

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Capacité de prédiction de la précharge-dépendance
par l'analyse des variations de Pression Veineuse Centrale
secondaires à un effort inspiratoire standardisé,
chez des patients de réanimation en ventilation spontanée.**

Présentée et soutenue publiquement le 22 Juin 2021 à 18h
au Pôle Recherche
par **Claire BOUREL**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Professeur Sébastien PREAU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Arthur DURAND

Avertissement

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

Liste des abréviations

AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AUC ROC	<i>area under the curve of receiving-operating characteristic curve</i>
BPCO	broncho-pneumopathie chronique obstructive
cVCI	collapsibilité de la veine cave inférieure
ΔPP	variation de pression pulsée
ECG	électrocardiogramme
ETT	échocardiographie trans-thoracique
FC	fréquence cardiaque
FP	faux positif
FR	fréquence respiratoire
IGS	indice de gravité simplifié
IMC	indice de masse corporelle
ITVA_o	intégrale temps-vitesse du flux sanguin aortique
LJP	lever de jambes passif
OD	oreillette droite
ONHD	oxygénothérapie nasale à haut débit
PA	pression artérielle
PAD	pression artérielle diastolique
PAM	pression artérielle moyenne
PAS	pression artérielle systolique
PB	pression buccale
P_{EL}	pression extra-luminale
P_{IL}	pression intra-luminale
P_{IT}	pression intra-thoracique

PIV	pression intra-vésicale
POD	pression dans l'oreillette droite
PSM	pression systémique moyenne
PTM	pression transmurale
PVC	pression veineuse centrale
PVC_{acv-inspi-ns}	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, en inspiration non standardisée
PVC_{acv-expi-ns}	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, en expiration non standardisée
PVC_{xy-inspi-ns}	PVC mesurée à l'onde x ou y, en inspiration non standardisée
PVC_{xy-expi-ns}	PVC mesurée à l'onde x ou y, en expiration non standardisée
PVC_{acv-inspi-St}	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, au maximum de l'effort inspiratoire au cours d'une manœuvre d'inspiration standardisée
PVC_{acv-expi-St}	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, en expiration non standardisée précédant la manœuvre d'inspiration standardisée
PVC_{xy-inspi-St}	PVC mesurée à l'onde x ou y, au maximum de l'effort inspiratoire au cours d'une manœuvre d'inspiration standardisée
PVC_{xy-expi-St}	PVC mesurée à l'onde x ou y, en expiration non standardisée précédant la manœuvre d'inspiration standardisée
RV	remplissage vasculaire
SOFA	<i>sequential organ failure assessment</i>
VCI	veine cave inférieure
VCS	veine cave supérieure
VD	ventricule droit
VES	volume d'éjection systolique
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive

VS	ventilation spontanée
VVC	voie veineuse centrale
VPVC	variation respiratoire de pression veineuse centrale

TABLE DES MATIERES

I. RESUME	8
II. INTRODUCTION	9
III. MATERIELS ET METHODES	13
A. TYPE D'ETUDE.....	13
B. CONSIDERATIONS ETHIQUES	13
C. PATIENTS	13
D. TEST DE REFERENCE : EVALUATION DE LA PRECHARGE DEPENDANCE.....	14
1. Mesure du VES par l'intégrale temps-vitesse du flux sanguin aortique (ITVAo).....	15
2. Manœuvre de lever de jambes passif	15
E. TEST DIAGNOSTIQUE EVALUE : VPVC EN VENTILATION SPONTANEE NON STANDARDISEE ET LORS DE MANŒUVRES STANDARDISEES D'INSPIRATION	16
1. Mesure de pression veineuse centrale.....	16
2. Mesure de la pression buccale (PB).....	16
3. Enregistrement continu des pressions veineuse centrale et buccale.....	17
4. Inspiration non standardisée et manœuvre d'inspiration standardisée	17
5. Protocole d'inclusion.....	17
6. Analyse de la variation de PVC	18
F. STATISTIQUES.....	20
IV. RESULTATS	21
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE	21
B. CARACTERISTIQUES HEMODYNAMIQUES	23
C. CARACTERISTIQUES RESPIRATOIRES	26
D. CAPACITES PREDICTIVES DE LA PRECHARGE DEPENDANCE DES DIFFERENTS PARAMETRES DE VPVC.....	26
E. OPTIMISATION DES SEUILS DIAGNOSTIQUES	28
F. CORRELATION DE VPVC A L'INTENSITE DE L'EFFORT INSPIRATOIRE.....	28
V. DISCUSSION	29
VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES	34
VII. BIBLIOGRAPHIE	36
VIII. ANNEXES	41

I. Résumé

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est une thérapeutique fréquente de réanimation. Le retard de RV, comme l'excès, grèvent la morbi-mortalité. L'évaluation de la précharge-dépendance est donc nécessaire. Les marqueurs développés dans ce but sont souvent mis à défaut, par la VS, ou par leur technicité. Les variations respiratoires de pression veineuse centrale (PVC) pour prédire la précharge-dépendance ont déjà été étudiés, sur de petites cohortes, ou en ventilation mécanique. Nous proposons d'évaluer la capacité de prédire la précharge-dépendance des variations respiratoires de PVC en ventilation spontanée (VS) ainsi que sa potentialisation par une manœuvre d'inspiration standardisée.

Matériels et Méthodes : Cette étude monocentrique, prospective, d'évaluation d'un test diagnostique était conduite en Médecine Intensive – Réanimation au CHU de Lille. Nous avons inclus des patients en VS porteurs d'un cathéter veineux central pour monitorer en continu la PVC. Le test de référence est l'évaluation échographique de l'intégrale temps-vitesse du flux aortique (ITVAo) avec une technique de lever de jambes passif. La précharge dépendance est définie par une augmentation d'ITVAo > 10%. Une manœuvre d'inspiration standardisée est vérifiée par une pression buccale (PB) < -3 mmH₂O suivi d'une expiration passive. La PVC était enregistrée en continu, en VS non standardisée et standardisée. Différentes mesures de variations respiratoire de PVC (VPVC) ont été réalisées.

Résultats : Sur 63 patients, 38 (60,3%) étaient précharge dépendants. Après normalisation à la PVC moyenne et manœuvre d'inspiration standardisée, VPVC a une aire sous la courbe ROC [intervalle de confiance 95%] était de 0,77 [0,63 ; 0,90]. Un seuil de VPVC en dessous de -62,9% prédit la précharge dépendance avec une Sensibilité de 89% et une spécificité de 60%. La manœuvre d'inspiration standardisée améliorait l'aire sous la courbe ROC mais de façon non significative. Il existait une corrélation entre la VPVC et la PB, uniquement chez les patients précharge dépendants. On retrouvait une corrélation significative entre VPVC et la variation d'ITVAo.

Conclusion : VPVC prédit la précharge dépendance, mais ses capacités prédictives sont modérées et ne semblent pas améliorées par une manœuvre d'inspiration standardisée dans notre population.

II. Introduction

L'insuffisance circulatoire aiguë est une problématique fréquente en réanimation puisqu'elle concerne plus d'un tiers des patients (1). Elle implique une prise en charge rapide (2), le plus souvent initiée par un remplissage vasculaire (RV), lequel doit néanmoins rester mesuré car l'excès de RV grève la morbi-mortalité (3). La réponse attendue à une majoration de la volémie par le RV est une augmentation du retour veineux, et donc du débit cardiaque (4) caractérisant la « réponse au remplissage » ou « précharge dépendance ». Sur les données de l'examen clinique, seuls 50% des remplissages vasculaires en cas d'état de choc à la phase initiale permettent une augmentation significative du débit cardiaque (5). Il est donc impératif d'utiliser des marqueurs prédictifs de la réponse au RV, afin de différencier les patients qui bénéficieront d'une expansion volémique, des patients qui recevront un volume inutile voire dangereux (3,6,7).

Le développement de marqueurs prédictifs de la précharge dépendance constitue une préoccupation majeure des réanimateurs. On différencie les marqueurs dits « statiques » des marqueurs « dynamiques ». Les marqueurs statiques reposent sur les découvertes de Franck et Starling, décrites en **Annexe 1** (8). Un marqueur statique fixe un seuil de volume ou de pression au-delà duquel on prédit qu'on se situe sur la partie plate de la courbe de Franck et Starling. Cependant devant une grande variabilité inter-individuelle, leur utilisation isolée demeure non recommandée (9). La pression veineuse centrale (PVC) est le marqueur statique le plus utilisé en pratique clinique(10). Les marqueurs dynamiques évaluent la modification du volume d'éjection systolique (VES) suite à une modification de la précharge cardiaque, soit par un remplissage vasculaire (externe ou « interne » par manœuvre de lever de jambes passif (LJP)), soit en utilisant les interactions cardiopulmonaires. La physiologie

des interactions cardiopulmonaires permet d'utiliser la respiration pour générer des variations de précharge, et donc de retour veineux. Si la variation de précharge se traduit par une variation du débit cardiaque (ou de son estimation), on parle alors de précharge-dépendance. La variation de pression pulsée (ΔPP) est un exemple de marqueur dynamique de précharge dépendance reconnu dans certaines conditions (11,12).

La littérature scientifique souligne l'infériorité des marqueurs statiques vis-à-vis des marqueurs dynamiques pour prédire la réponse au RV (5). Il est bien démontré que la PVC statique isolée n'est pas un bon marqueur prédictif de précharge-dépendance (13), car dépendant de la fonction systolique cardiaque de chaque patient (**Annexe 2**). Pourtant, en 2015, l'étude FENICE rapporte que les réanimateurs s'appuient davantage sur la seule PVC statique que sur les marqueurs dynamiques, tous confondus (25% vs 20%) pour guider l'indication de RV, en dépit de la littérature scientifique (14).

On peut identifier plusieurs explications à la sous-utilisation des marqueurs dynamiques. D'abord, concernant l'application de variations de précharge, les marqueurs dynamiques validés impliquant les interactions cardio-pulmonaires possèdent plusieurs limites d'application, telles que la ventilation spontanée, la fibrillation atriale, qui restreignent également leur utilisation (10,15). Quant aux tests de remplissage, leurs caractères irréversibles ne préviennent pas d'un excès de remplissage, surtout s'ils sont répétés. Ensuite, concernant l'évaluation des variations de VES, malgré les améliorations techniques, l'échocardiographie implique une formation (non universelle) et une échogénicité suffisante, ne permettant pas son utilisation systématique. D'autres systèmes de monitoring tels que l'analyse du contour de l'onde de pouls (16), ou la thermodilution au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire (17), nécessitent un matériel spécifique, non généralisé à l'admission en réanimation. A l'inverse, la mesure du marqueur statique qu'est la PVC est simple, rapide et

disponible chez une majorité des patients de réanimation, porteurs d'un cathéter veineux central.

Le marqueur de précharge dépendance idéal est un marqueur dynamique, analysable en ventilation spontanée, en fibrillation atriale, immédiatement disponible en routine clinique et d'utilisation simple. Aucun des marqueurs de précharge dépendance ne remplit actuellement l'ensemble de ces conditions.

L'accessibilité de la PVC rend son utilisation attrayante. La PVC est le reflet de la pression dans l'oreillette droite (POD), en l'absence de sténose cave supérieure. On peut décomposer la courbe de PVC en trois ondes positives et 2 ondes négatives, décrites en **Figure 1** (18). La base de l'onde « c », une onde positive, serait la meilleure mesure pour caractériser la précharge cardiaque, car elle correspond à la télédiastole ventriculaire, soit le temps où les pressions dans l'oreillette et le ventricule sont équivalentes. Cependant, on constate également une décroissance majeure de l'onde « y » en situation de compliance cardiaque diminuée, telles que la péricardite constrictive ou la tamponnade péricardique (19,20), laissant envisager un intérêt de l'analyse de la composante basse de la courbe de PVC pour l'analyse de la précharge dépendance.

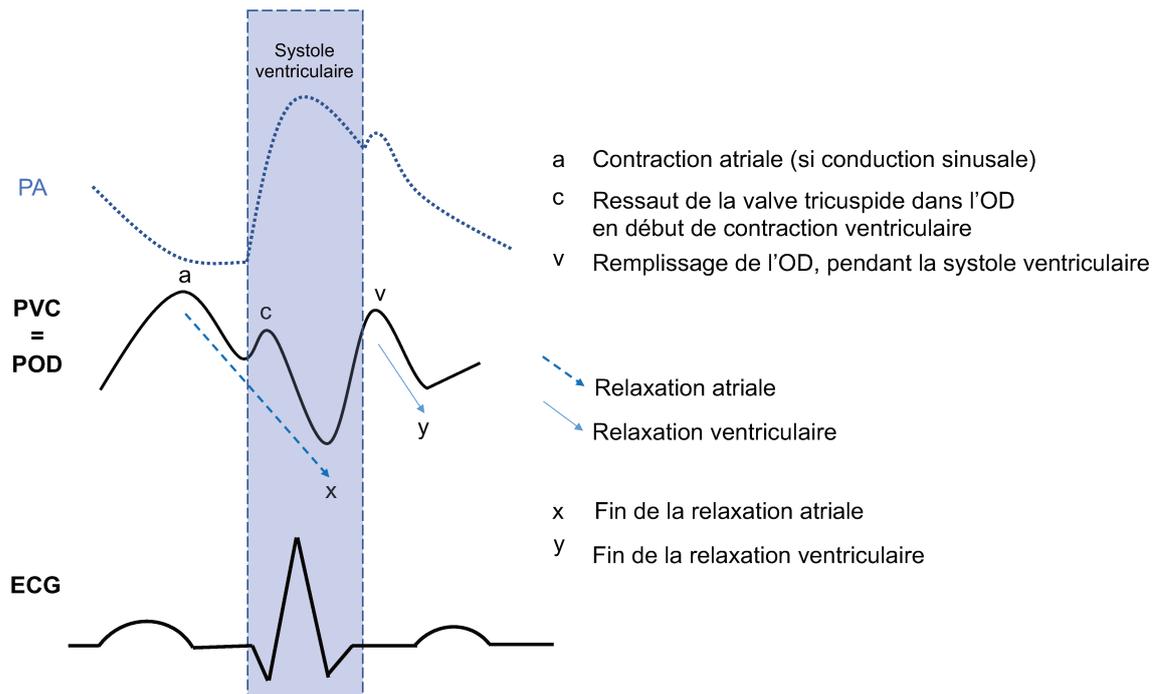


Figure 1 – Description d’une courbe de PVC. La hauteur de l’onde « a » dépend de la force contractile de l’OD et de la compliance de l’OD, du VD et des vaisseaux en amont. L’onde « c » est souvent difficile à détecter. L’onde « v » dépend du retour veineux et de la compliance de l’OD : elle peut être proéminente en cas d’insuffisance tricuspide. OD= Oreillette droite ; VD= Ventricule droit ; PA= Pression artérielle ; PVC= Pression veineuse centrale ; POD= Pression dans l’oreillette droite ; ECG= Electrocardiogramme

La mesure statique de PVC ne permet pas de prédire la précharge dépendance de façon fiable, mais il a déjà été démontré que les variations respiratoires en ventilation mécanique de la PVC semblaient corrélées à la réponse au remplissage vasculaire sur de petits effectifs (21,22). Il existe une corrélation entre le diamètre de la Veine Cave Inférieure (VCI) et la PVC (23). Notre équipe a déjà démontré que la mesure de la collapsibilité de la VCI (cVCI), réalisée au bon site (à 4cm de l’oreillette droite), permet de prédire de façon fiable la réponse au remplissage chez les patients en ventilation spontanée (VS) indépendamment du rythme (sinusal ou non) (12,24). Cette capacité de prédiction était améliorée par l’utilisation d’une manœuvre de ventilation standardisée, obtenant une aire sous la courbe ROC à 0,89 soit une sensibilité à 93% et une spécificité de 98% pour un seuil de cVCI à 44% (25).

Nous avons donc conduit une étude prospective, observationnelle sur 63 patients, au sein du Pôle de Médecine Intensive Réanimation du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lille, dont l'objectif principal est d'évaluer les capacités à prédire une « précharge dépendance » par l'analyse des variations de PVC au cours des cycles respiratoires chez des patients de réanimation en VS et sa potentialisation par des manœuvres standardisées d'inspiration.

III. Matériels et Méthodes

A. Type d'étude

Les inclusions ont eu lieu du 19 février 2019 au 27 avril 2021, dans le service de Médecine Intensive de l'Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille. Les inclusions ont dû être interrompues au début de la pandémie de SARS-CoV-2, entre mars et juillet 2020.

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, observationnelle, d'évaluation d'un test diagnostique.

B. Considérations éthiques

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes d'Ile de France en Octobre 2018 (n° 2018-A01449-46), une déclaration à la CNIL a également été réalisée. Cette étude est enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT03780660. Le consentement éclairé des patients était recueilli par oral et par écrit. Le promoteur de l'étude est le CHU de Lille.

C. Patients

Pour avoir les critères d'inclusions, les patients devaient être pris en charge dans un des services du pôle de médecine intensive (déchocage médical, surveillance continue ou réanimation), avoir plus de 18 ans, être affilié à une sécurité sociale, être en ventilation

spontanée, sans assistance ventilatoire, sans trachéotomie, sans intubation, disposer d'un cathéter veineux central (donc dans le territoire cave supérieur), être porteur d'une sonde vésicale compatible avec la mesure d'une pression intra-vésicale, et donner leur consentement éclairé après information.

Les critères d'exclusion comprenaient : le refus du patient de participer à l'étude, l'incapacité légale, l'intolérance probable des manœuvres respiratoires liées au terrain (dyspnée de repos, insuffisance cardiaque congestive symptomatique), la contre-indication au lever de jambe passif (LJP) tel que l'hypertension intra-cranienne, la nécessité d'un traitement hémodynamique urgent dans les 90 minutes selon le clinicien, ou une réponse hémodynamique à un LJP non évaluable (anéchogénicité transthoracique, insuffisance aortique de haut grade, grossesse (26), hypertension intra-abdominale avec une PIV (pression intra-vésicale) >16mmHg (27,28), amputation d'un membre inférieur.

Les données recueillies s'intéressaient à l'âge, au sexe, à l'indice de masse corporelle (IMC), aux antécédents médicaux et chirurgicaux, à plusieurs scores pronostiques calculés le jour de l'inclusion dans l'étude (score IGS II, Charlson Comorbidity Index, SOFA), aux signes cliniques de choc (marbrures, tachycardie>100bpm, oligurie, hypotension artérielle), au nombre de jours d'hospitalisation au moment de l'inclusion. Ces informations sont consignées dans un cahier de protocole et précisées en **Annexe 3**.

D. Test de référence : évaluation de la précharge dépendance

Un patient était défini « précharge-dépendant » si l'augmentation relative du volume d'éjection systolique (VES) après auto-remplissage par manœuvre de LJP était $\geq 10\%$ (29).

1. Mesure du VES par l'intégrale temps-vitesse du flux sanguin aortique (ITVAo)

Le VES est calculé grâce au produit de l'aire de la valve aortique par l'ITVAo. L'aire de la valve aortique étant constante chez un même patient, les variations de VES étaient interprétées uniquement à l'aide de la mesure des variations de l'ITVAo.

Les images échographiques utiles pour la mesure d'ITVAo étaient enregistrées avec un échographe Vivid i (General Electric, Solingen, Germany) muni d'une sonde d'échocardiographie transthoracique. Les enregistrements étaient réalisés par un même observateur, juste avant et dans les trois minutes qui suivaient un auto-remplissage par manœuvre de LJP, en coupe apicale 5 cavités, au moyen d'un tir Doppler pulsé devant la valve aortique en systole, aligné avec le flux sanguin, pré-visualisé en Doppler couleur (30). Les différents opérateurs étaient entraînés et détenteurs du niveau 3 ou du niveau 2 d'échocardiographie (31) .

Les mesures d'ITVAo étaient ensuite effectuées par un second observateur, à partir des enregistrements anonymisés, donc en insu des résultats du test évalué. La variabilité de mesure d'ITVAo intra-observateur était calculée à $3,1 \pm 1,1\%$ et les ITVAo étaient mesurées et moyennées sur 15 cycles cardiaques (32). La variation d'ITVAo induite par le LJP était calculée de la manière suivante : $\text{Variation (\%)} = 100 * (\text{ITVAo pendant LJP} - \text{ITVAo avant LJP}) / \text{ITVAo avant LJP}$.

2. Manœuvre de lever de jambes passif

La manœuvre de LJP était standardisée telle que décrite en **Annexe 4**. Les lits de soins intensifs permettaient d'effectuer les mesures de référence en position demi-assise (tronc à 45°) (33–35).

E. Test diagnostique évalué : VPVC en ventilation spontanée non standardisée et lors de manœuvres standardisées d'inspiration

1. Mesure de pression veineuse centrale

On utilisait le cathéter veineux central déjà en place chez le patient, vérifié à l'aide d'une radiographie de thorax suivant les pratiques habituelles (36). On raccordait à ce cathéter un capteur de pression TruWave standard (Edwards Lifesciences, USA) utilisé en routine dans le service. Celui-ci était branché sur un moniteur Philips IntelliVue MP50 (Philips Medical System, Germany). Le niveau du capteur de pression était fixé en regard de l'oreille droite, soit, en position allongée, sur la ligne médio-axillaire, 5 cm en dessous de l'angle sternal (37). Le zéro de référence était réalisé par rapport à la pression atmosphérique (38).

2. Mesure de la pression buccale (PB)

Le patient respirait au travers d'un dispositif intra-buccal (montage décrit en **Annexe 5**) raccordé à un micromanomètre portable MP101 (0 à ± 1000 mmH₂O) (KIMO instrument, Montpon, France) et à un capteur de pression, lui-même raccordé à un moniteur. Le zéro de référence était effectué en regard de la bouche du patient. Ce monitoring permettait l'enregistrement de la PB minimale en inspiration, au cours d'un cycle de respiration non standardisé, puis lors d'une manœuvre standardisée d'inspiration, tel que réalisé précédemment par notre équipe (12).

Avant de débiter la mesure du test diagnostique évalué, un temps est dédié à l'apprentissage de l'utilisation du dispositif intra-buccal, pour limiter les biais que pourraient générer par exemple une expiration active, une expiration plus profonde précédant la manœuvre d'inspiration standardisée, une apnée en fin d'inspiration ou un défaut d'étanchéité de la bouche autour du dispositif intra-buccal, qui diminuerait la mesure de l'effort inspiratoire fourni.

3. Enregistrement continu des pressions veineuse centrale et buccale

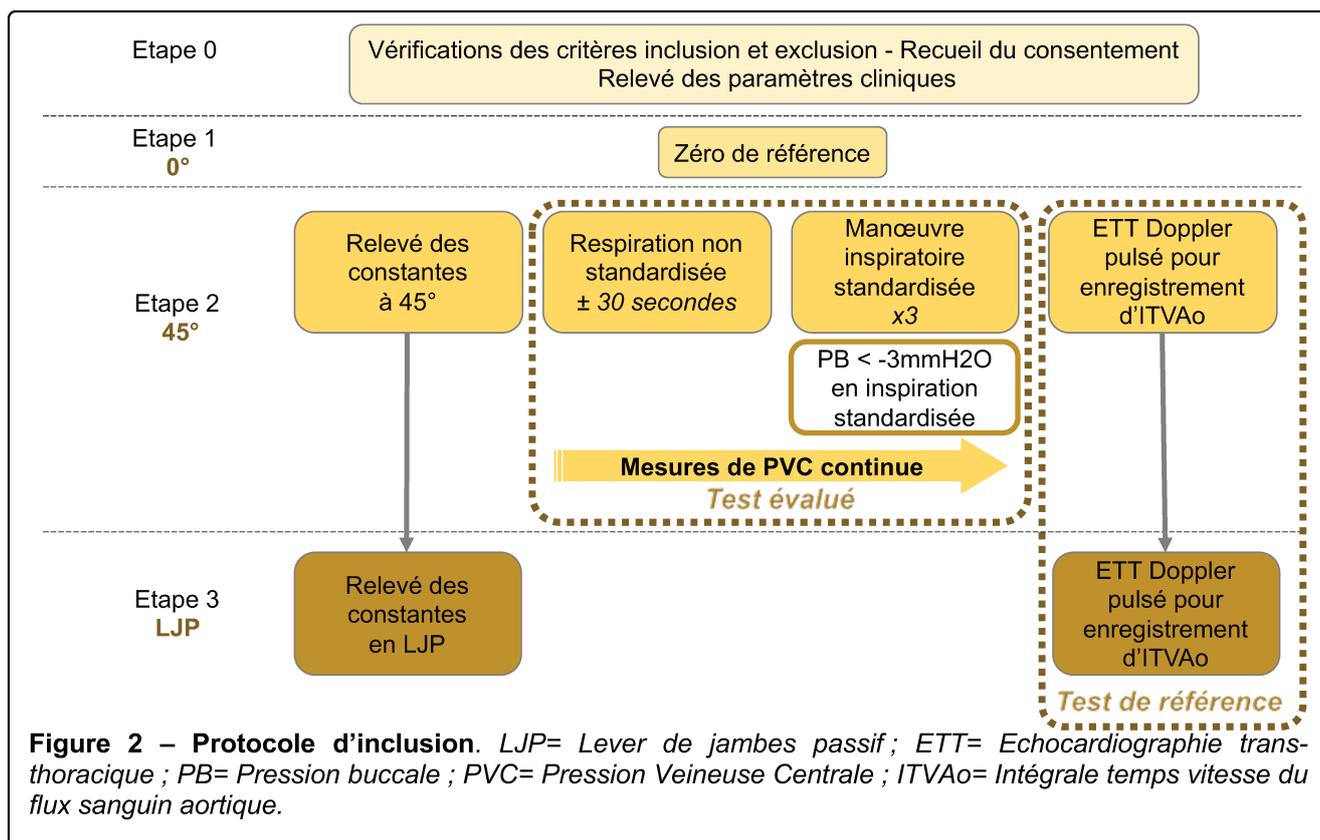
En position demi-assise (tronc à 45°), la PVC et la PB étaient enregistrées en continu à l'aide des systèmes décrits, branchés sur le moniteur et reliés à un logiciel d'acquisition continu des données numériques, élaboré par le Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHU de Lille (Mr. De Jonckheere). Les valeurs de pression citées, ainsi qu'une courbe de pléthysmographie générée par un capteur de saturation pulsée au doigt (M1191B, Philips Medical System, Germany), étaient échantillonnées toutes les 10 millisecondes.

4. Inspiration non standardisée et manœuvre d'inspiration standardisée

En cours d'enregistrement continu de la PVC et PB, le patient respirait au travers du dispositif intra-buccal, pendant au moins 3 cycles respiratoires, correspondant à des cycles de ventilation non standardisée. Ensuite, le patient réalisait 3 manœuvres d'inspiration standardisée, toujours avec le dispositif intra-buccal. Cette manœuvre consistait en une inspiration courte (sur moins de 5 secondes), continue et profonde. Il a été démontré précédemment par notre équipe qu'un effort inspiratoire était suffisant pour améliorer la sensibilité de la cVCI lorsque le moniteur KIMO détectait une dépression buccale au-delà de -3 mmH₂O (12) et c'est donc le seuil que nous avons fixé pour standardiser les manœuvres inspiratoires. Le monitoring de la PB était enregistré et contrôlé par l'opérateur à chaque manœuvre d'inspiration standardisée, afin de valider qu'une dépression buccale suffisante était générée. L'expiration devait être passive.

5. Protocole d'inclusion

La séquence d'inclusion dans le protocole est décrite en **Figure 2**. Les constantes mesurées comprennent la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, diastolique, moyenne et la fréquence respiratoire. Ils sont relevés à 0°, 45° et pendant la manœuvre de LJP.



Les patients conservent le monitoring déjà en cours pendant toute la durée de l'inclusion. La tolérance des manœuvres inspiratoires et de LJP sont vérifiées, le protocole est interrompu en cas de mauvaise tolérance. Chez les patients échogènes, une mesure de la cVCI à 45° en VS standardisée et non standardisée était réalisée telle que décrite par notre équipe (24,25,39).

6. Analyse de la variation de PVC

L'analyse de la variation respiratoire de la PVC était réalisée à posteriori de façon anonyme et en aveugle de l'évaluation de la précharge dépendance. Une méthode d'extraction semi-automatique des données (décrite en **Annexe 6**) était élaborée afin d'améliorer la standardisation de la mesure et de réduire la variabilité intra- et inter-observateur.

En pratique clinique, les moniteurs relèvent une PVC maximale et une PVC minimale puis calculent une PVC moyenne. Pour s'approcher de la réalité physiopathologique, la PVC

maximale est ici appelée PVC à l'onde a, c ou v (PVC_{acv}), correspondant aux « pics » d'une courbe de PVC, puisqu'il est impossible de savoir, sans monitoring électrocardiographique simultané, à quelle onde (parmi a, c ou v) la PVC maximale mesurée correspond réellement. En effet, notre logiciel d'acquisition continue des données ne permettait pas le monitoring électrocardiographique simultané, car nécessitant un traitement de données différent. De même, la PVC minimale était appelée PVC à l'onde x ou y (PVC_{xy}). Les valeurs relevées sont listées dans le **Tableau 1**.

Dénomination	Signification
$PVC_{acv-inspi-ns}$	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, en inspiration non standardisée
$PVC_{acv-expi-ns}$	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, en expiration non standardisée
$PVC_{xy-inspi-ns}$	PVC mesurée à l'onde x ou y, en inspiration non standardisée
$PVC_{xy-expi-ns}$	PVC mesurée à l'onde x ou y, en expiration non standardisée
$PVC_{acv-inspi-St}$	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, au maximum de l'effort inspiratoire au cours d'une manœuvre d'inspiration standardisée
$PVC_{acv-expi-St}$	PVC mesurée à l'onde a, c ou v, en expiration non standardisée précédant la manœuvre d'inspiration standardisée
$PVC_{xy-inspi-St}$	PVC mesurée à l'onde x ou y, au maximum de l'effort inspiratoire au cours d'une manœuvre d'inspiration standardisée
$PVC_{xy-expi-St}$	PVC mesurée à l'onde x ou y, en expiration non standardisée précédant la manœuvre d'inspiration standardisée

Tableau 1 – Mesures de PVC relevées et signification. Chaque mesure (PVC_{acv} ou PVC_{xy}) est effectuée en inspiration ou en expiration, en ventilation non standardisée, ou pendant une manœuvre d'inspiration standardisée. La signification des ondes de PVC est détaillée **Figure 1**.

Les valeurs calculées à partir de ces mesures sont celles qui composent notre test diagnostique et sont présentées dans le **Tableau 2**. La PVC moyenne mesurée en expiration au cours de la ventilation non standardisée est utilisée pour normaliser la variation de PVC.

Dénomination	Unité	Signification
$VPVC_{acv-ns}$	mmHg	$PVC_{acv-inspi-ns} - PVC_{acv-expi-ns}$
$VPVC_{xy-ns}$	mmHg	$PVC_{xy-inspi-ns} - PVC_{xy-expi-ns}$
$VPVC_{acv-ns-normalisé}$	%	$VPVC_{acv-ns} / PVC_{moyenne}$
$VPVC_{xy-ns-normalisé}$	%	$VPVC_{xy-ns} / PVC_{moyenne}$
$VPVC_{acv-St}$	mmHg	$PVC_{acv-inspi-St} - PVC_{acv-expi-St}$
$VPVC_{xy-St}$	mmHg	$PVC_{xy-inspi-St} - PVC_{xy-expi-St}$
$VPVC_{acv-St-normalisé}$	%	$VPVC_{acv-St} / PVC_{moyenne}$
$VPVC_{xy-St-normalisé}$	%	$VPVC_{xy-St} / PVC_{moyenne}$
ΔPVC_{inspi}	mmHg	$PVC_{acv-inspi} - PVC_{xy-inspi}$
ΔPVC_{expi}	mmHg	$PVC_{acv-expi} - PVC_{xy-expi}$
$\Delta PVC_{ratio-st}$	%	$\Delta PVC_{inspi-st} / \Delta PVC_{expi-st}$

Tableau 2 – Variations de PVC : proposition de marqueurs dynamiques de précharge.
 $PVC_{moyenne} = (PVC_{acv-expi-ns} - PVC_{xy-expi-ns})/2$

F. Statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages et les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (25^{ème} percentile et 75^{ème} percentile) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement à l'aide du test de Shapiro Wilk.

La comparaison des dix paramètres de VPVC en respiration standardisée et non standardisée entre les patients précharge dépendants et les patients précharge indépendants, déterminés par une variation d'ITVAo $\geq 10\%$ après une manœuvre de LJP, a été réalisée par le test U de Mann-Whitney.

L'évaluation du pouvoir discriminant de chaque paramètre par l'aire sous la courbe ROC, la recherche du seuil optimal selon le critère de Youden, et la recherche de seuil pour une sensibilité et une spécificité fixées ont été réalisées uniquement pour les variables significativement différentes entre les deux groupes. La comparaison de l'AUC entre les différents paramètres de VPVC a été effectuée par la méthode suggérée de DeLong, en utilisant les valeurs disponibles pour les deux paramètres comparés.

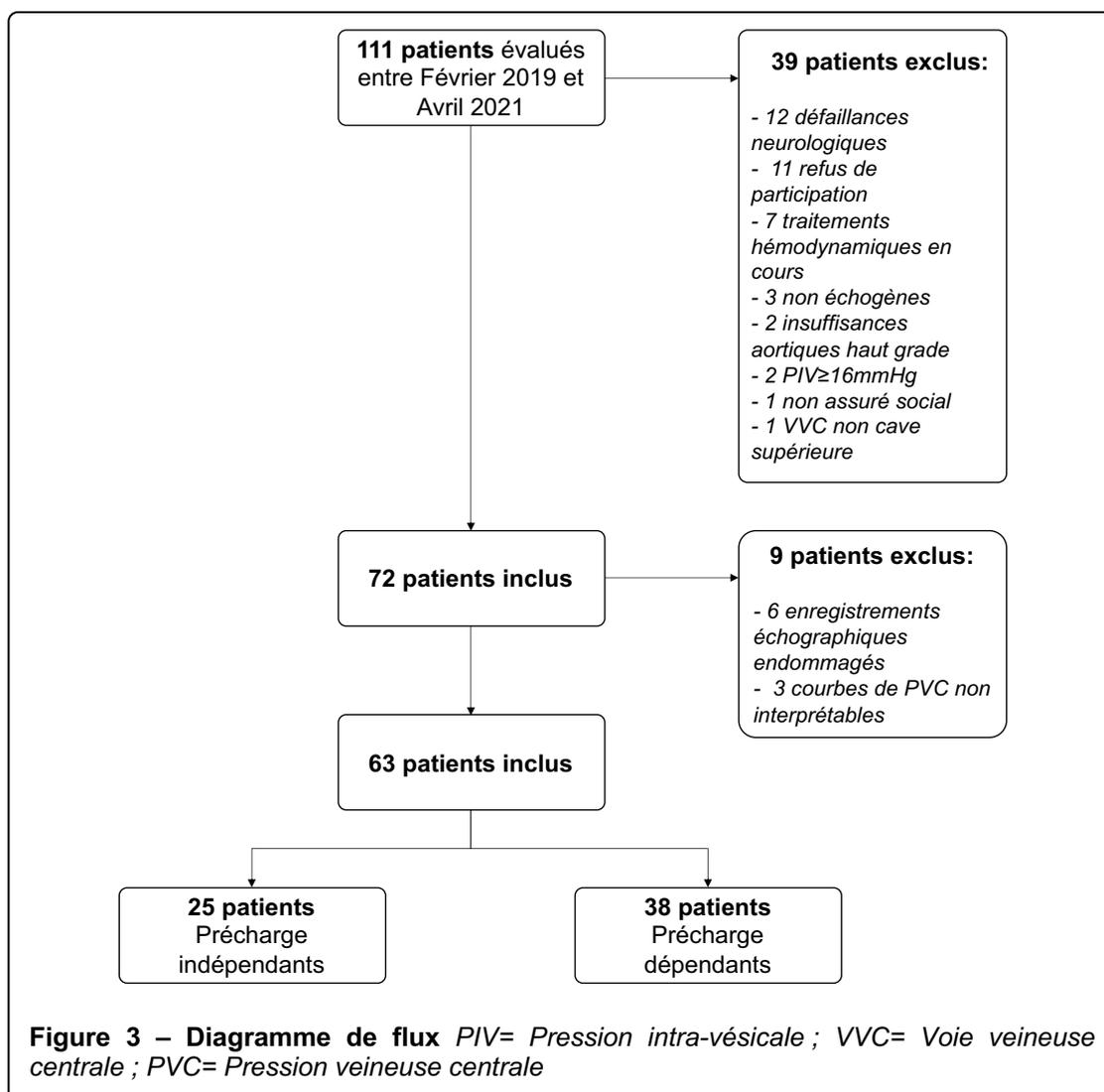
La relation entre l'intensité des efforts respiratoires et les paramètres VPVC en respiration standardisée a été mesurée par le coefficient de corrélation de Spearman pour l'ensemble des individus, puis séparément au sein des patients précharge dépendants et au sein des patients précharge indépendants

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS 9.4. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

IV. Résultats

A. Caractéristiques de la population étudiée

Parmi les 111 patients évalués et présentant les critères d'inclusion, 39 étaient exclus, dont 12 patients pour défaillance neurologique, même légère (confusion, agitation, somnolence), incompatible avec la réalisation optimale de la manœuvre d'inspiration standardisée. Les exclusions secondaires concernaient 9 patients supplémentaires et résultaient de problèmes techniques en lien soit avec l'enregistrement écho-cardiographique, soit avec l'enregistrement continu de la PVC (mauvaise échelle, artéfacts de mesure). Au final, 63 patients ont pu être inclus, dont 39,7% de précharge indépendants (25 patients) et 60,3% de précharge dépendants (38 patients) **Figure 3**.



Dans la population globale, on comptait 36 hommes (57,1%) parmi des patients âgés en moyenne de 59,3 ans (± 15.5). Parmi les patients inclus, 14 patients (22,2%) étaient admis pour motif chirurgical dans le pôle de médecine intensive – réanimation, dont aucune chirurgie thoracique ou abdominale. Les patients admis pour motifs chirurgicaux sont plus représentés dans le groupe des patients précharges indépendants que chez les patients précharge dépendants, avec respectivement 9 patients (36%) et 5 patients (13,2%), $p= 0,03$. Le détail des antécédents chirurgicaux est précisé en **Annexe 7**.

Les patients inclus présentaient un IGS II moyen à 26,7 (± 10 ,) et un SOFA médian à 2 [0 ;4], sans différence statistique significative entre les deux groupes.

Les caractéristiques globales des patients en fonction de la précharge dépendance sont décrites **Tableau 3** : les patients en arythmie supra-ventriculaire représentaient 10 patients soit 15,9% des inclusions.

	Précharge indépendants (n=25)	Précharge dépendants (n=38)	P value
Caractéristiques			
Homme, n (%)	16 (64,0)	20 (52,6)	0,38
Age, années	56,8 ± 17,0	60,9 ± 14,4	0,30
Durée d'hospitalisation ¹ , jours	5,0 [2,0 ; 10,0]	6,0 [4,0 ; 11,0]	0,49
Antécédents médicaux			
IMC (kg/m ²)	27,5 [24,8 ; 37,4]	24,9 [22,9 ; 30,5]	0,06
Hypertension artérielle, n (%)	12 (48,0)	17 (44,7)	0,80
Insuffisance cardiaque gauche, n (%)	3 (12,0)	4 (10,5)	0,86
Insuffisance cardiaque droite, n (%)	4 (16,0)	1 (2,6)	0,06
BPCO, n (%)	7 (28,0)	5 (13,2)	0,15
Hypertension pulmonaire, n (%)	3 (12,0)	2 (5,3)	0,34
Embolie Pulmonaire, n (%)	0 (0,0)	4 (10,5)	0,10
AOMI, n (%)	3 (12,0)	5 (13,2)	0,89
Arythmie supra-ventriculaire, n (%)	5 (20,0)	5 (13,2)	0,47
Scores pronostiques			
IGS II	28,0 ± 11,9	25,8 ± 9,1	0,41
SOFA	3,0 [0,0 ; 5,0]	2,0 [0,0 ; 4,0]	0,56
Charlson Comorbidity Index	4,0 [1,0 ; 6,0]	3,0 [2,0 ; 5,0]	0,80

Tableau 3 – Caractéristiques générales des patients selon la précharge dépendance.
IMC = Indice de Masse Corporelle ; BPCO= broncho-pneumopathie chronique obstructive ; AOMI = Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; IGS II = Index de Gravité Simplifié II ; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment. Les variables quantitatives sont représentées en nombre d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe). Les variables qualitatives sont représentées en médiane [25^{ème} interquartile ; 75^{ème} interquartile] ou en moyenne ± écart type, selon la distribution.
¹ Durée d'hospitalisation au moment de l'inclusion

B. Caractéristiques hémodynamiques

Au moment de l'inclusion, 32 patients (49,2%) présentaient au moins un signe clinique attribuable à une défaillance hémodynamique (tachycardie, oligurie, marbrure, hypotension artérielle) et 6 patients (9,5%) nécessitaient un traitement par noradrénaline, à la posologie maximale de 0,7 µg/kg/min, détaillés dans le **Tableau 4**. Aucun patient ne bénéficiait de perfusion continue d'isuprénaline, dobutamine ou adrénaline.

	Précharge indépendants (n=25)	Précharge dépendants (n=38)	P value
Marbrures, n (%)	2 (8,0)	4 (10,5)	0,74
Tachycardie, n (%)	8 (32,0)	10 (26,3)	0,63
Hypotension, n (%)	2 (8,0)	1 (2,6)	0,34
Oligurie, n (%)	5 (20,0)	4 (10,5)	0,30
Noradrénaline (µg/kg/min)	0,0 [0,0 ; 0,0]	0,0 [0,0 ; 0,0]	0,42

Tableau 4 – Signes cliniques de défaillance hémodynamique selon la précharge dépendance. Tachycardie= Fréquence cardiaque >100bpm. Hypotension= PAS<90mmHg ou <40% PAS habituelle ; Oligurie= Diurèse <0,5ml/kg/h pendant >6h. PAS= pression artérielle systolique. Les variables quantitatives sont représentées en nombre d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe). Les variables qualitatives sont représentées en médiane [25^{ème}interquartile ; 75^{ème} interquartile] ou en moyenne ± écart type, selon la distribution.

Les constantes hémodynamiques usuelles sont décrites dans le **Tableau 5**. La PVC à 0° était significativement plus élevée chez les patients précharge indépendants que chez les patients précharge dépendants (respectivement 11,21 ± 1,0 vs 6,05 ± 0,6 ; p<0,0001).

		Précharge dépendant	Précharge indépendant	P value
PAS	<i>Demi-assis 45°</i>	125,5 [108,0 ; 138,0]	129,0 [115,0 ; 143,0]	0,57
	<i>Per-LJP</i>	126,5 [108,0 ; 142,5]	128,0 [113,0 ; 141,0]	0,78
PAD	<i>Demi-assis 45°</i>	68,0 [60,0 ; 76,0]	61,0 [60,0 ; 79,0]	0,63
	<i>Per-LJP</i>	65,5 [59,5 ; 71,0]	60,5 [54,5 ; 74,0]	0,52
PAM	<i>Demi-assis 45°</i>	86,5 [75,0 ; 94,0]	83,0 [73,0 ; 93,0]	0,48
	<i>Per-LJP</i>	82,5 [73,0 ; 93,5]	81,0 [73,0 ; 88,0]	0,62
FC	<i>Demi-assis 45°</i>	88,0 [79,0 ; 94,0]	88,5 [75,5 ; 98,5]	0,70
	<i>Per-LJP</i>	89,0 [78,0 ; 95,0]	85,5 [76,0 ; 97,0]	0,72
PVC	<i>Demi-assis 45°</i>	5,5 [3,0 ; 8,0]	13,0 [6,0 ; 15,0]	<0,05
	<i>Per-LJP</i>	9,5 [4,5 ; 13,0]	15,0 [14,0 ; 20,0]	<0,0001
ITVAo	<i>Demi-assis 45°</i>	18,6 [15,8 ; 21,5]	13,0 [18,9 ; 24,0]	<0,05
	<i>Per-LJP</i>	21,4 [18,7 ; 25,5]	22,3 [18,4 ; 25,6]	0,96
FEVG	<i>Demi-assis 45°</i>	60 [60 ; 60]	60 [55 ; 60]	0,10

Tableau 5 – Paramètres hémodynamiques à 45° et pendant le LJP selon la précharge dépendance. LJP= Lever de jambes passif ; PAS= Pression artérielle systolique (mmHg) ; PAD= Pression artérielle diastolique (mmHg) ; PAM = Pression artérielle moyenne (mmHg) ; FC= Fréquence cardiaque (battement par minute) ; PVC= Pression veineuse centrale (mmHg) ; ITVAo= intégrale temps-vitesse du flux aortique (cm) ; FEVG= Fraction d'éjection ventriculaire gauche (%). Les données sont exprimées en médiane [25^{ème}interquartile ; 75^{ème} interquartile].

L'augmentation de l'ITVAo suite au LJP est plus importante chez les patients précharge dépendants que chez les patients précharge indépendants (respectivement en médiane 15,2% [12,5 ; 21,3] vs 2,4% [0,7 ; 5,3] ; $p < 0,0001$). La comparaison des différents marqueurs dynamiques de PVC explorés est détaillée dans le **Tableau 6**.

	Précharge indépendant (n=25)	Précharge dépendant (n=38)	<i>P value</i>
Cycle respiratoire non standardisé			
VPVC _{acv-ns} (mmHg)	-4,1 [-5,4 ; -2,8]	-4,9 [-7,5 ; -3,1]	0,15
VPVC _{xy-ns} (mmHg)	-5,7 [-8,4 ; -4,0]	-6,6 [-9,1 ; -4,3]	0,41
VPVC _{acv-ns-normalisé} (%)	-40 [-60 ; -30]	-90 [-130 ; -50]	<0,05
VPVC _{xy-ns-normalisé} (%)	-50 [-120 ; -40]	-110 [-170 ; -70]	<0,05
Δ PVC _{ratio-ns} (%)	120 [100 ; 190]	140 [110 ; 180]	0,42
Cycle respiratoire standardisé			
VPVC _{acv-St} (mmHg)	-3,6 [-10,6 ; -1,6]	-9,7 [-13,9 ; -6,2]	<0,05
VPVC _{xy-St} (mmHg)	-8,6 [-15,9 ; -3,4]	-11,8 [-17,3 ; -9,1]	<0,05
VPVC _{acv-St-normalisé} (%)	-50 [-130 ; -20]	-180 [-300 ; -100]	<0,05
VPVC _{xy-St-normalisé} (%)	-100 [-190 ; -40]	-220 [-350 ; -140]	<0,05
Δ PVC _{ratio-ns} (%)	140 [100 ; 270]	180 [130 ; 220]	0,18

Tableau 6 – Comparaison des marqueurs dynamiques de PVC en fonction de la précharge dépendance. La signification des marqueurs est donnée Tableau 2. Les données sont exprimées en médiane [25^{ème}interquartile ; 75^{ème} interquartile].

En respiration non standardisée, la VPVC était significativement plus élevée chez les patients précharge dépendant par rapport aux patients précharges indépendants, uniquement après normalisation des variables à la PVC_{moyenne}. L'ensemble des variables de VPVC obtenues avec une manœuvre d'inspiration standardisée était statistiquement plus basse chez les patients précharge dépendants que chez les patients précharges indépendants, normalisées ou non à la PVC_{moyenne}.

Le Δ PVC_{ratio} et les VPVC en ventilation non standardisées ne permettait pas de mettre en évidence de différence entre les 2 groupes, les capacités discriminantes de ces tests n'ont donc pas été évaluées par la suite.

C. Caractéristiques respiratoires

On comptait 33 patients (52,4%) ne nécessitant pas d'oxygène. Les autres bénéficiaient d'oxygénothérapie aux lunettes nasales standard (24 patients (38,1%)) ou d'oxygénothérapie nasale à haut débit (6 patients (9,5%)), sans différence statistiquement significative de répartition au sein des deux groupes. Le détail de la répartition d'oxygénothérapie entre les deux groupes de patients et l'ensemble des caractéristiques respiratoires est présenté dans le **Tableau 7**. La pression buccale en inspiration standardisée descendaient en dessous de -3mmH₂O dans les deux groupes. Dans la population globale, la pression globale est à -7,15 [-12,03 ; -3,4] au décours d'une manœuvre standardisée d'inspiration.

	Précharge indépendants (n=25)	Précharge dépendants (n=38)	P value
Pas d'oxygénothérapie, n (%)	14 (56,0)	19 (50,0)	0,65
Oxygène lunettes nasales, n (%)	10 (40,0)	14 (36,8)	0,80
ONHD, n (%)	1 (4,0)	5 (13,2)	0,23
FR à 45°	23,0 [18,0 ; 26,0]	21,0 [18,5 ; 24,5]	0,45
FR en LJP	20,5 [18,0 ; 24,0]	23,5 [17,5 ; 27,0]	0,54
Pression buccale en inspiration standardisée	-7,6 [-11,8 ; -3,7]	-7,6 [-13,1 ; -4,3]	0,91

Tableau 7 – Oxygénothérapie selon la précharge dépendance. ONHD = Oxygénothérapie nasale à haut débit; FR= Fréquence respiratoire ; LJP= Lever de jambes passif. PB = Pression buccale (mmH₂O) Les résultats sont exprimées en médiane [25^{ème}interquartile ; 75^{ème} interquartile] ou n (%).

D. Capacités prédictives de la précharge dépendance des différents paramètres de VPVC

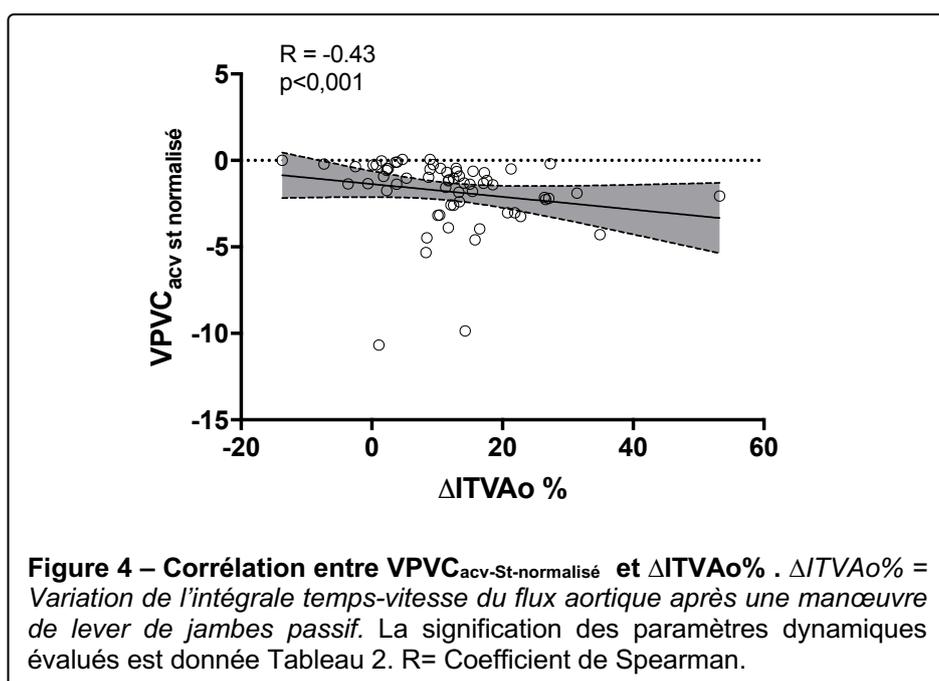
La précision et le caractère discriminant des différentes variables de VPVC sont décrites dans le **Tableau 8**. Les aires sous la courbe ROC étaient faiblement augmentée par la manœuvre d'inspiration standardisée, ainsi que par la normalisation à la PVC_{moyenne}, mais de façon non statistiquement significative. Les différentes courbes ROC, comparées entre elles, sont jointes en **Annexe 8**.

Le test obtenant la meilleure aire sous la courbe ROC était $VPVC_{acv-St-normalisé}$. Chez les patients réalisant une manœuvre d'inspiration standardisée, après normalisation à la $PVC_{moyenne}$, une $VPVC_{acv}$ inférieure à -62,9% prédisait la précharge dépendance avec une Sensibilité de 89% et une Spécificité de 60%, ce qui correspondait à une Valeur Prédicte Négative (VPN) à 78,9% et une Valeur Prédicte Positive (VPP) à 77,3%, soit 4 faux négatifs et 10 faux positifs, étiquetés précharge dépendants à tort.

Paramètres dynamiques	Seuil optimal	Sensibilité %	Spécificité %	AUC ROC	VPP %	VPN %
$VPVC_{acv-ns-normalisé}$ (%)	-65	68	80	0,73 [0,6 ; 0,86]	83,9	62,5
$VPVC_{xy-ns-normalisé}$ (%)	-57	89	52	0,67 [0,52 ; 0,81]	73,9	76,5
$VPVC_{acv-St}$ (mmHg)	-4,67	89	56	0,72 [0,58 ; 0,86]	75,6	77,8
$VPVC_{xy-St}$ (mmHg)	-7,94	87	48	0,65 [0,5 ; 0,8]	71,7	70,6
$VPVC_{acv-St-normalisé}$ (%)	-63	89	60	0,77 [0,63 ; 0,90]	77,2	78,9
$VPVC_{xy-St-normalisé}$ (%)	-114	84	56	0,73 [0,59 ; 0,87]	74,4	70,0

Tableau 8 – Caractéristiques des tests diagnostiques évalués : Seuil optimal, sensibilité, spécificité et aire sous la courbe ROC ; VPP et VPN. AUC ROC= Area Under the Curve of Receiving-Operating Characteristic curve. VPP= Valeur prédictive positive ; VPN= Valeur prédictive négative. La signification des paramètres dynamiques évalués est donnée Tableau 2. Les aires sous la courbe sont exprimées avec [intervalle de confiance à 95%].

La comparaison de différentes courbes ROC est présentée en **Annexe 8**. Il existait une corrélation linéaire entre la variation de l'ITVAo après LJP et $VPVC_{acv-st-normalisé}$ (**Figure 4**).



E. Optimisation des seuils diagnostiques

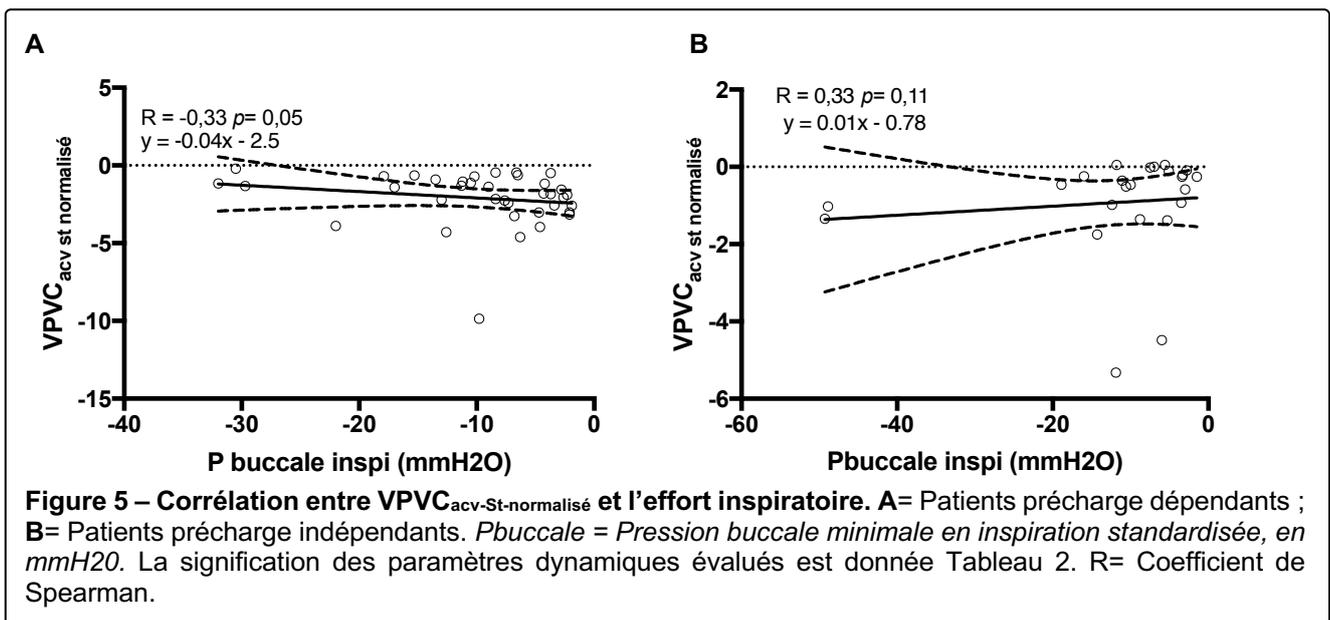
Les seuils ont été optimisés pour chaque test ayant une capacité prédictive significative afin d'obtenir soit une sensibilité optimisée (90%), soit une spécificité optimisée (90%) **Tableau 9**.

Paramètres dynamiques	Seuil pour Sensibilité > 90%	Spécificité Associée (%)	Seuil pour Spécificité > 90%	Sensibilité Associée (%)
VPVC _{acv-ns-normalisé} (%)	-33	28	-160	21
VPVC _{xy-ns-normalisé} (%)	-43	40	-230	15,7
VPVC _{acv-St} (mmHg)	-3,85	52	-21,35	10,5
VPVC _{xy-St} (mmHg)	-4,52	36	-22,47	15,8
VPVC _{acv-St-normalisé} (%)	-49	52	-460	52,6
VPVC _{xy-St-normalisé} (%)	-64	36	-475	13,2

Tableau 9 – Seuils de VPVC déterminés pour une Sensibilité ou une Spécificité à 90% (n=63): La signification des paramètres dynamiques évalués est donnée Tableau 2.

F. Corrélation de VPVC à l'intensité de l'effort inspiratoire

On ne retrouve pas de corrélation entre VPVC_{acv-st-normalisé} et l'intensité de la dépression intrabuccale dans la population générale, avec un coefficient de corrélation à 0,09 [-0,34 ; 0,17]. Chez les patients précharge dépendants, la corrélation entre VPVC_{acv-st-normalisé} et la PB est statistiquement significative, avec $p=0,05$ (**Figure 5**). Elle est meilleure que chez les patients précharge indépendants (-0,33 vs 0,33).



V. Discussion

Cette étude est la première à s'intéresser à la capacité de prédiction de la précharge dépendance par l'analyse des variations respiratoires de la PVC sur une large population avec une volonté de standardisation de l'effort inspiratoire en ventilation spontanée. Nous retrouvons que plusieurs paramètres de VPVC prédisent de façon significative la précharge dépendance. Parmi ces paramètres, $VPVC_{acv-St-normalisé}$ possède la meilleure capacité de prédiction de la précharge dépendance avec une AUC à 0,77 [0,63 ; 0,90]. Il permet, avec un seuil à -62,9%, de déterminer la précharge dépendance avec une Sensibilité à 89% et une Spécificité à 60%, soit une VPN à 78,9% et une VPP à 77,3%. La précision de VPVC pour prédire la précharge dépendance est améliorée de façon non statistiquement significative par les manœuvres d'inspiration standardisée et par la normalisation à la $PVC_{moyenne}$. Il existe une corrélation significative entre $VPVC_{acv-St-normalisé}$ et la $\Delta ITVAO$, reflet de la précharge dépendance. On retrouve également une corrélation significative entre $VPVC_{acv-St-normalisé}$ et la PB chez les patients précharge dépendants, qui n'est pas retrouvé chez les patients précharge indépendants.

L'utilisation de la PVC dynamique, sous l'influence des interactions cardio-pulmonaires, a déjà été étudiée. En ventilation mécanique, sur une cohorte de 30 patients, l'équipe de Westphal *et al* retrouvait de très bonnes capacités prédictives de la VPVC, avec une aire sous la courbe ROC de 0,9 quant à la précharge dépendance (40). L'équipe de Cherpanath *et al*. retrouvait également une excellente capacité prédictive de VPVC, chez 22 patients sous ventilation mécanique contrôlée (41). Toutefois, dans cette situation de ventilation contrôlée, l'analyse de VPVC n'apporte pas de bénéfice par rapport à l'utilisation de la variation respiratoire de pression pulsée, qui est déjà largement validée et répandue (11).

En ventilation spontanée, des modèles expérimentaux chez le chien (42,43), puis chez l'homme avec des volontaires sains euvolemiques (44), ont déjà constaté que l'inspiration générerait une diminution de PVC. La baisse de PVC comme témoin de la précharge dépendance a été évaluée chez des patients en ventilation mécanique avec des mouvements respiratoires spontanés, sur de petites cohortes hétérogènes de patient (21,22). A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à la capacité prédictive de VPVC quant à la précharge dépendance en ventilation spontanée non mécanique. D'autres marqueurs dynamiques, évalués chez le patient en ventilation spontanée, ne font pas mieux que VPVC. La mesure de ΔPP chez le patient en ventilation spontanée, avec une aire sous la courbe ROC à $0,75 \pm 0,06$ pour un seuil de ΔPP à 12%. L'approche de la « zone grise » semble être une stratégie adaptée pour utiliser ces marqueurs dynamiques malgré leur manque de précision (45,46). Pour $VPVC_{acv-st-normalisé}$, la zone grise se situe entre -460% (Spécificité >90%) et -49% (Sensibilité >90%) et comprend 68,3% des patients évalués. La précision de VPVC est améliorée par l'approche de la « zone grise » mais réduit les possibilités d'application. Cette stratégie pourrait s'envisager en association avec d'autres tests dynamiques.

L'analyse de VPVC repose sur l'application des concepts physiologiques développés par O. Franck et E. Starling (**Annexe 1**) et sur la compréhension des interactions cardio-pulmonaires. Sur cœur perfusé isolé, la PVC est utilisée comme marqueur de précharge cardiaque, déterminé par l'interaction entre le retour veineux et la fonction cardiaque (4,47,48). In vivo, la PVC est également soumise à la pression intra-thoracique. La PVC ou pression intraluminale (P_{iL}), correspond à la pression empêchant les parois de se collaber. Elle est mesurée relativement à la pression atmosphérique, dans la veine cave supérieure (VCS). La VCS est soumise à la pression régnant dans la cage thoracique ou pression

extraluminale (P_{EL}). La P_{EL} est négative en ventilation spontanée et tend à étirer les parois de l'OD et de la VCS. La résultante de ces deux pressions est la pression transmurale (PTM) de la VCS, selon l'équation : $PTM = P_{IL} - P_{EL}$. Au décours d'une inspiration en ventilation spontanée, la pression intra-thoracique (P_{EL}) chute brutalement avec une intensité dépendante de l'effort inspiratoire. Cette inspiration entraîne une augmentation de la PTM par baisse inspiratoire de la P_{EL} . Or, pour une compliance constante, toute augmentation de pression s'accompagne d'une augmentation de volume, donc d'étirement des fibres myocardiques, à condition que l'on se situe dans la partie ascendante de la courbe de Franck-Starling. En revanche, si on se situe dans la partie plate de la courbe de Franck-Starling, l'inspiration génère toujours une négativation de la pression intra-thoracique, mais la POD n'est plus mesurée dans un système élastique, car ayant atteint leur tension maximale et contenue par le péricarde. Il n'y a plus de transmission transmurale de pression comme décrite ci-dessus, et la PVC (P_{IL}) ne diminue pas. Cette proposition d'explication physiopathologique détaillée dans l'**Annexe 9**, est cohérente avec la mise en évidence d'une corrélation entre la PB et VPVC uniquement chez les patients précharge dépendants. Elle permet également d'expliquer la collapsibilité ou non de la VCI en inspiration, selon la précharge dépendance.

L'analyse a posteriori des erreurs du test VPVC nous permet de tester ce modèle. Le détail des faux positifs, en **Annexe 10**, identifie principalement deux situations. D'abord, au sein des faux positifs, il semble y avoir une diminution d'autant plus grande de la PVC en inspiration que la baisse de pression intra-thoracique est importante et que le $\Delta ITVAo$ est proche du seuil discriminant. La modélisation proposée apporte des réponses à ce comportement de VPVC constatés chez ces faux positifs. La VCS n'est pas entourée de péricarde et ses parois sont donc plus élastiques que celles de l'OD. On peut donc comprendre que la PVC, notamment si l'extrémité du cathéter veineux central est haut situé

dans VCS, risque de rester sensible aux variations inspiratoires, malgré la précharge indépendante.

On identifie ensuite un faux positif au comportement très différent. Ce dernier présente une VPVC élevée, concomitante d'une dilatation de la VCI en inspiration standardisée. Une contraction diaphragmatique importante pourrait réduire le diamètre du hiatus tendineux au travers duquel passe la veine cave inférieure avant d'atteindre l'OD. La « sténose diaphragmatique » produite constituerait un obstacle à l'écoulement du sang, et donc une chute de pression dans l'OD, transmise à la PVC en inspiration. Cette hypothèse est appuyée par les constatations échographiques, à savoir une dilatation de la veine cave inférieure, en faveur d'une stase veineuse en amont de l'OD. Une telle description avait déjà été faite par l'équipe de Nakhjavan *et al.* (49), qui alors attribué ce phénomène à un retentissement de l'emphysème pulmonaire et de la surdistension de la cage thoracique, limitant la course diaphragmatique déjà en position basse et focalisant la contraction du diaphragme sur le hiatus tendineux par lequel passe la VCI. On peut noter que ce phénomène ne semble pas spécifique aux patients précharge indépendant, puisqu'un autre patient, aux antécédents de BPCO et cette fois ci précharge dépendant, présentait également une augmentation inspiratoire du diamètre de VCI. Cet évènement, rare, est cependant pourvoyeur de faux positifs dont les déterminants sont encore mal compris.

Il semble nécessaire de développer des marqueurs dynamiques prédictifs de la précharge dépendance, utilisable en VS. Le test de référence d'évaluation de la précharge-dépendance en VS est l'évaluation de la variation du VES secondaire à un remplissage vasculaire par un soluté, irréversible (50,51) ou par auto-remplissage par la technique du LJP (52) avec évaluation de l'évolution du VES. L'étude VPVC étant conduite dans un objectif de preuve de concept, nous avons choisi la réalisation d'une technique de LJP comme Gold

Standard de l'évaluation de l'état de précharge-dépendance afin de simplifier les possibilités d'inclusion. L'évaluation des variations du VES secondaires à un auto-remplissage par LJP nécessite une réalisation rigoureuse, par la mesure échocardiographique du VES ou par thermodilution transpulmonaire au cours du LJP, ainsi qu'un lit adapté (34). Elle a l'avantage d'être réversible. Plusieurs études ont démontré sa validité chez les patients en VS (29,53), le LJP étant défini comme un gold standard en recherche clinique (54). Bien que défini comme un gold standard la technique du LJP demeure néanmoins peu réalisée en pratique courante du fait des contraintes liées à la mesure. Alors que le LJP est mesurable et interprétable avant plus de 90% des RV envisagés, il n'est utilisé que dans 13% des cas (10)

Si elle améliore la compréhension physiopathologique du comportement de la PVC en ventilation spontanée, cette étude comporte de nombreuses limites. La procédure d'inclusion expose à différentes erreurs pré-analytiques. Le tracé correspondant à la pressions buccale détectent bien les variations, mais le traitement du signal ne permettait pas de conclure sur les valeurs absolues. De plus, le système d'enregistrement du signal ne comprend pas de tracé électrocardiographique. Cette lacune limite la reproductibilité des mesures de PVC et génère probablement des erreurs analytiques.

Ensuite, 63 patients ont pu être inclus sur les 68 prévus initialement, en plus d'un déséquilibre d'effectif entre les deux groupes, non attendu, qui réduit probablement la puissance statistique de nos tests. La prévalence augmentée de patient précharge dépendants pourrait être secondaires aux critères d'inclusion, qui impliquent que le patient a dépassé la phase d'optimisation de la réanimation de l'insuffisance circulatoire aiguë, telle que décrite par JL. Vincent(55), retrouvant un état hémodynamique plus physiologique. La validité externe de l'étude VPVC pourrait être limitée par la population étudiée. La gravité des patients est faible avec un IGS II moyen à $26,7 \pm 10,3$ et un score SOFA médian à 2. Dans

plus de la moitié des cas, les patients ne présentent aucun signe de défaillance hémodynamique, ce qui pourrait modifier les capacités prédictives des tests évalués. La durée nécessaire pour une inclusion dépassant régulièrement 60 minutes, il convenait raisonnablement de n'inclure que des patients dont les thérapeutiques sont stabilisées, pour ne pas générer de modification hémodynamiques per-procédure. Cette durée de procédure est en partie liée à la mise en place du monitoring dédié à l'étude et aux mesures échographiques, non nécessaires pour la mesure isolée de VPVC, qui reste donc compatible avec l'analyse de patients en insuffisance circulatoire aiguë. Nous avons également mis en évidence que 10,8% des patients ne pouvaient pas être inclus en lien avec une défaillance neurologique rendant difficile la réalisation d'une manœuvre standardisée d'inspiration. Les résultats de ce travail montrent toutefois que l'impact de la manœuvre d'inspiration standardisée sur la capacité prédictive du test est limité.

VI. Conclusion et perspectives

Les résultats de ce travail montrent que VPVC, et notamment $VPVC_{acv-st-normalisé}$ prédit la précharge dépendance de façon significative. Cependant, sa capacité prédictive reste modérée. Cette étude retrouve une corrélation significative entre $\Delta ITVAo$ et VPVC. On identifie une corrélation significative entre $VPVC_{acv-st-normalisé}$ et la PB, uniquement chez les patients précharge dépendant, ce qui est cohérent avec le rationnel physiologique proposé. On ne retrouve pas d'impact significatif de la réalisation d'une manœuvre d'inspiration standardisée dans notre population.

Il existe de nombreuses perspectives d'amélioration du test VPVC. Tout d'abord, pour améliorer les capacités prédictives de VPVC, il serait intéressant de comparer les résultats de VPVC aux mêmes mesures répétées pendant le LJP et d'étudier si cette manœuvre réduit

le nombre de faux positifs. Ces enregistrements, déjà effectués sur la majorité des patients inclus, validerait le caractère dynamique de VPVC. D'autre part, en réduisant la durée du protocole d'inclusion, on pourrait envisager d'évaluer VPVC sur une population sélectionnée de patient en insuffisance circulatoire aiguë, améliorant potentiellement la précision de notre test.

D'autre part, l'ajout d'un monitoring électrocardiographique améliorerait la reproductibilité de mesure du test, renforcerait le rationnel physiopathologique en permettant par exemple le relevé de PVC en fin de diastole auriculaire pour s'approcher au mieux de l'évaluation de la précharge cardiaque. L'électrocardiogramme faciliterait l'automatisation de la mesure de PVC, indispensable pour envisager l'utilisation de VPVC en pratique clinique.

La force de précision de VPVC est limitée. L'approche de la « zone grise » ne répondant que pour un tiers des patients, il serait intéressant d'évaluer une combinaison de tests dynamiques. L'association de plusieurs indices de VPVC ou d'un indice de VPVC à un autre marqueur dynamique de précharge dépendance telle que cVCI pourrait être évaluée. La mise en place d'un algorithme, incluant en première intention l'analyse de cVCI, qui semble plus précise, mais n'est pas mesurable chez 20% des patients (25), puis VPVC en cas de non-échogénicité, réduirait probablement le risque de remplissage vasculaire excessif.

Enfin, la manœuvre d'inspiration standardisée ne semble pas avoir d'impact sur la précision du test VPVC, à l'inverse des constatations faites avec la cVCI (39). A l'inverse, pour VPVC, des efforts inspiratoires trop intenses pourraient être pourvoyeurs de faux positifs. L'augmentation de l'effectif des patients inclus permettrait d'améliorer la puissance

statistique afin de confirmer ou non l'intérêt de cette manœuvre sur les capacités prédictives de VPVC.

VII. Bibliographie

1. Sakr Y, Vincent J-L, Schuerholz T, Filipescu D, Romain A, Hjelmqvist H, et al. Early-versus late-onset shock in European intensive care units. *Shock*. déc 2007;28(6):636-43.
2. Rivers E, Bryant N, Suzanne H, Julie R, Alexandria M, Bernhard K, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;10.
3. Vincent JL, 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.
4. Guyton AC, Jones CE. Central venous pressure: Physiological significance and clinical implications. *Am Heart J*. oct 1973;86(4):431-7.
5. Michard F, Teboul J-L. Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients. *Chest*. juin 2002;121(6):2000-8.
6. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Koffis 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.
7. Payen D, de Pont A-CJM, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent J-L. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*. 2008;12(3):R74.
8. Starling EH. The Linacre Lecture on the Law of the Heart Given at Cambridge, 1915. *Nature*. mars 1918;101(2525):43-43.
9. Coopersmith CM, De Backer D, Coopersmith CM, Ishqah L. The surviving sepsis campaign: fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients. *Intensive Care Med Exp*. déc 2021;9(1):10.
10. 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.
11. 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.

12. 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.* déc 2018;8(1):79.

13. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients: *Crit Care Med.* févr 1984;12(2):107-12.

14. 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.

15. Michard F, Chemla D, Teboul J-L. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care.* déc 2015;19(1):144.

16. Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care.* déc 2017;21(1):147.

17. Ganz W, Donoso R, Marcus HS, Forrester JS, Swan HJC. A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol.* avr 1971;27(4):392-6.

18. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? *Curr Opin Crit Care.* oct 2015;21(5):369-75.

19. Shabetai R, Fowler NO, Guntheroth WG. The hemodynamics of cardiac tamponade and constrictive pericarditis. *Am J Cardiol.* nov 1970;26(5):480-9.

20. Coma-Canella I, Lopez-Sendon J, Gonzalez LN, Ferrufino O. Subacute left ventricular free wall rupture following acute myocardial infarction: Bedside hemodynamics, differential diagnosis, and treatment. *Am Heart J.* août 1983;106(2):278-84.

21. Magder S, Lagonidis D, Erice F. The use of respiratory variations in right atrial pressure to predict the cardiac output response to PEEP. *J Crit Care.* sept 2001;16(3):108-14.

22. Magder S, Lagonidis D. Effectiveness of albumin versus normal saline as a test of volume responsiveness in post-cardiac surgery patients. *J Crit Care.* déc 1999;14(4):164-71.

23. Jardin F, Vieillard-Baron A. Ultrasonographic examination of the venae cavae. *Intensive Care Med.* févr 2006;32(2):203-6.

24. Caplan M, Durand A, Bortolotti P, Colling D, Goutay J, Duburcq T, et al. Measurement site of inferior vena cava diameter affects the accuracy with which fluid responsiveness can be predicted in spontaneously breathing patients: a post hoc analysis of two prospective

cohorts. *Ann Intensive Care*. déc 2020;10(1):168.

25. 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*. mars 2017;45(3):e290-7.

26. Vårtun Å, Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. Maternal Functional Hemodynamics in the Second Half of Pregnancy: A Longitudinal Study. Crispi-Brillas F, éditeur. *PLOS ONE*. 10 août 2015;10(8):e0135300.

27. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, Lorne E, Hijazi M, Zogheib E, et al. The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med*. sept 2010;38(9):1824-9.

28. Malbrain MLNG, Reuter DA. Assessing fluid responsiveness with the passive leg raising maneuver in patients with increased intra-abdominal pressure: Be aware that not all blood returns!*: *Crit Care Med*. sept 2010;38(9):1912-5.

29. 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.

30. 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.

31. Expert Round Table on Echocardiography in ICU. International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. *Intensive Care Med*. mai 2014;40(5):654-66.

32. 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*. déc 2019;23(1):116.

33. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015;19(1):18.

34. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*. janv 2009;35(1):85.

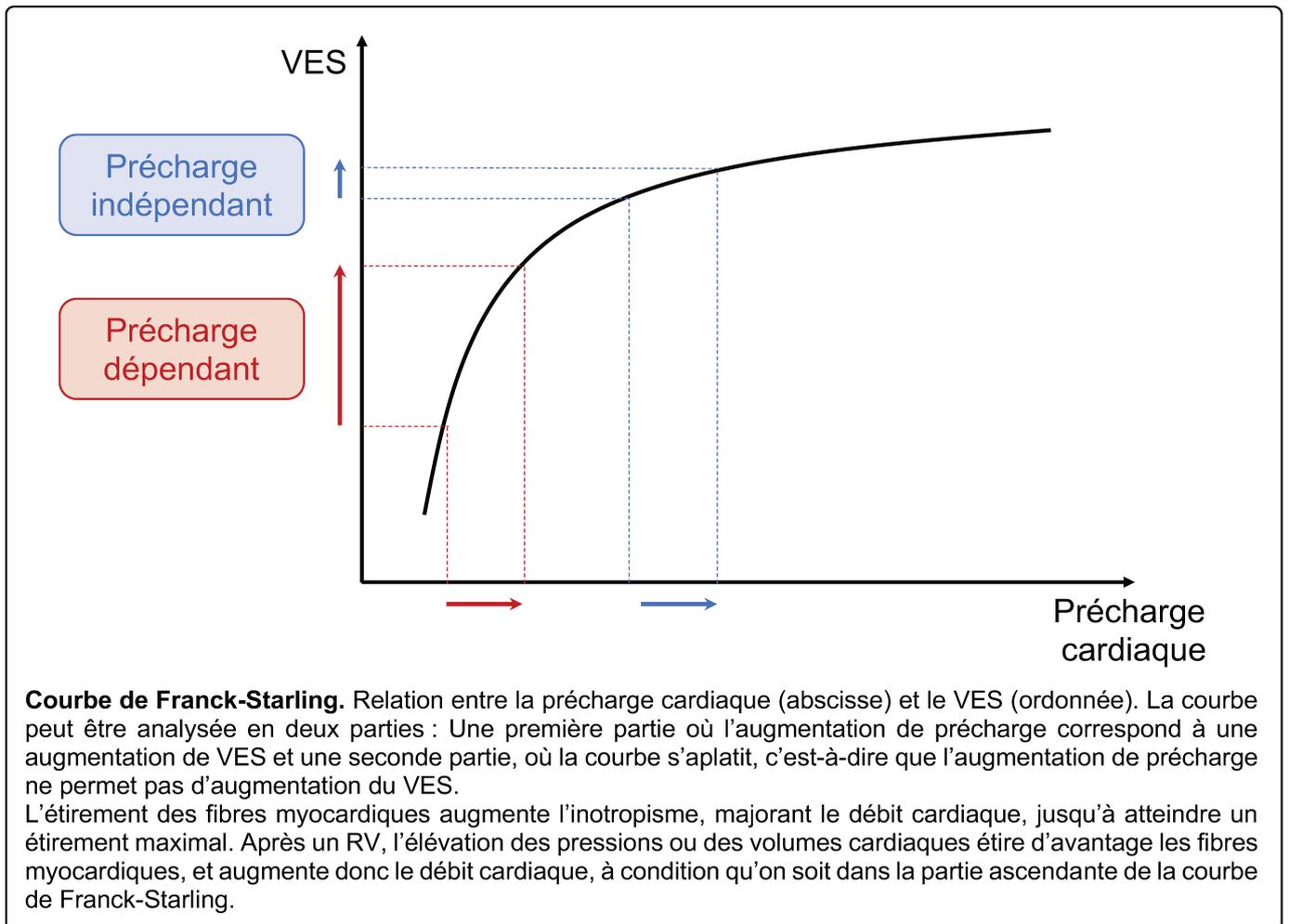
35. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill*: *Crit Care Med*. mai 2006;34(5):1402-7.

36. Song YG, Byun JH, Hwang SY, Kim CW, Shim SG. Use of vertebral body units to locate the cavoatrial junction for optimum central venous catheter tip positioning. *Br J Anaesth.* août 2015;115(2):252-7.
37. Seth R, Magner P, Matzinger F, Walraven C. How far is the sternal angle from the mid-right atrium? *J Gen Intern Med.* nov 2002;17(11):861-5.
38. Magder S. Right Atrial Pressure in the Critically Ill. *Chest.* avr 2017;151(4):908-16.
39. Bortolotti P, Colling D, Preau S. Inferior Vena Cava Respiratory Variations: A Useful Tool at Bedside to Guide Fluid Therapy in Spontaneously Breathing Patients. *Shock.* févr 2018;49(2):235-6.
40. Westphal GA, Silva E, Caldeira Filho M, Roman Gonçalves AR, Poli-de-Figueiredo LF. Variation in amplitude of central venous pressure curve induced by respiration is a useful tool to reveal fluid responsiveness in postcardiac surgery patients. *Shock.* août 2006;26(2):140-5.
41. Cherpanath TGV, Geerts BF, Maas JJ, de Wilde RBP, Groeneveld AB, Jansen JR. Ventilator-induced central venous pressure variation can predict fluid responsiveness in post-operative cardiac surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* nov 2016;60(10):1395-403.
42. Schrijen F, Ehrlich W, Permutt S. Cardiovascular changes in conscious dogs during spontaneous deep breaths. *Pflügers Arch Eur J Physiol.* 1975;355(3):205-15.
43. Brecher GA, Hubay CA. Pulmonary Blood Flow and Venous Return During Spontaneous Respiration. *Circ Res.* mars 1955;3(2):210-4.
44. Barbieri R, Triedman JK, Saul JP. Heart rate control and mechanical cardiopulmonary coupling to assess central volume: a systems analysis. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 1 nov 2002;283(5):R1210-20.
45. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, with the collaboration of AzuRea Group, et al. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care.* déc 2014;18(6):587.
46. Cannesson M, Goarin JP, Tavernier B. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness. *Perioper Med.* :11.
47. Magder S. Bench-to-bedside review: An approach to hemodynamic monitoring - Guyton at the bedside. *Crit Care.* 2012;16(5):236.
48. Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. *Crit Care.* 2015;19(1):55.

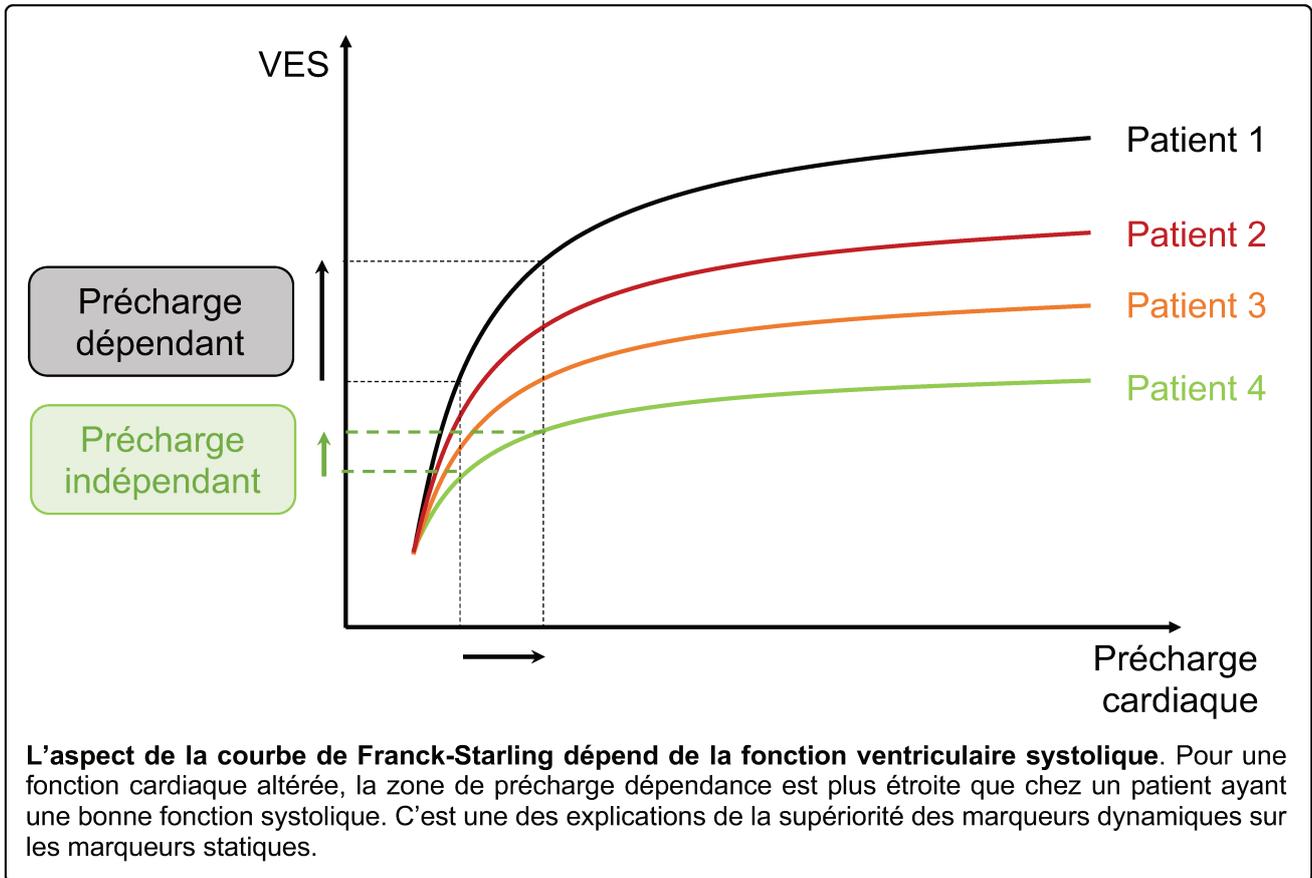
49. Nakhjavan FK, Palmer WH, McGregor M. Influence of Respiration on Venous Return in Pulmonary Emphysema. *Circulation*. 1966;9.
50. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management: International Consensus Conference, Paris, France, 27–28 April 2006. *Intensive Care Med*. avr 2007;33(4):575-90.
51. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited: *Crit Care Med*. mai 2006;34(5):1333-7.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. Vincent J-L. Fluid management in the critically ill. *Kidney Int*. juill 2019;96(1):52-7.

VIII. Annexes

Annexe 1



Annexe 2



Annexe 3



**Les variations respiratoires de la pression veineuse centrale
comme facteur prédictif de la précharge-dépendance cardiaque en
ventilation spontanée standardisée**

Etude VPVC

Réf. Promoteur : 2017_60

CAHIER D'OBSERVATION (CRF)

Numéro d'inclusion : |__|__|

Initiales Patient : |__|-|__|

(1^{ère} Lettre du Nom de jeune fille - 1^{ère} Lettre du Prénom)

Investigateur principal :

Dr Sébastien PREAU
Pôle de réanimation – service des urgences
respiratoires et réanimation médicale
CHRU de Lille - Hôpital Roger Salengro
Tel: 03.20.44.44.95
Mail : sebastien.preau@chru-lille.fr

Promoteur :

CHRU de Lille
Direction de la Recherche en Santé
2, Avenue Oscar Lambret
59037 Lille Cedex
Tél : 03 20 44 69 59

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|_|

CONSIGNES SUR LE REMPLISSAGE DU CAHIER D'OBSERVATION ELECTRONIQUE

- Attribuer un numéro au patient en respectant la chronologie :
 - Numéro de patient : numéro chronologique

- Pour les initiales du sujet écrire : 1^{ère} Lettre du Nom de jeune fille - 1^{ère} Lettre du Prénom

- Le dossier source comportera les documents permettant de vérifier toutes les données inscrites dans le cahier d'observation.

- En cas de sortie d'essai, merci de remplir la partie : Sortie d'essai.

RAPPEL : *Pour Tout Evènement Indésirable*

Attention

Tout évènement indésirable grave liés aux procédures de l'étude survenant pendant la durée de l'étude doit faire l'objet d'une déclaration sur formulaire standardisé.

L'Investigateur a l'obligation d'informer le Promoteur dans les 24 heures de tout évènement indésirable grave :

Décès, hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, invalidité ou incapacité durable.

Conduite à tenir :

Prendre contact avec le promoteur

Tel. : 03 20 44 41 45 (messagerie vocale en dehors des horaires ouvrables).

Fax : 03 20 44 57 11

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

DATE DE LA VISITE

Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Heure : |_|_|-|_|_|

SIGNATURE DU CONSENTEMENT

Date d'obtention du consentement : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

L'investigateur dispose des formulaires de consentement suivants :

- Un consentement tripliqué destiné au patient que celui-ci peut signer au moment de la consultation avec le médecin investigateur.

Le consentement tripliqué sera daté et signé par le patient et le médecin investigateur, un exemplaire sera remis au patient, un exemplaire sera conservé par le centre investigateur et un exemplaire reviendra au promoteur.

Date de signature du patient	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Date de signature du médecin investigateur	_ _ - _ _ - _ _ _ _

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

CRITERES D'INCLUSION <i>Si un seul « non » est coché, Le patient sera exclue de l'étude</i>	Oui	Non
Unité d'hospitalisation : <ul style="list-style-type: none">• Déchocage médical• Surveillance continue• Réanimation	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Age ≥ 18 ans	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patient assuré social	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ventilation spontanée sans assistance ventilatoire, sans trachéotomie, sans intubation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cathéter veineux central dans le territoire cave supérieur avec contrôle radiographique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sonde vésicale compatible avec la mesure d'une pression intravésicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Recueil du consentement éclairé après information au patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VERIFICATION DES CRITERES D'INCLUSION

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

4/

4/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

CRITERES DE NON INCLUSION <i>Si un seul « oui » est coché, la patient sera exclue de l'étude</i>	Oui	Non
Refus du patient de participer à l'étude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incapacité légale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Intolérance probable des manœuvres respiratoires liées au terrain</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée de repos 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque congestive symptomatique (dyspnée, orthopnée, œdèmes des membres, turgescence jugulaire, crépitant bilatéraux à l'auscultation) 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LJP contre indiqué : hypertension intracrânienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Réponse hémodynamique à une manœuvre de LJP non évaluable</u>		
<ul style="list-style-type: none"> • Anéchogénicité transthoracique 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance aortique de haut grade 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension intra-abdominale : PIV ≥ 16 mmHg 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Amputation d'un membre inférieur 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

5/

5/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

Nécessité d'un traitement hémodynamique urgent (< 90 min) selon le clinicien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------

Le sujet peut-il être inclus ?

Oui

Non

Si non, compléter les parties : « Sortie d'essai » et « Fin de l'observation »

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

6/

6/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

DONNEES PATIENT

Date de naissance du patient: |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|
Sexe : |_|

Âge : |_|_| ans

Données anthropomorphiques du patient

Taille	_ _ _ cm
Poids	_ _ _ kg

Antécédents médicaux

Diagnostic/Maladie/Anomalie/Allergie	Oui	Non
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque gauche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insuffisance cardiaque droite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bronchopathie chronique obstructive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypertension artérielle pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Embolie pulmonaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arythmie supra ventriculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

7/

7/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

Autres	
--------	--

Antécédents chirurgicaux

Chirurgie	Type de Chirurgie	Date
Chirurgie artérielle		_ _ - _ _ - _ _ _ _
Chirurgie cardiaque		_ _ - _ _ - _ _ _ _
Chirurgie abdominale		_ _ - _ _ - _ _ _ _
Autres chirurgies		_ _ - _ _ - _ _ _ _

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

8/

8/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

EXAMEN CLINIQUE DU PATIENT

Motif d'admission	Oui	Non
Médical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chirurgical	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre		
Nombre de journée d'hospitalisation le jour de la mesure		

Signes cliniques d'hypoperfusion	Oui	Non
Marbrures/cyanose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oligurie < 0,5 ml/kg/h sur > 1h	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypotension artérielle (PAS<90 mmHg ou diminution 40% base)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tachycardie > 100 bpm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

9/

9/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

AUCUN EXAMEN BIOLOGIQUE NE DOIT ETRE REALISE SPECIFIQUEMENT POUR L'ETUDE EN COURS.

<u>SCORE DE GRAVITE IGS2 (42) :</u> <i>https://www.srlf.org/scores-utiles-reanimation/score-igs-ii/</i>	_ _ _
<u>CHARLSON COMORBIDITY INDEX (41) :</u> <i>http://www.rdplf.org/calculateurs/pages/charlson/charlson.html</i>	_ _ _
<u>SOFA score (43) :</u> <i>https://www.srlf.org/scores-utiles-reanimation/score-sofa/</i>	_ _ _

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

10/

10/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

PARAMETRES HEMODYNAMIQUES

	Avant LJP	Après LJP
PAS (mm Hg)	_ _ _	_ _ _
PAD (mm Hg)	_ _ _	_ _ _
PAM (mm Hg)	_ _ _	_ _ _
PVC (mmHg)	_ _ _	_ _ _
PIV (cmH2O)	_ _ _	_ _ _
Fréquence cardiaque (BPM)	_ _ _	_ _ _
Fréquence respiratoire (CPM)	_ _ _	_ _ _

Noradrénaline (mg/h)	_ _ _	_ _ _
----------------------	-------	-------

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

11/

11/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

Dobutamine ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$)	_ _ _	_ _ _
Adrénaline (mg/h)	_ _ _	_ _ _
Isoprénaline (mg/h)	_ _ _	_ _ _
ITV sous-aortique (cm)	_ _ _	_ _ _
Diamètre de la chambre de chasse ventriculaire gauche (cm)	_ _ _	
FEVG (%)	_ _ _	

PVC expiratoire-ns (mmHg)	_ _ _
PVC inspiratoire-ns (mmHg)	_ _ _

PVC expiratoire-st (mmHg)	_ _ _
PVC inspiratoire-st (mmHg)	_ _ _
Pression buccale en ventilation spontanée <u>standardisée</u> (mm H2O)	MAX : _ _ _ _ MIN : _ _ _ _

Date et heure de fin du protocole : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Heure : |_|_|-|_|_|

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

12/

12/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

Durée totale du protocole (minutes) : |_|_|_|

VPVC
15

CRF Version 1 du 23/05/2018

13/

13/15

Initiales patient : |_|_|-|_|_|

N° inclusion : |_|_|-|_|_|_|

« Les variations respiratoires de la pression veineuse centrale comme facteur prédictif de la précharge-dépendance cardiaque en ventilation spontanée standardisée »

Promoteur : CHRU de Lille

N° promoteur de l'étude : 2017_60

FORMULAIRE DE NOTIFICATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

A faxer à la Cellule Vigilance de la Fédération de Recherche Clinique au 03 20 44 57 11

Notification initiale ou Suivi d'événement n° _____

1- Identification du patient :

Initiale nom : |_|_| Initiale prénom : |_|_| Numéro de patient : |_|_|-|_|_|_|

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Date d'inclusion : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

2- Description de l'événement indésirable :

Intensité de l'événement (cochez une seule réponse) :

1. Légère 2. Modérée 3. Sévère 4. Mise en jeu du pronostic vital 5. Décès

Début de l'événement

Durée si inférieure à 24 h

Fin de l'événement

en cours

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
J J M M A A A A

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
h h mn mn

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
J J M M A A A A

3- Antécédents pertinents :

4- Critère de gravité :

Décès

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

Mise en jeu du pronostic vital

du |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Invalidité ou incapacité

au |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| ou en cours

Anomalie congénitale

Evénement considéré comme grave par l'investigateur

5- Mesures prises :

• Concernant les actes pratiqués spécifiques à l'étude (cochez une seule réponse) :

Pas de changement

Arrêt temporaire en raison de l'événement

Date d'arrêt : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Arrêt définitif en raison de l'événement

Date d'arrêt : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Autre (précisez)

• Concernant l'événement indésirable grave :

Mise en place d'un traitement correcteur ? Oui Non

Si **Oui**, le(s)quel(s) :

• Examens complémentaires ? Oui Non

Si **Oui**, précisez la nature et le résultat :

6- Relation causale :

Cet événement peut-il être raisonnablement associé aux actes pratiqués spécifiques à l'étude ?

Oui précisez

Non

Si nécessaire, sélectionnez une autre explication :

Maladie traitée

Maladie associée

Traitement(s) concomitant(s) – Précisez le(s)quel(s)

Autre cause connue ou suspectée - Précisez

7- Evolution en date du |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (cochez une seule réponse)

Guérison sans séquelles

Guérison avec séquelles : Précisez :

Décès Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Précisez la cause du décès :

Inconnue

En cours

8- Commentaires :

Nom de l'investigateur : Date de ce rapport : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Signature de l'investigateur :

VPVC

CRF Version 1 du 23/05/2018

14/15

Initiales patient : |_|-|_|

N° inclusion : |_|-|_|_|

SORTIE D'ESSAI

Le patient est-il sorti prématurément de l'essai : Oui Non

Date de sortie prématurée d'essai : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

<p>Raisons :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Evènement indésirable<input type="checkbox"/> Retrait du consentement<input type="checkbox"/> Perdue de vue<input type="checkbox"/> Violation/Déviaton au protocole<input type="checkbox"/> Décision médicale<input type="checkbox"/> Décès, date : _ _ - _ _ - _ _ _ _ <ul style="list-style-type: none">▪ Décès en rapport avec l'étude : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <p>Cause(s) du décès :</p> <p><input type="checkbox"/> Autre, préciser :</p>

FIN DE L'OBSERVATION

L'inclusion a-t-il été complétée avec succès : Oui Non

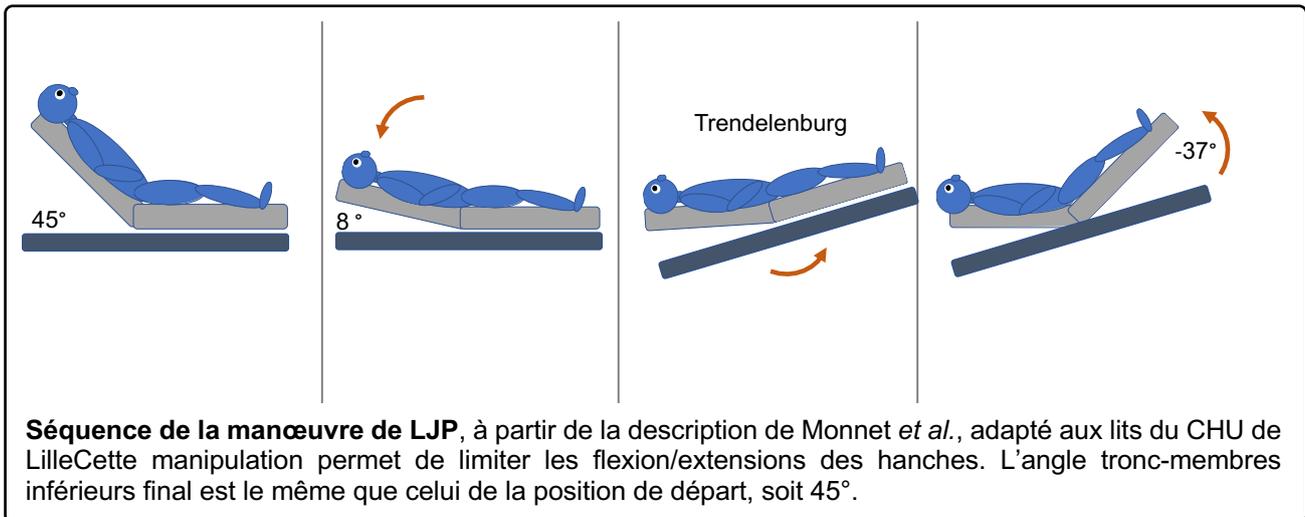
Je certifie que les données reportées dans le présent cahier d'observation sont complètes et exactes.

Nom de l'investigateur :

Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|_|_|

Signature de l'investigateur :

Annexe 4 Manœuvre de Lever de Jambe Passif



Les lits électriques de médecine intensive réanimation (Enterprise 9000X, Arjo, Gothenburg, Suède) permettent de s'assurer de la position de référence, tronc à 45°. Pour permettre les amplitudes décrites ensuite, le niveau du lit est au préalable monté au maximum. Le tronc est ensuite abaissé à 8°, et le décline (Trendelenburg) est majoré au maximum des capacités du lit. Enfin, les membres inférieurs étaient surélevés au maximum (-37°) pour retrouver un axe tronc-membres inférieurs de 45° (angulation maximale).

Annexe 5

On assemblait un embout buccal issu du kit de rééducation respiratoire S183 (Teleflex Medical, Int'Air medical, Bourg-en-Bresse, France), à un filtre antibactérien/antiviral puis à un second filtre Barrierbac S (Medtronic, Dublin, Irlande) dont le filtre électro-statique interne était retiré afin de ne pas majorer inutilement les résistances à la respiration.

Le premier filtre était raccordé via une tubulure à un micromanomètre portable MP101 (0 à \pm 1000 mmH₂O) (KIMO instrument, Montpon, France). Le second filtre était raccordé via une tubulure à un capteur de pression, lui-même raccordé au moniteur.



Dispositif intra-buccal à usage unique pour monitoring de la PB, à partir du modèle utilisé initialement par Bortolotti *et al.*, augmenté pour l'enregistrement continu de la PB d'un capteur de pression branché au moniteur. Un filtre anti-bactérien/anti-viral sépare le KIMO du reste du dispositif à usage unique.

Annexe 6

Protocole de récupération et d'analyse des données de PVC

Ce protocole décrit la procédure semi-automatique d'extraction des données de mesures vers un tableur regroupant les données de l'ensemble des patients.

Le protocole utilise un algorithme de manipulation et d'extraction des données programmé en Visual Basic (VB) sur un fichier Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

L'objectif de cet algorithme est de gérer :

- La mise en forme standardisée pour chaque patient des tableaux de données et des graphiques associés
- La conception de tableaux et graphiques plus lisible que les données brutes via une agrégation et un lissage des valeurs
- L'extraction semi-automatique des point mesurés
- L'exportation semi-automatique des mesures vers un tableau de compilation des données analysées

L'algorithme d'extraction utilise de façon concomitante les données brutes et des données lissées :

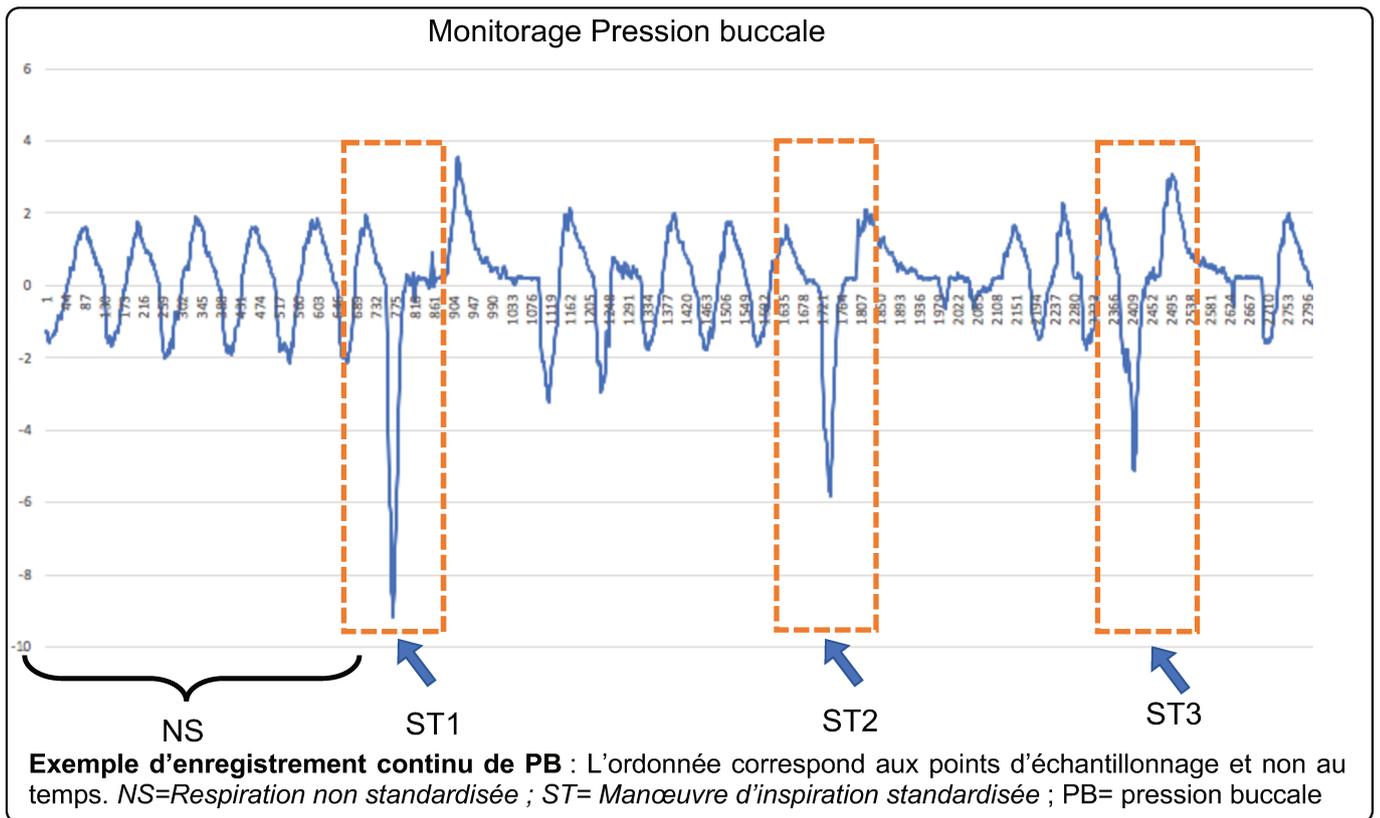
- Les données lissées (lot de données moyennées par échantillon de 50 millisecondes, soit 5 mesures) améliorent la manipulation et la lisibilité des données.
- L'analyse des données brutes est ainsi ciblée et facilitée, et les données définitives en sont extraites.

Protocole :

1. Ouverture du document Excel modèle et enregistrement d'une copie renommée avec le numéro anonymisé du patient
2. Ouverture du fichier correspondant obtenu à l'aide du logiciel d'acquisition utilisé, dans un logiciel compatible avec la lecture de fichiers textes (les fichiers «.dat » sont lisibles comme des « .txt »)
3. Importation des données du patient du système d'acquisition vers Excel
4. Mise en forme des données selon la méthode suivante :
 - Suppression des colonnes vides
 - Suppression des colonnes « temps » redondantes
 - Réorganisation des colonnes de temps, pléthysmographie (PLETH), PVC et PB selon le modèle suivant :

Colonne A	Colonne B	Colonne C	Colonne D
Temps	PLETH	PVC	PB

5. Lissage des données et exportation des données traitées sur un nouvel onglet afin de faciliter la lecture des courbes et tableaux, revenant à :
 - a. Regrouper des échantillons de données par groupe de 5 points, qui sont moyennés
 - b. Entraîne une réduction de la fréquence d'échantillonnage de 0.01s a 0.04s
6. Le nouvel onglet contient les données lissées ainsi qu'une courbe présentant la variation de la PB en fonction du temps. L'utilisateur peut ainsi indiquer une estimation du point de départ des cycles de respiration standardisés et non standardisés



7. L'algorithme copie :

- a. Un échantillon de 300 valeurs de PVC par cycle standardisé : L'échantillonnage débute 3 secondes avant le point de départ d'inspiration estimé par l'utilisateur, afin de relever l'expiration non standardisée précédant l'inspiration standardisée.
- b. Un échantillon de 150 valeurs de PVC par cycle non standardisé.

Chaque échantillon est copié dans un onglet différent, qui contient donc :

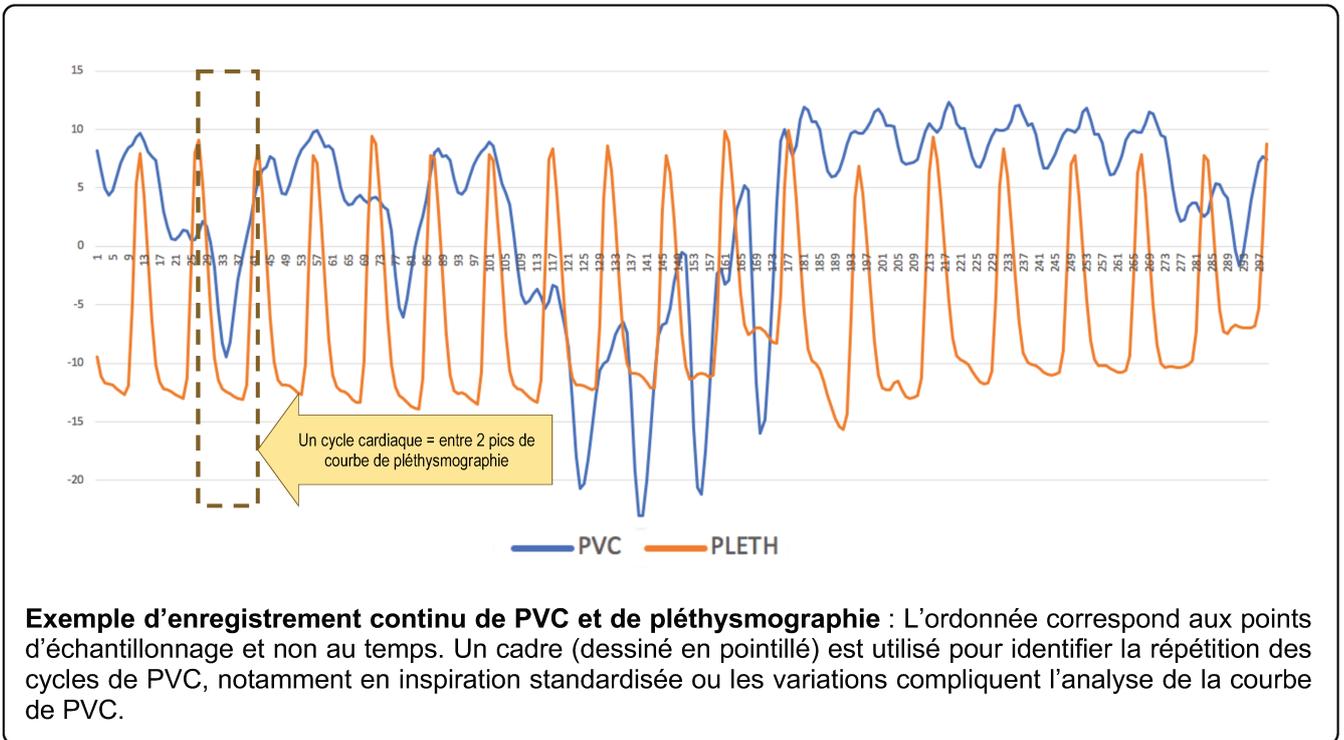
- Les données lissées correspondant aux cycles de respiration définis précédemment
- Un graphique comportant 2 courbes, représentant la variation de la courbe de pléthysmographie et de la PVC en fonction du temps
- Un graphique comportant 2 courbes, représentant la variation de la PB et la PVC en fonction du temps

8. Après que l'utilisateur a défini le point de départ de l'expiration et de l'inspiration ainsi que la fin du cycle respiratoire (fin de l'inspiration standardisée), l'algorithme scrute, ligne par ligne et de manière chronologique, les données sur la plage définie par l'utilisateur, à la recherche d'inversion de la variation. Il détecte ainsi l'emplacement des pics et des nadirs puis compare ces valeurs afin de définir le temps de référence du :
- Pic le plus haut en expiration ($PVC_{acv-expi}$)
 - Nadir le plus bas en inspiration ($PVC_{xy-inspi}$)
9. Les données extraites par l'algorithme sont reportées automatiquement sur un tableau comprenant :
- Le type de valeur extraite
 - Le temps de référence
 - Les valeurs lissées de chaque colonne associée au temps de référence (à titre informationnel et vérification de la cohérence des données)

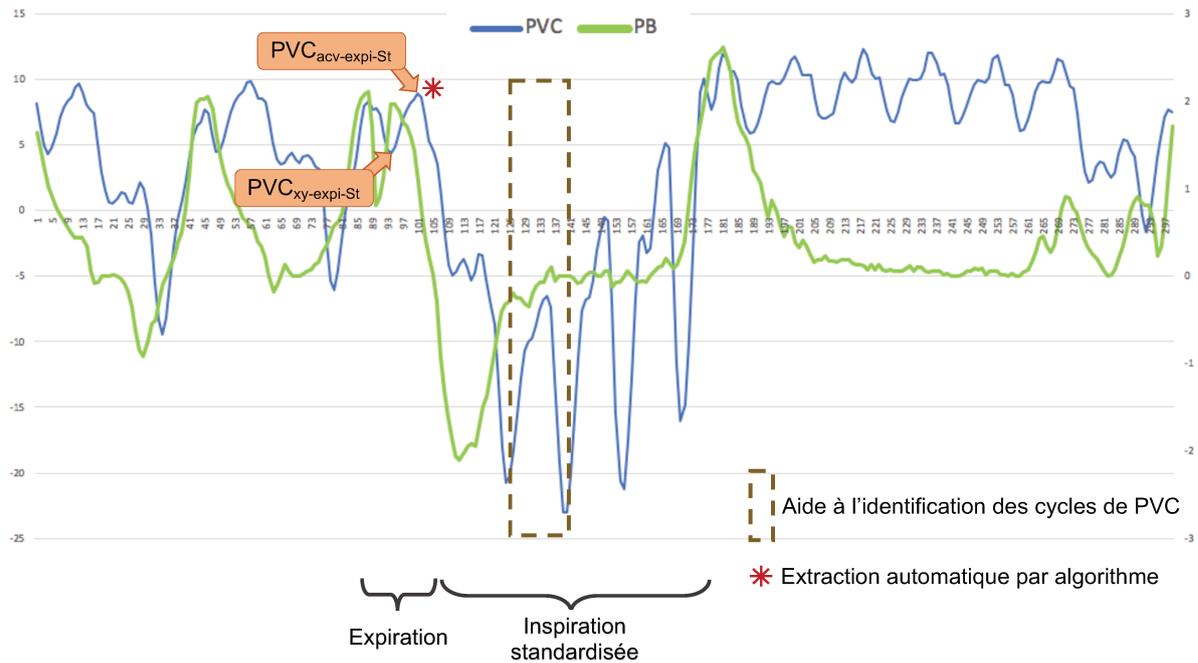
10. L'utilisateur complète le reste du tableau (recherche du temps de référence)

En standardisé :

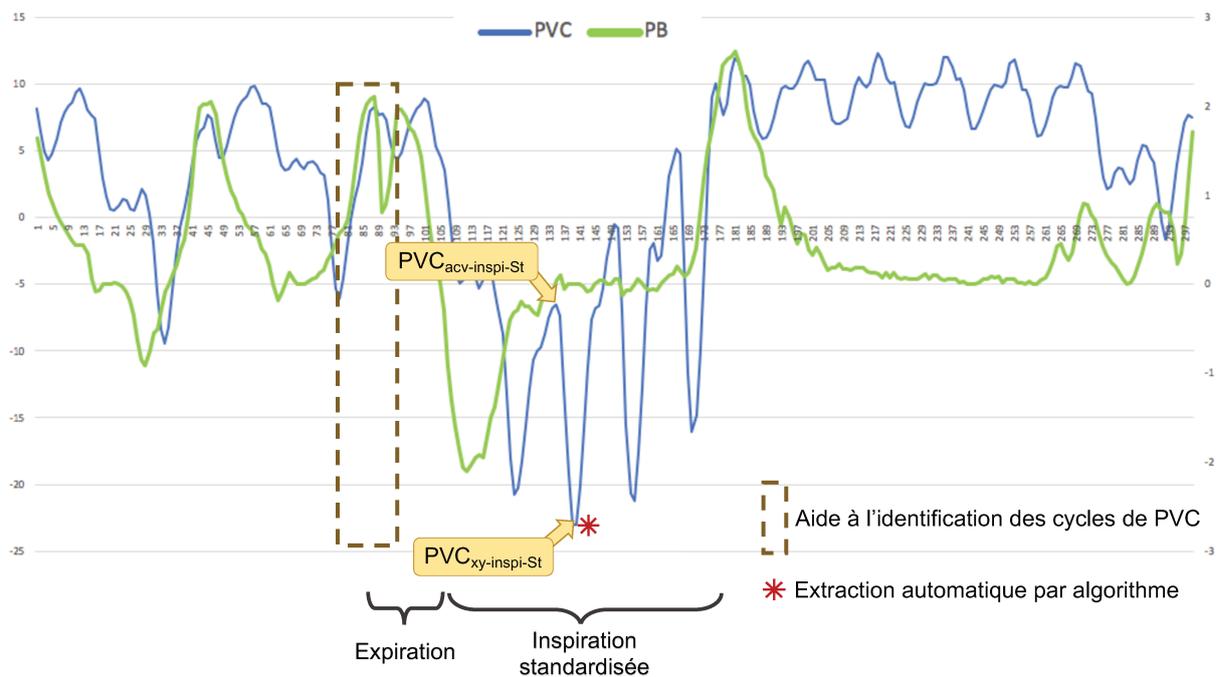
- Identification d'un cycle cardiaque, pour l'aide au repérage de la répétition des cycles de PVC



- Déplacement du « cadre » en aide au repérage des ondes de PVC et identification manuelle des points non extraits automatiquement :



Exemple d'enregistrement continu de PVC (bleu) et de PB (vert) lors d'une manœuvre d'inspiration standardisée: L'ordonnée correspond aux points d'échantillonnage et non au temps. Le pic ($PVC_{acv-expi-st}$) est facile à extraire de façon automatisée (*), mais $PVC_{xy-expi-st}$ est récupéré manuellement. Un cadre (en pointillé) est utilisé pour identifier la répétition des cycles de PVC.



Exemple d'enregistrement continu de PVC (bleu) et de PB (vert) lors d'une manœuvre d'inspiration standardisée : L'ordonnée correspond aux points d'échantillonnage et non au temps. Le nadir ($PVC_{xy-inspi-st}$) est facile à extraire de façon automatisée (*), mais $PVC_{acv-inspi-st}$ est récupéré manuellement. Un cadre (en pointillé) est utilisé pour identifier la répétition des cycles de PVC.

En non standardisé :

- Identification d'un cycle cardiaque, pour l'aide au repérage de la répétition des cycles de PVC
- Déplacement du « cadre » en aide au repérage des ondes de PVC et identification manuelle des points non extraits automatiquement
- On identifie ainsi un point d'échantillonnage ou un temps de référence permettant de récupérer ensuite la valeur exacte correspondante

11. L'algorithme utilise les données du tableau pour rechercher la valeur non lissée dans les données sources (brutes)

- Pour les pics : recherche de la valeur la plus haute dans une fourchette 0.05 secondes avant et après le temps de référence soit un échantillon de 10 valeurs
- Pour les nadirs : recherche la valeur la plus basse dans fourchette 0.05 secondes avant et après le temps de référence soit un échantillon de 10 valeurs

12. L'algorithme reporte de façon semi-automatique (avec contrôle de l'utilisateur) les valeurs mesurées dans un autre fichier Excel destiné à la compilation des données retenues

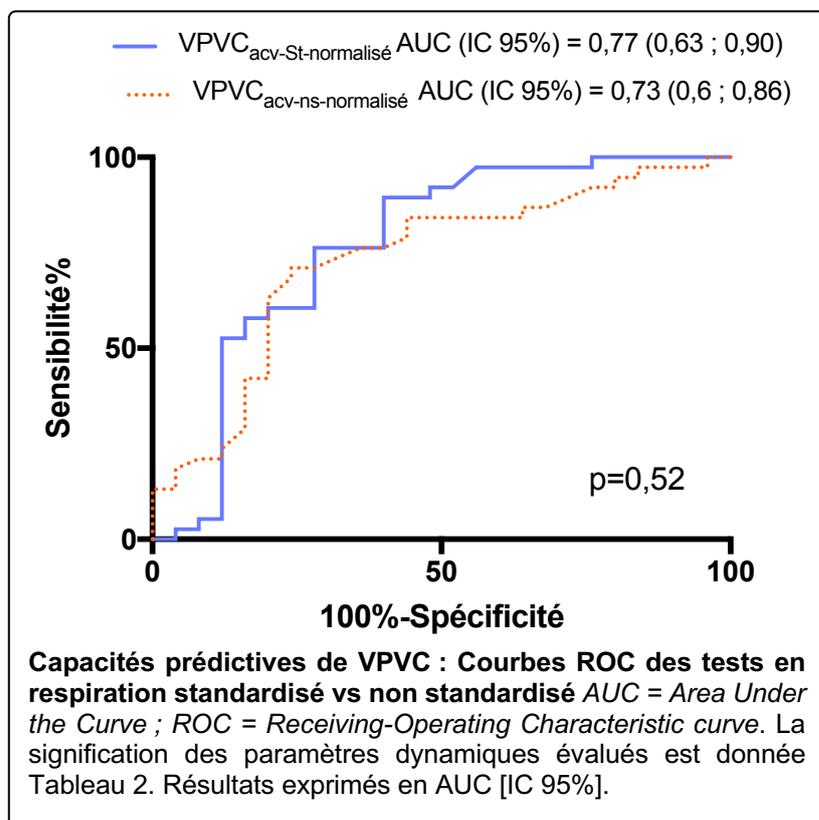
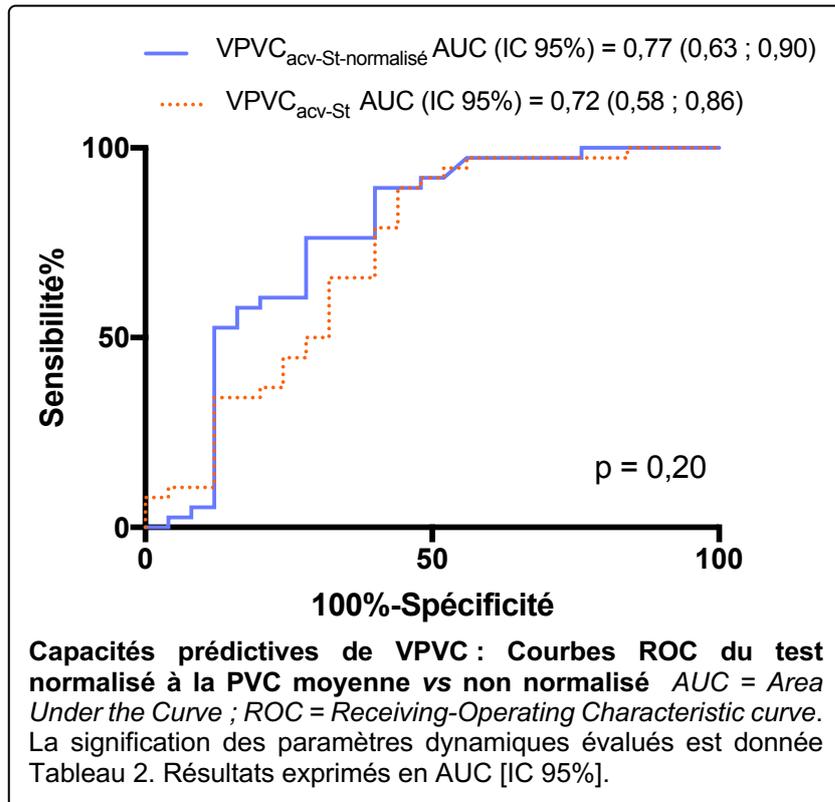
Annexe 7

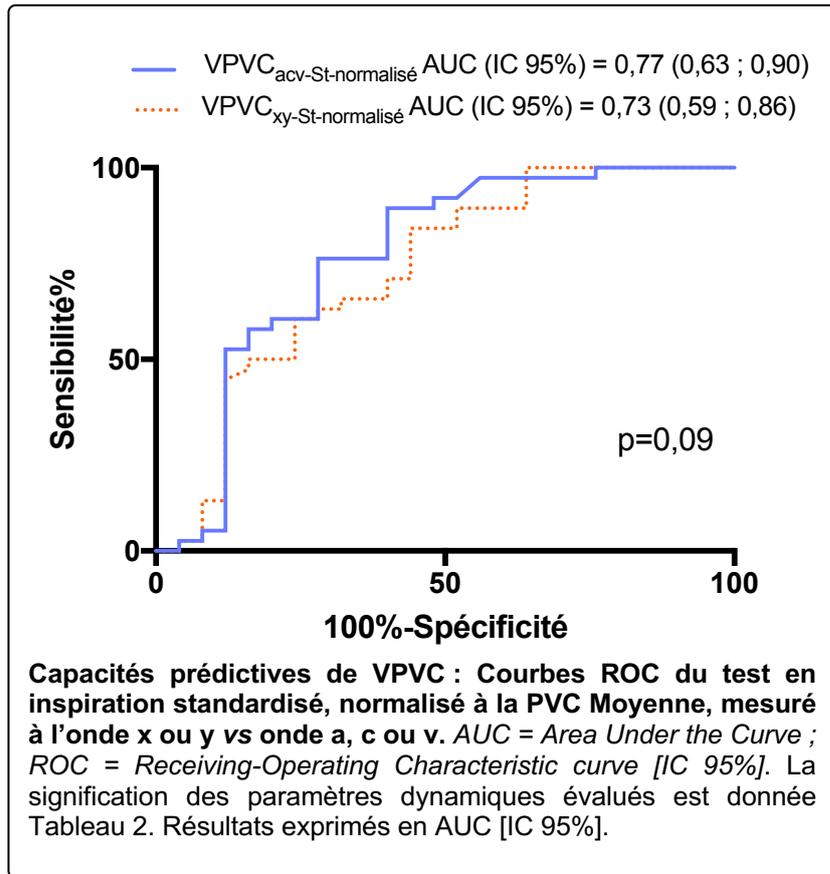
Détails des caractéristiques globales des patients

	Précharge indépendants (n=25)	Précharge dépendants (n=38)	P value
Antécédents chirurgicaux			
Chirurgie artérielle, n (%)	2 (8.0)	2 (5.3)	ns
Chirurgie viscérale, n (%)	10 (40.0)	16 (42.1)	ns
Chirurgie cardiaque, n (%)	2 (8.0)	2 (5.3)	ns
Chirurgie thoracique, n (%)	0 (0.0)	1 (2.6)	ns
Autre(s) chirurgie(s), n (%)	7 (28.0)	4 (10.5)	ns

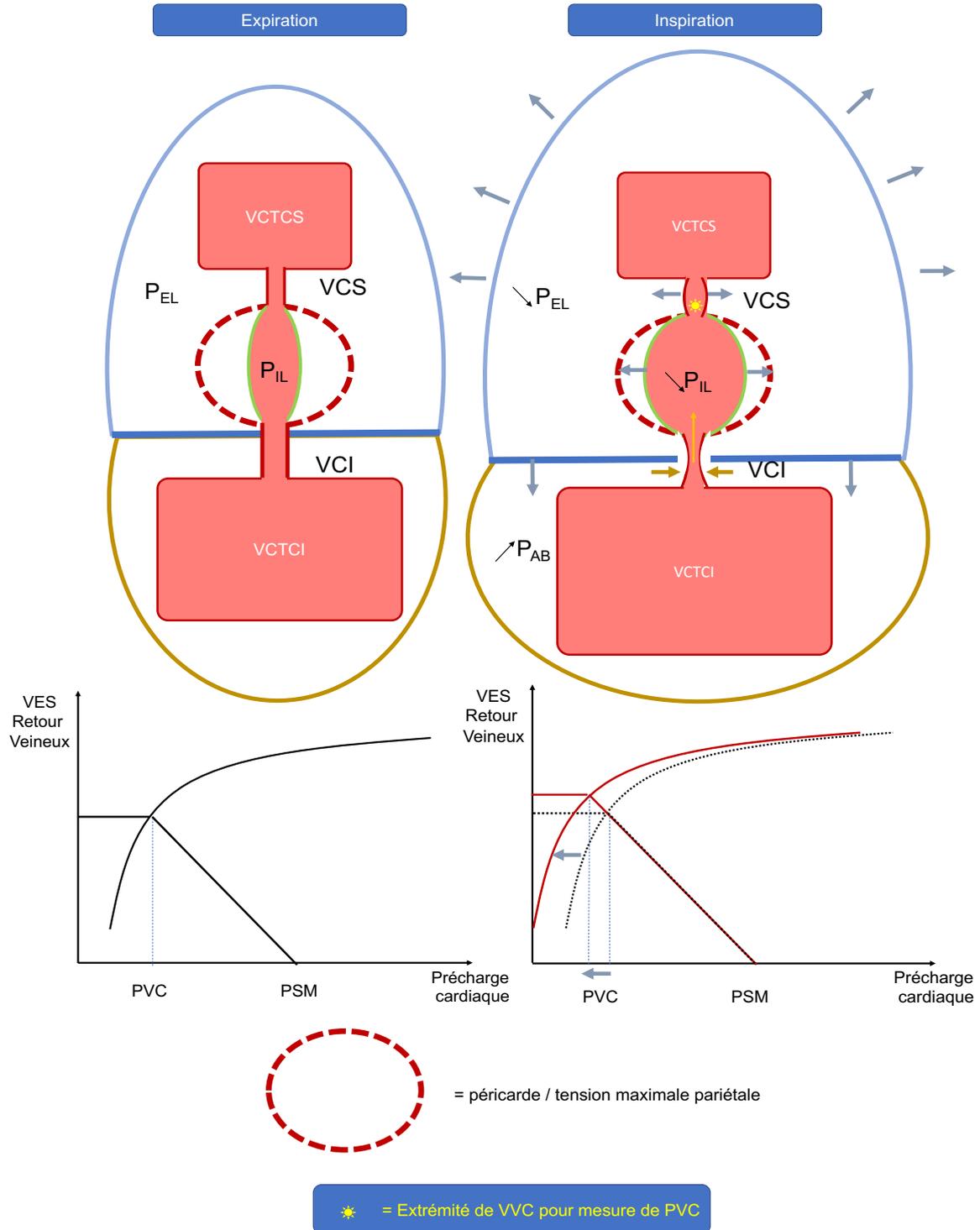
Les « autres » antécédents de chirurgies comprennent deux cellulites périnéales, deux aponévrotomies du membre inférieur droit, un antécédent de césarienne, une prothèse totale de hanche, un choléstéatome, une tumorectomie du sein droit, une ostéosynthèse post-fracture vertébrale T10-T11, 1 exérèse de sarcome de cuisse droite, 1 méatotomie maxillaire, 1 phlebectomie saphène accessoire.

Annexe 8
Courbes ROC des différents paramètres calculés de VPVC



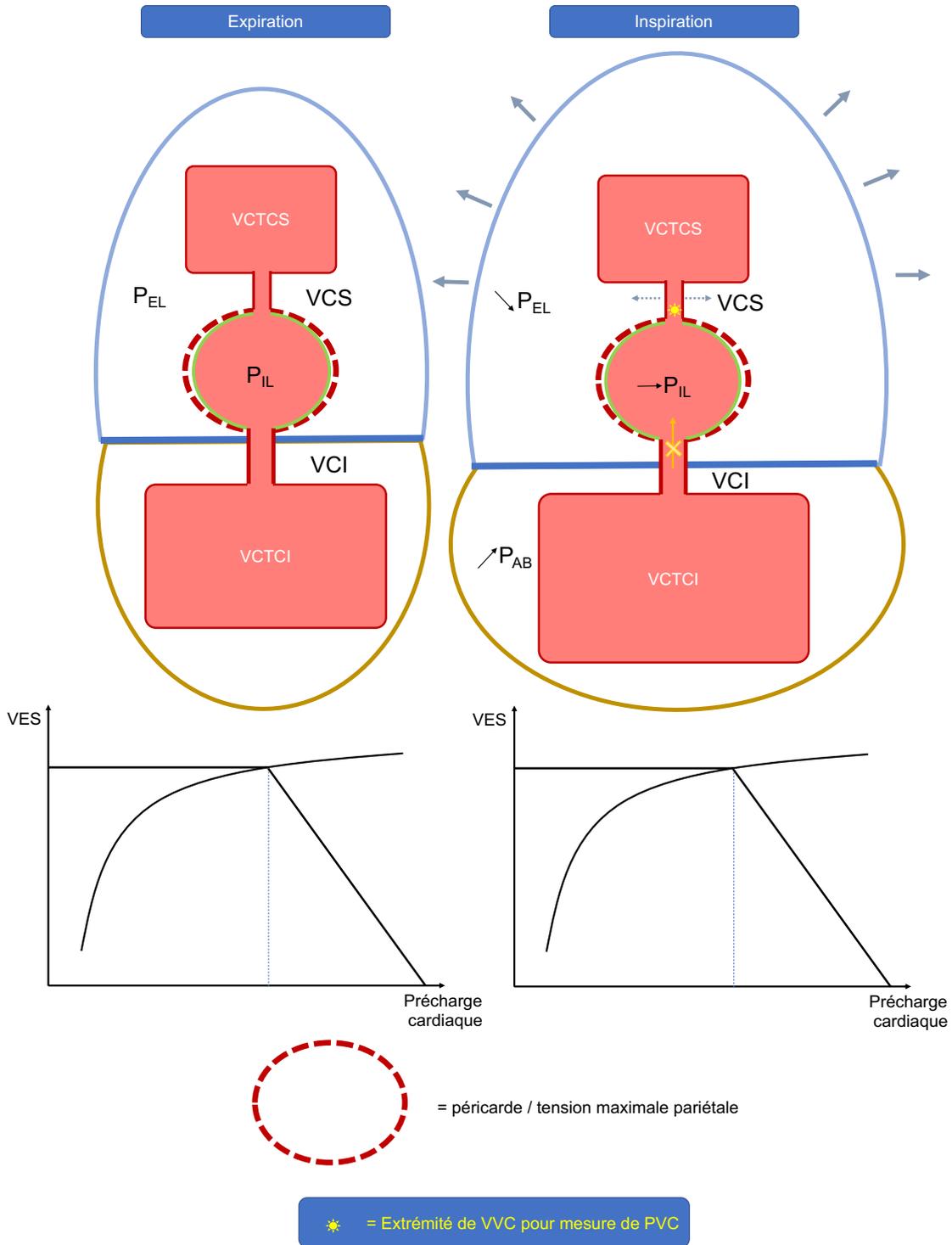


Annexe 9A
Association précharge dépendance et VPVC : rationnel physiopathologique
 Patient précharge dépendant



VCTCS= Volume contraint du territoire cave supérieur ; VCTCI= volume contraint du territoire cave inférieur ; PAB= Pression abdominale ; PEL= Pression extra-luminale ; PIL= Pression intra-luminale ; PVC= Pression veineuse centrale ; VCS= veine cave supérieure ; VES= Volume d'éjection systolique ; PSM= Pression systémique moyenne

Annexe 9B
Association précharge dépendance et VPVC : rationnel physiopathologique
 Patient précharge indépendant



VCTCS= Volume contraint du territoire cave supérieur ; VCTCI= volume contraint du territoire cave inférieur; PAB= Pression abdominale ; PEL= Pression extra-luminale ; PIL= Pression intra-luminale ; PVC= Pression veineuse centrale ; VCS= veine cave supérieure ; VES= Volume d'éjection systolique ; PSM= Pression systémique moyenne – **SYSTEME NON ELASTIQUE = PAS (ou peu) DE TRANSMISSION TRANSMURALE DES PRESSIONS**

Annexe 10 Analyse des faux positifs

	Δ ITVAo	VPVC _{acv-st-normalisé}	VPVC _{xy-st-normalisé}	PVC statique 0° (mmHg)	cVCI (%) Seuil 44%	PIV (cmH2O)	BPCO	Arythmie supra-ventriculaire	PB (mmH2O)
	Seuil 10%	-0,629	-1,143						
FP 1	1,8%	-0,93	-0,81	19	43,7%	14	non	non	-4,2
FP 2	8,3%	-5,33	-4,55	6	21,4%	14	non	non	-32
FP 3	8,4%	-4,48	-6,88	8	69,8%	8	oui	non	-12,4
FP 4	5,3%	-1,02	-2,19	6	66,8%	13	non	non	-3
FP 5	3,8%	-1,38	-1,62	4	32,1%	4	non	oui	-9,8
FP 6	-3,6%	-1,36	-2,55	6	-14,9%	6	non	non	-3,3
FP 7	2,3%	-1,75	-2,17	9	1,8%	6	non	non	-12,6
FP 8	1,1%	-10,68	-11,65	0		6	non	non	-8,4
FP 9	8,7%	-0,98	-1,87	8	34,7%	12	oui	oui	-6,4
FP 10	-0,6%	-1,35	-1,48	8	23,6%	14	oui	non	-5,1

FP= faux positif. Δ ITVAo = variation du flux aortique suite à une manœuvre de LJP ; PVC = pression veineuse centrale ; cVCI= collapsibilité de la veine cave inférieure ; PIV= pression intravésicale ; BPCO= broncho-pneumopathie chronique obstructive ; PB= pression buccale en inspiration standardisée.

Parmi les faux positifs, on constate que **l'effort inspiratoire**, estimé par la PB, est souvent important, et dépasse la médiane des valeurs de PB globale dans la moitié des cas (**FP2 ; FP3 ; FP5 ; FP7 et FP8**). Le retentissement de l'effort inspiratoire sur la VPVC semble d'autant plus important que le Δ ITVAo est proche du seuil discriminant précharge dépendant et indépendant, ce qui semble cohérent avec le rationnel physiopathologique.

FP8 fait exception, avec une VPVC extrême (il s'agit en effet de la valeur maximale de VPVC mesurée sur l'ensemble des patients) en regard d'un Δ ITVAo très bas, évocateur de valeurs aberrantes en lien avec un défaut technique (mise à l'échelle).

FP4 interpelle du fait de la cVCI élevée en comparaison à l'ITVAo. L'analyse approfondie identifie que la patiente présentait un « dégantage » complet du membre inférieur droit à l'origine d'une perte du réseau veineux superficiel, ainsi qu'une sténose post-traumatique de la veine fémorale profonde. Même en l'absence d'amputation du membre inférieur, ces antécédents expliqueraient la **mise en défaut de la manœuvre de LJP et du test de référence**, chez une patiente qui est probablement précharge dépendante au vu des autres données.

FP1, FP9 et FP10 peuvent être attribués à un défaut de classement lié à une imprécision de mesure, car la mesure de VPVC_{acv-st-normalisé} est proche du seuil discriminant. On peut par ailleurs constater que VPVC_{xy-st-normalisé} classe correctement FP1. La **BPCO** de FP9 et FP10

pourrait générer une négativation relativement plus importante de la pression intrathoracique pour une même PB inspiratoire.

FP6 a un comportement très différent du reste des patients. Chez ce patient nettement précharge indépendant ($\Delta ITVA_o$ suite au LJP à -3,6%), la manœuvre d'inspiration standardisée provoque une variation de PVC significative, ainsi qu'une dilatation de la VCI.

AUTEUR : Nom : BOUREL

Prénom : Claire

Date de soutenance : 22 Juin 2021

Titre de la thèse : Capacité de prédiction de la précharge-dépendance par l'analyse des variations de Pression Veineuse Centrale secondaires à un effort inspiratoire standardisé, chez des patients de réanimation en ventilation spontanée.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : précharge dépendance, pression veineuse centrale, ventilation spontanée, interactions cardio-pulmonaires, manœuvre inspiratoire standardisée

Résumé

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est une thérapeutique fréquente de réanimation. Le retard de RV, comme l'excès, grèvent la morbi-mortalité. L'évaluation de la précharge-dépendance est donc nécessaire. Les marqueurs développés dans ce but sont souvent mis à défaut, par la VS, ou par leur technicité. Les variations respiratoires de pression veineuse centrale (PVC) pour prédire la précharge-dépendance ont déjà été étudiés, sur de petites cohortes, ou en ventilation mécanique. Nous proposons d'évaluer la capacité de prédire la précharge-dépendance des variations respiratoires de PVC en ventilation spontanée (VS) ainsi que sa potentialisation par une manœuvre d'inspiration standardisée.

Matériels et Méthodes : Cette étude monocentrique, prospective, d'évaluation d'un test diagnostique était conduite en Médecine Intensive – Réanimation au CHU de Lille. Nous avons inclus des patients en VS porteurs d'un cathéter veineux central pour monitorer en continu la PVC. Le test de référence est l'évaluation échographique de l'intégrale temps-vitesse du flux aortique (ITVAo) avec une technique de lever de jambes passif. La précharge dépendance est définie par une augmentation d'ITVAo > 10%. Une manœuvre d'inspiration standardisée est vérifiée par une pression buccale (PB) < -3mmH2O suivi d'une expiration passive. La PVC était enregistrée en continu, en VS non standardisée et standardisée. Différentes mesures de variations respiratoires de PVC (VPVC) ont été réalisées.

Résultats : Sur 63 patients, 38 (60,3%) étaient précharge dépendants. Après normalisation à la PVC moyenne et manœuvre d'inspiration standardisée, VPVC a une aire sous la courbe ROC [intervalle de confiance 95%] était de 0,77 [0,63 ; 0,90]. Un seuil de VPVC en dessous de -62,9% prédit la précharge dépendance avec une Sensibilité de 89% et une spécificité de 60%. La manœuvre d'inspiration standardisée améliorait l'aire sous la courbe ROC mais de façon non significative. Il existait une corrélation entre la VPVC et la PB, uniquement chez les patients précharge dépendants. On retrouvait une corrélation significative entre VPVC et la variation d'ITVAo.

Conclusion : VPVC prédit la précharge dépendance, mais ses capacités prédictives sont modérées et ne semblent pas améliorées par une manœuvre d'inspiration standardisée dans notre population.

Composition du Jury :

Président : Pr Favory

Assesseurs : Pr Kipnis ; Pr Préau

Directeur de thèse : Dr Durand