque et d'oxygénation tissulaire. Elle permettrait de prédire la survenue d'une hypotension per-dialytique (49).

De nombreux éléments notamment physiopathologiques permettent d'étayer cette hypothèse d'une relation entre instabilité hémodynamique et saturation en oxygène.

### **III. LA SATURATION EN OXYGENE COMME PARAMETRE HEMODYNAMIQUE**

Comme nous l'avons vu précédemment, le système cardio-vasculaire joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'hypotension per-dialytique. Il permet une adaptation à la baisse du VP liée à l'UF par une augmentation du débit cardiaque et une vasoconstriction périphérique. Lors d'une hypotension per-dialytique, ces mécanismes sont dépassés et la chute du débit cardiaque entraîne un défaut d'apport en oxygène aux tissus. Cela sous-entend que la saturation en oxygène pourrait refléter la stabilité hémodynamique.

#### **1. Saturation en oxygène**

La saturation en oxygène mesure la proportion d'hémoglobine liée à l'oxygène (oxyhémoglobine ou HbO<sub>2</sub>) par rapport à l'hémoglobine libre :

$$\underline{SO_2 = (HbO_2 / (Hb + HbO_2)) \times 100}$$

Le transport artériel en oxygène (TaO<sub>2</sub>) est déterminé par : Le débit cardiaque (DC) et le contenu artériel en oxygène (CaO<sub>2</sub>) qui comprend l'oxygène fixé à l'hémoglobine et l'oxygène dissout dans le sang.

$$\underline{TaO_2 = DC \times CaO_2}$$

Sachant que : CaO<sub>2</sub> = (Hb x 1,34 x SaO<sub>2</sub>) + (0,003 x PaO<sub>2</sub>) ; avec la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) et la pression partielle artérielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>)

$$\underline{TaO_2 = DC \times Hb \times 1,34 \times SaO_2}$$

si on néglige la faible quantité d'oxygène dissoute dans le sang.

Selon le principe de Fick, le débit cardiaque à l'état stable est représenté par :

$$\underline{DC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)}$$

avec VO<sub>2</sub> la consommation en oxygène, CaO<sub>2</sub> le contenu artériel en oxygène, et CvO<sub>2</sub> le contenu veineux en oxygène (50)

Ces éléments de physiologie plaident pour une relation entre débit cardiaque et oxygénation. Cette relation est largement utilisée en anesthésie-réanimation. De nombreuses études dans ce domaine se sont intéressées à la saturation veineuse centrale (SvcO<sub>2</sub>) comme reflet du débit cardiaque (50–52).

## **2. Saturation veineuse centrale**

Elle correspond à la proportion d'oxygène transportée par l'hémoglobine qui retourne au cœur droit. Elle résulte de l'équilibre entre le transport et la consommation en oxygène et reflète donc l'oxygénation tissulaire. Lors d'une hypotension, il y a une

inadéquation entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports.

La saturation veineuse centrale en oxygène est définie par :

$$\text{SvcO}_2 = \text{SaO}_2 - (\text{VO}_2 / (\text{DC} \times \text{Hb} \times 1,34))$$

Lors de la survenue d'une hypotension, les mécanismes d'adaptation sont dépassés et le débit cardiaque chute. Cette chute du débit cardiaque entraîne donc une diminution de la SvcO<sub>2</sub> (50).

Comme le montre la formule précédente, la SvO<sub>2</sub> dépend de 4 facteurs :

- Le débit cardiaque
- L'hémoglobine
- La SaO<sub>2</sub>
- La consommation en oxygène

En admettant que ces 3 derniers facteurs restent stables comme c'est le cas lors d'une séance d'HD sans évènement particulier (ni hémorragie, ni trouble ventilatoire), la SvcO<sub>2</sub> peut être un reflet direct du débit cardiaque. Elle est facilement mesurable chez les patients hémodialysés sur cathéter veineux central. En effet, la littérature montre une variation parallèle de la saturation du sang veineux mélangé (mesurable par cathétérisme de l'artère pulmonaire) et la saturation du sang veineux central (mesurable dans la veine cave supérieure) (53). La SvcO<sub>2</sub> peut donc être mesurée directement sur le sang à la sortie du cathéter jugulaire d'HD.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux variations de la SvcO<sub>2</sub> au cours des séances d'HD. Des variations importantes seraient corrélées à l'instabilité hémodynamique et donc à la survenue d'une hypotension per-dialytique (49,54,55). En effet, lorsque le débit cardiaque baisse, le coefficient d'extraction de l'oxygène

augmente et la SvcO<sub>2</sub> baisse.

La mesure de la SvcO<sub>2</sub> est difficilement applicable en pratique aux patients hémodialysés en centre. En effet, elle nécessite la présence d'un cathéter veineux central jugulaire, ce qui n'est pas le cas de la majorité des patients en centre. On peut se demander si la SaO<sub>2</sub> pourrait elle aussi refléter l'instabilité hémodynamique per-dialytique. Ainsi, ce paramètre serait facilement mesurable chez la plupart des patients hémodialysés qui sont porteurs d'une FAV (sang artériel).

### **3. Saturation artérielle en oxygène**

La baisse de la SaO<sub>2</sub> reflète une hypoxie. Il existe plusieurs types d'hypoxie :

- Hypoxie hypoxique : Elle est secondaire à une baisse de la PaO<sub>2</sub> (hypoxémie), lié à un défaut de ventilation (hypoventilation).
- Hypoxie anémique : Il s'agit d'une hypoxie secondaire à une chute de l'hémoglobine. Le modèle est celui du choc hémorragique.
- Hypoxie stagnante : Elle est secondaire à une baisse du débit sanguin, à l'hypoperfusion. L'origine est donc cardio-vasculaire.

Dans le cadre de l'hypoxie stagnante, une baisse du débit cardiaque entraîne une hypoperfusion reflétée par une baisse de la SaO<sub>2</sub>.

Selon ces définitions, et en admettant que l'hémoglobine et les échanges respiratoires restent stables au cours d'une séance de dialyse, une variation de SaO<sub>2</sub> per-dialytique peut être d'origine circulatoire.

# **DEUXIEME PARTIE**

## **ETUDE CLINIQUE**

---

## OBJECTIF DE L'ETUDE

La technologie n'a cessé d'évoluer en HD au cours des dernières années avec le développement d'outils de plus en plus performants sur les générateurs pour rendre la dialyse la plus « physiologique possible » et en réduire les risques. Si la plupart des complications ont été maîtrisées, l'hypotension per-dialytique reste une préoccupation quotidienne du néphrologue puisqu'il s'agit de la complication la plus fréquente et la plus grave source d'une morbi-mortalité importante. Ainsi, des outils technologiques tentent de prévenir et anticiper ces hypotensions et proposer des mesures correctrices, avec comme exemple la mesure du volume sanguin pour adapter le débit d'UF en continu. Ils reposent sur la surveillance de nombreux paramètres tels que la température du dialysat ou le volume sanguin. La SaO<sub>2</sub> est un paramètre facilement mesurable en continu de manière non invasive. Les données de la littérature montrent que la variation de la saturation en oxygène reflèterait les variations du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire. Certains auteurs ont étudié cette relation pour anticiper l'hypotension per-dialytique (49,55).

L'objectif de l'étude est d'évaluer la valeur prédictive de la variation de saturation en oxygène pour l'hypotension artérielle per-dialytique chez des patients hémodialysés sur FAV. Nous comparerons la variabilité de la SaO<sub>2</sub> entre les séances avec hypotension et celles où la PA reste stable. Nous regarderons si la variabilité est spécifique à chaque patient ou si nous pouvons déterminer une valeur seuil utile pour tous les patients. Enfin, nous étudierons le délai entre l'observation d'une variabilité maximale de la saturation en oxygène et la survenue de l'hypotension.

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique au sein du service de néphrologie et hémodialyse de l'hôpital Duchenne de Boulogne sur mer.

### **1. Sélection des patients**

Nous avons inclus 8 patients insuffisants rénaux chroniques terminaux hémodialysés dans le centre, sujets à des hypotensions artérielles lors des séances d'HD.

Les critères d'inclusions ont été :

- Un âge supérieur à 18 ans,
- La réalisation des séances d'HD régulièrement sur les générateurs FLEXYA® (Bellco),
- La présence d'une fistule artério-veineuse fonctionnelle comme abord vasculaire,

Nous n'avons pas inclus de patient avec des antécédents respiratoires sévères (Broncho-pneumopathie chronique obstructive, insuffisance respiratoire sévère).

Les séances au cours desquelles le patient présentait une hypoxémie sévère préexistante à la séance (pneumopathie, œdème aigu pulmonaire), justifiant d'une oxygénothérapie, ont été exclues de l'analyse. En effet, ces éléments peuvent entraîner des variations importantes de SaO<sub>2</sub> indépendamment de l'état hémodynamique du patient.

L'hypotension artérielle per-dialytique est définie par :

- Une PA systolique inférieure ou égale à 90 mmHg associée à des symptômes justifiant une intervention thérapeutique (position de Trendelenburg, perfusion de sérum salé ou expansion volémique) ;
- Une baisse de la PA systolique supérieure ou égale à 20 mmHg par rapport à la PA pré-dialytique associée à des symptômes justifiant des mêmes interventions thérapeutiques ;
- Une baisse de la PA systolique inférieure ou égale à 90 mmHg et égale à une réduction de la PA d'au moins 20 mmHg par rapport à la PA systolique pré-dialytique ;

C'est cette définition qui permettra de distinguer les séances avec hypotension artérielle per-dialytique des séances dites « stables ».

## **2. Modalités de dialyse**

Toutes les séances d'HD analysées ont été réalisées sur les générateurs FLEXYA® (Bellco, Italie). La température du bain est réglée à 36°C pour tous les patients. La dialyse est faite avec un tampon bicarbonate. Les patients du centre dialysent sur des membranes synthétiques ou high flux (hemotech VIE 21, Evodial 2.2, Phylter 17 SD, Toray filtryzer BK 2.1 U ou 1.6 U, Polyflux 170H). Le débit de dialysat est fixé à 500 ml/min pour tous les patients. Le bain de dialyse est un bain normocalcique à 1,50 mmol/l et avec une concentration en potassium de 2 mmol/l. (Seule une patiente a un bain hypocalcique à 1,25 mmol/l avec une concentration en potassium de 3 mmol/l). L'anticoagulation est réalisée par l'injection dans le circuit artériel d'une

héparine de bas poids moléculaire (enoxaparine) dont la dose est déterminée en fonction du poids du patient et de la prise éventuelle d'un anticoagulant oral. Les patients de l'étude sont porteurs d'une FAV fonctionnelle permettant d'obtenir un débit sanguin pour tous les patients entre 300 et 350 ml/min. La ponction de la fistule se fait en double aiguille. Le schéma de dialyse du centre est classique avec 3 séances de 4 à 5 heures par semaine. Certains patients bénéficient de séances supplémentaires lorsque la perte de poids est trop importante. Le temps de séance est allongé à 5 h lorsque l'UF horaire est trop élevée et en fonction de la dose de dialyse pour obtenir un  $KT/V$  supérieur à 1,4.

### **3. Recueil des données - Aspects techniques**

#### **a. Le système « Hemox® »**

Les générateurs de dialyse FLEXYA® (Bellco, Italie) sont équipés d'un capteur optique de mesure de la saturation en oxygène nommé « Hemox® » placé sur la ligne artérielle. Il s'agit d'une sonde intégrée à la ligne artérielle du générateur associée à un lecteur fixe sur le support qui effectue des mesures par absorbance optique à 3 longueurs d'ondes optiques différentes toutes les 5 secondes. Le système ne nécessite pas d'étalonnage initial. En plus de la mesure de la saturation, le générateur calcule la déviation standard de la saturation par rapport à la moyenne des mesures sur un intervalle défini. Le calcul sur la période définie se décale au fur et à mesure de la séance. Les données sont visibles en temps réel sur le générateur, sous forme numérique ou sous forme de courbe. Il est possible de régler un seuil critique de variabilité de la saturation en oxygène à partir duquel une alarme se déclenche. Ce seuil peut être modifié à chaque séance et selon le patient.

Le seuil de variabilité définit pour prédire une hypotension lors d'une précédente étude réalisée sur cathéter veineux central était de 0,85 (49). Nous prendrons dans un premier temps ce seuil de détection pour l'analyse.

#### b. Mesure de la pression artérielle

Une mesure de PA est réalisée toutes les 30 minutes par les infirmières à l'aide d'un tensiomètre automatique. Elles relèvent la PA également lors de la survenue de symptômes liés à une hypotension. Ces mesures sont reportées sur la fiche de séance ainsi que le type d'intervention réalisée par l'infirmière (position de Trendelenburg, remplissage vasculaire, arrêt de l'UF...).

#### c. Mesure du Kt/V

Les générateurs FLEXYA® possèdent un module de calcul intégré du Kt/V. La mesure évolue au cours de la séance. Elle nécessite de renseigner en début de séance le poids et la taille du patient manuellement. L'objectif de Kt/V dans notre centre suit les recommandations internationales à savoir un  $Kt/V = 1,4$ .

#### d. Concept de variabilité à court terme de SaO<sub>2</sub>

Nous avons défini la variabilité à court terme de la SaO<sub>2</sub> sur le même principe que celui utilisé par l'équipe de Santoro et Mancini. Il consiste à mesurer la déviation standard de la SaO<sub>2</sub> toutes les 5 secondes (soit la même fréquence que la mesure de SaO<sub>2</sub>) par rapport à la moyenne de la SaO<sub>2</sub> sur une période de 4 minutes (soit la moyenne de 48 valeurs de SaO<sub>2</sub>). Cette période se décale toutes les 5 secondes tout au long de la séance. C'est pour cette raison qu'il ne peut y avoir de mesure de déviation standard lors des 4 premières minutes de la séance.

### e. Données recueillies

Les données recueillies concernant les patients sont : L'âge, le sexe, le poids sec, l'indice de masse corporelle, la néphropathie initiale, les comorbidités cardiovasculaires et respiratoires, le traitement médicamenteux et notamment le traitement anti-hypertenseur (nombre et molécules, posologie).

Les données des séances recueillies sont : La durée de la séance, le volume d'UF total, le taux horaire d'UF, le débit sanguin. La PA systolique et diastolique ainsi que la fréquence cardiaque sont relevées au branchement et en fin de séance, et toutes les 30 minutes pendant la séance ou lors de l'apparition de symptômes. Lors de la survenue d'une hypotension, les symptômes présentés par le patient, les mesures thérapeutiques réalisées par l'infirmière et l'heure de survenue sont reportées sur la feuille de séance.

Les paramètres enregistrés par le générateur et recueillis pour l'analyse sont :

- La valeur de SaO<sub>2</sub> (%) : Le signal est filtré pour obtenir une fréquence d'enregistrement de SaO<sub>2</sub> d'une mesure toutes les 5 secondes pendant toute la séance.

- La déviation standard de la SaO<sub>2</sub> (par rapport à la moyenne sur 4 minutes) qui définit la variabilité à court terme de cette saturation comme nous venons de le détailler.

A partir de ces données sous forme numérique, nous avons pu calculer la moyenne de SaO<sub>2</sub> au cours de la séance (%) et la valeur minimale de la SaO<sub>2</sub>.

Nous définissons deux variables qui seront utilisées dans l'analyse de la variabilité de SaO<sub>2</sub> :

- La valeur maximale de variabilité de SaO<sub>2</sub> de la séance (déviation standard la plus élevée au cours de la séance) qui correspond soit à un pic annonçant une possible hypotension soit à la valeur la plus élevée au cours de la séance pour les séances stables.
- La variabilité moyenne de SaO<sub>2</sub> de la séance correspondant à la moyenne des déviations standards sur toute la durée de la séance.

#### **4. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart type. Nous avons réalisé une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) pour le seuil de 0,85 et pour définir le seuil « idéal » de détection des hypotensions et ainsi en calculer la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN). Le test non paramétrique d'échantillons indépendants de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les groupes hypotension et séance stable. Les corrélations ont été effectuées par un test de régression linéaire. Le seuil de significativité retenu est un p à 0,05. Nous avons utilisé le logiciel EXCEL pour créer des graphiques à partir des données numériques recueillies. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel XLSTAT.

## RESULTATS

Notre étude a inclus 8 patients du centre lourd d'HD de l'hôpital Duchenne de Boulogne sur mer, effectuant régulièrement leurs séances sur les générateurs FLEXYA® permettant un monitoring continu de la saturation en oxygène au cours de la séance.

Un total de 303 séances a été réalisé chez ces patients au cours de la période d'étude de janvier à avril 2015. Quatre-vingt séances n'ont pas été réalisées sur les générateurs FLEXYA®. Deux séances ont été exclues en raison du recours à une oxygénothérapie chez une patiente présentant une pneumopathie. Et parmi les 221 séances restantes, les données ont pu être extraites pour 91 séances. Les autres n'ont pas été enregistrées ou le système d'enregistrement de saturation s'est déconnecté au cours de la séance. L'analyse portera donc sur ces 91 séances d'HD.

### **1. Caractéristiques des patients**

Les patients sont en majorité des femmes (7 pour 1 homme – 87.5%) et sont âgés en moyenne de 75 +/- 9 ans (62 – 86). Le poids sec moyen est de 72,81 +/- 19 kg (39,5 – 94). Ils dialysent en moyenne depuis 4 +/- 3 ans (1 – 10).

La répartition des séances entre les patients varie de 3 à 20 séances, soit une moyenne de 11 +/- 6 séances par patient. Le nombre de séance avec hypotension per-dialytique est en moyenne de 1,6 +/- 1,3 (0 – 4).

La néphropathie initiale est une néphropathie diabétique pour 6 patients (75%), une tubulopathie myélomateuse pour une patiente et une polykystose rénale autosomique dominante pour une autre patiente.

Les patients n'ont pas d'antécédents respiratoires notables notamment d'insuffisance respiratoire hormis une patiente porteuse d'un syndrome d'apnée du sommeil. Nous avons relevé les antécédents cardiaques (cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque) et le traitement antihypertenseur est présent chez 8 patients (75%). Toutes les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

**Tableau 1. Caractéristiques des patients (n = 8)**

N°	Sexe	Age (Ans)	Néphropathie	Séances Total/Hypotension	IMC	Cardiaque	Traitement Anti-HTA	Respi-ratoire
1	F	73	Diabète	20/3	35	IC	βB	Non
2	F	66	Diabète	17/1	33	Non	βB	SAS
3	F	86	Diabète	15/1	36	CPI	βB	Non
4	F	62	Diabète	13/4	28	Non	-	Non
5	F	78	Myélome	10/0	15	Non	βB, Arall, αB, Calcique	Non
6	H	82	Diabète	8/2	34	CPI	βB	Non
7	F	70	Polykystose	5/1	21	Non	-	Non
8	F	84	Diabète	3/1	37	CPI	βB, Arall	Non

IMC = Indice de masse corporelle ; IC = Insuffisance cardiaque ; CPI = Cardiopathie ischémique ; βB = β-bloquant ; αB = α-bloquant ; Arall = Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II ; SAS = Syndrome d'apnée du sommeil

## **2. Caractéristiques des séances (tableau 2)**

Les 91 séances de l'analyse durent en moyenne 4h20 +/- 27 minutes (4h – 5h). Le débit sanguin moyen est de 350 +/- 21 ml/min (250 – 400). L'UF totale de la séance est en moyenne de 2,715 +/- 0,780 litres (0,8 – 4,7), soit une UF horaire de 0,635 +/- 0,186 l/h (0,160 – 1,175). Le Kt/V moyen est de 1,785 +/- 0,3 (1,2 – 2,46). Les chiffres de PA systolique pré-dialytique sont en moyenne de 140 +/- 35 mmHg (73 - 207) contre 122 +/- 31 mmHg (61 – 194) en post-dialytique, soit une réduction de 18 +/- 29 mmHg (-99 ; +48). La PA diastolique passe de 72 +/- 13 mmHg (44 - 112) à 64 +/- 10 mmHg (43 - 88) soit une réduction de 8 +/- 13 mmHg (-36 ; +29). La fréquence cardiaque passe de 76 +/- 16 bpm (50 – 128) à 75 +/- 18 bpm (47 - 125) soit une différence de 1 +/- 16 bpm (- 56 ; +46).

**Tableau 2. Caractéristiques des séances (n = 91)**

<b>Durée (heure)</b>	4h20 +/- 27 min (4 -5)
<b>Ultrafiltration (litre)</b>	2,715 +/- 0,780 (0,8 - 4,7)
<b>Ultrafiltration horaire (litre/heure)</b>	0,635 +/- 0,186 (0,16 - 1,175)
<b>Kt/V</b>	1,785 +/- 0,3 (1,2 - 2,46)
<b>Débit sanguin (ml/minute)</b>	350 +/- 21 (250 - 400)
<b>Pression artérielle systolique</b>	
Pré-dialytique	140 +/- 35 (207 - 73)
Post-dialytique	122 +/- 31 (61 - 194)
Différence pré/post	- 18 +/- 29 (- 99 ; + 48)
<b>Pression artérielle diastolique</b>	
Pré-dialytique	72 +/- 13 (44 - 112)
Post-dialytique	64 +/- 10 (43 - 88)
Différence pré/post	- 8 +/- 13 (-36 ; +29)
<b>Fréquence cardiaque</b>	
Pré-dialytique	76 +/- 16 (50 - 128)
Post-dialytique	75 +/- 18 (47 - 125)
Différence pré/post	1 +/- 16 (-56 ; +46)

**Tableau 3. Caractéristiques des séances par patient**

	Patient 1 (n = 20)	Patient 2 (n = 17)	Patient 3 (n = 15)	Patient 4 (n = 13)
<b>Durée (heure)</b>	4h +/- 0 (4 - 4)	4h55 +/- 7 (4h45 - 5)	4h42 +/- 27 (4 - 5)	4h +/- 0 (4 - 4)
<b>Ultrafiltration (litre)</b>	2,77 +/- 0,38 (2,1 - 3,45)	2,95 +/- 0,80 (1,19 - 4,5)	2,38 +/- 0,96 (0,8 - 4,59)	2,88 +/- 0,65 (1,50 - 3,94)
<b>Ultrafiltration horaire (l/h)</b>	0,69 +/- 0,1 (0,53 - 0,86)	0,60 +/- 0,16 (0,24 - 0,90)	0,54 +/- 0,22 (0,10 - 0,92)	0,72 +/- 0,16 (0,38 - 0,99)
<b>Kt/V</b>	1,57 +/- 0,1 (1,38 - 1,80)	2,06 +/- 0,2 (1,75 - 2,46)	1,73 +/- 0,2 (1,58 - 2,07)	1,6 +/- 0,13 (1,38 - 1,73)
<b>Débit sanguin (ml/min)</b>	356 +/- 13 (350 - 400)	360 +/- 20 (350 - 400)	350 +/- 16 (300 - 370)	346 +/- 14 (300 - 350)
<b>PA systolique avant</b>	126 +/- 25 (73 - 162)	175 +/- 22 (128 - 207)	160 +/- 24 (110 - 191)	95 +/- 11 (80 - 121)
<b>PA systolique après</b>	112 +/- 20 (80 - 146)	141 +/- 29 (98 - 194)	132 +/- 24 (86 - 177)	79 +/- 8 (61 - 93)
<b>Différence PA systolique</b>	-14 +/- 5 (-59 ; 48)	-34 +/- 31 (-99 ; 11)	-28 +/- 31 (-86 ; 30)	-15 +/- 13 (-43 ; 6)
<b>PA diastolique avant</b>	70 +/- 13 (44 - 102)	77 +/- 10 (64 - 92)	73 +/- 13 (58 - 112)	65 +/- 10 (50 - 89)
<b>PA diastolique après</b>	60 +/- 9 (43 - 76)	67 +/- 8 (49 - 78)	73 +/- 9 (55 - 88)	57 +/- 7 (43 - 70)
<b>Différence PA diastolique</b>	-10 +/- 5 (-36 ; 15)	-10 +/- 11 (-30 ; 7)	-0,3 +/- 14 (-28 ; 29)	-8 +/- 11 (-31 ; 10)
<b>Fréquence cardiaque avant</b>	67 +/- 7 (56 - 84)	81 +/- 10 (68 - 99)	83 +/- 21 (56 - 128)	81 +/- 16 (51 - 97)
<b>Fréquence cardiaque après</b>	66 +/- 6 (57 - 80)	67 +/- 9 (51 - 81)	98 +/- 18 (64 - 125)	93 +/- 8 (80 - 105)
<b>Différence Fréquence cardiaque</b>	-1 +/- 1 (-10; 56)	-13 +/- 9 (1 ; 31)	-15 +/- 17 (-46 ; 15)	-12 +/- 13 (-38 ; 9)
	Patient 5 (n = 10)	Patient 6 (n = 8)	Patient 7 (n = 5)	Patient 8 (n = 3)
<b>Durée (heure)</b>	4h +/- 0 (4 - 4)	4h07 +/- 14 (4 - 4h30)	4h +/- 0 (4 - 4)	4h40 +/- 35 (4 - 5)
<b>Ultrafiltration (litre)</b>	1,70 +/- 0,35 (0,98 - 2)	3,51 +/- 0,56 (2,8 - 4,7)	2,71 +/- 0,34 (2,33 - 3,10)	3,33 +/- 0,69 (2,63 - 3,81)
<b>Ultrafiltration horaire (l/h)</b>	0,43 +/- 0,09 (0,25 - 0,5)	0,85 +/- 0,15 (0,7 - 1,18)	0,68 +/- 0,09 (0,58 - 0,78)	0,72 +/- 0,18 (0,53 - 0,89)
<b>Kt/V</b>	2,2 +/- 0,12 (2,1 - 2,38)	1,30 +/- 0,1 (1,2 - 1,4)	1,8 +/- 0,1 (1,75 - 1,88)	1,71 +/- 0
<b>Débit sanguin (ml/min)</b>	350 +/- 0 (350 - 350)	331 +/- 26 (300 - 350)	338 +/- 27 (290 - 350)	317 +/- 58 (250 - 350)
<b>PA systolique avant</b>	174 +/- 15 (151 - 197)	111 +/- 8 (101 - 123)	130 +/- 8 (122 - 140)	113 +/- 15 (96 - 125)
<b>PA systolique après</b>	157 +/- 24 (124 - 192)	118 +/- 14 (98 - 138)	103 +/- 16 (87 - 125)	129 +/- 12 (117 - 141)
<b>Différence PA systolique</b>	-18 +/- 31 (-68 ; 19)	7 +/- 20 (-25 ; 35)	-26 +/- 14 (-40 ; -9)	16 +/- 25 (-1 ; 45)
<b>PA diastolique avant</b>	87 +/- 8 (71 - 101)	58 +/- 2,1 (55 - 60)	84 +/- 3 (80 - 88)	51 +/- 3 (48 - 53)
<b>PA diastolique après</b>	71 +/- 8 (59 - 88)	54 +/- 6 (49 - 62)	70 +/- 10 (61 - 85)	60 +/- 3 (57 - 62)
<b>Différence PA diastolique</b>	-16 +/- 11 (-36 ; -2)	-3 +/- 6 (-10 ; 4)	-14 +/- 9 (-22 ; -3)	-9 +/- 5 (4 - 14)
<b>Fréquence cardiaque avant</b>	68 +/- 20 (52 - 105)	79 +/- 6 (71 - 86)	92 +/- 12 (80 - 109)	50 +/- 0,6 (50 - 51)
<b>Fréquence cardiaque après</b>	54 +/- 6 (47 - 68)	69 +/- 7 (60 - 82)	91 +/- 9 (82 - 101)	51 +/- 1 (50 - 52)
<b>Différence Fréquence cardiaque</b>	14 +/- 20 (-3; 56)	10 +/- 9 (-7 ; 20)	1 +/- 15 (-21 ; 18)	-1 +/- 1,5 (-2 ; 1)

PA = pression artérielle

### **3. Valeur prédictive de la saturation**

Au cours de chacune des séances de l'analyse, une mesure de la SaO<sub>2</sub> est réalisée par le système d'absorbance optique positionné sur la ligne artérielle avec un intervalle de 5 secondes. La variabilité à court terme de cette saturation est estimée par la déviation standard de ces mesures par rapport à la moyenne calculée sur une période de 4 minutes.

A partir des données numériques issues des générateurs, il est possible de réaliser un graphique pour représenter l'évolution de la variabilité (déviatoin standard) et de la SaO<sub>2</sub> au cours de la séance. L'objectif est de comparer ces courbes aux chiffres de PA au cours de la séance.

Nous pouvons donc définir deux types de séances :

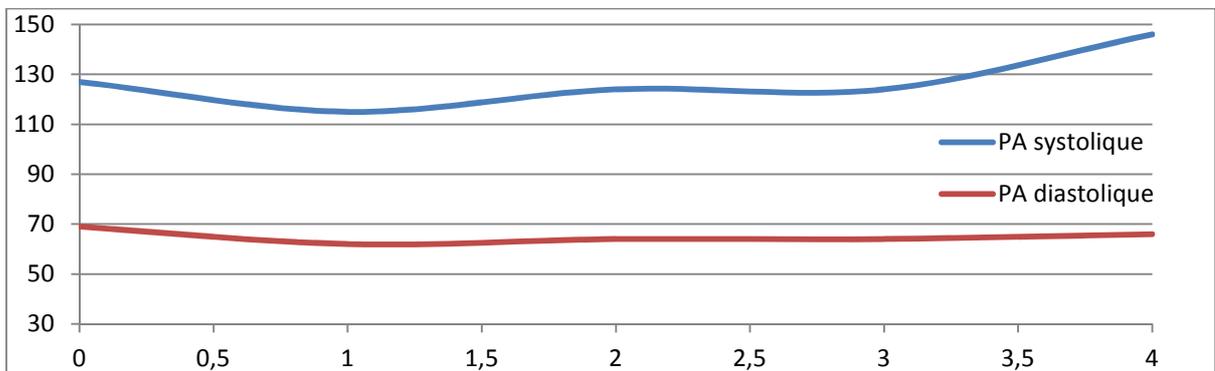
- Les séances dites « stables » au cours desquelles la variabilité de SaO<sub>2</sub> reste dans une amplitude limitée qui doit correspondre à une séance sans hypotension
- Les séances « instables » où apparaissent un ou plusieurs pics de variabilité de saturation qui devrait correspondre à la survenue d'une hypotension.

#### **a. Exemples :**

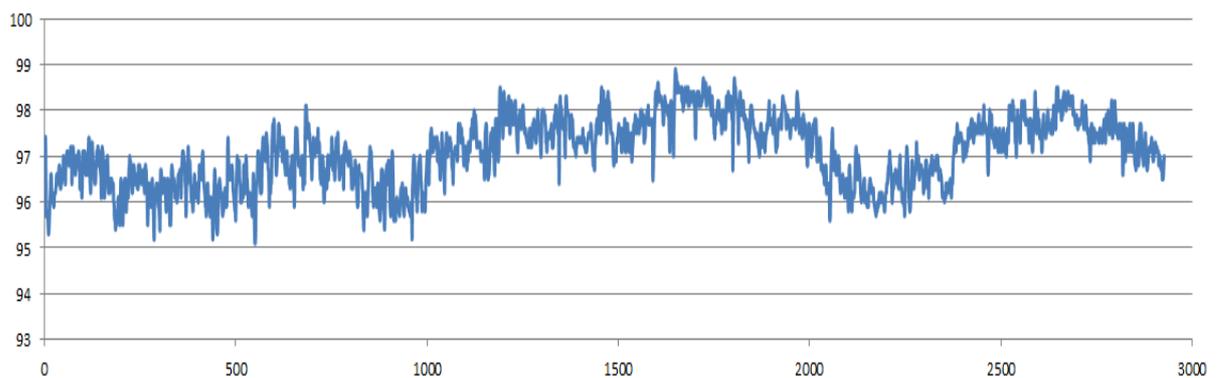
- Séance stable (figure 1) : La moyenne de la SaO<sub>2</sub> est de 97,1 +/- 0,7 % (95,1 – 98,9) et la moyenne de la variabilité de saturation est de 0,34 +/- 0,15 (0,09 – 0,64).

- Séance avec hypotension (figure 2) : La moyenne de la SaO<sub>2</sub> est de 95,5 +/- 1,7 % (81,3 – 98,9) et la moyenne de la variabilité de saturation est de 0,91 +/- 0,58 (0,33 – 3,56).

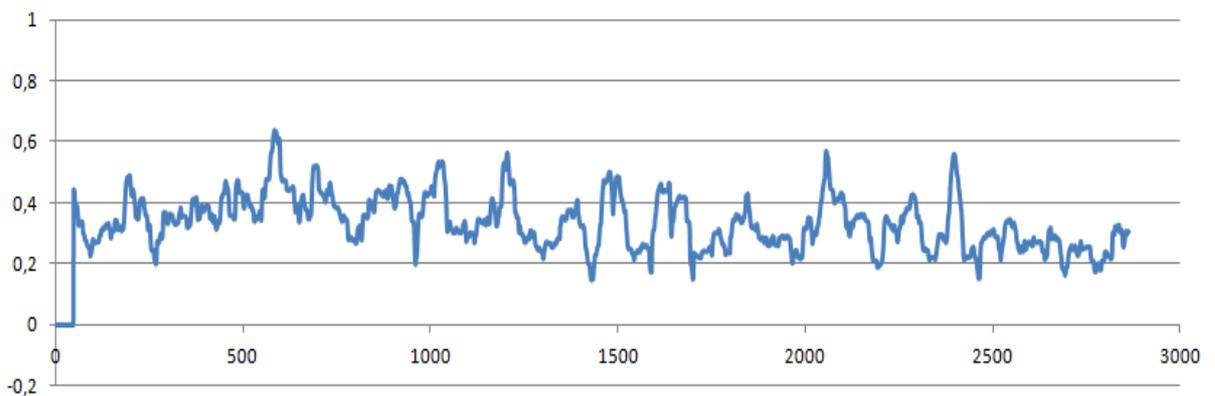
### Pression artérielle



### Saturation artérielle en oxygène



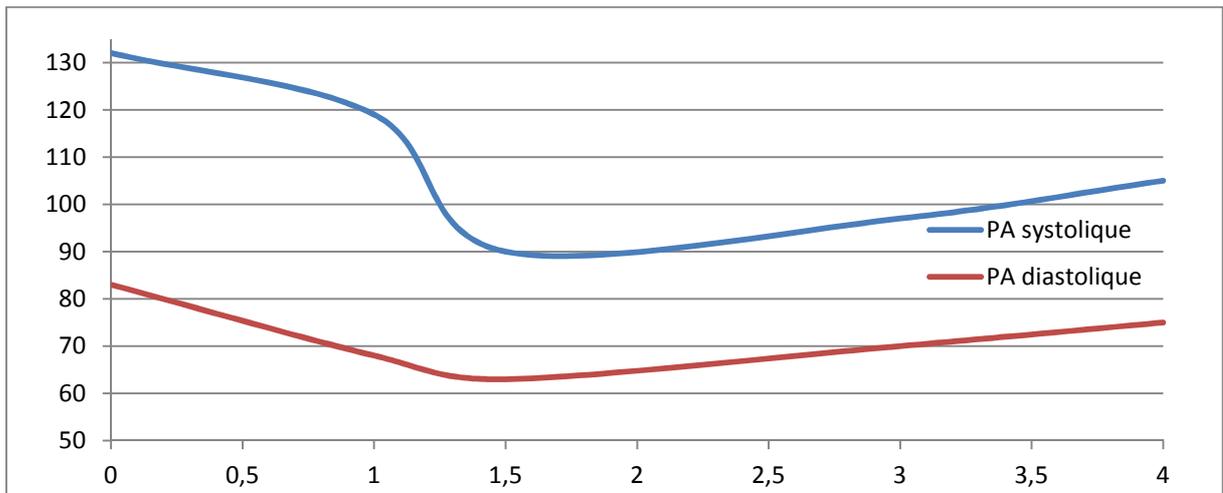
### Variabilité de la SaO2



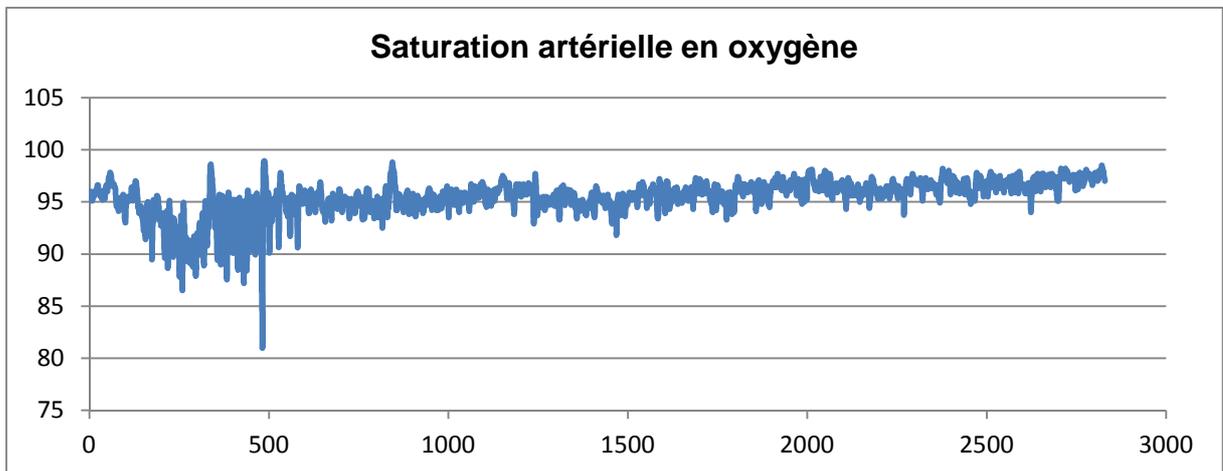
**Figure 1.** Séance stable

*Patient 3, le 19/02, séance sans hypotension artérielle per-dialytique*

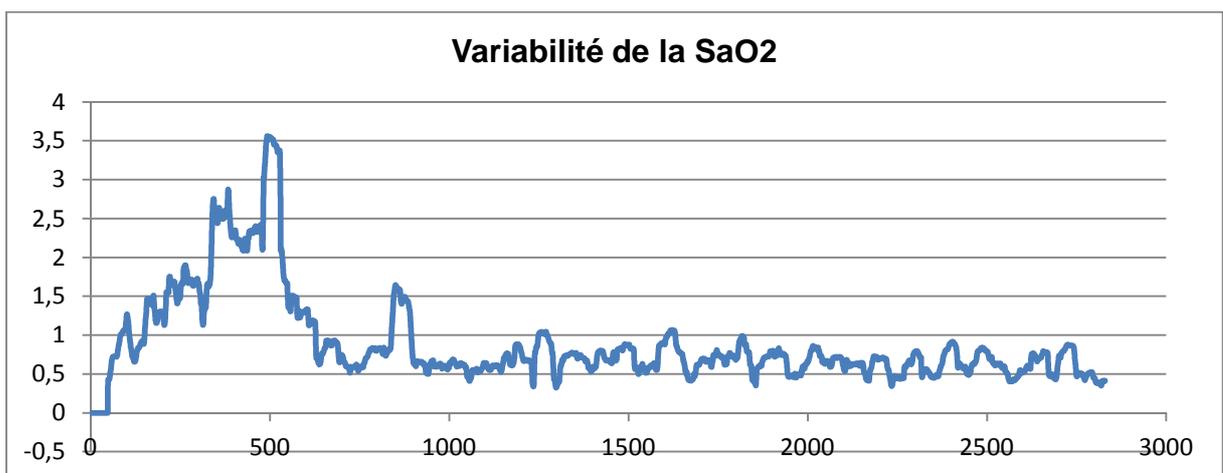
### Pression artérielle



### Saturation artérielle en oxygène



### Variabilité de la SaO2



**Figure 2** : Séance avec hypotension artérielle per-dialytique

*Patient 8, le 16/01, hypotension à 1h30 de séance soit un délai après le pic de variabilité de saturation de 64 minutes.*

### **b. Comparaison des séances**

Selon la définition de l'hypotension artérielle per-dialytique détaillée dans la partie méthodes, nous avons recensé 13 séances avec hypotension soit 14,3% des séances. Pour toutes ces séances, nous disposons des paramètres cliniques et des données de la SaO<sub>2</sub> à partir desquelles nous avons calculé le pic maximal de variabilité de SaO<sub>2</sub> (maximum de la déviation standard sur la séance), la moyenne de variabilité de SaO<sub>2</sub> sur toute la séance, la valeur minimale et la moyenne de SaO<sub>2</sub> sur toute la durée de la séance. Nous comparons donc l'ensemble de ces paramètres cliniques et hémodynamiques entre les séances stables et les séances avec hypotension per-dialytique (tableau 4).

L'analyse met en évidence une différence en terme d'UF puisqu'elle est plus élevée dans le groupe hypotension avec en moyenne 3,2 +/- 0,7 litres (1,95 – 4,5) contre 2,6 +/- 0,8 litres (0,8 – 4,7) pour les séances stables ( $p = 0.008$ ). De même le Kt/V est plus faible à 1.56 +/- 0,14 (1,31 – 1,82) dans le groupe hypotension contre 1,83 +/- 0,3 (1,20 – 2,42) pour les séances stables ( $p = 0,005$ ). Le débit sanguin n'est pas différent ( $p = 0.072$ ). La PA systolique est différente entre les 2 groupes avec une PA plus basse avant et après la séance respectivement 120 +/- 31 mmHg (86 – 189) et 101 +/- 29 mmHg (61 – 160) contre 143 +/- 35 mmHg (73 – 207) ( $p = 0,022$ ) et 125 +/- 30 mmHg (70 – 194) ( $p = 0.013$ ). En revanche, il n'y a pas de différence significative pour la PA diastolique avant ( $p = 0,154$ ) ou après la séance ( $p = 0,204$ ).

Concernant la SaO<sub>2</sub>, le groupe hypotension présente une chute de SaO<sub>2</sub> en cours de séance plus importante à 85,7 +/- 5,1 % (76,8 – 93,2) contre 90,3 +/- 4,9 % (72,6 – 98,2) pour les séances stables ( $p = 0,001$ ). En revanche, la moyenne de la SaO<sub>2</sub>

est comparable pour les deux types de séances à 95,6 +/- 1,4 % (93 – 97,5) contre 96,1 +/- 1,5% (91,8 – 99,3) ( $p = 0,318$ ).

La variabilité de la SaO<sub>2</sub> est différente dans les 2 groupes. En effet, la variabilité moyenne de SaO<sub>2</sub> sur toute la séance est de 1,21 +/- 0,62 (0,49 – 2,69) pour les séances avec hypotension contre 0,72 +/- 0,37 (0,11 – 1,74) pour les séances stables ( $p = 0,001$ ). De même, le pic maximal de variabilité au cours de la séance est plus élevé lors d'une hypotension à 3,14 +/- 1,09 (1,37 – 4,96) contre 2,05 +/- 1,18 (0,58 – 5,58) lors d'une séance stable ( $p = 0,001$ ).

**Tableau 4. Comparaison des séances stables et des séances avec hypotension**

	Hypotension n = 13 séances	Stable n = 78 séances	p*
<b>Paramètres de séance</b>			
Ultrafiltration (litres)	3,2 +/- 0,7 (1,95 - 4,5)	2,6 +/- 0,8 (0,8 - 4,7)	0,008
Débit sanguin (ml/min)	342 +/- 19 (250 - 400)	350 +/- 21 (300 - 350)	0,072
Kt/V	1,56 +/- 0,14 (1,31 - 1,82)	1,83 +/- 0,30 (1,20 - 2,42)	0,005
<b>PA systolique (mmHg)</b>			
Pré-dialytique	120 +/- 31 (86 - 189)	143 +/- 35 (73 - 207)	0,022
Post-dialytique	101 +/- 29 (61 - 160)	125 +/- 30 (70 - 194)	0,013
<b>PA diastolique (mmHg)</b>			
Pré-dialytique	67 +/- 11 (53 - 89)	73 +/- 14 (44 - 112)	0,154
Post-dialytique	60 +/- 9 (43 - 74)	65 +/- 10 (43 - 88)	0,204
<b>Paramètres de SaO<sub>2</sub></b>			
SaO <sub>2</sub> moyenne (%)	95,6 +/- 1,4 (93 - 97,5)	96,1 +/- 1,5 (91,8 - 99,3)	0,318
SaO <sub>2</sub> minimale (%)	85,7 +/- 5,1 (76,8 - 93,2)	90,3 +/- 4,9 (72,6 - 98,2)	0,001
Variabilité moyenne	1,21 +/- 0,62 (0,49-2,69)	0,72 +/- 0,37 (0,11 - 1,74)	0,001
Variabilité maximale	3,14 +/- 1,09 (1,37-4,96)	2,05 +/- 1,18 (0,58 - 5,58)	0,001

PA = pression artérielle ; SaO<sub>2</sub> = saturation artérielle en oxygène (%)

\* Test non paramétrique d'échantillons indépendants de Kruskal-Wallis

**c. Quel est le seuil critique de variabilité de SaO2 pour détecter une hypotension per-dialytique ?**

L'objectif est d'utiliser cette variabilité de SaO2 comme outil diagnostique des hypotensions per-dialytiques. Il faut pour cela définir un seuil de variabilité qui détecte au mieux ces hypotensions tout en étant le plus spécifique possible.

L'ensemble des courbes ROC de notre analyse sont réalisées à partir des valeurs du pic maximal de variabilité de SaO2 (valeur de la déviation standard la plus élevée sur toute la durée de la séance).

**1/ Seuil critique de 0,85**

Dans un premier temps, nous analysons les performances diagnostiques d'un seuil à 0,85 pour la détection des hypotensions per-dialytiques comme il a été défini dans une étude précédente (49).

**Tableau de contingence :**

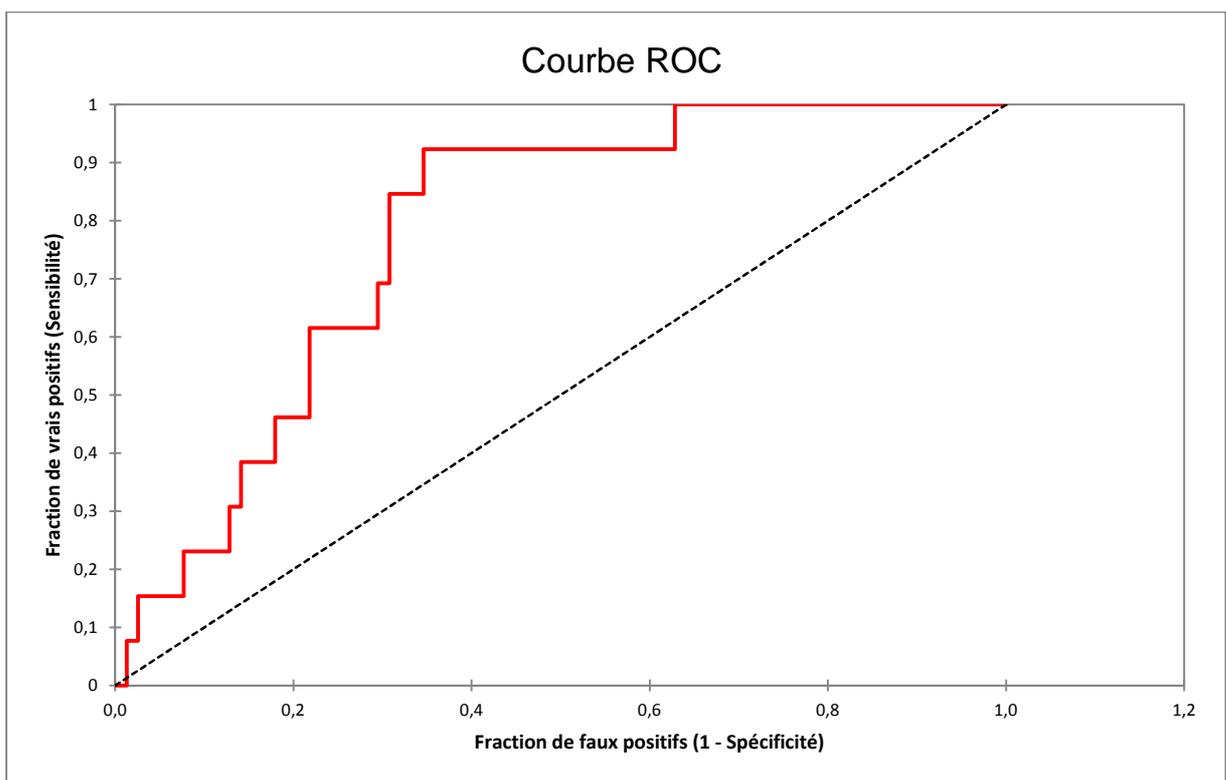
	<u>Hypotension</u>	<u>Séance stable</u>	<i>Total</i>
<u>Test +</u> Variabilité > 0,85	13	69	82
<u>Test -</u> Variabilité < 0,85	0	9	9
<i>Total</i>	13	78	91

La sensibilité pour un seuil à 0,85 est de 100%, la spécificité de 11,5%, la VPP de 15,9% et la VPN de 100%.

Le rapport de vraisemblance positif (RVP) est de 1,134 et le rapport de vraisemblance négatif (RVN) de 0.

## 2/ Définir le seuil le plus performant

Dans un deuxième temps, nous souhaitons définir le seuil de variabilité de saturation le plus « performant » pour la détection des hypotensions per-dialytiques à partir de nos 91 séances. Pour cela, nous avons réalisé une courbe ROC (figure 3).

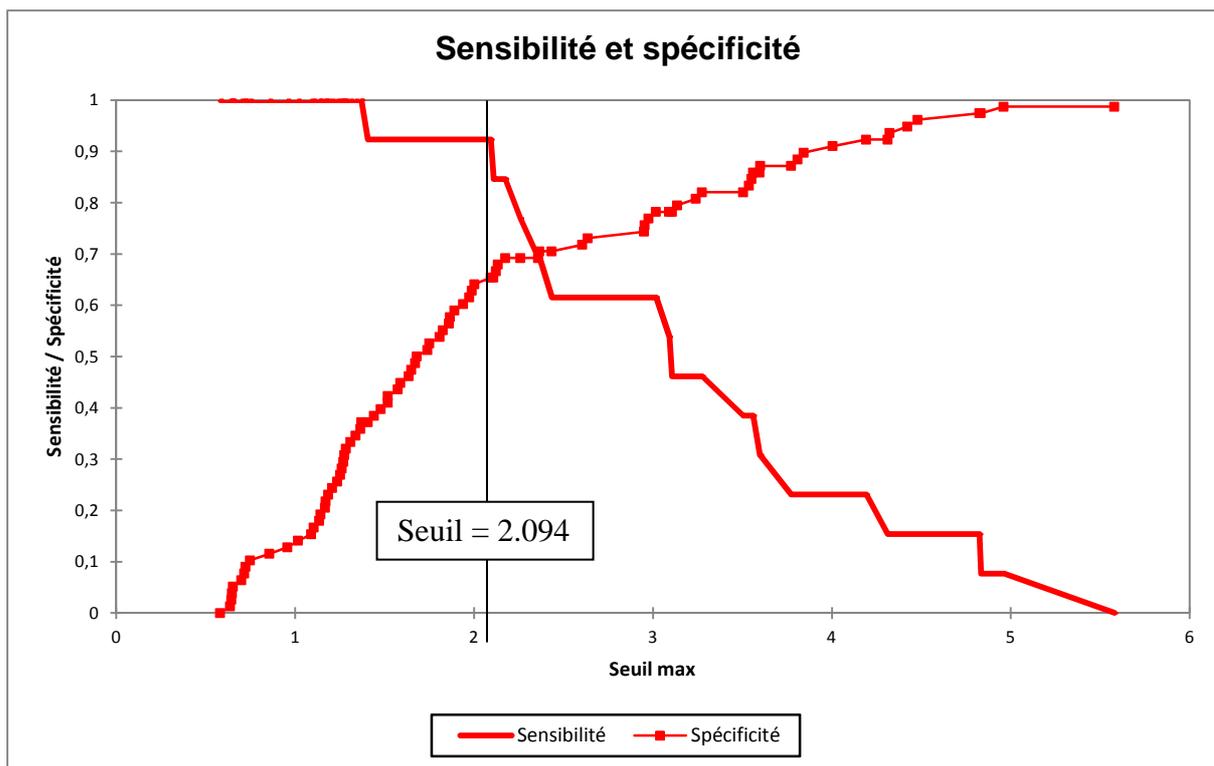


**Figure 3.** Courbe ROC pour les 91 séances

L'aire sous la courbe est de 0,778 (IC 95% ; 0,673 – 0,884).

Le seuil permettant d'obtenir les meilleures performances diagnostiques est de 2,094. Il correspond à la valeur de variabilité à court terme (déviations standard) qui

permet de discriminer au mieux les séances stables des séances avec hypotension. Ce seuil permet d'obtenir une sensibilité de 92,3% (IC 95% ; 64,2 – 100), une spécificité de 65,4% (IC 95% ; 54,3 – 75) (figure 4), une VPP de 30,8 % et une VPN de 98,1%. Le RVP est de 2.667 et le RVN est de 0.118.



**Figure 4.** Courbes de sensibilité et spécificité pour le seuil de 2,094

Tableau de contingence :

	<u>Hypotension</u>	<u>Séance stable</u>	<i>Total</i>
<u>Test +</u> Variabilité > 2,094	12	27	39
<u>Test -</u> Variabilité < 2,094	1	51	52
<i>Total</i>	13	78	91

### 3/ Analyse de courbe ROC par patient

Si le pic maximal de variabilité de SaO<sub>2</sub> semble reproductible pour les séances stables d'un même patient, nous notons qu'il est différent d'un patient à l'autre pour ces séances stables. De même, que le pic maximal de variabilité des séances avec hypotension est différent d'un patient à l'autre.

Cette variabilité inter-individuelle est également retrouvée lorsque l'on s'intéresse à la moyenne de variabilité de SaO<sub>2</sub> sur toute la séance. Il existe une différence statistiquement significative des moyennes de la variabilité de SaO<sub>2</sub> sur toute la séance entre les 8 patients ( $p < 0,0001$ ) (tableau 5).

**Tableau 5. Différences inter-individuelles de la variabilité de la SaO<sub>2</sub>**

Patient	Moyenne du pic maximal de variabilité des séances stables	Pic maximal de variabilité des hypotensions	Seuil critique (courbe ROC)	Moyenne de variabilité de SaO <sub>2</sub> sur la séance*
1	1,66 +/- 0,4 (1,17 - 2,6)	2,175 2,094 2,259	2,094	0,73 +/- 0,11
2	1,87 +/- 0,82 (1,02-3,77)	3,600	3,6	0,59 +/- 0,12
3	1,69 +/- 0,82 (0,64-3,11)	2,366	2,366	0,63 +/- 0,23
4	3,81 +/- 0,59 (2,98-4,48)	1,370 4,825 3,092 3,275	NC	1,1 +/- 0,27
5	0,76 +/- 0,16 (0,58 - 1,10)	-	NA	0,26 +/- 0,09
6	4,22 +/- 0,82 (3,5 - 5,57)	4,961 4,193	4,19	1,82 +/- 0,43
7	1,24 +/- 0,53 (0,72-1,99)	3,018	3,018	0,67 +/- 0,38
8	2,95 +/- 0	3,561	NA	0,93 +/- 0,06

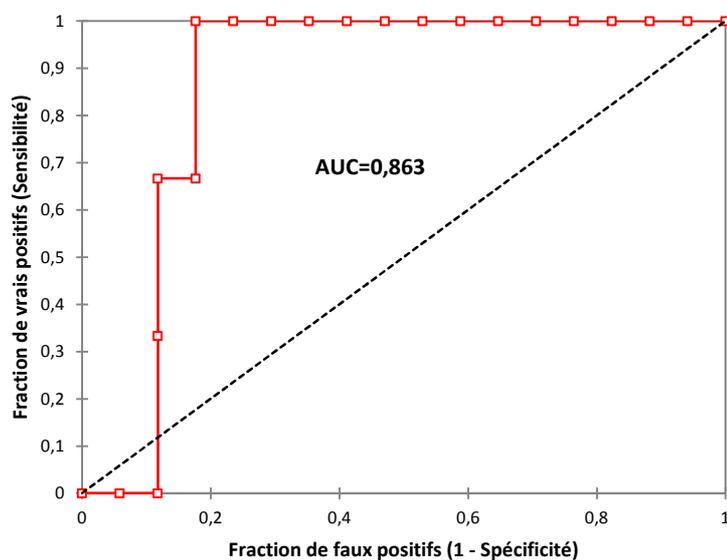
\*Test non paramétrique d'échantillons indépendants de Kruskal-Wallis –  $p < 0,0001$

NC = Non contributif, NA = Non applicable

Compte tenu de cette variabilité inter-individuelle, il pourrait y avoir un seuil de variabilité de SaO<sub>2</sub> propre à chaque patient. Nous avons ainsi déterminé ce seuil à l'aide d'une courbe ROC pour chacun des patients et déterminer les performances diagnostiques pour chacun d'eux.

Patient n°1 :

La courbe ROC concerne 20 séances dont 3 avec hypotension artérielle per-dialytique. L'aire sous la courbe est de 0,863 (IC 95% ; 0,779 – 0,947).



**Figure 5.** Courbe ROC du patient 1

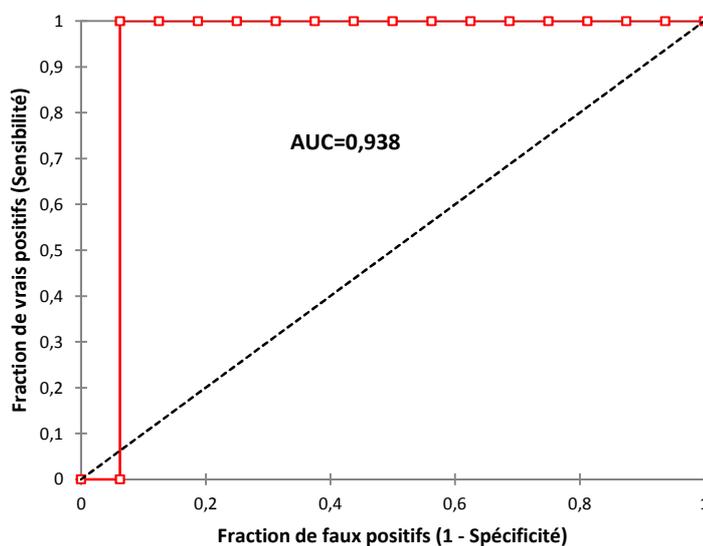
Le seuil le plus performant est de 2.094. Pour ce seuil, la sensibilité est de 100% (IC 95% ; 38 – 100), la spécificité de 82,4% (IC95% ; 58 – 94), la VPP de 50%, la VPN de 100%, le RVP de 5,667 et le RVN de 0.

Tableau de contingence :

	<u>Hypotension</u>	<u>Séance stable</u>	<i>Total</i>
<u>Test +</u> Variabilité > 2,094	3	3	6
<u>Test -</u> Variabilité < 2,094	0	14	14
<i>Total</i>	3	17	20

Patient n°2 :

La courbe ROC est réalisée à partir de 17 séances dont une avec hypotension artérielle per-dialytique. L'aire sous la courbe est de 0,938.



**Figure 6.** Courbe ROC pour la patiente 2

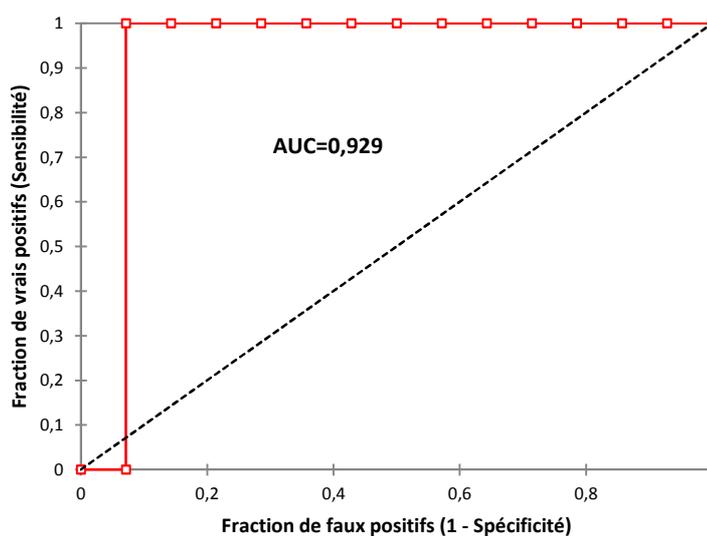
Le seuil le plus performant est de 3,6. Pour ce seuil, la sensibilité est de 100% (17,1 – 100), la spécificité de 93,8% (IC95% ; 69,4 – 100), la VPP de 50%, la VPN de 100%, le RVP de 16 et le RVN de 0.

Tableau de contingence :

	<u>Hypotension</u>	<u>Séance stable</u>	<i>Total</i>
<u>Test +</u> Variabilité > 3,6	1	1	2
<u>Test -</u> Variabilité < 3,6	0	15	15
<i>Total</i>	1	16	17

Patient n°3 :

La courbe ROC est réalisée sur 15 séances dont une avec hypotension artérielle per-dialytique. L'aire sous la courbe est de 0,929.



**Figure 7.** Courbe ROC pour la patiente n°3

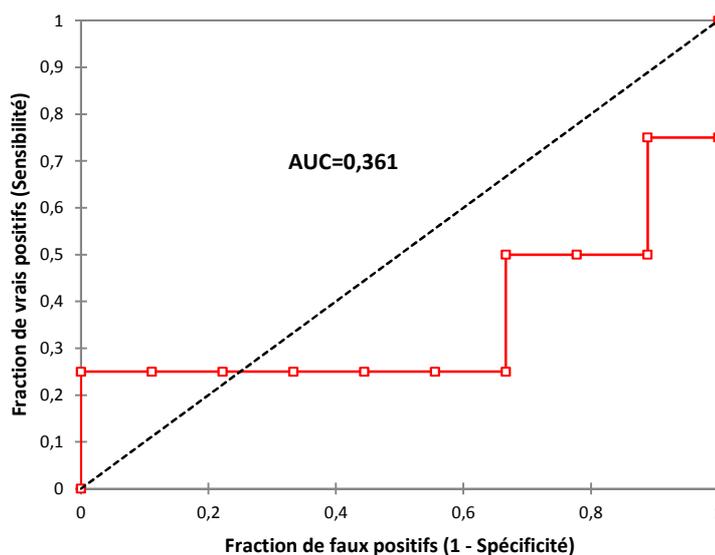
Le seuil le plus performant est de 2,366. Pour ce seuil, la sensibilité est de 100% (IC 95% ; 17,1 - 100), la spécificité de 0,929 (IC 95% ; 66,1 - 100), la VPP de 50%, la VPN de 100%, le RVP de 14 et le RVN de 0.

Tableau de contingence :

	<u>Hypotension</u>	<u>Séance stable</u>	<i>Total</i>
<u>Test +</u> Variabilité > 2,366	1	1	2
<u>Test -</u> Variabilité < 2,366	0	13	13
<i>Total</i>	1	14	15

Patient n°4 :

La courbe ROC concerne 13 séances dont 4 séances avec hypotension artérielle per-dialytique. L'aire sous la courbe est de 0,361 (IC95% ; 0 – 0,777). Chez cette patiente, le test n'a aucune utilité diagnostique puisque l'AUC est inférieure à 0,5.



**Figure 8.** Courbe ROC pour la patiente n°4

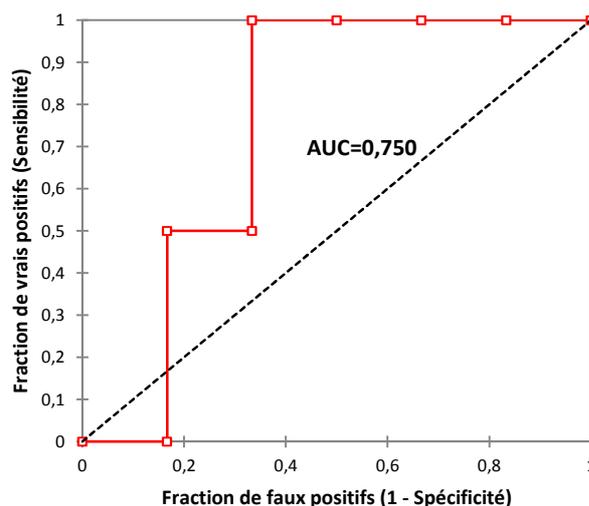
Pour le patient 5, nous ne pouvons réaliser de courbe ROC puisqu'aucune hypotension n'est survenue.

Pour les patients 6 et 7, la signification est toute relative car la courbe ROC n'est effectuée qu'à partir de 8 et 5 séances.

Patient n°6 :

La courbe ROC est réalisée à partir de 8 séances dont 2 avec hypotension artérielle per-dialytique. L'aire sous la courbe est de 0,750 (0,531 – 0,969).

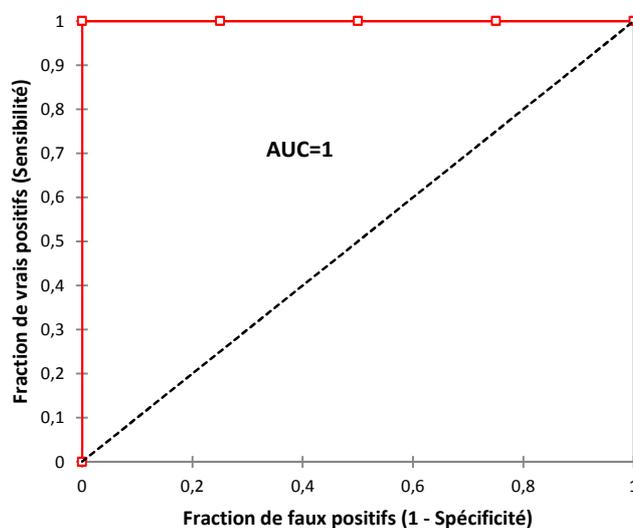
Le seuil le plus performant est de 4,19. Pour ce seuil, la sensibilité est de 100% (IC 95% ; 28,9-100), la spécificité de 66,7% (IC 95% ; 29,6 – 90,4), la VPP de 50%, la VPV de 100%, le RVP de 3 et le RVN de 0.



**Figure 9.** Courbe ROC pour le patient n°6

Patient n°7 :

La courbe ROC est réalisée pour 5 séances dont une avec hypotension artérielle per-dialytique. L'aire sous la courbe est de 1.



**Figure 10.** Courbe ROC pour le patient n°6

Le seuil optimal est 3,018. Pour ce seuil, la sensibilité est de 100% (IC 95% ; 17,1-100), la spécificité de 92,9% (IC 95% ; 45 – 100), la VPP de 50%, la VPN de 100%.

Patient n°8 : Nous ne réaliserons pas de courbe ROC pour ce patient puisqu'il n'y a que 3 séances à analyser.

#### **4. Délai de survenue de l'hypotension**

Nous avons calculé pour chaque séance avec hypotension artérielle per-dialytique, le délai séparant le pic maximal de variabilité de SaO<sub>2</sub> et la survenue de l'hypotension. Le délai moyen pour ces 13 séances avec hypotension est de 57 +/- 28 minutes (24 – 90). Le détail des séances est illustré par le tableau 6.

A noter que le pic maximal ne reste pas constant jusqu'à la survenue de l'hypotension. En effet, la variabilité diminue progressivement puis apparaît l'hypotension.

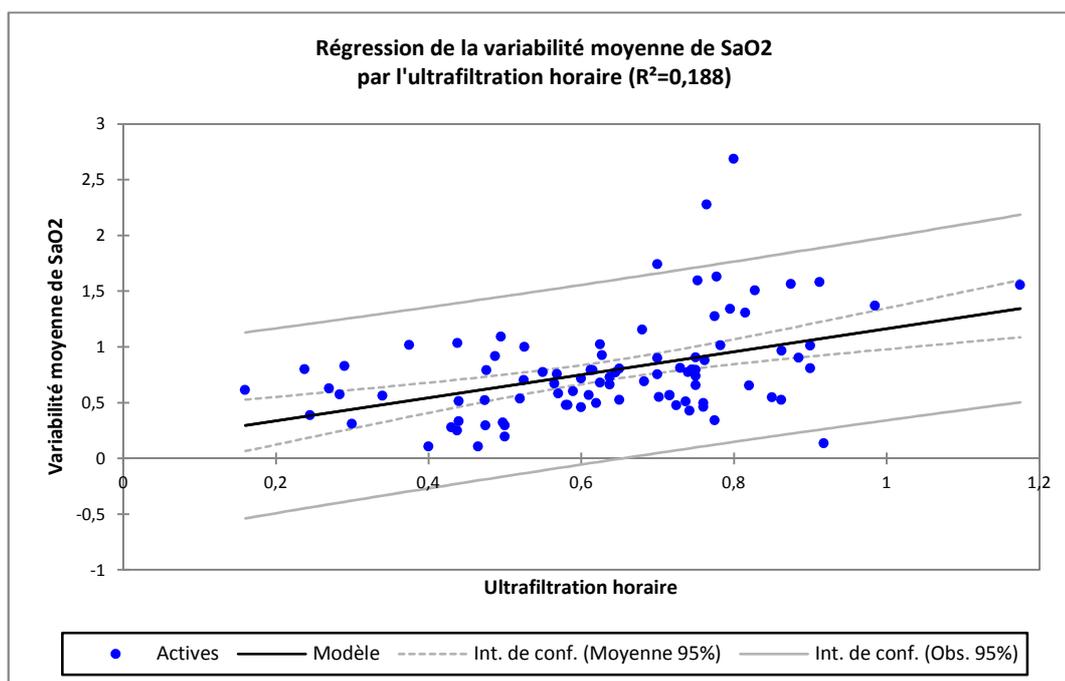
**Tableau 6. Délai de survenue de l'hypotension per-dialytique**

Patient	Séance	Délai (minutes)
<b>1</b>	1	24.2
	2	38.5
	3	25.8
<b>2</b>	1	87.3
<b>3</b>	1	48.6
<b>4</b>	1	25.9
	2	87
	3	77.7
	4	90.33
<b>6</b>	1	51
	2	96
<b>7</b>	1	29.3
<b>8</b>	1	64.9
<b>Délai moyen</b>		<b>57 +/- 28 min</b>

## 5. Facteurs associés à la variabilité de saturation

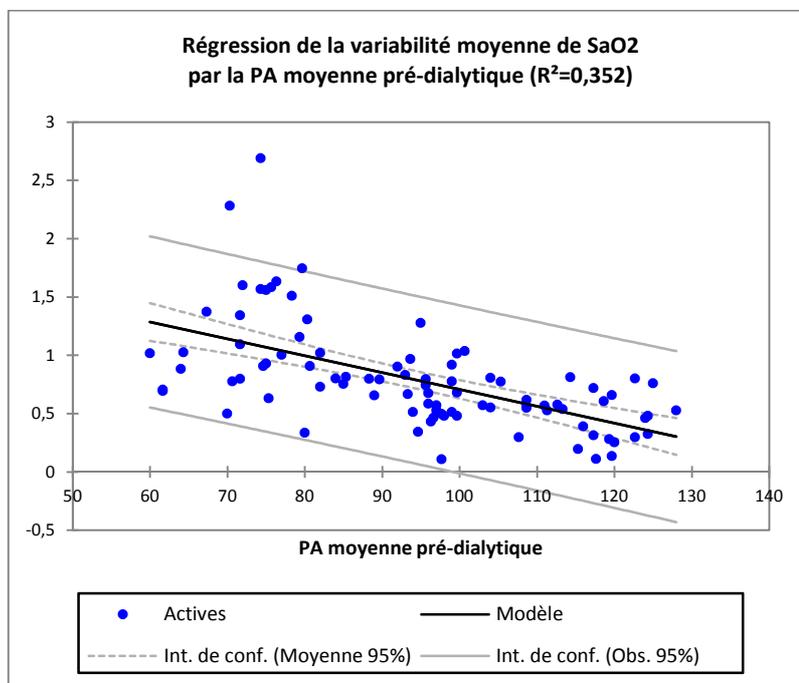
Nous avons analysé plusieurs facteurs cliniques afin de savoir s'ils sont corrélés ou non à la variation de la SaO<sub>2</sub>. Pour cela, nous avons réalisé un test de régression linéaire sur l'ensemble des 91 séances entre la moyenne de la variabilité de SaO<sub>2</sub> pour chaque séance et différents facteurs.

L'ultrafiltration : Il existe une corrélation entre l'ultrafiltration horaire et la variabilité moyenne de SaO<sub>2</sub> sur la séance. Le coefficient de détermination R<sup>2</sup> est de 0,188 (p < 0,0001). La variabilité serait donc expliquée à 18,8% par l'UF horaire.

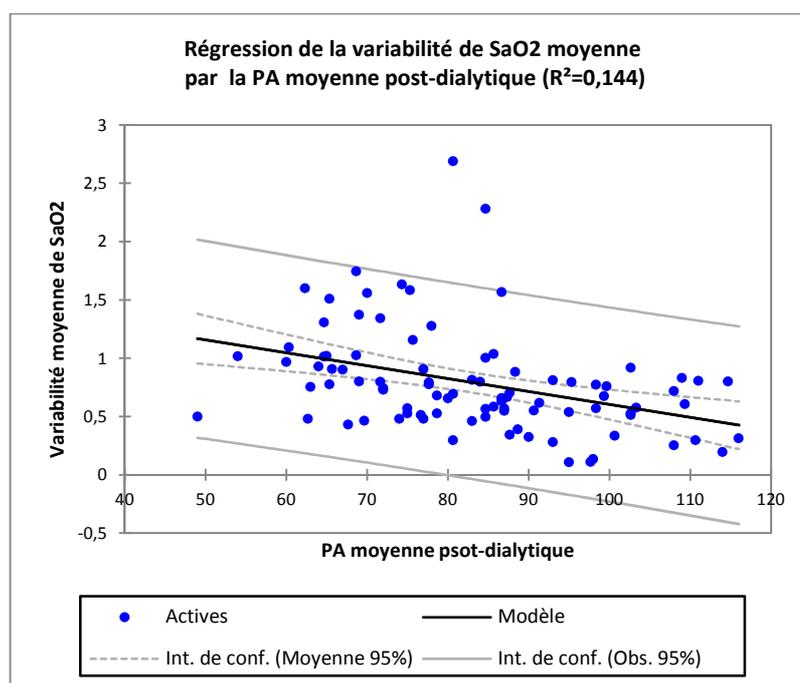


La PA semble être corrélée à la variabilité de la SaO<sub>2</sub>. En effet, la PA moyenne ((PA systolique + 2\*PA diastolique)/3)) avant séance et celle après séance sont corrélées de manière significative à la variabilité moyenne de SaO<sub>2</sub>.

- La PA moyenne avant séance : Le coefficient de détermination  $R^2$  est de 0,352 ( $p < 0,001$ ). Cela signifie que 35,2% de la variabilité de SaO2 est expliquée par la PAM avant séance.



- La PAM après séance : Le coefficient de détermination  $R^2$  est de 0,144 ( $p < 0,0001$ ).



## DISCUSSION

Depuis de nombreuses années, la relation entre la saturation en oxygène et l'hémodynamique a été étudiée notamment en anesthésie, que ce soit pour la saturation veineuse ou pour la saturation artérielle (56). Dès 1967, une étude a montré que la chute du débit cardiaque entraînait une baisse de la SaO<sub>2</sub> (57). Ce n'est que plus récemment que cette relation a été appliquée à l'hémodialyse.

L'équipe italienne de Mancini et Santoro s'est intéressée à cette relation entre variabilité de saturation en oxygène et instabilité hémodynamique per-dialytique et à sa valeur prédictive. Dans une étude de 2013, ils ont étudié la saturation en oxygène chez des patients hémodialysés sur cathéter veineux central. La saturation veineuse était mesurée en moyenne à 60 +/- 10 % sur la première demi heure de séance. Une réduction de SvcO<sub>2</sub> plus importante était observée dans le groupe avec hypotension (-7,5% contre -3,6% ; p = 0,001). Une courbe ROC réalisée à partir de 365 séances (124 avec hypotension et 241 stables) montrait une AUC à 0,720. Pour une valeur seuil de réduction de SvO<sub>2</sub> de -4,77 %, la sensibilité était de 60% et la spécificité de 75% (58).

Cordtz et al. ont également étudié la SvcO<sub>2</sub> chez 20 patients hémodialysés (60 séances) porteurs d'un cathéter veineux central. Ils rapportent une réduction de SvcO<sub>2</sub> exprimée en pourcentage de - 7,7% dans les 30 minutes précédant une hypotension contre + 1% lors des séances stables (p < 0,001) (54). Ces 2 études se basent sur un pourcentage de réduction de saturation. Mancini et Santoro ont

introduit la notion de variabilité à court terme dans 2 autres études. Cette variabilité est à chaque fois définie par la moyenne des déviations standards de la saturation en oxygène mesurées toutes les 5 secondes sur une courte période de 4 minutes.

Dans une première étude en 2008 portant sur 40 séances chez 20 patients (20 séances stables et 20 séances avec hypotension), 17 des 20 séances avec hypotension ont été prédites par une variabilité de SaO<sub>2</sub> dépassant le seuil fixé à 0,85 et à l'inverse la variation n'a pas dépassé ce seuil au cours de 18 des 20 séances stables. Le RVP était de 8,5 et le RVN de 0,17 (49).

En 2012, « the oxygen saturation study group » a réalisé une étude chez 51 patients pendant 3 mois (1514 séances). Une hypotension est survenue au cours de 22% des séances. Le seuil défini par la courbe ROC était de 1,15 avec une sensibilité de 79%, et une spécificité de 66% (59) (annexe 3).

Certaines de ces études ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population hémodialysée. En effet, elles portent sur des mesures de SvcO<sub>2</sub> sur un cathéter veineux central. L'intérêt d'un système de détection des hypotensions est de pouvoir l'utiliser chez les patients porteurs d'une FAV et ainsi de réaliser ces mesures de saturation sur du sang artériel. Notre étude s'est donc intéressée uniquement à des patients hémodialysés sur FAV permettant de mesurer la SaO<sub>2</sub>.

Notre population se caractérise par un âge moyen élevé (75 +/- 9 ans) et de nombreuses comorbidités avec notamment un diabète chez 75% des patients. La moitié des patients présente une cardiopathie, le plus souvent ischémique. Le traitement anti-hypertenseur est fréquent (75%) avec dans tous les cas la présence d'un bêta-bloquant, traitement pouvant favoriser la survenue des hypotensions et surtout empêcher une bonne adaptation cardiaque à l'hypovolémie. L'abord

vasculaire de tous les patients est une FAV, volontairement pour étudier la SaO<sub>2</sub>. Il n'y a donc pas de cathéter central.

Les séances de l'analyse durent un peu plus de 4h en raison de séances de 4h30 ou 5h chez certains patients lorsque l'UF est élevée. Notre population est hétérogène vis-à-vis des chiffres de PA avant séance : 3 patients présentent une hypertension artérielle chronique avec une PA systolique supérieure à 150 mmHg, 5 patients ont des valeurs normales entre 110 et 130 mmHg et une patiente présente une hypotension artérielle chronique avec une PA systolique en moyenne avant séance de 95 +/- 11 mmHg.

La fréquence de l'hypotension artérielle per-dialytique au cours des 91 séances de l'analyse est plutôt basse à 14,3% (13 séances). Toutes ces hypotensions ont nécessité l'intervention d'une infirmière. Lorsque l'on compare les deux types de séances, il existe une UF plus élevée dans le groupe hypotension ( $p = 0,008$ ) et le Kt/V est moins important ( $p = 0,005$ ) tout en restant dans les cibles des recommandations.

Les résultats de notre étude confirme donc la relation entre la variabilité de SaO<sub>2</sub> et la survenue d'une hypotension per-dialytique puisque la variabilité de SaO<sub>2</sub> est plus importante dans le groupe avec hypotension artérielle per-dialytique traduite à la fois par une variabilité moyenne au cours de la séance plus élevée à 1,21 +/- 0,62 (0,49-2,69) contre 0,72 +/- 0,37 (0,11 - 1,74) lorsque la séance est stable ( $p = 0,001$ ) et par un pic de variabilité maximal plus élevé à 3,14 +/- 1,09 (1,37-4,96) contre 2,05 +/- 1,18 (0,58 - 5,58) ( $p = 0,001$ ). Par ailleurs, si la SaO<sub>2</sub> moyenne est comparable que la séance soit stable ou non (95,6% contre 96,1 ;  $p = 0,318$ ), il existe une chute de SaO<sub>2</sub> plus profonde lors des séances avec hypotension avec un

minimum en moyenne à 85,7% contre 90,3%,  $p = 0,001$ ). L'hypovolémie engendre une baisse du débit cardiaque dès lors que les mécanismes compensateurs sont dépassés entraînant une chute de SaO<sub>2</sub>.

L'objectif est de se servir de cette relation pour détecter la survenue des hypotensions per-dialytiques. Ainsi, la courbe ROC définit comme seuil de détection le plus performant : 2,094. Comparativement aux études de Mancini, il faut noter que le seuil est différent puisqu'il était de 0,85 ou de 1,15. Notre seuil élevé peut s'expliquer par la présence de patients relativement lourds et instables avec notamment la présence d'une hypotension artérielle chronique pour certains. Avec ce seuil, nous obtenons une sensibilité plus élevée de 92,3% contre 85% et 79% dans les études de Mancini et une spécificité plus basse de 65,4% contre 90% et 66% (49,59).

S'il on peut se satisfaire d'une bonne sensibilité qui est primordiale pour éviter au maximum la survenue des hypotensions, il est difficile de se satisfaire d'une spécificité aussi basse. En effet, l'adoption de mesures préventives (réduction ou arrêt d'UF, remplissage...) pour éviter une hypotension qui ne surviendra pas fait courir un risque de surcharge volémique pour le patient et de perte d'efficacité de la dialyse, source de morbi-mortalité. Ainsi, notre étude apporte un élément nouveau dans cette réflexion afin d'améliorer la spécificité de ce système. En effet, les variations inter-individuelles de variabilité de saturation (à la fois la moyenne sur la séance et le pic maximal) laissent sous-entendre l'intérêt de déterminer un seuil propre à chaque patient. Chaque patient a une variabilité propre et reproductible au cours des séances. Comme nous l'avons montré pour les patients 1, 2 et 3, la détermination du seuil est différente pour chacun d'eux avec respectivement 2,09 ; 2,366 et 3,6 mais permet d'améliorer à la fois la sensibilité (100% pour ces 3

patients) mais surtout la spécificité qui atteint respectivement 82,4%, 93,8% et 92,9%). Ces seuils ont pu être déterminés à partir de 15, 17 ou 20 séances. On peut donc envisager une période test du système de 10 à 15 séances au cours de laquelle le clinicien peut définir le seuil le plus performant pour chacun des patients à risque d'hypotension artérielle per-dialytique.

Un autre élément nouveau est retrouvé : il semblerait que le système perde tout son intérêt chez les patients présentant une hypotension artérielle chronique. C'est le cas de la patiente n° 4 qui a présenté 4 épisodes d'hypotension symptomatique au cours des 13 séances analysées. Aucun seuil ne permet de discriminer les séances (AUC = 0,361). Il existe une forte variabilité de saturation au cours de toutes ces séances probablement suite à l'hypoperfusion chronique liée à cette hypotension. Il faudrait néanmoins d'autres études pour confirmer cette hypothèse sur davantage de patients hypotendus chroniques.

Certains facteurs influencent la variabilité de la SaO<sub>2</sub>. C'est le cas de l'UF ( $R^2 = 0,188$ ,  $p < 0,0001$ ). Cette corrélation a déjà été mise en évidence dans la littérature pour la saturation veineuse en oxygène (60). Par exemple, Harrison et al. montrent une corrélation entre la différence de SvcO<sub>2</sub> en pré et post dialyse et le taux d'UF ( $R^2 = 0,4624$ ;  $p = 0,015$ ). Dans cette étude, les autres marqueurs cliniques n'étaient pas corrélés à la variabilité de SaO<sub>2</sub> tels que la différence de PA pré et post dialyse, l'âge ou la fréquence cardiaque (61). A l'inverse, dans notre étude, la PA moyenne semble influencer la variabilité de SaO<sub>2</sub>. Plus la PA est basse, plus la variabilité de SaO<sub>2</sub> augmente que ce soit la PA moyenne pré-dialytique ( $r^2 = 0,352$  ;  $p < 0,0001$ ) ou à un moindre degré la PA moyenne post-dialytique ( $r^2 = 0,144$  ;  $p < 0,0001$ ). Cette relation est bien illustrée par les patients 4 et 6 qui ont la variabilité moyenne la plus élevée respectivement de 1,1 et 1,82 alors qu'ils ont les chiffres de PA pré-dialytique les plus

bas. De même ces patients ont régulièrement une variabilité dépassant largement le seuil de détection avec un intervalle respectif de 2,9 à 4,8 et de 3,5 à 5,5 sans qu'ils ne présentent d'épisodes hypotensifs. La SaO<sub>2</sub> paraît donc dépendre de la PA selon l'hypothèse de l'hypoxie stagnante ou circulatoire : il existe une hypoperfusion secondaire à une diminution du débit sanguin.

Une des explications à une variabilité élevée pourrait être les chiffres de PA « de base » propres à chaque patient qui entraînent une perfusion tissulaire différente, probablement en lien avec les comorbidités cardiaques.

Néanmoins, l'hémodynamique n'est pas le seul facteur à l'origine de variations de SaO<sub>2</sub>. Comme nous l'avons montré, la variabilité de la SaO<sub>2</sub> semble en partie expliquée par l'UF horaire de la séance. D'autres éléments peuvent intervenir : l'hémoglobine ou l'hématocrite qui peut varier entre les séances ou au sein d'une même séance lors d'une hémorragie ; des troubles ventilatoires en cours de séance (hypoxie sur pneumopathie, apnée du sommeil pendant la séance).

De nombreuses études des années 80 ont mise en évidence la survenue d'une hypoxémie lors des séances d'HD. Les hypothèses avancées étaient : un décalage de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine du fait de l'élévation du pH, un micro-embolisme pulmonaire, la bio-incompatibilité des membranes qui peut notamment engendrer une leucostase des capillaires pulmonaires altérant le rapport ventilation/perfusion dans les quinze premières minutes de dialyse (62–65). Néanmoins ce dernier facteur n'est plus d'actualité puisque les séances sont réalisées avec des membranes biocompatibles.

Bien que l'origine soit multifactorielle, le facteur essentiel semble être une hypoventilation alvéolaire secondaire à la diffusion du dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ; diffusion dépendante de la membrane (66). Le passage de CO<sub>2</sub> dans le dialysat est à l'origine d'une diminution de la ventilation minute pour maintenir constante la

pression partielle en dioxyde de carbone (PCO<sub>2</sub>) aboutissant à une diminution de la pression artérielle partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>). La PaO<sub>2</sub> diminuerait de 10 à 15 mmHg en début de séance pour retrouver son niveau initial en post dialyse (67). Le bain de dialyse joue un rôle que ce soit le bicarbonate par l'alcalinisation sanguine ou l'acétate dont le métabolisme consomme du CO<sub>2</sub>.

L'intérêt de cette relation entre la variabilité de SaO<sub>2</sub> et l'hémodynamique per-dialytique est de pouvoir l'utiliser pour détecter le plus précocement possible la survenue d'une hypotension artérielle per-dialytique. Nous retrouvons un délai moyen entre le pic de variabilité maximal lors des 13 épisodes d'hypotension per-dialytique de 57 +/- 28 minutes (24 – 90). Il apparaît plus long que le délai décrit par Mancini et al. à 14 +/- 9 minutes (49). Néanmoins, le délai était calculé par rapport à la dernière valeur de variabilité supérieure au seuil avant la survenue de l'hypotension. Dans l'étude de 2012, le délai était calculé entre le dépassement du seuil (seuil de 1,15) et l'hypotension, ce qui explique qu'il soit plus long à 90 +/- 50 minutes (59).

Si ce délai est assez variable d'une séance à l'autre, il permet largement de mettre en place des mesures préventives pour anticiper et prévenir la survenue de l'hypotension (diminution ou arrêt de l'UF par exemple)

La principale limite de notre étude est le manque de puissance. Notre nombre de séances est limité par l'absence de données pour 70% des séances initialement étudiées. En effet, de nombreuses séances ont été marquées par une déconnexion du système d'enregistrement ou une absence complète d'enregistrement au cours de la séance. Le système doit donc être optimisé. Surtout le nombre de séances est limité pour certains patients (de 3 à 8 séances) et il faudrait davantage de séances

pour s'assurer de la reproductibilité des mesures. Notre fréquence d'hypotension artérielle est plutôt faible comparativement aux données de la littérature à 14,3%, probablement du fait d'une exclusion de nombreuses séances avec hypotension mais non enregistrées.

En revanche le point essentiel de cette étude est que ses résultats sont extrapolables à une majorité des patients hémodialysés sur FAV. En revanche il paraît difficile d'utiliser ce système chez les patients insuffisants respiratoires ou chez les patients en situation aigue (détresse respiratoire sur œdème aigu pulmonaire, hypoxie par défaut de ventilation comme une pneumopathie aigue) puisque les variations de saturation reflèteront surtout les problèmes d'échanges gazeux plutôt que l'instabilité hémodynamique. De même, le système semble limité chez les patients présentant une hypotension artérielle chronique.

Notre étude rétrospective reste une étude préliminaire avec un nombre de séances limité. A terme, on peut imaginer un système de biofeedback à l'image de ceux utilisant la mesure du VP où le générateur ajusterait en continu le débit d'UF en fonction de la variabilité de la saturation afin de prévenir la survenue des hypotensions. Il pourrait prévenir l'infirmière par une alarme d'une forte variabilité annonçant l'hypotension et permettant de prévenir la survenue de cette hypotension. Bien entendu, il est nécessaire de mettre en place une étude randomisée prospective pour confirmer ces résultats et étudier si ce système permet de diminuer le nombre d'hypotension et par conséquent la morbi-mortalité en dialyse.

## CONCLUSION

La variabilité de la SaO<sub>2</sub> semble être un bon reflet de la stabilité hémodynamique lors des séances d'HD. La mesure non invasive est simple et applicable au quotidien chez les patients hémodialysés sur FAV. Elle apparaît comme un bon outil prédictif de la survenue des hypotensions artérielles per-dialytiques avec des performances diagnostiques satisfaisantes. Le système permet, avec un seuil de détection qu'il convient de définir pour chacun des patients après une période d'ajustement, d'anticiper leur survenue et de mettre en place des mesures correctives pour les éviter.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, Segal JH, Zabetakis P, Kotanko P, et al. Intradialytic hypotension: Frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome: Intradialytic hypotension: risk-variation. *Hemodial Int.* 2014 Apr;18(2):415–22.
2. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F, Canaud B, Haage P, Fouque D, et al. EBPG guideline on haemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 May 1;22(Supplement 2):ii22–44.
3. Zucchelli P, Santoro A. Dialysis-induced hypotension: a fresh look at pathophysiology. *Blood Purif.* 1993;11(2):85–98.
4. Daugirdas JT. Pathophysiology of dialysis hypotension: An update. *Am J Kidney Dis.* 2001 Oct;38(4):S11–7.
5. Van der Sande FM. Intradialytic hypotension--new concepts on an old problem. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Nov 1;15(11):1746–8.
6. Ronco C, Feriani M, Chiaramonte S, Conz P, Brendolan A, Bragantini L, et al. Impact of high blood flows on vascular stability in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5 Suppl 1:109–14.
7. Ritz E, Rambašek M, Mall G, Ruffmann K, Mandelbaum A. Cardiac changes in uraemia and their possible relationship to cardiovascular instability on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5 Suppl 1:93–7.
8. Leunissen KM, Cheriex EC, Janssen J, Teule GJ, Mooy JM, Ramentol M, et al. Influence of left ventricular function on changes in plasma volume during acetate and bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1987;2(2):99–103.
9. Henrich WL, Hunt JM, Nixon JV. Increased ionized calcium and left ventricular contractility during hemodialysis. *N Engl J Med.* 1984 Jan 5;310(1):19–23.
10. Sato M, Horigome I, Chiba S, Furuta T, Miyazaki M, Hotta O, et al. Autonomic insufficiency as a factor contributing to dialysis-induced hypotension. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Aug;16(8):1657–62.
11. Locatelli F, Altieri P, Andrulli S, Bolasco P, Sau G, Pedrini LA, et al. Hemofiltration and hemodiafiltration reduce intradialytic hypotension in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Oct;21(10):1798–807.
12. Hegbrant J, Thysell H, Mårtensson L, Ekman R, Boberg U. Changes in plasma levels of vasoactive peptides during standard bicarbonate hemodialysis. *Nephron.* 1993;63(3):303–8.

13. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-Induced Repetitive Myocardial Injury Results in Global and Segmental Reduction in Systolic Cardiac Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Dec 1;4(12):1925–31.
14. Flores-Solís LM, Hernández-Domínguez JL, Otero-González A, González-Juanatey JR. Cardiac troponin I and creatine kinase MB isoenzyme in patients with chronic renal failure. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2012;32(6):809–18.
15. Ori Y, Chagnac A, Schwartz A, Herman M, Weinstein T, Zevin D, et al. Non-occlusive mesenteric ischemia in chronically dialyzed patients: a disease with multiple risk factors. *Nephron Clin Pract*. 2005;101(2):c87–93.
16. Mizumasa T, Hirakata H, Yoshimitsu T, Hirakata E, Kubo M, Kashiwagi M, et al. Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study. *Nephron Clin Pract*. 2004;97(1):c23–30.
17. Puskar D, Pasini J, Savić I, Bedalov G, Sonicki Z. Survival of primary arteriovenous fistula in 463 patients on chronic hemodialysis. *Croat Med J*. 2002 Jun;43(3):306–11.
18. Chang TI, Paik J, Greene T, Desai M, Bech F, Cheung AK, et al. Intradialytic hypotension and vascular access thrombosis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Aug;22(8):1526–33.
19. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB, et al. Fluid Retention Is Associated With Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Circulation*. 2009 Feb 10;119(5):671–9.
20. Charra B, Chazot C, Laurent G. Hypertension/hypotension in dialysis. *Kidney Int*. 1999 Mar;55(3):1128.
21. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, et al. “U” curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int*. 1998 Aug;54(2):561–9.
22. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):1212–20.
23. Agarwal R, Weir MR. Dry-Weight: A Concept Revisited in an Effort to Avoid Medication-Directed Approaches for Blood Pressure Control in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul 1;5(7):1255–60.
24. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akçiçek F, Başçi A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1998 Jun;13(6):1489–93.
25. Zoccali C, Mallamaci F, Ciccarelli M, Maggiore Q. Postprandial alterations in arterial pressure control during hemodialysis in uremic patients. *Clin Nephrol*. 1989 Jun;31(6):323–6.

26. Donauer J, Kölblin D, Bek M, Krause A, Böhler J. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis-related side effects. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jul;36(1):115–23.
27. Parsons DS, Yuill E, Llapitan M, Harris DC. Sodium modelling and profiled ultrafiltration in conventional haemodialysis. *Nephrology* 2007 Apr 3;3(2):177–82
28. Santoro A, Mancini E, Basile C, Amoroso L, Di Giulio S, Usberti M, et al. Blood volume controlled hemodialysis in hypotension-prone patients: a randomized, multicenter controlled trial. *Kidney Int.* 2002 Sep;62(3):1034–45.
29. Basile C, Giordano R, Vernaglione L, Montanaro A, De Maio P, De Padova F, et al. Efficacy and safety of haemodialysis treatment with the Hemocontrol biofeedback system: a prospective medium-term study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Feb;16(2):328–34.
30. Ronco C, Brendolan A, Milan M, Rodeghiero MP, Zanella M, La Greca G. Impact of biofeedback-induced cardiovascular stability on hemodialysis tolerance and efficiency. *Kidney Int.* 2000 Aug;58(2):800–8.
31. Nesrallah GE, Suri RS, Guyatt G, Mustafa RA, Walter SD, Lindsay RM, et al. Biofeedback dialysis for hypotension and hypervolemia: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jan 1;28(1):182–91.
32. Stewart WK, Fleming LW, Manuel MA. Benefits obtained by the use of high sodium dialysate during maintenance haemodialysis. *Proc Eur Dial Transpl Assoc.* 1972;9:111–8.
33. Levine J, Falk B, Henriquez M, Raja RM, Kramer MS, Rosenbaum JL. Effects of varying dialysate sodium using large surface area dialyzers. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs.* 1978;24:139–41.
34. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Lee SW, Kim M-J. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jan;16(1):237–46.
35. De Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, Dorigo D, Patricio PJM, Santos SFF. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):1232–8.
36. Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, Roccatello D, Martina G, Minetti L, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis.* 1998 Jul;32(1):115–24.
37. Fabrizi F, Bacchini G, Di Filippo S, Pontoriero G, Locatelli F. Intradialytic calcium balances with different calcium dialysate levels. Effects on cardiovascular stability and parathyroid function. *Nephron.* 1996;72(4):530–5.
38. Malberti F, Ravani P. The choice of the dialysate calcium concentration in the management of patients on haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Aug;18 Suppl 7:vii37–40; discussion vii57.

39. Kyriazis J, Kalogeropoulou K, Bilirakis L, Smirnioudis N et al. Dialysate magnesium level and blood pressure. *Kidney Int.* 2004 Sep;66(3):1221–31.
40. Levy FL, Grayburn PA, Foulks CJ, Brickner ME, Henrich WL. Improved left ventricular contractility with cool temperature hemodialysis. *Kidney Int.* 1992 Apr;41(4):961–5.
41. Selby NM, McIntyre CW. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Jul;21(7):1883–98.
42. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW, Twardowski ZJ, Wizemann V, et al. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int.* 2006 Apr;69(7):1222–8.
43. Prakash S, Garg AX, Heidenheim AP, House AA. Midodrine appears to be safe and effective for dialysis-induced hypotension: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Oct;19(10):2553–8.
44. Ramanath VS, Andrus BW, Szot CR, Kaplan AV, Robb JF. Takotsubo cardiomyopathy after midodrine therapy. *Tex Heart Inst J St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp.* 2012;39(1):158–9.
45. Eknoyan G, Latos DL, Lindberg J, National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. Practice recommendations for the use of L-carnitine in dialysis-related carnitine disorder. National Kidney Foundation Carnitine Consensus Conference. *Am J Kidney Dis.* 2003 Apr;41(4):868–76.
46. Pelosi G, Emdin M, Carpeggiani C, Morales MA, Piacenti M, Dattolo P, et al. Impaired sympathetic response before intradialytic hypotension: a study based on spectral analysis of heart rate and pressure variability. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 1999 Jan;96(1):23–31.
47. Barnas MG, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during dialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Dec;10(12):2577–84.
48. Solem K, Olde B, Sörnmo L. Prediction of intradialytic hypotension using photoplethysmography. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2010 Jul;57(7):1611–9.
49. Mancini E, Corazza L, Cannarile D, Soverini M, Cavalcanti S, Cavani S, et al. Short Term Variability of Oxygen Saturation during Hemodialysis Is a Warning Parameter for Hypotension Appearance. *Computers in cardiology.* 2008;35:881–3
50. Ousmane M, Lebuffe G, Vallet B. Utilisation de la SvO<sub>2</sub>. *Réanimation.* 2003 Mar;12(2):109–16.
51. Jain A, Shroff SG, Janicki JS, Reddy HK, Weber KT. Relation between mixed venous oxygen saturation and cardiac index. Nonlinearity and normalization for oxygen uptake and hemoglobin. *Chest.* 1991 Jun;99(6):1403–9.
52. Burchell SA, Yu M, Takiguchi SA, Ohta RM, Myers SA. Evaluation of a continuous cardiac output and mixed venous oxygen saturation catheter in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 1997 Mar;25(3):388–91.

53. Berridge JC. Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation. *Br J Anaesth.* 1992 Oct;69(4):409–10.
54. Cordtz J, Olde B, Solem K, Ladefoged SD. Central venous oxygen saturation and thoracic admittance during dialysis: new approaches to hemodynamic monitoring. *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial.* 2008 Jul;12(3):369–77.
55. Paul Smith H. Changes in central venous oxygen saturation during outpatient hemodialysis. In 2013.
56. Prys-Roberts C, Kelman GR, Greenbaum R. The influence of circulatory factors on arterial oxygenation during anesthesia in man. *Anaesthesia.* 1967 Apr;22(2):257–75.
57. Kelman GR, Nunn JF, Prys-Roberts C, Greenbaum R. The influence of cardiac output on arterial oxygenation : A theoretical study. *BJA.* 1967;39(6):450–8
58. Perazzini C, Bolasco P, Corazza L, Tramonti M, Mancini E, Santoro A, et al. Prediction of intradialytic hypotension based on oxygen saturation variations. *Computers in cardiology.* 2013;40:1223–6.
59. Mancini E, Bolasco P, Severi S, Corazza L, Santoro A. The oxygen saturation Italian study group : Final results. In Paris; 2012.
60. Vallet B, Szczot M, Fleyfel M, Robin E, Lebuffe G, Provot F. Evaluate the effect of UF volume on global tissue oxygen with SCVO2. In Vienne; 2009.
61. Harrison LEA, Selby NM, McIntyre CW. Central venous oxygen saturation: a potential new marker for circulatory stress in haemodialysis patients? *Nephron Clin Pract.* 2014;128(1-2):57–60.
62. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. *Am Rev Respir Dis.* 1984 May;129(5):780–4.
63. Nielsen AL, Jensen HA, Hegbrant J, Brinkenfeldt H, Thunedborg P. Oxygen status during haemodialysis. The Cord-Group. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;107:195–200.
64. Vaziri ND, Wilson A, Mukai D, Darwish R, Rutz A, Hyatt J, et al. Dialysis hypoxemia. *Am J Med.* 1984 Nov;77(5):828–33.
65. Graf H, Stummvoll HK, Haber P, Kovarik J. Pathophysiology of dialysis related hypoxaemia. *Proc Eur Dial Transpl Assoc.* 1980;17:155–61.
66. Kishimoto T, Tanaka H, Maekawa M, Ivanovich P, Levin N, Bergstrom J, et al. Dialysis-induced hypoxaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8 Suppl 2:25–9.
67. Patterson RW, Nissenson AR, Miller J, Smith RT, Narins RG, Sullivan SF. Hypoxemia and pulmonary gas exchange during hemodialysis. *J Appl Physiol.* 1981 Feb;50(2):259–64.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Impact de l'hémofiltration sur le système cardiovasculaire

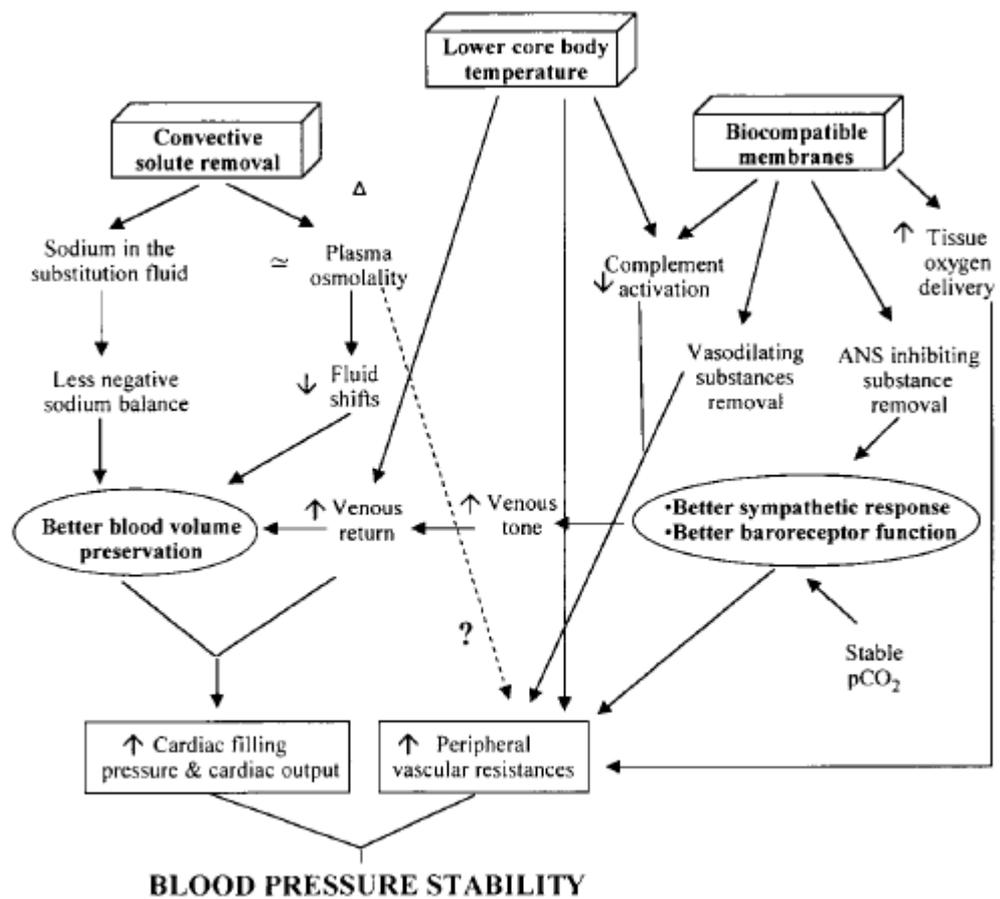


Fig. 3. Pathophysiological aspects of cardiovascular reactivity in HF.

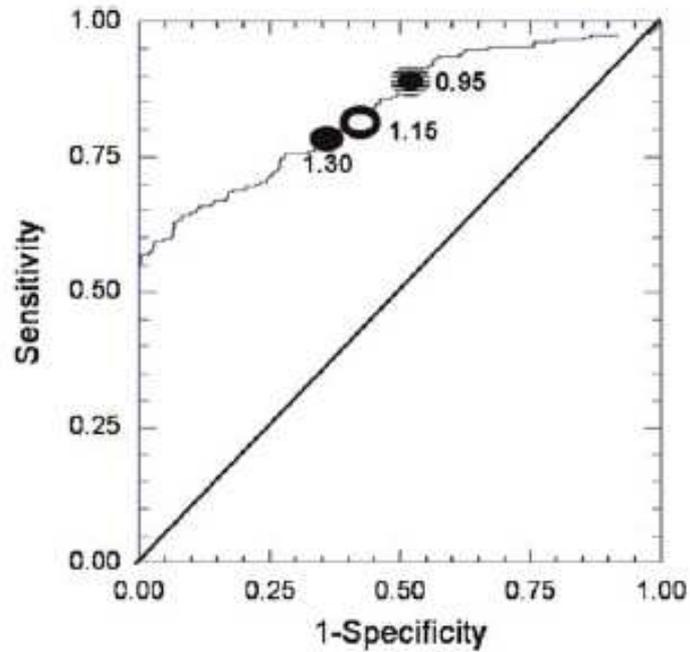
Santoro A, Mancini E, Zucchelli P. The impact of haemofiltration on the systemic cardiovascular response. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 Suppl 2:49–54.

## **Annexe 2 : Monitoring de nombreux paramètres en hémodialyse**

**Table 1.** Monitored variables and corresponding techniques employed during dialysis.

Monitored variables	Monitoring techniques
Blood volume change	Haemoglobin Haematocrit Total blood protein
Autonomic modulation	Heart rate variability Blood pressure variability Photoplethysmographic variability
Ectopic beats	Heart rate turbulence Ectopic beat pattern
Sympathetic vasoconstriction	Photoplethysmographic variability
Cardiac output	ScO <sub>2</sub> Electrical impedance cardiography Finometer
Stroke volume	Electrical impedance cardiography
Systemic vascular resistance	Electrical impedance cardiography
Total body water	Bio-electric impedance
Regional perfusion	Sidestream darkfield
Blood temperature	Thermal dilution technique
Plasma conductivity	Diascan

*Javed F, Savkin AV, Chan GSH, Mackie JD, Lovell NH. Recent advances in the monitoring and control of haemodynamic variables during haemodialysis: a review. Physiol Meas. 2012 Jan 1;33(1):R1–31.*

**Annexe 3 : Courbe ROC de variabilité de SaO2**SAO047 Figure 1. ROC curves for SO<sub>2</sub> variability as index.

(59) Mancini E, Bolasco P, Severi S, Corazza L, Santoro A. The oxygen saturation Italian study group : Final results. In Paris; 2012.

**AUTEUR : Nom : Delattre**

**Prénom : Vincent**

**Date de Soutenance : 23 septembre 2015 à 16h**

**Titre de la Thèse : Valeur prédictive de la variabilité de la saturation en oxygène pour l'hypotension artérielle per-dialytique**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Néphrologie - Hémodialyse**

**DES + spécialité : Néphrologie**

**Mots-clés : Hémodialyse, hypotension, saturation, oxygène**

**Résumé :**

**Introduction.** L'hypotension artérielle est une complication fréquente des séances d'hémodialyse source de morbi-mortalité. La réduction du volume plasmatique dépasse les capacités d'adaptation cardiaque aboutissant à une chute du débit cardiaque. Cette instabilité hémodynamique peut être reflétée par la saturation en oxygène. L'objectif de l'étude est d'évaluer la valeur prédictive de la variabilité de la saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) pour l'hypotension artérielle per-dialytique.

**Méthodes.** Quatre-vingt-onze séances en centre lourd chez 8 patients hémodialysés (7 femmes et 1 homme ; 75 +/- 9 ans) sur fistule artério-veineuse sont analysées rétrospectivement. Les générateurs (FLEXYA®, Bellco) sont munis d'un système d'enregistrement continu par absorbance optique sur la ligne artérielle de la SaO<sub>2</sub> et de la variabilité de SaO<sub>2</sub> (moyenne des déviations standards mesurées toutes les 5 secondes sur 4 minutes). La pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'ultrafiltration, le Kt/V ainsi que toute hypotension artérielle au cours de la séance sont recueillis.

**Résultats.** Une hypotension artérielle est survenue dans 13,4% des séances. La SaO<sub>2</sub> moyenne est comparable (95,6 % vs 96,1 % ; p = 0,318). En revanche, le groupe hypotension présente un chute de SaO<sub>2</sub> plus importante (85,7% vs 90,3% ; p = 0,001). La variabilité moyenne de SaO<sub>2</sub> tout au long de la séance est plus élevée lors des séances avec hypotension à 1,21 +/- 0,62 (0,49 – 2,69) contre 0,72 +/- 0,37 (0,11 – 1,74) (p = 0,001), de même que le pic de variabilité maximale à 3,14 +/- 1,09 (1,37 – 4,96) contre 2,05 +/- 1,18 (0,58 – 5,58) (p = 0,001). La courbe ROC définit un seuil de détection des hypotensions à 2,094 de variabilité de SaO<sub>2</sub>. L'aire sous la courbe est de 0,778, la sensibilité de 92,3%, la spécificité de 65,4%, la valeur prédictive positive de 30,8% et la valeur prédictive négative de 98,1%. Le délai de survenue de l'hypotension après le dépassement du seuil est en moyenne de 57 +/- 28 minutes. La détermination d'un seuil propre à chaque patient permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité.

**Conclusion.** La variabilité de SaO<sub>2</sub> semble être un bon outil prédictif de l'hypotension artérielle per-dialytique avec un délai permettant la mise en place de mesures visant à prévenir leur survenue.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Christian NOËL**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Marc HAZZAN, Monsieur le Docteur François GLOWACKI**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre BATAILLE**