



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Performance de l'index de collapsibilité de la veine cave inférieure  
en fonction du site de mesure pour prédire la réponse au  
remplissage vasculaire chez des patients en ventilation spontanée**

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2019 à 16 heures  
au Pôle Formation

**Par Morgan Caplan**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Sébastien PREAU**

---



UNIVERSITE DE LILLE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Performance de l'index de collapsibilité de la veine cave inférieure  
en fonction du site de mesure pour prédire la réponse au  
remplissage vasculaire chez des patients en ventilation spontanée**

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2019 à 16 heures  
au Pôle Formation

**Par Morgan Caplan**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Eric KIPNIS**

**Monsieur le Professeur David MONTAIGNE**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Sébastien PREAU**

---



# **Avertissement**

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



# Liste des abréviations

**cVCI** : Collapsibilité de la Veine Cave Inferieure

**cVCI<sub>ns</sub>** : Collapsibilité de la Veine Cave Inférieure en ventilation spontanée non standardisée

**cVCI<sub>st</sub>** : Collapsibilité de la Veine Cave Inférieure en ventilation spontanée standardisée

**BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

**deVCI** : Diamètre télé-Expiratoire de la Veine Cave Inferieure

**diVCI** : Diamètre minimal Inspiratoire de la Veine Cave Inferieure

**DC** : Débit Cardiaque

**FEVG** : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**ITV** : Intégrale Temps-Vitesse

**OD** : Oreillette Droite

**PAM** : Pression Artérielle Moyenne

**PAS** : Pression Artérielle Systolique

**PP** : Pression Pulsée

**PTM** : Pression Transmurale

**PVC** : Pression Veineuse Centrale

**RV** : Remplissage Vasculaire

**SOFA** : *Sequential Organ Failure Assessment*

**TM** : Mode Temps – Mouvement

**VCI** : Veine Cave Inferieure

**VES** : Volume d'Éjection Systolique

**VG** : Ventricule Gauche

**VS** : Ventilation Spontanée

**ΔVES** : Variation du Volume d'Éjection Systolique induite par le remplissage vasculaire

# Table des matières

<b>Résumé</b>	<b>14</b>
<b>Introduction</b>	<b>15</b>
I. Défaillance circulatoire et précharge dépendance au cours du sepsis	15
II. Indices prédictifs de la réponse au remplissage	18
a. Paramètres statiques de précharge dépendance	18
b. Paramètres dynamiques de précharge dépendance	19
c. Cas particulier du patient en ventilation spontanée	22
III. Objectifs de l'étude	23
<b>Matériels et méthode</b>	<b>24</b>
I. Type d'étude	24
II. Considérations éthiques	24
III. Population de la cohorte	25
a. Critères d'inclusion	25
b. Critères d'exclusion	26
IV. Protocole de l'étude	27
a. Inclusion	27
b. Déroulement	27
c. Données cliniques	28
d. Données échographiques	28
V. Analyses statistiques	32
<b>Résultats</b>	<b>33</b>
I. Caractéristiques cliniques de la population	33
II. Paramètres hémodynamiques et échographiques des groupes répondeurs et non répondeurs	35
III. Paramètres ventilatoires des groupes répondeurs et non répondeurs	36
IV. Performance diagnostique de la cVCI pour prédire la réponse	37
<b>Discussion</b>	<b>47</b>
I. Rappels anatomiques et physiologiques	47
a. Anatomie de la VCI	47
b. Rappels physiologiques	49
II. Analyse des performances en fonction du site de mesure	50
III. Performance de la cVCIst	53
IV. Mode d'acquisition des mesures	55
V. Limites de la cVCIst	57
VI. Limites de l'étude	59
<b>Conclusion</b>	<b>62</b>
<b>Références</b>	<b>63</b>
<b>Liste des tableaux et figures</b>	<b>69</b>
<b>Annexes</b>	<b>70</b>

## Résumé

**Objectif :** Les conséquences d'un remplissage vasculaire (RV) excessif et son impact sur la morbi-mortalité des patients en réanimation sont bien décrits. Malgré l'importance de prédire la réponse au RV en contexte d'insuffisance circulatoire aiguë, l'appréciation clinique seule est mise en défaut dans un cas sur deux. L'échographie de veine cave inférieure (VCI) est un outil rapide, non invasif et répandu mais les données de la littérature restent controversées et la technique mal standardisée. Chez les patients septiques en ventilation spontanée (VS), la collapsibilité de la VCI (cVCI) au cours d'un effort inspiratoire standardisé présente une performance diagnostique intéressante pour prédire la réponse au RV. Nous avons analysé la relation entre cVCI avant RV et réponse cardiaque au RV en fonction du site de mesure dans le but de déterminer la localisation à privilégier pour la réalisation des mesures.

**Matériel et méthode :** Cette étude rétrospective monocentrique de deux cohortes prospectives incluait des patients en VS présentant une insuffisance circulatoire aiguë induite par un sepsis nécessitant un RV. Les paramètres hémodynamiques étaient recueillis avant et après la perfusion de 500ml de soluté colloïde. La cVCI était calculée en 5 sites distincts à partir d'enregistrements échographiques réalisés en mode bidimensionnel en incidence sous xiphœidienne en VS standardisée (cVCIst) ou non (cVCIins). La standardisation consistait en une inspiration profonde générant une dépression buccale mesurée par manométrie suivie d'une expiration passive. Les patients étaient qualifiés de répondeur au RV en cas d'augmentation du volume d'éjection systolique (VES) de plus de 10%.

**Résultats :** Parmi les 81 patients inclus dans l'étude, 41 (51%) étaient répondeurs au RV. La relation entre la cVCI en VS avec et sans standardisation avant RV et la réponse au RV différait significativement selon le site de la mesure ( $p$  d'interaction  $<0,0001$  et  $p = 0,0005$ , respectivement). Mesurée à 4 cm en amont de la jonction entre la VCI et l'oreillette droite (OD), la performance de la cVCIst était significativement meilleure que celle de cVCIins : aire sous courbe ROC [IC95%] à 0,98 [0,97 ; 1,0] contre 0,86 [0,78 ; 0,94] ( $p = 0,0008$ ). A 4 cm, une cVCIins supérieure à 33% et une cVCIst supérieure à 44% prédisaient la réponse au RV avec des sensibilités de 66% et 93%, ainsi que des spécificités de 92% et 98%, respectivement. Il existait une corrélation linéaire entre la variation du VES induite par le RV et la cVCIst avant RV au même site ( $r = 0,823$  ;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion :** La prédiction de la réponse au RV par la mesure de cVCI dépend du site de mesure des diamètres de la VCI. Il existe un intérêt à standardiser la technique pour les études à venir. La cVCI au cours du sepsis est un outil performant, pratique, rapide et non invasif pour guider la stratégie hémodynamique. La mesure au cours d'une VS standardisée à 4 cm en amont de l'OD semble être la plus pertinente pour optimiser les performances cVCI pour guider le RV à la phase aiguë.

**Mots clés :** Hémodynamique, échocardiographie, veine cave inférieure, sepsis, remplissage vasculaire

# INTRODUCTION

## I. Défaillance circulatoire et précharge dépendance au cours du sepsis

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection (1). Le choc septique est une entité du sepsis à part entière dans laquelle des altérations circulatoires, métaboliques et cellulaires sont associées à un sur-risque de mortalité. Les définitions récentes issues de la conférence de consensus internationale Sepsis-3 utilisent un score : le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) pour caractériser la dysfonction d'organe. La défaillance circulatoire est incluse dans ces nouvelles définitions comme une dysfonction à part entière et prend toute son importance dans celle du choc septique : « sepsis associé à une hypotension persistante requérant l'usage d'amines vasopressives pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65mmHg et une lactatémie supérieure à 2 mmol/l ».

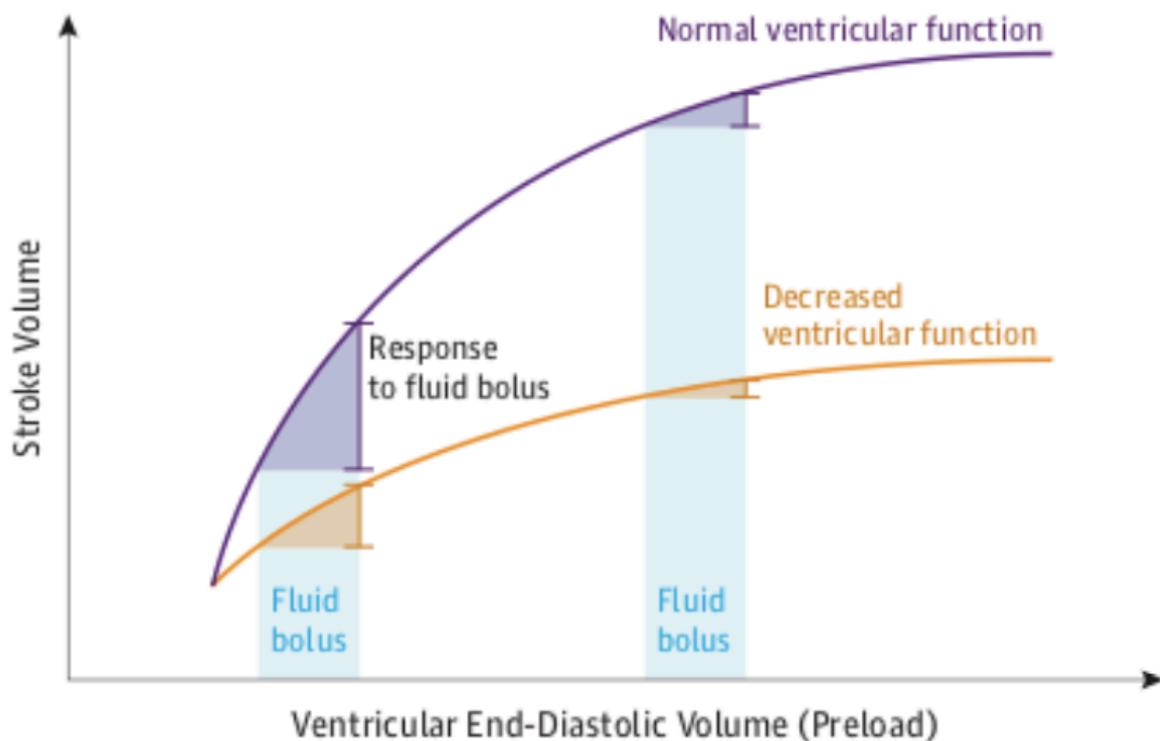
La défaillance hémodynamique dans le sepsis est caractérisée par une hypovolémie réelle (augmentation de la perméabilité capillaire, majoration des pertes physiologiques ou diminution des apports) associée à une hypovolémie relative (augmentation de la capacitance du réseau veineux due à une chute du tonus vasculaire global) aboutissant à terme à une hypoperfusion tissulaire responsable d'un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène à l'échelle cellulaire. En cas de sepsis, l'expansion volémique, par un remplissage vasculaire (RV)

précoce est la première mesure thérapeutique entreprise (1) et permet d'améliorer le pronostic des patients (2,3) à la phase aiguë. Le RV consiste en une perfusion rapide de soluté dans le compartiment veineux ayant pour but d'augmenter le débit cardiaque (DC) (4) et l'oxygénation tissulaire en rétablissant un volume circulant satisfaisant (5,6).

Cette augmentation de DC attendue dans les suites d'un RV introduit le concept de précharge cardiaque, déterminant majeur du volume d'éjection systolique (VES). Dans les études expérimentales, la précharge est assimilée à la longueur de la fibre myocardique avant sa contraction (ou tension de la paroi ventriculaire en télédiastole). La loi de Frank – Starling illustre la relation d'interdépendance entre l'étirement des fibres musculaires et la performance contractile de celles-ci. Par extrapolation, la force contractile du ventricule gauche (VG) est directement dépendante de la tension des fibres myocardiques en fin de diastole. Cette relation entre force et longueur évolue sur une pente (**figure 1**) jusqu'à un plateau au-delà duquel une augmentation du volume télédiastolique n'induit plus d'amélioration de la performance contractile et n'améliore plus l'éjection. Les patients deviennent alors « non répondeurs » au RV et l'on parle de « précharge-indépendance ».

Lorsque le RV n'aboutit pas à une amélioration hémodynamique significative, il entraîne inexorablement une surcharge volémique, une augmentation des pressions de remplissage des cavités cardiaques et une hémodilution. Dans cette situation, il s'avère délétère et les conséquences sont d'autant plus importantes que la réserve de précharge est limitée. Sans aborder les risques spécifiques aux solutés de remplissage utilisés, l'apport de volumes excessifs entraîne une augmentation des pressions hydrostatiques dans les capillaires et un transfert liquidien accru vers

le secteur extravasculaire favorisé par le sepsis et la dysfonction endothéliale induite. La formation d'œdème dans le compartiment interstitiel peut alors altérer les échanges gazeux et le transport d'oxygène (œdème aigu du poumon) et est susceptible de diminuer la diffusion de l'oxygène dans les tissus périphériques. Les conséquences d'un RV excessif affectent à la fois la mortalité des patients en réanimation (7–12) et la morbidité notamment rénale (13,14) ou respiratoire (15).



**Figure 1.** Relation de Frank-Starling d'après Bentzer. *JAMA*, 2016 (16).

Le test de RV ou *Fluid Challenge* est la méthode la plus directe pour apprécier la réponse et la tolérance au RV (17). Cette technique libérale souffre toutefois de nombreuses limites car, si elle permet d'apprécier une réponse hémodynamique, elle ne permet pas de la prédire à priori. Le *Fluid Challenge* consiste en la mise en œuvre irréversible d'un test thérapeutique qui, s'il est répété, conduit finalement à la prescription de volumes importants.

## **II. Indices prédictifs de la réponse au remplissage**

Les cliniciens décident de recourir à un RV lorsqu'ils estiment que la perfusion vasculaire et tissulaire est inadéquate et pourrait être optimisée. Mais l'appréciation clinique est mise en défaut dans l'évaluation de l'état de précharge-dépendance d'un patient à la phase aiguë (18). La réponse cardiaque au RV ; définie par une augmentation significative du VES ou du DC (4) induite par ce RV n'est retrouvée que dans 50 à 70% des cas (19–21). Le paradigme du RV agressif précoce doit laisser place à des stratégies individualisées et à une approche au cas par cas. Il est donc primordial de s'appuyer sur des indices de précharge-dépendance en dehors des situations caricaturales où le bienfondé du RV ne se discute pas : situations où une perte liquidienne est à l'évidence à l'origine de l'insuffisance circulatoire comme dans l'hémorragie active ou en cas de pertes digestives importantes. Pour cela, plusieurs indices de précharge dépendance ont été proposés et comparés dans la littérature (16,22). Ils se dichotomisent en deux sous-groupes : les paramètres statiques et dynamiques.

### **A. Paramètres statiques de précharge dépendance**

Les premiers paramètres utilisés pour prédire la précharge-dépendance étaient des variables hémodynamiques dites statiques. Chez le patient en ventilation spontanée (VS), les données de la littérature ont été compilées par Coudray *et al* (23) qui confirme la faible performance de la pression veineuse centrale (PVC) et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion pour prédire la réponse cardiaque au RV (24). Les dimensions télédiastoliques ventriculaires ont également été étudiées sans

résultat significatif. En VS, la surface télédiastolique du VG ne s'est pas révélée prédictive de la réponse cardiaque au RV dans l'étude de Lamia et al (25).

La principale raison de cet échec (en l'absence des situations où la précharge constatée reflète mal la précharge cardiaque comme certaines valvulopathies) est expliquée par le concept de Frank-Starling (**figure 1**). L'estimation statique de la précharge ne reflète pas la réserve de précharge cardiaque dépendante de la fonction systolique intrinsèque du muscle cardiaque. Ainsi, deux patients avec des précharges identiques pourraient présenter des réponses différentes au RV et appartenir à deux courbes de fonction cardiaque distinctes. L'ensemble de ces paramètres ne devrait plus être utilisé pour prédire la réponse au RV comme le suggère les recommandations (1). En pratique, ils restent pourtant largement pris en compte (11% à 35% des situations de défaillance circulatoire) par les cliniciens des services de réanimation en France et en Europe (26,27).

## **B. Paramètres dynamiques de précharge dépendance**

Les données récentes de la littérature démontrent la supériorité des paramètres dynamiques pour prédire la réponse cardiaque au RV notamment chez les patients en ventilation mécanique. Ils ont récemment été intégrés dans les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign 3* (1) qui souligne leur intérêt probable pour évaluer la réponse au RV (recommandation faible, niveau de preuve faible). Les paramètres dynamiques reposent sur l'analyse de la réponse cardiaque à des modifications transitoires de la précharge générées par la ventilation ou par une manœuvre de lever de jambes passive.

Le test de lever de jambes passif a par exemple été utilisé afin de prédire la réponse au RV en VS. En augmentant le retour veineux systémique, ce test simule une épreuve de RV d'environ 300ml et permet d'apprécier, de manière réversible et avec un monitoring du VES ou du DC (28,29), le résultat d'un potentiel RV sans les effets néfastes de celui-ci s'il se révèle inefficace.

D'autres paramètres reposant sur les variations hémodynamiques induites par la ventilation et les interactions cœur-poumons ont été étudiés pour prédire la réponse au RV sans nécessité de recourir à la perfusion de solutés. Le rationnel physiologique repose sur le retentissement de la ventilation sur les cavités cardiaques. Le premier observé était la baisse inspiratoire de la pression dans l'oreillette droite (OD) mesurée via un cathéter central à l'inspiration profonde en 1992 par Magder *et al* sur un échantillon hétérogène de patients associant ventilation mécanique et VS (30).

En ventilation mécanique, la diminution du retour veineux et l'augmentation de la post-charge du ventricule droit per-insufflation entraînent une diminution de la précharge du VG en série après un délai bref de quelques battements cardiaques. La variation du VES, superposable aux cycles de ventilation, met en évidence la précharge dépendance des deux ventricules. Au début des années 2000, la variation ventilatoire de la pression pulsée (PP) (Différence entre la PP maximale et minimale au cours du cycle respiratoire divisée par la moyenne entre la PP maximale et minimale) a été utilisée comme approximation de la variation ventilatoire du VES au cours du cycle respiratoire (31). Vingt ans plus tard, la variation de PP chez le patient ventilé demeure l'indice de précharge dépendance avec le plus haut niveau

de preuve scientifique et des substituts ont été proposés dans la littérature afin de ne pas s'assujettir à la pose d'un cathéter artériel et d'éviter de nombreuses limites (32,33). D'autres paramètres reposant sur les effets des interactions cœur-poumons en ventilation mécanique ont été développés pour prédire la réponse hémodynamique au RV dont certains sont faciles d'utilisation comme le test d'occlusion télé-expiratoire (34) ou la variation des diamètres de la veine cave supérieure et inférieure (VCI). L'étude de la veine cave supérieure en échographie trans-oesophagienne présente d'excellentes performances et une très bonne spécificité pour prédire la réponse au RV (35,36).

Il est facile d'entrevoir la richesse et la complexité des différentes méthodes et marqueurs à notre disposition pour titrer le RV. Si certaines de ces méthodes semblent performantes, aucune n'est facile et rapide à mettre en place et aucune ne s'est imposée dans les services. Le lever de jambe n'est pas toujours bien toléré ou facile à réaliser. Il requiert la mobilisation du patient, un lit de réanimation adapté et nécessite une évaluation de l'éjection cardiaque pour en apprécier les effets. La variabilité ventilatoire de la PP profite d'un niveau de preuve important mais son utilisation n'est pertinente que chez une faible proportion de nos patients (37) et nécessite un monitoring invasif. L'étude PREVER réalisée par Boulain et *al* en 2015 dans 19 services de réanimation en France rapportait une utilisation de ces indices pour guider le RV dans moins de 25% des cas (38). Ces résultats étaient confirmés l'année suivante dans une étude prospective de Préau et *al* où aucun paramètre statique ou dynamique n'était utilisé pour guider le RV dans 62% des situations où ils étaient pourtant interprétables (27). Ces résultats, en contradiction avec les

recommandations récentes nous poussent à repenser la place des indices simples et rapides pour guider la stratégie de remplissage et optimiser la prise en charge.

### **C. Cas particulier du patient en ventilation spontanée**

En VS, l'ensemble des méthodes étudiées pour prédire la réponse au RV ont été détaillées récemment dans une méta-analyse de Chaves en 2018 (39). L'utilisation de manœuvres ventilatoires, comme la manœuvre de Valsalva ou une inspiration profonde (sniff test), permet d'accroître les performances des tests (40–42) en majorant artificiellement les interactions cardio-pulmonaires et en augmentant les variations de pression.

La collapsibilité de la VCI (cVCI) (définie par  $[\text{Diamètre maximal} - \text{Diamètre minimal}] / \text{Diamètre maximal}$ ) pour guider le RV est déjà utilisée dans les services de cardiologie, de réanimation et d'urgence notamment grâce à sa corrélation avec la PVC (43). Son intérêt réside dans la facilité et la rapidité d'acquisition des images, l'apprentissage rapide, la disponibilité de l'échographie dans nos services et l'absence de nécessité d'un monitoring invasif (44,45). Les cliniciens s'y intéressent en particulier à la phase aiguë de la prise en charge (46,47). Mais les données de la littérature sont hétérogènes et parfois contradictoires (48,49). De plus, la mesure des diamètres de VCI est mal standardisée et les protocoles d'acquisition des images échographiques sont différents d'une étude à l'autre.

Dans deux études prospectives bicentriques, Bortolotti *et al.* et Préau *et al.* (50,51), ont mis en évidence l'intérêt d'associer une manœuvre d'inspiration profonde standardisée pour améliorer les performances de la cVCI comme indice dynamique chez les patients en VS. La cVCI mesurée à 3 cm de la jonction avec

l'OD durant une inspiration standardisée (cVCIst) permettait de prédire la réponse au RV avec une aire sous la courbe de 0,89 (IC 95%, 0,82-0,97) pour les patients en rythme cardiaque régulier et de 0,93 (IC 95%, 0,86-1) pour les patients en rythme cardiaque irrégulier. Devant les performances satisfaisantes de cet indice dans leurs études et la démocratisation de l'usage des variations de diamètres de VCI malgré un niveau de preuve scientifique limité, il nous a semblé primordial d'uniformiser les pratiques et d'homogénéiser les techniques de mesure. En premier lieu, il convient de préciser le site de mesure à privilégier car il pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des résultats de la littérature.

### **III. Objectifs de l'étude**

L'objectif de l'étude était d'analyser l'effet du site de mesure sur les performances diagnostiques de cVCI en VS sensibilisée ou non par une manœuvre de standardisation pour prédire la réponse au RV chez des patients présentant une défaillance circulatoire induite par un sepsis.

# MATERIELS ET METHODE

## I. Type d'étude

Nous avons mené une étude d'évaluation d'un test diagnostique échographique en nous intéressant aux échantillons inclus à Lille issus de deux cohortes bicentriques prospectives créées dans le cadre d'études précédentes (50,51) et qui présentaient un protocole d'inclusion identique. Leur objectif était de déterminer l'intérêt de cVCIst et de la cVCI en VS sans standardisation (cVCIns) pour prédire la réponse au RV chez des patients septiques pris en charge en réanimation. Les mesures de cVCI dans ces études étaient réalisées entre 30 à 40 mm de l'abouchement de la VCI dans l'OD soit 15 à 20 mm en amont de l'abouchement des veines sus-hépatiques. La première étude portait sur les patients en rythme sinusal régulier et incluait 90 patients de Novembre 2011 à Janvier 2014. La seconde de conception identique s'intéressait à 55 patients qui présentaient une arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire ou présence de plus de 6 extrasystoles par minute) et pour laquelle les inclusions se sont étendues de Mai 2012 à Mai 2015.

## II. Considérations éthiques

La création des deux cohortes a reçu un accord du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest (Enregistrements 2011-A00990-41 et 2011-A01598-33). Le consentement éclairé des patients était recueilli par oral et par écrit. Le centre hospitalier universitaire de Lille était le promoteur principal de l'étude. Un livret

d'accueil institutionnel était délivré au patient à l'admission (ou à sa famille en cas d'incapacité de celui-ci) précisant l'utilisation possible sous réserve d'anonymisation de l'ensemble des données recueillies durant son séjour. La possibilité de s'opposer à l'utilisation de ces données est précisée dans ce livret. Pour cette seconde analyse, aucun consentement n'était nécessaire.

### **III. Population de la cohorte**

#### **A. Critères d'inclusion**

Tous les patients inclus dans l'étude étaient :

- Majeurs
- Assurés sociaux
- En VS sans assistance ni appareillage
- En sepsis selon l'ancienne définition de 2005 (52) et présentant un signe d'insuffisance circulatoire parmi :
  - Tachycardie : fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute
  - Oligurie (débit urinaire inférieur à 0,5 ml/kg/heure sur une heure)
  - Hypotension artérielle définie par une Pression Artérielle Systolique (PAS) inférieure à 90mmHg ou ayant chuté de plus de 40mmHg en moins d'une heure chez des patients connus hypertendus, ou PAM inférieure à 65mmHg
  - Marbrures cutanées

- Soumis à la prescription d'un RV sur des critères cliniques et des arguments laissés à la discrétion du praticien en charge et indépendamment du contexte de l'étude.

## **B. Critères d'exclusion**

Étaient exclus de l'étude les patients présentant :

- Une échogénicité trans-thoracique insuffisante pour mesurer le test de référence soit : l'Intégrale Temps-Vitesse (ITV) du flux sanguin aortique (avec un angle  $< 20^\circ$  entre le tir doppler et le flux sanguin dans la chambre de chasse)
- Une échogénicité insuffisante ou des images ne permettant pas de mesurer les diamètres expiratoires et inspiratoires de la VCI (deVCI et diVCI, respectivement) et la cVCI entre la jonction VCI-OD jusqu'à 5cm en amont.
- Une insuffisance aortique de haut grade (53)
- Des arguments échocardiographiques d'œdème aigu du poumon en lien avec une dysfonction cardiaque gauche (54) rendant un test de RV dangereux
- Une suspicion clinique de syndrome du compartiment abdominal ou une pression intra-abdominale supérieure à 25mmHg (55)
- Une grossesse évolutive
- Un refus de participer à l'étude

## **IV. Protocole de l'étude**

### **A. Inclusion**

A l'entrée en réanimation au centre hospitalo-universitaire de Lille, tous les patients en VS présentant un sepsis et requérant un RV se voyaient proposer de participer à l'étude après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion et s'ils étaient capables de délivrer un consentement libre et éclairé. Un des investigateurs leur délivrait alors une information écrite et orale sur les objectifs et le déroulement de l'étude puis recueillait leur consentement écrit via un formulaire dédié. Dans le même temps, une lettre d'information écrite et détaillée leur était fournie.

### **B. Déroulement**

Les patients restaient alités en position semi-assise (30 à 45°) tout au long du protocole. L'acquisition des images échographiques était réalisée sur 3 cycles respiratoires consécutifs avant et après le RV en VS non standardisée puis concomitamment d'une manœuvre ventilatoire standardisée. Le RV de l'étude consistait en la perfusion de 500 ml de soluté colloïde (Gélofusine 40mg/ml, B.Braun, Saint Cloud, France) sur une durée maximale de trente minutes. Les autres traitements mis en place durant la période étaient à la discrétion du médecin.

Les cycles de ventilation standardisée comprenaient une inspiration profonde suivie d'une expiration passive au travers d'un dispositif de rééducation respiratoire S183 ou Respirex (Teleflex Médical, Int'Air médical, Bourg-en-Bresse, France) relié à un manomètre. L'inspiration profonde consistait en une brève inspiration (< 5

secondes) continue sans atteindre le volume de réserve inspiratoire. Avant le recueil, les patients étaient sensibilisés oralement à l'intérêt de générer une pression intra-buccale minimale de -5 à -10 mmH<sub>2</sub>O.

### **C. Données cliniques**

Pour chaque patient, les données cliniques et l'ensemble des images échographiques ont été recueillies de manière prospective. Les données démographiques comportaient l'âge, le sexe, le poids, la taille, les antécédents médicaux notamment cardio-vasculaires et chirurgicaux. L'indice de gravité simplifié II (IGS II) a été utilisé pour caractériser la gravité des patients. La porte d'entrée du sepsis était détaillée quand elle était connue. Le volume de remplissage des dernières 24 heures, le type de soluté utilisé, l'utilisation d'amines vasopressives et la diurèse horaire et totale ont été compilés. L'ensemble des paramètres hémodynamiques étaient collectés avant et après l'épreuve de RV : PAS, pression artérielle diastolique, PAM, PP, fréquence cardiaque (FC) et fréquence respiratoire (FR). Les valeurs hémodynamiques reportées correspondent toutes à la moyenne de 3 mesures pour chaque patient.

Les pressions intra-buccales étaient mesurées au moyen d'un micromanomètre portable MP101 (KIMO instrument, Montpon, France), connecté à un filtre antibactérien lui-même connecté à l'embout buccal du kit de rééducation respiratoire (**Annexe 1**).

### **D. Données échographiques**

Toutes les images échographiques ont été acquises par des opérateurs formés et entraînés sur deux échographes Vivid i et Vivid S5 (General Electric Healthcare,

Solingen, Germany) à l'aide d'une sonde d'échographie cardiaque trans-thoracique (2 MHz).

Les images ont été analysées à distance sur des enregistrements anonymisés. Toutes les mesures ont été réalisées à posteriori à l'aide du logiciel EchoPAC PC Software (General Electric Healthcare, Chicago, USA) par un opérateur différent de celui ayant réalisé l'échographie initiale. Les protocoles d'acquisition des images ont été détaillés précédemment (50,51) et sont reportés ci-dessous :

1. Mesures des paramètres diagnostiques : les indices de collapsibilité de la veine cave inférieure

L'enregistrement des images permettant de calculer la cVCI a été réalisé au cours de 3 cycles ventilatoires spontanés non standardisés puis au cours de 3 manœuvres ventilatoires standardisées. Les pressions buccales minimales et maximales générées étaient compilées par l'opérateur à l'aide du manomètre. La fenêtre sous-xiphœidienne était utilisée pour l'enregistrement en mode bidimensionnel et en incidence longitudinale de la VCI. L'intérêt était porté à l'acquisition d'une coupe satisfaisante de grand axe de la VCI en son diamètre le plus grand pour trancher le vaisseau en son centre dans le plan sagittal. Les opérateurs se sont assurés d'obtenir des images permettant d'apprécier la jonction OD-VCI et l'abouchement de la veine sus-hépatique.

Toutes les mesures concernant la VCI ont été réalisées à posteriori par un opérateur en aveugle des données cliniques et de la mesure du VES. La mesure des diamètres de la VCI a été réalisée en 5 sites distincts : jonction OD-VCI (site 0), à 1

cm en amont de celle-ci (site 1) puis à 3, 4 et 5 cm (respectivement sites 3, 4 et 5) (**Annexe 2**). La mesure à 2 cm a été exclue à priori devant la faible reproductibilité liée à l'abouchement de la veine sus-hépatique. Les diVCI et deVCI étaient mesurés au cours des cycles standardisés et spontanés. La moyenne de 3 mesures non consécutives sur 3 cycles respiratoires était utilisée pour calculer cVCI :

$$\text{cVCI (\%)} = (\text{deVCI} - \text{diVCI}) \times 100 / \text{deVCI}$$

## 2. Mesure de la variation du volume d'éjection systolique induite par le remplissage vasculaire

Le critère de jugement principal était le pouvoir prédictif de l'index de cVCI pour prédire la réponse au RV en fonction du site de mesure de la VCI. Les patients répondeurs au RV étaient définis par une augmentation de leur VES induite par le RV ( $\Delta$ VES) supérieure ou égale à 10%. Cette méthode est admise comme méthode de référence pour évaluer la réponse au RV chez le patient en VS (25,56–58).

Le test de référence était réalisé en VS sans standardisation. Un enregistrement échographique bidimensionnel permettant la mesure du diamètre de la chambre de chasse du VG était réalisé en fenêtre para-sternale grand axe au cours de trois cycles cardiaques consécutifs. Le flux sanguin sous aortique était enregistré en doppler pulsé au cours de 15 cycles cardiaques consécutifs et au moins un cycle respiratoire en incidence apicale 5 cavités.

Les mesures de l'ITV sous-aortique et du diamètre de la chambre de chasse du VG ont été réalisées à posteriori par un opérateur en aveugle des données cliniques et des mesures de la VCI. L'obtention du VES se faisait selon la formule suivante (59) :

**VES (ml) = surface chambre de chasse du VG (cm<sup>2</sup>) x ITV sous aortique (cm)**

La surface de la chambre de chasse du VG était déterminée en début d'étude selon la formule  $\Pi \times D^2 / 4$  où D représente le diamètre de la chambre de chasse en amont de l'anneau aortique moyenné sur 3 mesures. La valeur obtenue était considérée comme constante et, en cas d'impossibilité de mesurer D, la valeur arbitraire de 20mm était utilisée. L'ITV sous-aortique était moyennée sur 15 cycles cardiaques consécutifs.

### 3. Autres mesures échographiques

L'obtention des autres données échographiques s'est faite sur des images acquises en VS sans standardisation. Elles ont fait l'objet d'une analyse a posteriori après enregistrement et anonymisation. Les paramètres suivants ont été recueillis : fraction d'éjection du VG (FEVG) estimée visuellement et par la méthode de Simpson, données morphologiques auriculaires et ventriculaires en coupe parasternale (diamètres) et en coupes 4 cavités (surfaces). Les mesures des ondes E et A des flux sanguins (mitral et tricuspide), le temps de décélération de l'onde E mitrale et les ondes E' et A' des anneaux valvulaires faisaient l'objet d'enregistrements en Doppler pulsé et tissulaire. Un enregistrement en Doppler continu permettait la mesure du flux d'insuffisance tricuspide.

La mesure de l'excursion diaphragmatique était réalisée à partir d'une incidence sous xiphoïdienne en VS sans et avec standardisation de l'effort inspiratoire. La mesure du déplacement cranio-caudal du diaphragme est décrite précédemment (50,51). Le point hépatique visible le plus céphalique était identifié et le mouvement du diaphragme était calculé à partir de la distance parcourue par ce point (**Annexe 3**).

## V. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences (pourcentages). Les variables numériques gaussiennes ou non sont exprimées en termes de médianes (1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>ème</sup> quartile). La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La comparaison de la mesure de cVCI (standardisée et non standardisée) selon la réponse au RV et le site de mesure a été réalisée à l'aide de modèles linéaires mixtes incluant la mesure de collapsibilité en variable à expliquer, la réponse, le site et l'interaction réponse\*site comme effets fixes et le patient en effet aléatoire (afin de tenir compte des mesures répétées). La normalité des résidus du modèle a été vérifiée. Lorsque l'interaction réponse\*site était significative, la mesure de collapsibilité a été comparée selon la réponse site par site à l'aide de contraste linéaire. Pour chaque site où un résultat significatif a été trouvé, l'aire sous la courbe ROC [IC95%] a été calculée. Le seuil optimal a été déterminé en maximisant l'indice de Youden et les seuils correspondants à une sensibilité de 90% et une spécificité de 90% ont été déterminés. La corrélation entre la mesure de cVCI et  $\Delta$ VES a été évaluée pour chaque site à l'aide du coefficient de corrélation de Spearman.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du centre hospitalo-universitaire de Lille à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

# RESULTATS

Parmi les 145 patients éligibles des deux cohortes prospectives, 95 patients ont été inclus à Lille. Parmi eux, 14 patients ont été exclus : 8 pour des images de VCI inexploitable ne permettant pas des mesures sur l'ensemble des sites de 0 à 4, 4 patients pour absence d'enregistrement de boucles échographiques de VCI et 2 pour des fichiers d'images corrompus inexploitable. Pour 5 patients, le site de mesure le plus distal n'était pas exploitable de façon précise ou mal visualisé, ces patients ont été inclus dans l'analyse finale. Le Flow-chart est disponible en **Annexe 4**.

## I. Caractéristiques cliniques de la population

Quatre-vingt-un patients dont 54 hommes et 27 femmes ont été inclus. L'âge médian était de 64 (54 ; 73) ans. Tous les patients présentaient un sepsis principalement d'origine pulmonaire (n=49 ; 60%). Les autres portes d'entrée infectieuses étaient : peau et tissus mous, urinaires, digestives et les infections liées aux cathéters. L'IGS II médian était de 34 (24 ; 42). Seize patients bénéficiaient de l'administration de noradrénaline à l'inclusion et le RV des 24 heures précédant les inclusions était de 1000ml (0 ; 2000). Les signes cliniques ayant motivé un RV sont la tachycardie (n = 57 ; 70%), l'oligurie (n = 39 ; 48%), l'hypotension (n = 38 ; 47%) et la présence de marbrures (n = 23 ; 28%). La totalité des patients de l'étude présentaient au moins un signe clinique d'hypoperfusion tissulaire. Parmi la population, 37 (45%) patients présentaient un rythme cardiaque irrégulier dont 18 fibrillations atriales. Quarante et un patients (51%) étaient répondeurs au RV. Les

caractéristiques cliniques et démographiques des patients répondeurs et non répondeurs au RV sont détaillées dans le **Tableau I**.

**Tableau I. Caractéristiques cliniques de la population en fonction de la réponse cardiaque au remplissage vasculaire.**

Paramètres	Non répondeurs (n = 40)	Répondeurs (n = 41)
Age (années)	63 (51 ; 76)	64 (55 ; 72)
Sexe féminin	15 (38)	12 (29)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25 (21 ; 29)	25 (22 ; 28)
IGS II	37 (28 ;48)	31 (22 ;39)
Hypertension artérielle	17 (43)	14 (34)
Insuffisance cardiaque gauche	4 (10)	4 (10)
Insuffisance cardiaque droite	2 (5)	1 (2)
Fibrillation atriale	8 (20)	10 (24)
BPCO	9 (23)	8 (20)
Hypertension pulmonaire	5 (13)	1 (2)
Embolie pulmonaire	0 (0)	2 (5)
Artériopathie	7 (18)	2 (5)
<b>Origine du sepsis</b>		
Pulmonaire	24 (60)	25 (61)
Urinaire	3 (8)	3 (8)
Cathéter /Dispositif vasculaire	1 (3)	1 (2)
Digestif	5 (13)	5 (12)
Peau et tissus mous	7 (18)	6 (15)
<b>Hémodynamique</b>		
Noradrénaline	13 (33)	3 (7)
Remplissage sur 24h (ml)	1000 (0 ; 2000)	1000 (300 ; 1700)
Diurèse horaire (ml)	32 (15 ; 55)	50 (15 ; 100)
Oligurie	18 (45)	21 (51)
Hypotension	19 (48)	19 (46)
Tachycardie	24 (60)	33 (80)
Marbrures	15 (38)	8 (20)

Les résultats sont exprimés en fréquence (%) pour les variables qualitatives et en médiane (1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>ème</sup> quartile) pour les variables quantitatives. IMC, indice de masse corporelle ; IGS II, indice de gravité simplifié ; BCPO, bronchopneumopathie chronique obstructive,

## II. Paramètres hémodynamiques et échographiques des groupes répondeurs et non répondeurs

Les caractéristiques hémodynamiques ainsi que les cVCI en fonction du site de mesure des répondeurs et des non répondeurs au RV sont présentées dans le **Tableau II**. La FEVG de la population générale avant le test était de 62% (57 ; 67). La fonction cardiaque droite était conservée dans la cohorte avec un TAPSE à 18mm (15 ; 21). Le VES médian était de 55ml (44 ; 69) et le RV augmentait le VES de 10% (1 ; 27) dans l'échantillon total. Le VES augmentait de 1% (-2 ; 4) chez les non répondeurs et de 27% (20 ; 42) chez les répondeurs au décours du RV. La variabilité intra-observateur de l'ITV sous-aortique était de  $3,5 \pm 1,9\%$  et la variabilité inter-observateur de  $7,9 \pm 2,5\%$ . La variabilité intra-observateur de la mesure de cVCI était de  $7,3 \pm 2,5\%$ .

**Tableau II. Caractéristiques hémodynamiques avant remplissage en fonction de la réponse cardiaque au remplissage vasculaire**

Variable	Non répondeurs (n=40)	Répondeurs (n=41)
PAS (mmHg)	106 (90 ; 124)	99 (89 ; 122)
PAM (mmHg)	67(61 ; 77)	70 (61 ; 83)
PP (mm Hg)	51 (40 ; 61)	48 (39 ; 63)
Index cardiaque (L/min/m <sup>2</sup> )	2,9 (2,5 ; 4,1)	2,9 (2,2 ; 3,3)
FC (battements/minute)	98 (83 ; 114)	109 (102 ; 126)
<b>Collapsibilité de VCI (%) avant RV</b>		
cVCI <sub>ns_0</sub>	19 (8 ; 28)	35 (20 ; 44)
cVCI <sub>st_0</sub>	32 (15 ; 47)	41 (28 ; 51)
cVCI <sub>ns_1</sub>	22(10 ; 34)	41 (24 ; 53)
cVCI <sub>st_1</sub>	34 (19 ; 52)	54 (42 ; 65)
cVCI <sub>ns_3</sub>	11 (3 ; 18)	36 (20 ; 67)
cVCI <sub>st_3</sub>	26 (11 ; 42)	61 (49 ; 82)

cVCIns_4	12 (5 ; 24)	45 (25 ; 58)
cVCIs_4	13 (7.5 ; 31)	61 (52 ; 79)
cVCIns_5	7 (2 ; 18)	29 (17 ; 56)
cVCIs_5	14 (3 ; 32)	55 (32 ; 72)

Les résultats sont exprimés en médiane (1er quartile ; 3ème quartile). PAS, pression artérielle systolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; PP, pression pulsée ; FC, fréquence cardiaque ; VCI, veine cave inférieure ; RV, remplissage vasculaire ; cVCIns\_0 et cVCIs\_0, collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée et standardisée à la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite ; cVCIns\_1 et cVCIs\_1 collapsibilité de la VCI 1 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCIns\_3 et cVCIs\_3, collapsibilité de la VCI 3 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCIns\_4 et cVCIs\_4, collapsibilité de la VCI 4 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCIns\_5 et cVCIs\_5 collapsibilité de la VCI 5 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée

Les paramètres échographiques recueillis avant et après le RV sont disponibles en **Annexe 5** ainsi que l'ensemble des mesures de VCI (diVCI et deVCI) en **Annexe 6**.

### III. Paramètres ventilatoires des groupes répondeurs et non répondeurs

Les paramètres ventilatoires cliniques, échographiques et les pressions respiratoires générées pendant les mesures en VS standardisée ou non sont synthétisés dans le **Tableau III**. Les médianes des pressions générées en VS et en inspiration standardisée étaient respectivement de – 0,5 mmH2O (-1.0 ; 0) et de – 6.0 mmH2O (-7.3 ; -5.0). Quinze patients (18%) n'ont pas réussi à générer une dépression intra-buccale d'au moins 5 mmH2O. L'excursion du diaphragme en cas

de manœuvre de standardisation était de 21mm (13 ; 25) contre 11mm (7 ; 15) en VS.

**Tableau III. Paramètres ventilatoires en fonction du statut répondeur ou non répondeur au remplissage vasculaire**

	Non répondeurs (n=40)	Répondeurs (n=41)
FR (/min)	21 (17 ; 28)	24 (21 ; 28)
Déplacement cranio-caudal du diaphragme en ventilation spontanée (mm)	11 (7,0 ; 15,0)	10 (7,5 ; 16)
Déplacement cranio-caudal du diaphragme en ventilation standardisée (mm)	20 (13 ; 25)	22 (14 ; 26)
$\Delta P$ des VAS en ventilation spontanée (mmH2O)	- 0,4 (-1,0 ; 0,0)	- 0,7 (-1,0 ; 0,0)
$\Delta P$ des VAS en ventilation standardisée (mmH2O)	- 6,0 (-7,2 ; -5,0)	- 6,0 (-8,0 ; -5,0)

*Les résultats sont exprimés en médiane (1er quartile ; 3ème quartile). FR, fréquence respiratoire ;  $\Delta P$ , delta entre pression buccale expiratoire et inspiratoire ; VAS, voies aériennes supérieures.*

#### **IV. Performance diagnostique de la cVCI pour prédire la réponse au remplissage**

D'après le modèle à effets mixtes utilisé dans l'analyse statistique, la relation entre la cVCI<sub>ns</sub> et la réponse au RV différait significativement selon le site de la mesure (*p* d'interaction =0.0005). La relation entre cVCI<sub>st</sub> et la réponse au RV différait également en fonction du site de mesure échographique (*p* d'interaction <0,0001). En comparant site par site, l'interaction cVCI - réponse au RV en fonction du site était significative pour chacun des sites en VS (site 0, *p* =0,0171 et sites 1, 3,

4 et 5,  $p < 0,0001$ ). En ventilation standardisée, le site 0 (jonction OD-VCI) ne présentait pas de rapport réponse en fonction du site significatif ( $p = 0,178$ ). Il existait en revanche une interaction significative entre la cVCI et la réponse au RV en fonction de chacun des autres sites de mesure ; à 1 cm ( $p = 0,0002$ ) et à 3, 4 et 5 cm ( $p < 0,0001$ ). Pour chacun des sites présentant une significativité, les valeurs diagnostiques sont présentées dans le **tableau IV**. Les valeurs obtenues avec un seuil de réponse au RV défini par  $\Delta VES$  supérieur à 15% sont présentés en **annexe 7**.

Chez les patients en VS non standardisée, la cVCI<sub>ns</sub> mesurée avant RV à 4 cm de la jonction entre la VCI et l'OD (site « 4 ») prédisait la réponse cardiaque au RV avec une aire sous la courbe ROC de 0,855 [0,78 ; 0,94]. Une cVCI<sub>ns</sub> mesurée à 4 cm supérieure à 33% prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 66% et une spécificité de 92%. La valeur prédictive positive était de 90% et la valeur prédictive négative de 73%. Le rapport de vraisemblance positif était de 8,25 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,37.

En ventilation standardisée, une cVCI<sub>st</sub> à 4 cm de la jonction avec l'OD prédisait une réponse au RV avec une aire sous la courbe ROC de 0,98 [0,97 ; 1,0]. Une cVCI<sub>st</sub> mesurée à 4 cm supérieure à 44% prédisait la réponse au RV avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 98%. La valeur prédictive positive était de 97% et la valeur prédictive négative de 95%. Le rapport de vraisemblance positif était de 46,5 et le rapport de vraisemblance négatif de 0,08.

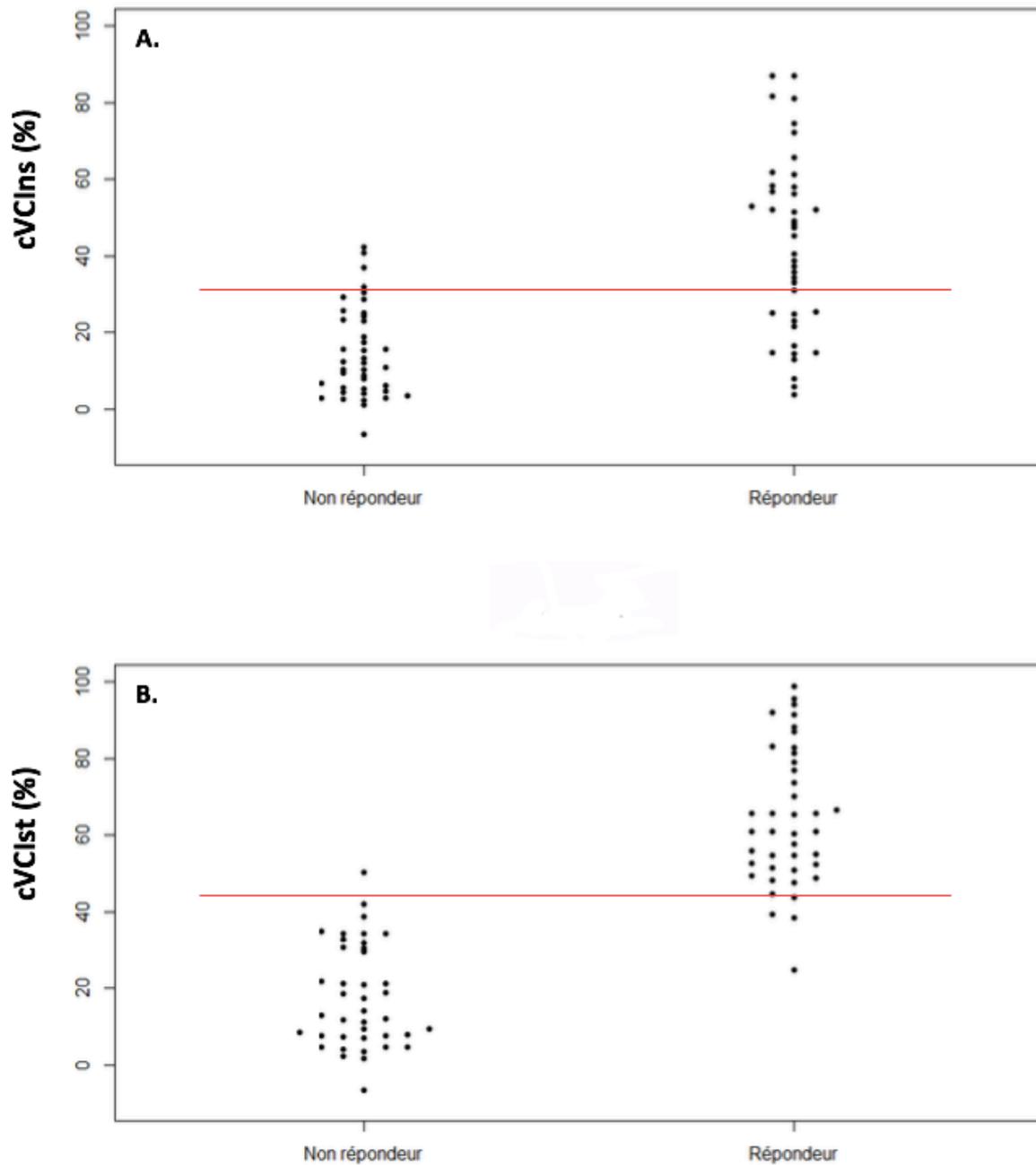
**Tableau IV. Performances diagnostiques de la cVCI en fonction du site et de la respiration**

Paramètres	AUC ROC [IC 95%]	Seuil (%) avant remplissage	Sensibilité	Spécificité
cVCI <sub>Ins_1</sub>	0,76 [0,66 ; 0,86]	> 35*	0,68	0,78
		> 18	0,9	
		> 49		0,9
cVCI <sub>Ist_1</sub>	0,73 [0,62 ; 0,84]	> 42*	0,76	0,66
		> 25	0,9	
		> 60		0,9
cVCI <sub>Ins_3</sub>	0,82 [0,74 ; 0,91]	> 20*	0,76	0,78
		> 14	0,9	
		> 33		0,9
cVCI <sub>Ist_3</sub>	0,80 [0,71 ; 0,91]	> 49*	0,76	0,85
		> 21	0,9	
		> 61		0,9
cVCI <sub>Ins_4</sub>	0,85 [0,78 ; 0,94]	> 33*	0,66	0,92
		> 14	0,9	
		> 31		0,9
cVCI <sub>Ist_4</sub>	0,98 [0,97 ; 1,0]	> 44*	0,93	0,98
		> 45	0,9	
		> 35		0,9
cVCI <sub>Ins_5</sub>	0,78 [0,68 ; 0,89]	> 19*	0,74	0,76
		> 9	0,9	
		> 55		0,9
cVCI <sub>Ist_5</sub>	0,83 [0,74 ; 0,92]	> 25*	0,87	0,67
		> 21	0,9	
		> 60		0,9
cVCI <sub>Ins_0</sub>	0,68 [0,56 ; 0,80]	> 28*	0,61	0,78
		> 5	0,9	
		> 53		0,9

*cVCI, collapsibilité de la veine cave inférieure ; cVCI<sub>Ins\_0</sub> et cVCI<sub>Ist\_0</sub>, collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée et standardisée à la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite ; cVCI<sub>Ins\_1</sub> et cVCI<sub>Ist\_1</sub> collapsibilité de la VCI 1 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCI<sub>Ins\_3</sub> et cVCI<sub>Ist\_3</sub>, collapsibilité de la VCI 3 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCI<sub>Ins\_4</sub> et cVCI<sub>Ist\_4</sub>, collapsibilité de la VCI 4 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCI<sub>Ins\_5</sub> et cVCI<sub>Ist\_5</sub> collapsibilité de la VCI 5 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée \* valeur du seuil optimal pour prédire la réponse au remplissage*

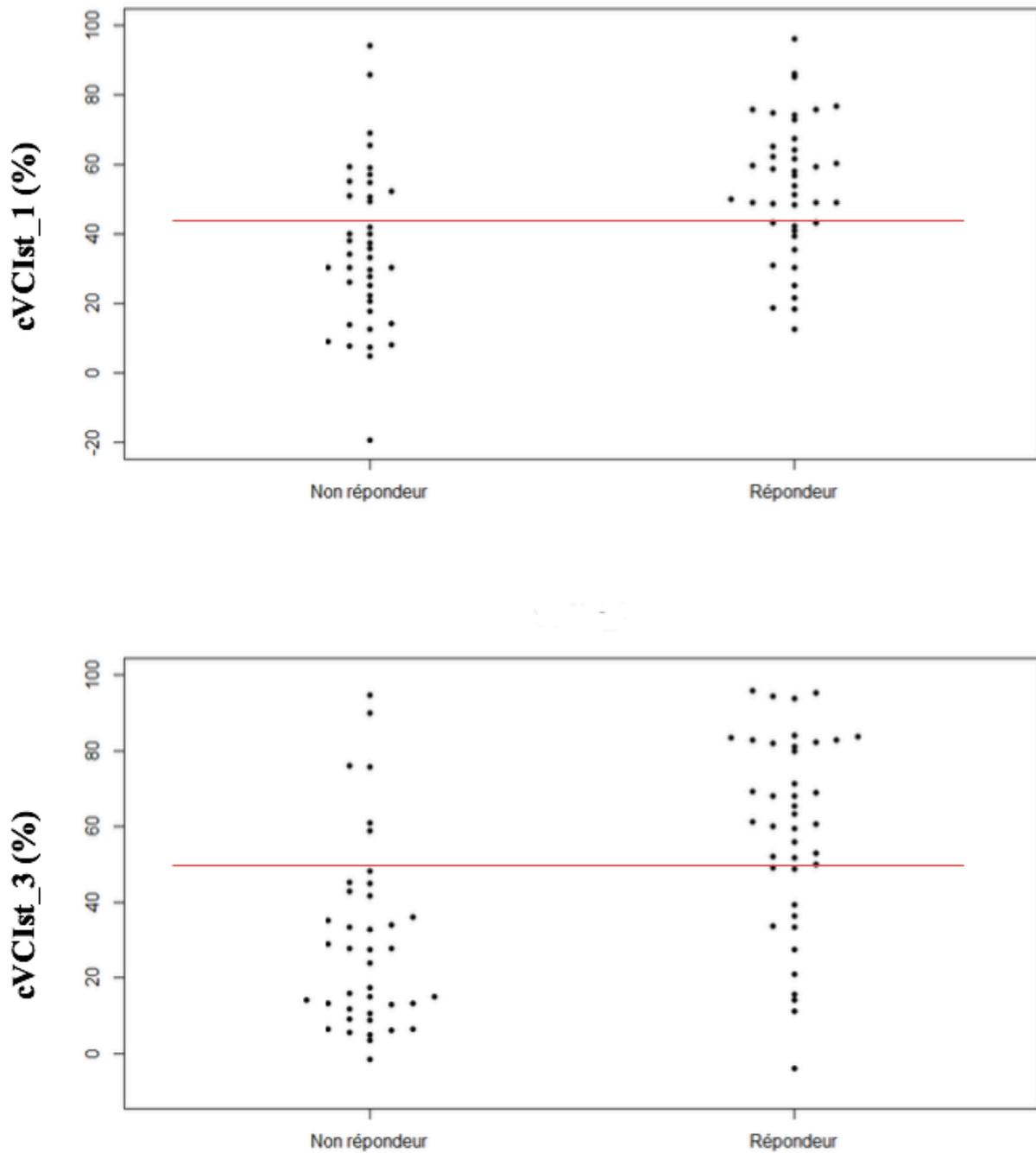
Les valeurs individuelles de cVCIns et cVCIsst au site de mesure à 4 cm sont données dans la **figure 2**, les seuils optimaux sont indiqués. Les valeurs de cVCIsst pour chaque site de mesure en ventilation standardisée sont présentées **figure 3 et 4**.

Dans un second temps, nous avons comparé entre eux les sites de mesure les plus performants avec et sans manœuvre de standardisation. Les courbes ROC de la cVCIns et de la cVCIsst à 4 cm sont présentées dans la **figure 5**. La performance de la cVCIsst à 4 cm était significativement meilleure que cVCIns avec une AUC à 0,98 [0,97 ; 1,0] contre 0,855 [0,78 ; 0,94] ( $p = 0,0008$ ). Les courbes ROC de la cVCIsst pour chacun des sites de mesure sont détaillées en **annexe 8**. Le second site de mesure présentant les meilleures performances était le site « 5 » en ventilation standardisée. Les courbes ROC de cVCIsst à 4 et à 5 cm sont comparés en **figure 6**.



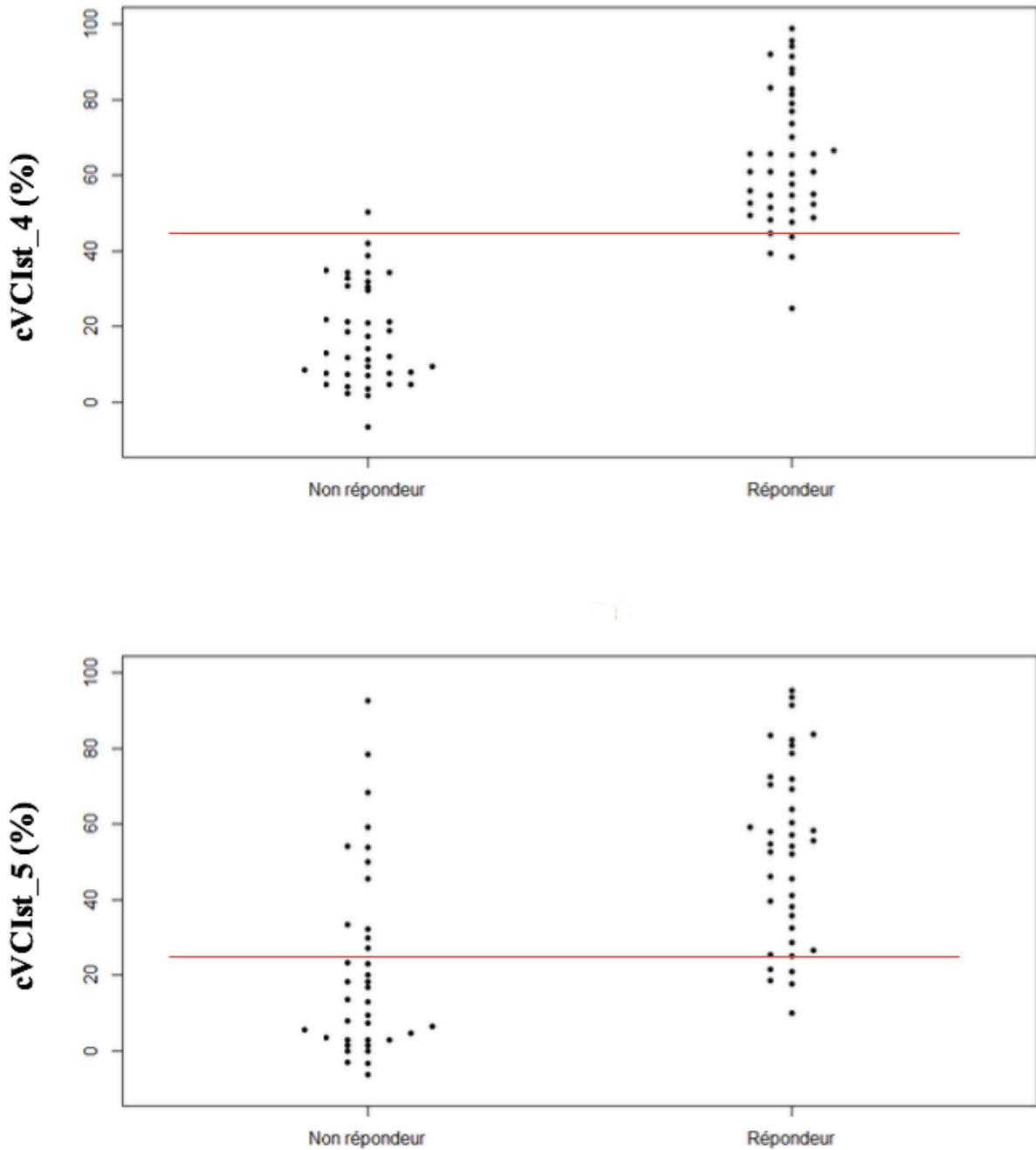
**Figure 2. Valeurs de collapsibilité de veine cave inférieure en ventilation spontanée (A) et en ventilation standardisée (B) à 4 cm de la jonction VCI – OD en fonction du statut répondeur ou non répondeur.**

*cVCIns, collapsibilité de la veine cave inférieure (VCI) en ventilation spontanée non standardisée ; cVCIsst, collapsibilité de la VCI en ventilation spontanée standardisée.*



**Figure 3. Valeurs de collapsibilité de veine cave inférieure en ventilation standardisée au site 1 et au site 3 en fonction du statut répondeur ou non répondeur.**

*cVC1st\_1, collapsibilité de la veine cave inférieure (VCI) en ventilation standardisée au site 1 ;  
cVC1st\_3, collapsibilité de la VCI en ventilation standardisée au site 3.*



**Figure 4. Valeurs de collapsibilité de veine cave inférieure en ventilation standardisée au site 4 et au site 5 en fonction du statut répondeur ou non répondeur.**

*cVCist\_4, collapsibilité de la veine cave inférieure (VCI) en ventilation standardisée au site 4 ;  
cVCist\_5, collapsibilité de la VCI en ventilation standardisée au site 5.*

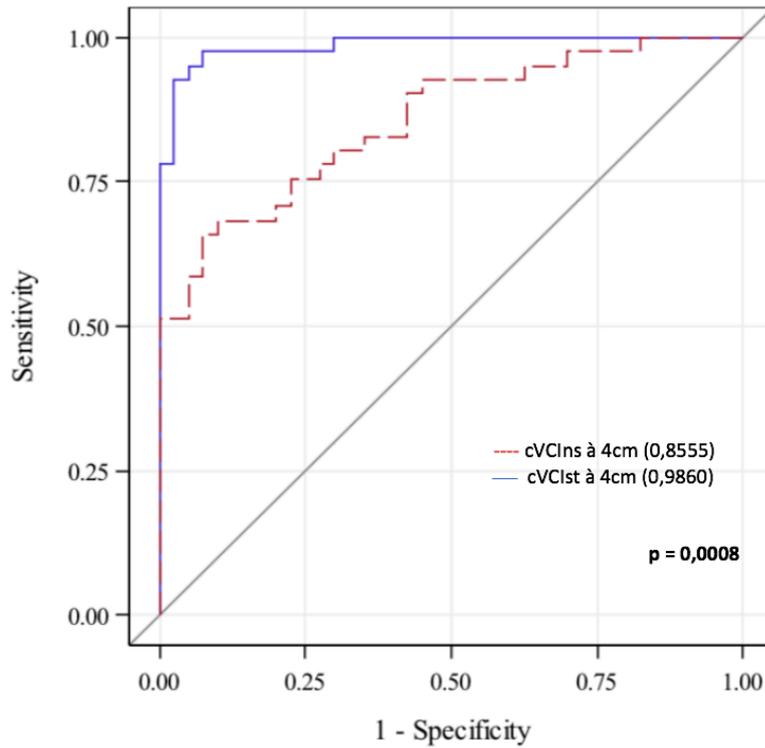
Il existait une corrélation linéaire entre  $\Delta$ VES et la cVCIns avant RV :

- au site 0 ( $r = 0,357$  ;  $p < 0,0001$ ),
- au site 1 ( $r = 0,463$  ;  $p < 0,0001$ ),
- au site 3 ( $r = 0,600$  ;  $p < 0,0001$ ),
- au site 4 ( $r = 0,622$  ;  $p < 0,0001$ ),
- et au site 5 ( $r = 0,530$  ;  $p < 0,0001$ )

Il existait également une corrélation linéaire entre  $\Delta$ VES et la cVCIs avant RV :

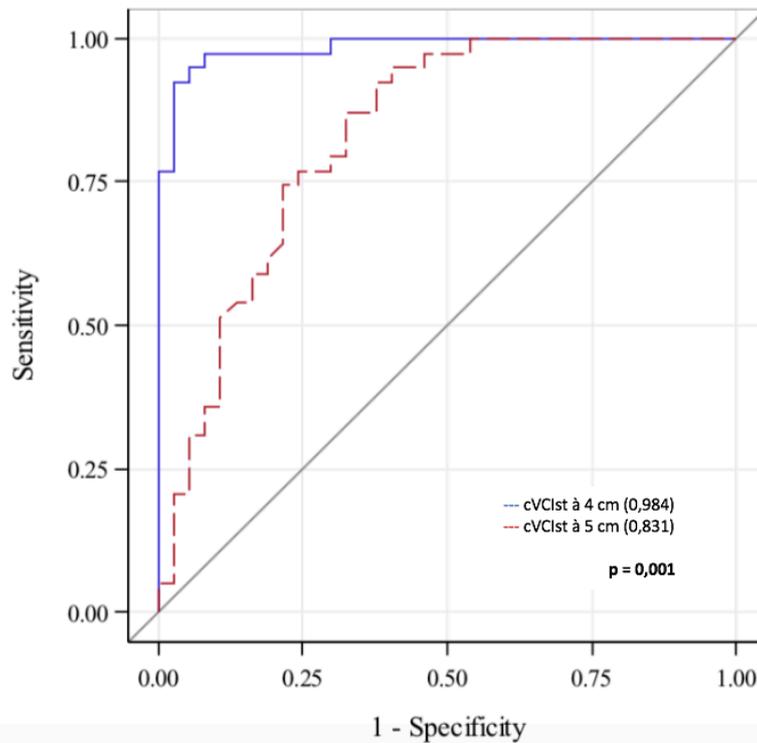
- au site 1 ( $r = 0,452$  ;  $p < 0,0001$ ),
- au site 3 ( $r = 0,575$  ;  $p < 0,0001$ ),
- au site 4 ( $r = 0,823$  ;  $p < 0,0001$ )
- et au site 5 ( $r = 0,617$  ;  $p < 0,0001$ ).

Les corrélations entre  $\Delta$ VES d'une part et les cVCIs et cVCIns à 4 cm d'autre part sont visualisables **figure 7**.



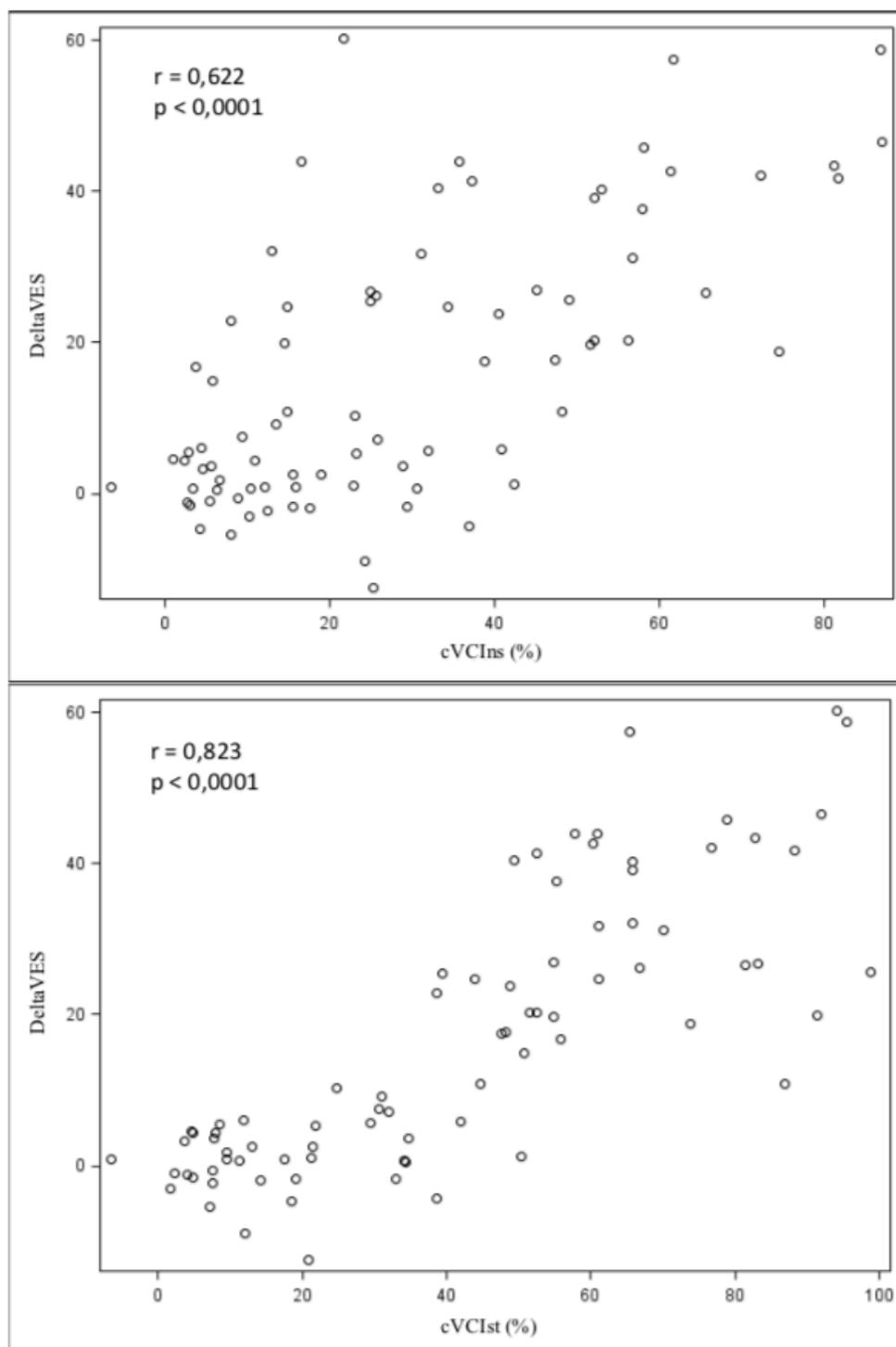
**Figure 5. Courbes ROC de la cVCI à 4 cm (site 4) avec et sans standardisation de l'effort inspiratoire pour prédire la réponse au RV.**

*cVCIns et cVClst, collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée et standardisée.*



**Figure 6. Courbes ROC de la cVCI à 4 et 5 cm avec standardisation de l'effort inspiratoire pour prédire la réponse au RV.**

*cVCI, collapsibilité de la veine cave inférieure.*



**Figure 7. Corrélation entre le Delta de Volume d'Éjection Systolique (DeltaVES) et la cVCI en ventilation spontanée (a) et en ventilation standardisée (b) au site de mesure à 4cm.**

*DeltaVES, variation du volume d'éjection systolique induite par le remplissage vasculaire ; cVCIins, collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation spontanée non standardisée ; cVCIst, collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation spontanée standardisée. r : coefficient de Spearman.*

# DISCUSSION

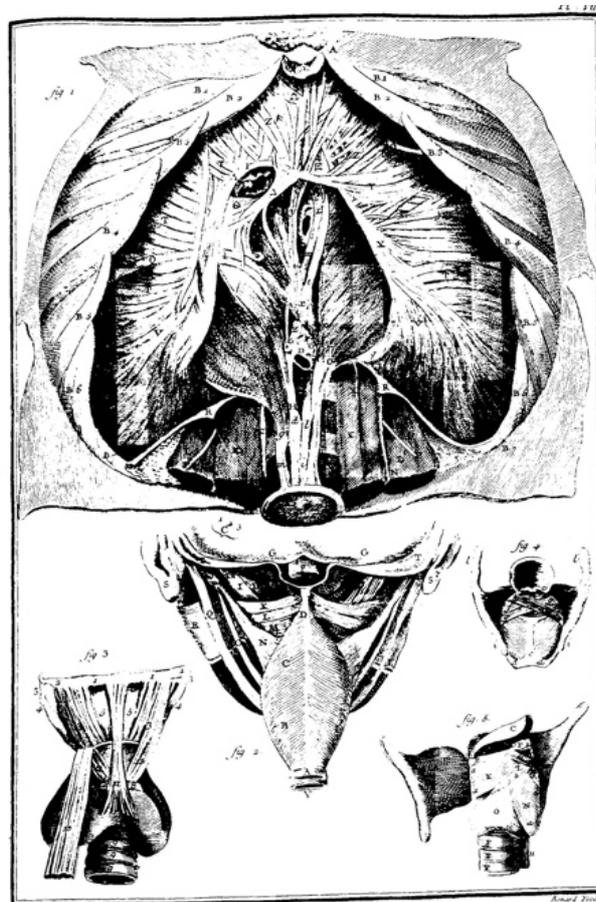
D'après les résultats de notre étude, la relation entre la cVCI et la réponse au RV est significativement différente en fonction du site de mesure échographique que ce soit en VS standardisée ou non. Ceci pourrait expliquer l'hétérogénéité des résultats retrouvés dans la littérature pour l'étude des performances de la cVCI dans la prédiction de la réponse cardiaque au RV. Après analyse, le site de mesure situé à 4 cm en amont de la jonction entre la VCI et l'OD semble être le site le plus performant pour prédire la réponse à une épreuve de RV de 500 ml. L'aire sous la courbe ROC de cVCIns est de 0,855 [0,78 ; 0,94] et s'améliore significativement en ventilation standardisée pour atteindre 0,98 [0,97 ; 1,0] pour cVCIs. L'intérêt des indices prédictifs de la réponse au RV s'est justifié au cours de ce travail puisque, alors même que l'ensemble des patients présentaient au moins un signe d'hypoperfusion tissulaire et bénéficiaient de la prescription de solutés, seul un patient sur deux a présenté une réponse satisfaisante au RV en améliorant son VES de plus de 10%.

## I. Rappels anatomiques et physiologiques

### A. Anatomie de la VCI

La VCI est un large vaisseau elliptique en coupe transverse issue de la réunion des veines iliaques communes et s'étendant jusqu'à son abouchement à l'OD. Sa longueur moyenne est variable en fonction de la taille du sujet et avoisine les 22 cm. La plus grande portion de la VCI est intra-abdominale alors que la portion intra-thoracique occupe les premiers centimètres en amont de la jonction avec l'OD. La

VCI est verticale et rectiligne dans sa portion abdominale où son diamètre augmente de bas en haut notamment en regard de la jonction avec les veines rénales puis plus en amont, à l'abouchement de la veine sus-hépatique. La VCI traverse le diaphragme en regard du nerf phrénique droit au travers de l'orifice quadrilatère ; structure horizontale fibreuse aux angles arrondis dont Albert de Haller affirmait au XVIIIème siècle dans *Elementa physiologiae corporis humani* qu'il se rétrécissait à l'inspiration chez l'animal en vivisection. La portion intra-thoracique d'une longueur moyenne de 2cm est divisée en une portion extra-péricardique renforcée par une lame fibreuse et une portion intra-péricardique se jetant dans l'OD par un orifice quasi vertical appréciable parfois en échographie. La portion intra-thoracique de la VCI semble également enlacée par deux anses musculaires et tendue dans son axe longitudinal par un faisceau musculaire se projetant sur sa face postérieure.



*Figure première des Transactions philosophiques d'après Jean Jacques Huber.*

## B. Rappels physiologiques

La VCI est un vaisseau pouvant être assimilé à un tube déformable et collapsible de compliance élevée. La cVCI est dépendante de nombreux facteurs pouvant expliquer l'hétérogénéité des résultats retrouvés dans la littérature pour prédire la réponse au RV. Le diamètre d'un tube est dépendant de sa pression transmurale (PTM), différence de pression qui règne de part et d'autre de sa paroi et qui peut être définie comme suit :

$$PTM = \text{Pression à l'intérieur} - \text{Pression à l'extérieur du vaisseau}$$

Dans le cas de la VCI, la pression extérieure dépend de la localisation : pression abdominale dans sa plus grande portion et pression intra-thoracique dans ses derniers centimètres proximaux. La pression à l'intérieur d'un vaisseau est sa pression intraluminaire.

A compliance constante, toute modification de pression s'accompagne d'une modification de volume dans le vaisseau selon la formule :

$$\Delta P = \Delta V \times C \text{ ou } P \text{ est la pression et } C \text{ la compliance}$$

Ainsi, le diamètre de la VCI est soumis à des variations en fonction de la volémie et de sa pression intra-luminale, et à des variations associées au gradient de pression entre le thorax et l'abdomen durant le cycle respiratoire. La pression intra-luminale varie en fonction de la volémie et des débits sanguins entrant et sortant du vaisseau. Le débit sortant est dépendant du statut volémique du patient (60). Chez le patient normo ou hypovolémique, le compartiment abdominal à l'inspiration fonctionne comme une résistance à l'écoulement du flux sanguin veineux splanchnique et des membres inférieurs diminuant le volume sanguin circulant vers la VCI. A l'inverse en cas d'hypermolémie, l'augmentation de la pression intra-abdominale en inspiration entraîne un effet de chasse au niveau du réseau veineux splanchnique capacitif. Ces

modifications entraînent chez le sujet hypo ou normovolémique (çàd répondeur au RV (61,62)) une diminution significativement plus importante du diamètre inspiratoire et une augmentation de la cVCI en comparaison aux patients hypervolémiques (çàd non répondeur au RV). Le débit sanguin sortant est assimilable au débit du ventricule droit. L'inspiration provoque une négativation de la pression intra-thoracique, une augmentation de la PTM de l'OD et du ventricule droit, une augmentation de la précharge du cœur droit et une augmentation du débit chez le sujet hypo ou normovolémique (répondeurs au RV) entraînant une augmentation du débit de sang sortant de la VCI (63). Cet effet n'est pas mis en évidence chez les sujets hypervolémiques (çàd non répondeurs au RV)(63). Cette majoration du débit de sang de la VCI vers l'OD associée à l'augmentation de la pression intra-abdominale est responsable du collapsus de la VCI dans sa portion distale. Dans la portion très proximale, la pression intra-thoracique négative à l'inspiration s'oppose à la cVCI et le diamètre du vaisseau est soumis aux mouvements du diaphragme.

## **II. Analyse des performances de cVCI en fonction du site de mesure**

De nombreuses études portant sur la cVCI ont été menées au cours des dernières années confirmant l'intérêt d'un paramètre de prédiction de la réponse au RV chez le patient en VS facile et rapide à utiliser. Les conclusions hétérogènes n'ont pas permis de recommander l'utilisation de l'échographie de VCI pour orienter la stratégie hémodynamique chez le patient en VS. Mais les conditions de mesure parmi les études portant sur ce sujet ne sont pas standardisées. Notre hypothèse repose sur l'importance du site de mesure dans l'appréciation de la cVCI pour guider

le RV. Récemment, Corl et al (48) démontrait l'utilité de la cVCI à 3 cm pour prédire la réponse au RV en VS avec une AUC de 0,84 [0,76 ; 0,91] et un cut-off de 25% ce qui correspond à nos résultats. C'est la seule étude portant sur le patient en VS qui utilisait le mode bidimensionnel avec les études de notre cohorte. Les études négatives de Muller (64) de Airapetian (49) ou de de Valk (65) utilisaient toutes des sites de mesure plus proximaux où la sensibilité du test se révèle plus basse et où les facteurs confondants sont plus nombreux. Leurs mesures étaient réalisées en mode TM. Le mode TM ne garantit pas la précision car il ne permet pas de choisir avec précision le site de mesure et ne garantit pas un site de mesure semblable pour le diamètre inspiratoire et expiratoire. L'étude de De Valk précise l'utilisation du mode bidimensionnel pour effectuer un repérage de la zone de mesure (65). Pour les autres, ils ne peuvent pas garantir que leur site de mesure soit situé comme annoncé à 2 cm de l'OD.

**Tableau V.** Sites de mesure de la VCI dans les études chez le patient en VS

Référence	Site de mesure
Simonson, 1988 (64)	Tous les 10 mm à partir de l'OD
Barbier, 2004	En aval de la veine sus-hépatique
Williams, 2011	à plus de 3 cm de l'OD
Nagdev, 2010 (43)	Non précisé
Muller, 2012 (64)	2 à 3 cm de l'OD
De Valk, (65)	Site le mieux visualisé entre l'OD et 3 cm
Airapetian, 2015 (49)	2 cm de l'OD
Theerawit, 2016	Site le mieux visualisé entre l'OD et 2 cm
Sobjcik, 2016	Non précisé
Corl, 2017 (48)	3 cm en amont de l'OD

Dans notre étude, le site de mesure à proximité de l'OD en VS à tout de même permis d'obtenir des performances satisfaisantes de cVCInS avec à 1 cm une AUC à 0,76 [0,66 ;0,86] contre 0,62 [0.49-0.74] dans l'étude de Airapetian et al (49). Cette

différence pourrait être attribuée à la présence dans notre cohorte de nombreux patients présentant un sepsis d'origine pulmonaire (60%) et/ou des antécédents respiratoires (29%). Par comparaison, leur étude n'incluait que 14% de patients BPCO et 45% de complications chirurgicales. La présence d'une infection respiratoire pourrait sensibiliser nos paramètres par l'accentuation de la dépression respiratoire et/ou de la pression abdominale.

Dans l'étude précédente de Bortolotti et al. (51), la manœuvre de standardisation permettait d'améliorer les performances diagnostiques de la cVCI entre 3 et 4 cm en amont de l'OD pour prédire la réponse au RV avec une AUC passant de 0.82 [0.70; 0.93] à 0.93 [0.86; 1.00]. Ces résultats concordent avec les nôtres. On note une amélioration des performances diagnostiques en s'éloignant de l'OD jusqu'à une optimisation de la cVCIst à 4cm.

Dans les zones les plus proches de l'OD, la manœuvre de standardisation n'a pas permis d'améliorer les performances de la cVCI (notamment au site de mesure situé à 1 cm de l'OD). Cette particularité peut s'expliquer de différentes façons. D'une part, sur le plan anatomique, cette portion de VCI moins compliant est contenue dans un espace fibreux moins soumis aux variations de pressions qui permet d'éviter un collapsus complet à l'inspiration dû au mouvement du diaphragme. Le site est également moins soumis aux variations de pression abdominale. Concernant la portion intra-thoracique, la dépression créée à l'inspiration tend à moins diminuer la PTM.

Enfin, l'anatomie de l'orifice de jonction entre l'OD et la VCI (perpendiculaire à l'axe de la VCI) et le mouvement dynamique de cette zone à l'inspiration profonde altère les rapports et ne permet pas d'assurer la précision des mesures.

Wallace et al avaient déjà mis en évidence ; chez des volontaires sains en VS au repos ; une différence significative entre la cVCI en regard du diaphragme et la cVCI à des sites plus distaux, situés au niveau de la veine hépatique ou de la veine rénale (66). Dans leur étude, les sites de mesures distaux étaient équivalents en termes de collapsibilité. Les localisations proximales devraient donc être abandonnées pour prédire la réponse au RV chez le patient en ventilation spontanée pour s'affranchir de facteurs confondants liés à l'activité diaphragmatique. Concernant les sites les plus distaux, ils étaient moins accessibles à des mesures précises à partir de 5cm dans notre cohorte mais les conditions d'acquisition des images ne permettent pas de statuer.

### **III. Performance de la cVCIst**

L'intérêt de la réalisation d'une inspiration profonde pour améliorer les performances de la cVCI était mis en évidence dans une première étude de Delour et al (67) qui retrouvait une corrélation entre la cVCI et la variation du DC induite par un RV ( $r^2=0.651$ ) ainsi qu'une AUC de 0,89. Ces résultats attribués à des variations plus importantes de pressions intra-thoraciques et intra-abdominales suffisantes pour générer un signal sur le statut volémique ont été confirmés par la suite (50,51).

Lors d'une manœuvre de standardisation, une cVCI à 4 cm de la jonction avec l'OD supérieure à 44% prédit une réponse au RV avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 98%. Nous démontrons qu'une manœuvre d'inspiration profonde

améliore significativement la sensibilité de la cVCI pour mettre en évidence un état de précharge dépendance sans altérer la spécificité du test.

Au seuil de 44%, il n'existait qu'un seul patient faux positif. Il se révélait également être un faux positif à l'analyse de la cVCIns. Comme décrit précédemment par Magder en se servant de la courbe de Frank Starling et de celle du retour veineux de Guyton (68), un cœur se situant entre la partie ascendante et la partie plate de la courbe de Starling pourrait ne pas majorer significativement son DC malgré une VCI compliante et une PVC chutant à l'inspiration. Ces patients deviennent alors non répondeurs après l'épreuve de RV. C'est le cas pour notre patient avec une cVCIs qui chutait à 24% après RV ce qui devait nous alerter pour cesser le remplissage.

Pour ce même seuil, il existe 4 patients faux négatifs. Chez 3 de ces patients, la cVCIs se situait en zone grise (entre 35 et 45%) et 2 d'entre eux n'ont pas réussi à générer des pressions inspiratoires inférieures à  $-5$  mmH<sub>2</sub>O. Le dernier faux négatif présentait une collapsibilité de 25% mais la manœuvre de standardisation n'avait pas permis d'augmenter la dépression inspiratoire. L'excursion diaphragmatique était également de très faible amplitude. Notre manœuvre de standardisation a donc permis une diminution du nombre de faux négatifs (de 13 faux négatifs en VS à 4 sur 40 patients répondeurs au RV en manœuvre standardisée) et une amélioration de la sensibilité de cVCIs par rapport à la cVCIns.

## IV. Mode d'acquisition des mesures

De nombreuses méthodes de mesures des diamètres de VCI sont décrites et utilisées dans la littérature. Nos résultats ne sont valables que pour notre technique d'acquisition des images en mode bidimensionnel et en incidence sous xiphoïdienne sagittale déroulant la VCI dans son grand axe. Comme notre étude le démontre, la relation entre la réponse au RV et la cVCI est dépendante du site de mesure. De ce fait, il nous semble important de privilégier les mesures en visualisant la VCI dans son plus grand axe afin de se repérer par rapport à l'OD. L'incidence sous xiphoïdienne nous semble plus facile et plus intéressante. En premier lieu, La proximité du massif cardiaque et de la VCI améliore la précision des mesures. Ensuite, une étude de Biasucci et al parue très récemment s'intéressait à l'impact de la forme de la VCI pour prédire la réponse au RV chez 20 patients en VM et en post-opératoire de chirurgie cardiaque (69). Dans leur étude, le diamètre antéro-postérieur de la VCI semble être plus affecté par le cycle respiratoire que le diamètre dans le plan frontal. Après une épreuve de RV, les patients non répondeurs présentaient une augmentation du diamètre antéro-postérieur alors que le diamètre en incidence frontal n'était pas modifié. L'index de distensibilité de la VCI à partir du diamètre frontal dans cette étude n'apportait pas d'information pertinente pour prédire la réponse ou non au RV. Ils concluent à l'importance de cette particularité anatomique dans l'étude de la VCI. Il nous semble donc préférable de ne pas utiliser l'incidence trans-hépatique en dehors des situations où la VCI n'est pas accessible par la fenêtre xiphoïdienne comme régulièrement en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Ces résultats étaient confirmés par l'étude de Shah et al (70). Chez 110 patients en VS, ils retrouvaient une discordance significative de la cVCI en fonction

de l'incidence utilisée pour les mesures (trans-hépatique et sous xiphoïdienne). La cVCI trans-hépatique sous estimait la cVCI dans leur analyse.

En 2017, Finnerty et al ont mené une étude sur 39 volontaires en VS pour déterminer la technique optimale de mesure des diamètres de VCI (71). Les mesures étaient réalisées en mode TM et en mode bidimensionnel selon trois fenêtres échographiques : incidence sous-xiphoïdienne grand axe (sagittale) à 2-3 cm en amont de l'OD, incidence sous-xiphoïdienne petit axe (transversale) immédiatement en amont de la veine sus-hépatique et en incidence coronale grand axe trans-hépatique à 2-3 cm de l'OD. La fiabilité inter-observateur pour chaque technique d'acquisition était évaluée ainsi que les coefficients de corrélation intra-classe pour chaque modalité de mesure chez des patients en VS. La fenêtre sous xiphoïdienne était la plus fiable pour s'assurer d'une reproductibilité intra et inter observateur. Les mesures des diamètres en mode TM étaient moins fiables qu'en mode bidimensionnel. Ce manque de précision du mode TM était multiplié dans les calculs de collapsibilité. Il est nécessaire d'obtenir une VCI perpendiculaire au faisceau échographique pour garantir une mesure des deVCI et diVCI en un même site. Cela pourrait en partie expliquer le manque de reproductibilité du mode TM. On peut également supposer que le mode bidimensionnel facilite l'alignement visuel de la VCI au cours d'un effort inspiratoire important.

Seule l'étude de Çelebi Yamanoğlu et al (72) conclue en la supériorité du mode M pour monitorer la volémie par la mesure des diamètres de VCI en VS calme. Mais le design de cette étude n'était pas adapté pour prédire la réponse au RV, seulement pour apprécier le retentissement de 3 épreuves successives de RV sur les diamètres de VCI. Aucune comparaison statistique entre les deux méthodes n'avait été

effectuée ce qui ne permet pas de conclure à une supériorité de l'une ou l'autre méthode.

L'ensemble de ces données confortent notre technique d'évaluation avec utilisation du mode bidimensionnel et de la fenêtre sous xiphoïdienne en grand axe. Cette technique garantit la précision du site de mesure à 4 cm de la jonction avec l'OD en inspiration et en expiration et de pouvoir contrôler visuellement une mesure des diamètres perpendiculaire à l'axe du vaisseau. Ainsi, nous optimisons la reproductibilité et réduisons la variabilité inter et intra-observateur.

## **V. Limites de la cVCIst**

L'utilisation de l'échographie pour quantifier la cVCIst et apprécier l'état volémique d'un patient semble à la portée de tous. Toutefois, dans une démarche de standardisation et d'optimisation, son utilisation nécessite une formation et de comprendre ses fondements physiopathologiques et ses limites. Selon Di Pietro et al, 25 échographies ne sont pas suffisantes pour acquérir une compétence technique fiable, l'appréciation des diamètres de VCI nécessite un entraînement (73). Les mesures doivent être interprétées en fonction du patient et du tableau clinique. Certaines pathologies ne se prêtent pas l'étude de la VCI notamment en cas de pathologie cardiaque retentissant sur le retour veineux (tamponnade, pathologie ischémique aigue ou dysfonction chronique du ventricule droit), d'augmentation de la pression abdominale ou de difficultés respiratoires (asthme, décompensation ou exacerbation de bronchopneumopathie obstructive chronique).

Lorsque l'on reprend notre population éligible de 95 patients, 8 (8%) ont dû être exclus pour des difficultés de visualisation de la VCI ce qui est concordant avec les données de la littérature toute fenêtre échographique confondue. Ils étaient 21 (11%) sur les 197 patients éligibles dans les deux cohortes précédentes.

Quatorze patients (17%) n'ont pas pu générer des pressions inspiratoires comprises dans la fourchette attendue. Préau et al ont proposé une cible inspiratoire plus accessible dans la discussion de leur étude (-3mmH<sub>2</sub>O) pour faciliter l'utilisation clinique. Seuls 2 (3%) des patients n'ont pas atteint cet objectif de - 3 mmH<sub>2</sub>O dans notre cohorte. Ils étaient tous les deux faux négatifs. Il faut donc interpréter avec prudence les résultats de la cVCIst en cas d'impossibilité de réaliser une inspiration profonde et brève générant une dépression suffisante.

Une des limites à l'utilisation d'une manœuvre de standardisation respiratoire repose sur la corrélation mise en évidence par Gignon et al entre l'effort inspiratoire, le mouvement diaphragmatique et la cVCI en mode TM (74). Cette étude réalisée chez des volontaires sains sans comorbidités concluait que lors d'un effort inspiratoire calme, une excursion diaphragmatique de moins de 25 mm prédisait une cVCI inférieure à 40%. Un effort inspiratoire maximal entraînait une excursion diaphragmatique de plus de 43 mm et prédisait une cVCI supérieure à 40%. Les mesures de cVCI étaient réalisées à moins de 3 cm de l'OD. Il existerait donc un risque de faux positif en cas d'effort inspiratoire excessif ou de faux négatif en cas d'effort insuffisant. Cette limite n'a pas de retentissement sur notre étude. D'une part car la médiane de l'excursion diaphragmatique en ventilation standardisée était de 21mm. Nos patients étaient incapables de générer des dépressions similaires à

celles des volontaires sains possiblement en raison d'une dysfonction diaphragmatique liée au sepsis. D'autre part car Bortolotti et al (51) ont démontré que le delta de cVCI (différence entre les valeurs en VS et les valeurs en inspiration standardisée) était corrélée avec l'effort inspiratoire et l'excursion diaphragmatique ( $p=0,021, r^2=0,19$  et  $p=0,0005, r^2=0,42$ ) chez les sujets répondeurs au RV mais pas chez les sujets non répondeurs. Les conclusions de l'étude de Gignon (73) s'appliquent à la population de leur étude composée d'adultes sains en VS et répondeurs au RV. Son intérêt en pratique clinique est probablement limité.

## **VI. Limites de l'étude**

Notre étude comporte plusieurs limites. Son caractère rétrospectif et la sélection de notre population dans deux cohortes de patients en sepsis ne permet pas d'extrapoler nos résultats à la population globale. Nous n'avons par exemple pas pu déterminer le pourcentage de patients pour lesquels notre site de mesure est exploitable. Il conviendra de tester la cVCIst lors d'une étude prospective plus large.

La standardisation du cycle respiratoire est perfectible. La mesure des pressions intra-buccales pourrait être optimisée pour être plus représentative des pressions intra-thoraciques. Il conviendrait par exemple d'obstruer les voies aériennes nasales et nous pourrions déterminer à l'avance des volumes inspiratoires cibles. Certains outils de spirométrie volumétrique utilisés en kinésithérapie respiratoire incitative et dans certains services de réanimation nous permettraient l'adjonction de la capacité respiratoire à la standardisation. Ce matériel fera l'objet d'études à court terme.

Sur le plan physiologique, la variation respiratoire de la VCI est déterminée par le delta de la PTM du vaisseau au cours du cycle respiratoire. Les paramètres impliqués sont la compliance du vaisseau, la pression veineuse régnant au sein du vaisseau et l'amplitude des variations de pressions intra-thoracique et abdominale. Cela nous permettrait de préciser l'impact de chacun de ces déterminants sur la cVCI. Mais de façon pragmatique, l'intérêt de la cVCI repose en partie sur sa simplicité d'utilisation en l'absence de monitoring.

Dans notre étude, la réponse au RV est définie par une augmentation du DC supérieure à 10%. Un seuil de 15% est parfois utilisé dans la littérature comme le suggère la méta-analyse récente de Bentzer et al (16). Mais, très récemment, Jozwiak et al (58) ont démontré qu'un seuil d'ITV à 10% était suffisant pour confirmer une augmentation du VES significative chez des patients en VS sous réserve que les deux ITV sous-aortiques (avant et après RV) aient été réalisés par le même opérateur et moyennés. C'est le cas dans notre étude et notre variabilité intra et inter-observateur est comparable à la leur. Nous avons tout de même réalisé à posteriori les analyses statistiques avec un seuil à 15% pour s'assurer de l'absence de retentissement sur nos conclusions. Les résultats sont sensiblement identiques avec une relation entre la cVCI et la réponse au RV significativement différente en fonction du site de mesure en VS et en ventilation standardisée.

Enfin, l'acquisition des images utilisées dans cette étude a été faite afin d'optimiser les mesures de cVCI à 3 cm de la jonction avec l'OD. Le protocole des deux études préalables stipulait l'importance de la visualisation de cette zone précise et de la jonction OD-VCI. De ce fait, nous ne pouvons exclure que certaines portions

de la VCI n'aient été tronquées. Mais nos résultats ne soutiennent pas l'hypothèse d'une mesure optimale à 3 cm de l'OD et les performances de la cVCI diminuent en amont et en aval du site de mesure « 4 cm » ce qui nous porte à conclure en l'intérêt réel de cette localisation.

# CONCLUSION

Les résultats de notre étude suggèrent que la relation entre la cVCI et la réponse au RV est dépendante du site de mesure de la VCI. Le site de mesure le plus performant pour prédire la réponse au RV chez les patients en sepsis se situe à 4 cm en amont de la jonction avec VCI-OD. L'utilisation d'une manœuvre de standardisation du cycle respiratoire permet d'optimiser la performance de cVCI pour prédire la réponse cardiaque au RV en améliorant sa sensibilité.

La cVCIst mesurée à 4 cm de la jonction avec l'OD présente comme avantage d'être rapide, non invasive, facile à appréhender et trouve sa place à la phase aiguë d'une défaillance circulatoire chez le patient en VS. Son utilisation et sa validation nécessitent une étude prospective de plus grande ampleur pour confirmer son intérêt dans une population plus large notamment pour limiter les volumes de RV en excès et leur impact délétère sur le devenir du patient.

# REFERENCES

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* mars 2017;43(3):304-77.
2. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2010;182(6):752-61.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1368-77.
4. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge?: *Curr Opin Crit Care.* juin 2011;17(3):290-5.
5. Guyton AC. Determination of Cardiac Output By Equating Venous Return Curves With Cardiac Response Curves. *Physiol Rev.* janv 1955;35(1):123-9.
6. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous Return at Various Right Atrial Pressures and the Normal Venous Return Curve. *Am J Physiol-Leg Content.* juin 1957;189(3):609-15.
7. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* févr 2011;39(2):259-65.
8. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med.* mars 2017;45(3):386-94.
9. Pittard MG, Huang SJ, McLean AS, Orde SR. Association of positive fluid balance and mortality in sepsis and septic shock in an Australian cohort. *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(6):737-43.
10. Neyra JA, Li X, Canepa-Escaro F, Adams-Huet B, Toto RD, Yee J, et al. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients with or without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Crit Care Med.* oct 2016;44(10):1891-900.
11. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):344-53.
12. Silva JM, de Oliveira AMRR, Nogueira FAM, Vianna PMM, Pereira Filho MC, Dias LF, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care Lond Engl.* 10 déc 2013;17(6):R288.
13. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M, Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney

injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care Lond Engl.* 23 oct 2015;19:371.

14. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* févr 2010;6(2):107-15.

15. McCanny P, Smith MW, O'Brien SG, Buscher H, Carton EG. Fluid Balance and Recovery of Native Lung Function in Adult Patients Supported by Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Renal Replacement Therapy. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 14 août 2018;

16. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA.* 27 sept 2016;316(12):1298-309.

17. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* mai 2006;34(5):1333-7.

18. McGee S, Abernethy WB, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA.* 17 mars 1999;281(11):1022-9.

19. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology.* déc 1998;89(6):1313-21.

20. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest.* mars 2001;119(3):867-73.

21. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J.* juill 1988;116(1 Pt 1):103-12.

22. Michard F, Teboul J-L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* juin 2002;121(6):2000-8.

23. Coudray A, Romand J-A, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med.* déc 2005;33(12):2757-62.

24. Heenen S, De Backer D, Vincent J-L. How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(4):R102.

25. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul J-L. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* juill 2007;33(7):1125-32.

26. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med.* sept 2015;41(9):1529-37.

27. Preau S, Dewavrin F, Demaeght V, Chiche A, Voisin B, Minacori F, et al. The use of static and dynamic haemodynamic parameters before volume expansion: A prospective observational study in six French intensive care units. *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2016;35(2):93-102.
28. Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, Durocher A, Chagnon J-L. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med.* mars 2010;38(3):819-25.
29. Monnet X, Marik P, Teboul J-L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* déc 2016;42(12):1935-47.
30. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *J Crit Care.* 1 juin 1992;7(2):76-85.
31. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2000;162(1):134-8.
32. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med.* sept 2005;31(9):1195-201.
33. Sandroni C, Cavallaro F, Marano C, Falcone C, De Santis P, Antonelli M. Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* sept 2012;38(9):1429-37.
34. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul J-L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* mars 2009;37(3):951-6.
35. Vignon P, Repessé X, Bégot E, Léger J, Jacob C, Bouferrache K, et al. Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 avr 2017;195(8):1022-32.
36. Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, Peyrouset O, Jardin F. Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med.* oct 2006;32(10):1547-52.
37. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, Perbet S, Zieleskiewicz L, Bart F, et al. Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth.* avr 2014;112(4):681-5.
38. Boulain T, Boisrame-Helms J, Ehrmann S, Lascarrou J-B, Bouglé A, Chiche A, et al. Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units. *Intensive Care Med.* févr 2015;41(2):248-56.
39. Chaves RC de F, Corrêa TD, Neto AS, Bravim B de A, Cordioli RL, Moreira FT, et al. Assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a systematic review of literature. *Ann Intensive Care.* 9 févr 2018;8(1):21.

40. Préau S, Dewavrin F, Soland V, Bortolotti P, Colling D, Chagnon J-L, et al. Hemodynamic changes during a deep inspiration maneuver predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Cardiol Res Pract.* 2012;2012:191807.
41. Monge García MI, Gil Cano A, Díaz Monrové JC. Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Intensive Care Med.* janv 2009;35(1):77-84.
42. Hong DM, Lee JM, Seo JH, Min JJ, Jeon Y, Bahk JH. Pulse pressure variation to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: tidal vs. forced inspiratory breathing. *Anaesthesia.* juill 2014;69(7):717-22.
43. Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency department bedside ultrasonographic measurement of the caval index for noninvasive determination of low central venous pressure. *Ann Emerg Med.* mars 2010;55(3):290-5.
44. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JEA, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* juill 2006;1(4):749-53.
45. Saha NM, Barbat JJ, Fedson S, Anderson A, Rich JD, Spencer KT. Outpatient Use of Focused Cardiac Ultrasound to Assess the Inferior Vena Cava in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 15 oct 2015;116(8):1224-8.
46. Lee CWC, Kory PD, Arntfield RT. Development of a fluid resuscitation protocol using inferior vena cava and lung ultrasound. *J Crit Care.* févr 2016;31(1):96-100.
47. Ferrada P, Evans D, Wolfe L, Anand RJ, Vanguri P, Mayglothling J, et al. Findings of a randomized controlled trial using limited transthoracic echocardiogram (LTTE) as a hemodynamic monitoring tool in the trauma bay. *J Trauma Acute Care Surg.* janv 2014;76(1):31-7; discussion 37-38.
48. Corl KA, George NR, Romanoff J, Levinson AT, Chheng DB, Merchant RC, et al. Inferior vena cava collapsibility detects fluid responsiveness among spontaneously breathing critically-ill patients. *J Crit Care.* 2017;41:130-7.
49. Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, Mahjoub Y, Lorne E, Levrard M, et al. Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Crit Care Lond Engl.* 13 nov 2015;19:400.
50. Preau S, Bortolotti P, Colling D, Dewavrin F, Colas V, Voisin B, et al. Diagnostic Accuracy of the Inferior Vena Cava Collapsibility to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients With Sepsis and Acute Circulatory Failure. *Crit Care Med.* 2017;45(3):e290-7.
51. Bortolotti P, Colling D, Colas V, Voisin B, Dewavrin F, Poissy J, et al. Respiratory changes of the inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with cardiac arrhythmias. *Ann Intensive Care.* 2 août 2018;8(1):79.
52. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU

Consensus Conference. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* juill 2005;33(7):1538-48.

53. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 10 juin 2014;129(23):2440-92.

54. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* juill 2012;33(14):1787-847.

55. Maluso P, Olson J, Sarani B. Abdominal Compartment Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. *Crit Care Clin.* avr 2016;32(2):213-22.

56. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Monitoring hémodynamique au cours des états de choc et applications pour la prise en charge. :14.

57. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.

58. Jozwiak M, Mercado P, Teboul J-L, Benmalek A, Gimenez J, Dépret F, et al. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? *Crit Care Lond Engl.* 11 avr 2019;23(1):116.

59. Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation.* sept 1984;70(3):425-31.

60. Takata M, Beloucif S, Shimada M, Robotham JL. Superior and inferior vena caval flows during respiration: pathogenesis of Kussmaul's sign. *Am J Physiol.* mars 1992;262(3 Pt 2):H763-770.

61. Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E. et al. Effect of large volume infusion on left ventricular volumes, performance and contractility parameters in normal volunteers *Intensive Care Med* (2004) 30: 1361.

62. Kumar, A., Anel, R., Bunnell, E. et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Critical Care Medicine.* 32(3):691-699, (2004)

63. Brecher Gerhard A., Hubay Charles A. Pulmonary Blood Flow and Venous Return during Spontaneous Respiration. *Circ Res.* 1 mars 1955;3(2):210-4.

64. Muller L, Bobbia X, Toumi M, Louart G, Molinari N, Ragonnet B, et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously

breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Crit Care*. 2012;16(5):R188.

65. de Valk S, Olgers TJ, Holman M, Ismael F, Ligtenberg JJM, Ter Maaten JC. The caval index: an adequate non-invasive ultrasound parameter to predict fluid responsiveness in the emergency department? *BMC Anesthesiol*. 2014;14:114.

66. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. janv 2010;17(1):96-9.

67. XXXIIIe Congrès de la société de la réanimation de langue française. Sessions orales. Réanimation. janv 2005;14:S5-46. Abstract de Delour et al.

68. Magder S. Bench-to-bedside review: An approach to hemodynamic monitoring--Guyton at the bedside. *Crit Care Lond Engl*. 29 oct 2012;16(5):236.

69. Biasucci DG, Cina A, Calabrese M, Antonucci ME, Cavaliere C, Bevilacqua F, et al. Size and shape of the inferior vena cava before and after a fluid challenge: a pilot study. *Minerva Anestesiol*. mai 2019;85(5):514-21.

70. Shah R, Spiegel R, Lu C, Crnosija I, Ahmad S. Relationship Between the Subcostal and Right Lateral Ultrasound Views of Inferior Vena Cava Collapse: Implications for Clinical Use of Ultrasonography. *Chest*. avr 2018;153(4):939-45.

71. Finnerty N.M., Panchal A.R., Boulger C., Vira A., Bischof J.J., Amick C., Way D.P., Bahner D.P. Inferior Vena Cava Measurement with Ultrasound: What Is the Best View and Best Mode? *West. J. Emerg. Med*. 2017;18:496–501.

72. Çelebi Ymanoğlu NG, Ymanoğlu A, Parlak İ, Pınar P, Tosun A, Erkurun B, et al. The role of inferior vena cava diameter in volume status monitoring; the best sonographic measurement method? *Am J Emerg Med*. mars 2015;33(3):433-8.

73. Di Pietro S, Falaschi F, Bruno A, Perrone T, Musella V, Perlini S. The learning curve of sonographic inferior vena cava evaluation by novice medical students: the Pavia experience. *J Ultrasound*. juin 2018;21(2):137-44.

74. Gignon L, Roger C, Bastide S, Alonso S, Zieleskiewicz L, Quintard H, et al. Influence of Diaphragmatic Motion on Inferior Vena Cava Diameter Respiratory Variations in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2016;124(6):1338-46.

# Liste des tableaux et des figures

## Tableaux

**Tableau I.** Caractéristiques cliniques de la population en fonction de la réponse cardiaque au remplissage vasculaire

**Tableau II.** Caractéristiques hémodynamiques avant remplissage en fonction de la réponse cardiaque au remplissage vasculaire

**Tableau III.** Paramètres ventilatoires en fonction du statut répondeur ou non répondeur au remplissage vasculaire

**Tableau IV.** Performances diagnostiques de la cVCI en fonction du site et de la respiration

**Tableau V.** Sites de mesure de la VCI dans les études chez le patient en VS

## Figures

**Figure 1.** Relation de Frank Starling

**Figure 2.** Valeurs de collapsibilité de veine cave inférieure en ventilation spontanée (A) et en ventilation standardisée (B) à 4 cm de la jonction VCI – OD en fonction du statut répondeur ou non répondeur.

**Figure 3.** Valeurs de collapsibilité de veine cave inférieure en ventilation standardisée au site 1 et au site 3 en fonction du statut répondeur ou non répondeur.

**Figure 4.** Valeurs de collapsibilité de veine cave inférieure en ventilation standardisée au site 4 et au site 5 en fonction du statut répondeur ou non répondeur.

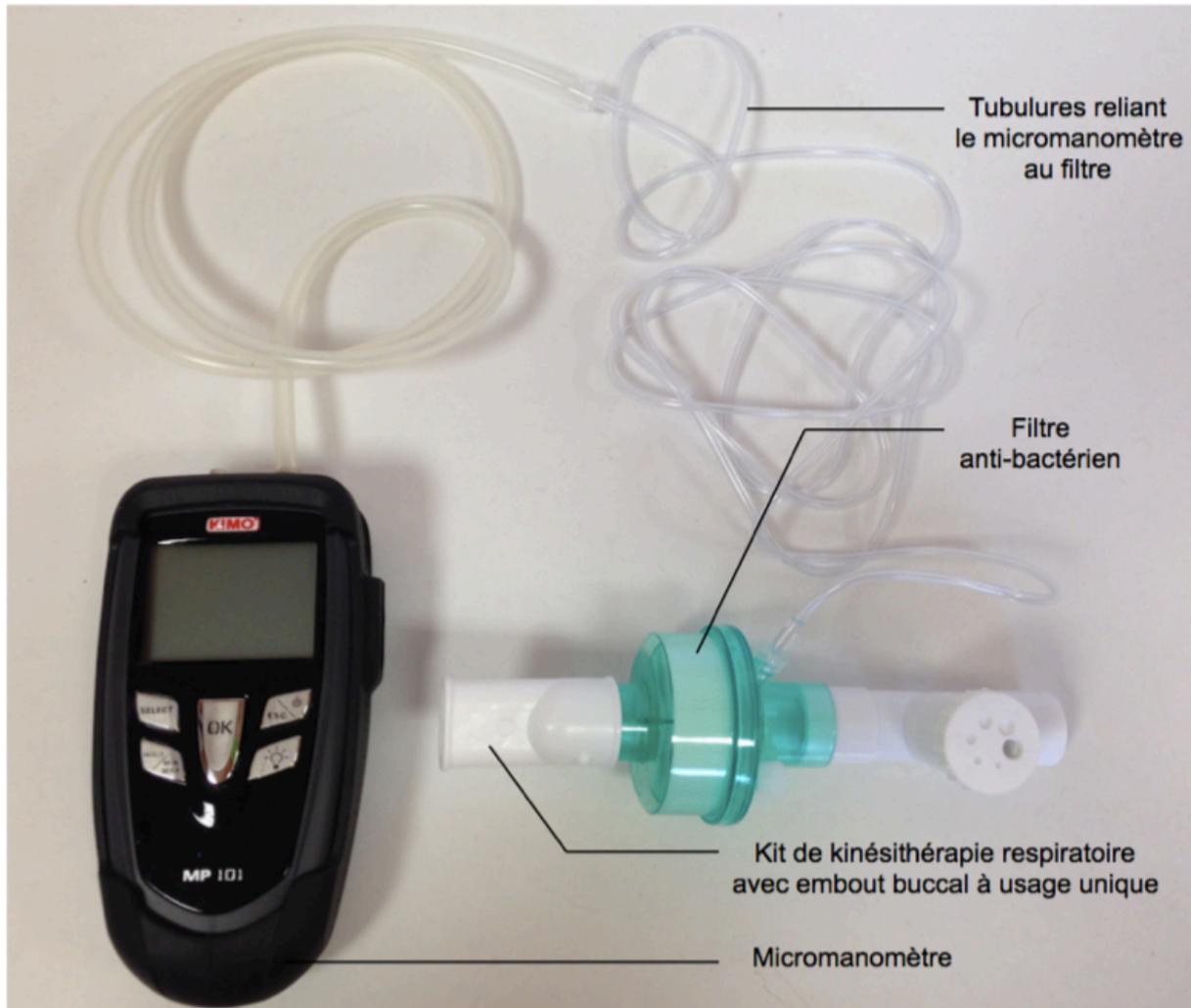
**Figure 5.** Courbes ROC des cVCI à 4 cm (site 4) avec et sans standardisation de l'effort inspiratoire pour prédire la réponse au remplissage vasculaire

**Figure 6.** Courbes ROC des cVCI à 4 et 5 cm avec standardisation de l'effort inspiratoire pour prédire la réponse au remplissage vasculaire

**Figure 7.** Corrélation entre le Delta de volume d'éjection systolique et la cVCI en ventilation spontanée et en ventilation standardisée au site de mesure à 4cm.

# ANNEXES

## Annexe 1. Matériel de standardisation de l'effort inspiratoire

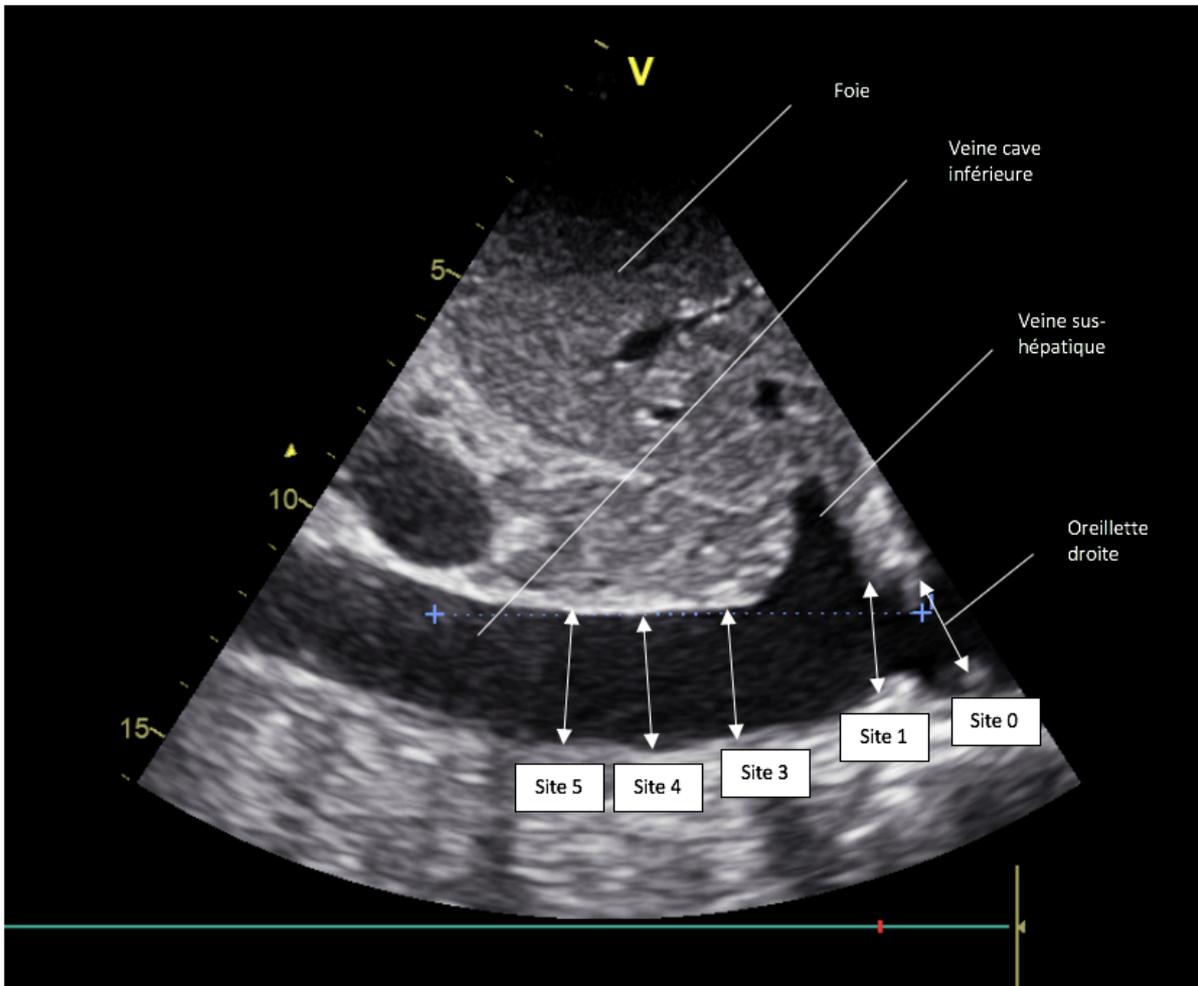


Le Respirex (Teleflex Médical, Int’Air médical, Bourg-en-Bresse, France) est un appareil de rééducation respiratoire offrant une résistance à l'entrée (mode inspiratoire) ou à la sortie (mode expiratoire) grâce à un circuit réversible établi par une valve.

La mise en série avec un filtre antibactérien permettait le monitoring des pressions inspiratoires générées lors de la manœuvre en y reliant un micromanomètre MP101 (KIMO instrument, Montpon, France),

## Annexe 2. Exemples de mesures échographiques

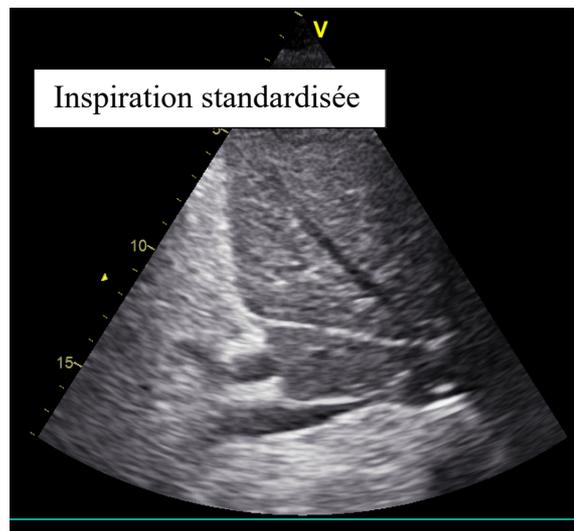
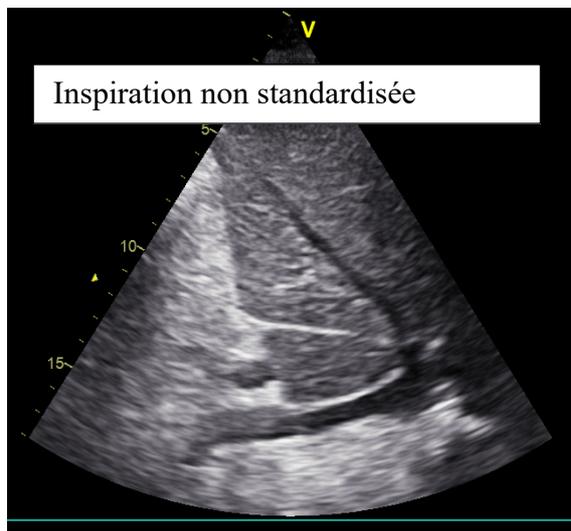
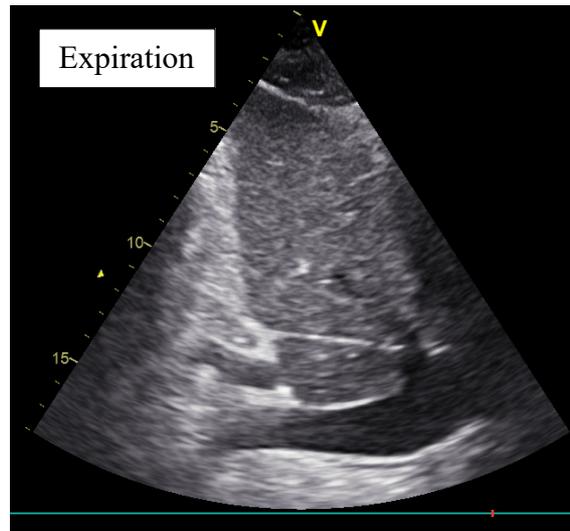
### a. Technique de mesure



*Enregistrement échographique de la veine cave inférieure (VCI) en incidence sous xiphoidienne et en coupe longitudinale dans son plus grand axe. Les différents sites de mesure comprennent la jonction VCI-Oreillette droite (OD) correspondant au site 0, une zone située 1 cm en amont (site 1) puis 3, 4 et 5 cm (respectivement sites 3, 4 et 5).*

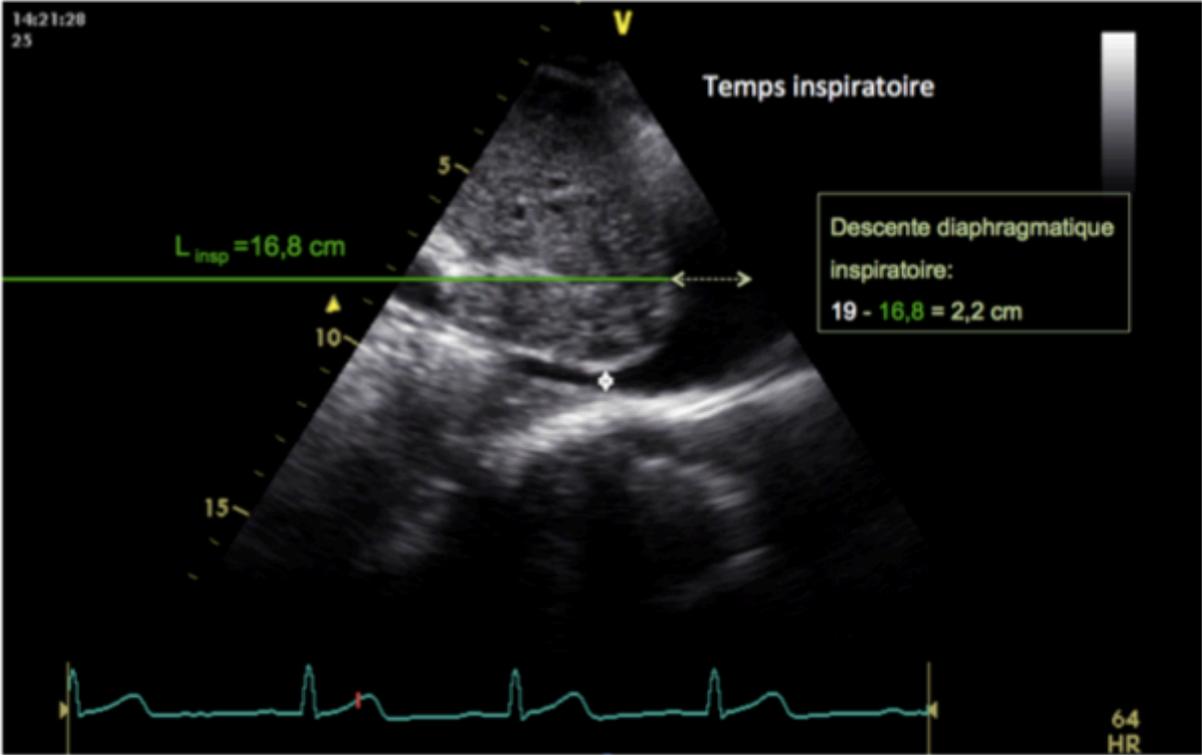
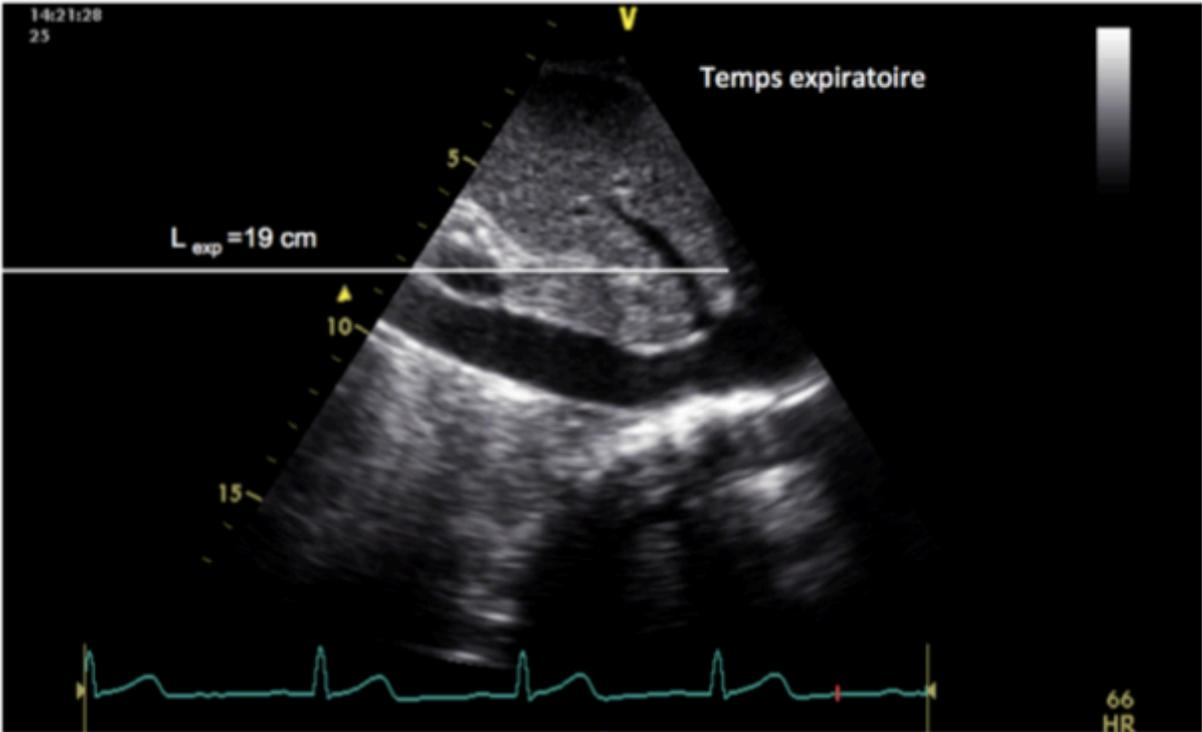
*Une échelle centimétrique était déroulée depuis la jonction entre l'OD et la VCI en regard du foie et en suivant le bord antérieur du vaisseau pour guider les mesures.*

**b. Exemple d'un patient répondeur au remplissage en ventilation spontanée standardisée ou non**



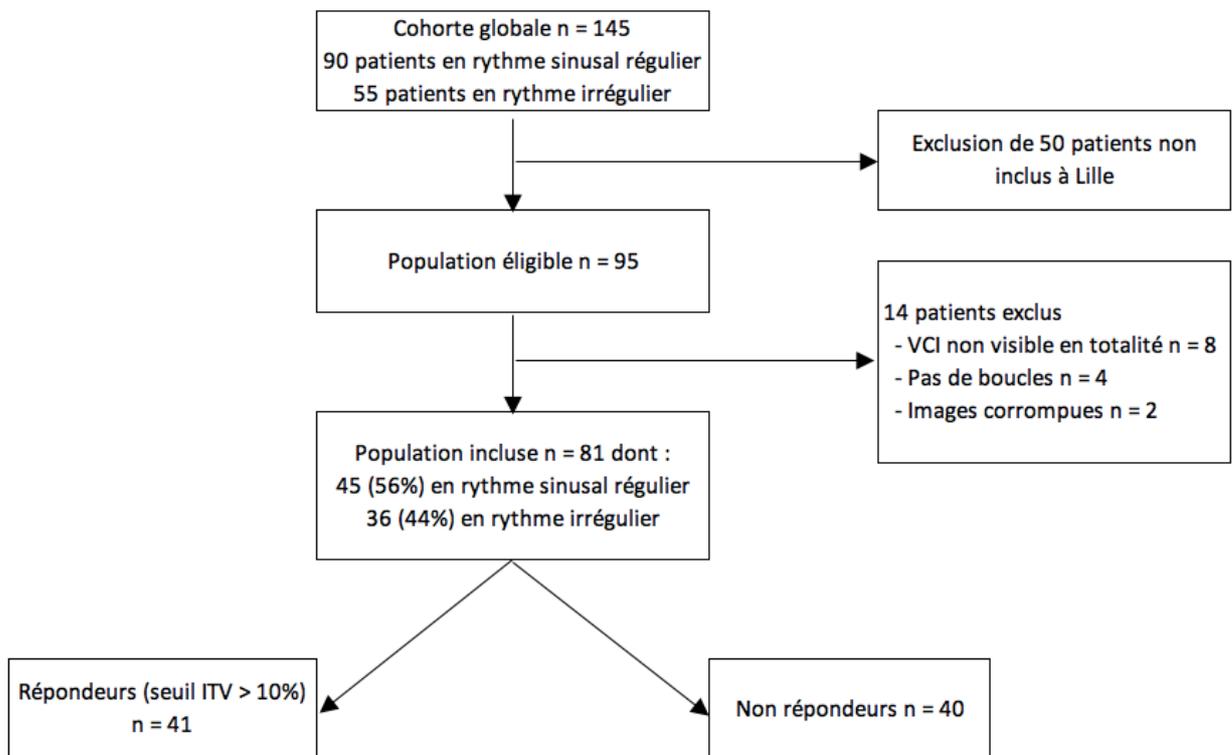
*Collapsibilité de la veine cave inférieure (VCI) chez un patient répondeur au remplissage vasculaire. Les images correspondent au diamètre expiratoire de la VCI visualisé dans son grand axe en fenêtré sous xiphoïdienne en haut, au diamètre inspiratoire au cours de la ventilation spontanée (en bas à gauche) puis au diamètre inspiratoire au cours d'une manœuvre de standardisation de l'effort inspiratoire (en bas à droite).*

**Annexe 3. Méthode de mesure de l'excursion diaphragmatique à l'inspiration d'après Bortolotti et al (51)**



*L<sub>exp</sub>, longueur de référence du diaphragme en télé-expiration ; L<sub>insp</sub>, longueur de référence du diaphragme en télé-inspiration*

#### Annexe 4. Flow-chart de l'étude



**Annexe 5. Paramètres échocardiographiques avant et après remplissage vasculaire (RV) en fonction de la réponse au remplissage vasculaire**

Paramètre	Avant RV	Après RV	Nombre de patients
<b>DTDVG (mm)</b>			
Non répondeurs	46 (40 ; 50)	47 (44 ; 50)	29
Répondeurs	48 (43 ; 52)	49 (45 ; 54)	29
<b>DTDVD (mm)</b>			
Non répondeurs	26 (23 ; 28)	26 (25 ; 30)	29
Répondeurs	26 (22 ; 29)	27 (25 ; 30)	28
<b>DOG (mm)</b>			
Non répondeurs	35 (27 ; 39)	36 (32 ; 39)	18
Répondeurs	31 (29 ; 34)	34 (30 ; 41)	15
<b>STSOG (cm2)</b>			
Non répondeurs	21 (18 ; 25)	23 (18 ; 27)	32
Répondeurs	20 (16 ; 26)	23 (18 ; 28)	30
<b>STSOD (cm2)</b>			
Non répondeurs	19 (16 ; 24)	21 (17 ; 26)	31
Répondeurs	18 (16 ; 21)	19 (16 ; 23)	26
<b>VTDVG (ml)</b>			
Non répondeurs	75 (65 ; 90)	83 (59 ; 95)	32
Répondeurs	97 (86 ; 116)	106 (95 ; 127)	29
<b>FEVG (%)</b>			
Non répondeurs	63 (57 ; 67)	/	33
Répondeurs	63 (57 ; 68)	/	38
<b>Em (cm/s)</b>			
Non répondeurs	82 (73 ; 91)	88 (81 ; 105)	33
Répondeurs	75 (68 ; 86)	86 (72 ; 97)	27
<b>Em/Am</b>			
Non répondeurs	1,0 (0,8 ; 1,3)	1,1 (0,9 ; 1,5)	24
Répondeurs	0,9 (0,8 ; 1,2)	1,0 (0,9 ; 1,1)	24
<b>Em/Ea latéral</b>			
Non répondeurs	8,1 (6,0 ; 11,0)	8,1 (6,9 ; 11,1)	32
Répondeurs	8,3 (6,6 ; 9,4)	8,4 (5,7 ; 11,0)	26

<b>Em/Ea septal</b>			
Non répondeurs	10,2 (9,1 ; 13,5)	11,1 (8,6 ; 15)	32
Répondeurs	9,4 (8,5 ; 13,3)	8,8 (7,6 ; 11,0)	26
<b>TDE (ms)</b>			
Non répondeurs	197 (170 ; 240)	180 (153 ; 210)	33
Répondeurs	232 (190 ; 270)	203 (169 ; 230)	26
<b>TAPSE (mm)</b>			
Non répondeurs	17 (13 ; 20)	19 (16 ; 21)	30
Répondeurs	19 (15 ; 22)	21 (18 ; 24)	27
<b>DTI onde S (cm/s)</b>			
Non répondeurs	13 (11 ; 15)	14 (11 ; 15)	29
Répondeurs	15 (11 ; 18)	14 (11 ; 1)	28

*Variables exprimées en médiane (1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>ème</sup> quartile). RV, remplissage vasculaire ; DTDVG et DTDVD, diamètres télédiastoliques du VG et du VD ; DOG, diamètre de l'oreillette gauche ; STSOG et STSOD, surfaces des oreillettes gauche et droite en systole ; VTDVG, volume télédiastolique du VG ; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche ; Em, vitesse maximale de l'onde E mitrale ; Am, vitesse maximale de l'onde A mitrale ; Ea, vitesse maximale de l'onde Ea ; TDE, temps de décroissance de l'onde E mitrale ; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion ; DTI onde S, vitesse maximale de l'onde S du ventricule droit.*

**Annexe 6. Diamètres de la VCI en fonction du mode de ventilation et de la réponse au remplissage vasculaire (RV).**

Paramètre	VS avant RV	VS standardisée avant RV	VS après RV	VS standardisée après RV
<b>diVCI au site 0 (mm)</b>				
Non répondeurs	13,7 (11,5 ; 18)	13,3 (8,2 ; 17,3)	16 (12 ; 20)	15 (10,7 ; 18)
Répondeurs	11,3 (8,3 ; 14,3)	10 (7,3 ; 11,7)	13 (11,2 ; 17,2)	12,2 (8,9 ; 15,3)
<b>deVCI site 0 (mm)</b>				
Non répondeurs	18 (15 ; 21,4)	19,3 (16,4 ; 22)	19,7 (17 ; 21,7)	18,7 (16,7 ; 21)
Répondeurs	17 (14 ; 19,7)	16,7 (13,7 ; 19,3)	18,2 (15,5 ; 21,3)	18 (15,2 ; 21,2)
<b>diVCI au site 1 (mm)</b>				
Non répondeurs	14 (11,2 ; 18,3)	11,9 (8,9 ; 16,9)	16,3 (13,7 ; 19,3)	16 (12,3 ; 18,3)
Répondeurs	10 (6 ; 12)	7,7 (5 ; 9,7)	13 (9,4 ; 16,7)	9,9 (8 ; 13,3)
<b>deVCI site 1 (mm)</b>				
Non répondeurs	18,9 (14,8 ; 21,6)	19,2 (17,2 ; 22,9)	20,7 (18,3 ; 23)	20 (17,7 ; 23)
Répondeurs	15,9 (14,3 ; 19,6)	15,7 (13,7 ; 19,3)	18,2 (15,5 ; 20,5)	19,5 (14,9 ; 21)
<b>diVCI au site 3 (mm)</b>				
Non répondeurs	19,5 (16,2 ; 22,5)	18,6 (14,6 ; 21,3)	21,6 (19,6 ; 23)	20,6 (1! ; 23,5)
Répondeurs	8,9 (6,3 ; 13,3)	5,1 (3,3 ; 9,4)	15,3 (10,3 ; 19,1)	12,4 (7,3 ; 16,3)
<b>deVCI site 3 (mm)</b>				
Non répondeurs	21,2 (19,7 ; 23,2)	21 (19,2 ; 23,2)	23,8 (22 ; 26,1)	23,5 (21,2 ; 26,1)
Répondeurs	16,7 (13 ; 19,7)	17 (13 ; 20,3)	20 (15,1 ; 22,5)	19,2 (16,6 ; 23,1)
<b>diVCI au site 4 (mm)</b>				
Non répondeurs	19,3 (14,4 ; 22)	16,5 (11,2 ; 19,7)	20,3 (16,3 ; 22,7)	20,3 (16 ; 22,3)
Répondeurs	8,7 (5,3 ; 16,7)	6,7 (2,7 ; 10,7)	15 (9 ; 18,9)	13 (8,2 ; 16,5)
<b>deVCI site 4 (mm)</b>				
Non répondeurs	21,2 (19,7 ; 23,2)	21 (19,2 ; 23,2)	22,7 (21,3 ; 24)	22,7 (20,3 ; 25)
Répondeurs	16,7 (13 ; 19,7)	16,7 (13 ; 19,7)	20,2 (16,3 ; 22,5)	21,2 (16 ; 23,7)
<b>diVCI au site 5 (mm)</b>				
Non répondeurs	18,7 (13,7 ; 21,7)	17 (11,7 ; 20,7)	20,7 (16 ; 23)	20 (15 ; 22,3)
Répondeurs	8,7 (5,3 ; 16,3)	6,3 (3,3 ; 9,7)	15,7 (9,7 ; 20,3)	13,7 (9 ; 18)

**deVCI site 5 (mm)**

Non répondeurs	20,3 (16,7 ; 23,3)	20,3 (16,7 ; 22,3)	21,7 (19,3 ; 24,3)	22 (19 ; 24)
Répondeurs	15 (11,3 ; 19,7)	15,7 (11,7 ; 18,7)	18,3 (16 ; 23)	19,7 (16,7 ; 23,3)

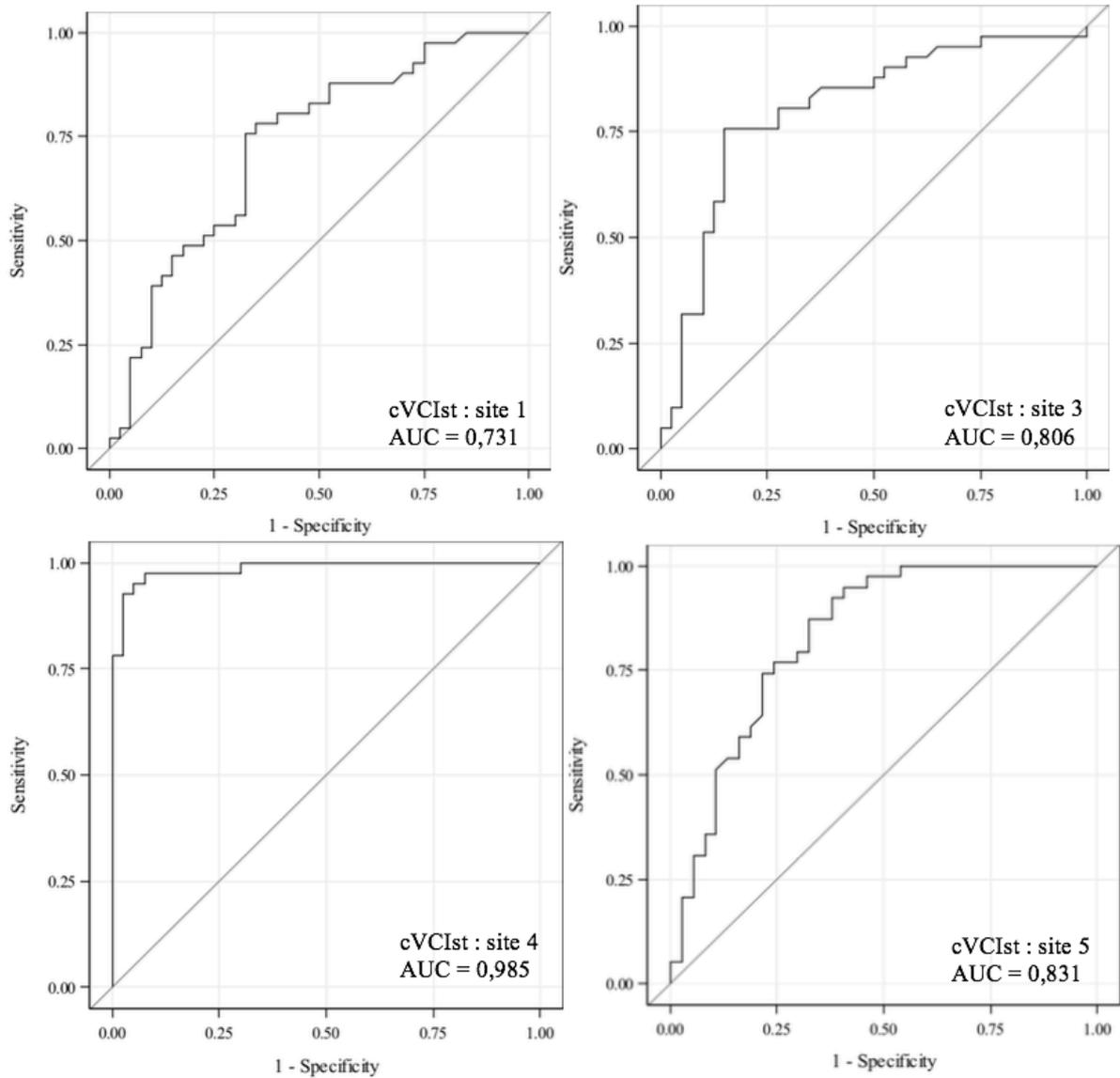
*Variables exprimées en médiane (1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>ème</sup> quartile). RV, remplissage vasculaire ; VS, ventilation spontanée ; diVCI, diamètre inspiratoire minimal de la veine cave inférieure ; deVCI, diamètre télé-expiratoire de veine cave inférieure.*

**Annexe 7. Performances diagnostiques de la cVCI pour prédire la réponse au remplissage vasculaire en fonction de la respiration et du site de mesure**

Paramètres	AUC ROC [95%]	Seuil (%) avant remplissage	Sensibilité	Spécificité
cVCI <sub>Ins_1</sub>	0,79 [0,70; 0,89]	> 34*	0,73	0,77
		> 19	0,9	
		> 47		0,9
cVCI <sub>Ist_1</sub>	0,74[0,62; 0,85]	> 41*	0,81	0,63
		> 30	0,9	
		> 68		0,9
cVCI <sub>Ins_3</sub>	0,85 [0,77; 0,93]	> 17*	0,86	0,72
		> 14	0,9	
		> 39		0,9
cVCI <sub>Ist_3</sub>	0,77 [0,66; 0,88]	> 49*	0,76	0,8
		> 16	0,9	
		> 76		0,9
cVCI <sub>Ins_4</sub>	0,87 [0,79; 0,95]	> 31*	0,73	0,89
		> 14	0,9	
		> 33		0,9
cVCI <sub>Ist_4</sub>	0,97 [0,93; 1,00]	> 44*	0,95	0,91
		> 39	0,9	
		> 48		0,9
cVCI <sub>Ins_5</sub>	0,79 [0,69; 0,89]	> 19*	0,73	0,7
		> 9	0,9	
		> 39		0,9
cVCI <sub>Ist_5</sub>	0,77 [0,67; 0,88]	> 19*	0,94	0,53
		> 21	0,9	
		> 70		0,9
cVCI <sub>Ins_0</sub>	0,74 [0,63; 0,85]	> 27*	0,73	0,75
		> 8	0,9	
		> 52		0,9
cVCI <sub>Ist_0</sub>	0,64 [0,52; 0,76]	> 38*	0,65	0,61
		> 9	0,9	
		> 60		0,9

*cVCI<sub>Ins\_0</sub> et cVCI<sub>Ist\_0</sub>, collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation non standardisée et standardisée à la jonction entre la veine cave inférieure et l'oreillette droite ; cVCI<sub>Ins\_1</sub> et cVCI<sub>Ist\_1</sub> collapsibilité de la VCI 1 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCI<sub>Ins\_3</sub> et cVCI<sub>Ist\_3</sub>, collapsibilité de la VCI 3 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCI<sub>Ins\_4</sub> et cVCI<sub>Ist\_4</sub>, collapsibilité de la VCI 4 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée ; cVCI<sub>Ins\_5</sub> et cVCI<sub>Ist\_5</sub> collapsibilité de la VCI 5 cm en amont du site 0 en ventilation non standardisée et standardisée \* valeur du seuil optimal pour prédire la réponse au remplissage*

**Annexe 8. Courbes ROC de la collapsibilité de veine cave inférieure avec standardisation de l'effort inspiratoire pour prédire la réponse au remplissage vasculaire**



*cVC1st, collapsibilité de veine cave inférieure avec standardisation de l'effort inspiratoire ; AUC, aire sous la courbe*

**AUTEUR : Nom : CAPLAN**

**Prénom : Morgan**

**Date de Soutenance : 26 Juin 2019**

**Titre de la Thèse : Performance de l'index de collapsibilité de la veine cave inférieure en fonction du site de mesure pour prédire la réponse au remplissage vasculaire chez des patients en ventilation spontanée**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Réanimation**

**DES + spécialité : Anesthésie - Réanimation**

**Mots-clés : Hémodynamique, échocardiographie, veine cave inférieure, sepsis, remplissage vasculaire**

**Résumé :**

**Objectif :** Les conséquences d'un remplissage vasculaire (RV) excessif sur la morbi-mortalité des patients en réanimation sont bien décrites. L'échographie de veine cave inférieure (VCI) est un outil rapide et non invasif qui pourrait prédire la réponse au RV mais les données de la littérature restent controversées et la technique mal standardisée. En ventilation spontanée (VS), la collapsibilité de la VCI (cVCI) au cours d'un effort inspiratoire standardisé présente une performance diagnostique intéressante pour prédire la réponse au RV. Nous avons analysé la relation entre cVCI avant RV et réponse cardiaque au RV en fonction du site de mesure dans le but de déterminer la localisation à privilégier pour la réalisation des mesures.

**Méthode :** Cette étude rétrospective monocentrique de deux cohortes prospectives incluait des patients en VS présentant une insuffisance circulatoire aigue d'origine septique nécessitant un RV. Les paramètres hémodynamiques étaient recueillis avant et après RV par 500ml de soluté. La cVCI était calculée en 5 sites distincts à partir d'enregistrements échographiques réalisés en mode bidimensionnel en incidence sous xiphoïdienne en VS standardisée (cVCIst) ou non (cVCIins). La standardisation consistait en une inspiration profonde générant une dépression buccale mesurée par manométrie. Les patients étaient qualifiés de répondeur au RV en cas d'augmentation du volume d'éjection systolique de plus de 10%.

**Résultats :** Parmi les 81 patients inclus dans l'étude, 41 (51%) étaient répondeurs au RV. La relation entre la cVCIst et cVCIins avant RV et la réponse au RV différait significativement selon le site de mesure ( $p$  d'interaction  $<0,0001$  et  $p =0,0005$ , respectivement). Mesurée à 4 cm en amont de la jonction entre la VCI et l'oreillette droite (OD), la performance de la cVCIst était significativement meilleure que celle de cVCIins : aire sous courbe ROC [IC95%] 0,98 [0,97 ; 1,0] contre 0,86 [0,78 ; 0,94] ( $p =0,0008$ ). A 4 cm, une cVCIins supérieure à 33% et une cVCIst supérieure à 44% prédisaient la réponse au RV avec une sensibilité de 66% et 93%, ainsi qu'une spécificité de 92% et 98%, respectivement.

**Conclusion :** La prédiction de la réponse au RV par la mesure de cVCI dépend du site de mesure des diamètres de la VCI. Il y a un intérêt à standardiser la technique pour les études à venir. La cVCI au cours du sepsis est un outil performant et non invasif pour guider le RV. La cVCIst à 4 cm en amont de l'OD semble être la plus performante pour guider le RV à la phase aiguë.

**Composition du Jury :**

**Président : Professeur Raphaël FAVORY**

**Assesseurs : Professeur Éric KIPNIS**

**Professeur David MONTAIGNE**

**Directeur de thèse : Docteur Sébastien PREAU**