



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Diagnostic de précharge dépendance par l'analyse des variations
respiratoires de pression veineuse centrale chez des patients de
réanimation en ventilation spontanée :
Évaluation des facteurs pourvoyeurs d'erreurs diagnostiques en
vue d'une optimisation des capacités prédictives.**

Présentée et soutenue publiquement le 18 septembre 2023 à 16h
au Pôle Recherche
par Malik BADA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien PREAU

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Mouhamed MOUSSA

Madame le Docteur Juliette MASSE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Claire BOUREL

Avertissement

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

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ΔPP	variation de pression pulsée
AOMI	artériopathie oblitérante des membres inférieurs
AUC ROC	<i>Area Under the Curve of Receiver Operating Characteristic</i> (aire sous la courbe ROC)
BPCO	broncho-pneumopathie chronique obstructive
cVCI	index de collapsibilité de la veine cave inférieure
Délai_iinspi	durée de l'effort inspiratoire, soit entre T _d et T _f
Délai_vPVC	durée entre le début de l'inspiration et PVC _{inspi} , soit entre T _d et T _{PVCinspi}
ECG	électrocardiogramme (ou électrocardiographique)
FN	faux négatifs
FP	faux positifs
IC95%	intervalle de confiance à 95%
IGS II	Index de Gravité Simplifié 2
IMC	index de masse corporelle
IQ 25-75	interquartiles (25 ^{ème} et 75 ^{ème} percentiles)
ITV	intégrale temps vitesse
MIS	manœuvre inspiratoire standardisée
O₂	(di-) oxygène
OD	oreillette droite
PAS	pression artérielle systolique
PB	pression buccale
P_{EL}	pression extra luminale
P_{IL}	pression intra luminale
PIV	pression intra-vésicale
PLETH	pléthysmographie
POD	pression de l'oreillette droite
PSM	pression systémique moyenne
P_{TM}	pression transmurale
PVC	pression veineuse centrale
PVC_{expi}	valeur de PVC expiratoire (plus grande valeur de PVC, correspondant à une onde v, avant le début de la manœuvre inspiratoire standardisée)

PVC_{inspi}	valeur de PVC inspiratoire (plus petite valeur de PVC, correspondant à une onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée)
PVC_{opt}	valeur de PVC _{inspi} « optimisée »
RV	remplissage vasculaire
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
T_d	temps correspondant au début de la manœuvre inspiratoire standardisée
T_f	temps correspondant à la fin de la manœuvre inspiratoire standardisée
T_{PVC_{expi}}	temps correspondant à PVC _{expi}
T_{PVC_{inspi}}	temps correspondant à PVC _{inspi}
VCI	veine cave inférieure
VCS	veine cave supérieure
VD	ventricule droit
VES	volume d'éjection systolique
VG	ventricule gauche
VN	vrais négatifs
VP	vrais positifs
vPVC	variation respiratoire de PVC (au cours d'une manœuvre inspiratoire standardisée)
vPVC_{opt}	variation respiratoire de PVC « optimisée » (au cours d'une manœuvre inspiratoire standardisée) en prenant en compte PVC _{opt}
VS	ventilation spontanée

TABLE DES MATIÈRES

I – RÉSUMÉ

II – INTRODUCTION

- A. Insuffisance circulatoire aiguë
 - 1. Un enjeu épidémiologique
 - 2. Le remplissage vasculaire, pierre angulaire du traitement initial, pourvu qu'il soit justifié
- B. Monitoring hémodynamique et prédiction de la réponse au remplissage
 - 1. Précharge
 - 2. Précharge dépendance
 - 3. Marqueurs statiques
 - 4. Marqueurs dynamiques
- C. Analyse des variations respiratoires de PVC
 - 1. L'apport de la PVC
 - 2. L'intégration des variations respiratoires de PVC dans le modèle de Frank-Starling
 - 3. Les variations respiratoires de VCI, un marqueur déjà validé
 - 4. Objectifs de ce travail

III – MATÉRIELS ET MÉTHODES

- A. Type d'étude
- B. Patients
- C. Test de référence : détermination de la précharge-dépendance
- D. Test évalué : variations inspiratoires de PVC en ventilation spontanée (ou vPVC)
 - 1. Mesure de la PVC
 - 2. Mesure de la pression buccale
 - 3. Enregistrement continu
 - 4. Manœuvre d'inspiration standardisée
 - 5. Analyse de la variation de PVC
- E. Procédure d'analyse des données
 - 1. Isolement des cycles standardisés
 - 2. Délimitation de l'effort inspiratoire
 - 3. Détermination du point d'intérêt sur la courbe de PVC : l'onde « v »
 - 4. Détermination des valeurs d'intérêt de PVC : PVC_{expi} et PVC_{inspi}
 - 5. Calcul des durées entre les différents points d'intérêt
 - 6. Propositions d'optimisation du test
 - a. Exclusion des patients avec $\text{Délai}_{inspi} > 2$ secondes
 - b. Exclusion des patients avec $\text{Délai}_{vPVC} > 2$ secondes
 - c. Capacités prédictives de vPVC en mesurant la PVC_{inspi} à moins de 2 secondes du début de l'inspiration
- F. Statistiques

IV – RÉSULTATS

- A. Rappel des principaux résultats de l'étude initiale**
- B. Durée de l'effort inspiratoire lors de la manœuvre standardisée :
délai_{inspi}**
- C. Délai entre début de l'inspiration et PVC_{inspi} : délai_{vPVC}**
- D. Capacités prédictives de précharge dépendance chez les patients
avec délai_{inspi} inférieur à 2 secondes**
- E. Capacités prédictives de précharge dépendance chez les patients
avec délai_{vPVC} inférieur à 2 secondes**
- F. Nouvelles capacités prédictives de vPVC en mesurant PVC_{opt}**

V – DISCUSSION

VI – CONCLUSION ET PERSPECTIVES

VII – RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

VIII – ANNEXES

I. RÉSUMÉ

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est une thérapeutique urgente de l'insuffisance circulatoire aiguë, mais ses potentiels effets indésirables nécessitent une évaluation de la précharge dépendance au préalable. Une variation de pression veineuse centrale induite par manœuvre inspiratoire standardisée (vPVC) inférieure à -4,7mmHg prédit la précharge dépendance avec une Sensibilité de 89,5% et une Spécificité de 56%, pour une aire sous la courbe ROC à 0,72 IC95% [0,58 ; 0,86] ($p=0,004$) chez des patients en ventilation spontanée (VS). vPVC génère de nombreux faux positifs (FP), à risque de RV injustifiés. Nous évaluons les facteurs pourvoyeurs d'erreurs de vPVC, et tentons d'optimiser les performances diagnostiques du test.

Matériel et Méthodes : L'étude de Bourel *et al.*, était une étude monocentrique, prospective, d'évaluation d'un test diagnostique, conduite chez des patients de réanimation au CHU de Lille, en VS, porteurs d'un cathéter veineux central, ayant réalisé une manœuvre inspiratoire standardisée (MIS). Nous avons mesuré et comparé la durée totale d'une MIS (Délai_{inspi}), ainsi que la durée inspiratoire jusqu'à la mesure de la PVC en inspiration (Délai_{vPVC}). Enfin, nous avons évalué les possibilités d'optimisation du test sans modifier la MIS.

Résultats : Sur un effectif total de 63 patients, le Délai_{inspi} des patients faux positifs (FP) était plus long que celui des vrais négatifs (VN), avec des moyennes respectivement de $3,1 \pm 0,9$ secondes vs $2,2 \pm 0,6$ secondes ($p=0,04$). Le Délai_{vPVC} était plus long chez les FP que chez les VN, avec des moyennes respectivement de $2,0 \pm 1,0$ secondes vs $1,0 \pm 0,5$ secondes ($p=0,02$). La mesure de la PVC inspiratoire dans les 2 premières secondes de l'effort inspiratoire offre les capacités prédictives suivantes pour vPVC : AUC ROC à 0,76 IC95% [0,64 ; 0,90] ($p<0,01$) et prédisait la précharge dépendance pour une vPVC $\leq -4,9$ mmHg, avec sensibilité de 89% et spécificité de 64%.

Conclusion : Malgré une volonté de standardiser l'effort inspiratoire, on identifie qu'une durée d'effort inspiratoire prolongée est génératrice de FP lors du test vPVC. Cependant, les capacités prédictives de vPVC concernant la précharge dépendance sont peu améliorées par la mesure plus précoce (avant 2 secondes) de la PVC inspiratoire.

II. INTRODUCTION

A. Insuffisance circulatoire aiguë

1. Un enjeu épidémiologique

L'insuffisance circulatoire aiguë représente un des motifs les plus fréquents d'admission en secteurs de soins critiques, pouvant concerner jusqu'un tiers des patients (1). Elle est définie comme un dysfonctionnement du système cardiovasculaire atteignant isolément ou conjointement la pompe cardiaque, le système vasculaire et la volémie (2). L'évolution naturelle se fait vers l'état de choc, caractérisé par une inadéquation entre apports et besoins en dioxygène (O₂) au niveau des organes. La dysoxie cellulaire qui en résulte aboutit à une défaillance multi-viscérale (3).

L'état de choc est avant tout caractérisé par son étiologie, qu'elle soit septique, cardiogénique, hypovolémique ou obstructive (2). Plus de la moitié de ces états de choc sont d'origine septique (4), et sont marqués par un taux de mortalité important (5), dépassant les 30% de mortalité à 28 jours (6). Quelle qu'en soit l'étiologie (7,8), le caractère précoce de la restauration d'une perfusion tissulaire adéquate améliore le pronostic des patients et évite l'apparition de défaillances d'organe (2).

2. Le remplissage vasculaire, pierre angulaire du traitement initial, pourvu qu'il soit justifié

Le remplissage vasculaire est une thérapeutique de premier plan dans la prise en charge de l'insuffisance circulatoire aiguë (9). Le remplissage vasculaire tente de maintenir ou de rétablir une perfusion tissulaire normale en améliorant le transport d'O₂ aux tissus. Il a pour objectif d'éviter les effets délétères d'un métabolisme anaérobie prolongé (10), qui contribuerait à l'installation d'une défaillance multi-

viscérale. Bien qu'urgent, le remplissage n'est, comme toute intervention thérapeutique, pas dénué d'effets indésirables, et peut s'avérer non seulement inutile (11), mais délétère (12). Un remplissage vasculaire excessif risque en effet de positiver la balance hydro-sodée, *a fortiori* en présence d'une fuite capillaire (13), et peut entraîner des défaillances d'organes (14). Les conséquences néfastes d'un tel remplissage, notamment rénales (15) et respiratoires (16), contribuent à grever le pronostic des patients (17).

Ces données imposent au clinicien d'utiliser, en amont d'une telle intervention thérapeutique, des outils d'évaluation hémodynamique qui sont maintenant validés au sein des consensus d'experts (3). Ces outils reposent sur des concepts physiologiques fondamentaux.

B. Monitoring hémodynamique et prédiction de la réponse au remplissage

1. Précharge

La précharge est définie par la tension passive développée dans la paroi du ventricule au moment de sa distension maximale à la fin de la diastole (18). Comme l'ont montré les travaux précurseurs d'Otto Frank (19) à la fin du 19^{ème} siècle sur des cœurs isolés de grenouilles, plus cette précharge augmente, plus la contraction myocardique, et donc le volume d'éjection systolique, augmentent lors de la systole suivante (20). Plus tard, Ernest Starling démontre en 1914 la relation entre pression dans l'oreillette droite (POD) et débit cardiaque (21). En effet, sur un modèle de cœur-poumon isolé chez le chien, il constate que l'augmentation du retour veineux s'accompagne d'une discrète augmentation de POD, à laquelle le cœur s'accommode jusqu'à un certain seuil. Au-delà de ce seuil, le débit cardiaque

augmente difficilement, tandis que la POD, elle, augmente rapidement (22). Il existe donc une précharge au-delà de laquelle le débit cardiaque n'augmente plus. C'est précisément ce seuil de précharge que l'on cherche à identifier lors de l'optimisation hémodynamique d'un patient.

2. Précharge dépendance

La précharge dépendance est définie par la capacité du ventricule gauche à augmenter son volume d'éjection systolique (et par conséquent le débit cardiaque) en réponse à un remplissage vasculaire (23). La combinaison des travaux d'Otto Frank et d'Ernest Starling constitue la relation de Frank-Starling (**Figure 1**) qui permet de schématiser deux situations :

- La précharge dépendance : le débit cardiaque augmente suite à une augmentation de précharge. Cette situation correspond à la portion ascendante de la courbe de Frank-Starling.
- La précharge indépendance : l'augmentation de précharge ne génère pas d'augmentation de débit cardiaque. Elle est représentée sur la portion horizontale de la courbe de Frank-Starling.

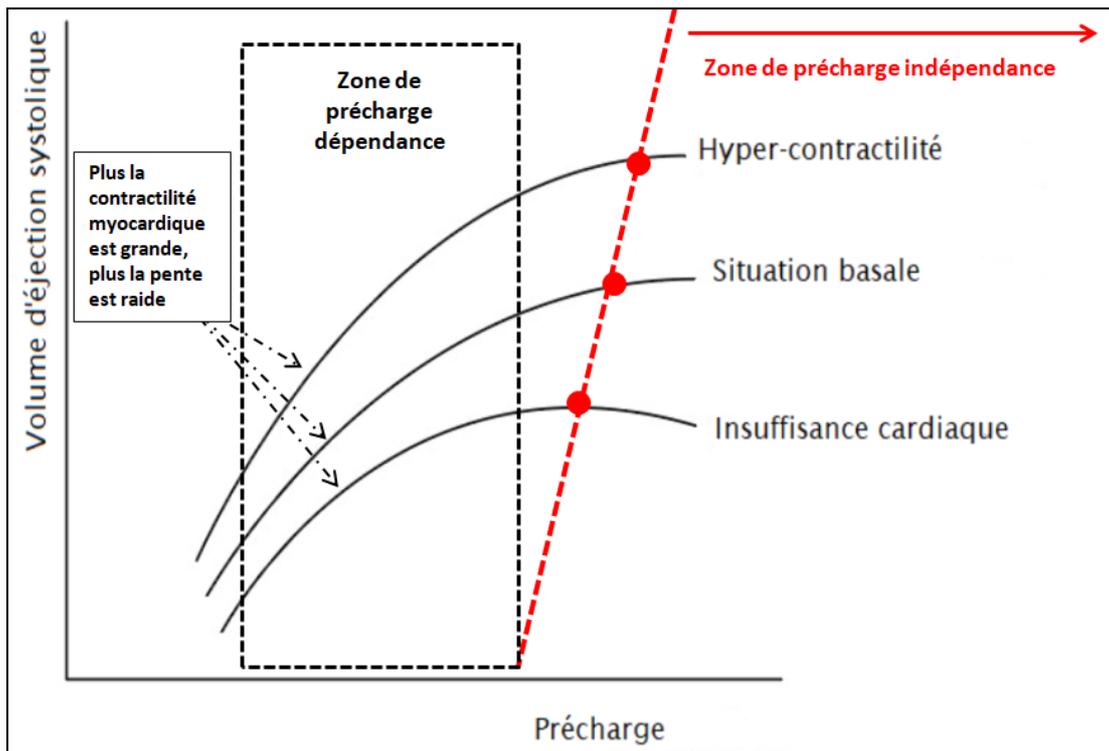


Figure 1 : Relation de Frank-Starling. (d'après Mann, Springer, 2017) (24)

Cette courbe décrit la relation entre la précharge cardiaque (abscisse) et le VES (ordonnée). La première partie de la courbe est ascendante : l'augmentation de précharge résulte en une augmentation de VES. La deuxième partie s'aplatit : le VES n'augmente plus en réponse à une augmentation de précharge. La pente de la partie ascendante dépend de l'inotropisme (ou contractilité ventriculaire) : plus cet inotropisme est important, plus la pente de la courbe est raide, et inversement.

Afin de permettre l'administration efficace d'un remplissage vasculaire, l'identification du statut de précharge dépendance est nécessaire (25). En effet, l'étude FENICE (26), en 2015, a pu mettre en évidence qu'environ 50% des remplissages vasculaires étaient administrés à tort en l'absence d'évaluation préalable de la précharge dépendance. De nombreux marqueurs de précharge dépendance sont développés dans cet objectif, et peuvent être séparés en marqueurs statiques et marqueurs dynamiques (23).

3. Marqueurs statiques

Les marqueurs statiques renseignent sur un niveau de précharge à un instant donné, en évaluant une pression ou un volume caractérisant cette précharge (23). Comme décrit précédemment, la relation de Frank-Starling corrèle la précharge au débit. En évaluant la précharge, ces marqueurs prétendent situer le patient sur la courbe de Frank-Starling. En fonction de sa position sur la portion ascendante, ou *a contrario* sur la portion plate, la réponse au remplissage pourrait être ainsi approchée. Parmi les marqueurs statiques évaluant la précharge dans cet objectif, on peut citer l'étude échocardiographique des volumes télé-diastoliques des ventricules droit ou gauche (27), le rapport de l'onde E du flux mitral sur l'onde Ea de l'anneau mitral mesurée par Doppler tissulaire (E/Ea) par échocardiographie (28) ou la mesure de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire (29). De même, la pression veineuse centrale (PVC) est utilisée de manière répandue pour prédire la réponse au remplissage (26).

Or, l'ensemble de ces marqueurs statiques sont mis à défaut notamment parce qu'ils n'intègrent pas la variable inter et intra-individuelle qu'est la contractilité ventriculaire (23). En effet, la pente de la courbe dans le mécanisme de Frank-Starling est influencée par la fonction ventriculaire (**Figure 1**) (30). Il y a potentiellement autant de courbes de Frank-Starling différentes que de patients, et même plusieurs courbes différentes chez un même patient en fonction du moment où il est évalué. Selon cette fonction ventriculaire, une même valeur donnée de précharge peut être associée aussi bien à une précharge dépendance qu'à une précharge indépendance, selon que le patient se situe respectivement sur la portion ascendante ou plate de cette courbe.

Bien que la PVC reste largement utilisée (d'après l'étude FENICE publiée en 2015 (26), 25% des remplissages vasculaires étaient guidés par la seule mesure de PVC), il est désormais bien démontré que ce marqueur statique n'est pas un bon marqueur de précharge dépendance. La revue systématique de la littérature par Marik *et al.* (31), comprenant 24 études portant sur la PVC, illustre bien la très mauvaise corrélation entre évaluation de la précharge et prédiction de la précharge dépendance. Par extension, il n'est plus recommandé d'utiliser les marqueurs statiques pour prédire la réponse du volume d'éjection systolique à un remplissage vasculaire (32).

4. Marqueurs dynamiques

Les marqueurs dynamiques permettent d'étudier si une variation de précharge induite par le clinicien se traduit en une variation de débit cardiaque (23). On peut identifier deux types de marqueurs dynamiques, selon le moyen de faire varier la précharge.

Les premiers font varier la précharge en utilisant les interactions cardio-pulmonaires. En ventilation mécanique, comme en ventilation spontanée, les variations de pressions intra-thoraciques secondaires aux mouvements respiratoires génèrent des variations de précharge cardiaque. Le cœur et les gros vaisseaux sont des cavités élastiques dont la pression et le volume dépendent de la pression transmurale (P_{TM}) qui lui est appliquée. La P_{TM} résulte de la différence entre la pression intra-luminale (P_{IL} , qui règne à l'intérieur du vaisseau et empêche son collapsus) et la pression extra-luminale (P_{EL} , qui s'applique extérieurement aux parois du vaisseau) (33). Le principe des variations de précharge en fonction des cycles respiratoires, en ventilation mécanique ou spontanée, est détaillé en **Annexe 1**.

En analysant les variations de débit cardiaque ou de VES générés par les variations de précharge rythmée par la ventilation, on peut ainsi prédire la précharge dépendance. C'est sur ce principe que reposent l'utilisation de ΔPP (variations respiratoires de pression pulsée chez le patient sinusal en ventilation assistée contrôlée) (34), du test d'occlusion télé-expiratoire (35) ou, indirectement, de la collapsibilité de la veine cave inférieure (36).

Le second type de tests dynamiques, quant à lui, est représenté par ceux qui modifient la précharge au moyen d'un remplissage vasculaire (RV). Le test de remplissage (37) peut correspondre à un test de lever de jambes passif, constituant alors un RV autologue. Il vise à augmenter la précharge (38) et étudier les conséquences sur le VES ou le débit cardiaque.

La problématique de ces marqueurs dynamiques, bien que validés actuellement dans les recommandations d'experts (32), réside dans le fait qu'ils ont chacun des limites qui gênent leur utilisation systématique (3). Ces limites sont d'abord techniques : l'étude des variations d'ITV sous-aortique, par exemple, suppose la maîtrise de l'échocardiographie et une échogénicité suffisante (39). De même, la thermodilution transpulmonaire nécessite un matériel spécifique qui n'est pas disponible dans tous les services de soins critiques (40). Ces marqueurs présentent également des limites d'interprétation : l'étude de la variation de pression pulsée n'est opérante qu'en l'absence d'arythmies et de mouvements respiratoires spontanés (41). Le test de lever de jambes passif nécessite, pour être fiable, d'être minutieusement réalisé, avec un matériel adapté (42). En ventilation mécanique, un volume courant trop faible (inférieur à 8 mL/kg dans l'étude de De Backer *et al.* (43)) peut mettre en défaut les marqueurs basés sur la variation respiratoire du VES (44).

Pour ces raisons, l'utilisation de marqueurs statiques, et particulièrement la PVC, reste répandue voire prépondérante chez les réanimateurs (26).

C. Analyse des variations respiratoires de PVC

1. L'apport de la PVC

La pression veineuse centrale, mesurée par un cathéter veineux central dont l'extrémité se place à l'abouchement de l'oreillette droite, est un substitut de la POD (en l'absence de sténose cave supérieure) (45). La courbe de PVC se décompose en 3 ondes pulsatiles positives (**Figure 2**).

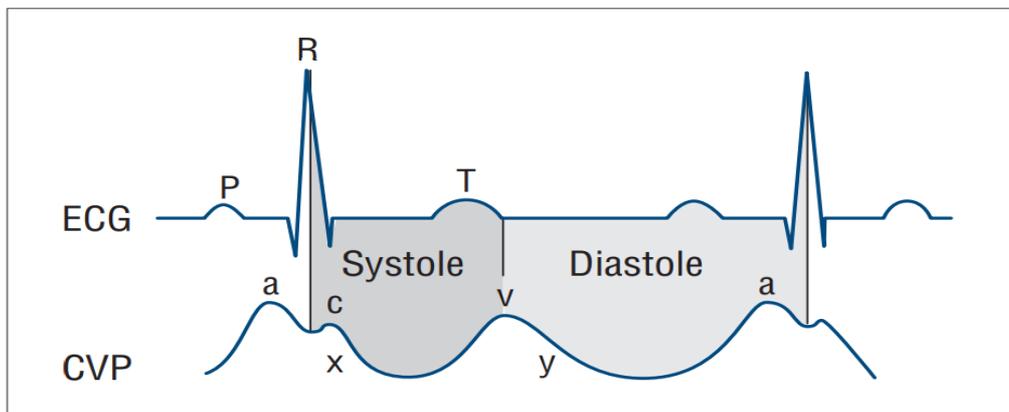


Figure 2 : Courbe de PVC, avec monitoring ECG synchrone. (d'après Reems, Vet Learn, 2012)

ECG : électrocardiogramme ; **CVP** : central venous pressure (pression veineuse centrale).

L'onde « a », due à la contraction atriale, l'onde « c » correspondant à l'arrêt de retour veineux dans l'OD juste avant la systole ventriculaire et renseignant sur la précharge du VD, et l'onde « v » représentant le remplissage de l'OD pendant la systole ventriculaire. Les ondes « x » et « y » correspondent respectivement aux relaxations atriale et ventriculaire (45).

Les travaux de Guyton ont montré que le retour veineux dépend d'un gradient de pression, entre la pression systémique moyenne (PSM) et la POD. Pour une même PSM, plus la POD est basse, plus le retour veineux ou le débit cardiaque (qui sont équivalents) sont élevés (46). Le modèle de Guyton combine ainsi deux

composantes, représentées chacune par une courbe (**Figure 3**) : la fonction cardiaque (illustrant le modèle de Frank-Starling) et le retour veineux (47). L'intersection de ces deux courbes détermine *in fine* le débit cardiaque (22). La POD est donc un déterminant majeur de ces deux fonctions (48).

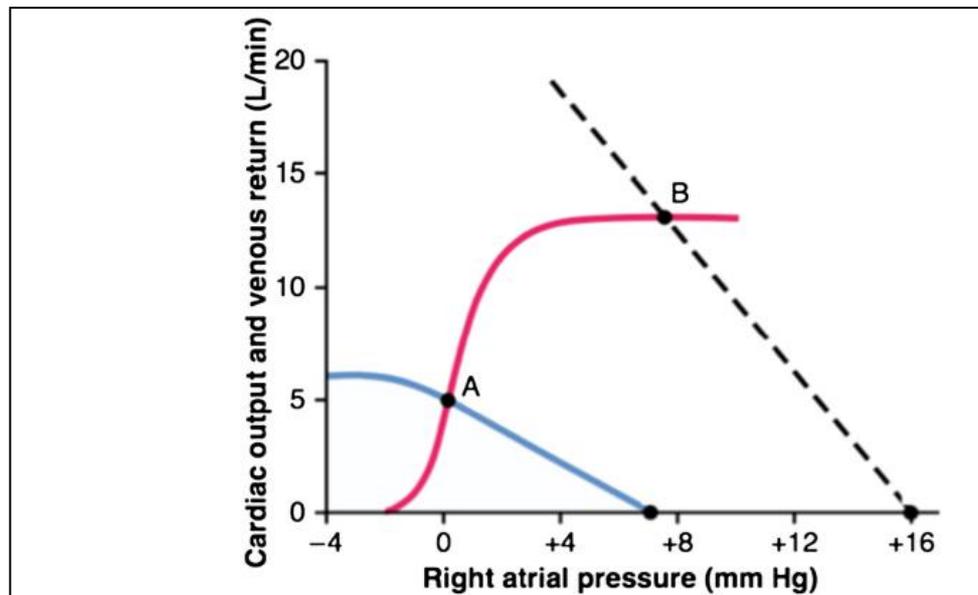


Figure 3 : Courbe représentative du modèle de Guyton. (d'après Berlin, Crit Care, 2015) (22)

Cardiac output : débit cardiaque ; **venous return** : retour veineux ; **right atrial pressure** : pression auriculaire droite (POD).

La courbe rouge représente la fonction cardiaque (loi de Frank-Starling), avec sa portion ascendante et sa portion horizontale. La courbe bleue représente le retour veineux (en ordonnée) en fonction de la POD (ou PVC) qui est représentée sur l'axe des abscisses. La projection sur l'axe des ordonnées de l'intersection de ces courbes détermine le débit cardiaque du patient évalué.

Bien qu'étant un marqueur statique, elle est avant tout intéressante par sa simplicité et son faible coût (49). Elle ne nécessite qu'un cathéter veineux central inséré en position cave supérieure (jugulaire interne ou sous-clavière), certes invasif, mais qui sera très souvent posé à l'admission d'un patient en insuffisance circulatoire aiguë (50).

2. L'intégration des variations respiratoires de PVC dans le modèle de Frank-Starling

Parmi les points d'intérêt de la courbe de PVC (ondes a, c et v), l'onde « c », et tout particulièrement sa base, représente la télé-diastole ventriculaire. Or, en télé-diastole, les pressions ventriculaire et atriale sont égalisées, ce qui rend cette mesure la plus appropriée pour évaluer la précharge cardiaque (51).

L'onde « v », qui reflète le remplissage de l'OD en télé-systole, est plus facilement identifiable sur la courbe de PVC (45). Plus que sa valeur absolue (52), qui, lorsqu'elle est extrême, peut être prédictive de la réponse au remplissage, l'étude de ses variations inspiratoires de la PVC est un outil pouvant aider le clinicien à prédire la précharge dépendance en amont d'une intervention thérapeutique (53).

Dans le modèle proposé par Sheldon Magder, en ventilation spontanée, lors de l'inspiration, la baisse de pression pleurale déplace la courbe de fonction cardiaque vers la gauche, et l'intersection avec la courbe de retour veineux se fait à un point plus haut situé, représentant un débit cardiaque plus élevé (53). Cela traduit une augmentation du retour veineux, par augmentation du gradient entre PMS et POD.

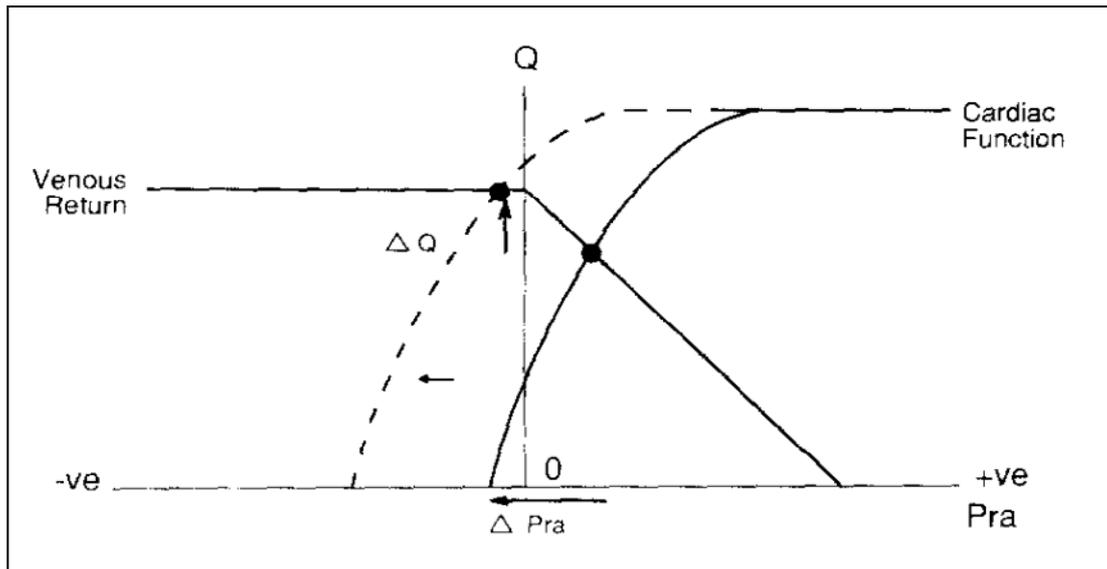


Figure 4 : Conséquences de l'inspiration en ventilation spontanée sur le retour veineux et le débit cardiaque. (d'après Magder, Journal of Crit Care, 1992) (53)

Cardiac function : fonction cardiaque ; **Venous return** : retour veineux ; **Pra** : pression auriculaire droite (POD) ; **Q** : débit cardiaque ; **Δ Pra** : variation de POD ; **Δ Q** : variation de débit cardiaque.

L'intersection des courbes de fonction cardiaque et de retour veineux donnent un point dont les coordonnées fournissent la POD (abscisse) et le débit cardiaque (ordonnée). L'inspiration en ventilation spontanée fait baisser la pression pleurale, et déplace la courbe de fonction cardiaque vers la gauche. L'intersection des 2 courbes est alors plus haut située : le débit cardiaque augmente, et la POD diminue.

Sur un faible effectif (33 patients), Magder démontre qu'une diminution de POD de plus d'1 mmHg en inspiration, permet de prédire de façon significative que le débit cardiaque augmentera suite à un remplissage vasculaire (53).

Le comportement de la veine cave supérieure (VCS) et de la POD en inspiration reste ainsi peu étudié, en partie car l'échocardiographie transoesophagienne n'est pas un examen de routine dans tous les services de soins critiques (54). En revanche, le comportement de la veine cave inférieure (VCI) a déjà été largement exploré (36,55–57).

3. Les variations respiratoires de VCI, un marqueur déjà validé

La collapsibilité de la veine cave inférieure, au cours de manœuvres inspiratoires standardisées, permet de prédire la précharge dépendance en ventilation spontanée (36), y compris chez des patients en arythmie (56). Ce marqueur de précharge-dépendance offre de bonnes capacités prédictives, obtenant une AUC ROC à 0,89 [IC 95%, 0,82 ; 0,97], soit une sensibilité à 93% et une spécificité à 98% pour un seuil à 44%, en mesurant le diamètre de la VCI à 4cm de son abouchement dans l'OD (36). Le caractère standardisé de la manœuvre inspiratoire permettait d'améliorer les performances du test (57). Néanmoins, ce paramètre nécessite la réalisation d'une échographie (inconstamment disponible et parfois chronophage). De plus, cette variable n'est pas mesurable chez 15% des patients, par manque d'échogénicité (56). À l'image de la VCI et de ses performances diagnostiques intéressantes, la question du comportement de la veine cave supérieure et donc de l'analyse des variations respiratoires de PVC pour prédire la réponse au remplissage s'est posée.

4. Objectifs de ce travail

La corrélation montrée entre le diamètre de la VCI et la PVC (58), ainsi que le modèle physiologique proposé par Sheldon Magder, nous ont incités à étudier les variations respiratoires de PVC comme marqueur de précharge dépendance.

En ventilation spontanée, les variations respiratoires de la PVC lors de manœuvres standardisées d'inspiration (vPVC) semblent prédire de façon significative la précharge dépendance avec une AUC ROC à 0,72 [IC 95%, 0,58 ; 0,86] ($p=0,004$) (59). Dans l'étude de Bourel *et al.*, une vPVC inférieure à -4,7mmHg prédit la précharge dépendance avec une sensibilité de 89,5% et une spécificité de 56% (59).

Cet outil génère donc un nombre non négligeable de faux positifs, c'est-à-dire de patients classés à tort précharge dépendants selon vPVC et n'étant pourtant pas précharge dépendants selon le Gold Standard (59).

Ces faux positifs sont un enjeu important, puisqu'ils représentent des patients qui recevront potentiellement à tort un remplissage vasculaire dont ils ne bénéficieront pas, voire qui leur sera délétère (60). L'étude initiale se veut en première intention exploratoire de la physiologie. Il apparaît donc intéressant de comprendre pourquoi ce test génère autant de faux positifs. La mise en évidence de tels facteurs pourrait donner des pistes d'amélioration de ce test diagnostique.

Nous avons donc évalué plusieurs facteurs susceptibles d'être pourvoyeurs d'erreur du test vPVC dans le diagnostic de la précharge dépendance, chez des patients de réanimation. Puis, après avoir identifié ces facteurs, nous avons testé les possibilités d'optimiser les capacités prédictives de vPVC.

III. MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Type d'étude

Les patients avaient été inclus entre 2019 et 2021 dans le cadre d'une étude prospective, monocentrique, observationnelle, d'évaluation d'un test diagnostique. Les inclusions avaient eu lieu, dans le service de Médecine Intensive - Réanimation de l'Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille. Ce travail consistait en une analyse post-hoc de l'étude initiale.

B. Patients

Dans l'étude de Bourel *et al.* (59), pour réunir 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), toute contre-indication au lever de jambe passif (LJP) telle que l'hypertension intra-crânienne, la nécessité d'un traitement hémodynamique urgent dans les 90 minutes selon le clinicien, ou une réponse hémodynamique à un LJP non évaluable (anéchoïcité transthoracique, insuffisance aortique de haut grade, grossesse, hypertension intra-abdominale avec une PIV (pression intra-vésicale) >16mmHg, amputation d'un membre inférieur).

C. Test de référence : détermination de la précharge-dépendance

Le caractère précharge dépendant d'un patient était défini par une augmentation relative de volume d'éjection systolique (VES) supérieure ou égale à 10%, en réponse à un auto-remplissage au moyen d'une manœuvre de lever de jambes passif (61).

La variation du VES était mesurée indirectement par la variation d'ITV (intégrale temps vitesse) sous-aortique en échocardiographie transthoracique. Un unique observateur mesurait le VES en Doppler pulsé avant et 3 minutes après la

manœuvre de LJP (62). La manœuvre de LJP permettait d'effectuer l'auto-remplissage de façon standardisée (42).

D. Test évalué : variations inspiratoires de PVC en ventilation spontanée (ou vPVC)

1. Mesure de la PVC

La mesure de la PVC se faisait au moyen d'un cathéter veineux central déjà en place, positionné dans le territoire cave supérieur. Ce cathéter était raccordé à un capteur de pression (Truvawe standard, Edwards Lifesciences, USA), connecté à un moniteur (Philips IntelliVue MP50, Philips Medical System, Germany).

Le niveau du capteur de pression, essentiel pour la fiabilité de la mesure (63), était situé en regard de l'oreillette droite, soit sur la ligne médio-axillaire, 5 cm en dessous de l'angle sternal, en décubitus dorsal.

2. Mesure de la pression buccale

La pression buccale (PB) était mesurée au moyen d'un dispositif intra-buccal, tel que décrit dans l'étude de Bourel *et al.*, connecté à un micromanomètre (MP101, KIMO Instrument, France) puis un capteur de pression, raccordé à un moniteur, permettant l'enregistrement continu des pressions analysées dans un second temps.

Les manœuvres inspiratoires standardisées se faisaient après avoir donné des explications au patient, limitant les biais générés par une mauvaise utilisation du dispositif intra-buccal.

3. Enregistrement continu

La PVC et la PB étaient enregistrées en continu chez des patients en position demi-assise (tronc à 45°), grâce au moniteur et à un logiciel d'acquisition continu des données. Une courbe de pléthysmographie était également générée au moyen d'un capteur de saturation pulsée digitale.

4. Manœuvre d'inspiration standardisée

Notre travail s'intéresse aux données extraites lors de 3 manœuvres inspiratoires standardisées réalisées par chaque patient. Cette manœuvre consistait en une inspiration courte (d'une durée de moins de 5 secondes), continue et profonde.

Le seuil de dépression intra-buccale retenu était de $-3 \text{ mmH}_2\text{O}$. Tel que décrit dans l'étude de Bortolotti *et al.* (56), ce seuil permettait d'améliorer la sensibilité de la collapsibilité de la veine cave inférieure en ventilation spontanée, et avait été repris dans l'étude de Bourel *et al.* (59). Le monitoring de la PB était contrôlé par l'opérateur après chaque manœuvre, pour vérifier que la dépression buccale était suffisante et permettait d'atteindre effectivement ce seuil.

5. Analyse de la variation de PVC

Les mesures de PVC étaient extraites de façon semi-automatique. En raison de la complexité physiologique de la courbe de PVC, comprenant différents pics qui n'étaient pas tous identifiables en l'absence de monitoring électrocardiographique, des valeurs « d'intérêt » étaient calculées comme décrit dans l'étude de Bourel *et al.* (59).

E. Procédure d'analyse des données

1. Isolement des cycles standardisés

L'enregistrement continu de la pression buccale permettait de différencier les cycles respiratoires non standardisés du patient, et les 3 efforts inspiratoires réalisés au cours de manœuvres standardisées. (**Figure 5**)

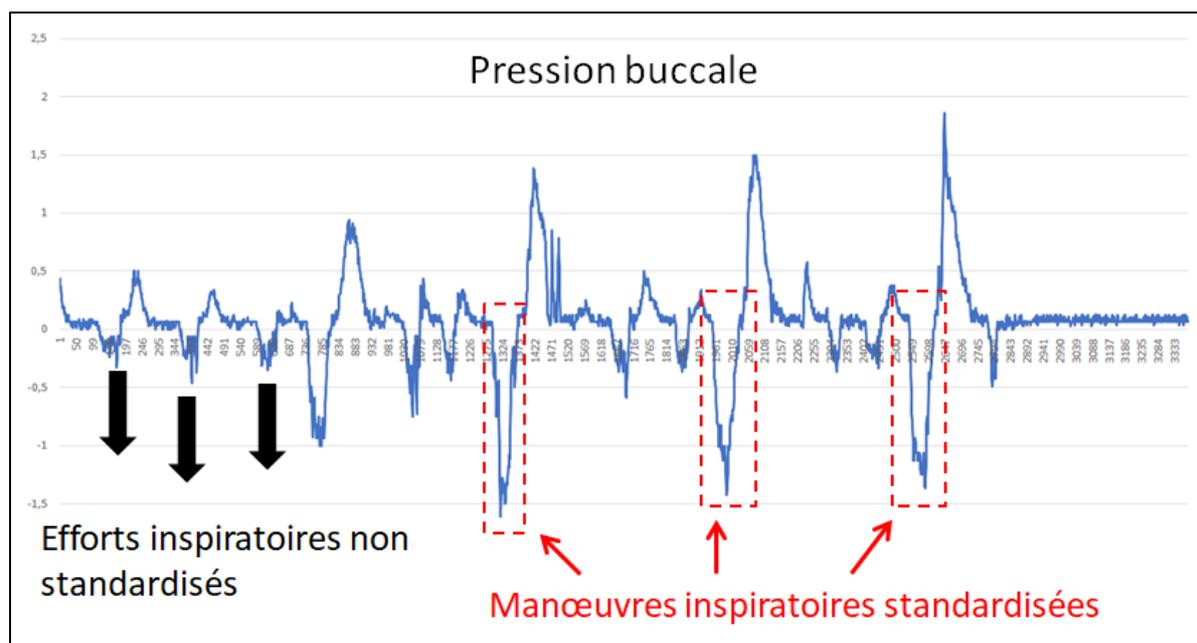


Figure 5 : Exemple de l'extraction d'un enregistrement continu de pression buccale.

Cette courbe de pression buccale permettait d'identifier les efforts inspiratoires non standardisés (flèches noires), puis les manœuvres inspiratoires standardisées (encadrés pointillés rouges).

Ces 3 cycles respiratoires standardisés, identifiés par une dépression buccale plus importante, étaient ensuite extraits et isolés pour la suite des mesures. Pour chacun de ces 3 cycles, quatre courbes simultanées étaient ainsi générées : la pression buccale (PB), la pression veineuse centrale (PVC), la pléthysmographie (PLETH) et la pression intra-vésicale (PIV).

2. Délimitation de l'effort inspiratoire

La courbe de pression buccale était d'abord analysée pour définir plusieurs points d'intérêt, qui permettaient de délimiter la manœuvre inspiratoire standardisée.

Le début de l'inspiration standardisée (T_d) correspondait au moment où chute la pression buccale. La fin de l'inspiration standardisée (T_f) correspondait de manière arbitraire, afin de simplifier les mesures, au moment où la pression buccale redevenait positive (**Figure 6**).

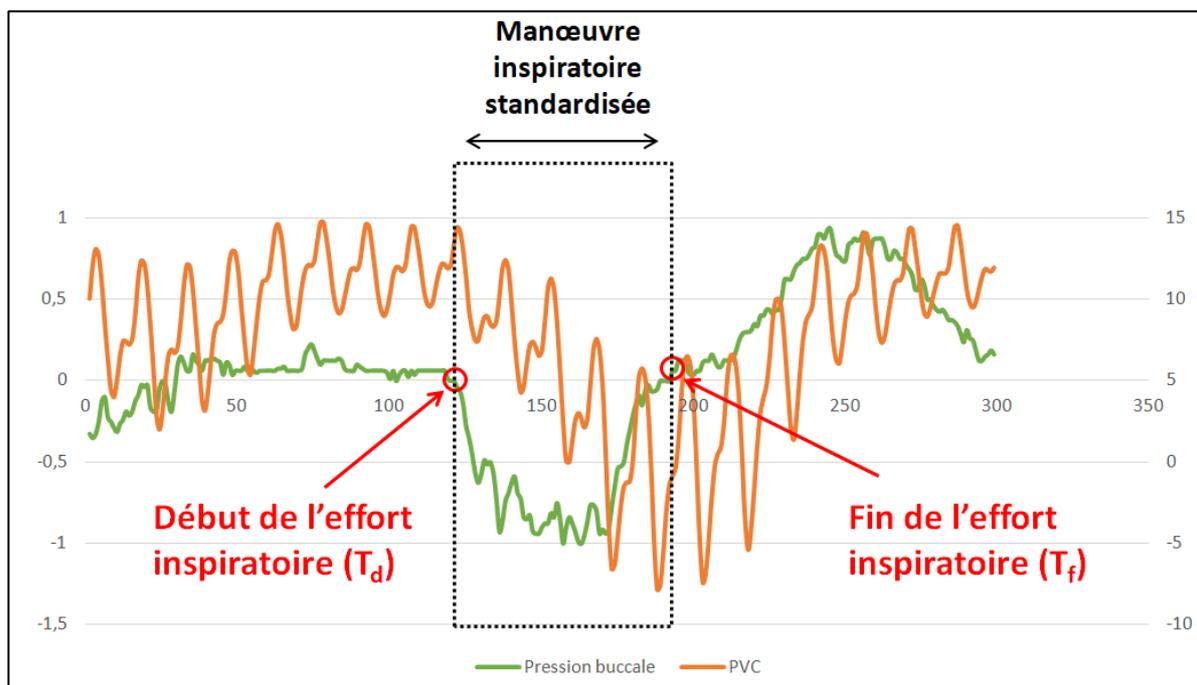


Figure 6 : Délimitation de l'effort inspiratoire à l'aide de la courbe de PB.

Courbes synchrones verte (PB) et orange (PVC).

*T_d : début de la manœuvre inspiratoire standardisée ; T_f : fin de la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PB** : pression buccale ; **PVC** : pression veineuse centrale.*

Lorsque la pression buccale était impossible à interpréter, du fait d'artéfacts trop nombreux, le début de l'effort inspiratoire pouvait être apprécié de manière approximative par la courbe de pression intra-vésicale. En effet, lorsque la manœuvre inspiratoire débute, la pression buccale chute, et la pression intra-vésicale augmente quant à elle (64). De la même manière, on pouvait observer que

la fin de l'inspiration sur la courbe de pression buccale, correspondait de manière assez rapprochée au moment où la courbe de pression intra-vésicale atteint son pic (Figure 7).

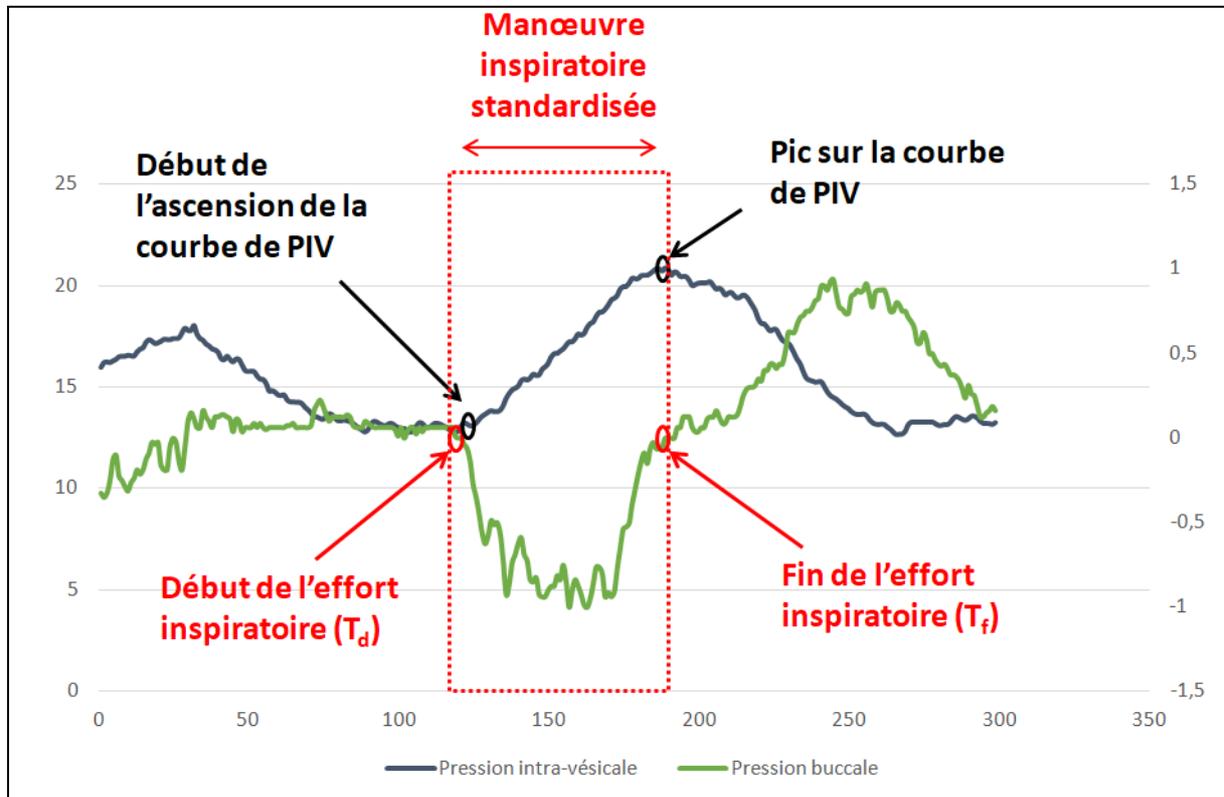


Figure 7 : Délimitation de l'effort inspiratoire à l'aide de la courbe de PIV.

Courbes synchrones verte (PB) et bleue foncée (PIV).

L'utilisation simultanée de la PB et de la PIV permettait de vérifier le début et la fin de l'effort inspiratoire.

*T_d : début de la manœuvre inspiratoire standardisée ; T_f : fin de la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PB** : pression buccale ; **PIV** : pression intra vésicale.*

3. Détermination du point d'intérêt sur la courbe de PVC : l'onde « v »

En l'absence de monitoring électrocardiographique, les variations inspiratoires de vPVC ont été mesurées en relevant systématiquement le même point d'intérêt sur la courbe de PVC, l'onde v. Cette onde v correspond au remplissage de l'oreillette droite pendant la systole ventriculaire (63). Elle a la particularité d'être identifiable, lorsqu'elle est bien visible, juste après le pic sur la courbe synchrone de

pléthysmographie. En effet, le pic sur la courbe de pléthysmographie représente la systole ventriculaire, qui correspond à la signification physiologique de l'onde v sur la courbe de PVC (59). **(Figure 8)**

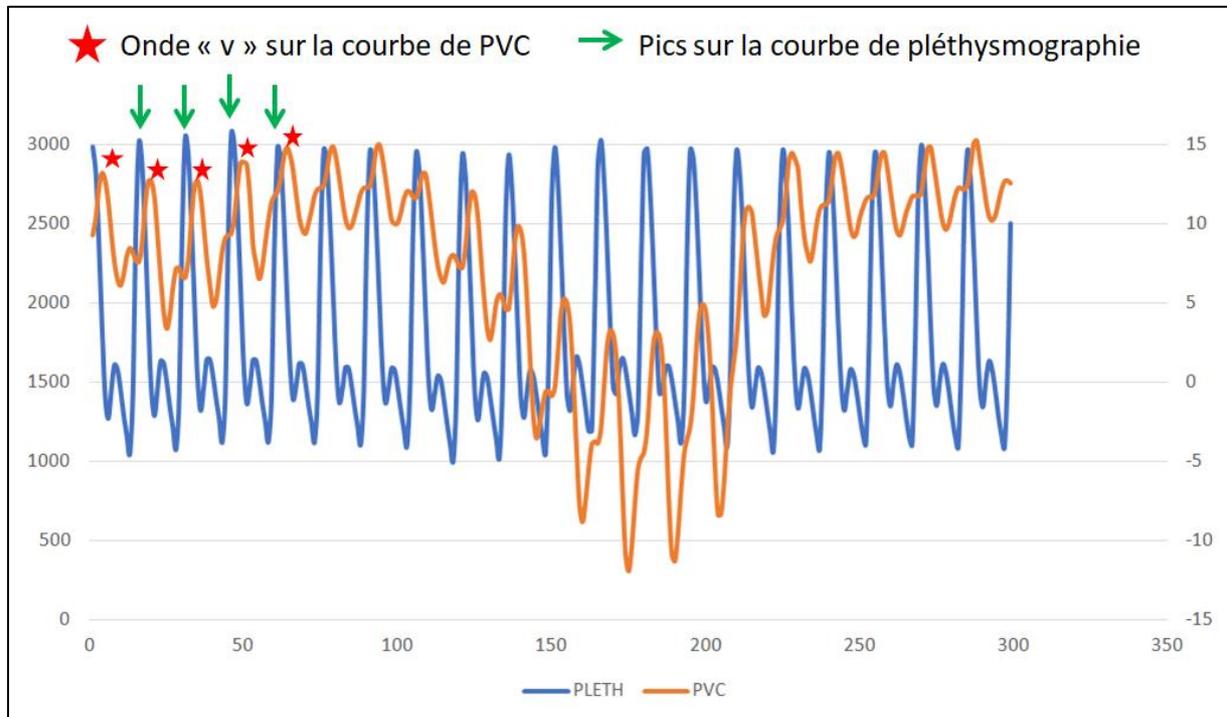


Figure 8 : Mise en évidence de l'onde « v », point d'intérêt sur la courbe de PVC.

Courbes synchrones bleue claire (PLETH) et orange (PVC).

Le pic de pléthysmographie, représenté par la flèche verte, correspond à la systole ventriculaire. Il est immédiatement suivi par l'onde v sur la courbe de PVC, utilisé donc comme marqueur de systole ventriculaire.

PLETH : pléthysmographie ; **PVC** : pression veineuse centrale.

4. Détermination des valeurs d'intérêt de PVC : PVC_{expi} et PVC_{inspi}

Une fois l'effort inspiratoire délimité et les ondes « v » de PVC identifiées, la courbe de PVC était ensuite analysée, conjointement avec la courbe de pression buccale, pour relever deux valeurs particulières de PVC.

La valeur de PVC expiratoire (PVC_{expi}) était définie comme la plus grande valeur de PVC relevée (mesurée au pic de l'onde v comme décrit ci-dessus) pendant l'expiration précédant la manœuvre inspiratoire standardisée.

La valeur de PVC inspiratoire (PVC_{inspi}) était définie comme la plus petite valeur de PVC (toujours mesurée au pic de l'onde v) pendant la manœuvre inspiratoire (**Figure 9**).

La différence de ces deux valeurs définit vPVC selon la formule :

$$vPVC = PVC_{expi} - PVC_{inspi}$$

Le temps correspondant à chacun de ces points d'intérêt était également consigné ($T_{PVC_{expi}}$ et $T_{PVC_{inspi}}$).

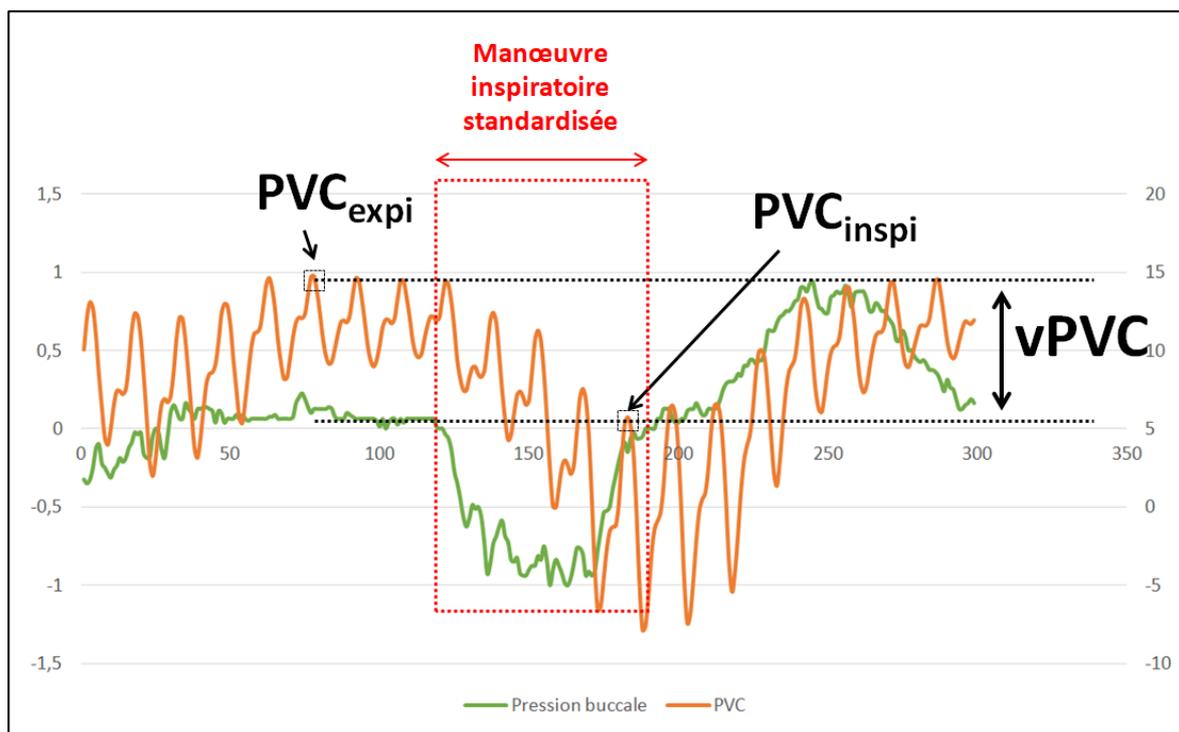


Figure 9 : Détermination des 2 valeurs PVC_{expi} et PVC_{inspi} , permettant d'obtenir vPVC.

Courbes synchrones verte (PB) et orange (PVC).

PVC_{expi} : PVC expiratoire, soit la plus grande valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant l'expiration précédant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC_{inspi}** : PVC inspiratoire, soit la plus petite valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **vPVC** : variation respiratoire de PVC lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée ; **PB** : pression buccale ; **PVC** : pression veineuse centrale.

5. Calcul des durées entre les différents points d'intérêt

Pour chacun des 3 cycles de chaque patient, plusieurs valeurs étaient ensuite calculées (**Figure 10**).

La valeur $vPVC$ correspondait à la différence entre les valeurs expiratoire (PVC_{expi}) et inspiratoire (PVC_{inspi}) de PVC, définissant donc la variation inspiratoire de PVC, l'objet central de ce travail.

La valeur $Délai_{inspi}$ correspondait à la durée de l'effort inspiratoire, étant la différence entre T_f et T_d .

La valeur $Délai_{vPVC}$ correspondait à la durée entre le début de l'inspiration (T_d) et la mesure de PVC_{inspi} ($T_{PVCinspi}$).

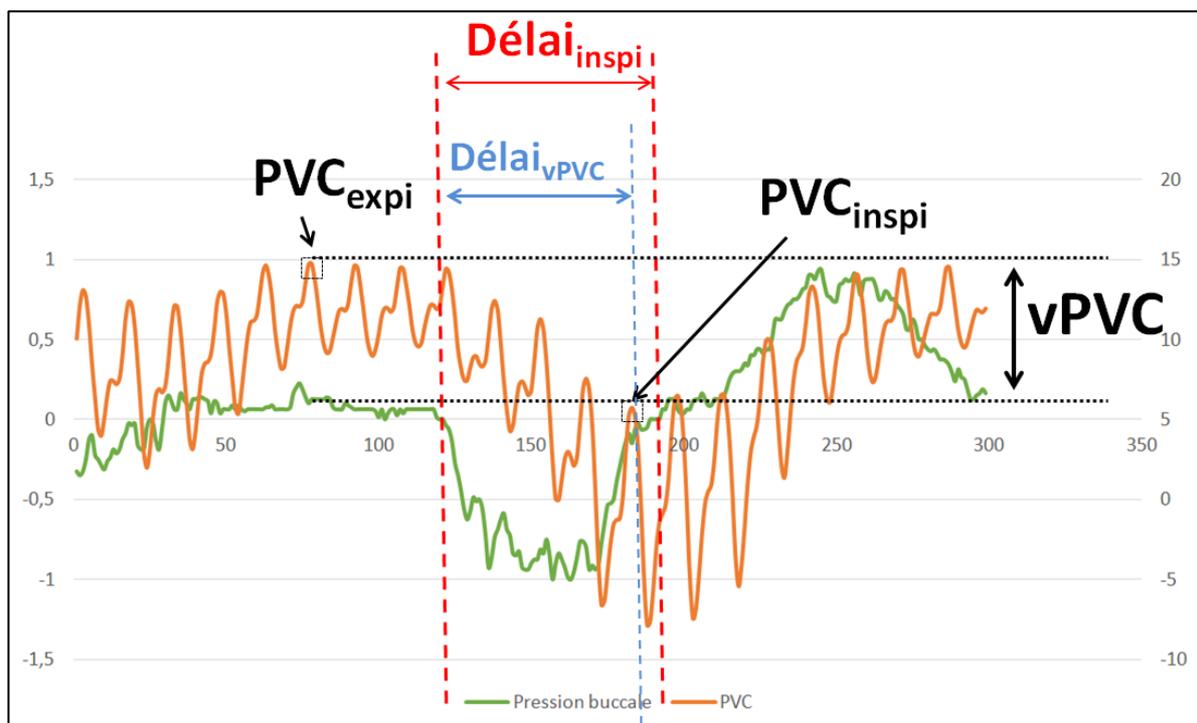


Figure 10 : Résumé de toutes les valeurs d'intérêt mesurées ou calculées lors de l'analyse des variations inspiratoires de PVC.

Courbes synchrones verte (PB) et orange (PVC).

PVC_{expi} : PVC expiratoire, soit la plus grande valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant l'expiration précédant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC_{inspi}** : PVC inspiratoire, soit la plus petite valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **$vPVC$** : variation respiratoire de PVC lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée ; **$Délai_{inspi}$** : durée de l'inspiration lors de la manœuvre inspiratoire standardisée ; **$Délai_{vPVC}$** : durée entre le début de la manœuvre inspiratoire standardisée et la mesure de PVC_{inspi} ; **PB** : pression buccale ; **PVC** : pression veineuse centrale.

Ces différentes valeurs étaient enfin moyennées sur les 3 cycles, pour chaque patient.

6. Propositions d'optimisation du test

Dans un second temps, il était identifié qu'un Délai_{inspi}>2 secondes et un Délai_{vPVC}>2 secondes étaient significativement associés à une augmentation du nombre de faux positifs (données détaillées dans la partie « Résultats »). En conséquence, voici les modifications d'analyse de vPVC testées pour améliorer les capacités prédictives du test.

a. Exclusion des patients avec Délai_{inspi}>2 secondes

La durée de l'effort inspiratoire (Délai_{inspi}) a été relevée chez l'ensemble des patients. Ce paramètre n'étant pas modifiable *a posteriori*, les patients dont cette durée était supérieure à 2 secondes ont été exclus, puis les capacités du test vPVC ont été à nouveau analysées, tel que décrit dans le paragraphe « Statistiques ».

b. Exclusion des patients avec Délai_{vPVC}>2 secondes

De la même manière, le délai entre début de la manœuvre inspiratoire standardisée et la mesure de PVC_{inspi} (délai_{vPVC}) a été relevé chez l'ensemble des patients. Ce paramètre n'étant pas modifiable *a posteriori*, les patients dont cette durée était supérieure à 2 secondes ont été exclus, puis les capacités du test vPVC ont été à nouveau analysées, tel que décrit dans le paragraphe « Statistiques ».

c. Capacités prédictives de vPVC en mesurant la PVC_{inspi} à moins de 2 secondes du début de l'inspiration

Les mesures de PVC_{inspi} précédemment décrites ont été refaites, dans un objectif d'obtenir systématiquement un Délai_{vPVC} inférieur à 2 secondes. Pour cela, le début de l'inspiration (T_d) était repéré tel que décrit précédemment. Puis le tableau répertoriant toutes les valeurs numériques correspondant à chaque point des

différentes courbes (PB et PVC notamment) était consulté. PVC_{inspi} était de nouveau identifiée selon la méthode décrite ci-dessus, mais n'était jamais mesurée à plus de 2 secondes du début de l'inspiration. Cette nouvelle valeur de PVC_{inspi} était désormais appelée PVC_{opt} , pour PVC « optimisée » (**Figure 11**). $vPVC_{opt}$, nouvelle valeur de $vPVC$ « optimisée », était ensuite de nouveau calculée en utilisant ces nouvelles mesures de PVC_{opt} , selon la formule : $vPVC_{opt} = PVC_{expi} - PVC_{opt}$.

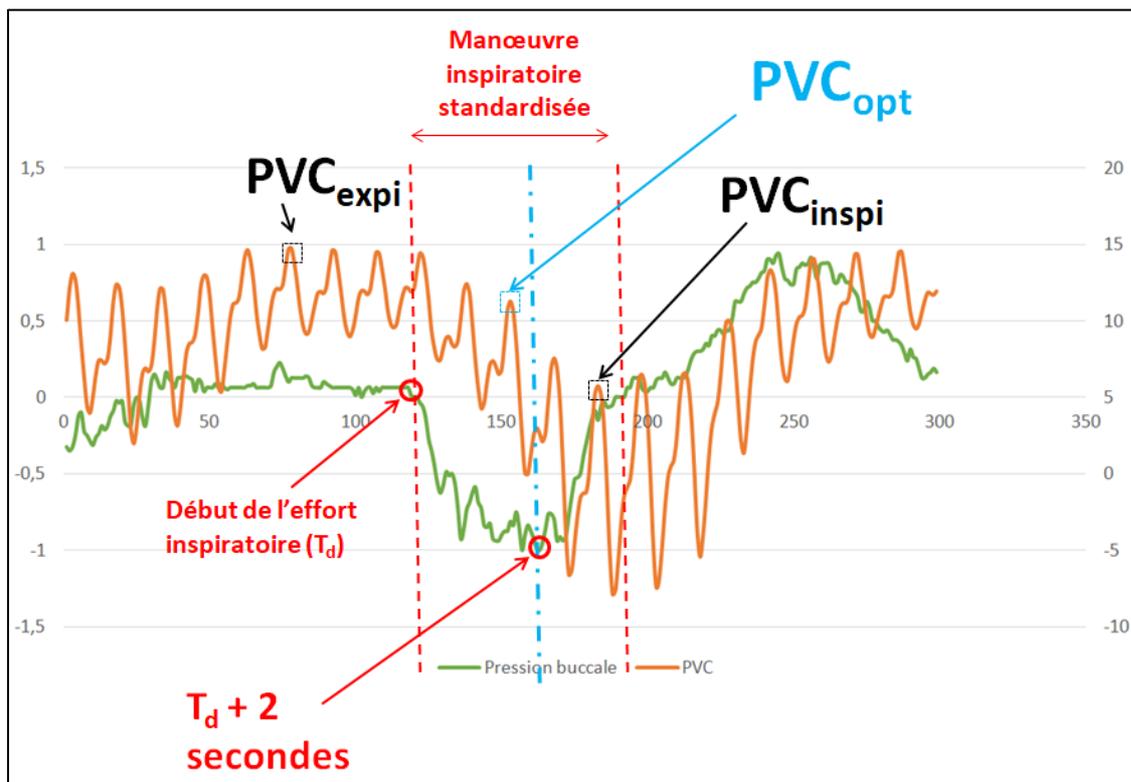


Figure 11 : Mesure de PVC_{opt} dans les 2 premières secondes de la manœuvre d'inspiration standardisée.

Courbes synchrones verte (PB) et orange (PVC).

PVC_{expi} : PVC expiratoire, soit la plus grande valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant l'expiration précédant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC_{inspi}** : PVC inspiratoire, soit la plus petite valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC_{opt}** : valeur de PVC inspiratoire optimisée, soit la plus petite valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée, à moins de 2 secondes du début de la manœuvre ; **Délai_{inspi}** : durée de l'inspiration lors de la manœuvre inspiratoire standardisée ; **Délai_{vPVC}** : durée entre le début de la manœuvre inspiratoire standardisée et la mesure de PVC_{inspi} ; **PB** : pression buccale ; **PVC** : pression veineuse centrale.

F. Statistiques

La normalité des distributions était vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Pour rechercher une différence de classement de résultats de vPVC (faux positif, vrai positif, faux négatif ou vrai négatif) en fonction du délai_{inspi} ou du délai_{vPVC}, des tests d'analyse de variance à mesures répétées uni-directionnelles (ANOVA) étaient réalisés, puis les groupes d'intérêt étaient comparés par comparaisons multiples (test de Sidak en cas de distribution gaussienne ou test de Dunn en cas de distribution non gaussienne).

Le délai_{inspi} et le délai_{vPVC} en fonction du résultat au test vPVC étaient décrits par le calcul de la moyenne et de l'écart-type, ainsi que par la médiane et l'interquartile (25^{ème} et 75^{ème} percentiles).

Pour tester l'optimisation des capacités prédictives des tests issus de vPVC (vPVC avec délai_{inspi} inférieur à 2 secondes, vPVC avec délai_{vPVC} inférieur à 2 secondes et vPVC_{opt}), le pouvoir discriminant de chaque test était évalué par l'aire sous la courbe ROC, et la recherche du seuil optimal était effectuée selon le critère de Youden.

L'ensemble des analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Prism 9.5 (GraphPad Software). Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatérale de 5%.

IV. RÉSULTATS

A. Rappel des principaux résultats de l'étude initiale

Nous rappelons que sur les 63 patients analysés, 38 patients étaient précharge dépendants (60,3%) et 25 patients étaient précharge indépendants (39,7%), après classement par le test de référence (variations du VES par étude l'ITV sous-aortique suite à un lever de jambes passif). Lors de manœuvres inspiratoires standardisées,

l'étude de Bourel *et al.* (59) retrouvait qu'un seuil de diminution inspiratoire de PVC au-delà de -4,7 mmHg permettait de prédire la précharge dépendance avec une sensibilité de 89,5% et une spécificité de 56%, avec une AUC ROC de 0,72 [0,58 ; 0,86] ($p=0,004$). Les caractéristiques démographiques des patients inclus sont rappelées en **Annexe 2**.

B. Durée de l'effort inspiratoire lors de la manœuvre standardisée : $\text{délai}_{\text{inspi}}$

Pour les 4 groupes de patients, c'est-à-dire vrais positifs (VP), faux positifs (FP), vrais négatifs (VN) et faux négatifs (FN), la distribution et la comparaison de $\text{délai}_{\text{inspi}}$ est détaillée dans la **Figure 12**. Les faux positifs présentaient un effort inspiratoire plus long que les vrais négatifs, de manière significative : les moyennes de $\text{délai}_{\text{inspi}}$ pour les FP et les VN étaient respectivement de $3,1 \pm 0,9$ secondes (moyenne \pm écart type) vs $2,2 \pm 0,6$ secondes ($p=0,04$). La majorité des FP avaient un $\text{délai}_{\text{inspi}}$ supérieur à plus de 2 secondes, avec une médiane à 3,3 secondes (IQ 25-75 [2,4 ; 3,7]). Ces résultats justifiaient l'optimisation du test vPVC en excluant les patients dont le $\text{délai}_{\text{inspi}}$ est supérieur à 2 secondes, tel que décrit ci-dessous dans la partie « Résultats ».

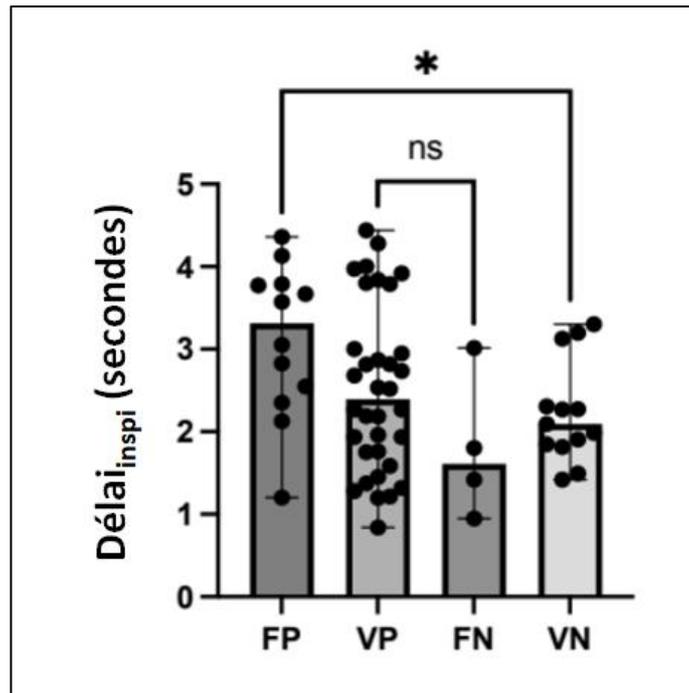


Figure 12 : Délai_{inspi} selon l'exactitude du test vPVC.

Délai_{inspi} : durée de l'inspiration lors de la manœuvre inspiratoire standardisée ; **vPVC** : variation inspiratoire de PVC lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC** : pression veineuse centrale ; **VP** : vrais positifs ; **FP** : faux positifs ; **VN** : vrais négatifs ; **FN** : faux négatifs ; **ns** : non significatif ; * : $p = 0,04$.

C. Délai entre début de l'inspiration et PVC_{inspi} : délai_{vPVC}

La distribution et la comparaison de délai_{vPVC} entre les 4 groupes de patients (VP, FP, VN et FN) sont détaillées dans la **Figure 13**. Les faux positifs présentaient un effort inspiratoire plus long que les vrais négatifs, de manière significative. Les moyennes de délai_{vPVC} pour les FP et les VN étaient respectivement de $2,0 \pm 1,0$ secondes (moyenne \pm écart type) et $1,0 \pm 0,5$ seconde ($p=0,02$). Les VP, VN et FN ont tous un délai_{vPVC} inférieur à 2 secondes. La valeur maximale de délai_{vPVC} pour les VP et les VN était de 1,8 secondes. La moitié des FP avaient un délai_{vPVC} supérieur à 2 secondes. La médiane de délai_{vPVC} pour les FP était de 2,0 secondes (IQ 25-75 [0,9 ; 3,1]). Ces résultats justifiaient l'optimisation du test vPVC en excluant les patients

dont le délai_{vPVC} est supérieur à 2 secondes, tel que décrit ci-dessous dans la partie « Résultats ».

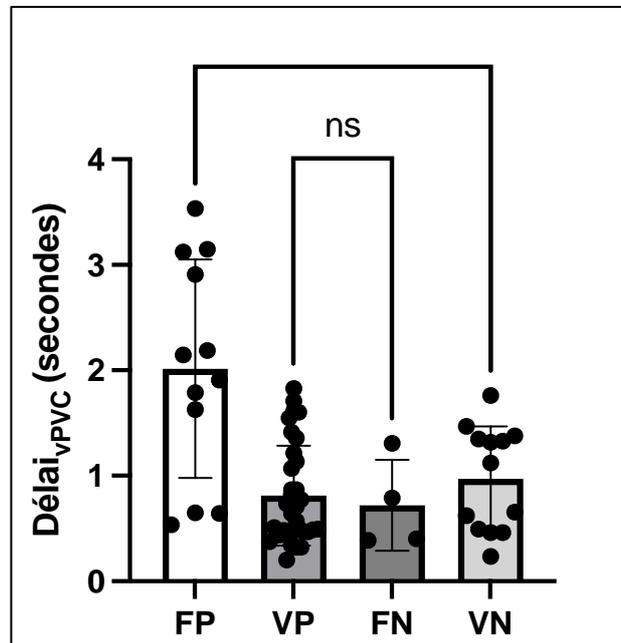


Figure 13 : Délai_{vPVC} selon l'exactitude du test vPVC.

*Délai_{vPVC} : durée entre le début de la manœuvre inspiratoire standardisée et la mesure de PVC_{inspi} ; PVC_{inspi} : PVC inspiratoire, soit la plus petite valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée ; vPVC : variation inspiratoire de PVC lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée ; PVC : pression veineuse centrale ; VP : vrais positifs ; FP : faux positifs ; VN : vrais négatifs ; FN : faux négatifs ; ns : non significatif ; * : p = 0,02.*

D. Capacités prédictives de précharge dépendance chez les patients avec délai_{inspi} inférieur à 2 secondes

En excluant les patients dont le délai_{inspi} est supérieur à 2 secondes, on pouvait tester 23 patients (36,5% de la population totale) dont 16 précharge dépendants (69,5 % des patients analysés) et 7 précharge indépendants (30,5%). Une vPVC inférieure à -5,6 mmHg prédisait alors la précharge dépendance avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 81,2%. La courbe ROC obtenue en excluant les

patients avec $\text{délai}_{\text{inspi}} > 2$ secondes avait une AUC ROC à 0,83 [IC 95% 0,64 ; 1,00] ($p = 0,01$). La courbe ROC correspondante est présentée dans la **Figure 14**.

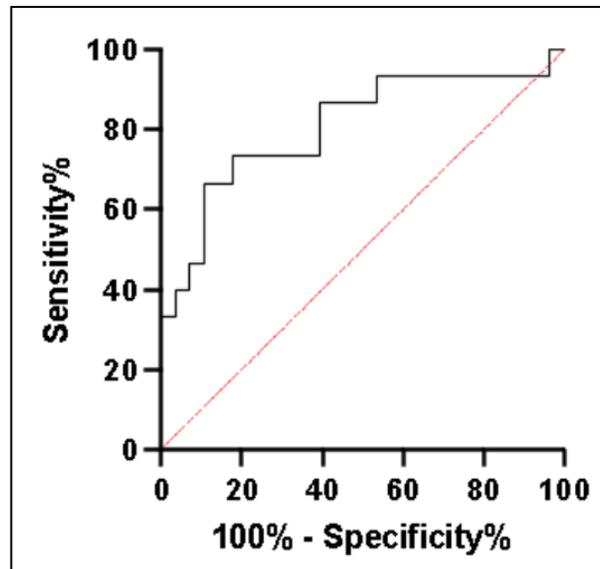


Figure 14 : courbe ROC des performances de vPVC après exclusion des patients avec $\text{délai}_{\text{inspi}} > 2$ secondes.

Sensitivity : sensibilité ; **Specificity** : spécificité ; **ROC** : Receiver Operating Characteristic ; **Délai_{inspi}** : durée de l'inspiration lors de la manœuvre inspiratoire standardisée ; **vPVC** : variation inspiratoire de PVC lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC** : pression veineuse centrale.

E. Capacités prédictives de précharge dépendance chez les patients avec $\text{délai}_{\text{vPVC}}$ inférieur à 2 secondes

En excluant les patients dont le $\text{délai}_{\text{vPVC}}$ est supérieur à 2 secondes, on pouvait tester 49 patients (77,7% de la population totale) dont 30 précharge dépendants (61,2% des patients analysés) et 19 précharge indépendants (38,8%). Une vPVC inférieure à -4,9 mmHg prédisait alors la précharge dépendance avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 68%. La courbe ROC obtenue en excluant les patients avec $\text{délai}_{\text{vPVC}} > 2$ secondes avait une AUC ROC à 0,80 [IC 95% 0,66 ; 0,83] ($p < 0,01$). La courbe ROC correspondante est présentée dans la **Figure 15**.

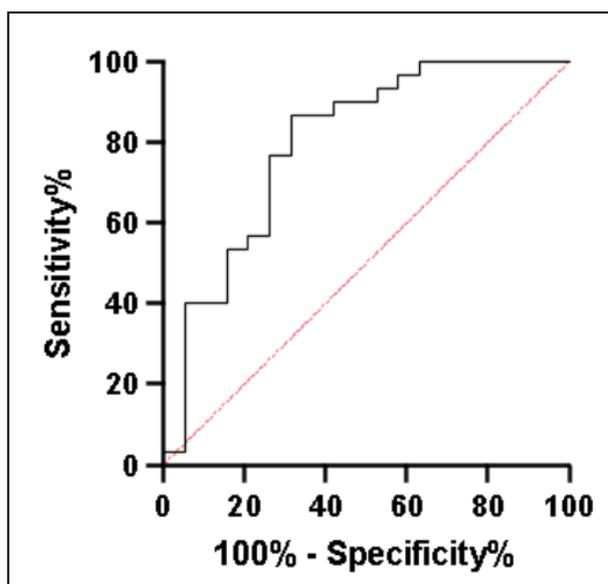


Figure 15 : courbe ROC des performances de vPVC après exclusion des patients avec $\text{délai}_{\text{vPVC}} > 2$ secondes.

Sensitivity : sensibilité ; **Specificity** : spécificité ; **ROC** : Receiver Operating Characteristic ; **Délai_{vPVC}** : durée entre le début de la manœuvre inspiratoire standardisée et la mesure de $\text{PVC}_{\text{inspi}}$; **PVC_{inspi}** : PVC inspiratoire, soit la plus petite valeur de PVC mesurée à l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **vPVC** : variation inspiratoire de PVC lors d'une manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC** : pression veineuse centrale.

F. Nouvelles capacités prédictives de vPVC en mesurant PVC_{opt}

Une vPVC_{opt} inférieure à -4,9 mmHg prédisait la précharge dépendance avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 64%. La courbe ROC obtenue pour vPVC_{opt} avait une AUC ROC à 0,76 [IC 95% 0,64 ; 0,90] ($p < 0,01$). La courbe ROC correspondante est présentée dans la **Figure 16**.

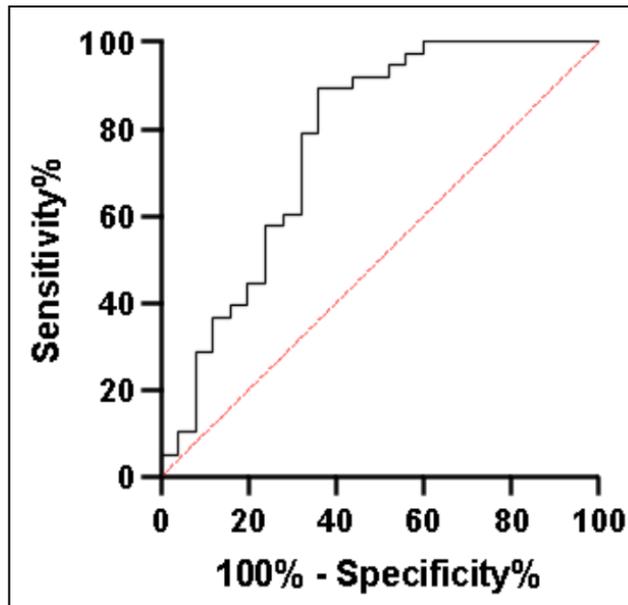


Figure 16 : courbe ROC des performances de $vPVC_{opt}$ (après mesure de PVC_{opt} à la place de PVC_{inspi}).

Sensitivity : sensibilité ; **Specificity** : spécificité ; **$vPVC_{opt}$** : variation de PVC au cours d'une manœuvre inspiratoire standardisée, avec mesure de PVC_{opt} à moins de 2 secondes du début de la manœuvre ; **PVC_{opt}** : valeur de PVC inspiratoire optimisée, soit la plus petite valeur de PVC mesurée au pic de l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée, à moins de 2 secondes du début de la manœuvre ; **PVC_{inspi}** : PVC inspiratoire, soit la plus petite valeur de PVC mesurée à l'onde v, pendant la manœuvre inspiratoire standardisée ; **PVC** : pression veineuse centrale.

V. DISCUSSION

Le test $vPVC$ est le premier marqueur de précharge dépendance visant à analyser les variations respiratoires de PVC avec une volonté de standardisation de la manœuvre inspiratoire. La précision moyenne de ce test (Sensibilité à 89%, Spécificité à 56% pour un seuil déterminé à $-4,7\text{mmHg}$, soit une AUC ROC à 0,72 [0,58 ; 0,86], $p=0,004$) pose la question pratique d'une standardisation insuffisante de cette manœuvre inspiratoire. L'analyse *a posteriori* retrouve en effet que la durée de la manœuvre inspiratoire standardisée est augmentée chez les faux positifs en comparaison aux vrais négatifs (en moyenne $3,1 \pm 0,9$ secondes vs $2,2 \pm 0,6$ secondes, respectivement, $p=0,04$). De même, la mesure de la PVC_{inspi} , représentée

par le délai_{vPVC}, semble plus tardive chez les faux positifs que chez les vrais négatifs (en moyenne $2,0 \pm 1,0$ secondes vs $1,0 \pm 0,5$ secondes, respectivement, $p=0,02$). La PVC_{inspi} n'est jamais mesurée à plus de 2 secondes du début de l'inspiration chez les vrais négatifs et les vrais positifs (valeurs maximales de délai_{vPVC} respectivement à 1,6 secondes et 1,8 secondes), alors que 50% des faux positifs ont un délai_{vPVC} supérieur à 2 secondes (médiane à 2,0 secondes).

En conséquence, des tentatives d'optimisation de vPVC ont été testées. L'exclusion des patients dont la durée de la manœuvre inspiratoire dure plus de 2 secondes améliore légèrement les performances diagnostiques de vPVC (AUC ROC à 0,83 [0,64 ; 1,00], $p<0,05$). Une vPVC inférieure à -5,6mmHg prédit alors la précharge dépendance avec une sensibilité de 85,7% et une spécificité de 81,2%. Un délai_{vPVC} supérieur à 2 secondes semblant générer des erreurs diagnostiques, un nouveau test diagnostique ne mesurant jamais la PVC_{inspi} à plus de 2 secondes du début de l'inspiration (PVC_{opt}) a été évalué : une vPVC_{opt} inférieure à -4,9mmHg prédit alors la précharge dépendance avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 64% (AUC ROC à 0,76 [0,64 ; 0,90], $p<0,05$).

Ainsi, si l'on arrive à démontrer que la qualité et la standardisation de la manœuvre d'inspiration influent sur la précision du test, l'optimisation de vPVC semble limitée. Le recours à un algorithme diagnostique pourrait permettre d'exploiter l'identification de ces facteurs pourvoyeurs d'erreurs diagnostiques, notamment une durée de la manœuvre inspiratoire standardisée prolongée, supérieure à 2 secondes, qui génère des faux positifs. En suivant l'algorithme décrit **Figure 17**, on améliore la capacité prédictive de précharge dépendance, en atteignant une AUC ROC à 0,88 [IC95% 0,76 ; 1,00] ($p<0,005$). En revanche, cela reviendrait, sur notre effectif de 63 patients,

à n'analyser que 31 patients, soit 49,2% des patients. Proposer un tel algorithme qui ne serait effectif que pour la moitié des patients reste problématique.

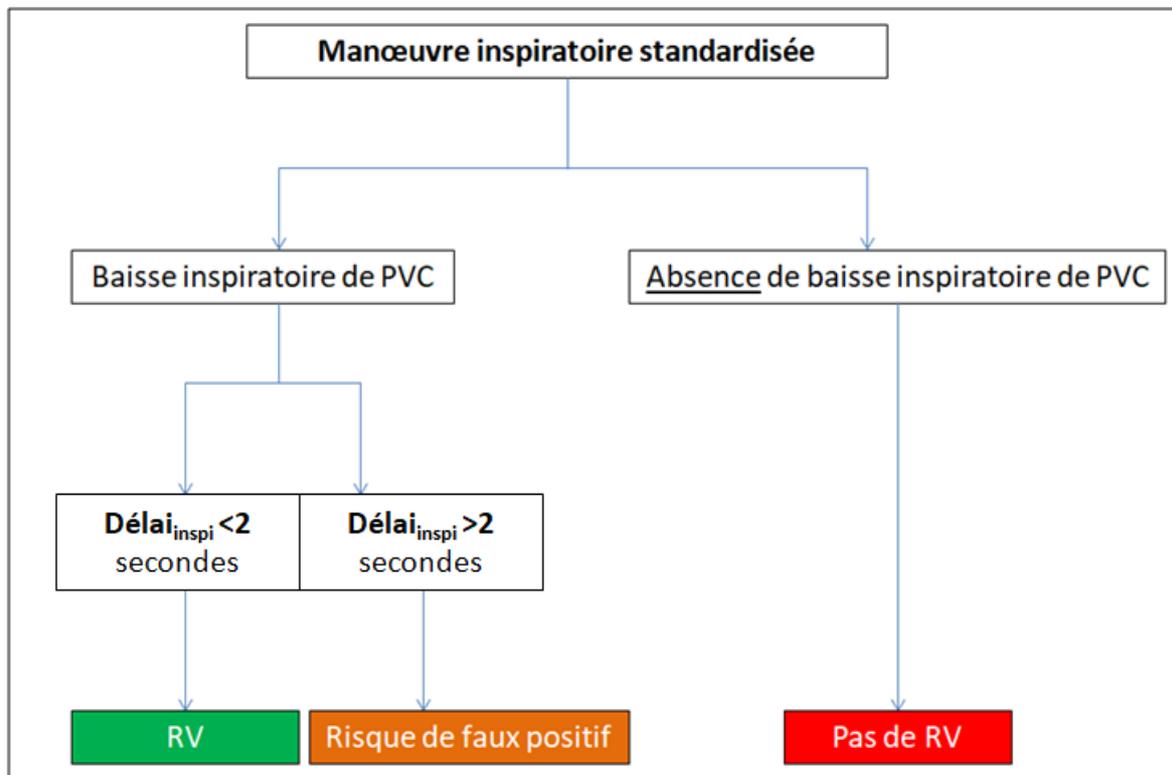


Figure 17 : Proposition d'algorithme décisionnel pour l'utilisation de vPVC dans le cadre d'une manœuvre inspiratoire standardisée.

PVC : pression veineuse centrale ; *vPVC* : variation respiratoire de PVC ; *RV* : remplissage vasculaire ; *Délai_{inspi}* : durée de l'effort inspiratoire lors de la manœuvre inspiratoire standardisée.

Ce travail présente plusieurs intérêts, à commencer par le caractère innovant de ce type de marqueur de précharge dépendance. À notre connaissance, vPVC (59) est le premier marqueur de précharge dépendance reposant sur les variations respiratoires de PVC en ventilation spontanée. Un des atouts principaux de cette étude est de s'intéresser à l'impact de la standardisation d'une manœuvre inspiratoire sur les capacités prédictives du test diagnostique. L'utilisation de ce type de manœuvre et sa standardisation, permettraient d'augmenter la quantité de marqueurs dynamiques de précharge dépendance reposant sur les interactions

cardio-pulmonaires en ventilation spontanée. Le développement de cette manœuvre a justifié l'exploration de nombreux paramètres, dont les durées d'inspiration, mais aussi les variations de pression buccale et intra-vésicale (non présentées ici) tendant à améliorer la compréhension de la physiologie précise du comportement de la PVC face aux interactions cardio-pulmonaires en ventilation spontanée. De plus, l'utilisation de vPVC serait un marqueur facilement utilisable en pratique courante dans la mesure où ce test ne nécessite qu'un cathéter veineux central (63) et qu'il ne requiert pas d'échocardiographie (65). À l'image de l'index de collapsibilité de la veine cave inférieure (cVCI) (56), vPVC se veut également opérant en présence de troubles du rythme supra-ventriculaires, contrairement par exemple à la variation de pression pulsée qui n'est utilisable, entre autres conditions, qu'en rythme sinusal (66). Ainsi, vPVC donnerait un accès simplifié et immédiat à l'évaluation de la précharge dépendance en ventilation spontanée, ce qui améliorerait les décisions de remplissage vasculaire dans cette population, pour le moment insuffisantes (26). Ensuite, si ce nouveau test diagnostique en est encore au stade du développement, cette étude présente une bonne validité externe. Les variations respiratoires de PVC ont en effet déjà été étudiées et montraient une capacité prédictive de la précharge dépendance intéressante sur de faibles effectifs de patients en ventilation mécanique après chirurgie cardiaque (67,68). En ventilation spontanée, la baisse inspiratoire de PVC a déjà été mise en évidence, d'abord sur des modèles expérimentaux canins (69,70), puis sur des volontaires sains (71) en dehors de toute insuffisance circulatoire aiguë. Par ailleurs, vPVC semble être un test pertinent sur le plan physiologique. L'analyse de vPVC repose sur les constatations historiques de Frank et Starling concernant la précharge dépendance, et reflète les variations de précharge conséquentes aux interactions cardio-pulmonaires. Ces dernières restent

incomplètement comprises en ventilation spontanée. Pour ce travail, conduit dans un objectif de « preuve de concept », le choix du test de référence semble le plus adapté possible. L'utilisation d'un auto-remplissage par lever de jambes passif permet de faire varier la précharge de façon réversible, tout en autorisant une mesure rigoureuse des variations de VES par échocardiographie : il s'agit du Gold Standard en recherche clinique lorsqu'il s'agit d'évaluer la précharge dépendance (65). Enfin, ce travail a la volonté d'optimiser les performances du test vPVC, notamment par l'identification des facteurs pouvant générer des faux positifs. À la lumière des différents résultats obtenus, la proposition d'un algorithme diagnostique simple (**Figure 17**) pourrait améliorer le test, sans pour autant rendre la manœuvre inspiratoire standardisée plus complexe.

Cette étude comporte cependant plusieurs limites. Tout d'abord, les différentes analyses réalisées *a posteriori* et non prévues dans l'étude princeps de Bourel *et al.* (59) constituent une première limite statistique. Il faut toutefois rappeler que l'étude est avant tout construite à visée exploratoire, notamment de la physiologie. Si d'autres études découlent de ce travail, notamment sur des patients présentant davantage de critères d'insuffisance circulatoire aiguë, cette « souplesse » statistique ne sera plus envisageable. Deuxièmement, parmi les facteurs pourvoyeurs d'erreurs diagnostiques de vPVC, nous avons notamment mis en évidence une durée prolongée de la manœuvre inspiratoire. Pour tenter de corriger ce potentiel facteur d'erreur, il faudrait standardiser davantage une manœuvre inspiratoire qui comporte déjà des conditions bien précises (inspiration courte sur moins de 5 secondes, continue et profonde, générant une dépression buccale au-delà de -3 mmH₂O). Cette manœuvre étant déjà limitée, par exemple, par l'existence d'une défaillance neurologique empêchant le patient de la réaliser correctement (59), la standardiser

davantage constituerait sans doute une limite en terme de pertinence clinique. Troisièmement, les conséquences de l'identification de facteurs pourvoyeurs de faux positifs sont restreintes. Les possibilités d'améliorations du test vPVC sont peu rentables ou peu pertinentes cliniquement, par l'exclusion d'un grand nombre de patients par exemple. Les capacités prédictives du test vPVC demeurent insuffisantes, d'autant plus lorsqu'elles sont comparées à celles d'autres tests déjà existants. Par exemple, chez les patients en ventilation spontanée, lors de manœuvres inspiratoires standardisées, il est établi qu'un cVCI $\geq 48\%$ prédit la précharge dépendance avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 90% (36), avec des performances similaires retrouvées dans une étude prospective de validation (72). cVCI est donc un outil tout aussi pertinent cliniquement, amélioré par une manœuvre inspiratoire standardisée (56), et beaucoup plus fiable en terme de performances chez les patients en ventilation spontanée. D'autres marqueurs, reposant également sur les interactions cardio-pulmonaires, sont eux aussi validés (73). En ventilation mécanique, la variation de pression pulsée prédit la précharge dépendance avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 95% (pour un seuil de 12%) (66). Le test d'occlusion télé-expiratoire, toujours en ventilation mécanique, offre une sensibilité de 91% et une spécificité de 100% (pour un seuil de variation d'index cardiaque $\geq 5\%$) (29). Enfin, il demeure des interrogations concernant le nombre de faux positifs générés par une durée inspiratoire plus longue. En reprenant le rationnel physiologique sur lequel repose vPVC, la PVC n'est normalement pas supposée diminuer en inspiration chez un patient précharge indépendant, car il n'y a pas de transmission transmurale de la dépression intra-thoracique s'appliquant aux parois de la VCS. Un effort inspiratoire prolongé dans la durée ferait donc diminuer la PVC chez un patient dont la PVC ne varie pourtant plus dans un système élastique,

les fibres myocardiques ayant déjà atteint leur tension maximale, dans le contenant qu'est le péricarde. En l'absence d'explication physiologique à cet écueil, il semble difficile d'améliorer davantage les performances du test vPVC.

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail met en évidence que l'augmentation de la durée d'une manœuvre inspiratoire semble associée à un excès de résultats faussement positifs au test vPVC, risquant d'orienter à tort le clinicien vers un remplissage vasculaire, chez un patient en ventilation spontanée qui est pourtant précharge indépendant. Les stratégies d'optimisation qui en découlent améliorent peu les performances du test ou lui font perdre sa pertinence clinique, soit par la complexification de la manœuvre d'inspiration standardisée, soit par l'exclusion de nombreux patients.

En revanche, l'utilité de la manœuvre inspiratoire standardisée est démontrée pour plusieurs marqueurs dynamiques de précharge dépendance dont vPVC (même si les performances diagnostiques sont limitées), mais surtout cVCI (56), et pourrait améliorer la précision de plusieurs tests (74).

L'enjeu actuel serait de simplifier l'utilisation de cette manœuvre d'inspiration profonde standardisée, afin qu'elle soit le plus accessible possible d'une part, et pour ouvrir des possibilités de développement de marqueurs de précharge dépendance chez les patients en ventilation spontanée d'autre part. Elle requiert pour le moment l'utilisation d'un micromanomètre portable qui n'est pas utilisé en pratique clinique. Dans ce contexte, une étude en cours évalue les capacités prédictives de cVCI, marqueur déjà validé, en utilisant le Triflow (spiromètre débitmétrique, utilisé couramment dans les services de réanimation, notamment dans le cadre de la

kinésithérapie respiratoire) comme outil de standardisation de la manœuvre inspiratoire.

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med.* mars 2006;34(3):589-97.
2. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. *N Engl J Med.* 31 oct 2013;369(18):1726-34.
3. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
4. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 4 mars 2010;362(9):779-89.
5. Jawad I, Lukšić I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health.* juin 2012;2(1):010404.
6. Bloom JE, Andrew E, Dawson LP, Nehme Z, Stephenson M, Anderson D, et al. Incidence and Outcomes of Nontraumatic Shock in Adults Using Emergency Medical Services in Victoria, Australia. *JAMA Network Open.* 26 janv 2022;5(1):e2145179.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1368-77.
8. Cannon JW. Hemorrhagic Shock. *N Engl J Med.* 25 janv 2018;378(4):370-9.
9. Messina A, Bakker J, Chew M, De Backer D, Hamzaoui O, Hernandez G, et al. Pathophysiology of fluid administration in critically ill patients. *Intensive Care Medicine Experimental.* 4 nov 2022;10(1):46.
10. Marik PE. The Physiology of Volume Resuscitation. *Curr Anesthesiol Rep.* 1 déc 2014;4(4):353-9.
11. Malbrain MLNG, Langer T, Annane D, Gattinoni L, Elbers P, Hahn RG, et al. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA). *Ann Intensive Care.* 24 mai 2020;10(1):64.
12. Boyd JH, Forbes J, Nakada T aki, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* févr 2011;39(2):259-65.

13. Duchesne JC, Kaplan LJ, Balogh ZJ, Malbrain MLNG. Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra-abdominal hypertension. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(2):143-55.
14. O'Connor ME, Prowle JR. Fluid Overload. *Crit Care Clin.* oct 2015;31(4):803-21.
15. Ostermann M, Straaten HMO van, Forni LG. Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence? *Crit Care.* 2015;19:443.
16. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 8 juill 2004;351(2):159-69.
17. Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(5):361-80.
18. Little RC, Little WC. Cardiac preload, afterload, and heart failure. *Arch Intern Med.* avr 1982;142(4):819-22.
19. Frank O. On the dynamics of cardiac muscle. *American Heart Journal.* 1 août 1959;58(2):282-317.
20. O'Keefe E, Singh P. Physiology, Cardiac Preload. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 3 août 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541109/>
21. Patterson SW, Starling EH. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol.* 8 sept 1914;48(5):357-79.
22. Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. *Crit Care.* 2015;19(1):55.
23. Hasanin A. Fluid responsiveness in acute circulatory failure. *Journal of Intensive Care.* 19 nov 2015;3(1):50.
24. Mann D. Frank-Starling Curve. In: Raj TD, éditeur. *Data Interpretation in Anesthesia: A Clinical Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 12 août 2023]. p. 421-5. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-55862-2_75
25. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 17 nov 2016;6:111.
26. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529-37.
27. Nahouraii RA, Rowell SE. Static measures of preload assessment. *Crit Care Clin.* avr 2010;26(2):295-305, table of contents.

28. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* janv 2007;35(1):64-8.
29. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* mars 2009;37(3):951-6.
30. Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med.* 26 oct 1967;277(17):910-920 concl.
31. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* juill 2008;134(1):172-8.
32. Lat I, Coopersmith CM, De Backer D, Coopersmith CM, Research Committee of the Surviving Sepsis Campaign. The surviving sepsis campaign: fluid resuscitation and vasopressor therapy research priorities in adult patients. *Intensive Care Med Exp.* 1 mars 2021;9(1):10.
33. Mahmood SS, Pinsky MR. Heart-lung interactions during mechanical ventilation: the basics. *Ann Transl Med.* sept 2018;6(18):349.
34. Grassi P, Lo Nigro L, Battaglia K, Barone M, Testa F, Berlot G. Pulse pressure variation as a predictor of fluid responsiveness in mechanically ventilated patients with spontaneous breathing activity: a pragmatic observational study. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2013;5(2):98-109.
35. Gavelli F, Teboul JL, Monnet X. The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath! *Crit Care.* 7 août 2019;23(1):274.
36. 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.
37. Vincent JL, Cecconi M, De Backer D. The fluid challenge. *Critical Care.* 28 déc 2020;24(1):703.
38. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest.* avr 2002;121(4):1245-52.
39. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest.* mars 2001;119(3):867-73.
40. Monnet X, Teboul JL. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care.* 19 juin 2017;21:147.

41. Teboul JL, Monnet X, Chemla D, Michard F. Arterial Pulse Pressure Variation with Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2019;199(1):22-31.
42. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Critical Care.* 1 déc 2015;19(1):18.
43. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 1 avr 2005;31(4):517-23.
44. Vallée F, Richard JCM, Mari A, Gallas T, Arsac E, Verlaan PS, et al. Pulse pressure variations adjusted by alveolar driving pressure to assess fluid responsiveness. *Intensive Care Med.* juin 2009;35(6):1004-10.
45. Magder S. Right Atrial Pressure in the Critically Ill: How to Measure, What Is the Value, What Are the Limitations? *Chest.* avr 2017;151(4):908-16.
46. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006.
47. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* janv 1955;35(1):123-9.
48. Berger D, Takala J. Determinants of systemic venous return and the impact of positive pressure ventilation. *Ann Transl Med.* sept 2018;6(18):350.
49. Shah P, Louis MA. Physiology, Central Venous Pressure. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cité 24 juill 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519493/>
50. Mittal R, Coopersmith CM. Central venous catheter insertion in septic patients admitted from the emergency department: it's all in the timing. *Crit Care Med.* mars 2014;42(3):735-6.
51. Magder S. Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med.* août 2006;34(8):2224-7.
52. De Backer D, Vincent JL. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care.* 23 févr 2018;22:43.
53. Magder S, Georgiadis G, Cheong T. Respiratory variations in right atrial pressure predict the response to fluid challenge. *Journal of Critical Care.* 1 juin 1992;7(2):76-85.
54. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* sept 2004;30(9):1734-9.
55. Furtado S, Reis L. Inferior vena cava evaluation in fluid therapy decision making in intensive care: practical implications. *Rev Bras Ter Intensiva.* 27 juin 2019;31(2):240-7.

56. Bortolotti P, Colling D, Colas V, Voisin B, Dewavrin F, Poissy J, et al. Respiratory changes of the inferior vena cava diameter predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with cardiac arrhythmias. *Ann Intensive Care*. 2 août 2018;8(1):79.
57. 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*. 11 déc 2020;10:168.
58. Jardin F, Vieillard-Baron A. Ultrasonographic examination of the venae cavae. *Intensive Care Med*. févr 2006;32(2):203-6.
59. Bourel C, Durand A, Ter Schiphorst B, Martin C, Onimus T, De Jonckheere J, et al. Respiration-related variations in central venous pressure as predictors of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Shock*. 25 juill 2023;
60. Benes J, Kirov M, Kuzkov V, Lainscak M, Molnar Z, Voga G, et al. Fluid Therapy: Double-Edged Sword during Critical Care? *Biomed Res Int*. 2015;2015:729075.
61. Lamia B, Ochagavia A, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med*. juill 2007;33(7):1125-32.
62. 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.
63. Magder S. How to use central venous pressure measurements. *Curr Opin Crit Care*. juin 2005;11(3):264-70.
64. Marey ÉJ (1830 1904) A du texte. *Physiologie médicale de la circulation du sang basée sur l'étude graphique des mouvements du coeur et du pouls artériel : avec application aux maladies de l'appareil circulatoire / par le docteur E.-J. Marey* [Internet]. 1863 [cité 12 août 2023]. Disponible sur: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k6219466w>
65. 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.
66. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18(6):650.
67. 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.

68. 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.
69. Schrijen F, Ehrlich W, Permutt S. Cardiovascular changes in conscious dogs during spontaneous deep breaths. *Pflugers Arch*. 26 mars 1975;355(3):205-15.
70. Brecher GA, Hubay CA. Pulmonary blood flow and venous return during spontaneous respiration. *Circ Res*. mars 1955;3(2):210-4.
71. 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*. nov 2002;283(5):R1210-1220.
72. 2022ULILM350.pdf [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2022/2022ULILM350.pdf
73. M J, X M, Ji T. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Annals of translational medicine* [Internet]. sept 2018 [cité 9 août 2023];6(18). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30370279/?dopt=Abstract>
74. Chaves RC de F, Corrêa TD, Neto AS, Bravim B de A, Cordioli RL, Moreira FT, et al. Assessment of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a systematic review of literature. *Ann Intensive Care*. 9 févr 2018;8:21.
75. Morgan BC, Martin WE, Hornbein TF, Crawford EW, Guntheroth WG. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure respiration. *Anesthesiology*. 1966;27(5):584-90.
76. Jardin F, Delorme G, Hardy A, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Reevaluation of hemodynamic consequences of positive pressure ventilation: emphasis on cyclic right ventricular afterloading by mechanical lung inflation. *Anesthesiology*. juin 1990;72(6):966-70.
77. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4(5):282-9.
78. Jardin F, Farcot JC, Gueret P, Prost JF, Ozier Y, Bourdarias JP. Cyclic changes in arterial pulse during respiratory support. *Circulation*. août 1983;68(2):266-74.
79. Scharf SM, Brown R, Saunders N, Green LH. Hemodynamic effects of positive-pressure inflation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. juill 1980;49(1):124-31.
80. Gelman S, Warner DS, Warner MA. Venous Function and Central Venous Pressure: A Physiologic Story. *Anesthesiology*. 1 avr 2008;108(4):735-48.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Rationnel physiologique des interactions cardio-pulmonaires en ventilation mécanique et en ventilation spontanée.

En ventilation mécanique, le mécanisme principal repose sur l'insufflation qui génère deux modifications majeures : une diminution de la précharge du VD et une augmentation de la post-charge du VD (75,76). L'augmentation de pression pleurale en inspiration (contrairement à ce qu'il se produit en ventilation spontanée) diminue le retour veineux par augmentation de la POD, donc la précharge du VD diminue (75). L'augmentation de pression transpulmonaire en inspiration (différence des pressions alvéolaire et pleurale) conduit à une augmentation de la post-charge du VD (77). Ces deux changements concourent à réduire le VES du VD, le minimum étant atteint à la fin de l'inspiration (78). Les cœur droit et gauche étant branchés en série, la diminution inspiratoire du VES du VD atteint également la précharge puis le VES du VG, avec un délai équivalent à environ 2 à 3 battements cardiaques (correspondant au temps de transit dans la circulation pulmonaire) (79). Ainsi, de manière cyclique, la précharge du VG (et donc le VES du VG) se voit réduite pendant la phase expiratoire (77). Le fait d'interrompre la ventilation quelques secondes en expiration (lors d'un test d'occlusion télé-expiratoire) interrompt cette baisse répétée de débit cardiaque. Chez un patient précharge-dépendant, et uniquement à cette condition, une augmentation de débit cardiaque surviendra (35). La variation cyclique (en ventilation mécanique) de la pression artérielle pulsée chez les patients précharge dépendants repose sur le même mécanisme (34).

Comme tout vaisseau (80), la veine cave supérieure (VCS) est caractérisée par une pression transmurale (P_{TM}), résultante de la différence entre pression intra-luminale

(P_{IL} , qui règne à l'intérieur du vaisseau et empêche son collapsus, en l'occurrence la PVC) et pression extra-luminale (P_{EL} , qui s'applique extérieurement aux parois du vaisseau). La relation est donc : $P_{TM} = P_{IL} - P_{EL}$. Lors de l'inspiration en ventilation spontanée, la chute de pression intra-thoracique s'applique à la veine cave supérieure et tend à étirer ses parois (et celles de l'OD) (53). La P_{EL} se négative, et la P_{TM} augmente donc. Dans un système où la compliance est constante, l'augmentation de P_{TM} s'accompagne d'une augmentation de volume et donc d'étirement des fibres myocardiques, pourvu que le patient se situe sur la portion ascendante de la courbe de Frank-Starling. Chez un patient qui est précharge indépendant (soit sur la portion plate de la courbe de Frank-Starling), les fibres myocardiques ont déjà atteint leur tension maximale, limitées par le péricarde, et la chute de P_{EL} lors de l'inspiration n'est plus transmise au travers des parois de la VCS et de l'OD : la PVC (ou P_{IL}) ne diminue pas.

Annexe 2 : Caractéristiques démographiques et hémodynamiques des patients inclus. (d'après Bourel *et al.*, Shock, 2023) (59)

	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
Admission en réanimation pour motif chirurgical ²	9 (36%)	5 (13,2%)	0,03
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

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 [25ème interquartile ; 75ème interquartile] ou en moyenne ± écart-type, selon la distribution.

¹ Durée d'hospitalisation au moment de l'inclusion.

² Par opposition à une admission pour motif médical.

Annexe 2 (suite)

	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

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.

AUTEUR : Nom : BADA

Prénom : Malik

Date de soutenance : 18 septembre 2023

Titre de la thèse : Diagnostic de précharge dépendance par l'analyse des variations respiratoires de pression veineuse centrale chez des patients de réanimation en ventilation spontanée : Évaluation des facteurs pourvoyeurs d'erreurs diagnostiques en vue d'une optimisation des capacités prédictives.

Thèse – Médecine – Lille 2023

Cadre de classement : *Médecine intensive – Réanimation*

DES + FST/option : *Médecine intensive – Réanimation*

Mots-clés : **précharge dépendance ; pression veineuse centrale ; ventilation spontanée ; manœuvre inspiratoire standardisée**

Résumé

Objectif : Le remplissage vasculaire (RV) est une thérapeutique urgente de l'insuffisance circulatoire aiguë, mais ses potentiels effets indésirables nécessitent une évaluation de la précharge dépendance au préalable. Une variation de pression veineuse centrale induite par manœuvre inspiratoire standardisée (vPVC) inférieure à -4,7mmHg prédit la précharge dépendance avec une Sensibilité de 89,5% et une Spécificité de 56%, pour une aire sous la courbe ROC à 0,72 IC95% [0,58 ; 0,86] ($p=0,004$) chez des patients en ventilation spontanée (VS). vPVC génère de nombreux faux positifs (FP), à risque de RV injustifiés. Nous évaluons les facteurs pourvoyeurs d'erreurs de vPVC, et tentons d'optimiser les performances diagnostiques du test.

Matériel et Méthodes : L'étude de Bourel *et al.*, était une étude monocentrique, prospective, d'évaluation d'un test diagnostique, conduite chez des patients de réanimation au CHU de Lille, en VS, porteurs d'un cathéter veineux central, ayant réalisé une manœuvre inspiratoire standardisée (MIS). Nous avons mesuré et comparé la durée totale d'une MIS (Délai_{inspi}), ainsi que la durée inspiratoire jusqu'à la mesure de la PVC en inspiration (Délai_{vPVC}). Enfin, nous avons évalué les possibilités d'optimisation du test sans modifier la MIS.

Résultats : Sur un effectif total de 63 patients, le Délai_{inspi} des patients faux positifs (FP) était plus long que celui des vrais négatifs (VN), avec des moyennes respectivement de $3,1 \pm 0,9$ secondes vs $2,2 \pm 0,6$ secondes ($p=0,04$). Le Délai_{vPVC} était plus long chez les FP que chez les VN, avec des moyennes respectivement de $2,0 \pm 1,0$ secondes vs $1,0 \pm 0,5$ secondes ($p=0,02$). La mesure de la PVC inspiratoire dans les 2 premières secondes de l'effort inspiratoire offre les capacités prédictives suivantes pour vPVC : AUC ROC à 0,76 IC95% [0,64 ; 0,90] ($p<0,01$) et prédisait la précharge dépendance pour une vPVC $\leq -4,9$ mmHg, avec sensibilité de 89% et spécificité de 64%.

Conclusion : Malgré une volonté de standardiser l'effort inspiratoire, on identifie qu'une durée d'effort inspiratoire prolongée est génératrice de FP lors du test vPVC. Cependant, les capacités prédictives de vPVC concernant la précharge dépendance sont peu améliorées par la mesure plus précoce (avant 2 secondes) de la PVC inspiratoire.

Composition du jury :

Président : Pr Sébastien PREAU

Assesseurs : Dr Mouhamed MOUSSA ; Dr Juliette MASSE

Directeur de thèse : Dr Claire BOUREL