



HAL
open science

Prédiction de la réponse à l'expansion volémique : Nouvelles limites, nouvelles méthodes

Alexandra Beurton

► **To cite this version:**

Alexandra Beurton. Prédiction de la réponse à l'expansion volémique : Nouvelles limites, nouvelles méthodes. Cardiologie et système cardiovasculaire. Université Paris Saclay (COmUE), 2019. Français. NNT : 2019SACLS468 . tel-02461301

HAL Id: tel-02461301

<https://theses.hal.science/tel-02461301>

Submitted on 30 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Prédiction de la réponse à l'expansion volémique Nouvelles limites, nouvelles méthodes

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
Préparée à l'Université Paris-Sud

École doctorale n°569 Innovation thérapeutique :
Du fondamental à l'appliqué (ITFA)
Spécialité de doctorat : Physiologie-physiopathologie

Thèse présentée et soutenue au Kremlin Bicêtre,
Le 03 décembre 2019, par

Alexandra BEURTON

Composition du Jury :

Pr Jean-Louis TEBOUL Université Paris-Saclay – INSERM UMR_999	Président
Pr Daniel DE BACKER Université Libre de Bruxelles	Rapporteur
Pr Armand MEKONTSO DESSAP Université Paris-Est Créteil – INSERM UMR_955	Rapporteur
Pr Alexandre DEMOULE Sorbonne Université – INSERM UMR_1158	Examineur
Pr Muriel FARTOUKH Sorbonne Université – GRC CARMAS	Examineur
Pr Manu MALBRAIN Université Libre de Bruxelles	Examineur
Dr Frédéric MICHARD Société MiCo, Suisse	Examineur
Pr Xavier MONNET Université Paris-Saclay – INSERM UMR S_999	Directeur de thèse

Remerciements

Aux membres du jury

Mr. Daniel DE BACKER : rapporteur

Mr. Alexandre DEMOULE : examinateur

Mme. Muriel FARTOUKH : examinateur

Mr. Manu MALBRAIN : examinateur

Mr. Armand MEKONTSO DESSAP : rapporteur

Mr. Frédéric MICHARD : examinateur

Mr. Xavier MONNET : directeur de thèse

Mr. Jean-Louis TEBOUL : président du jury

Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Xavier MONNET, directeur de thèse

Xavier, je te remercie tout d'abord pour ta bienveillance quotidienne, pour m'avoir entourée de ta rigueur scientifique et pour m'avoir transmis la passion de la recherche. Une passion que tu continueras, je l'espère, à me transmettre lors de nos prochains travaux communs. Je te remercie également de m'avoir appris à penser sans n'être qu'une penseuse, à méditer, observer, connaître et surtout merci de m'avoir réappris à rêver, sans que mon rêve ne devienne mon maître.

Au Professeur Jean-Louis TEBOUL, président du jury

Merci de m'avoir soutenue pendant ces quatre années passées dans le service à vos côtés, aux grés de nos discussions, vous avez su trouver les mots pour m'encourager, me guider et bien sûr m'éclairer précieusement sur mon travail. Je vous en serais toujours reconnaissante.

À l'ensemble de l'équipe du Service de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital de Bicêtre, aux équipes paramédicales, aux cadres, aux secrétaires et aux médecins, le **Professeur RICHARD, le Professeur TEBOUL, le Docteur ANGUEL, le Docteur GUERIN et le Docteur OSMAN**. Je remercie sincèrement **les Docteurs GAVELLI, GONZALEZ, GIROTTO, GALARZA et DE VITA** pour leur aide à chaque étape de ce travail. Je remercie tout particulièrement **les Docteurs BERTIER, BEN LAKHAL et VIMPERE** pour leur soutien, leur présence et leur patience lors de la rédaction de ce travail.

À l'ensemble de l'équipe du Service de Pneumologie et de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, en particulier, au **Professeur DEMOULE** pour sa gentillesse et sa bienveillance et au **Docteur DRES** pour sa disponibilité et son soutien.

Au Professeur CHABOT pour son soutien depuis le premier jour de mon internat.

Merci également **aux nombreux patients et à leurs familles** qui ont accepté de participer aux travaux de recherche de cette thèse.

À mon mari, ma famille, mes amis.

Table des matières

Introduction	16
Première partie Contexte scientifique	18
Chapitre I Physiologie des effets de la réponse à l'expansion volémique	19
1. Synthèse des connaissances.....	19
1.1. Notion de volémie.....	19
1.2. Précharge cardiaque.....	20
1.3. Courbe de fonction systolique et réserve de précharge.....	20
1.4. Notion de retour veineux systémique.....	21
1.5. Notion d'hypovolémie.....	23
2. Expansion volémique.....	24
2.1. Modalités de réalisation de l'expansion volémique.....	24
2.1.1. Type de fluide.....	24
2.1.2. Volume et durée d'une expansion volémique.....	26
3. Bénéfices attendus de l'expansion volémique.....	26
3.1. L'expansion volémique doit augmenter la pression systémique moyenne.....	26
3.2. L'expansion volémique doit augmenter le débit cardiaque.....	27
3.3. L'expansion volémique doit améliorer la consommation en oxygène des tissus.....	27
4. Effets délétères de l'expansion volémique.....	29
4.1. Surcharge liquidienne et dysfonction d'organes.....	29
4.2. Surcharge liquidienne et aggravation du pronostic.....	30
4.3. Stratégie d'administration des fluides.....	30
5. Conclusions du premier chapitre.....	31
Chapitre II Prédiction de la réponse à l'expansion volémique	32
1. Introduction.....	32
2. Marqueurs statiques de la précharge cardiaque.....	32
2.1. La pression veineuse centrale.....	32
2.2. Le diamètre de la veine cave inférieure.....	33
2.3. La pression de remplissage du ventricule gauche.....	34
2.4. Les dimensions télédiastoliques des ventricules et des quatre cavités cardiaques.....	34
3. Les marqueurs dynamiques.....	34
3.1. Le <i>fluid challenge</i>	34
3.1.1. Principe.....	34
3.1.2. Modalités pratiques.....	35
3.1.3. Limites.....	35
3.2. Le mini <i>fluid challenge</i>	35
3.2.1. Principe.....	35
3.2.2. Validation et modalités pratiques.....	35
3.2.3. Limites.....	36
3.3. La variation de la pression artérielle pulsée et du volume d'éjection systolique.....	36
3.3.1. Principe.....	36

3.3.2.	Validation.....	39
3.3.3.	Autres indices témoignant de la variation du volume d'éjection systolique.....	39
3.3.4.	Limites.....	40
3.3.4.1.	Arythmies cardiaques.....	40
3.3.4.2.	Ventilation spontanée.....	40
3.3.4.3.	Faible volume courant et faible compliance pulmonaire.....	40
3.3.4.4.	Tachypnée.....	41
3.3.4.5.	Hypertension intra-abdominale.....	41
3.3.4.6.	Insuffisance cardiaque droite.....	41
3.4.	<i>Vt challenge</i>	42
3.5.	La variation du diamètre des veines caves inférieure et supérieure.....	42
3.5.1.	Principe.....	42
3.5.2.	Validation.....	42
3.5.3.	Limites.....	43
3.6.	Les manœuvres de recrutement pulmonaire.....	44
3.6.1.	Principe.....	44
3.6.2.	Validation.....	45
3.6.3.	Limites.....	45
3.7.	Test de <i>passive leg raising</i>	45
3.7.1.	Principe.....	45
3.7.2.	Validation.....	46
3.7.3.	Aspects pratiques.....	46
3.7.4.	Outils et techniques de monitoring des effets du test de <i>passive leg raising</i>	47
3.7.4.1.	Pression artérielle.....	47
3.7.4.2.	Doppler œsophagien.....	47
3.7.4.3.	Analyse du contour de l'onde de pouls.....	48
3.7.4.4.	Echographie cardiaque.....	48
3.7.4.5.	Bioréactance.....	48
3.7.4.6.	Variations du CO ₂ expiré.....	49
3.7.4.7.	Pression partielle transcutanée en oxygène.....	49
3.7.4.8.	Doppler vasculaire.....	49
3.7.5.	Limites.....	50
3.8.	Le test d'occlusion télé-expiratoire.....	50
3.8.1.	Principe.....	50
3.8.2.	Validation.....	51
3.8.3.	Aspects pratiques.....	51
3.8.4.	Limites.....	52
3.8.4.1.	Activité respiratoire spontanée intense.....	52
3.8.4.2.	Niveau de pression expiratoire positive.....	52
3.8.4.3.	Volume courant faible.....	52
3.8.4.4.	Décubitus ventral.....	52
4.	Utilisation pratique des tests de précharge dépendance.....	54
4.1.	Pour décider de l'administration des fluides.....	54
4.2.	Pour décider de ne pas administrer de fluide.....	55
4.3.	Pour gérer la déplétion hydro sodée.....	55
4.4.	Pour guider le sevrage de la ventilation mécanique.....	56
5.	Conclusions du deuxième chapitre.....	57

Deuxième partie Etudes cliniques.....	58
Objectifs du travail.....	59
Etude 1 Fiabilité du test de <i>passive leg raising</i> en cas d'hypertension intra-abdominale.....	61
1. Introduction.....	61
1.1. Effets potentiels de l'HIA sur les effets hémodynamiques du test de PLR.....	61
1.2. Etat des connaissances.....	63
2. Questions posées.....	64
3. Patients et méthodes.....	65
4. Principaux résultats.....	65
5. Interprétation des principaux résultats.....	66
6. Conclusions de cette première étude.....	66
Etude 2 Fiabilité de la mesure du débit artériel carotidien et fémoral pour détecter les effets d'un test de <i>passive leg raising</i>.....	79
1. Introduction.....	79
1.1. Etat des connaissances.....	79
1.1.1. Doppler brachial.....	79
1.1.2. Doppler fémoral.....	80
1.1.3. Doppler carotidien.....	81
1.1.3.1. Capacité à détecter les changements du débit cardiaque.....	81
1.1.3.2. Capacité à estimer la VVE.....	81
1.1.3.3. Capacité à suivre les effets d'un test de PLR sur le débit cardiaque.....	81
1.1.3.4. En résumé.....	82
2. Questions posées.....	82
2.1. Hypothèses.....	82
2.2. Questions posées.....	83
3. Patients et méthodes.....	83
4. Principaux résultats.....	84
5. Interprétation des principaux résultats.....	84
6. Conclusions de cette deuxième étude.....	85
Etude 3 Mesure des effets du test de <i>passive leg raising</i> grâce à l'indice de perfusion pléthysmographique.....	100
1. Introduction.....	100
1.1. L'indice de perfusion : définition.....	100
1.2. Normes et déterminants.....	101
1.3. Stratification des patients de soins intensifs selon leur gravité.....	101
1.4. <i>Pleth variability index</i>	102
1.5. IP pour monitorer les effets des changements de la volémie sur le débit cardiaque.....	103
1.6. IP comme outil d'évaluation des effets du test de PLR.....	103

2. Questions posées.....	104
3. Patients et méthodes.....	104
4. Principaux résultats.....	105
5. Interprétation des principaux résultats.....	105
6. Conclusions de cette troisième étude.....	108
Etude 4 L'indice de perfusion pléthysmographique permet-il de détecter les effets des tests d'occlusion respiratoire ?.....	120
1. Introduction.....	120
1.1. Méthodes déjà utilisées pour détecter les effets du test d'EEXPO.....	120
1.2. L'IP pour mesurer les effets du test ?.....	121
2. Questions posées.....	121
3. Patients et méthodes.....	121
4. Principaux résultats.....	122
5. Interprétations des principaux résultats.....	122
6. Conclusions de cette quatrième étude.....	122
Discussion générale et perspectives.....	156
1. Discussion du modèle.....	156
2. Justification de la définition de la précharge dépendance.....	157
3. Limites du test de PLR.....	158
4. Estimations du débit cardiaque lors des tests de précharge dépendance.....	159
5. L'IP, une estimation du débit cardiaque et de ses changements ?.....	160
Conclusion générale.....	162
Références.....	164

Liste des Figures

- Figure 1 :** Courbe de fonction systolique représentant les variations du volume d'éjection systolique en fonction des variations de précharge cardiaque selon la fonction cardiaque systolique. **Page 21**
- Figure 2 :** Courbe du retour veineux représentant les variations du retour veineux en fonction des variations de la pression auriculaire droite lors d'une hypovolémie et lors d'une diminution de la résistance au retour veineux. **Page 22**
- Figure 3 :** Courbe de fonction systolique et du retour veineux lors d'une hypovolémie, d'une diminution de la résistance au retour veineux, d'une insuffisance cardiaque (fonction cardiaque diminuée \searrow), d'une fonction cardiaque normale (\perp) ou d'inotrope (fonction cardiaque augmentée \nearrow). **Page 23**
- Figure 4 :** Effets de l'expansion volémique : augmentation de la pression systémique moyenne et du retour veineux. **Page 29**
- Figure 5 :** Courbe de pression artérielle lors des variations cycliques de précharge cardiaque (Δ up et Δ down) lors de la ventilation mécanique avec pression positive et calcul de la pression pulsée (PP) maximale (PPmax) et minimale (PPmin), et de la variation respiratoire de la PP (VPP). **Page 38**
- Figure 6:** Mechanisms of heart–lung interactions explaining pulse pressure variation. **Page 39**
Top: airway pressure tracing; bottom: arterial pressure tracing.
LV = left ventricle; PP = pulse pressure; RV = right ventricle.
Adapted by permission from Reference 94.
- Figure 7 :** Echocardiographie par voie sous-costale, en mode M, centrée sur la veine cave inférieure, permettant une mesure des variations du diamètre en inspiration (A) et en expiration (B). **Page 44**

Figure 8 : Test de *passive leg raising* nécessitant une mesure directe et continue du débit cardiaque avant et au moment de son effet maximal (une minute). **Page 47**

Figure 9 : Effets hémodynamiques de l'augmentation de la pression intra-abdominale (PIA). **Page 62**

RAS : résistances artérielles systémiques, RVS : retour veineux systémique, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche.

Figure 10 : Illustration des effets de la pression intra-abdominale (PIA) décrite par Takata *et al.* (186). La zone abdominale 3 correspond à une situation où la pression hydrostatique dans la veine cave inférieure permet qu'elle ne se collabe pas à cause de la PIA. Le retour veineux est diminué. La zone 2 correspond à une augmentation plus importante de la PIA induisant un phénomène de *waterfall* à l'origine d'une diminution du retour veineux systémique. La zone 1 correspond à la situation où la veine cave inférieure est collabée, la PIA étant supérieure à sa pression hydrostatique. Le retour veineux est interrompu. **Page 63**

Figure 11 : Analyse du signal de pléthysmographie en deux portions, pulsatile et non-pulsatile dont le ratio définit l'indice de perfusion (IP). **Page 101**

Figure 12 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) et lors d'une expansion volémique chez un patient répondeur au PLR (augmentation de l'IC >10%) et à l'expansion volémique (augmentation de l'IC >15%). **Page 106**

Figure 13 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) chez un patient non-répondeur au PLR (augmentation de l'IC <10%). **Page 106**

Figure 14 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) chez un patient avec un signal d'IP instable et un rythme cardiaque sinusal. **Page 107**

Figure 15 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) chez un patient avec un signal d'IP instable lié à une fibrillation atriale. **Page 107**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des techniques d'évaluation des effets du test de *passive leg raising* avec les seuils prédictifs, aire sous la courbe ROC, sensibilité et spécificité.

CO₂ : dioxyde de carbone.

Tableau 2 : Résumé des différents marqueurs dynamiques pour détecter la précharge dépendance avec les seuils retenus et les principales limites.

EEXPO: *end-expiratory occlusion*, EIXPO: *end-inspiratory occlusion*, HIA : hypertension intra-abdominale, HTIC : hypertension intracrânienne, PLR : *passive leg raising*, VCI : veine cave inférieure, VCS : veine cave supérieure, VPP : variation respiratoire de la pression artérielle pulsée.

Liste des abréviations

CO₂ : dioxyde de carbone

EEXPO: *end-expiratory occlusion*

EIXPO: *end-inspiratory occlusion*

IP : indice de perfusion

HIA : hypertension intra-abdominale

HTIC : hypertension intracrânienne

POD : pression transmurale de l'oreillette droite

PAPD : pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PIA : pression intra-abdominale

PLR : *passive leg raising*

PP : pression artérielle pulsée

PPmax : pression artérielle pulsée maximale

PPmin : pression artérielle pulsée minimale

PVC : pression veineuse centrale

PVI : *pleth variability index*

RAS : résistances artérielles systémiques

ROC : *Receiver Operating Characteristic*

RVS : retour veineux systémique

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

VCI : veine cave inférieure

VCS : veine cave supérieure

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

VPP : variation respiratoire de la pression artérielle pulsée

V_t : volume courant

VVE : variation respiratoire du volume d'éjection systolique

Introduction

L'expansion volémique est un des traitements principaux de l'insuffisance circulatoire aiguë avec pour objectif d'augmenter la précharge cardiaque, le débit cardiaque et, *in fine*, le transport artériel en oxygène vers les tissus. Cependant, l'efficacité de l'expansion volémique est inconstante. De plus, ses effets délétères sont graves et nombreux. Dès lors, la prédiction de la réponse à l'expansion volémique avant qu'elle ne soit réalisée est un enjeu crucial dans la gestion hémodynamique des états de choc. L'objectif est de différencier les patients dont le débit cardiaque va augmenter significativement lors de l'expansion volémique, que l'on dit « répondeurs au remplissage vasculaire », des autres, chez qui les effets délétères du remplissage vasculaire ne seront pas compensés par une quelconque efficacité hémodynamique.

Depuis une vingtaine d'années, de nombreuses études se sont intéressées aux méthodes qui permettent de prédire une réponse significative à l'expansion volémique afin d'éviter tout remplissage vasculaire superflu. Toutes ces méthodes reposent sur l'observation des effets sur le volume d'éjection systolique d'une variation, spontanée ou induite, de la précharge cardiaque. De nombreux tests se sont ainsi développés, comme le mini *fluid challenge*, la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée (VPP), du volume d'éjection systolique (VVE) ou du diamètre de la veine cave supérieure (VCS) ou inférieure (VCI) sous ventilation mécanique, le test de *passive leg raising* (PLR) ou encore le test d'occlusion télé-expiratoire (*end-expiratory occlusion*, EEXPO).

Parmi ces tests, le PLR et le test d'EEXPO ont démontré leur fiabilité de façon assez solide. Au-delà de cette fiabilité, deux champs méritent désormais d'être explorés. Le premier est celui de leurs conditions d'utilisation. En particulier, l'hypertension intra-abdominale (HIA) pourrait être responsable de faux-négatifs au test de PLR, mais cela n'a pas été prouvé. La première question que nous nous sommes posée était de savoir si c'était effectivement le cas.

Le deuxième champ incomplètement exploré concernant ces tests concerne la façon dont on doit estimer leurs effets sur le débit cardiaque. En particulier, les méthodes actuellement démontrées sont invasives (analyse du contour de l'onde de pouls calibrée ou non calibrée, par exemple), ou d'une utilisation peu pratique (échocardiographie). Nous avons exploré des techniques qui estiment le débit cardiaque de façon non-invasive. Plus précisément, nous avons testé la capacité prédictive de la technique du Doppler vasculaire carotidien et fémoral pour détecter les effets du test de PLR. Nous avons aussi investigué un indice qui estime le débit cardiaque de façon originale. L'indice de perfusion (IP) mesuré sur le signal de pléthysmographie, qui estime l'amplitude du signal pulsatile

par rapport à celle du signal non pulsatile. Il est le reflet du tonus vasomoteur et serait aussi corrélé au volume d'éjection systolique et au débit cardiaque. La troisième question que nous nous sommes posée était de savoir si l'IP du signal pléthysmographique permet de détecter les effets d'un test de PLR sur le débit cardiaque. La quatrième question concernait logiquement la fiabilité de l'IP pour détecter les effets des tests d'occlusion respiratoire.

La première partie de cette thèse établit une synthèse des connaissances sur la physiologie de l'expansion volémique et sur la prédiction de ses effets sur le débit cardiaque. Dans une deuxième partie, nous présentons les études cliniques qui soutiennent ce mémoire. Une étude concerne les effets de l'HIA sur la fiabilité du test de PLR. Nous détaillons ensuite les résultats que nous avons obtenus concernant l'estimation des effets du test de PLR sur le débit cardiaque *via* le Doppler vasculaire et la mesure des débits carotidien et fémoral. Nous rapportons la 3^{ème} étude, qui concerne la place de l'IP du signal de pléthysmographie comme reflet du débit cardiaque lors du test de PLR. Enfin, à la lumière des résultats détaillés dans la précédente étude, la quatrième étude présente notre investigation des effets des tests d'EEXPO et télé-inspiratoire (*end-inspiratory occlusion*, EIXPO) sur l'IP.

Première partie
Contexte scientifique

Chapitre I Physiologie des effets de la réponse à l'expansion volémique

1. Synthèse des connaissances

1.1. Notion de volémie

La volémie correspond au volume sanguin total de l'organisme qui est de 65 à 75 mL/kg. D'un point de vue physiopathologique, cette volémie se répartit entre volume sanguin contraint et non contraint. Le volume non contraint correspond au volume de sang qui ne subit pas la pression exercée par les parois des veines, qui sont extrêmement compliantes. Il ne participe pas au retour veineux systémique. A l'inverse, la pression exercée par les parois veineuses sur le volume sanguin contraint est responsable du débit du sang veineux vers l'oreillette droite.

D'un point de vue anatomique, la volémie se répartit essentiellement dans la circulation systémique et pour le reste, dans la circulation pulmonaire et le cœur en diastole alors que d'un point de vue hémodynamique, la répartition se fait entre le secteur à haute pression et le secteur à basse pression. La volémie ne se mesure pas mais s'estime au travers du volume des cavités cardiaques ou des pressions dans les cavités cardiaques droites et gauches.

1.2. Précharge cardiaque

La précharge des ventricules correspond à la tension de leur paroi en télédiastole. Elle dépend du volume de remplissage télédiastolique, de la pression transmurale du ventricule et de l'épaisseur télédiastolique de sa paroi. Avec la postcharge et la contractilité, c'est un des déterminants du volume d'éjection systolique ventriculaire et donc du débit cardiaque (1–7). En pratique clinique, la précharge n'est pas mesurée, mais seulement estimée au moyen soit des dimensions des ventricules soit de leur pression de remplissage. Cependant, aucun n'est un marqueur pur de la précharge ventriculaire. De plus, la relation qui les unit n'est pas linéaire.

En effet, plus le volume est grand et plus l'élastance diastolique augmente. De nombreux facteurs augmentent l'élastance diastolique comme l'ischémie ou l'hypertrophie myocardique, un épanchement péricardique, une élévation de la pression intrathoracique ou encore, pour l'élastance

diastolique du ventricule gauche, une compression par un ventricule droit dilaté. Ainsi, en présence de ces facteurs, pour une même pression télédiastolique transmurale ventriculaire, le volume télédiastolique est diminué.

1.3. Courbe de fonction systolique et réserve de précharge

La précharge est un paramètre fondamental déterminant la performance contractile de la fibre myocardique. En effet, celle-ci génère lors de sa contraction, une force d'autant plus importante que sa longueur avant la contraction était grande. Ce mécanisme s'applique jusqu'à une longueur maximale au-delà de laquelle la force de contraction n'augmente plus voire diminue. Le cœur sain fonctionne à environ 80% de cette longueur maximale et possède donc une réserve de précharge. La mise en relation d'un indice de performance systolique (volume d'éjection systolique, travail ou débit cardiaque), en ordonnée avec en abscisse un indice de précharge (volume télédiastolique du ventricule gauche, pression transmurale de l'oreillette droite (POD) ou parfois pression veineuse centrale (PVC)) permet la représentation graphique de la fonction ventriculaire classiquement appelée courbe de Frank-Starling. Cette courbe de fonction systolique ventriculaire établit une relation entre la précharge et le volume d'éjection systolique et traduit le fait que pour un niveau donné de postcharge et de contractilité ventriculaire, une augmentation de la précharge ventriculaire sera responsable d'une augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule (8).

Cette augmentation de volume d'éjection systolique, secondaire à l'augmentation de la précharge cardiaque, n'est cependant pas linéaire mais curvilinéaire pour le ventricule gauche comme pour le ventricule droit, mais les courbes obtenues pour chaque ventricule ne sont pas identiques. La courbe comprend schématiquement deux parties (**Figure 1**). Une première partie, dite de « précharge dépendance », correspond à la portion ascendante. Sur cette portion, une augmentation de la précharge, obtenue par exemple lors d'une expansion volémique, entraîne une augmentation significative de volume d'éjection systolique et une faible augmentation de la pression transmurale. Il existe une « réserve de précharge ». La courbe de fonction systolique comprend une deuxième partie dite de « précharge indépendance » correspondant à la portion en plateau où une augmentation de la précharge résulte en une augmentation importante de la pression transmurale sans augmentation significative du volume d'éjection systolique. L'augmentation de la pression transmurale ne s'accompagne alors pas d'une augmentation significative du volume télédiastolique car l'élastance diastolique du ventricule est élevée.

Les ventricules normaux fonctionnent sur la portion ascendante de la courbe, et la réserve de

précharge est physiologique. Elle est d'autant plus marquée que le cœur travaille sur la partie initiale de la portion ascendante de la courbe de fonction systolique, c'est à dire à distance du plateau, et que la pente de la portion ascendante de la courbe est plus raide (fonction inotrope conservée ou augmentée).

Par analogie avec un circuit électrique, les deux ventricules sont comme branchés en série. Pour qu'en réponse à une augmentation de précharge cardiaque droite le volume d'éjection systolique du ventricule gauche augmente, il faut que les deux ventricules soient dotés d'une réserve de précharge.

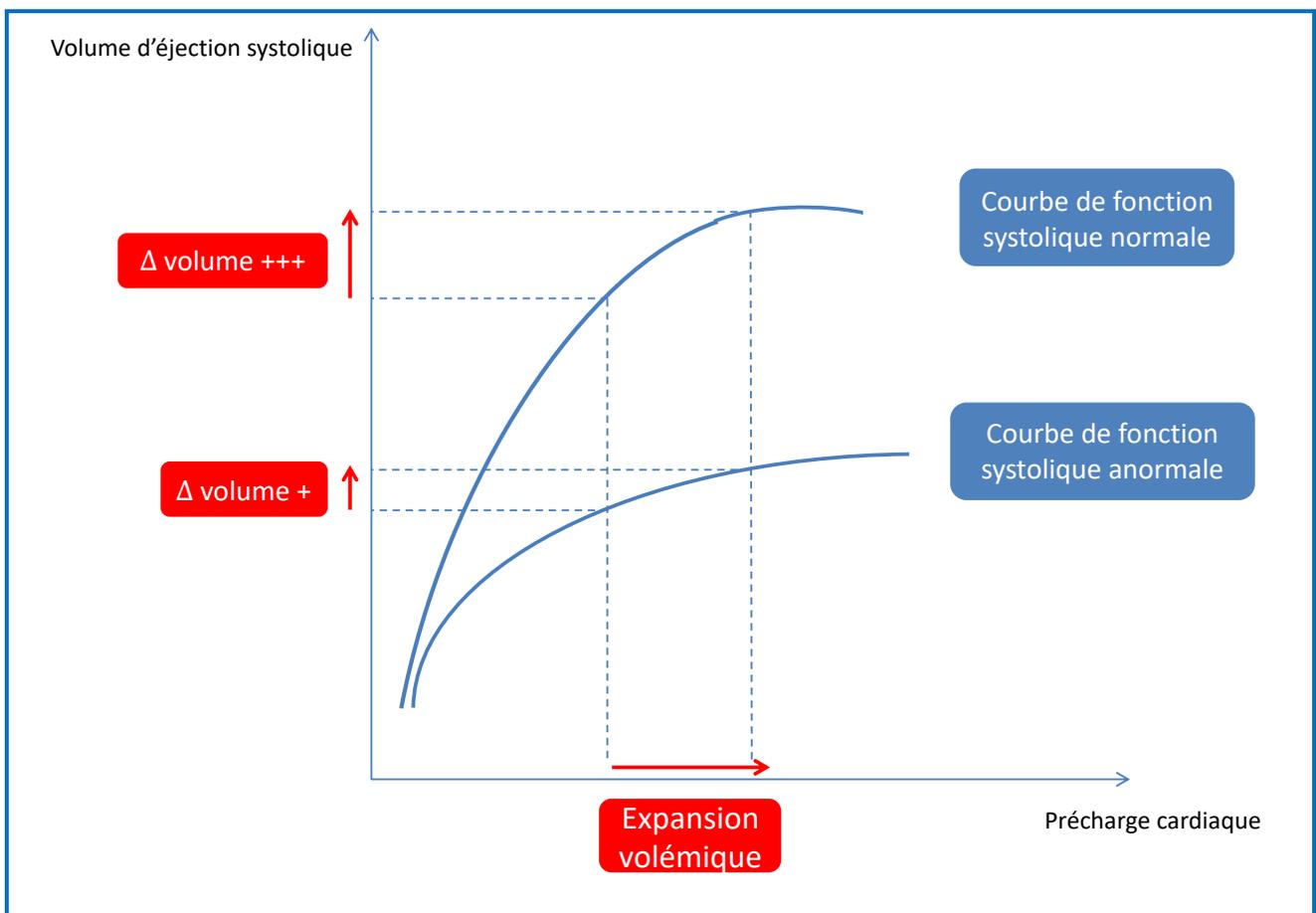


Figure 1 : Courbe de fonction systolique de Frank-Starling représentant les variations du volume d'éjection systolique en fonction des variations de précharge cardiaque selon la fonction cardiaque.

1.4. Notion de retour veineux systémique

Le retour veineux systémique est le débit sanguin qui s'établit entre le réservoir veineux en amont et l'oreillette droite en aval (1-5). Le système veineux peut en effet être considéré comme une capacitance très compliant, schématiquement divisée comme nous l'avons vu en un volume sanguin non contraint, qui ne génère pas de pression, et un volume contraint, soumis à la pression

des parois veineuses distendues.

Le retour veineux systémique est déterminé par le rapport entre le gradient de pression du retour veineux et la résistance au retour veineux (9,10). Le gradient de pression du retour veineux correspond à la différence entre la pression d'amont générée par le volume sanguin contraint, la pression systémique moyenne, et la pression d'aval, la pression auriculaire droite (6,7,9,11).

Ainsi, le retour veineux systémique augmente linéairement lorsque la pression auriculaire droite s'abaisse (1) (**Figure 2**). Lorsque la pression auriculaire droite descend en dessous d'une valeur critique, habituellement en dessous de la pression atmosphérique, la pression transmurale de la veine cave devient négative, la veine se collabe et le retour veineux n'augmente plus (**Figure 2**). En cas d'hypovolémie, la pression systémique moyenne diminue, le gradient de pression du retour veineux diminue et le retour veineux périphérique aussi (**Figure 2**). Lors d'une diminution de la résistance au retour veineux, le retour veineux augmente sans augmentation de la pression systémique moyenne (**Figure 2**).

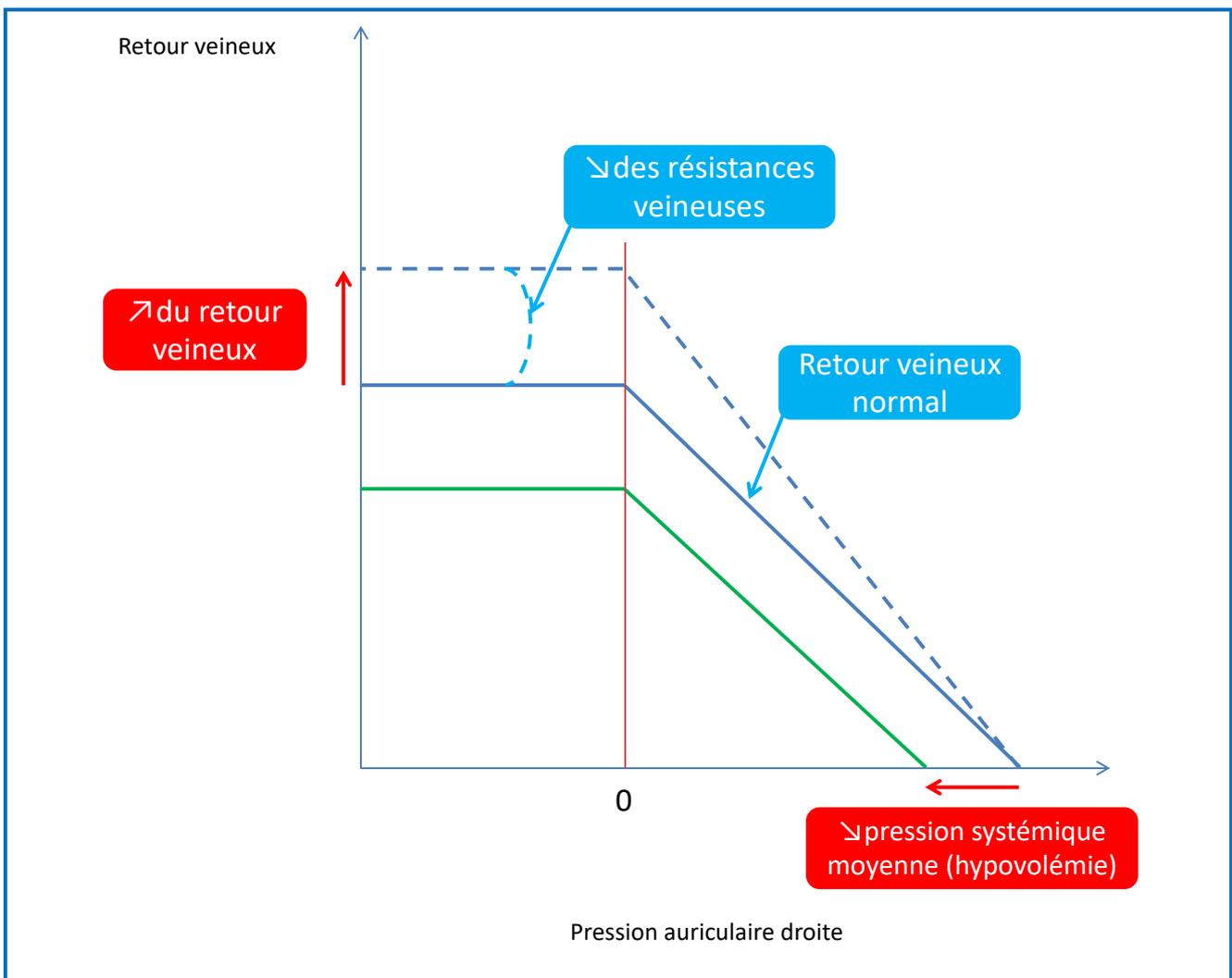


Figure 2 : Courbe du retour veineux représentant les variations du retour veineux en fonction des variations de la pression auriculaire droite lors d'une hypovolémie et lors d'une diminution de la résistance au retour veineux.

Bien qu'ils puissent différer sur quelques battements cardiaques, le retour veineux et le débit cardiaque sont identiques à l'équilibre. On peut ainsi superposer graphiquement la courbe de fonction systolique et la courbe du retour veineux pour déterminer le « point d'équilibre » qui définit les conditions de fonctionnement cardiaque (**Figure 3**) (4,12).

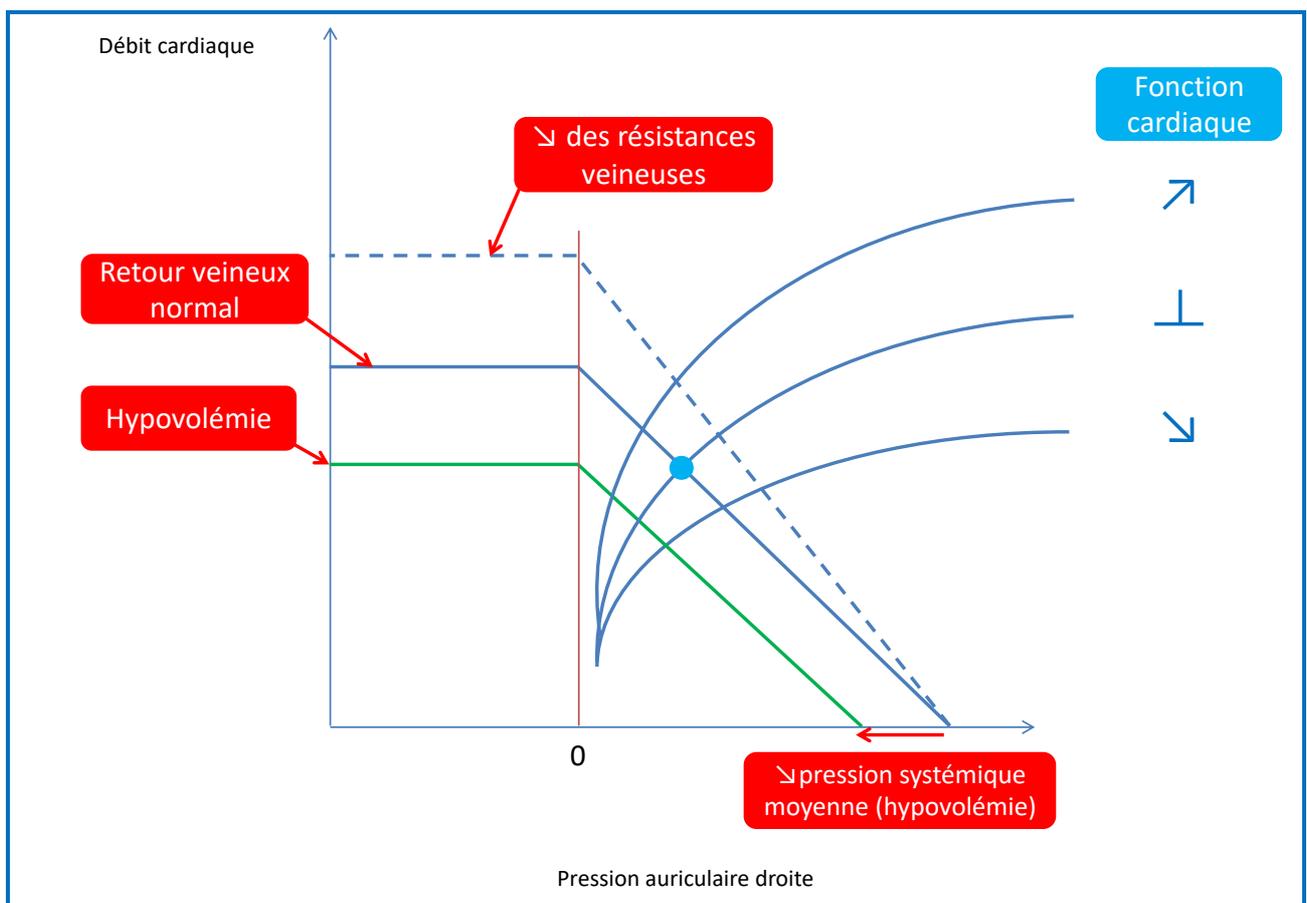


Figure 3 : Courbe de fonction systolique et du retour veineux lors d'une hypovolémie, d'une diminution de la résistance au retour veineux, d'une insuffisance cardiaque (fonction cardiaque diminuée ↘), d'une fonction cardiaque normale ⊥) ou d'inotrope (fonction cardiaque augmentée ↗).

1.5. Notion d'hypovolémie

L'hypovolémie absolue est définie comme une diminution du volume sanguin total circulant. Cette baisse de volume peut être liée à des pertes sanguines (hémorragie) ou à des pertes purement

plasmatiques (pertes digestive, rénale, cutanée). A la phase initiale, un transfert intravasculaire de liquide extravasculaire par diminution de la pression hydrostatique intravasculaire permet de compenser cette perte de volume.

Après cette phase, l'hypovolémie est responsable d'une diminution du volume contraint et donc de la pression systémique moyenne, du retour veineux systémique, de la précharge cardiaque et du débit cardiaque. La baisse de la pression systémique moyenne peut être secondaire également à une augmentation de la capacitance veineuse lors d'une vasodilatation avec les mêmes conséquences hémodynamiques. Ainsi, une expansion volémique, par augmentation du contenu, permet la restauration du retour veineux, grâce à l'augmentation de la pression systémique moyenne. La perfusion de traitement vasopresseur permet une diminution du contenant, augmente également la pression systémique moyenne et potentialise les effets de l'expansion volémique.

2. Expansion volémique

L'expansion volémique, qui correspond à l'administration intraveineuse de fluide dans le but d'augmenter le volume sanguin circulant, est l'une des interventions les plus courantes chez le patient en soins intensifs. Elle est la pierre angulaire de la gestion de l'état de choc (13–15).

2.1. Modalités de réalisation de l'expansion volémique

L'étude FENICE, qui a analysée les pratiques concernant l'expansion volémique chez 2213 patients de soins intensifs à travers le monde, a montré une grande variabilité dans ses modalités, que ce soit en termes de type de fluide utilisé, de quantité injectée, d'objectifs poursuivis et de critères de sécurité utilisés (16).

2.1.1. Type de fluide

Outre les produits dérivés du sang (concentré globulaire rouge, plasma frais congelé) qui ont des indications spécifiques peu discutées, le débat a pendant de nombreuses années concerné le choix entre solutés colloïdes et cristalloïdes. D'un côté, l'efficacité hémodynamique des solutés colloïdes a montré être supérieure à celle des solutés cristalloïdes (17) grâce à leur effet oncotique, permettant une restauration hémodynamique plus rapide et l'administration totale d'une quantité moindre de fluide. Dans le cas spécifique de l'albumine, des effets bénéfiques propres à cette

molécule naturelle ont aussi pu être décrits (18)

D'un autre côté, le coût de ces solutés, les effets délétères de nombre d'entre eux ont toujours été un frein à leur prescription. L'efficacité hémodynamique des colloïdes censée être supérieure à celle des cristalloïdes s'est avérée être plus théorique que réelle, dans les conditions des états de choc où les lésions de la barrière capillaire entraîneraient leurs fuites vers le secteur interstitiel. Surtout, les effets néphrotoxiques des amidons hydroxyéthylés, les plus récents des solutés colloïdes de synthèse, ont été vite établis (19–23). Les lésions de néphrose osmotique semblaient liées à la quantité d'hydroxyéthylamidon administrée (24).

Pendant longtemps, le choix entre solutés colloïdes et cristalloïdes a dépendu des convictions personnelles et des écoles (25). En 2010, une enquête internationale de prévalence ponctuelle menée auprès de 391 services de soins intensifs révélait que 48% des expansions volémiques étaient réalisées avec des solutés colloïdes, 33% avec des solutés cristalloïdes et les autres avec des produits sanguins, les régions dans lesquelles exerçaient les personnes interrogées ayant influencé leur choix de manière significative (26).

Cependant, au début des années 2010, des essais contrôlés randomisés ont établi de façon assez convaincante l'absence de bénéfice lié à l'utilisation des solutés colloïdes. Bien plus, l'étude 6S, comparant, chez des patients présentant un sepsis, le tetraspan au Ringer's lactate, a retrouvé un excès de mortalité significatif associé à l'utilisation de l'hydroxyéthylamidon (23). Des méta-analyses conduites ultérieurement ont confirmé cet effet délétère des hydroxyéthylamidons sur le pronostic des patients en état de choc septique (27,28). A leur suite, les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* en 2016 (13) prescrivaient de ne pas utiliser ces solutés dans cette indication. Dans les autres situations (suite opératoire, choc hémorragique et hypovolémique), l'utilisation des hydroxyéthylamidons est toujours permise mais très controversée. Venant supporter l'utilisation des solutés hydroxyéthyle amidonnés, l'étude CRISTAL menée chez les patients en choc hypovolémique suggérait un bénéfice des colloïdes sur les cristalloïdes dans cette indication (29).

Plus récemment, le débat s'est organisé autour de la comparaison des solutés dits « balancés » et le soluté salé isotonique. En effet, l'administration en quantité importante de ce dernier pourrait conduire à une acidose hyperchlorémique et à une hypernatrémie significatives. Cependant, les essais randomisés contrôlés SPLIT (30) puis SALT (31) n'ont pas permis de montrer un bénéfice pronostic du choix d'un soluté balancé plutôt que du soluté salé. Il faut reconnaître que le risque d'hyperchlorémie ne peut apparaître que pour des volumes importants de soluté salé isotonique. De plus, les effets délétères de l'hyperchlorémie sont discutés, même si elle pourrait induire une insuffisance rénale. L'étude SMART (32) a cependant démontré la diminution de l'incidence d'un

critère composite (mortalité, insuffisance rénale persistante, nouvelle épuration extrarénale) si un soluté balancé (Ringer's lactate ou Plasma-Lyte A) était administré plutôt que du soluté salé isotonique, de sorte que le débat n'est pas clos.

2.1.2. Volume et durée d'une expansion volémique

Des recommandations d'experts récentes suggéraient d'administrer 500 mL de soluté sur 10 à 15 minutes (33). Elles venaient raccourcir la durée d'administration suggérée par des experts moins nombreux mais prestigieux (34).

En fait, la question de savoir quel devait être le volume unitaire d'une expansion volémique et la durée sur laquelle il devait être administré a fait l'objet de beaucoup moins d'investigations. Pour ce qui concerne le volume, Aya *et al.* ont montré qu'un volume de 4 mL/kg permettait d'induire une augmentation de la pression systémique moyenne significative (35). Cependant, cette « significativité » n'était définie que par le plus petit changement détectable, qui dépend bien entendu de la technique utilisée pour l'estimer (technique d'occlusion brachiale dans l'étude en question (35)). La durée a été encore moins étudiée.

3. Bénéfices attendus de l'expansion volémique

Fondamentalement, l'expansion volémique est destinée à améliorer l'oxygénation tissulaire grâce à l'augmentation du transport en oxygène qu'elle induit. Celle-ci résulte d'une augmentation du débit cardiaque, provoquée par une augmentation de précharge. L'augmentation de précharge est l'effet qui doit résulter d'une augmentation de la pression systémique moyenne (**Figure 4**). Pourtant, aucune de ces étapes n'est franchie systématiquement dans les suites de l'administration d'un bolus liquidien (36).

3.1. L'expansion volémique doit augmenter la pression systémique moyenne

C'est la première étape de la réponse hémodynamique au remplissage vasculaire, qui doit résulter d'une augmentation significative du volume sanguin contraint. Bien sûr, cela ne peut survenir si le volume de fluide administré est trop faible (35). Le risque d'inefficacité de l'expansion volémique est également accru lorsque le contenant est augmenté, en particulier lorsqu'il existe une vasodilatation importante qui augmente la taille du système veineux. Même si elle survient,

l'augmentation de pression systémique moyenne n'est qu'éphémère. Dans les suites d'une chirurgie, Aya *et al.* montraient que les effets d'un bolus de 250 mL de cristalloïdes s'estompaient après 10 minutes seulement (37). Les phénomènes de fuite capillaire, de *shear stress* ou d'atténuation de la stimulation sympathique (38) jouent probablement un rôle dans cette annulation.

3.2. L'expansion volémique doit augmenter le débit cardiaque

Dès lors que les effets d'une expansion volémique sur le débit cardiaque ont pu être précisément mesurés, il est apparu que l'augmentation attendue de ce dernier n'était pas systématique. En 1981, Calvin *et al.* ne retrouvaient une augmentation du volume d'éjection systolique que chez 20 des 28 patients de réanimation chez qui 250 mL d'albumine avaient été administrés (39). C'est sans doute dans cette étude que le terme de « répondeur » à l'expansion volémique était utilisé pour la première fois. Par la suite, cette constatation sera faite invariablement et, en moyenne, seule la moitié des patients répondent au remplissage vasculaire par une augmentation significative du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque (40).

L'explication la plus probable vient bien entendu de la relation entre précharge et débit cardiaque. L'augmentation de précharge cardiaque induite par l'expansion volémique ne peut augmenter le volume d'éjection systolique que si les deux ventricules fonctionnent en état de précharge dépendance. Dans les autres cas, aucune augmentation du volume d'éjection systolique et du débit ne peut être espérée.

Le comportement hémodynamique des répondeurs et des non-répondeurs à l'expansion volémique diffère fondamentalement dans les changements de PVC. Cecconi *et al.* (41) et Guérin *et al.* (42), utilisant deux méthodes différentes, ont démontré que l'augmentation de pression systémique moyenne dans les suites d'un remplissage vasculaire était semblable chez les répondeurs et les non-répondeurs. Cependant, chez les répondeurs, l'augmentation de la PVC était d'une amplitude moindre. Ainsi, le gradient de pression de retour veineux systémique augmentait et, puisque le remplissage vasculaire n'augmente pas les résistances au retour veineux, celui-ci augmentait également. A l'inverse, les patients non-répondeurs à l'expansion volémique étaient caractérisés par une augmentation de la PVC d'une amplitude égale à celle de la pression systémique moyenne. Chez ces patients, le gradient de pression du retour veineux n'augmentait pas le retour veineux et le débit cardiaque restait inchangé (41,42).

3.3. L'expansion volémique doit améliorer la consommation en oxygène des tissus

Cette étape n'est pas non plus systématique. Tout d'abord, l'augmentation du transport artériel en oxygène qui doit faire suite à l'augmentation du débit cardiaque est inévitablement compensée par l'hémodilution induite par l'infusion de solutés différents des concentrés globulaires rouges. Cette hémodilution n'est probablement pas négligeable. Dans une étude dans laquelle Monnet *et al.* exploraient les effets de l'administration de 500 mL de soluté salé isotonique sur l'oxygénation tissulaire, la diminution du taux d'hémoglobine était de $8\pm 5\%$, atténuant d'autant l'augmentation du transport artériel en oxygène provoquée par l'augmentation du débit cardiaque (43).

Par ailleurs, même lorsque l'expansion volémique augmentait le débit cardiaque et le transport en oxygène, l'amélioration de la consommation en oxygène n'est pas systématique. Elle ne survient que si le transport et la consommation en oxygène sont dépendants, ce qui n'est bien sûr pas systématique. Monnet *et al.*, dans l'étude citée ci-dessus, montraient que la consommation en oxygène augmentait de plus de 15% chez seulement 56% des patients recevant une expansion volémique (43).

L'absence d'amélioration de la consommation en oxygène chez certains patients ne signifie probablement pas que l'expansion volémique était inutile chez ces derniers. En effet, on peut supposer qu'il est bénéfique d'éloigner le point de fonctionnement de la relation transport/consommation en oxygène à distance (vers la droite) du point de transport artériel en oxygène critique, afin de réduire les risques qui résulteraient d'une diminution même faible du transport.

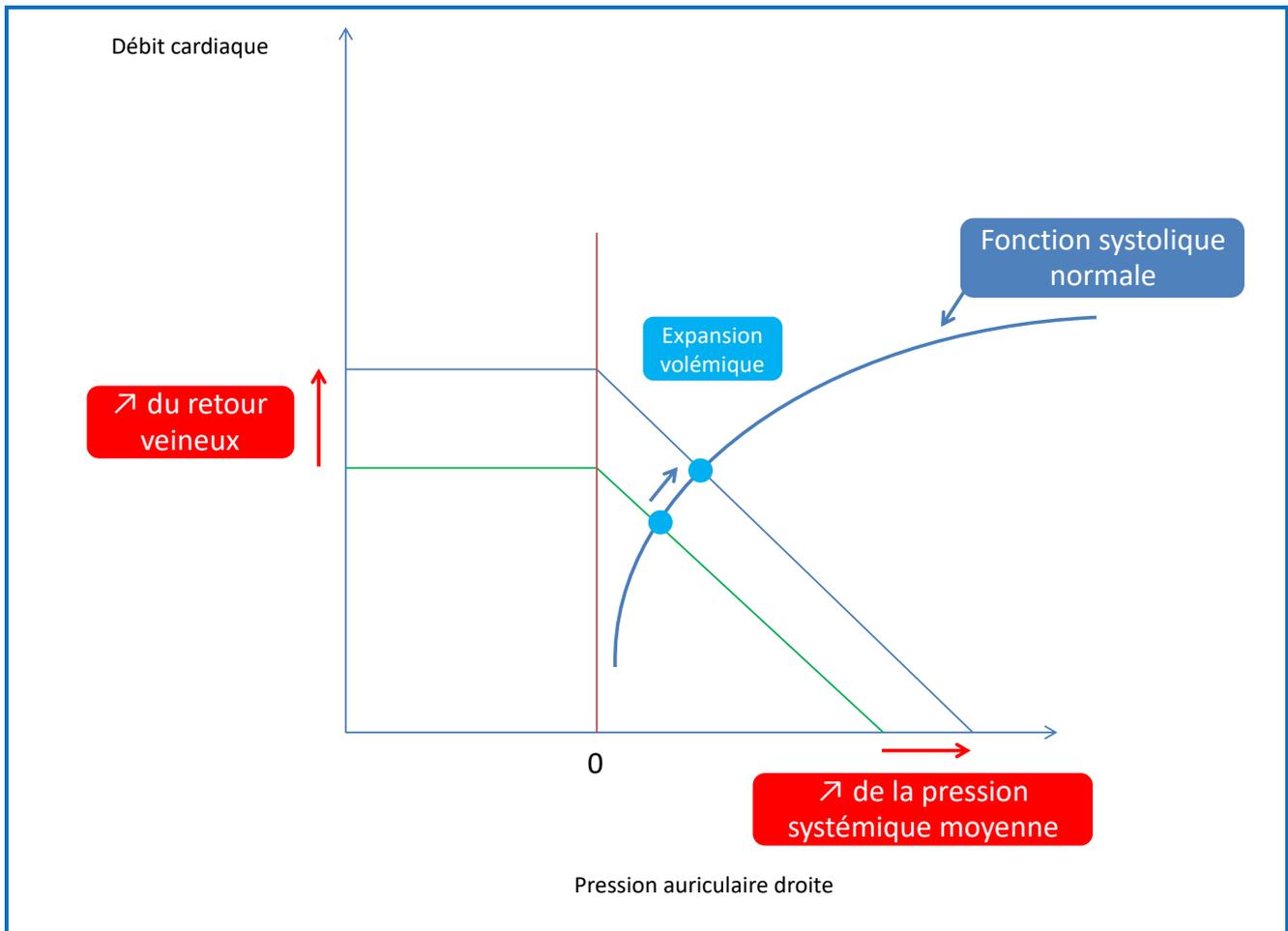


Figure 4 : Effets de l'expansion volémique : augmentation de la pression systémique moyenne et du retour veineux.

4. Effets délétères de l'expansion volémique

4.1. Surcharge liquidienne et dysfonction d'organes

Comme pour tout médicament doté d'une efficacité, le remplissage vasculaire exerce des effets néfastes. Il expose à des risques liés aux produits utilisés ou inhérents à l'expansion volémique (44). Ces derniers sont principalement liés à l'augmentation de pression hydrostatique dans les vaisseaux capillaires, qui entraîne selon la loi de Starling, la filtration de liquide vers le secteur extravasculaire (38). Le volume filtré est d'autant plus important que la barrière alvéolo-capillaire est perméable, comme c'est le cas au cours du choc septique ou à la phase inflammatoire de tous les états de choc. Ce risque est également majoré lorsque la pression oncotique est basse, ce qui survient en pratique en cas d'hypoalbuminémie. Il est majoré bien sûr lorsque le niveau de pression hydrostatique est déjà élevé. A cause de ces phénomènes qui modulent le risque lié à la surcharge liquidienne, il vaut

mieux d'ailleurs définir celle-ci par la présence de symptômes évocateurs plutôt que par une augmentation du poids corporel de 10%, comme cela est parfois fait (45,46).

L'œdème tissulaire qui en résulte altère à des degrés variables la fonction des organes qu'il envahit. Si le cerveau est protégé de ce phénomène par la régulation de la pression intracrânienne, ce n'est pas le cas pour le myocarde, dont l'œdème pourrait entraîner une dysfonction diastolique voire une diminution de la contractilité, même si ceci n'a pas été clairement démontré.

L'œdème interstitiel rénal et hépatique pourrait aussi contribuer à la dysfonction de ces organes au cours d'un état de choc. Néanmoins, concernant le rein et le foie, plus que l'œdème interstitiel, c'est plutôt la réduction du gradient de pression de perfusion qui est probablement responsable des effets délétères les plus importants. Un remplissage vasculaire abondant entraîne une augmentation de la PVC, qui est la pression d'aval de la vascularisation de ces organes. A l'appui de cette hypothèse, une relation nette entre le niveau de PVC et le risque de présenter une insuffisance rénale nouvelle ou persistante a été démontrée par Legrand *et al.* (47).

La surcharge liquidienne favorise la survenue d'HIA (48) qui, lorsqu'elle survient, peut aggraver la fonction des organes intra-abdominaux dans le cadre d'un syndrome du compartiment abdominal (48–50).

Bien entendu, le risque majeur de la surcharge liquidienne est pour le poumon. L'altération des échanges gazeux via un effet shunt est aggravée en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) du fait de l'altération de la perméabilité alvéolo-capillaire. La réduction de la compliance pulmonaire et de celle de la paroi thoracique sont aussi les conséquences d'une surcharge liquidienne importante (44).

4.2. Surcharge liquidienne et aggravation du pronostic

De nombreuses études rapportent une association significative entre la surcharge liquidienne, reflétée par la balance liquidienne positive, et la mortalité dans de nombreuses circonstances cliniques : état de choc septique (46,51–55), SDRA (56,57) ou insuffisance rénale aiguë (58).

4.3. Stratégie d'administration des fluides

Dès lors, la prise en charge d'un patient pourrait être optimisée en quatre étapes : sauvetage, optimisation, stabilisation et désescalade (15,44,59). Au cours de la première étape (sauvetage), l'accent est mis sur l'utilisation appropriée de l'expansion volémique. Au cours des étapes d'optimisation et de stabilisation, l'accent est mis sur le maintien d'une perfusion appropriée

tout en évitant une surcharge de volume supplémentaire. Enfin, la dernière étape (désescalade) est centrée sur l'élimination des fluides utilisés lors de la réanimation initiale.

5. Conclusions du premier chapitre

Le remplissage vasculaire doit être considéré comme un médicament : il a une efficacité inconstante, il exerce potentiellement des effets graves. Dès lors, plusieurs évidences s'imposent. Tout d'abord, il faut systématiquement évaluer la réponse à une expansion volémique, en recherchant les effets bénéfiques (augmentation du débit cardiaque, amélioration de l'oxygénation tissulaire etc.) et les effets délétères (hémodilution, augmentation de la PVC, dégradation des échanges gazeux etc.) (36). Ensuite, l'association d'une réponse inconstante au remplissage vasculaire et d'un effet délétère de la surcharge liquidienne suggère le besoin de prédire la réponse au remplissage vasculaire avant de l'entreprendre. En particulier, c'est le cas pour la réponse en termes de débit cardiaque. Rechercher un état de précharge indépendance, qui laisse prévoir une inefficacité d'une administration liquidienne qui ne pourra exercer que des effets secondaires, apparaît comme aussi logique que de réaliser un antibiogramme avant d'entreprendre un traitement antibiotique. Cette détection de la précharge dépendance est permise par de nombreux tests et indices, auxquels nous consacrons le chapitre suivant.

Chapitre II Prédiction de la réponse à l'expansion volémique

1. Introduction

La prédiction de la réponse du débit cardiaque à l'expansion volémique consiste en pratique à rechercher un état de précharge dépendance. Pendant de nombreuses années, cette prédiction a été effectuée avec les mesures « statiques » de la précharge cardiaque avant que des tests et des indices dynamiques ne se soient développés pour pallier les insuffisances d'une telle stratégie.

2. Marqueurs statiques de la précharge cardiaque

2.1. La pression veineuse centrale

On désigne sous le terme de « marqueurs statiques » l'ensemble des indices qui estiment une valeur fixe, isolée de la précharge cardiaque. Les principaux indices utilisés comprennent la PVC, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), le volume ou les dimensions télédiastoliques du ventricule gauche ou le volume télédiastolique des quatre cavités cardiaques.

La PVC est un indice de la précharge ventriculaire droite qui a été pendant de nombreuses années utilisé pour prédire la réponse à l'expansion volémique. Le principe était qu'une valeur faible de PVC témoignait d'une hypovolémie que l'on imaginait associée à une réponse significative du débit cardiaque au remplissage vasculaire (60).

Pourtant, il est physiologiquement impossible qu'une valeur donnée de PVC puisse correspondre à un état de précharge dépendance. La pente de la courbe de Frank-Starling varie chez un patient donné, mais aussi d'un patient à l'autre selon la fonction systolique des ventricules (61) (**Figure 1**). Pour une même valeur de PVC, l'expansion volémique peut entraîner une augmentation négligeable ou significative du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque.

Deux autres facteurs empêchent probablement de prédire la réponse à l'expansion volémique au moyen d'une mesure statique de la PVC. C'est tout d'abord le fait que, comme nous l'avons vu ci-dessus dans le chapitre I, partie 1.3, la PVC n'est qu'un reflet imparfait de la précharge ventriculaire droite. En particulier, la pente de la courbe de fonction diastolique joue un rôle qui n'est pas négligeable. En cas d'altération de celle-ci, la PVC peut être associée à un volume télédiastolique ventriculaire élevé même pour une valeur relativement faible. Le deuxième facteur tient aux erreurs de mesure. Pour cette pression dont les valeurs sont faibles, en comparaison avec la pression artérielle par exemple, une erreur dans la position du capteur de pression peut avoir un retentissement très significatif. Aussi, la PVC est influencée par la pression intrathoracique et, notamment chez les patients sous ventilation mécanique avec un niveau de pression expiratoire positive, dont la transmission à l'oreillette droite devrait être évaluée avant d'interpréter une valeur de PVC (62).

Quelle qu'en soit la raison, il est aujourd'hui bien démontré que la PVC ne peut pas prédire de manière fiable la réponse à l'expansion volémique. Cela a été établi par de nombreuses études et par plusieurs méta-analyses de ces études (41,63–67). Dès lors, il est surprenant de constater que malgré cette littérature abondante et concordante, la PVC continue d'être utilisée en médecine intensive comme au bloc opératoire pour décider d'une administration de fluide (16,68).

Il faut noter ici qu'en dépit du fait qu'une valeur statique de PVC ne permet pas de prédire la réponse au remplissage vasculaire de façon fiable, elle reste une variable physiologique importante. De nombreux arguments plaident pour son utilisation dans la stratégie thérapeutique de l'insuffisance circulatoire aiguë, par exemple comme indice du risque de l'expansion volémique ou comme marqueur d'une insuffisance ventriculaire droite (61).

2.2. Le diamètre de la veine cave inférieure

Le diamètre télé-expiratoire de la VCI mesuré en échographie transthoracique est une estimation de la PVC (69–71). A ce titre, il ne permet pas de détecter un état de précharge dépendance de façon fiable, comme cela a été rappelé dans une étude récente sur un grand effectif (72). Cependant, comme pour la PVC, des valeurs extrêmes peuvent avoir une valeur diagnostique, même si elles sont très rarement rencontrées (72). Cet indice échographique a les mêmes limites que la PVC qu'il estime, auxquelles s'ajoutent les limites inhérentes à la technique et au patient lui-même. Ainsi, l'étude citée ci-dessus montrait bien comment la présence d'une HIA réduisait encore considérablement sa capacité à détecter une réserve de précharge.

2.3. La pression de remplissage du ventricule gauche

Le cathéter artériel pulmonaire permet la mesure de la PAPO qui reflète la pression diastolique du ventricule gauche, en l'absence d'élévation des résistances vasculaires pulmonaires et en l'absence de sténose mitrale. Même si les études sont moins nombreuses, elles sont tout aussi concordantes que pour la PVC. Elles montrent clairement qu'une valeur de PAPO donnée n'autorise pas la prédiction de la réponse à l'expansion volémique. Plus encore que pour la PVC, la mesure et l'interprétation de la PAPO sont sujettes à de nombreux pièges et écueils (73).

En échocardiographie, le rapport des ondes E du flux mitral et e' de l'anneau mitral sont une estimation de la PAPO. A ce titre, il ne permet aucune prédiction de la réponse au remplissage vasculaire (74).

2.4. Les dimensions télédiastoliques des ventricules et des quatre cavités cardiaques

La surface ou le volume télédiastolique du ventricule gauche que l'on mesure avec l'échocardiographie ne sont pas différents des autres indices statiques de précharge cardiaque pour détecter la précharge dépendance (75,76), en dépit du fait que certains aient suggéré une meilleure estimation de la précharge avec ces indices plutôt qu'avec des indices barométriques (77).

Une autre approche volumétrique de la précharge est permise par la méthode de thermodilution transpulmonaire avec la mesure du volume télédiastolique global, qui est une estimation du volume des quatre cavités cardiaques en diastole. S'il est vrai qu'il se comporte comme un indice de précharge (78), il ne permet pas de prédire la réponse à l'expansion volémique (78–80).

3. Les marqueurs dynamiques

Ces marqueurs ont été développés pour contourner les limites des indices statiques. Le principe est de détecter la précharge dépendance en observant les effets sur le débit cardiaque, le volume d'éjection ou leurs estimations d'un changement de précharge, induit par un test ou par la ventilation mécanique.

3.1. Le *fluid challenge*

3.1.1. Principe

L'approche la plus simple pour évaluer la réponse à un remplissage vasculaire est bien évidemment d'en administrer un (34), ceci permettant de tester directement la réserve de précharge du patient (81). Le volume de fluide donné pour ce test doit être suffisant pour augmenter la précharge cardiaque (35).

3.1.2. Modalités pratiques

Vincent et Weil, revisitant la méthodologie du *fluid challenge*, suggéraient de le réaliser en injectant du soluté de Ringer's lactate à la dose de 500 mL sur 30 minutes (34) Cependant, l'étude FENICE a montré une grande variabilité dans la prescription de ce *fluid challenge* (16), en termes de type de fluide injecté, de quantité, de cibles thérapeutiques et d'évaluation de sa sécurité. Plus récemment, une revue systématique de la littérature par Toscani *et al.* a montré que ces modalités variaient aussi considérablement parmi les études cliniques, alors qu'elles influençaient le diagnostic de précharge dépendance (82). Un *fluid challenge* administré en moins de 15 minutes était associé à un plus grand nombre de répondeurs (82). Enfin, le délai d'évaluation de la réponse à ce *fluid challenge* n'affectait pas la proportion de répondeurs alors que dans l'étude d'Aya *et al.* (37), l'effet sur le débit cardiaque était maximal une minute après la fin de la perfusion.

3.1.3. Limites

Le *fluid challenge* présente deux limites essentielles. La première est que pour évaluer avec précision ses effets, une mesure directe du débit cardiaque est nécessaire (13,65,66). La simple observation des changements de la pression artérielle ne permet pas de prédire la réponse à l'expansion volémique (83,84). La deuxième limite de ce test est qu'il n'est pas un test, mais le traitement lui-même. Une fois qu'il est administré, il n'est pas possible d'en annuler les effets, même lorsqu'il n'a pas permis une augmentation significative du débit cardiaque.

3.2. Le mini *fluid challenge*

3.2.1. Principe

Dès lors, l'idée est apparue de réaliser un *fluid challenge* avec un volume plus petit (85). Plusieurs études ont désormais évalué ce mini *fluid challenge* en anesthésie (86,87) comme en médecine intensive (88,89).

3.2.2. Validation et modalités pratiques

La méthode proposée initialement par Muller *et al.* (88) impliquait la perfusion de seulement 100 mL de colloïde sur une minute. Une augmentation du volume d'éjection systolique, estimée par l'intégrale temps-vitesse en échocardiographie transthoracique de plus de 6% prédisant une réponse positive aux 400 mL de colloïde restants. Du fait de la précision modeste de l'échocardiographie, les auteurs suggéraient d'augmenter ce seuil diagnostique à 10% (88).

Plusieurs études ont confirmé l'étude initiale, et dans une méta-analyse récente, l'aire sous la courbe de *Receiver Operating Characteristic* (ROC) était de 0,91 (intervalle de confiance à 95%, 0,85-0,97), avec un seuil diagnostique de 5% (90).

Les effets du mini *fluid challenge* ont été évalués via les modifications de l'intégrale temps-vitesse sous aortique mesurées en échocardiographie transthoracique (88), le débit cardiaque dérivé de l'analyse du contour de l'onde de pouls (86,89,91) ou le dioxyde de carbone (CO₂) en fin d'expiration (92). Mallat *et al.* ont également démontré qu'une réduction de VPP ou VVE était un meilleur outil prédictif qu'une augmentation du débit cardiaque (89). Les seuils identifiés par la courbe ROC pour les changements de la VPP et de VVE sont encore plus petits (2%) que les changements de débit cardiaque (5%).

La plupart des études ont utilisé un bolus de 100 mL perfusé en 60 secondes, mais Wu *et al.* ont démontré qu'une modification de 10% du débit cardiaque après la perfusion d'un bolus de 50 mL en 10 secondes permettait de prédire de manière fiable la réponse à l'expansion volémique (93). Ces résultats n'étaient pas confirmés par Biais *et al.*, qui retrouvait une valeur prédictive faible pour ce type de « *micro-fluid challenge* » (86).

3.2.3. Limites

Comme un volume de fluide aussi faible que 100 mL, voire 50 mL, ne peut induire que de faibles changements hémodynamiques, une technique très précise est nécessaire pour les mesurer (65,85). De ce point de vue, l'échocardiographie n'est sans doute pas la meilleure des méthodes. Le plus petit changement significatif de l'intégrale temps-vitesse n'est que de 10%, et les changements les plus faibles sont inférieurs à la précision de la technique. L'analyse du contour de l'onde de pouls (94), beaucoup plus précise, est en théorie plus adaptée (86).

3.3. La variation de la pression artérielle pulsée et du volume d'éjection systolique

3.3.1. Principe

La ventilation mécanique avec pression positive entraîne, lors de l'inspiration, une diminution de la précharge et une augmentation de la postcharge du ventricule droit (95). Cette

diminution de la précharge est due à la diminution du gradient de pression du retour veineux secondaire à l'augmentation inspiratoire de la pression pleurale (95) alors que l'augmentation de la postcharge est liée à l'augmentation inspiratoire de la pression transpulmonaire (95). Ces deux modifications de charge sur le ventricule droit entraînent une diminution du volume d'éjection systolique. Au niveau du cœur gauche, la précharge du ventricule gauche augmente et sa postcharge diminue. Le volume d'éjection du ventricule gauche augmente, ce qui, sur la courbe de pression artérielle, entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique (Δ_{up}) et une augmentation de la pression artérielle pulsée (PPmax) (**Figures 5 et 6**).

A l'expiration, la baisse du volume d'éjection du ventricule droit qui est survenue à l'inspiration se transmet, après le temps de transit pulmonaire qui correspond à quelques battements cardiaques, au ventricule gauche. Le volume d'éjection du ventricule gauche diminue. Sur la courbe de pression artérielle, la pression systolique diminue (Δ_{down}) et la pression artérielle pulsée s'abaisse (PPmin) (**Figures 5 et 6**). Par ailleurs, du côté droit, la baisse rapide de la pression intrathoracique est associée à une augmentation du retour veineux, de la précharge et du volume d'éjection systolique du ventricule droit.

Ainsi, la ventilation à pression positive génère une variation cyclique de la précharge cardiaque (95,96). Plus l'ampleur des changements cycliques du volume d'éjection systolique du ventricule gauche et de la PP qui lui est proportionnelle, est importante, plus les ventricules droit et gauche sont susceptibles de fonctionner sur la portion ascendante de la courbe de Frank-Starling (95). F Michard et J-L Teboul ont proposé de quantifier cette variation cyclique de la PP avec la formule : $VPP = (PP_{max} - PP_{min}) / [(PP_{max} + PP_{min}) / 2]$ (95) (**Figure 5**). Aujourd'hui, la VPP est calculée automatiquement par tous les moniteurs qui recueillent un signal de pression artérielle continu.

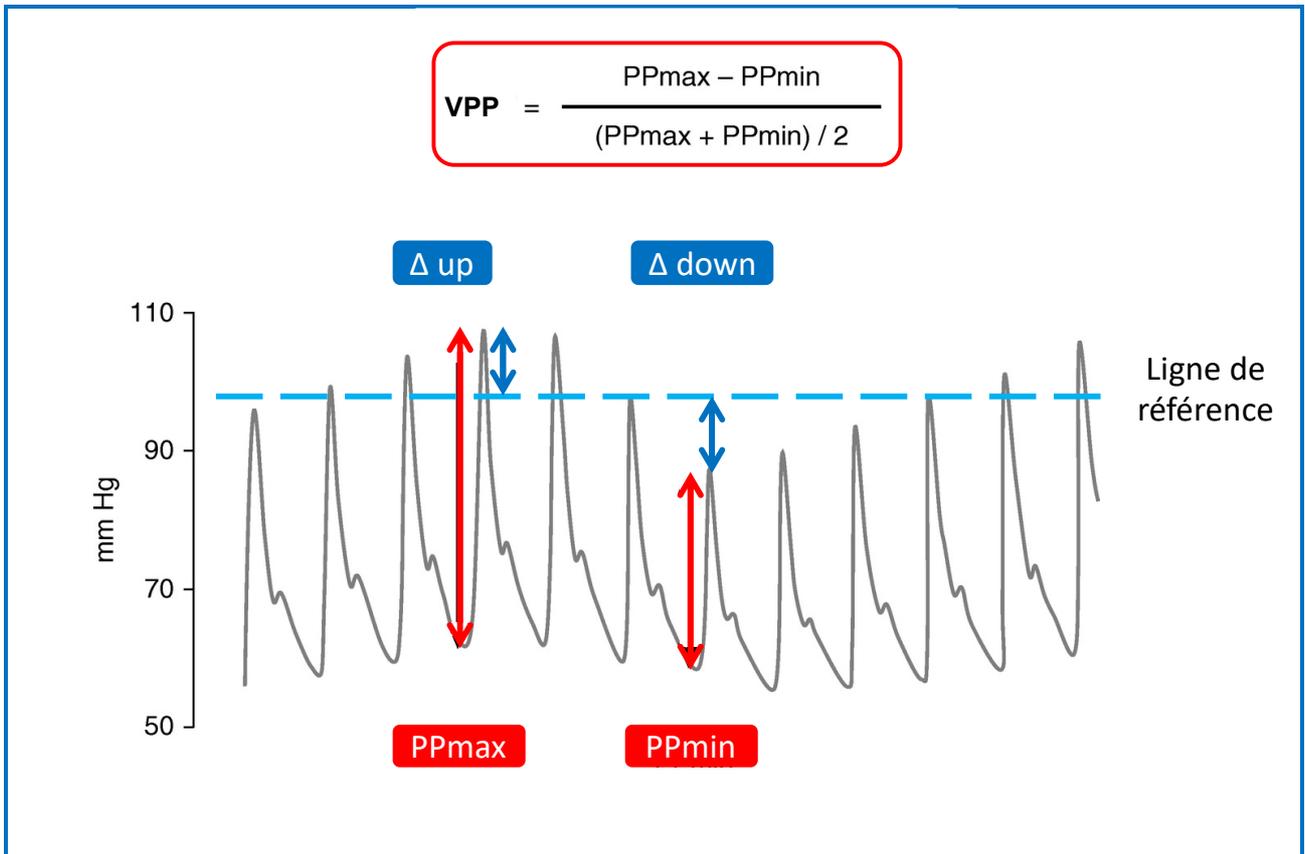


Figure 5 : Courbe de pression artérielle lors des variations cycliques de précharge cardiaque ($\Delta \text{ up}$ et $\Delta \text{ down}$) lors de la ventilation mécanique avec pression positive et calcul de la pression pulsée (PP) maximale (PPmax) et minimale (PPmin), et de la variation respiratoire de la PP (VPP).

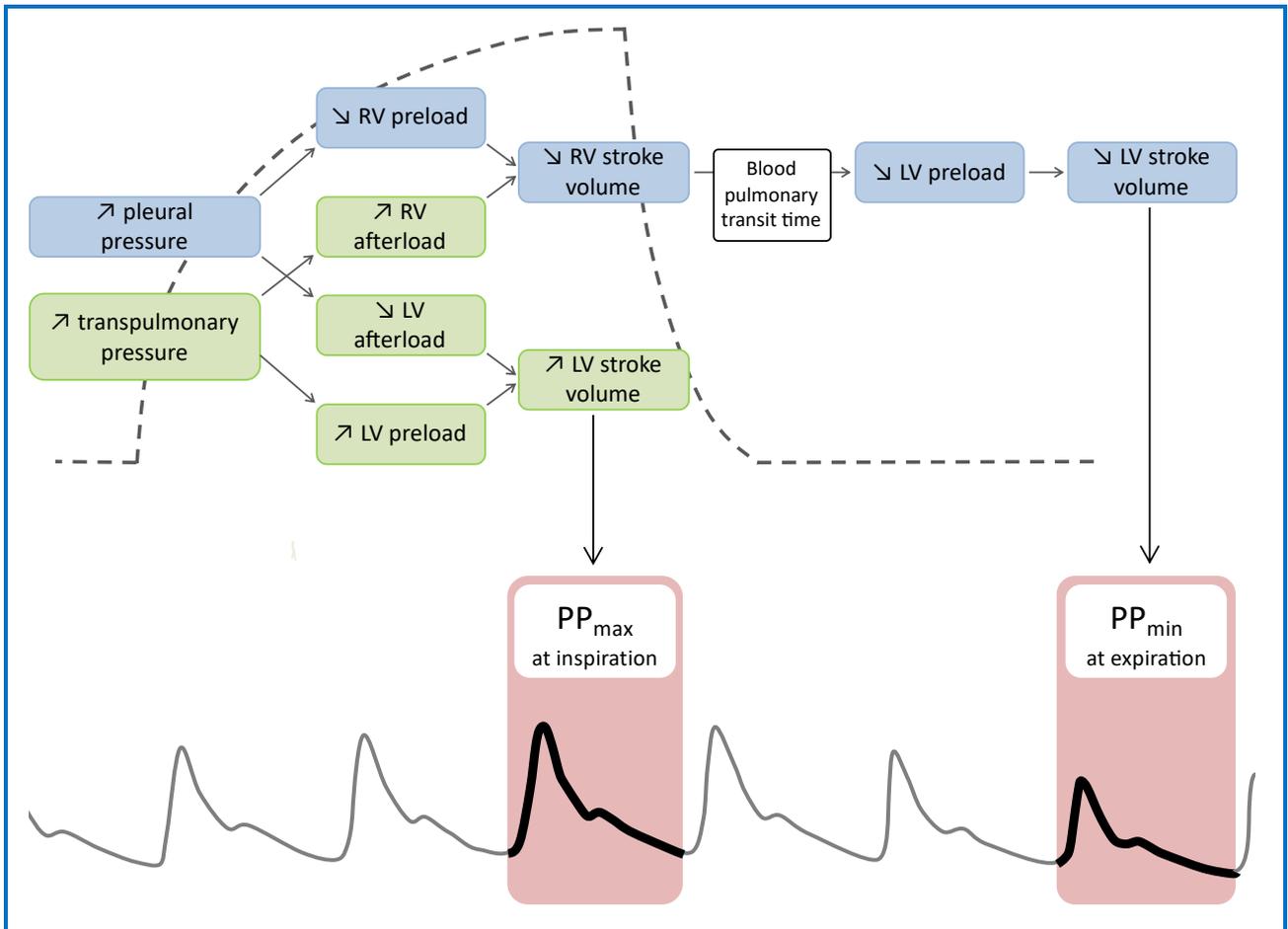


Figure 6: Mechanisms of heart–lung interactions explaining pulse pressure variation.

Top: airway pressure tracing; bottom: arterial pressure tracing.

LV = left ventricle; PP = pulse pressure; RV = right ventricle.

Adapted by permission from Reference 94.

3.3.2. Validation

A la suite de la première étude qui démontrait que VPP permet de détecter un état de précharge dépendance et de prédire la réponse à l'expansion volémique (97), un très grand nombre d'autres études ont été publiées et ont confirmé ces résultats. Elles ont été régulièrement résumées dans plusieurs méta-analyses (63,98), et on peut dire aujourd'hui que VPP est l'indice de précharge dépendance qui a reçu la validation la plus solide.

3.3.3. Autres indices témoignant de la variation du volume d'éjection systolique

A la suite de la PP, de nombreux autres indices qui estiment le volume d'éjection systolique ont été étudiés pour montrer que leurs variations sous ventilation mécanique permettaient de prédire la réponse à l'expansion volémique.

Il s'agit d'abord de VVE estimé par l'analyse du contour de l'onde de pouls (99). VVE prédit la réponse à l'expansion volémique mais sans doute de façon moins fiable que VPP (100), peut-être à cause des erreurs inhérentes à la technique d'analyse du contour de l'onde de pouls (101).

Les variations du pic de vélocité dans la chambre de chasse du ventricule gauche en échocardiographie (76), du débit sanguin aortique descendant obtenu en Doppler œsophagien (102), de l'amplitude du signal de pléthysmographie (103,104) (cf. Deuxième partie Etudes cliniques, Etude 3) ou de la pression artérielle continue recueillie par la technique de volume clamp (101) ont montré être fiables pour détecter la précharge dépendance.

Récemment, Gavaud *et al.* (105) ont décrit une nouvelle méthode pour prédire la réponse à l'expansion volémique chez les patients ventilés avec un volume courant (V_t) supérieur à 7 mL/kg. Ils ont évalué les variations respiratoires de l'intégrale temps-vitesse des artères pulmonaires en échocardiographie Doppler et ont montré qu'une variation de l'intégrale temps-vitesse $\geq 14\%$ permet de prédire la réponse à l'expansion volémique avec une aire sous la courbe ROC à 0,97 (105).

3.3.4. Limites

La VPP possède de nombreuses limites d'interprétation et il existe plusieurs circonstances cliniques qui altèrent sa capacité à détecter la précharge dépendance.

3.3.4.1. Arythmies cardiaques

La variation du volume d'éjection systolique au cours de la fibrillation atriale ou des extrasystoles auriculaires ou ventriculaires n'est bien sûr plus due seulement à la précharge dépendance dans ce cas. Les arythmies sont responsables de faux-positifs.

3.3.4.2. Ventilation spontanée

En cas de ventilation spontanée, l'irrégularité possible des efforts inspiratoires crée une inhomogénéité des variations de volume d'éjection systolique d'un cycle à l'autre, et génère des faux-positifs. Cependant, c'est sans doute moins le cas lorsque la ventilation spontanée est calme et régulière (106).

3.3.4.3. Faible volume courant et faible compliance pulmonaire

De Backer *et al.* ont montré pour la première fois que la ventilation avec un faible V_t entraînait des faux-négatifs pour la détection de la précharge dépendance (107). Dans cette

circonstance, le *tidal volume (Vt) challenge*, que nous allons présenter plus tard (cf. Première partie chapitre II.3.4) représente une alternative intéressante et prometteuse à VPP.

Au cours du SDRA, non seulement le faible Vt mais aussi la faible compliance pulmonaire jouent un rôle important. En limitant la transmission des variations de pression alvéolaire aux vaisseaux et aux cavités cardiaques, ils entraînent de faux-négatifs (108,109). Une façon de contourner cette limite consiste à prendre en compte les changements de pression pleurale, évalués par la mesure de la pression œsophagienne (109), dont l'utilisation est néanmoins malaisée.

3.3.4.4. Tachypnée

De Backer *et al.* ont démontré dans une étude clinique qu'une fréquence respiratoire très élevée pouvait représenter une limite à l'utilisation de VPP (110). Le principe est que, dans ce cas, surtout si la fréquence cardiaque est relativement faible, les changements d'amplitude de la pression artérielle n'ont pas le temps de se développer au cours d'un cycle respiratoire. Dans cette étude, ce phénomène survenait si le rapport fréquence respiratoire/fréquence cardiaque était supérieur à 3,6 (110).

3.3.4.5. Hypertension intra-abdominale

La présence d'une HIA limite la valeur prédictive de VPP (111) avec un seuil diagnostique plus élevé (112). De par la fréquence de l'HIA, cette limite est importante (113). Cependant, les conditions expérimentales de l'étude de Jacques *et al.* ne reflètent pas les conditions humaines (112) et ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude de Audihooram *et al.* (114).

3.3.4.6. Insuffisance cardiaque droite

Elle pourrait être une autre limite responsable de certains faux-positifs en raison de l'effet prédominant de l'insufflation mécanique sur la postcharge du ventricule droit mais cela est mal documenté. Deux études cliniques ont retrouvé des valeurs de VPP élevées (>12%) malgré une absence de réponse à l'expansion volémique dans le contexte de défaillance cardiaque droite (115,116). Cependant, dans ces études, le Vt était supérieur à 8 mL/kg, et on ne peut pas exclure une atténuation du phénomène de postcharge ventriculaire droite par la ventilation avec un Vt plus bas. En outre, dans ces études, la façon dont la dysfonction ventriculaire droite a été définie peut être débattue.

Ces limites d'utilisation et d'interprétation contribuent à l'extension d'une zone d'incertitude appelée zone grise avec des valeurs comprises entre 9% et 13% (117).

3.4. Le *Vt challenge*

Il s'agit d'un test qui a été développé afin d'utiliser VPP même en cas de ventilation à faible *Vt*. Myatra *et al.* ont montré qu'une augmentation de la valeur absolue de VPP $\geq 3,5\%$ induite par une augmentation transitoire du *Vt* de 6 à 8 mL/kg pendant une minute permettait de prédire de manière fiable la réponse à une expansion volémique (118). Ce *Vt challenge* permet d'outrepasser les limites de VPP (119). Des résultats similaires ont été retrouvés dans l'étude de Min *et al.* avec un *Vt challenge* de 8 à 12 mL/kg pour les valeurs de VPP dans la zone grise (120).

3.5. La variation du diamètre des veines caves inférieure et supérieure

3.5.1. Principe

Les changements de pression intrathoracique induits par la ventilation mécanique peuvent induire des variations de diamètre des vaisseaux proches du cœur notamment lorsque le volume sanguin central est faible. Cela résulte probablement de la conjonction de plusieurs phénomènes. Tout d'abord, la précharge dépendance est associée à des variations respiratoires de la PVC, la pression intramurale des veines caves. Ensuite, la compliance des veines caves, plus élevée lorsqu'elles sont relativement vides, comme en cas d'hypovolémie, rend leur diamètre sensible à une variation de pression transmurale. De plus, dans le cas de la VCI, les variations respiratoires de la pression intra-abdominale (PIA), qui résultent de la transmission thoraco-abdominale des changements de pression intrathoracique, contribuent au changement de diamètre.

Comme on le comprend dès lors, la variation du diamètre des veines caves, notamment la VCI, n'est pas directement liée à la précharge dépendance puisque d'autres facteurs les déterminent.

3.5.2. Validation

Le diamètre de la VCI se mesure en échocardiographie transthoracique en coupe longitudinale par voie sous-costale en mode M, à environ 2 cm de la jonction avec l'oreillette droite et généralement en amont de l'entrée des veines sus-hépatiques (121,122) (**Figure 7**).

Globalement, les résultats de la validation de la variation des veines caves pour prédire la réponse à l'expansion volémique sont assez décevants. Plusieurs études publiées dans la suite de celles qui ont décrites les indices (74,123) ont retrouvé des résultats moins bons que celles-ci. Les résultats

des études divergent (72,122,124–126). Les seuils sont variables d'une étude à l'autre, de 12 à 18% pour la VCI et de 21 à 36% (124,127–129) pour la VCS.

Ces études ont été incluses dans des méta-analyses qui confirment la valeur prédictive décevante de ces indices. Notamment, les trois méta-analyses les plus récentes montrent une faible capacité prédictive (125,126,130).

De plus, une vaste étude chez des patients de réanimation a montré que la valeur prédictive des variations de la VCS comme de la VCI ne permettait pas une détection fiable de la précharge dépendance (aires sous la courbe ROC de 0,74 et 0,65, respectivement) (124).

3.5.3. Limites

Avec le développement de l'échographie en médecine intensive-réanimation comme en péri-opératoire, ces indices ont rapidement connu une grande popularité. Cependant, outre leur fiabilité relativement médiocre, ces indices de variabilité des veines caves connaissent de nombreuses limites.

Comme prévu, les variations respiratoires du diamètre de la VCI souffrent de la plupart des limites de VPP et de VVE (125,130,131). En particulier, les patients doivent être parfaitement adaptés au ventilateur, la précision des changements du diamètre de la VCI étant plus faible en ventilation spontanée (64,130). Néanmoins, une étude récente a révélé que les variations du diamètre de la VCI induites par une inspiration profonde chez les patients non-intubés ont fourni une bonne prédiction de la réponse à l'expansion volémique (132). La présence d'une HIA peut également induire des faux-positifs ou négatifs pour ce qui concerne la variation de la VCI (124,131). En revanche, contrairement à VPP ou VVE, les variations respiratoires du diamètre de la VCI peuvent être utilisées chez les patients souffrant d'arythmie cardiaque (131). D'autres sites de mesure jugulaire (133) ou sous-clavier (134) se développent mais nécessitent d'autres investigations.

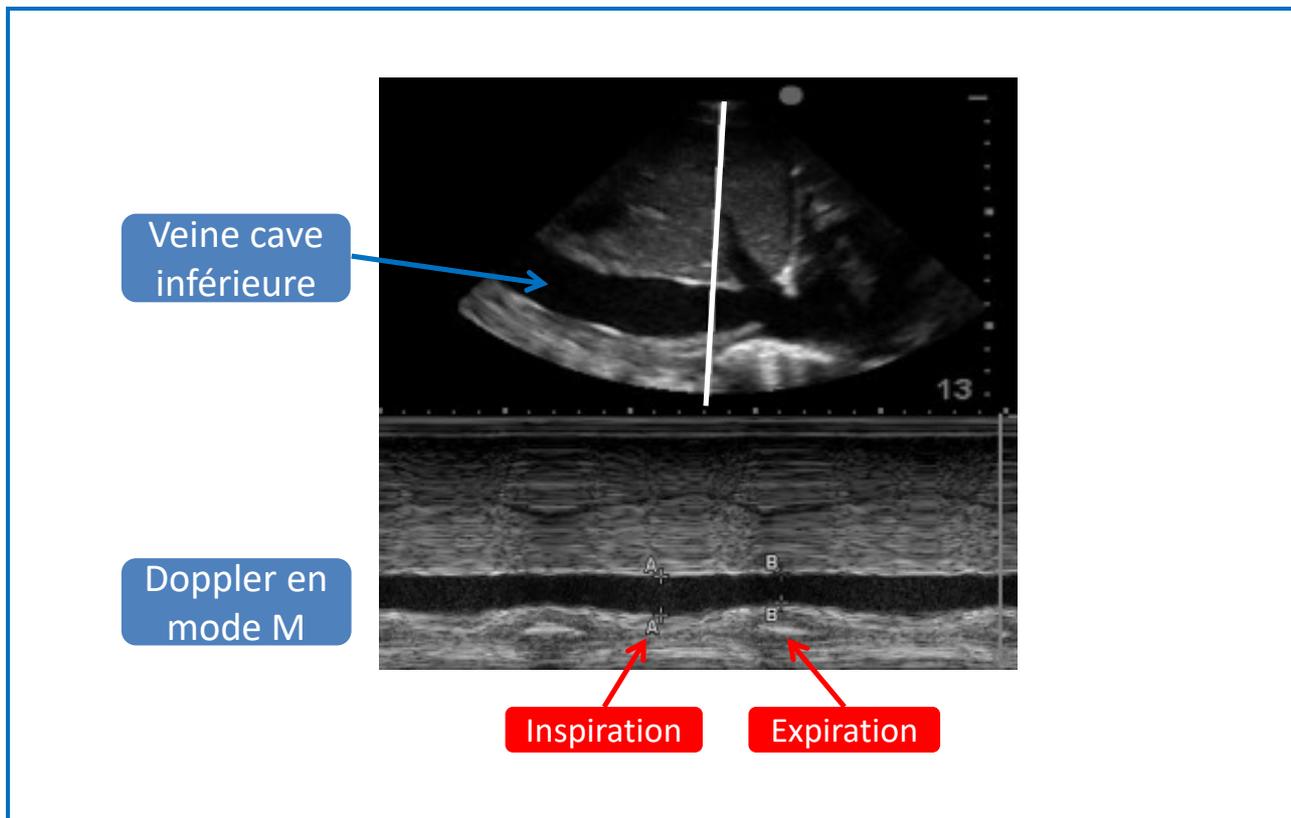


Figure 7 : Echographie par voie sous-costale, en mode M, centrée sur la veine cave inférieure, permettant une mesure des variations du diamètre en inspiration (A) et en expiration (B).

3.6. Les manœuvres de recrutement pulmonaire

3.6.1. Principe

Les manœuvres de recrutement pulmonaire, qui consistent à augmenter transitoirement la pression alvéolaire à un haut niveau, ont d'abord été décrites au bloc opératoire pour lutter contre l'hypoxémie consécutive aux atelectasies et aux lésions pulmonaires secondaires à la ventilation mécanique notamment lors d'interventions spécifiques (laparoscopie, intervention pulmonaire, circulation extra corporelle) (135,136) et chez tout patient particulièrement à risque (obésité, déformation de la cage thoracique, femme enceinte) (137). Ces manœuvres de recrutement ont aussi été proposées comme des éléments de la prise en charge ventilatoire des SDRA les plus graves afin de favoriser le recrutement alvéolaire (138).

En pratique, plusieurs méthodes ont été proposées pour les réaliser, comme par exemple d'augmenter transitoirement la pression des voies respiratoires (pression expiratoire positive) à 30 cmH₂O pendant 30 secondes.

Cette augmentation importante de la pression alvéolaire entraîne, comme lors d'une insufflation normale mais à un niveau supérieur, une augmentation de la pression transmurale, qui résulte en une augmentation de la postcharge ventriculaire droite, et une augmentation de la pression

intrathoracique, qui tendent à réduire le retour veineux systémique et la précharge cardiaque (95,139,140). Dès lors, les variations du volume d'éjection systolique lors de ces manœuvres ont été utilisées pour prédire la réponse à l'expansion volémique (141,142).

3.6.2. Validation

Deux études ont montré qu'une diminution du volume d'éjection systolique au cours de la manœuvre de recrutement permettait de prédire la réponse à l'expansion volémique de façon fiable (141,142). Cependant, l'effet hémodynamique de ces manœuvres peut être ambigu puisque l'augmentation de la postcharge ventriculaire droite, qui se produit aussi en cas de précharge indépendance, abaisse le volume d'éjection systolique même chez les patients qui ne répondent pas au remplissage vasculaire, même si c'est dans une proportion moindre que chez les répondeurs (141,142). Il faut sans doute attendre d'autres études de confirmation pour adopter définitivement les seuils qui sont proposés dans les études pour l'instant publiées (141,142).

3.6.3. Limites

Tout d'abord, cette méthode de prédiction de la réponse à l'expansion volémique n'est utilisable que chez les patients chez qui ces manœuvres de recrutement sont indiquées, c'est-à-dire lors de certaines chirurgies en anesthésie, et seulement dans les SDRA les plus graves en réanimation (138). Ensuite, les seuils définissant un test positif sont très différents d'une étude à l'autre pour les deux qui ont été publiées (141,142), suggérant là encore qu'il est prudent d'attendre d'autres validations de la méthode. Enfin, l'effet d'une défaillance cardiaque droite, qui aggrave probablement l'effet des manœuvres sur le débit cardiaque chez les patients non-répondeurs, et qui pourrait gêner leur différenciation avec les répondeurs, n'a pas été testé.

3.7. Test de *passive leg raising*

3.7.1. Principe

Le test de PLR consiste à transférer un patient depuis la position de décubitus dorsal semi-assise vers une position dans laquelle le tronc est horizontal et les membres inférieurs surélevés à 30-40°. Cette manœuvre mobilise par gravitation une partie du volume sanguin des membres inférieurs et du territoire splanchnique vers les cavités cardiaques droites, mimant un *fluid challenge* sans administration de fluide (65,143). L'avantage par rapport au *fluid challenge* est que la manœuvre est réversible et n'a pas d'effet délétère chez les patients non précharge dépendants. Le test de PLR peut ainsi être considéré comme un «*preload challenge* » interne (65).

Boulain *et al.* ont montré que cette manœuvre posturale entraînait une augmentation de la précharge du ventricule droit et gauche (144). Les variations du volume d'éjection systolique induites par le PLR et par une expansion volémique sont fortement corrélées (144). Le test de PLR mobilise environ 300 mL de sang (144), même si ce volume est très variable d'un patient à l'autre, et permet une augmentation significative de la pression systémique moyenne alors que la résistance au retour veineux reste inchangée (42). Chez un patient dit répondeur au test de PLR, le retour veineux et le débit cardiaque augmentent par augmentation du gradient de pression du retour veineux, c'est-à-dire en augmentant d'avantage la pression systémique moyenne que la PVC. Chez les patients dits non-répondeurs, le gradient de pression est inchangé n'augmentant pas le retour veineux (42).

3.7.2. Validation

Il est maintenant clairement établi au travers de deux méta-analyses que le test de PLR permet de détecter de manière fiable la réponse à l'expansion volémique (145,146) avec une aire sous la courbe ROC à 0,95 et avec un seuil diagnostique de 10% d'augmentation du débit cardiaque (145). Le test présente l'avantage d'être fiable même en ventilation spontanée (145–148), chez des patients présentant une arythmie cardiaque (149,150), quels que soient le Vt et la compliance pulmonaire.

La fiabilité de ce test a probablement contribué à sa popularité et à sa généralisation. Il est recommandé dans le consensus sur la prise en charge hémodynamique des patients en insuffisance circulatoire aiguë (14), ainsi que dans les directives les plus récentes de la *Surviving Sepsis Campaign* (13).

3.7.3. Aspects pratiques

La technique de réalisation du test de PLR est maintenant bien décrite et doit respecter certaines règles (143,151). Le patient doit être placé en position semi-assise avec la tête du lit relevée à 45° (151) (**Figure 8**). S'ensuit une bascule du lit en décubitus dorsal mobilisant le sang issu du territoire splanchnique et des membres inférieurs. Il est préférable d'utiliser un lit automatisé pour changer de position car une stimulation manuelle peut augmenter le tonus sympathique (143) et cela risque d'en diminuer la précision (151). Les effets du PLR doivent être évalués par une mesure directe, continue et en temps réel du débit cardiaque avec une technique suffisamment sensible pour détecter ses effets maximaux à environ une minute (143,148).

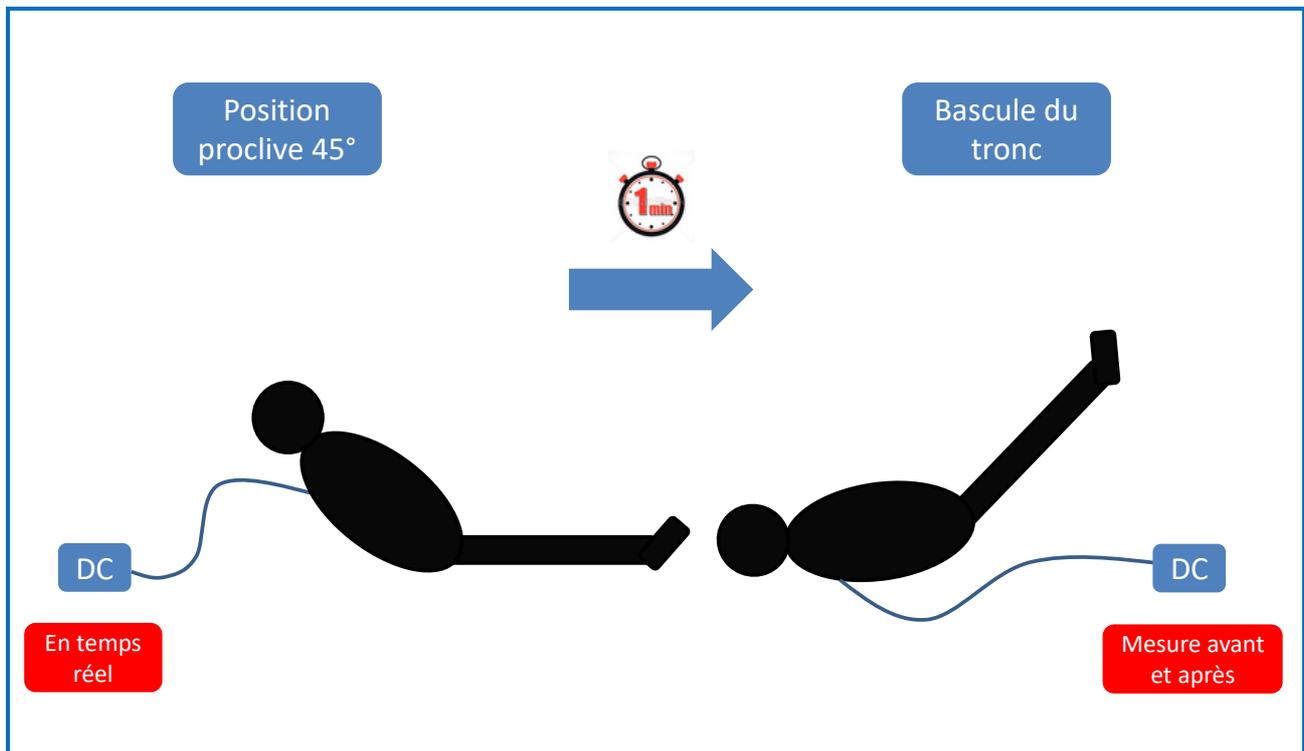


Figure 8 : Test de *passive leg raising* nécessitant une mesure directe et continue du débit cardiaque avant et après son effet maximal (qui survient au cours de la première minute).

3.7.4. Outils et techniques de monitoring des effets du test de *passive leg raising*

3.7.4.1. Pression artérielle

Le suivi de la pression artérielle a une fiabilité médiocre en tant que substitut du volume d'éjection systolique (83), mais la pression artérielle reste le paramètre le plus largement utilisé pour évaluer la réponse à une expansion volémique (16). La méta-analyse de Cherpanath *et al.* a montré que la valeur prédictive des changements de PP lors d'un test de PLR était inférieure à celle du débit cardiaque (146). La méta-analyse de Monnet *et al.* retrouvait les mêmes résultats, l'aire sous la courbe ROC des changements de débit cardiaque lors du PLR était de 0,95 (sensibilité 85% et spécificité 91%, avec un seuil $\geq 10 \pm 2\%$), alors que pour les changements de PP, elle n'était que de 0,77 (sensibilité 56%, spécificité 83%) (145).

3.7.4.2. Doppler œsophagien

C'est la méthode qui a été utilisée dans les deux premières études publiées au sujet du test de PLR (148,152). Il s'agit bien d'une technique qui mesure le débit cardiaque en temps réel. Sa précision est acceptable au regard du seuil de positivité du test de PLR (153). En revanche, l'utilisation du Doppler œsophagien est malaisée en soins intensifs, du fait des repositionnements continuels de la sonde qui sont nécessaires. Néanmoins, dans l'intervalle d'un test de PLR, ce défaut

n'existe pas puisque la sonde reste facilement immobile dans l'œsophage.

3.7.4.3. Analyse du contour de l'onde de pouls

Alors que la thermodilution pulmonaire ou transpulmonaire, avec le temps nécessaire à la réalisation des thermodilutions, ne permet pas de saisir les effets maximaux du test de PLR sur le débit cardiaque, l'analyse du contour de l'onde de pouls est parfaitement adaptée. Elle a été utilisée dans de nombreuses études (145).

3.7.4.4. Echographie cardiaque

Plusieurs études ont utilisé l'échocardiographie transthoracique pour estimer les changements de débit cardiaque lors du PLR avec des résultats satisfaisants (145). Avec cette technique, le volume d'éjection systolique est estimé par l'intégrale temps-vitesse du signal Doppler pulsé dans la chambre d'éjection du ventricule gauche. La précision de la technique est compatible avec le seuil de positivité du test de PLR (154).

En revanche, l'échocardiographie souffre du fait qu'elle n'est pas facile à réaliser et qu'un temps assez long est nécessaire à la réalisation des mesures qui doivent de surcroît être moyennées (en comparaison avec l'analyse du contour de l'onde de pouls, par exemple). Bien sûr, la fiabilité des mesures dépend fortement des compétences de l'opérateur et de l'échogénicité du patient. Certains auteurs ont rapporté que l'obtention d'une vue apicale optimale pour la détermination du volume d'éjection systolique s'avère difficile dans une proportion allant jusqu'à 40% des patients en réanimation (155).

3.7.4.5. Bioréactance

Cette technique mesure continuellement le déphasage entre le courant électrique appliqué au thorax et le courant sortant. Ces déphasages sont corrélés avec le volume sanguin aortique et servent à déterminer le volume systolique. Le moniteur NICOM™ (Cheetah Medical, Portland, Oregon, États-Unis) assure une surveillance hémodynamique continue et non-invasive grâce à quatre capteurs installés sur le thorax.

Alors que certaines études ont prouvé que le moniteur NICOM™ (Cheetah Medical, Portland, Oregon, États-Unis) était fiable pour détecter les effets du PLR (156,157), Kupersztych-Hagege *et al.* ont montré une aire sous la courbe ROC proche de 0,5 (158). En fait, ces résultats négatifs étaient probablement dus au fait que la valeur d'index cardiaque affichée résultait sur ce dispositif de la moyenne des valeurs d'index cardiaque enregistrées au cours des 30 dernières secondes, ce qui

n'était pas spécifié par le constructeur au moment où cette étude était débutée. Ce délai était bien trop long pour monitorer les effets d'un test de PLR.

Récemment, Galarza *et al.* (159) ont utilisé un dispositif modifié pour les besoins de l'étude avec lequel le temps de moyennage était réduit à 8 secondes (159). Les résultats étaient bien meilleurs que ceux obtenus avec la technique précédente. La version commerciale actuelle du dispositif de bioréactance (qui s'appelle maintenant « Starling SV ») utilise cette moyenne sur 8 secondes.

3.7.4.6. Variations du CO₂ expiré

Lorsque la ventilation est stable et lorsque la consommation en oxygène de l'organisme l'est aussi, la production de CO₂ est proportionnelle au débit cardiaque. Ce doit être le cas aussi pour le CO₂ expiré, tel qu'il est mesuré par la capnographie de façon courante.

Plusieurs études ont montré que les variations du CO₂ expiré lors du PLR permettaient de détecter la précharge dépendance de façon fiable (92,160–162). La condition essentielle du test est que la ventilation mécanique doit être parfaitement stable, pour s'assurer que les changements du CO₂ ne soient dus qu'à ceux du débit cardiaque (163).

3.7.4.7. Pression partielle transcutanée en oxygène

Enfin, la pression partielle transcutanée en oxygène (164) a également été utilisée. Dans l'étude prospective de Xu *et al.*, les modifications de cet indice induites par l'expansion volémique et le test de PLR permettaient de prédire la réponse à l'expansion volémique.

3.7.4.8. Doppler vasculaire

Les flux carotidien et fémoral ont été étudiés dans plusieurs études pour monitorer les effets du test de PLR. Cette méthode sera détaillée dans la deuxième partie du mémoire, une des études cliniques que nous avons menée y étant consacrée (cf. Deuxième partie Etudes cliniques Etude 2).

Le **Tableau 1** résume les techniques d'évaluation des effets du test de PLR.

Technique	Seuil	ROC – sensibilité – spécificité
Pression artérielle pulsée	9-12%	0,66 – 58% - 83% (146)
		0,77 – 56% - 83% (145)

Doppler œsophagien		
Pression artérielle pulsée	12%	0.78- 70% - 92% (152)
Débit aortique	8%	0.95- 82% - 91% (152)
Bioréactance	9%	88% - 100% (157)
	6%	94% - 100% (156)
	-	0,50 (158)
	10%	0,88 – 92% - 80% (159)
CO₂ expiré	5%	0,85 – 76% - 93% (92)
	≥ 2 mmHg	Sensibilité 75% (162)
Pression partielle transcutanée en oxygène	13%	93% - 75% (164)

Tableau 1 : Résumé des techniques d'évaluation des effets du test de *passive leg raising* avec les seuils prédictifs, aire sous la courbe ROC, sensibilité et spécificité.

CO₂ : dioxyde de carbone.

3.7.5. Limites

Il faut tout d'abord insister sur le fait que le test de PLR nécessite une mesure directe et en temps réel du débit cardiaque (143). Ensuite, certains facteurs confondants tels que la douleur, la toux, l'inconfort et le réveil du patient entraînent une potentielle interprétation erronée avec des faux-positifs des modifications du débit cardiaque par stimulation adrénergique (143). La présence de bas de contention veineuse des membres inférieurs (165), en diminuant le volume sanguin mobilisé, crée des faux-négatifs, de même en cas d'amputation des membres inférieurs. La question de l'HIA sera traitée plus loin dans ce travail (cf. Deuxième partie Etudes cliniques Etude 1). L'hypertension intracrânienne, que le test risque d'aggraver (65,66,166), en est une contre-indication.

3.8. Le test d'occlusion télé-expiratoire

3.8.1. Principe

Le test d'occlusion télé-expiratoire (EEXPO, pour *end-expiratory occlusion*) consiste à interrompre le ventilateur à la fin de l'expiration pendant 15 à 30 secondes et à évaluer les modifications du débit cardiaque qui en résultent. Lors de la ventilation en pression positive, comme nous l'avons vu plus haut, l'insufflation augmente la pression intrathoracique, qui est transmise à la pression auriculaire droite. La précharge cardiaque droite diminue. Lorsque la ventilation est arrêtée

à l'expiration, au niveau de la pression expiratoire positive, l'obstruction cyclique du retour veineux est interrompue et la précharge cardiaque droite atteint son maximum. Si l'EEXPO est suffisamment longue, l'augmentation de la précharge cardiaque droite est transmise au côté gauche. Une augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque en réponse indique théoriquement une précharge dépendance des deux ventricules.

3.8.2. Validation

Plusieurs études ont montré qu'une augmentation du débit cardiaque au cours d'une EEXPO de 15 à 30 secondes détectait de manière fiable la précharge dépendance, y compris en cas d'arythmie cardiaque ou de respiration spontanée modérée (101,108,147,167). Dans deux études, le test était fiable s'il était réalisé avec un Vt à 8 et non à 6 mL/kg (118,168). Parmi toutes les études, le seuil diagnostique de l'augmentation de débit cardiaque induite par l'EEXPO était de 5% en moyenne. Le test est également valable chez des patients avec un SDRA malgré une pression expiratoire positive élevée (167,169).

3.8.3. Aspects pratiques

Les effets du test d'EEXPO doivent être observés sur le débit cardiaque ou ses substituts. La PP, qui correspond au volume systolique, a été utilisée dans une étude (147) avec de bons résultats qui doivent cependant être confirmés. L'échelle à laquelle la pression artérielle est affichée sur les moniteurs rend difficile la quantification de ses changements sur une courte période.

Une mesure directe du débit cardiaque convient mieux, mais elle doit être précise et en temps réel. La méthode d'analyse du contour de l'onde de pouls, très précise, a été utilisée dans la plupart des études validant le test d'EEXPO (170).

Les techniques ultrasoniques, Doppler œsophagien et échocardiographie, permettent de mesurer le débit cardiaque battement par battement mais ne sont pas très précises. Comme nous l'avons déjà noté, le plus petit changement significatif de l'intégrale temps-vitesse obtenu par échocardiographie est de 10% seulement (154), ce qui pourrait être trop important par rapport au seuil diagnostique de 5% du test d'EEXPO. Pour surmonter ce problème, une étude a proposé de combiner les résultats de deux tests effectués de manière séquentielle : une EEXPO de 15 secondes et une occlusion de 15 secondes en fin d'inspiration (EIXPO, pour *end-inspiratory occlusion*) (171). L'hypothèse était que l'EEXPO devrait augmenter l'intégrale temps-vitesse chez les patients sensibles aux variations de précharge, alors que l'EIXPO devrait la réduire chez ces patients. Lorsque les pourcentages de variations de l'intégrale temps-vitesse induits par les EEXPO et EIXPO étaient

ajoutés, le test « EEXPO + EIXPO » était aussi fiable que le test d'EEXPO seul, mais avec un seuil de 13%, plus compatible avec la précision la technique. Des résultats similaires ont été rapportés en utilisant le Doppler œsophagien (153).

3.8.4. Limites

3.8.4.1. Activité respiratoire spontanée intense

Une pause respiratoire de 15 secondes ne peut pas être maintenue chez certains patients conscients. Cependant, le test peut être effectué même chez certains patients sous sédation légère. Bien entendu, le test ne convient pas aux patients sans ventilation mécanique.

3.8.4.2. Niveau de pression expiratoire positive

Au cours de l'EEXPO, la pression des voies respiratoires est réduite au niveau de la pression expiratoire positive, cette dernière pouvant affecter la fiabilité du test. Néanmoins, une étude a montré que la fiabilité était similaire pour une pression expiratoire positive à 5 cmH₂O et à 14 cmH₂O (167). Ainsi, dans la gamme utilisée aujourd'hui, la fiabilité du test d'EEXPO peut ne pas dépendre du niveau de pression expiratoire positive.

3.8.4.3. Volume courant faible

Deux études ont montré que le test d'EEXPO était fiable avec un Vt de 8 mais pas de 6 mL/kg (118,168). Néanmoins, étant donné que de nombreuses études confirmant la fiabilité du test EEXPO ont inclus des patients dont les Vt étaient inférieurs à 8 mL/kg et même inférieurs à 7 mL/kg, ce point mérite certainement des études supplémentaires.

3.8.4.4. Décubitus ventral

La seule étude qui a examiné le test d'EEXPO en position couchée a révélé une fiabilité médiocre (172). La sensibilité et la spécificité n'étaient acceptables que chez les patients pour lesquels la PVC augmentait au cours de l'EEXPO. Comme il n'y a pas de raison évidente pour laquelle le test devrait être moins fiable en position couchée qu'en décubitus dorsal, ce résultat devrait être confirmé.

Les différents marqueurs dynamiques de précharge décrits ci-dessus sont présentés dans le **Tableau 2**.

Marqueur dynamique	Seuil	Limites
Fluid challenge (500mL)	15%	Nécessité d'une mesure directe du débit cardiaque, favorise la surcharge liquidienne
Mini fluid challenge	6%	Nécessité d'une mesure précise du débit cardiaque
VPP	12%	Non réalisable chez les patients en ventilation spontanée, avec arythmie cardiaque, faible volume courant ou compliance pulmonaire réduite, haute fréquence respiratoire
Vt challenge	≥3.5%	Non réalisable chez les patients en arythmie, ventilation spontanée, avec arythmie cardiaque
Variation du diamètre de la VCI	12%	Non réalisable chez les patients en ventilation spontanée, faible volume courant ou compliance pulmonaire réduite, HIA, mauvaise fenêtre échographique
Variation du diamètre de la VCS	36%	Non réalisable chez les patients en ventilation spontanée, faible volume courant ou compliance pulmonaire réduite

		Nécessite une échographie trans-oesophagienne
Manœuvre de recrutement pulmonaire	30%	Indiqué uniquement chez certains patients au bloc opératoire et chez ceux présentant un SDRA sévère
Test de PLR	10%	Nécessité d'une mesure directe du débit cardiaque. Non réalisable chez le patient avec HTIC, bas anti thrombotique, amputation
Test d'EEXPO	5%	Nécessité d'une mesure précise du débit cardiaque et une interruption de la ventilation pendant 15 secondes
Test d'EEXPO+EIXPO	13%	Nécessite deux interruptions successives de la ventilation pendant 15 secondes

Tableau 2 : Résumé des différents marqueurs dynamiques pour détecter la précharge dépendance avec les seuils retenus et les principales limites.

EEXPO: *end-expiratory occlusion*, EIXPO: *end-inspiratory occlusion*, HIA : hypertension intra-abdominale, HTIC : hypertension intracrânienne, PLR : *passive leg raising*, VCI : veine cave inférieure, VCS : veine cave supérieure, VPP : variation respiratoire de la pression artérielle pulsée.

4. Utilisation pratique des tests de précharge dépendance

4.1. Pour décider de l'administration des fluides

La prédiction de la réponse à l'expansion volémique permet de répondre aux questions : quand commencer, continuer et arrêter l'expansion volémique.

Avant de débiter une expansion volémique, il faut se rappeler que la réponse à l'expansion volémique est un phénomène physiologique. Un test de précharge dépendance positif ne doit pas forcément entraîner une administration de fluide. En effet, comme indiqué précédemment, ce traitement a pour principal objectif d'augmenter le débit cardiaque, l'apport en oxygène et finalement la consommation d'oxygène (33). Ainsi, la question de l'administration de fluide n'a de sens que chez les patients présentant une précharge dépendance et des signes d'hypoxie tissulaire (33).

De plus, même s'il est recommandé de prédire la réponse à l'expansion volémique chez les patients présentant une insuffisance circulatoire aiguë (14), cette recommandation ne s'applique pas à la phase initiale du choc hypovolémique ou septique où l'hypovolémie est constante (173). Dans la première heure de réanimation (ce délai n'est pas précisément connu), l'expansion volémique doit être administrée en urgence avec un débit d'environ 10 mL/kg (174). Ce débit doit bien évidemment être adapté à la situation clinique, comme lors d'hémorragie où le débit doit être augmenté ou l'inverse si des signes d'œdème pulmonaire apparaissent pendant la perfusion ou encore en cas de lésions pulmonaires graves (174).

4.2. Pour décider de ne pas administrer de fluide

C'est en fait l'utilité pratique la plus importante des tests de précharge dépendance. Un bilan hydrique positif étant associé à une hausse de mortalité dans beaucoup de situations cliniques (51,52,54,57), il est justifié de n'administrer de fluide qu'avec la quasi certitude que l'effet attendu sur le débit cardiaque se produira bien. De ce point de vue, les tests de précharge dépendance permettent une évaluation individuelle de la balance bénéfice/risque de l'administration liquidienne.

4.3. Pour gérer la déplétion hydro sodée

A la phase tardive de la gestion d'un état de choc, appelée phase de « déréuscitation » (44) ou de désescalade, il est fréquent qu'une déplétion par diurétique ou ultrafiltration améliorent l'état clinique du patient et son hématose (15,49,59).

Cependant, le risque engendré par cette déplétion parfois intensive est qu'elle dépasse son but, entraînant une déshydratation (175), une baisse du débit cardiaque et une hypotension artérielle. Par exemple, celle-ci est retrouvée dans 19% des cas d'hémodialyse intermittente chez les patients de réanimation (176).

Fondée sur le principe qu'une baisse du débit cardiaque résulte d'une déplétion hydro sodée en cas de précharge dépendance, une étude a montré qu'un test de PLR positif avant de commencer l'ultrafiltration prédit de manière fiable un épisode d'hypotension au cours de celle-ci (177). L'utilisation pratique qui peut être faite de ces résultats est d'abord de ne pas entreprendre de déplétion lorsque le patient est en état de précharge dépendance. On peut aussi imaginer qu'une déplétion à la fois intense et sûre devrait être conduite jusqu'à ce que le patient entre en état de précharge dépendance, qui est, après tout, un état physiologique.

4.4. Pour guider le sevrage de la ventilation mécanique

Une autre application clinique des tests de précharge dépendance est de prédire l'échec du sevrage dû à la ventilation mécanique. L'œdème pulmonaire induit par le sevrage est l'une des causes les plus courantes d'échec du sevrage (178,179) avec une incidence élevée de 58% chez les patients difficiles à sevrer (180).

Faisant l'hypothèse que l'œdème pulmonaire lié au sevrage de la ventilation mécanique survenait lorsque le cœur ne pouvait faire face aux modifications de charge provoquées par la ventilation spontanée, Dres *et al.* ont montré qu'une absence de précharge dépendance, jugée sur un test de PLR négatif avant une épreuve de ventilation spontanée, prédit un échec du sevrage dû à un œdème pulmonaire avec une aire sous la courbe ROC à 0,88 (181). Une autre étude a montré qu'un traitement déplétif, modifiant la précharge dépendance, facilite la réussite de l'épreuve de ventilation spontanée (180). En d'autres termes, la présence d'une précharge dépendance évaluée par un PLR positif exclut un œdème pulmonaire comme cause d'échec du sevrage ventilatoire. A l'inverse, la présence d'une précharge indépendance, évaluée par un test de PLR négatif, prédit l'échec du sevrage dû à un œdème pulmonaire (180).

L'utilisation pratique de ces résultats n'est pas de prédire avant de le réaliser si un test de sevrage va conduire à un œdème pulmonaire ou non. Pour cela, il suffit de réaliser le test lui-même. En revanche, ces résultats suggèrent qu'après un épisode d'œdème pulmonaire survenu pendant un test de sevrage, la déplétion hydrosodée doit être conduite jusqu'à l'obtention d'un état de précharge dépendance. Cette attitude permettrait de conduire la déplétion plus rapidement et de raccourcir la durée de la ventilation mécanique. Ceci n'a cependant pas été démontré pour l'heure.

5. Conclusions du deuxième chapitre

Alors qu'il est clairement établi que les marqueurs statiques de précharge cardiaque ne doivent pas être utilisés pour leur aptitude à prédire la réponse à l'expansion volémique, il existe de nombreux tests et indices qui permettent de le faire de façon fiable.

VPP et VVE sont des indices très fiables, mais ils ne peuvent être utilisés aujourd'hui que dans une minorité de cas. Le test de PLR est un test dont la fiabilité est également aujourd'hui bien établie, dès lors qu'une mesure en temps réel du débit cardiaque est disponible pour mettre ses effets en évidence. Ce test est particulièrement apprécié de par sa facilité de réalisation, sa validité bien établie et le fait qu'il soit utilisable en cas de ventilation spontanée, quels que soient le V_t de la ventilation mécanique, la compliance pulmonaire ou le rythme cardiaque. Ses limites d'utilisation n'ont pas été toutes bien définies, comme nous allons le voir dans la partie suivante. Le *Vt challenge* et le test de recrutement pulmonaire sont des tests qui nécessitent encore des investigations pour explorer leur fiabilité, leur seuil de positivité et leurs limites.

Deuxième partie

Etudes cliniques

Objectifs du travail

En 2016, au moment où commençaient les recherches qui devaient conduire à cette thèse, le cadre dans lequel elles allaient se dérouler était solidement planté. D'une part, le concept de réponse à l'expansion volémique avait été bien défini. Son importance dans la pratique clinique était devenue évidente, comme en attestait le très grand nombre d'études et de sessions dans les réunions scientifiques de réanimation et d'anesthésiologie consacrées à ce sujet.

D'autre part, en près de quinze ans à l'époque, plusieurs méthodes avaient été décrites pour détecter la précharge dépendance, depuis VPP jusqu'au Vt *challenge*. Les plus anciennes avaient été éprouvées dans nombre d'études cliniques et étaient entrées dans les recommandations de pratique, à l'instar de VPP ou du test de PLR.

Il nous semblait à ce moment que **deux grands axes de recherche** méritaient d'être poursuivis. Le **premier** concernait leurs limites d'utilisation, le **deuxième** les techniques utilisables pour mettre en évidence l'effet de ces tests sur le débit cardiaque.

Concernant le premier axe, pour VVP et VVE, dès la publication des études *princeps* qui les validaient, leurs limites ont été mises en lumière, comme par exemple le faible Vt (107) ou la fréquence ventilatoire élevée (110). En revanche, pour le test de PLR, peu de limites avaient été décrites. Au-delà des limites évidentes que nous avons citées (difficultés de mise en œuvre chez les patients conscients, nécessité de mesurer le débit cardiaque directement), les possibles faux-négatifs dus à l'HIA avaient été peu explorés. Suggérés par une étude sur laquelle nous reviendrons (182), ils n'avaient plus fait l'objet d'aucune publication, en dépit d'un rationnel scientifique plausible.

Ainsi, **le premier objectif** de notre travail était de tester si l'existence d'une HIA était effectivement la source de faux-négatifs au test de PLR en tant que détecteur de la précharge dépendance.

Concernant le deuxième axe, la question posée était celle de savoir quels substituts du débit cardiaque ou du volume d'éjection systolique étaient suffisamment fiables pour monitorer les effets des tests fondés sur les changements de débit cardiaque. Parmi ces tests, nous nous sommes intéressés naturellement aux deux qui ont été développés par l'équipe dans laquelle le travail se déroulait : le test de PLR et le test d'EEXPO. Si les études *princeps* démontrant leur validité avaient été conduites avec des méthodes à la fiabilité reconnue (respectivement, le Doppler œsophagien et l'analyse du contour de l'onde de pouls), tous les patients de réanimation et de bloc opératoire sont loin d'y être soumis.

Au sujet du test de PLR, ses effets sur l'intégrale temps-vitesse mesurés par l'échocardiographie avaient déjà été décrits. Cependant, il avait été suggéré que la simple mesure du débit carotidien, voire fémoral, suffisait pour détecter les effets de ce test de façon fiable (156,183). La distance à la fois anatomique et physiologique entre le débit cardiaque et ces débits nous rendait sceptique quant aux résultats positifs de ces études.

Ainsi, **le deuxième objectif** de ce travail était de déterminer si, effectivement, le Doppler de l'artère carotide et de l'artère fémorale permettait de mesurer de façon fiable les effets du test de PLR, faisant l'hypothèse qu'il ne l'était pas.

Cependant, même si les techniques ultrasoniques ont l'avantage d'être non-invasives, elles ne sont pas simples à mettre en œuvre et nécessitent un apprentissage certain. De façon plus originale, l'IP du signal de pléthysmographie nous semblait intéressant. Quelques études, peu nombreuses, avaient suggéré que cet indice, disponible chez à peu près tous les patients, imitait les changements du débit cardiaque (184,185).

Ainsi, **le troisième objectif** de notre travail était de tester si les changements de l'IP mesurés par un capteur de pléthysmographie permettaient de suivre les effets d'un test de PLR.

La question de la méthode pour mesurer les effets d'un test se posait aussi pour l'EEXPO. Des études de notre équipe avaient été consacrées à l'échocardiographie et au Doppler œsophagien, mais les résultats que nous obtenions avec l'IP pour le test de PLR nous incitaient naturellement, dans une dernière étude, à les appliquer au test d'EEXPO.

Ainsi, **le quatrième et dernier objectif** de notre travail était de tester si les effets d'un test d'EEXPO pouvaient de façon fiable être détectés par les changements de l'IP pléthysmographique.

Etude 1 Fiabilité du test de *passive leg raising* en cas d'hypertension intra-abdominale

Cette étude a fait l'objet de la publication intitulée :

Intra-Abdominal Hypertension Is Responsible for False Negatives to the Passive Leg Raising Test

Publiée dans : **Critical Care Medicine** en 2019 (PMID : 31306258),

Par: **Alexandra Beurton, Jean-Louis Teboul, Valentina Girotto, Laura Galarza, Nadia Anguel, Christian Richard, Xavier Monnet.**

1. Introduction

Comme l'HIA est l'une des nombreuses conséquences de la surcharge liquidienne (49,50,186), la prévision de la réponse à l'expansion volémique devient encore plus cruciale chez ces patients.

1.1. Effets potentiels de l'HIA sur les effets hémodynamiques du test de PLR

L'HIA exerce des effets hémodynamiques nombreux et complexes, dont le détail n'a pas sa place ici et qui sont résumés dans la **Figure 9**.

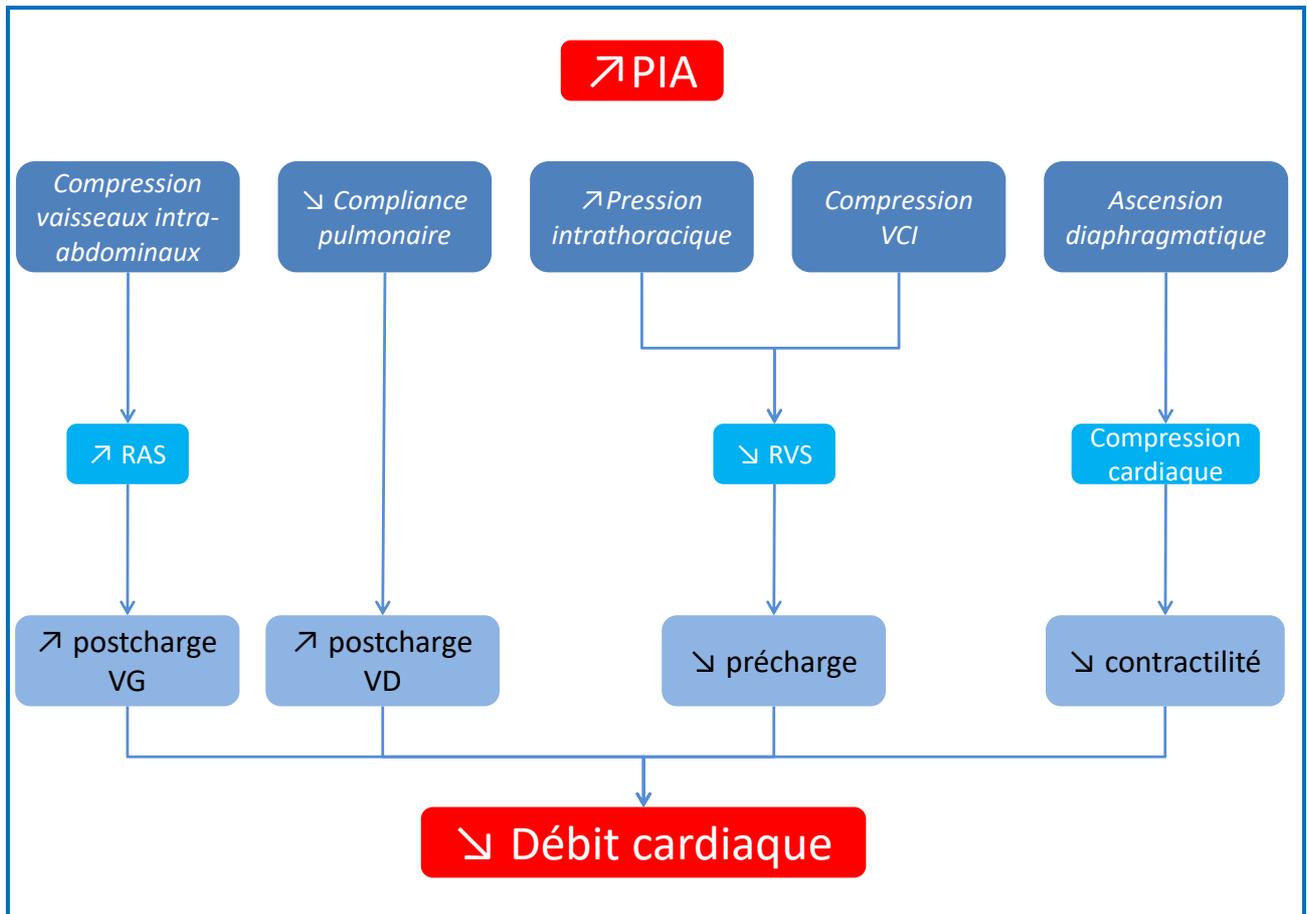


Figure 9 : Effets hémodynamiques de l'augmentation de la pression intra-abdominale (PIA).

RAS : résistances artérielles systémiques, RVS : retour veineux systémique, VD : ventricule droit, VG : ventricule gauche.

Au cours du test de PLR, pendant lequel les membres inférieurs sont surélevés et le tronc horizontal, le sang veineux est transféré des membres inférieurs et du compartiment splanchnique au compartiment thoracique (151). D'une part, l'HIA pourrait réduire le volume du compartiment veineux splanchnique, restreignant le volume mobilisable lors du PLR. D'autre part, la compression de la VCI dans le cadre d'un phénomène de *waterfall*, avec passage d'une zone II à une zone I décrit par Takata *et al.* (**Figure 10**) pourrait également empêcher le «test de précharge endogène» (187).

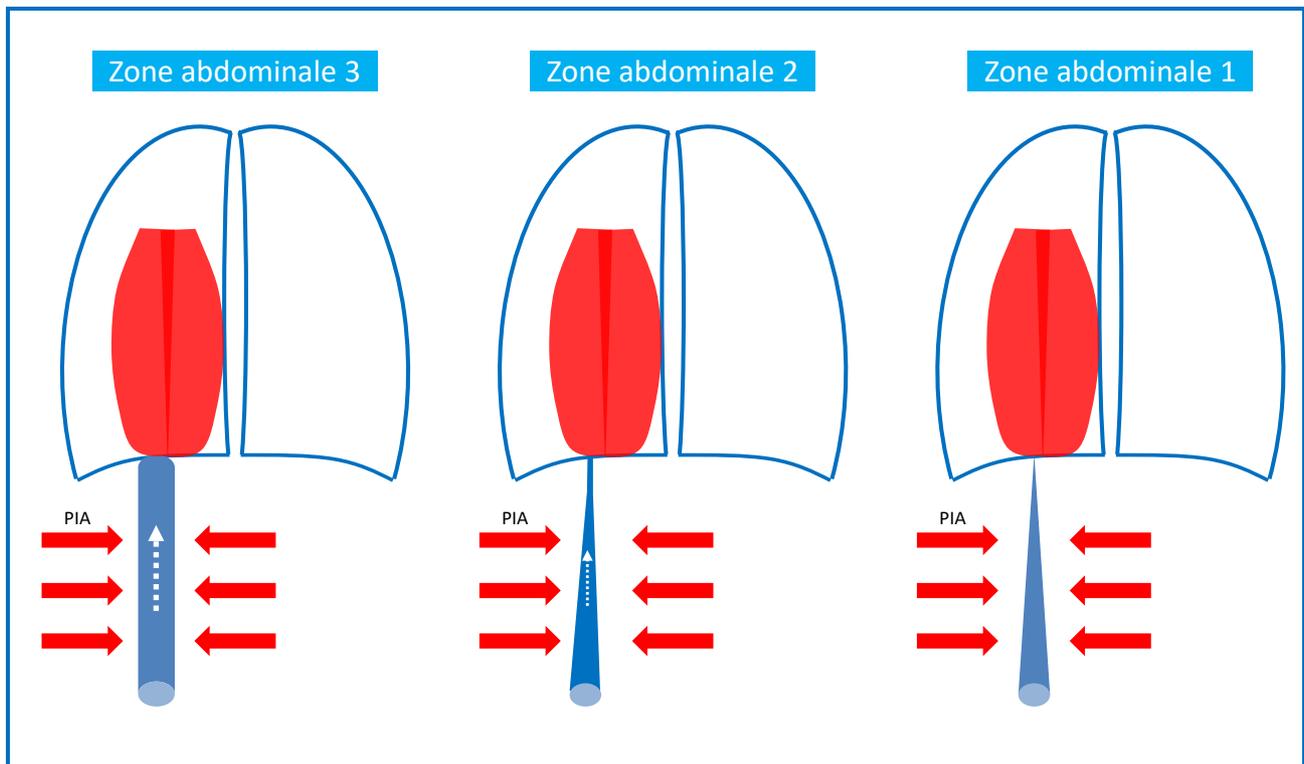


Figure 10 : Illustration des effets de la pression intra-abdominale (PIA) décrite par Takata *et al.* (187). La zone abdominale 3 correspond à une situation où la pression hydrostatique dans la veine cave inférieure permet qu'elle ne se colle pas à cause de la PIA. Le retour veineux est diminué. La zone 2 correspond à une augmentation plus importante de la PIA induisant un phénomène de *waterfall* à l'origine d'une diminution du retour veineux systémique. La zone 1 correspond à la situation où la veine cave inférieure est collabée, la PIA étant supérieure à sa pression hydrostatique. Le retour veineux est interrompu.

1.2. Etat des connaissances

Malheureusement, aucune des publications menées pour valider le test de PLR n'a mentionné les valeurs de PIA des sujets, malgré le fait que de nombreux articles aient mis l'accent sur l'effet de ce paramètre sur le débit cardiaque et le retour veineux (187–192), et malgré sa prévalence élevée variant de 25% chez le patient en soins intensifs (193) à 35% (194,195) et jusqu'à 85% en cas de choc septique (196).

Une seule étude clinique avait examiné la fiabilité du test de PLR chez les patients atteints d'HIA (182). Dans cette étude, 41 patients présentant une HIA étaient inclus en cas de VPP >12%. Ils avaient bénéficié d'un test de PLR et d'une expansion volémique. Sur ces 41 patients, 31 étaient répondeurs à l'expansion volémique (variation du volume d'éjection systolique >12% en Doppler

œsophagien). Parmi ceux-ci, 15 patients (48%) avaient un test de PLR négatif et étaient considérés comme des faux-négatifs (182). A l'inclusion, la PIA médiane était significativement plus élevée chez les non-répondeurs au test de PLR que chez les répondeurs. Une valeur limite de la PIA de 16 mmHg établissait une distinction entre les répondeurs et les non-répondeurs avec une sensibilité de 100% (intervalle de confiance à 95%, 78-100) et une spécificité de 88% (intervalle de confiance, 62-98) (182). Une PIA \geq 16 mmHg était le seul facteur indépendant de la non-réponse au test de PLR dans l'analyse multivariée (182).

Cette étude souffre de nombreuses limites. Premièrement, le seuil d'augmentation du débit cardiaque qui a été utilisé pour définir la réponse à l'expansion volémique diffère du seuil plus habituel de 15%. Deuxièmement, 10 des 41 patients avec une VPP >12% ont été exclus parce qu'ils étaient non-répondeurs à l'expansion volémique. Les causes de cette absence de réponse n'ont pas été analysées, notamment la recherche d'une PIA plus élevée et de son niveau, d'une pression expiratoire positive, ou d'une pression intrathoracique élevée ayant potentiellement influencée les seuils de réponse à l'expansion volémique. Ces patients ont par ailleurs reçu une administration de fluide inutile et potentiellement délétère. Troisièmement, l'étude n'a pas inclus de patient sans HIA, groupe qui aurait servi à montrer que, dans les conditions expérimentales utilisées, le test de PLR avait sa fiabilité habituelle. Quatrièmement, le *design* de l'étude ne permettait de mettre en évidence que les faux-négatifs, les auteurs n'ayant inclus que des patients présentant une précharge dépendance. De même, ils ne pouvaient pas mettre en évidence si le seuil de positivité du test de PLR était modifié par l'HIA. Cinquièmement, la PIA n'a pas été mesurée pendant le PLR bien que le changement de posture puisse évidemment modifier la géométrie de la cavité abdominale (182) et influencer la PIA (42,197).

2. Questions posées

Deux questions restaient en suspens au vu de la littérature :

1. L'HIA altère-t-elle la capacité du test de PLR à prédire la réponse à l'expansion volémique en termes de seuil, de sensibilité et de spécificité ?
2. Quels sont les effets du PLR sur la PIA ?

3. Patients et méthodes

Chez 60 patients de réanimation présentant une insuffisance circulatoire aiguë, nous avons mesuré les changements d'index cardiaque (appareil PiCCO2, PiCCO2®, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) et de PIA (par la pression intra-vésicale) lors d'un test de PLR et après une expansion volémique. Deux groupes ont été distingués : les patients avec et sans HIA (HIA+ et HIA-, respectivement).

La précharge dépendance était définie par une augmentation de l'index cardiaque \geq à 15% lors de l'expansion volémique.

L'analyse a consisté en :

- La description des changements de la PIA au cours de l'étude
- La comparaison dans les deux groupes de la valeur diagnostique du test de PLR pour détecter l'état de précharge dépendance.

4. Principaux résultats

Soixante patients ont été inclus, 30 HIA- (15 répondeurs et 15 non-répondeurs à l'expansion volémique) et 30 HIA+ (21 répondeurs et neuf non-répondeurs). La PIA initiale était de 4 ± 3 mmHg chez les HIA- et de 20 ± 6 mmHg chez les HIA+ ($p < 0,01$).

Chez les HIA- répondeurs, l'index cardiaque augmentait de $25\pm 19\%$ lors du PLR et de $35\pm 14\%$ après l'expansion volémique. Le test de PLR était positif chez 14 patients et négatif chez tous les HIA- non-répondeurs.

Chez les patients HIA+ répondeurs, l'index cardiaque augmentait de $10\pm 14\%$ lors du PLR ($p = 0,01$ vs. HIA-) et de $32\pm 18\%$ lors de l'expansion volémique ($p = 0,72$ vs. HIA-). Parmi ces patients, le test de PLR était négatif chez 15 patients (faux-négatifs) et positif chez six patients (vrais-positifs). Parmi les neuf patients HIA+ non-répondeurs, le test de PLR était négatif chez tous les patients sauf un. L'aire sous la courbe ROC du PLR pour la détection de la réponse à l'expansion volémique était de $0,98\pm 0,02$ ($p < 0,001$ vs. 0,5) chez les patients HIA- et de $0,60\pm 0,11$ chez les patients HIA+ ($p = 0,37$ vs. 0,5) avec un seuil de positivité à 8%.

5. Interprétation des principaux résultats

Cette étude montre que l'HIA réduit l'amplitude d'augmentation de l'index cardiaque induite par le PLR chez les patients répondeurs à l'expansion volémique et que les variations de l'index cardiaque induites par le PLR ne permettent pas de prédire la réponse à l'expansion volémique de façon fiable. De nombreux faux-négatifs du PLR ont été observés chez des patients atteints d'HIA. Enfin, le test de PLR a considérablement réduit la PIA chez tous les patients.

Pour expliquer la diminution de l'efficacité du PLR, nous avons émis deux hypothèses. Tout d'abord, l'augmentation de la PIA est connue pour augmenter la POD intramurale, pour réduire le retour veineux en comprimant la veine porte et la VCI et pour augmenter la pression transmurale de la VCI réduisant le débit cardiaque. Le gradient de pression transmurale, que nous avons estimé par la différence PVC-PIA, n'était pas différent entre faux-négatifs et vrais-positifs lors du PLR. D'autres études évaluant la résistance au retour veineux doivent être réalisées pour évaluer cette hypothèse. La deuxième hypothèse pour expliquer la réduction des effets du PLR est la compression de la circulation splanchnique, entraînant une réduction de la capacité veineuse abdominale et une augmentation plus faible de la précharge cardiaque. Là encore, cette hypothèse devrait être confirmée par des investigations avec une estimation des déterminants du retour veineux, y compris la pression systémique moyenne.

Pour la réduction de la PIA lors du PLR, nous supposons que le test de PLR augmente la compliance abdominale en soulageant le poids du diaphragme sur la cavité abdominale et permettant son déplacement.

6. Conclusions de cette première étude

L'HIA est responsable de faux-négatifs du test de PLR. La compression de la VCI et la réduction du volume mobilisable sont des explications potentielles mais nécessitent d'autres investigations. Un seuil d'augmentation du débit cardiaque pour le test de PLR de 8% permet de distinguer les PLR positifs et négatifs chez les patients avec une HIA. Par ailleurs, la PIA diminue lors du PLR.

Nevertheless, it has been suspected that the PLR test loses its diagnostic capability in the case of intra-abdominal hypertension (IAH). This may be due to a compression of the splanchnic compartment during PLR, which might reduce its capacitance, reducing the PLR-mobilized blood volume, which might increase the resistance to venous return, and/or impeding the blood transfer toward the right atrium (8). Although IAH is a common condition in critically ill patients (9, 10), this issue has been investigated by a single study, which has suggested that, in patients with an intra-abdominal pressure (IAP) greater than or equal to 16 mm Hg, some false negatives to the PLR test may appear (11). Nevertheless, the latter investigation included only some preload responsive patients; consequently, the diagnostic ability of the PLR test to detect preload responsiveness could not be directly assessed. Furthermore, this study did not assess whether PLR changes IAP, although the postural change may obviously alter the geometry of the abdominal cavity (11).

Then, the goal of our study was to investigate whether IAH is a condition that impairs the ability of the PLR test to detect preload responsiveness, taking into account the effects of PLR on IAP.

MATERIAL AND METHODS

Patients

This study was conducted in the 25-bed medical ICU of a university hospital and was approved by an institutional review board (Comité pour la protection des personnes Ile-de-France VII). All patients or their relatives accepted to participate in the study.

We prospectively included patients if they presented the following criteria: age greater than or equal to 18 years old, PiCCO2 device (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) already in place, and decision taken by the clinicians in charge to infuse 500 mL of saline. They were excluded if they were pregnant, presented intracranial hypertension or had venous compression stockings and if fluid administration was contraindicated.

Hemodynamic Variables

The PiCCO2 system is composed of a central jugular venous catheter and a thermistor-tipped arterial femoral catheter (PC8500; Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany). Cardiac index (CI) was measured by calibrated pulse contour analysis (12) and by transpulmonary thermodilution (13). Transpulmonary thermodilution measurements were obtained by the injection of boluses of 15 mL of 0.9% cold saline into the central venous catheter. For all thermodilution measurements, the results obtained from three consecutive boluses were averaged (14). The pressure sensors connected to the arterial and central venous catheters were fixed on the upper arm of the patient at the phlebostatic level. Systemic arterial, central venous, and IAP curves were continuously computerized and recorded by the HEM4.2 software (Notocord, Croissy-sur-Seine, France). CI measured by transpulmonary thermodilution and

by pulse contour analysis was acquired by the PiCCO Win 4.0 software (Pulsion Medical Systems). The central venous pressure (CVP) was measured at end-expiration. The CVP-IAP gradient was calculated to estimate the transmural pressure of the inferior vena cava.

Intra-Abdominal Pressure

We measured IAP from the bladder pressure by injecting 25 mL of saline in the bladder after clamping the urinary drainage bag (AA6118 Folsyl; Coloplast, Humlebaek, Denmark) (15). The abdominal pressure transducer was fixed on the lateral side of the pelvis, 2 cm below the anterior superior iliac spine (16). IAP was measured at end-expiration, in the absence of abdominal muscle contractions, which was checked by clinical examination. We defined IAH as IAP greater than or equal to 12 mm Hg (15).

Study Design and Measurements

After inclusion of the patients (baseline 1), in the semirecumbent position, a transpulmonary thermodilution was performed, and we collected IAP and hemodynamic variables, including heart rate, arterial and CVP, and CI measured by transpulmonary thermodilution. A PLR test was performed as previously described (5) by transferring the patient to the PLR position, in which the legs are passively elevated at 45° and the trunk is horizontal. Once the PLR test had induced its maximal effect on CI, which occurs within 1 minute, we performed another set of measurements including heart rate, arterial and CVP, CI (pulse contour analysis), and IAP. Pulse contour analysis was preferred to transpulmonary thermodilution for assessing the PLR effects because it measures cardiac output instantaneously. This allows one to record the maximal values of CI in cases in which it decreases after having reached its maximum. Also, compared with transpulmonary thermodilution, the precision of pulse contour analysis is more compatible with the threshold of CI changes which defines PLR positivity (12, 14).

Then, the patient was moved back to the semirecumbent position. After hemodynamic stabilization (baseline 2), as assessed by pulse contour analysis-derived CI, a second transpulmonary thermodilution was performed and a third set of measurements was recorded, including heart rate, arterial and CVP, CI measured by transpulmonary thermodilution, and IAP.

Immediately after, all patients were given a 500 mL of saline over 10 minutes. After another transpulmonary thermodilution, we performed the last set of measurements including heart rate, arterial and CVP, CI (transpulmonary thermodilution), and IAP. Catecholamines and sedative drugs (propofol and remifentanyl) doses as well as ventilation settings were kept unchanged during the study.

Statistical Analysis

The PLR test was defined as positive if it increased CI measured by pulse contour analysis greater than or equal to 10% (5). The response to fluid administration was defined as positive if CI measured by transpulmonary thermodilution

increased greater than or equal to 15% after volume expansion (14). Data were expressed in n (%), mean \pm SD, and median (25–75% interquartile range). Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test.

Pairwise comparisons of continuous variables between different study times were performed by paired Student t tests. Comparisons of continuous variables between volume responders and nonresponders were performed by two-tailed Student t tests. Comparisons of proportions were performed by the chi-square test. Correlations were assessed by the Pearson coefficient. A receiving operating characteristics (ROCs) curve was constructed to evaluate the ability of the PLR-induced changes in CI to detect fluid responsiveness in patients with and without IAH. The best threshold discriminating fluid responders and fluid nonresponders was the one providing the best Youden index. A subgroup analysis was planned in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS).

Taking into account an α risk of 5% and a β risk of 20%, estimating that the maximal area under the ROC curve of PLR-induced changes in CI to test fluid responsiveness was going to be 0.80 in patients with IAH and 0.95 in patients without IAH (5), we estimated that 30 patients should be included per group. Statistical analysis was performed using the MedCalc 11.6.0 software (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

RESULTS

Patient Characteristics

The characteristics and fluid responsive status of the 30 patients with IAH (21 fluid responders and nine fluid nonresponders) and of the 30 patients without IAH (15 fluid responders and 15 fluid nonresponders) are detailed in **Table 1** and in **Supplemental Figure 1** (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E598>). At the time of inclusion, all patients were sedated with propofol and remifentanyl, but none received paralyzing agents. No patient was excluded. Twenty-one patients (35%) were suffering from ARDS. They were ventilated with tidal volume (V_T) less than or equal to 6 mL/kg of predicted body weight.

Effects of PLR on IAP

During the PLR test, IAP significantly decreased in patients with IAH by 29% \pm 11%. These changes were similar in fluid responders and in nonresponders (**Table 2**). During the PLR test in these patients, IAP decreased below 12 mm Hg, the threshold that is usually used to define IAH (15, 17), in 10 patients (33%). IAP also significantly decreased in patients without IAH by 24% \pm 29% ($p = 0.98$ vs changes observed in patients with IAH), to a similar extent in fluid responders and nonresponders (**Table 2**).

Effects of Volume Expansion

Before volume expansion, patients without IAH were characterized by a lower CVP compared with patients with IAH (7 \pm 5 mm Hg vs 12 \pm 5 mm Hg, respectively; $p < 0.01$). There was no other significant difference between both groups of patients regarding other hemodynamic variables (**Table 2**).

The proportion of fluid responders was similar in patients with IAH and in patients without IAH (70% vs 50%; $p = 0.12$) (**Supplemental Fig. 1**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E598>). In the 15 fluid responders without IAH, volume expansion increased CI by 35% \pm 14% (**Table 2** and **Fig. 1**).

In the 21 fluid responders with IAH, volume expansion increased CI by 32% \pm 18% ($p = 0.70$ compared with the volume expansion-induced increase in CI in responders without IAH) (**Table 2** and **Fig. 1**).

Ability of the PLR Test to Predict Fluid Responsiveness

In patients without IAH, who were fluid responders, CI increased by 25% \pm 19% during PLR (**Table 2**). In these patients, the best threshold of PLR-induced increase in CI for distinguishing responders from nonresponders was 10% (**Table 3** and **Fig. 2**). CI increased by more than 10% in 14 patients (true positives of the PLR test) and by less than 10% in one patient (false negative) (**Supplemental Fig. 1**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E598>). In the 15 patients without IAH who were fluid nonresponders, CI increased by less than 10% during PLR in all patients (all true negatives of the PLR test) (**Fig. 1** and **Supplemental Fig. 1**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E598>). The ability of the PLR test to predict fluid responsiveness in terms of sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values is summarized in **Table 3**.

In patients with IAH who were fluid responders, CI increased by 10% \pm 14% during PLR ($p = 0.01$ vs changes in CI in responders without IAH) (**Table 2** and **Fig. 1**). The area under the ROC curve constructed for the PLR-induced changes in CI as predictors of fluid responsiveness was not different from 0.5 (**Table 3** and **Fig. 2**). The best threshold of PLR-induced increase in CI for distinguishing responders from nonresponders was 8% (**Table 3** and **Fig. 2**). CI increased by more than 10% during PLR in six patients (true positives of the PLR test) and by less than 10% in 15 patients (false negatives) (**Supplemental Fig. 1**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E598>). In the nine patients with IAH who were fluid nonresponders, CI increased by less than 10% during PLR in eight patients (true negatives) and by more than 10% in one patient (false positive) (**Supplemental Fig. 1**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E598>).

In patients with IAH, the IAP was not different between true positives and false negatives, neither at baseline (19 \pm 5 vs 22 \pm 7 mm Hg, respectively; $p = 0.34$) nor during PLR (13 \pm 3 vs 14 \pm 7, respectively; $p = 0.88$). The CVP-IAP gradient was also not different between true positives and false negatives, neither at baseline (-9.2 \pm 7.4 mm Hg vs -9.2 \pm 6.1 mm Hg, respectively) nor during PLR (-0.2 \pm 8.1 mm Hg vs 1.9 \pm 6.1 mm Hg, respectively).

Subgroup Analysis in Patients With ARDS

At baseline, IAP tended to be superior in patients with IAH and ARDS ($n = 17$) compared with patients with IAH and without

TABLE 1. Patient Characteristics

Patient Characteristics	IAH (<i>n</i> = 30)	No IAH (<i>n</i> = 30)
Age (mean ± SD, yr)	66 ± 15	65 ± 12
Gender (male), <i>n</i> (%)	25 (83)	22 (73)
Weight (mean ± SD, kg)	85 ± 20	69 ± 15
Height (mean ± SD, cm)	171 ± 11	171 ± 11
Simplified Acute Physiology Score II (mean ± SD)	60 ± 13	57 ± 16
ICU mortality, <i>n</i> (%)	20 (66)	7 (23) ^a
Days from ICU admission (mean ± SD, d)	13 ± 10	10 ± 11 ^a
Lactate (mean ± SD, mmol/L)	3.4 ± 4.1	1.7 ± 0.8 ^a
Renal replacement therapy, <i>n</i> (%)	10 (33)	5 (17) ^a
Cumulated fluid balance (mean ± SD, mL)	5,949 ± 6,794	3,025 ± 3,789 ^a
Cause of shock at admission, <i>n</i> (%)		
Septic	28 (93)	27 (90)
Peritonitis	1 (3)	0 (0)
Pancreatitis	10 (34)	0 (0)
Cholangitis	0 (0)	2 (7)
Hepatitis	0 (0)	2 (6)
Pneumonia	13 (43)	18 (60)
Urinary tract infection	4 (13)	5 (17)
Cardiogenic	2 (7)	3 (10)
Catecholamines		
Administration of norepinephrine, <i>n</i> (%)	26 (87)	25 (83)
Dose of norepinephrine (median [interquartile range], µg/kg/min)	0.8 (0.6-0.10)	0.4 (0.3-0.5) ^a
Administration of dobutamine, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)
Respiratory settings		
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%)	30 (100)	30 (100)
Tidal volume (mean ± SD, mL/kg of predicted body weight)	5 ± 1	6 ± 2
Plateau pressure (mean ± SD, cm H ₂ O)	26 ± 3	23 ± 4
Positive end-expiratory pressure (mean ± SD, cm H ₂ O)	11 ± 3	10 ± 4
Intra-abdominal pressure, mm Hg, <i>n</i> (%)		
12-15	9 (30)	0 (0) ^a
16-20	8 (27)	0 (0) ^a
> 20	13 (43)	0 (0) ^a
Abdominal compartment syndrome ^b , <i>n</i> (%)	5 (17)	0 (0) ^a
Abdominal surgery decompression, <i>n</i> (%)	0 (0)	0 (0)

IAH = intra-abdominal hypertension.

^a*p* < 0.05 vs IAH.^bAbdominal compartment syndrome defined by intra-abdominal pressure > 20 mm Hg with at least one organ failure.

ARDS (*n* = 13) (21 ± 7 mm Hg vs 18 ± 4 mm Hg; *p* = 0.15). It was also the case for CVP (12 ± 5 mm Hg vs 11 ± 6 mm Hg; *p* = 0.50). During the PLR test, IAP significantly decreased in

patients with IAH and ARDS by 33% ± 8% (*p* = 0.03 vs patients with IAH and without ARDS) (**Supplemental Table 1**, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/E599>).

TABLE 2. Changes in Hemodynamic Variables at Different Study Times in the Whole Population (n = 60)

Hemodynamic Variables	Baseline 1	During Passive Leg Raising	Baseline 2	After Volume Expansion
Heart rate (mean ± SD, beats/min)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	93 ± 24	92 ± 24	89 ± 30	91 ± 25
No IAH (n = 15)	98 ± 16	99 ± 12	93 ± 16	93 ± 15
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	98 ± 30	97 ± 29	97 ± 29	92 ± 27
No IAH (n = 15)	96 ± 31	98 ± 33	95 ± 31	93 ± 29
Systolic arterial pressure (mean ± SD, mm Hg)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	112 ± 22	119 ± 22 ^a	112 ± 24	133 ± 21 ^b
No IAH (n = 15)	116 ± 16	128 ± 25 ^a	116 ± 21	132 ± 30 ^b
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	125 ± 26	128 ± 27	123 ± 27	125 ± 24
No IAH (n = 15)	113 ± 14	117 ± 16 ^a	114 ± 16	117 ± 20
Diastolic arterial pressure (mean ± SD, mm Hg)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	52 ± 9	54 ± 13	54 ± 13	58 ± 10 ^b
No IAH (n = 15)	59 ± 11	64 ± 13	56 ± 12	63 ± 15 ^b
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	55 ± 8	58 ± 6 ^a	55 ± 8	57 ± 6
No IAH (n = 15)	56 ± 12	57 ± 10	55 ± 10	56 ± 11
Mean arterial pressure (mean ± SD, mm Hg)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	72 ± 10	77 ± 10 ^a	72 ± 15	84 ± 13 ^b
No IAH (n = 15)	77 ± 12	86 ± 18 ^a	75 ± 14	87 ± 20 ^b
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	77 ± 11	80 ± 12	77 ± 13	79 ± 11
No IAH (n = 15)	74 ± 11	76 ± 11	74 ± 9	76 ± 12
Central venous pressure (mm Hg)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	12 ± 5	15 ± 5 ^a	12 ± 4	14 ± 5 ^b
No IAH (n = 15)	6 ± 4 ^c	10 ± 4 ^{a,c}	6 ± 3 ^c	8 ± 4 ^{b,c}
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	12 ± 6	13 ± 6 ^a	12 ± 6	14 ± 7 ^b
No IAH (n = 15)	8 ± 6	11 ± 5 ^a	9 ± 7	11 ± 6 ^b

(Continued)

TABLE 2. (Continued). Changes in Hemodynamic Variables at Different Study Times in the Whole Population (n = 60)

Hemodynamic Variables	Baseline 1	During Passive Leg Raising	Baseline 2	After Volume Expansion
Cardiac index (mean ± sd, L/min/m ²)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	3.4 ± 1.2	3.8 ± 1.2 ^a	3.2 ± 0.9	4.2 ± 1.5 ^b
No IAH (n = 15)	3.4 ± 1.2	4.0 ± 1.2 ^a	3.2 ± 0.9	3.9 ± 1.3 ^b
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	3.4 ± 1.0	3.6 ± 1.3	3.3 ± 1.0	3.5 ± 1.0 ^b
No IAH (n = 15)	2.9 ± 0.8	3.0 ± 0.7 ^d	3.1 ± 1.1	3.1 ± 0.9 ^b
Global end-diastolic volume (mean ± sd, mL/m ²)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	823 ± 184		794 ± 148	885 ± 197 ^b
No IAH (n = 15)	708 ± 227		755 ± 176	858 ± 198 ^b
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	725 ± 204		720 ± 206	728 ± 151
No IAH (n = 15)	816 ± 214		714 ± 150	728 ± 162
Pulse pressure variation (mean ± sd, %)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	13 ± 8		13 ± 9	11 ± 10 ^b
No IAH (n = 15)	12 ± 6		11 ± 7	9 ± 5 ^b
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	6 ± 5 ^d		6 ± 4 ^d	7 ± 4
No IAH (n = 15)	10 ± 8		9 ± 8	10 ± 8
Intra-abdominal pressure (mean ± sd, mm Hg)				
Fluid responders (n = 36)				
IAH (n = 21)	21 ± 6	15 ± 5 ^a	20 ± 6	21 ± 4 ^b
No IAH (n = 15)	4 ± 3 ^c	3 ± 2 ^{a,c}	4 ± 3 ^c	4 ± 4 ^c
Fluid nonresponders (n = 24)				
IAH (n = 9)	17 ± 4	12 ± 4 ^a	16 ± 3	17 ± 3 ^d
No IAH (n = 15)	5 ± 3 ^c	3 ± 1 ^{a,c}	4 ± 3 ^c	5 ± 3 ^{b,c}

IAH = intra-abdominal hypertension.

^ap < 0.05 vs baseline 1.^bp < 0.05 vs baseline 2.^cp < 0.05 vs IAH.^dp < 0.05 vs fluid responders.

Hemodynamic variables (n = 60) in fluid responders and nonresponders.

In the 13 fluid responders with IAH and ARDS, volume expansion increased CI by 33% ± 21% (p = 0.89 vs responders with IAH and without ARDS). In these patients, CI increased by 10% ± 17% during PLR (p = 0.91 vs responders with IAH and without ARDS) (Supplemental Table 1, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CCM/E599>). In patients with

IAH and ARDS, the area under the ROC curve of the PLR-induced changes in CI as a predictor of fluid responsiveness was 0.77 ± 0.12 (p = 0.02 vs 0.5; p = 0.53 vs patients with IAH and without ARDS).

The CVP-IAP gradient was similar in patients with IAH and ARDS and in patients with IAH and without ARDS, either at

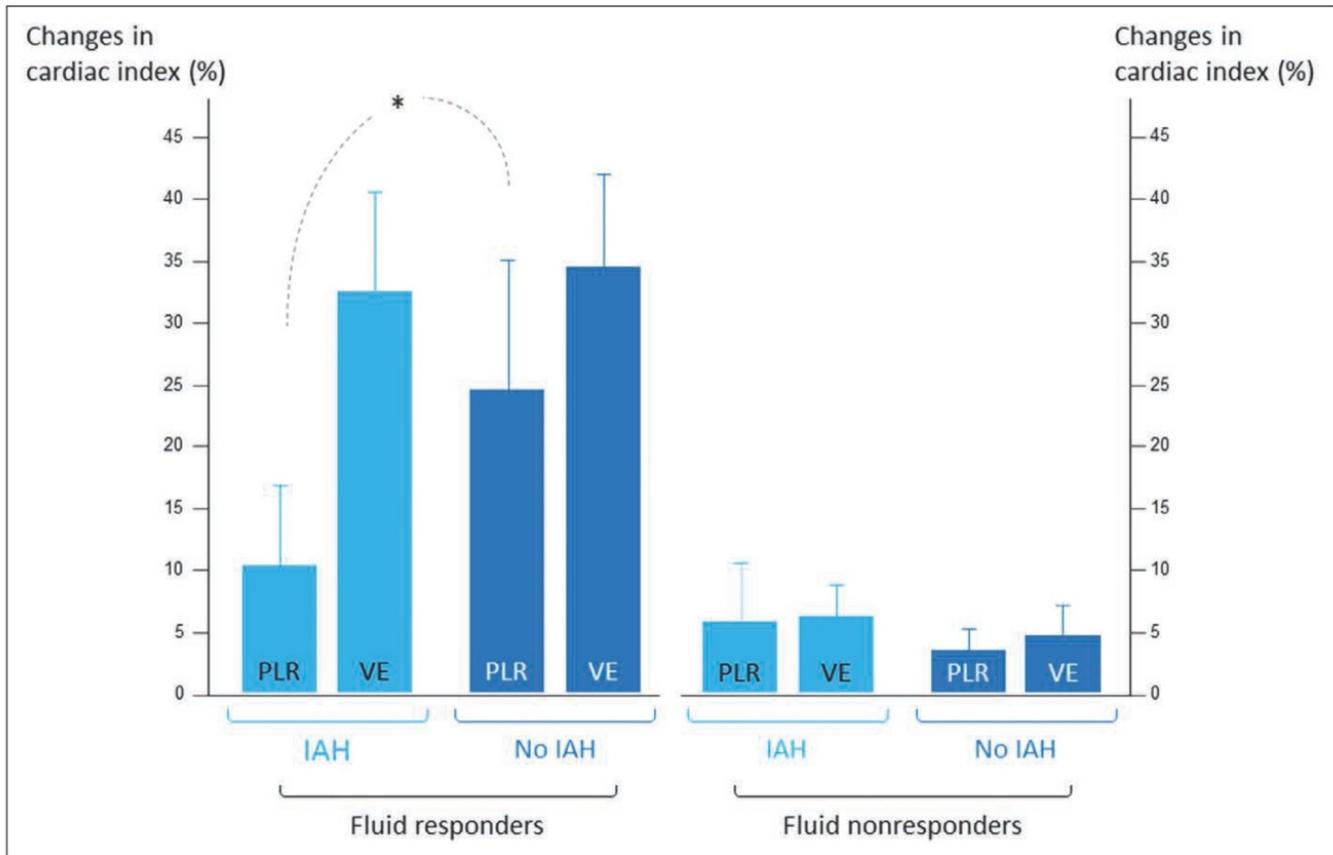


Figure 1. Changes in cardiac index during passive leg raising (PLR) test and after volume expansion (VE) in fluid responders and fluid nonresponders in patients with and without intra-abdominal hypertension (IAH). **p* < 0.05 during PLR in patients with IAH versus during PLR in patients without IAH in fluid responders. Data are presented as mean ± SD.

TABLE 3. Diagnostic Ability of the Changes in Cardiac Index Induced by the Passive Leg Raising Test to Predict Fluid Responsiveness Depending on the Presence or Absence of Intra-Abdominal Hypertension

Patients	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve	<i>p</i> vs 0.5	Threshold	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio
No IAH	0.98±0.02	< 0.0001	≥ 10%	93 (68–100)	100 (78–100)	100 (77–100)	94 (70–100)	14.0 (2.1–93.4)	0.1 (0.0–0.5)
IAH	0.60±0.11	0.37	≥ 8%	43 (22–66)	89 (52–100)	90 (56–100)	40 (19–64)	3.9 (0.6–26.1)	0.6 (0.4–1.0)

IAH = intra-abdominal hypertension.

baseline (2 ± 4 mm Hg vs 2 ± 6 mm Hg, respectively) or during PLR (9 ± 6 mm Hg vs 7 ± 5 mm Hg, respectively).

DISCUSSION

This study shows that IAH reduces the amplitude of the PLR-induced increase in cardiac output in fluid responsive patients. The PLR-induced changes in CI were unable to predict the response of CI to a subsequent fluid administration. If considering a threshold of the PLR test of 10%, which is the one obtained in patients without IAH, many false negatives to the

PLR test were observed in patients with IAH and not in patients without IAH. Finally, the PLR maneuver significantly reduced IAP in patients with IAH as well as in patients without IAH.

Despite IAH is a quite common condition in critically ill patients (18), the reliability of the PLR test in this condition has been scarcely investigated. In a previous study which included only fluid responders, it was observed that the PLR test was negative in some patients and that the latter patients had the highest values of IAP (11). Nevertheless, that study was limited by the fact that only fluid responders were included. It was unable to confirm that the PLR test was actually negative

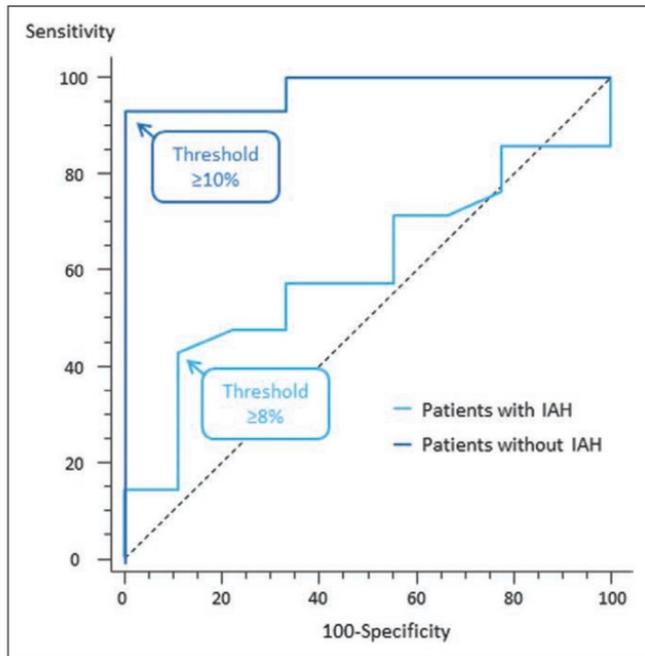


Figure 2. Area under the receiver operating characteristic curves generated for the detection of fluid responsiveness by a passive leg raising (PLR) test in patients with and without intra-abdominal hypertension (IAH) with the threshold of PLR-induced increase in cardiac index providing the best compromise between sensitivity and specificity.

in fluid nonresponders, which would have validated the conditions of experiments (8). Furthermore, the previous study did not report the IAP value during PLR, although it is the one that influences the PLR hemodynamic effects (8).

We observed that the effects of the PLR test on cardiac output were significantly decreased in fluid responders with IAH compared with their controls, although their response to fluid administration was of similar amplitude. The threshold of the PLR-induced increase in CI that discriminated responders and nonresponders to fluid infusion was lower in patients with IAH than in patients without. Although we confirmed good diagnostic ability of PLR in patients without IAH, the area under the ROC curve constructed for the test in patients with IAH was not significantly different from 0.5. If we consider that the threshold of positivity was the one that is usually found in patients with no IAH, which is a 10% increase in CI, many false negatives were observed in patients with IAH.

The decreased effectiveness of PLR in the case of IAH might have two reasons. First, the increase of IAP is known for increasing the intramural right atrial pressure and reducing venous return by compressing the portal vein and inferior vena cava (19, 20). This is associated with an increase of transmural pressure of the inferior vena cava (20–24) and leads to a reduction of CI. The effects of IAP on venous return depend on the intravascular venous pressure and are concordant with a waterfall concept (19). In analogy to the pulmonary vascular West zones, abdominal vascular zones may be present in patients with IAH. The venous flow through the inferior vena cava abruptly decreases when the intravascular pressure is lower than the extramural pressure, which is the IAP. We could

not demonstrate this phenomenon in our patients. The transmural pressure gradient, which we estimated by the difference CVP-IAP, was not different between false negatives and true positives during PLR. Then, the hypothesis of vena cava compression in the case of IAH should be confirmed by further studies estimating the resistance to venous return.

The second reason for explaining the reduced effect of PLR in our patients with IAH might be that the elevated IAP compresses the splanchnic circulation, leading to a reduction of abdominal venous capacitance. Less blood volume could thus be recruited by PLR, leading to a lower increase in cardiac preload. Again, this hypothesis should be confirmed by investigations with estimations of the venous return determinants, including the mean systemic pressure.

Interestingly, IAP significantly decreased during the PLR test, in patients with IAH as in patients without, confirming our previous observation (4). We suppose the PLR maneuver increased the abdominal compliance by relieving the weight of the diaphragm on the abdominal cavity. Also, because it is not submitted to the weight of the thorax, the diaphragm might be displaced in the cephalic direction during PLR, increasing the abdominal volume and contributing to the increase in abdominal compliance. This effect is large, and we think it is an interesting result of the study. Nevertheless, we could not confirm that these effects persist at long term if PLR was maintained, such that we could not suggest PLR as a way to treat IAH in addition to the other conventional means (18).

The presence of ARDS did not change the poor diagnostic value of PLR in cases of IAH. In fact in patients with IAH, the IAP was not much higher in patients with ARDS than those without ARDS. Furthermore, regarding the waterfall effect hypothesis, the increase in intrathoracic pressure due to ARDS tended to increase not only IAP through thoracoabdominal transmission but also CVP through transmission to the right atrium. Accordingly, we observed that in patients with ARDS and IAH, the IAP and the CVP were increased to a similar extent compared with patients without ARDS.

Besides the latter one, there are several limitations to our study. The first is that we could not provide a definitive explanation for false negatives to the PLR test in cases of IAH. We expected to investigate this issue by estimating the transmural pressure gradient of the inferior vena cava by the CVP-IAP gradient, but this was unhelpful. Some evaluation of the venous return determinants at the bedside would likely be much more suitable for this purpose (25). Second, in line with the previous limitation, we evaluated the IAP through the bladder pressure, although the intragastric pressure might have been more appropriate for estimating the extramural pressure of the inferior vena cava. Third, we could not evaluate a large range of IAP values, which may have allowed improved exploration for the reasons of false negatives of the PLR tests in IAH patients. Fourth, we did not compare PLR in IAH patients with other tests of fluid responsiveness, like the respiratory occlusion tests (26–28) and the recruitment maneuvers test (29) of the V_T challenge (30, 31). Nevertheless, there is little chance that the accuracy of these tests is impaired by IAH. Finally, since the

patients needed to be monitored with transpulmonary thermodilution for being included, our study specifically included severe patients, which may limit its external validity.

CONCLUSIONS

The PLR test decreases IAP in patients with IAH as well as in patients without it. IAH decreases the amplitude of the PLR-induced increase in CI in fluid responders. It is responsible for some false negatives of the PLR test as a predictor of fluid responsiveness.

REFERENCES

- Monnet X, Marik PE, Teboul JL: Prediction of fluid responsiveness: An update. *Ann Intensive Care* 2016; 6:111
- Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, et al: Principles of fluid management and stewardship in septic shock: It is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2018; 8:66
- Monnet X, Teboul JL: Passive leg raising: Five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015; 19:18
- Guérin L, Teboul J-L, Persichini R, et al: Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. *Crit Care* 2015; 19:411
- Monnet X, Marik P, Teboul JL: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
- Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al: Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: A systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 2016; 44:981–991
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377
- Malbrain ML, 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* 2010; 38:1912–1915
- Santa-Teresa P, Muñoz J, Montero I, et al: Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: A prospective epidemiological study. *Ann Intensive Care* 2012; 2(Suppl 1):S3
- Starkopf J, Tamme K, Blaser AR: Should we measure intra-abdominal pressures in every intensive care patient? *Ann Intensive Care* 2012; 2(Suppl 1):S9
- Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al: The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med* 2010; 38:1824–1829
- Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL: Pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2018; 126:1930–1933
- Monnet X, Teboul JL: Transpulmonary thermodilution: Advantages and limits. *Crit Care* 2017; 21:147
- Monnet X, Persichini R, Ktari M, et al: Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 2011; 15:R204
- Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al: Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome: Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: Updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 2013; 39:1190–1206
- Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL: Optimizing the circulation in the prone patient. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22:239–245
- Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Jaeschke R, et al: Methodological background and strategy for the 2012–2013 updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the abdominal compartment society. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47 Spec No:s63–s77
- Malbrain ML, De Waele JJ, De Keulenaer BL: What every ICU clinician needs to know about the cardiovascular effects caused by abdominal hypertension. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47:388–399
- Takata M, Wise RA, Robotham JL: Effects of abdominal pressure on venous return: Abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol* (1985) 1990; 69:1961–1972
- Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, et al: Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: An experimental study. *Crit Care* 2011; 15:R33
- Takata M, Beloucif S, Shimada M, et al: Superior and inferior vena caval flows during respiration: Pathogenesis of Kussmaul's sign. *Am J Physiol* 1992; 262:H763–H770
- Robotham JL, Takata M, Berman M, et al: Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 1991; 74:172–183
- Robotham JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B: Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med* 1985; 13:803–809
- Alfonsi P, Veillard-Baron A, Coggia M, et al: Cardiac function during intraperitoneal CO₂ insufflation for aortic surgery: A transesophageal echocardiographic study. *Anesth Analg* 2006; 102:1304–1310
- Wijnberge M, Sindhunata DP, Pinsky MR, et al: Estimating mean circulatory filling pressure in clinical practice: A systematic review comparing three bedside methods in the critically ill. *Ann Intensive Care* 2018; 8:73
- Monnet X, Osman D, Ridet C, et al: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37:951–956
- Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL: Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med* 2018; 6:352
- Dépret F, Jozwiak M, Teboul J-L, et al: Esophageal Doppler can predict fluid responsiveness through end-expiratory and end-inspiratory occlusion tests. *Crit Care Med* 2019; 47:e96–e102
- Biais M, Lanchon R, Sesay M, et al: Changes in stroke volume induced by lung recruitment maneuver predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the operating room. *Anesthesiology* 2017; 126:260–267
- Freitas FG, Bafi AT, Nascente AP, et al: Predictive value of pulse pressure variation for fluid responsiveness in septic patients using lung-protective ventilation strategies. *Br J Anaesth* 2013; 110:402–408
- Myatra SN, Monnet X, Teboul JL: Use of 'tidal volume challenge' to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit Care* 2017; 21:60

Supplemental Table 1. Changes in hemodynamic variables at different study times in the subgroup of patients with acute respiratory distress syndrome (n=21).

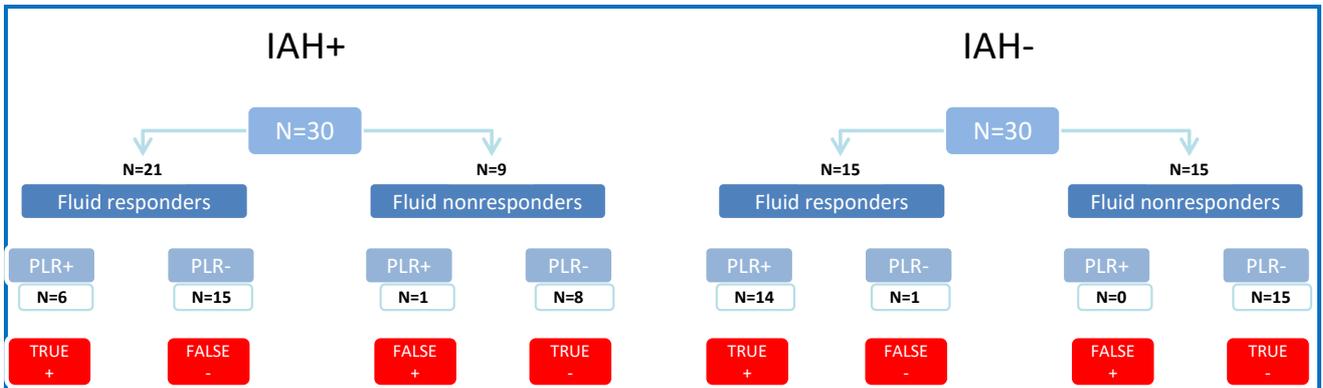
Hemodynamic variables	Baseline 1	During PLR	Baseline 2	After volume expansion
Heart rate (mean±SD, beats/min)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
IAH (n=13)	88±28	87±29	80±35	87±29
No IAH (n=2)	94±42	111±13	92±37	104±18
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
IAH (n=4)	79±32	80±32	81±33	75±25
No IAH (n=2)	82±30	82±31	81±10	80±30
Systolic arterial pressure (mean±SD, mmHg)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
IAH (n=13)	111±22	119±21*	110±18	136±19 [†]
No IAH (n=2)	135±2	156±19 [#]	124±11	143±10 [†]
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
IAH (n=4)	128±19	130±13	123±12	131±17
No IAH (n=2)	116±10 [‡]	119±10	123±11	147±12 ^{\$}
Diastolic arterial pressure (mean±SD, mmHg)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
IAH (n=13)	51±8	53±15	54±11	59±7 [†]
No IAH (n=2)	56±6	74±25	50±11	59±11
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
IAH (n=4)	51±9	54±6	51±8	54±7
No IAH (n=2)	57±8	58±6	60±7	68±9
Mean arterial pressure (mean±SD, mmHg)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
IAH (n=13)	71±8	78±8*	72±11	87±9 [†]
No IAH (n=2)	82±7	104±27 [#]	73±12	87±11 [†]
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
IAH (n=4)	73±11	75±6	70±3	76±8
No IAH (n=2)	76±8	78±6	81±6 [#]	95±8 [#]
Central venous pressure (mmHg)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
IAH (n=13)	14±5 ^{\$}	17±5* ^{\$}	13±4	16±4 [†] ^{\$}
No IAH (n=2)	10±5	14±4	8±4	12±6
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
IAH (n=4)	9±3	10±2 [‡]	9±3	12±4
No IAH (n=2)	4±3	7±2	1±1 [#]	6±3
Cardiac index (mean±SD, L/min/m²)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
IAH (n=13)	3.9±1.2 ^{\$}	4.3±1.1* ^{\$}	3.5±1.0 ^{\$}	4.6±1.7 [†]

<i>No IAH (n=2)</i>	4.7±1.3	5.5±0.7 ^{\$}	4.1±1.0	5.3±1.6 [†]
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
<i>IAH (n=4)</i>	2.9±0.5	2.9±0.5 [‡]	2.8±0.5	3.0±0.6
<i>No IAH (n=2)</i>	3.4±0.5	3.5±0.5	3.5±0.6	3.9±0.4
GEDV (mean±SD, mL/m²)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
<i>IAH (n=13)</i>	904±154 ^{\$}		855±111 ^{\$}	958±192 ^{†\$}
<i>No IAH (n=2)</i>	1033±338 ^{\$}		947±212	1071±320
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
<i>IAH (n=4)</i>	788±227		802±262	774±175
<i>No IAH (n=2)</i>	746±252		763±325	831±321
PPV (mean±SD, %)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
<i>IAH (n=13)</i>	16±9		14±10	12±10
<i>No IAH (n=2)</i>	14±6		16±8	11±6
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
<i>IAH (n=4)</i>	7±8		6±6	9±5
<i>No IAH (n=2)</i>	6±6		4±6	2±5
IAP (mean±SD, mmHg)				
<i>Fluid responders (n=15)</i>				
<i>IAH (n=13)</i>	23±7	15±6 [*]	22±6	23±6
<i>No IAH (n=2)</i>	10±2 ^{#\$}	4±4 [#]	10±2 ^{#\$}	11±2 ^{#\$}
<i>Fluid non-responders (n=6)</i>				
<i>IAH (n=4)</i>	16±5 ^{\$}	10±3 [*]	15±3 [‡]	16±3
<i>No IAH (n=2)</i>	6±4 [#]	5±3 ^{#\$}	6±4 [#]	7±4 [#]

Hemodynamic variables (n=60) in fluid responders and non-responders.

ARDS: acute respiratory distress syndrome, GEDV: Global end-diastolic volume, IAH: intra-abdominal hypertension, IAP: Intra-abdominal pressure, PLR: passive leg raising, PPV: pulse pressure variation.

*p<0.05 vs. Baseline 1, †p<0.05 vs. Baseline 2, #p<0.05 vs. IAH, ‡p<0.05 vs. fluid responders, \$p<0.05 vs. ARDS.



Supplemental Figure 1. Flow chart of the patients with and without intra-abdominal hypertension (IAH) describing their respective response to the passive leg raising test (positive: PLR+, negative: PLR-) and to volume expansion, with numbers of false positives (false +), false negatives (false -), true positives (true +) and true negatives (true -).

Etude 2 Fiabilité de la mesure du débit artériel carotidien et fémoral pour détecter les effets d'un test de *passive leg raising*

Cette étude a fait l'objet de la publication intitulée :

Carotid and femoral Doppler do not allow the assessment of passive leg raising effects

Publiée dans : **Annals of Intensive Care en 2018** (PMID: 29845417),

Par: **Valentina Giroto, Jean-Louis Teboul, Alexandra Beurton, Laura Galarza, Thierry Guedj, Christian Richard, Xavier Monnet.**

1. Introduction

Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, de nombreuses méthodes ont été décrites pour mesurer les effets du PLR sur le débit cardiaque, du fait que les changements de la simple pression artérielle reflètent mal ces effets. En particulier, la mesure des débits artériels périphériques a pu sembler une méthode séduisante par son caractère non-invasif et sa relative simplicité de mise en œuvre en comparaison avec l'échographie cardiaque.

Cependant, l'analyse de la littérature sur le sujet rapporte des résultats très divergents que l'on peut résumer ainsi.

1.1. Etat des connaissances

1.1.1. Doppler brachial

La capacité du Doppler brachial à détecter les changements de débit cardiaque a été peu étudiée et a montré des résultats discordants.

Marik *et al.* ont inclus 49 patients en état de choc sous ventilation mécanique, mais les modifications du débit sanguin dans l'artère brachiale après le PLR n'étaient disponibles que pour huit patients (156). Le débit sanguin artériel brachial a augmenté de 12% chez les répondeurs au PLR, par rapport à 0,2% chez les non-répondeurs, sans modification du diamètre brachial (156). Weber *et al.* (198) ont inclus 11 volontaires sains et retrouvaient une faible corrélation entre les débits brachial et carotidien du même côté. Le débit brachial n'avait pas de corrélation avec le débit cardiaque mesuré par l'analyse de la pression artérielle mesurée par volume clamp.

Dans une autre étude, Weber *et al.* (199) ont à nouveau retrouvé une faible corrélation entre les débits brachial et cardiaque, cette fois-ci mesuré par un cathéter artériel pulmonaire chez 25 patients avant et après chirurgie cardiaque.

Plus récemment, ce sont les variations du pic de vélocité brachiale qui ont été étudiées (200,201). Wu *et al.* (200) ont trouvé que ces variations permettaient de prédire la réponse à l'expansion volémique (aire sous la courbe ROC 0,89) (200). C'était aussi le cas pour l'augmentation du pic de vélocité induite par un test de PLR (aire sous la courbe ROC 0,90, seuil >11%, sensibilité 82% et spécificité 88%) (200). Cependant, neuf patients ont été exclus traduisant des difficultés techniques.

1.1.2. Doppler fémoral

L'utilisation du Doppler fémoral pour détecter les effets du PLR a été étudiée par une seule étude qui a montrée des résultats encourageants (183). Préau *et al.* ont inclus 39 patients en ventilation spontanée et en état de choc. Cinq ont été exclus pour difficultés de mesure. La variation du pic de vélocité fémorale était positivement corrélée à la variation du volume d'éjection systolique. Le pic de vélocité fémorale est faiblement mais significativement modifié par le PLR. Une augmentation lors du PLR $\geq 8\%$ permettait de prédire la réponse à l'expansion volémique avec une aire sous la courbe ROC à 0,93 (183). Cependant, la variabilité inter observateur était de $8,4 \pm 9,2\%$, aussi importante que le seuil retrouvé.

Dans une autre étude, chez six volontaires sains et 23 patients en insuffisance circulatoire aiguë, Préau *et al.* ont testé l'effet non pas du PLR, mais d'une inspiration profonde standardisée sur le pic de vélocité fémorale, mais aussi sur la variabilité respiratoire de ce pic (202). Les changements de volume d'éjection systolique étaient corrélés au changement de pic de vélocité fémorale après une expansion volémique. Un seuil >10% permettait de détecter la réponse à l'expansion volémique avec une aire sous la courbe ROC à 0,74 (202). La variation respiratoire du pic de vélocité fémorale

lors d'une inspiration profonde permettait une meilleure détection de la réponse à l'expansion volémique, avec une aire sous la courbe ROC à 0,95 (202).

1.1.3. Doppler carotidien

1.1.3.1. Capacité à détecter les changements du débit cardiaque

Contrairement à celle des autres débits artériels périphériques, la capacité du débit carotidien à détecter les changements du débit cardiaque a été testée dans de multiples études, mais avec des résultats très divergents (156,198,199,203–212).

Par exemple, dans les deux études citées plus haut à propos du Doppler brachial, Weber *et al.* avaient aussi mesuré le débit carotidien (198,199). Les résultats n'étaient pas meilleurs qu'avec le débit brachial et il n'y avait pas de corrélation entre le débit carotidien mesuré en Doppler et le débit cardiaque mesuré par l'analyse de la courbe de pression artérielle du doigt par la méthode de volume clamp (198) ou par le cathéter artériel pulmonaire (199) chez des patients sains (198) ou en pré et post chirurgie cardiaque (199). Dans une autre étude récente, Peng *et al.* (209) ont comparé le débit cardiaque mesuré en échographie cardiaque au débit de la carotide commune chez 148 patients en soins intensifs (209) et ne retrouvaient qu'un agrément modéré entre les deux débits (209).

1.1.3.2. Capacité à estimer la variation du volume d'éjection systolique

Chez 53 patients en ventilation spontanée avant induction d'une neurochirurgie, Kim *et al.* ont évalué la capacité de deux paramètres dérivés de l'échographie Doppler carotidienne, la variation du pic de vélocité carotidienne, qui se veut être une analogie du pic de vélocité du flux d'éjection du ventricule gauche, et le temps de flux (211). Ce dernier indice, analogue du temps de flux décrit il y a longtemps avec le Doppler œsophagien, est mesuré entre le début de la systole et l'encoche dicrote, normalisé par la fréquence cardiaque (211). Les auteurs retrouvaient une valeur prédictive de la réponse au remplissage correcte pour les deux indices, avec des aires sous la courbe ROC pour le temps de flux et la variation du pic de vélocité de 0,84 (0,74-0,95) et 0,82 (0,70-0,94, respectivement) (211).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans la méta-analyse de Yao *et al.* avec une aire sous la courbe ROC de 0,93 (208).

1.1.3.3. Capacité à suivre les effets d'un test de PLR sur le débit cardiaque

Trois études ont investigué la capacité du débit ou du pic de vélocité carotidienne à suivre les changements de débit cardiaque pendant un test de PLR (156,210,213). Les meilleurs résultats ont été obtenus par Marik *et al.* (156). Cependant, dans cette étude, les auteurs comparaient le débit carotidien au débit cardiaque mesuré par la bioréactance avec l'ancien modèle du système Nicom, dont la capacité à suivre les effets du PLR a été mise en doute (158).

Roehrig *et al.* ont inclus des patients à la suite d'une chirurgie coronarienne chez lesquels ils mesuraient le débit cardiaque par thermodilution (210). Seule la variation du pic de vélocité avant le PLR permettait de discriminer les répondeurs des non-répondeurs à ce test, le débit carotidien et le pic de vélocité ne le permettant pas. Les auteurs retrouvaient une corrélation significative entre les changements de débit cardiaque et carotidien lors du test de PLR. Cependant, cela ne résistait pas à l'analyse de Bland et Altman, qui montrait clairement que les valeurs de débit carotidien ne pouvaient en aucun cas se substituer à celles du débit cardiaque. Dans cette étude, l'augmentation relative de 27% du débit carotidien chez les répondeurs au PLR, comparée à une augmentation simultanée de 22% du débit cardiaque, suggérait une redistribution préférentielle du flux vers la circulation cérébrale (210).

1.1.3.4. En résumé

Pour résumer cette littérature, on peut dire qu'il existe un doute quant à la capacité des changements de débit, de pic de vélocité ou de temps de flux carotidien, fémoral et brachial à détecter les changements simultanés de débit cardiaque induits par un PLR ou par une expansion volémique. Le Doppler fémoral a été étudié dans une seule étude au cours du PLR, avec des résultats positifs (183). Concernant le Doppler brachial, des résultats très divergents ont été rapportés, certains positifs (200), d'autres négatifs (198,199). Pour ce qui est du Doppler carotidien, le mieux étudié, les études ayant testé sa capacité à refléter la variation du volume d'éjection systolique ont été positives (208,211), alors que celles concernant sa capacité à suivre les effets du PLR sont contradictoires (156,210).

2. Questions posées

2.1. Hypothèses

Dans le principe, on peut cependant douter de la capacité d'un débit artériel périphérique à changer proportionnellement au débit cardiaque. Plusieurs phénomènes viennent découpler leurs variations.

Tout d'abord, du fait de la grande variabilité de la vasomotricité, les résistances vasculaires sont susceptibles de changer dans des proportions considérables, spontanément ou sous l'effet d'agents vasopresseurs, modifiant d'autant le débit artériel périphérique. Ensuite, les résistances peuvent varier différemment selon les territoires vasculaires sous l'effet de la stimulation sympathique, elle-même activée par l'hypotension artérielle. La préservation de la circulation cérébrale explique que le débit carotidien et le débit cardiaque sont reliés d'une façon différente en cas d'hypo- et de normo tension. Enfin, la relation entre débit cardiaque et débits artériels périphériques est soumise à la qualité de la mesure effectuée en Doppler qui, comme toute technique ultrasonique, est soumise à la qualité du recueil des ultrasons et de l'expérience de l'opérateur.

2.2. Questions posées

En nous appuyant sur l'état des connaissances, nous nous sommes posés les questions suivantes :

1. Les variations de débits carotidien et fémoral mesurées par le Doppler vasculaire reflètent-elles celles du débit cardiaque lors d'un PLR et d'une expansion volémique ?
2. Les changements de débits carotidien et fémoral lors d'un test de PLR permettent-ils de détecter la précharge dépendance ?

3. Patients et méthodes

Trente-trois patients ont été inclus dans l'étude, les patients pouvant être inclus plus d'une fois à différents jours, 51 cas ont été collectés. Les mesures de l'index cardiaque (PiCCO2®, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany), du débit carotidien et fémoral ont été effectuées avant et pendant un test de PLR, et avant et après l'expansion volémique si le PLR était positif. Le débit était calculé via l'intégrale temps-vitesse et via la mesure de la vitesse moyenne.

4. Principaux résultats

Parmi toutes les mesures du Doppler carotidien, deux cas ont été exclus en raison d'une sténose carotidienne et 10 en raison d'une qualité d'image médiocre qui ne permettait pas de tracer de manière fiable le contour du signal. Parmi les 39 cas restants, dans un cas, nous n'avons pas pu évaluer la mesure de la vitesse moyenne.

Parmi tous les cas, deux ont été exclus parce que le site fémoral n'était pas accessible pour effectuer une mesure (obésité), 16 cas ont été exclus en raison d'une échogénicité 2D médiocre qui empêchait de définir avec précision le bord de l'artère fémorale et 19 en raison de la qualité du signal Doppler. Le débit fémoral n'a pu être mesuré que dans seulement 14 cas.

Aucune réponse positive du test de PLR n'a pu être détectée par des modifications de débits carotidien ou fémoral, ni par les pics de vélocité (aire sous la courbe ROC respectivement : $0,58 \pm 0,10$, $0,57 \pm 0,16$, $0,56 \pm 0,09$ et $0,64 \pm 0,10$). Les corrélations entre les modifications simultanées de l'index cardiaque et du débit carotidien, ainsi que de l'index cardiaque et du débit fémoral au cours du PLR et de l'expansion volémique n'étaient pas significatives ($p = 0,41$ et $p = 0,27$, respectivement).

5. Interprétation des principaux résultats

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats. Premièrement, d'un point de vue physiologique, la proportion du débit cardiaque dirigée vers l'artère carotide peut varier en fonction de la régulation du flux sanguin cérébral, ce qui désavantage la corrélation entre le débit carotidien et le débit cardiaque. Deuxièmement, une autre explication pourrait être le manque de fiabilité des mesures en Doppler carotidien et fémoral elles-mêmes. Il existe plusieurs méthodes, avec des résultats discordants. Dans notre étude, les valeurs absolues du débit sanguin carotidien mesurées par la vitesse moyenne correspondaient presque systématiquement à la moitié des valeurs obtenues par l'autre méthode. De plus, l'échogénicité et la qualité du signal ont conduit à des erreurs dans la mesure du diamètre du vaisseau et donc à des erreurs de calcul encore plus grandes des valeurs de débit sanguin. La mesure du débit sanguin fémoral était particulièrement difficile lors du PLR avec des repères anatomiques modifiés notamment chez les patients obèses. La grande

variabilité intra et inter individuelle indique que ces techniques ne conviennent pas à la mesure précise de changements de faible amplitude.

6. Conclusions de cette deuxième étude

Faisant suite à des résultats contradictoires rapportés dans la littérature, notre étude montrait de façon claire que la mesure des débits carotidien et fémoral ne permet pas de détecter les effets du test de PLR de façon fiable. Ces résultats s'expliquent facilement par les phénomènes physiologiques qui découplent les changements de débit cardiaque et de débits artériels périphériques, et sans doute aussi par les limites techniques de fiabilité des mesures en Doppler vasculaire.

RESEARCH

Open Access



Carotid and femoral Doppler do not allow the assessment of passive leg raising effects

Valentina Giroto^{1*}, Jean-Louis Teboul¹, Alexandra Beurton¹, Laura Galarza¹, Thierry Guedj², Christian Richard¹ and Xavier Monnet¹

Abstract

Background: The hemodynamic effects of the passive leg raising (PLR) test must be assessed through a direct measurement of cardiac index (CI). We tested whether changes in Doppler common carotid blood flow (CBF) and common femoral artery blood flow (FBF) could detect a positive PLR test (increase in CI $\geq 10\%$). We also tested whether CBF and FBF changes could track simultaneous changes in CI during PLR and volume expansion. In 51 cases, we measured CI (PiCCO2), CBF and FBF before and during a PLR test (one performed for CBF and another for FBF measurements) and before and after volume expansion, which was performed if PLR was positive.

Results: Due to poor echogenicity or insufficient Doppler signal quality, CBF could be measured in 39 cases and FBF in only 14 cases. A positive PLR response could not be detected by changes in CBF, FBF, carotid nor by femoral peak systolic velocities (areas under the receiver operating characteristic curves: 0.58 ± 0.10 , 0.57 ± 0.16 , 0.56 ± 0.09 and 0.64 ± 0.10 , respectively, all not different from 0.50). The correlations between simultaneous changes in CI and CBF and in CI and FBF during PLR and volume expansion were not significant ($p = 0.41$ and $p = 0.27$, respectively).

Conclusion: Doppler measurements of CBF and of FBF, as well as measurements of their peak velocities, are not reliable to assess cardiac output and its changes.

Keywords: Volume expansion, Fluid responsiveness, Hemodynamic monitoring, Cardiac output

Background

Since it has been demonstrated that fluid overload can be deleterious in patients with acute respiratory distress syndrome [1] and severe sepsis [2], it is of paramount importance to avoid excessive fluid administration in such cases. The decision to give fluids must be guided by a reliable prediction of fluid responsiveness as only 50% of patients respond to fluid administration by increasing cardiac output [3]. In order to predict the response of cardiac output to fluid infusion, the passive leg raising (PLR) test has been validated. It consists in lifting the legs passively at 45° and moving the trunk down horizontally,

starting from a semi-recumbent position. By transferring a consistent amount of venous blood from the legs and the splanchnic compartment toward the intrathoracic compartment, it increases the mean systemic pressure [4], the cardiac preload and consequently cardiac output in the case of preload responsiveness of both ventricles [5]. However, it must be coupled with a direct and real-time measurement of cardiac output, which is often invasive [6–8].

The Doppler measurement of blood flow and its velocity in the carotid as well as in the femoral arteries may be interesting for estimating the changes in cardiac output during a PLR test, since changes in arterial blood flow and in cardiac output might be proportional. Nevertheless, contradictory results have been published regarding this issue [9–14].

*Correspondence: giroto.valentina@gmail.com

¹ Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Inserm UMR_999, Université Paris-Sud, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France
Full list of author information is available at the end of the article

Our study had two aims. The first was to test whether changes in carotid and femoral Doppler measurements were able to detect a positive PLR test. The second was to investigate the ability of carotid and femoral Doppler measurements to track the changes in cardiac index, during PLR and fluid administration.

Methods

Patients

Before starting the study, we obtained the agreement of our institutional review board (*Comité pour la protection des personnes Ile-de-France VI*, ref # 2016-A00959-42). All patients or their relatives accepted to participate in the study. It took place at a 25-bed medical intensive care unit of a university hospital between June and November 2016.

Patients were included in the study if they met the following criteria:

- Age \geq 18 years.
- A PiCCO2 device (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) already in place for clinical purposes.
- Decision to perform a PLR test made by the attending physicians.

Patients were excluded if the PLR maneuver was contraindicated (intracranial hypertension), if PLR was supposed to be unreliable (venous compression stocking and intraabdominal hypertension) or if it was impossible to perform vascular Doppler measurements.

Hemodynamic measurements

All patients were equipped with a jugular or subclavian venous catheter and a thermistor-tipped femoral arterial catheter (PV2024, Pulsion Medical Systems). Hemodynamic variables were recorded continuously by using a data acquisition software (HEM 4.2, Notocord, Croissy-sur-Seine, France). Cardiac Index was recorded by the PiCCO Win 4.0 software (Pulsion Medical Systems). For all thermodilution measurements, the results obtained from three consecutive saline boluses were averaged [15, 16].

Doppler measurements

One investigator (VG) performed all ultrasound measurements. Images were analyzed and measurements were performed offline by two investigators (VG and TG). Ultrasound examination was performed with a CX50 (Philips Healthcare, Eindhoven, The Netherlands) by using a 12–5 MHz flat linear probe.

At each step of the protocol, we obtained images of the common carotid artery. First, a long-axis view of

the carotid artery was obtained approximately 1–2 cm before its bifurcation. We assessed pulsed wave Doppler, the sampling volume being positioned in the middle of the lumen with caliper parallel to blood flow (Fig. 1). Time average mean velocity (TAMEAN) and peak systolic velocity (PSV) were automatically estimated by the echograph software. Velocity-time integral (VTI) was measured by manually tracing the flow envelope for each image (Fig. 1). We kept an insonation angle of 60° between Doppler beam and sample. In longitudinal view, the maximal diameter was measured from intima to intima with an angle of 90° to the vessel.

To determine carotid blood flow, we used two different methods, one based on VTI (cm) and the other on TAMEAN (cm/s):

- Carotid blood flow (mL/min) = TAMEAN \times $\pi r^2 \times 60$.
- Carotid blood flow (mL/min) = VTI \times $\pi r^2 \times$ Heart rate (beats/min).

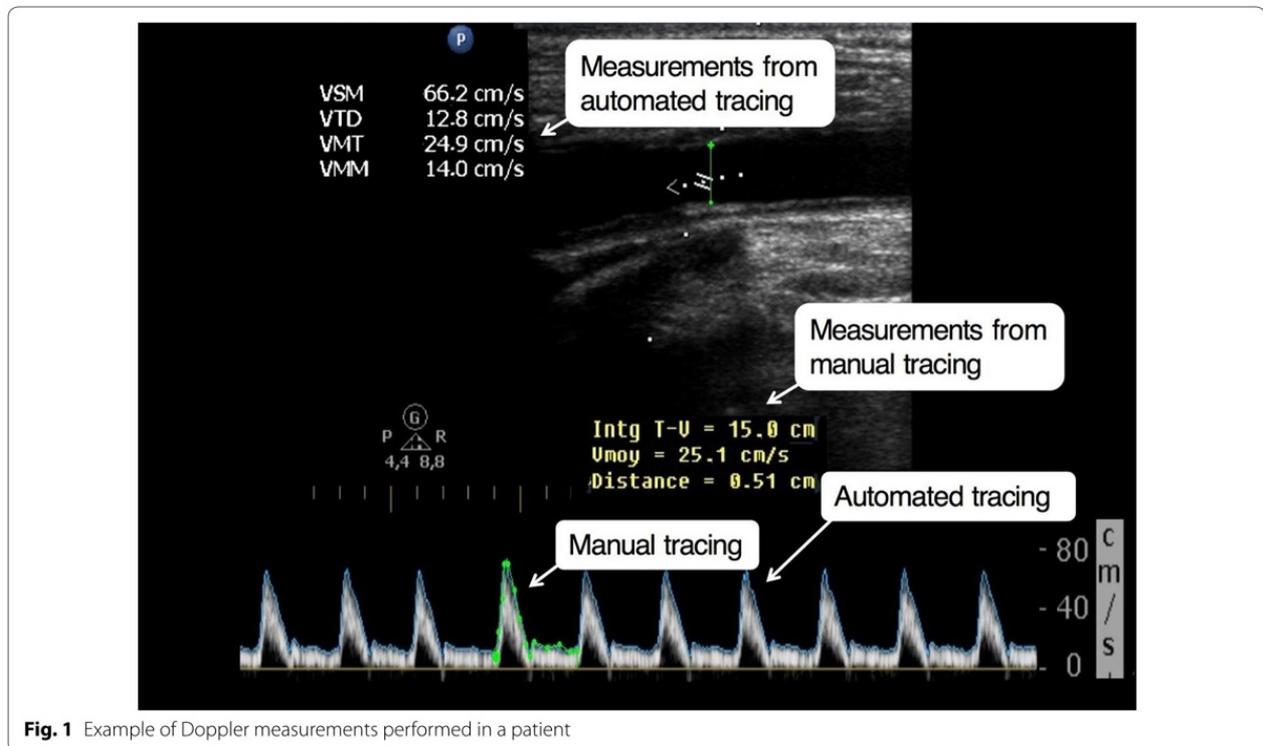
where “ r ” (in cm) represents the radius of the vessel that was assumed to be circular.

In addition, we measured TAMEAN with both narrow and large sampling windows within the arterial lumen, in order to compare two different ways of calculating carotid blood flow.

Measurements were also performed at the level of the common femoral artery before the bifurcation into superficial femoral artery and deep femoral artery. Blood flow, peak systolic velocity and diameter were measured with the same method and formulas as described before. Nevertheless, at this level, the only method that was used to measure femoral blood flow was the one based on VTI. Indeed, the contour of the femoral velocity that was automatically traced by the device for measuring time average mean velocity included both positive and negative values of femoral velocities, eventually providing very low values of TAMEAN. We decided to trace the contour manually, including only the positive values in the measurement of VTI.

Study design

At baseline, a first set of transpulmonary thermodilution and Doppler measurements were recorded (Additional file 1: Figure S1). Two PLR tests (“PLR1” and “PLR2”) were then consecutively performed because it was not feasible to simultaneously record carotid and femoral Doppler indices during the same PLR test. The PLR position was maintained until the maximal value of pulse contour analysis-derived cardiac index was reached, what always occurs within 1 min [5]. Between the two PLR tests, we waited for approximately 5 min to obtain



stable hemodynamic baseline values. Each PLR test was performed as previously described [6]. At its maximum effect, a second set of hemodynamic and Doppler measurements was performed (Additional file 1: Figure S1). The effects of PLR on cardiac output were measured by pulse contour analysis and not by transpulmonary thermodilution because these effects must be assessed by a real-time monitoring technique [6]. In practice, we observed the continuously changing value of pulse contour analysis-derived cardiac index while performing the Doppler measurements. As soon as the cardiac index value started to decrease, we considered that it had reached its maximum. At this precise time, we froze the image of the echograph and performed the Doppler measurements on the values displayed during the previous seconds. If pulse contour analysis-derived cardiac index increased $\geq 10\%$ during the PLR tests, compared to the baseline value, the patient was regarded as responder to the tests [8]. In total, the two PLR tests were performed within 15 min.

After the second PLR, another transpulmonary thermodilution was performed. Then, according to the decision of the clinicians in charge, only responders to the first PLR test were given 500 mL of normal saline over 10 min. All echographic and hemodynamic variables were then recorded at the end of fluid infusion, including transpulmonary thermodilution (Additional file 1: Figure

S1). Catecholamines dosages and ventilation settings were kept constant during the study period.

Data analysis

All data were normally distributed (Kolmogorov–Smirnov test for normality). Data are expressed as mean \pm standard deviation (SD) or number and frequency (n , %). Comparison between time points of the study was performed using paired Student's t tests. Comparison between PLR responders and non-responders was performed using two-tailed Student's t tests. Pearson correlation coefficient was calculated to compare carotid/femoral blood flow and cardiac index as well as their relative changes following PLR and fluid infusion. A receiving operating characteristics (ROC) curve was constructed to evaluate the ability of the PLR-induced changes in carotid and femoral blood flows and velocities to detect responsiveness to PLR. The inter- and intraindividual variability of carotid Doppler measurements were also calculated. Considering a α -risk of 20% and a β -risk of 10%, to evidence an increase in 20% of carotid and femoral blood flows during PLR [9, 10], we planned to include 50 cases in the study. Statistical significance was defined by a p value < 0.05 . The statistical analysis was performed using MedCalc 11.6.0 software (MedCalc, Mariakerke, Belgium).

Results

Patient characteristics

Thirty-three patients were included in the study. Patients could be included more than once at different days, so that we collected 51 cases in total, which were considered as individual cases (Fig. 2). Their characteristics are summarized in Table 1.

At the time of inclusion, in 48 (94%) cases, patients were intubated and ventilated in the volume-controlled mode. Patients received catecholamines in 46 (90%) cases (nor-epinephrine alone in 41 cases, dobutamine and norepinephrine in three cases, dobutamine alone in two cases).

Feasibility of carotid and femoral Doppler examination

Among all carotid Doppler measurements, two cases were excluded because of carotid stenosis and 10 because of poor image quality that prevented to reliably trace the contour of the signal (Fig. 2). Among the remaining 39 cases, in one case we could not assess carotid blood flow by TAMEAN (Fig. 2).

Among all cases, two were excluded because the femoral site was not accessible for performing Doppler measurement (obesity), 16 cases were excluded because

Table 1 Baseline patient characteristics

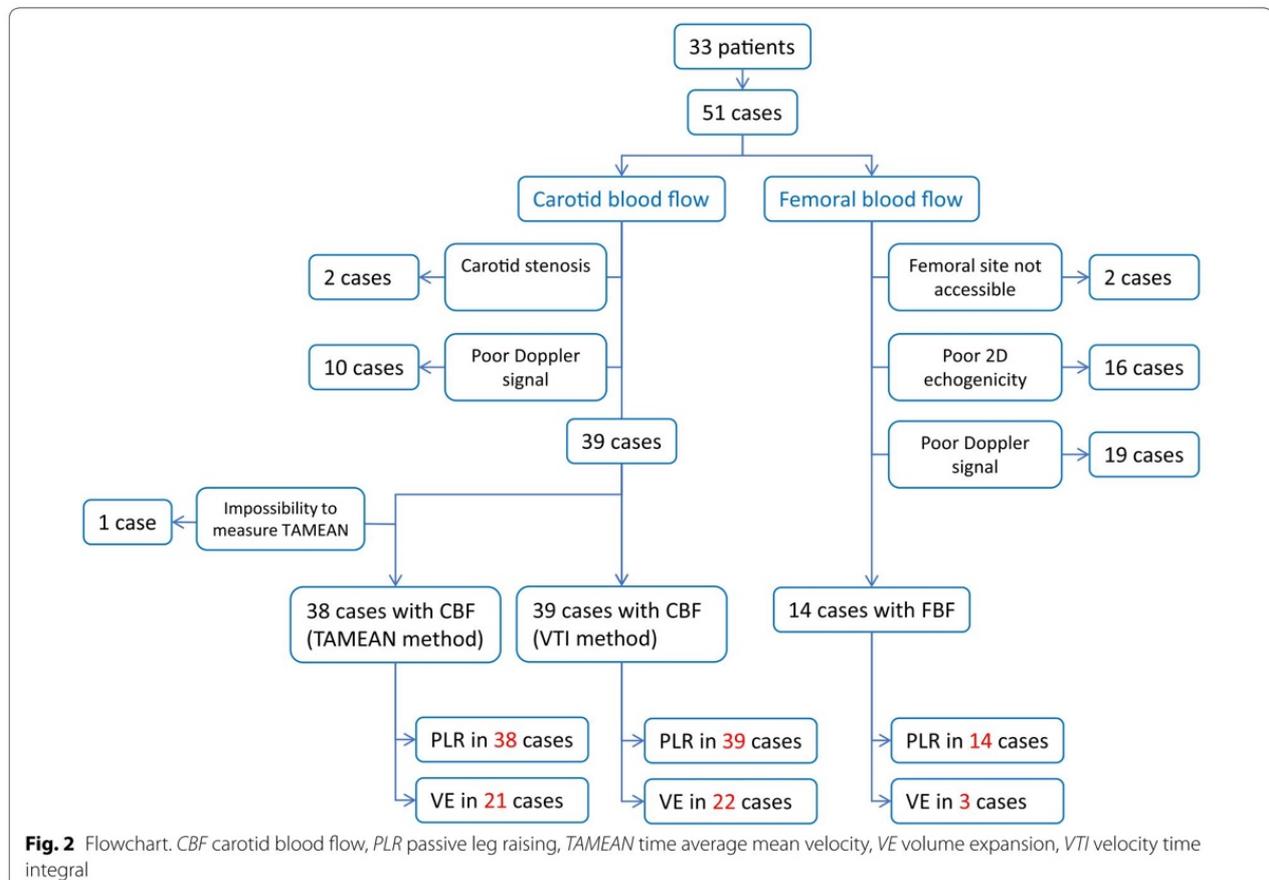
Gender (male)	22 (67%)
Age (years)	67 ± 14
Weight (kg)	68 ± 12
Height (cm)	165 ± 9
SAPS II	62 ± 19
Diagnostic	
Septic shock	16 (49%)
Cardiogenic shock	7 (21%)
ARDS	6 (18%)
Coma	2 (6%)
Pancreatitis	1 (3%)
Acute renal failure	1 (3%)
LVEF < 50%	8 (24%)

N = 33

Data are presented as mean ± standard deviation or number (percentage)

SAPS II simplified acute physiology score, ARDS acute respiratory distress syndrome, LVEF left ventricular ejection fraction

of a poor 2D echogenicity that prevented to precisely define the intima edge of the femoral artery and 19 cases because of poor quality of the Doppler signal (Fig. 2).



An increase in cardiac index $\geq 10\%$ during the first PLR predicted fluid responsiveness with a positive predictive value of 93%. The specificity, sensitivity and negative predictive of PLR as a predictor of the response to fluid infusion value could not be calculated since we performed fluid infusion only in patients with a positive PLR test. An increase in cardiac index $\geq 10\%$ during the second PLR predicted fluid responsiveness with the same positive predictive value because both PLR tests exerted similar effects on cardiac index.

The results of ROC curves analysis are presented in Additional file 1: Table S1 and Fig. 3. Neither the changes in carotid blood flow measured with the VTI method nor the carotid blood flow measured the TAMEAN method or the carotid PSV could detect a positive response to the PLR1 test. Neither the changes in femoral blood flow measured with the VTI method nor the femoral PSV could detect a positive response to the PLR2 test (Additional file 1: Table S1, Fig. 3). Results were not different when the analysis was performed with only the first case measured in each of the patients who had been included several times in the study (data not shown).

Relationship between cardiac index and carotid Doppler measurements in absolute values and relative changes

Absolute values of carotid blood flow and of PSV as well as the ratio of carotid blood flow over cardiac index during each study step are reported in Table 2.

For TAMEAN, the inter-individual variability was $8.9 \pm 8.7\%$ and the intraindividual variability was $12.7 \pm 12.2\%$. For PSV, the inter-individual variability was $5.0 \pm 4.1\%$ and the intraindividual variability was $2.2 \pm 1.7\%$. No difference was found between values of carotid blood flow calculated from TAMEAN sampled in large and narrow sampling windows ($p=0.28$).

Considering all measurements at different study steps (Fig. 2), only weak correlations were found between absolute values of cardiac index and absolute values of carotid blood flow calculated from TAMEAN ($n=135$; $r=0.54$, $p<0.01$) (Additional file 1: Figure S2) and absolute values of carotid PSV ($n=139$; $r=0.26$, $p<0.01$). Absolute values of carotid blood flow calculated with TAMEAN were almost systematically lower than the corresponding values calculated with VTI (data not shown).

Considering all changes observed during the first PLR test ($n=38$) and fluid infusion ($n=21$) (Fig. 2), we found no correlation between changes in cardiac index and changes in carotid blood flow calculated from TAMEAN ($n=59$; $r=0.07$, $p=0.61$) and between changes in cardiac index and changes in carotid blood flow calculated from VTI ($n=61$; $r=0.11$, $p=0.41$). The ability of changes in carotid blood flow calculated from VTI and TAMEAN to detect changes in cardiac index are illustrated by 4-box tables in Additional file 1: Table S2. Results were not different when the analysis was performed with only the first case measured in each of the patients who had been included several times in the study (data not shown).

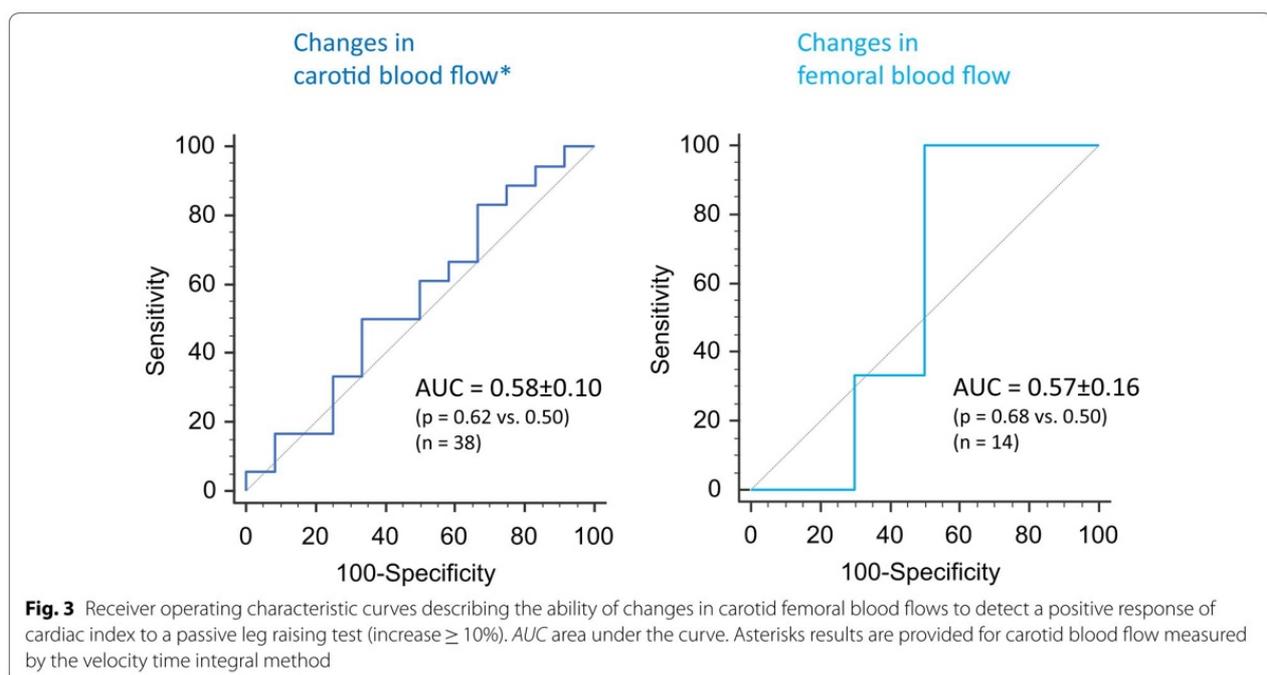


Table 2 Hemodynamic and Doppler measurements

	Baseline 1	PLR1	Baseline 2	PLR2	Baseline 3	After fluid infusion
Heart rate (beats/min)						
PLR responders (<i>n</i> = 27)	91 ± 19	92 ± 22	89 ± 17	93 ± 17	92 ± 15	93 ± 15
PLR non-responders (<i>n</i> = 24)	91 ± 18	91 ± 17	87 ± 14	92 ± 14	89 ± 19	–
Systolic arterial pressure (mmHg)						
PLR responders (<i>n</i> = 27)	117 ± 26	129 ± 32*	115 ± 25	130 ± 34 [#]	115 ± 32	129 ± 33 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 24)	125 ± 21	130 ± 24*	122 ± 18	127 ± 20 [#]	125 ± 20	–
Diastolic arterial pressure (mmHg)						
PLR responders (<i>n</i> = 27)	57 ± 13	62 ± 11*	52 ± 16	62 ± 11 [#]	57 ± 14	63 ± 18 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 24)	61 ± 9	64 ± 11*	60 ± 7	64 ± 9 [#]	61 ± 10	–
Central venous pressure (mmHg)						
PLR responders (<i>n</i> = 27)	11 ± 4	14 ± 5*	9 ± 4	15 ± 5 [#]	11 ± 4	12 ± 4 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 24)	10 ± 6	14 ± 6*	10 ± 6	13 ± 7 [#]	10 ± 6	–
Cardiac index (L/min/m ²)						
PLR responders (<i>n</i> = 27)	3.11 ± 1.21	3.62 ± 1.29*	2.98 ± 1.15	3.63 ± 1.27 [#]	2.91 ± 0.91	3.53 ± 1.16 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 24)	3.16 ± 1.07	3.23 ± 1.12	3.14 ± 1.10	3.23 ± 1.24 [#]	3.17 ± 1.13	–
Carotid artery flow (TAMEAN) (mL/min)						
PLR responders (<i>n</i> = 21)	371 ± 138	407 ± 144	–	–	335 ± 118	390 ± 141 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 17)	293 ± 128	344 ± 159	–	–	321 ± 130	–
Carotid artery flow (VTI) (mL/min)						
PLR responders (<i>n</i> = 21)	615 ± 194	674 ± 202	–	–	601 ± 214	690 ± 221 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 17)	593 ± 225	617 ± 218	–	–	577 ± 227	–
Carotid PSV (cm/s)						
PLR responders (<i>n</i> = 22)	88 ± 23	82 ± 21	–	–	81 ± 22	88 ± 22
PLR non-responders (<i>n</i> = 17)	83 ± 30	77 ± 28	–	–	82 ± 23	–
Cardiac index to common carotid artery (TAMEAN) (%)						
PLR responders (<i>n</i> = 21)	13 ± 5	12 ± 4	–	–	12 ± 3	13 ± 5
PLR non-responders (<i>n</i> = 17)	9 ± 2	10 ± 3	–	–	10 ± 3	–
Femoral artery flow (VTI) (mL/min)						
PLR responders (<i>n</i> = 3)	–	–	408 ± 331	404 ± 319	433 ± 400	733 ± 800
PLR non-responders (<i>n</i> = 11)	–	–	368 ± 126	386 ± 127	382 ± 78	–
PSV femoral (cm/s)						
PLR responders (<i>n</i> = 17)	–	–	84 ± 28	111 ± 45 [#]	77 ± 28	86 ± 31 [§]
PLR non-responders (<i>n</i> = 18)	–	–	78 ± 17	89 ± 17	78 ± 20	–

Data are presented as mean ± standard deviation. PLR responders: cases with increase in pulse contour analysis-derived cardiac index ≥ 10% during passive leg raising, PLR non-responders: cases with increase in pulse contour analysis-derived cardiac index < 10% during passive leg raising

TAMEAN time average mean velocity, PSV peak systolic velocity

* *p* < 0.05 versus Baseline 1; [#] *p* < 0.05 versus Baseline 2; [§] *p* < 0.05 versus Baseline 3

Relationship between cardiac index and femoral Doppler measurements in absolute values and relative changes

Considering all measurements at different study steps (*n* = 45, Fig. 2), a weak correlation was found between absolute values of femoral blood flow and cardiac index (*r* = 0.21, *p* = 0.17). Still considering all measurements performed at the femoral level at different study steps (*n* = 118, Fig. 2), a weak correlation was found between absolute values of PSV and cardiac index (*r* = 0.32, *p* < 0.01) (Additional file 1: Figure S3).

Considering all changes observed during the second PLR test and during fluid infusion (*n* = 17, Fig. 2), the correlation coefficient between changes in femoral blood flow and changes in cardiac index was *r* = 0.28 (*p* = 0.27). The ability of changes in carotid blood flow calculated from VTI and TAMEAN to detect changes in cardiac index are illustrated by 4-box tables in Additional file 1: Table S2. Results were not different when the analysis was performed with only the first case measured in each of the patients who had been included several times in the study (data not shown).

Discussion

The main finding of our study is that carotid and femoral blood flow and their peak velocities did not allow the detection of a positive PLR test and that their changes were not correlated with the simultaneous changes in cardiac index.

The previous results regarding the ability of Doppler measurements of peripheral arteries to estimate cardiac output and its changes are very controversial. Marik et al. [9] have demonstrated an excellent ability of changes in carotid blood flow to detect the PLR effects. Nevertheless, the authors used bioimpedance as the reference for measuring cardiac output, while the accuracy of this technique has been seriously questioned [17, 18]. In a study by Préau et al. [10], the variation in femoral artery peak systolic velocity during PLR could reliably predict fluid responsiveness in critically ill patients. Nevertheless, in this study, the carotid blood flow was not investigated and, on the femoral site, only the peak systolic velocity was investigated [10]. Moreover, in this study, the diagnostic threshold that they measured for PLR-induced increases in femoral peak velocity was 8%, while the inter-observer variability of this variable was as large as $8.4 \pm 9.2\%$.

In contrast with these results, other studies in cardiac surgery patients [11, 12] and healthy volunteers [13, 14] showed that the correlation between changes in cardiac output and in common carotid blood flow either was weak or had wide limits of agreement. Our results corroborate these negative studies. Rohring et al. [12] found a strong correlation between absolute values and changes of carotid blood flow and cardiac index. However, limits of agreement in the Bland–Altman analysis ($\pm 20\%$) were so wide that they concluded that carotid Doppler should not replace direct cardiac output monitoring, especially for performing the PLR test [12]. In the study by Peatchy et al. [13], changes in carotid diameter were not measured during PLR. We measured this diameter in our study, but this did not improve the reliability of the estimation of cardiac index by carotid blood flow.

Several reasons may explain these findings. First, regarding the carotid Doppler signal, from a physiological point of view, the proportion of cardiac output that is directed toward the carotid artery may vary depending on cerebral blood flow regulation, impairing the correlation between carotid blood flow and cardiac output and controversial results have been reported regarding this point [19–24]. Second, another explanation may be the lack of reliability of the carotid and femoral Doppler measurements themselves. In the literature, we could not find a gold standard to calculate femoral and carotid blood flows. Many different methods exist [25], and they provide discordant results [26] with numerous sources of

error [27]. In our study, absolute values of carotid blood flow measured by TAMEAN were in accordance with values shown in literature [22], but they were almost systematically half of the values obtained from VTI. Even in patients that had not been excluded from the study, the echogenicity and the quality of the Doppler signal prevented to obtain precise measurements in many cases, especially at the femoral level. This likely led to errors in the measurement of the vessel diameter and hence to even larger miscalculations of blood flow values, as the squared value of arterial diameter is taken into account for measuring them. The measurement of femoral blood flow was impeded by the fact that, at this level, the anatomical landmarks tended to change with PLR. This likely explained the large intra- and inter-variability, indicating that these techniques are not suitable for the precise measurement of changes of small amplitude. Finally, access to the femoral site was difficult in obese patients, such that two of such patients were excluded. Eventually, we obtained a limited number of Doppler measurements for femoral artery. This fact may be enough to conclude that the method is not adapted to current practice in the ICU setting.

Limitations

First of all, we obtained only a limited number of measurements of Doppler variables, what has reduced the power of our analysis. Nevertheless, given the poor results we observed, it is unlikely that including more patients would have led to better results. Regarding femoral measurements, the fact that it was impossible to acquire them in a so large proportion of patients itself indicates that the technique is not appropriate. Second, some patients have been included several times in the study. Nevertheless, the analysis performed with only the first measurement performed in these patients did not show different results from the main analysis. Third, Doppler measurements were performed on one side only, while the opposite one may have provided better results. Fourth, although we took the precaution to exclude it, it is still possible that a mild degree of arterial stenosis may have influenced the relationship between cardiac output and arterial flow. Fifth, Doppler examinations were performed at the bedside in the ICU, while measurements performed in an echographic laboratory could provide more reliable measurements. Nevertheless, our methodology reflects the real-life practice. Finally, fluid infusion was not performed in non-responders, so that we could not assess the specificity and sensitivity of PLR-induced changes in arterial blood flows or velocity to assess fluid responsiveness. Nevertheless, given the poor reliability of Doppler measurements obtained in PLR responders,

it is very likely that they did not perform better in PLR non-responders.

Conclusions

Carotid and femoral blood flows and peak systolic velocities were not reliable to assess the effects of a PLR test. These methods were not reliable to estimate cardiac output and its variations in intensive care patients. Many technical and physiological reasons may explain this lack of reliability.

Additional file

Additional file 1: Table S1. Ability of different Doppler variable to detect a positive passive leg raising test. **Table S2.** Diagnostic ability of changes in carotid and femoral blood flows to detect changes in cardiac index $\geq 10\%$ and $\geq 15\%$. **Figure S1.** Study design. **Figure S2.** Correlation between absolute values of carotid blood flow (measured by TAMEAN) and of cardiac index, $n = 135$ ($n = 38$ before PLR, 38 during passive leg raising (PLR), 38 after PLR and 21 after volume expansion = 135 in total). **Figure S3.** Correlation between absolute values of femoral blood flow and of cardiac index, $n = 45$ ($n = 14$ before PLR, 14 during passive leg raising (PLR), 14 after PLR and 3 after volume expansion = 45 in total).

Abbreviations

AUROC: area under the receiver operating characteristics curve; PLR: passive leg raising; PSV: peak systolic velocity; ROC: receiving operating characteristics; SD: standard deviation; TAMEAN: time average mean velocity; VTI: velocity–time integral.

Authors' contributions

VG collected the data, performed data analysis and drafted the manuscript and approved its final version. J-LT conceived the study, participated to analyzing the data and to writing the manuscript and approved its final version. LG and AB contributed to data recording and approved its final version. TG contributed to data analysis and approved its final version. CR supervised the study and approved its final version. XM conceived the study, supervised data analysis and manuscript writing and coordinated the study. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Inserm UMR_999, Université Paris-Sud, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France. ² Service de Radiologie, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France.

Acknowledgements

None.

Competing interests

Prof. Jean-Louis Teboul and Xavier Monnet are members of the Medical Advisory Board of Pulsion Medical Systems. The other authors declare that they have no competing interests.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Written informed consent was obtained from study participants for participation in this study and for publication of this report and any accompanied images.

Ethics approval and consent to participate

We obtained the agreement of our institutional review board (*Comité pour la protection des personnes Ile-de-France VII* ref # 2016-A00959-42). All patients or their relatives accepted to participate in the study.

Funding

No funding.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 19 October 2017 Accepted: 15 May 2018

Published online: 29 May 2018

References

- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354:2564–75.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344–53.
- Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6:111.
- Guérin L, Teboul JL, Persichini R, et al. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. *Crete Care*. 2015;19:411.
- Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006;34:1402–7.
- Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015;19:18.
- Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42:1935–47.
- Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, et al. Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016;42:1350–9.
- Marik PE, Levitov A, Young A, et al. The use of bioactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest*. 2013;143:364–70.
- Préau S, Saulnier F, Dewavrin F, et al. Passive leg raising is predictive of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with severe sepsis or acute pancreatitis. *Crit Care Med*. 2010;38:819–25.
- Weber U, Glassford NJ, Eastwood GM, et al. A pilot assessment of carotid and brachial artery blood flow estimation using ultrasound Doppler in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:141–8.
- Roehrig C, Govier M, Robinson J, et al. A carotid Doppler flowmetry correlates poorly with thermodilution cardiac output following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:31–8.
- Peachey T, Tang A, Baker EC, et al. The assessment of circulating volume using inferior vena cava collapse index and carotid Doppler velocity time integral in healthy volunteers: a pilot study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24:108.
- Weber U, Glassford NJ, Eastwood GM, et al. A pilot study of the relationship between Doppler-estimated carotid and brachial artery flow and cardiac index. *Anaesthesia*. 2015;70:1140–7.
- Monnet X, Teboul JL. Cardiac output monitoring: throw it out... or keep it? *Crit Care*. 2018;22:35.
- Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;27:15.
- Kupersztych-Hagege E, Teboul JL, Artigas A, et al. Bioactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2013;111:961–6.
- Fagnoul D, Vincent JL, De Backer D. Cardiac output measurements using the bioactance technique in critically ill patients. *Crit Care*. 2012;16:460.

19. Eicke BM, von Schlichting J, Mohr-Ahaly S, et al. Lack of association between carotid artery volume blood flow and cardiac output. *J Ultrasound Med*. 2001;20:1293–8.
20. Gassner M, Killu K, Bauman Z, et al. Feasibility of common carotid artery point of care ultrasound in cardiac output measurements compared to invasive methods. *J Ultrasound*. 2014;18:127–33.
21. Tranmer BJ, Keller TS, Kindt GW, et al. Loss of cerebral regulation during cardiac output variations in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg*. 1992;77:253–9.
22. Yazici B, Erdoğan B, Tugay A. Cerebral blood flow measurements of the extracranial carotid and vertebral arteries with Doppler ultrasonography in healthy adults. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11:195–8.
23. Sato K, Ogoh S, Hirasawa A, et al. The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *J Physiol*. 2015;589:2847–56.
24. Meng L, Hou W, Chui J, et al. Cardiac output and cerebral blood flow: the integrated regulation of brain perfusion in adult humans. *Anesthesiology*. 2015;123:1198–208.
25. Blanco P. Volumetric blood flow measurement using Doppler ultrasound: concerns about the technique. *J Ultrasound*. 2015;18:201–4.
26. Scheel P, Ruge C, Schöning M. Flow velocity and flow volume measurements in the extracranial carotid and vertebral arteries in healthy adults: reference data and the effects of age. *Ultrasound Med Biol*. 2000;26:1261–6.
27. Gill RW. Measurement of blood flow by ultrasound: accuracy and sources of error. *Ultrasound Med Biol*. 1985;11:625–41.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Table S1. Ability of different Doppler variables to detect a positive passive leg raising test.

Variable	AUC	p value vs. 0.50	Threshold	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
Carotid blood flow (VTI method)	0.58 ± 0.10	0.14	22%	90% (68 - 99)%	22 (6 - 48)%	56 (49 - 63)%	67 (29 - 91)%
Carotid blood flow (TAMEAN method)	0.62 ± 0.09	0.21	16%	55% (31 - 77)%	72 (46 - 90)%	69 (49 - 84)%	59 (45 - 72)%
Carotid peak systolic velocity	0.56 ± 0.09	0.53	9%	59% (36 - 79)%	74 (49 - 91)%	72 (53 - 86)%	61 (47 - 73)%
Femoral blood flow (VTI method)	0.57 ± 0.16	0.69	14%	100% (40 - 100)%	50 (21 - 79)%	38 (24 - 53)%	100 -
Femoral peak systolic velocity	0.64 ± 0.10	0.18	6%	71% (44 - 90)%	71 (44 - 89)%	71 (52 - 84)%	71 (52 - 84)%

AUC: area under the receiver operating characteristic curve, VTI: velocity time integral, TAMEAN: time average mean velocity. Values are expressed as mean ± SD or mean (95% confidence interval)

Table S2. Diagnostic ability of changes in carotid and femoral blood flows to detect changes in cardiac index $\geq 10\%$ and $\geq 15\%$.

	Changes in CI $\geq 10\%$	Changes in CI $< 10\%$
Changes in FBF $\geq 67\%$	2	0
Changes in FBF $< 67\%$	4	11

	Changes in CI $\geq 15\%$	Changes in CI $< 15\%$
Changes in FBF $\geq 30\%$	3	3
Changes in FBF $< 30\%$	1	10

	Changes in CI $\geq 10\%$	Changes in CI $< 10\%$
Changes in CBF (VTI method) $\geq -8\%$	34	12
Changes in CBF (VTI method) $< -8\%$	6	8

	Changes in CI $\geq 15\%$	Changes in CI $< 15\%$
Changes in CBF (VTI method) $\geq 25\%$	13	6
Changes in CBF (VTI method) $< 25\%$	19	22

	Changes in CI $\geq 10\%$	Changes in CI $< 10\%$
Changes in CBF (TAMEAN method) $\geq -3\%$	30	6
Changes in CBF (TAMEAN method) $< -3\%$	7	6

	Changes in CI $\geq 15\%$	Changes in CI $< 15\%$
Changes in CBF (TAMEAN method) $\geq -3\%$	26	17
Changes in CBF (TAMEAN method) $< -3\%$	6	10

CBF: carotid blood flow, CI: cardiac index, VTI: velocity time integral, TAMEAN: time average mean velocity.

The thresholds provided for changes in blood flows are the one providing the best Youden index.

These analyses took into account all changes observed during the study (during the passive leg raising test and during the volume expansion when it was performed).

Figure S1

Study design

CI: cardiac index, PLR: passive leg raising, TPTD: transpulmonary thermodilution

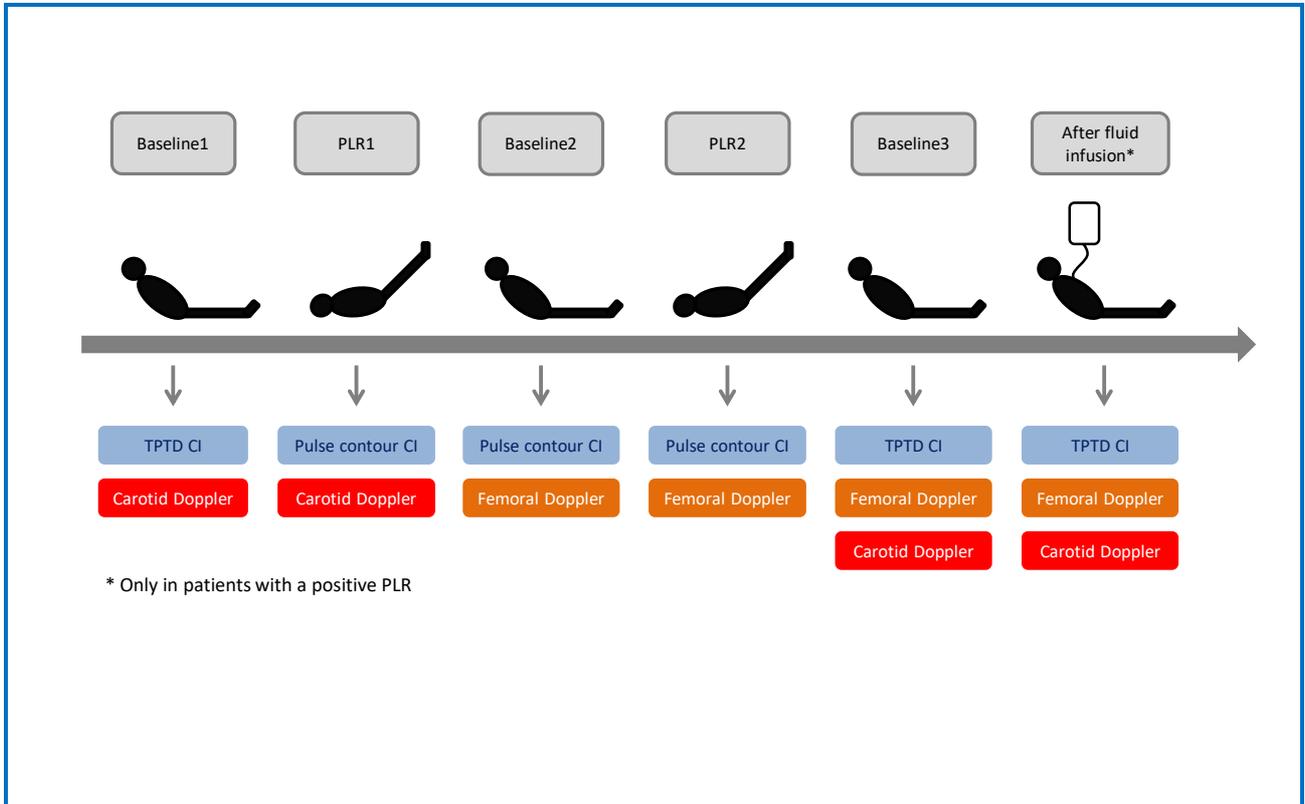


Figure S2

Correlation between absolute values of carotid blood flow (measured by TAMEAN) and of cardiac index, n=135 (n=38 before PLR, 38 during passive leg raising (PLR), 38 after PLR and 21 after volume expansion = 135 in total).

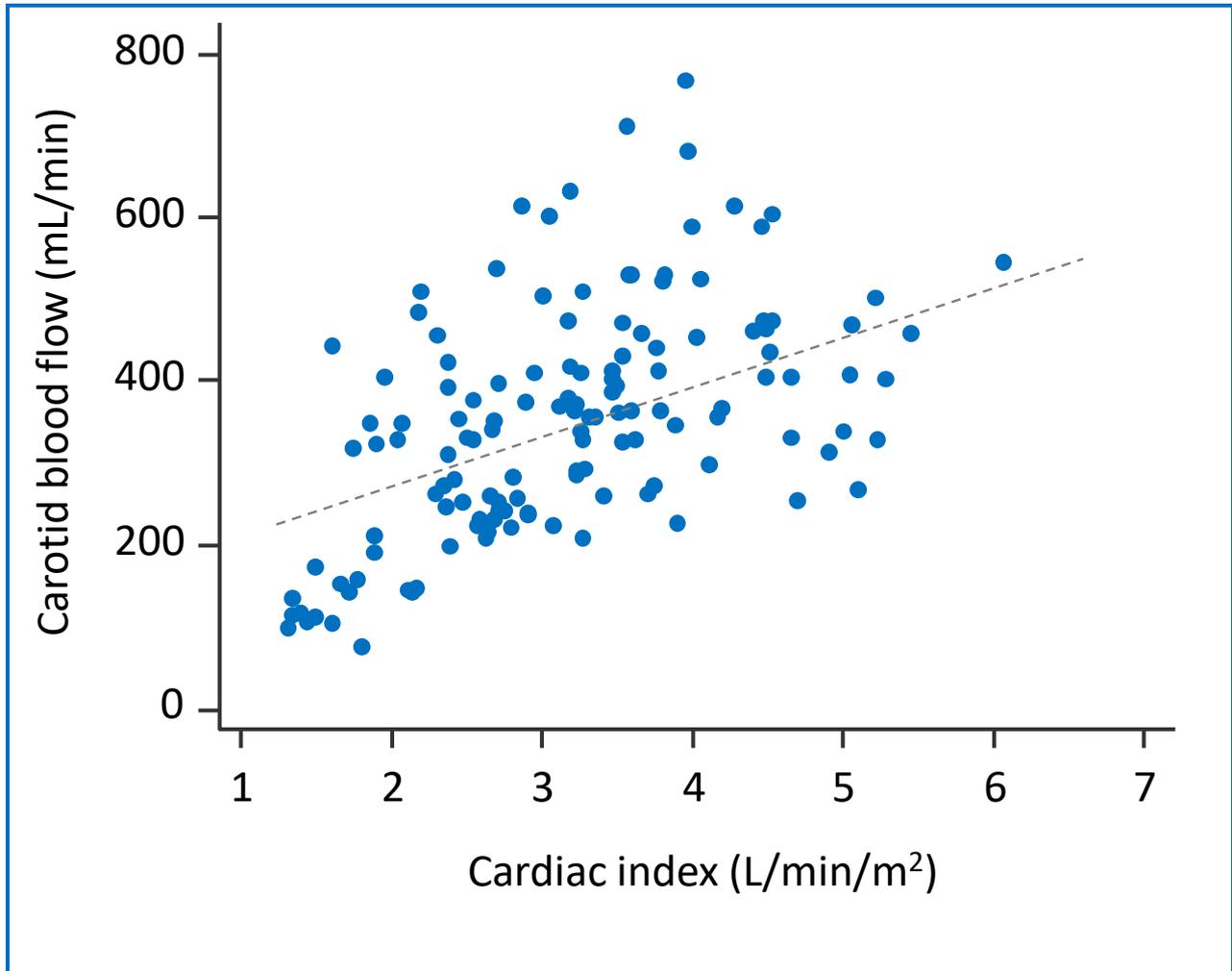
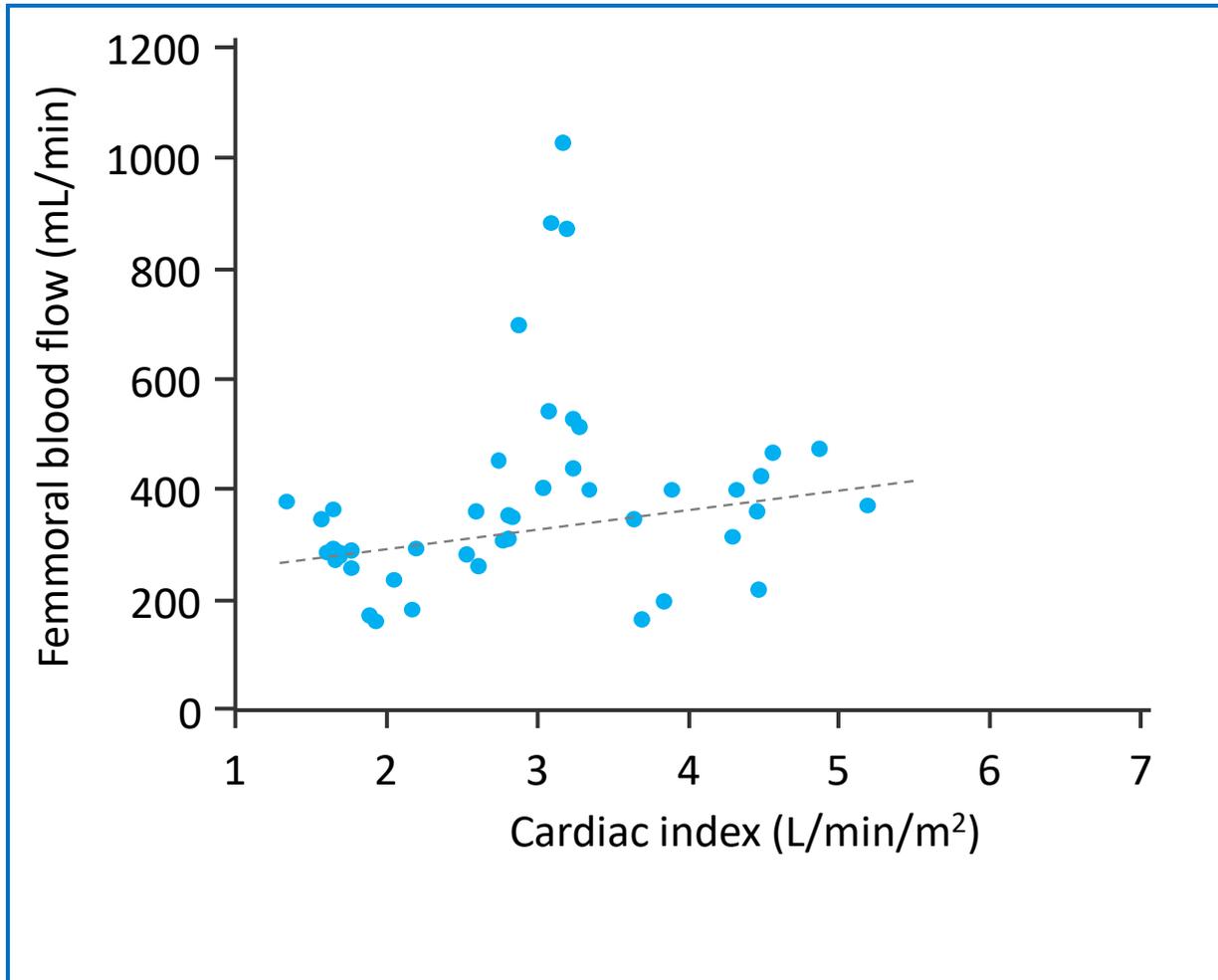


Figure S3

Correlation between absolute values of femoral blood flow and of cardiac index, n=45 (n=14 before PLR, 14 during passive leg raising (PLR), 14 after PLR and 3 after volume expansion = 45 in total)



Etude 3 Mesure des effets du test de *passive leg raising* grâce à l'indice de perfusion pléthysmographique

Cette étude a fait l'objet de la publication intitulée :

The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen signal in critically ill patients.

Publiée dans : **Critical Care** (PMID: 30658663),

Par : **Alexandra Beurton, Jean-Louis Teboul, Francesco Gavelli, Filipe André Gonzalez, Valentina Giroto, Laura Galarza, Nadia Anguel, Christian Richard, Xavier Monnet.**

1. Introduction

1.1. L'indice de perfusion : définition

L'IP est dérivé du signal de pléthysmographie de l'oxymètre de pouls, qui est lui-même obtenu à partir de la quantité de lumière infrarouge (940 nanomètres) transmise à travers le lit vasculaire du site sélectionné. Le signal pléthysmographique a deux composantes. La composante pulsatile reflète les modifications du volume sanguin du doigt au cours d'un cycle cardiaque (214,215), tandis que la composante non-pulsatile est liée à la lumière absorbée par les autres tissus, comme le tissu conjonctif, l'os, le sang veineux et capillaire (216,217) (**Figure 11**).

Certains appareils pléthysmographiques comme le Radical-7 (Masimo Corp., Irvine, Californie, Etats-Unis) calculent l'IP automatiquement (184,185,216–218).

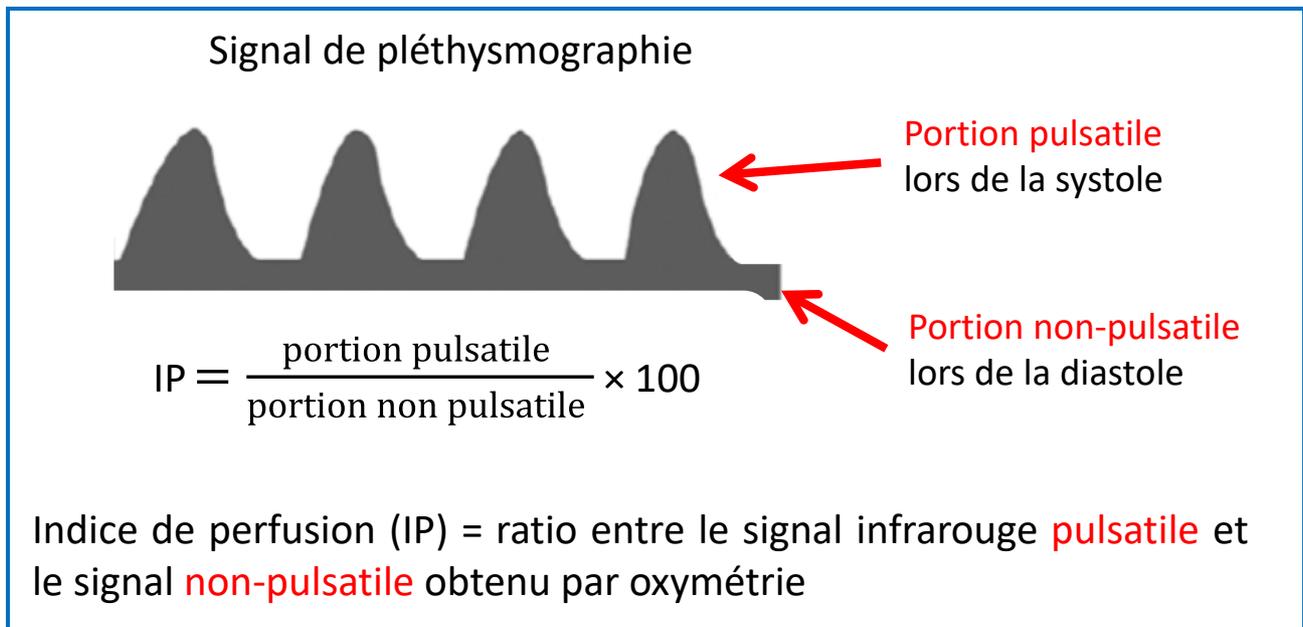


Figure 11 : Analyse du signal de pléthysmographie en deux portions, pulsatile et non-pulsatile dont le ratio définit l'indice de perfusion (IP).

1.2. Normes et déterminants

Les valeurs normales varient avec l'âge. Chez les nouveau-nés à terme, l'IP médian est de 1,7% (interquartile 25-75%: 1,2-2,5), chez les adultes, il varie de 0,3 à 10% (218,219). L'extrémité d'un doigt est le site standard. Le pied (parfois l'orteil) est souvent utilisé en néonatalogie ou lors de chirurgie.

L'IP a deux déterminants principaux : le tonus vasomoteur, qui détermine le volume de sang sur lequel la pléthysmographie est appliquée, et le débit cardiaque, parce qu'il est lié à la portion pulsatile du signal. Ainsi, de nombreuses études ont montré que l'IP est influencé par plusieurs facteurs, notamment le type et l'étiologie du choc, la température périphérique, le site de mesure, l'utilisation d'agents vaso-actifs et le débit cardiaque (185,215,218,220–222).

1.3. Stratification des patients de soins intensifs selon leur gravité

L'IP a été largement utilisé en néonatalogie. Dans une étude prospective réalisée chez des nouveau-nés pour évaluer la relation entre la gravité de la maladie et l'IP (223), les valeurs de l'IP tout comme celles de la saturation pulsée en oxygène étaient sensiblement plus basses chez les nouveau-nés classés en sévérité élevée par rapport aux moins sévères (223). Les auteurs ont conclu qu'une valeur d'IP basse était un prédicteur précis de la gravité de la maladie, ceci étant probablement expliqué par la vasoconstriction cutanée.

Plus récemment, Sivaprasath *et al.* ont évalué l'utilité de l'IP périphérique pour la prédiction du choc chez les enfants âgés de 1 mois à 12 ans admis en unité de soins intensifs pédiatriques (221). Une réduction de 57% de la valeur de l'IP par rapport à la valeur initiale permettait de prédire un état de choc (221). Cette étude corrobore d'autres études néonatales indiquant qu'un IP bas est un facteur prédictif de la gravité de la maladie (224).

Chez les patients adultes les plus graves en soins intensifs, l'IP était significativement plus faible chez les patients présentant une altération périphérique de la perfusion (0,7 vs. 2,3% $p < 0,01$) (225). He *et al.* ont montré que l'IP était altéré chez les patients en choc septique par rapport aux sujets témoins (226) et était significativement plus faible chez les non-survivants que chez les autres patients (226). Une valeur seuil d'IP inférieure à 0,2% prédisait même la mortalité (226).

L'ensemble de ces données s'explique facilement si on considère que l'IP est le reflet à la fois de la vasoconstriction cutanée et du débit cardiaque, qui sont respectivement plus forte et plus faible chez les patients de soins intensifs les plus sévères.

1.4. *Pleth variability index*

Se fondant sur l'hypothèse que l'IP est proportionnel au volume d'éjection systolique, le *pleth variability index* (PVI) a été développé pour quantifier sa variabilité sous ventilation mécanique et, ce faisant, estimer VVE de façon non-invasive. L'appareil Radical 7 permet une mesure automatique de PVI sur un intervalle de plusieurs cycles respiratoires complets $((IP_{\text{maximal}} - IP_{\text{minimal}}) / IP_{\text{maximal}}) \times 100$.

Plusieurs essais ont évalué la capacité de PVI à prédire la réponse à l'expansion volémique chez des patients ventilés (220,227–232) avec des résultats parfois peu convaincants, notamment à cause du faible nombre de patients inclus (220,228,231,232). Une meilleure fiabilité chez les patients sous ventilation mécanique sans arythmie, chirurgie cardiaque, insuffisance ventriculaire droite ou HIA a été décrite (233). Broch *et al.* ont rapporté que PVI prédisait avec fiabilité la réponse à l'expansion volémique si l'IP était élevé $>4\%$ (234). Des résultats contradictoires, notamment lors de transplantation rénale (230) ou de chirurgie cardiaque ont cependant été rapportés (235).

Sur cette base, quatre revues systématiques ont été effectuées (103,236–238). Elles rapportent des aires sous la courbe ROC de 0,88 (intervalle de confiance à 95% : 0,84-0,91) à 0,82 (intervalle de confiance 95% : 0,79-0,85) (236,238). Le seuil de positivité était très variable parmi les études, allant de 7 à 20% (236,238).

A la lumière de ces études, PVI semble être un outil modérément fiable pour prédire la réponse à l'expansion volémique. Un des facteurs limitant sa fiabilité est notamment celui de la mauvaise

qualité du signal, notamment chez les patients de réanimation sous vasopresseurs. L'étude de Monnet *et al.* a rapporté l'exclusion de sept patients faute de signal (232).

1.5. IP pour monitorer les effets des changements de la volémie sur le débit cardiaque

Chez le nouveau-né, certaines études ont suggéré que les modifications de l'IP reflétaient les modifications de débit cardiaque (214,215) ou de l'amplitude de la pression artérielle (239). Chez l'adulte sain, l'IP a montré détecter de façon assez fiable les effets d'une hypovolémie centrale (184). Des volontaires sains ont été soumis à des réductions progressives du volume sanguin central en induisant progressivement une pression négative autour des membres inférieurs (184). Le volume d'éjection systolique a diminué avec l'augmentation de la pression négative appliquée, alors que l'IP est resté faible pendant le reste du protocole (184). Les auteurs concluaient que les modifications de l'IP se produisaient plus précocement que celles du gradient de température et reflétaient l'état du tonus vasomoteur périphérique induit par l'hypovolémie (184).

Desgranges *et al.* ont montré que les modifications de l'IP mesurées au front permettaient de détecter les modifications de l'index cardiaque induites cette fois-ci par une expansion volémique après une induction anesthésique (220). L'IP mesuré au front était significativement plus faible chez les répondeurs que chez les non-répondeurs au remplissage vasculaire. Une valeur seuil des changements de l'IP $>1,4\%$ permettait de détecter la réponse à l'expansion volémique avec une aire sous la courbe ROC de $0,85 \pm 0,08$ (220). Les valeurs seuils de l'IP mesurées à l'oreille ou au doigt étaient très différentes, sans que ces différences entre les sites de mesure ne soient clairement expliquées.

Cependant, des résultats discordants ont été rapportés (227,228). Cannesson *et al.* ont étudié 25 patients après induction anesthésique lors d'une expansion volémique (228). L'IP n'était pas significativement plus faible chez les répondeurs que chez les non-répondeurs à l'expansion volémique et la détection de la réponse à l'expansion volémique était médiocre (aire sous la courbe ROC à 0,44) (228).

1.6. IP comme outil d'évaluation des effets du test de PLR

Peu d'études ont évalué la fiabilité de l'IP pour mesurer les modifications de débit cardiaque lors de manœuvres posturales. Dans une étude de Cannesson *et al.*, l'IP était mesuré au doigt initialement en position allongée, puis tête relevée à 30° , puis en position de Trendelenburg (239).

L'IP augmentait progressivement à chacune des étapes. Les valeurs d'IP faibles <0,2% étaient exclues de l'analyse (239).

Broch *et al.*, chez des patients de chirurgie cardiaque, n'ont pas trouvé de changement significatif de l'IP lors du test de PLR (234). Cependant, le test de PLR était réalisé en partant de la position allongée, ce qui peut minimiser ses effets.

Demirci *et al.* ont testé les changements non pas d'IP mais de PVI lors du test de PLR et lors d'une manœuvre de Trendelenburg chez des volontaires sains (240). PVI diminuait de 4% lors du PLR et lors de la manœuvre de Trendelenburg (240). Cependant, dans cette étude, seuls les changements de la pression artérielle, et pas du débit cardiaque étaient monitorés, ce qui limite considérablement sa portée.(240). De plus, la méthode du PLR employée n'est pas celle préconisée (143). Des résultats similaires ont été retrouvés (234,241).

Ces études ne permettent pas de déterminer si l'IP et le PVI permettent ou non de tester les effets d'un PLR sur le débit cardiaque et de prédire la réponse à l'expansion volémique. Tout d'abord, lorsqu'il a été réalisé, le test de PLR partait de la position allongée et non semi-assise. Dans une des études, seuls les effets sur la pression artérielle du PLR étaient mesurés (240). Enfin, la qualité et la précision du signal n'ont pas été mentionnées, en particulier chez les patients en arythmie cardiaque.

2. Questions posées

Au terme de cette analyse de la littérature, il nous semblait que deux questions restaient en suspens :

1. Les changements de l'IP détectent-ils les changements du débit cardiaque lors d'un test de PLR de façon fiable ?
2. Les changements de PVI détectent-ils les changements du débit cardiaque lors d'un test de PLR de façon fiable ?
3. La qualité du signal de pléthysmographie influence-t-elle cette détection ?

3. Patients et méthodes

Chez 72 patients présentant une insuffisance circulatoire aiguë, nous avons mesuré l'IP (Radical-7, Masimo Corp., Irvine, CA, USA) et l'index cardiaque (PiCCO2®, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) avant et pendant un test de PLR et, si elle était décidée, avant et après une expansion volémique.

4. Principaux résultats

Chez 34 patients avec un test de PLR positif, défini par une augmentation de l'index cardiaque \geq à 10%, l'index cardiaque et l'IP ont augmenté significativement (**Figure 12**). Chez les 38 patients chez qui le PLR était négatif, l'IP n'a pas changé de manière significative (**Figure 13**). Chez 26 patients répondeurs au PLR chez lesquels une expansion volémique a été réalisée, l'index cardiaque et l'IP ont augmenté significativement (**Figure 12**). La corrélation entre les modifications de l'IP et de l'index cardiaque était significative ($r = 0,64$, $p < 0,001$). Au cours du PLR, si l'IP augmentait de plus de 9%, une réponse positive d'index cardiaque ($\geq 10\%$) était diagnostiquée avec une sensibilité et une spécificité correctes. La valeur diagnostique ne dépendait pas de l'amplitude de l'IP. Six patients avaient dû être exclus devant l'absence de signal ($n=3$) ou à cause d'un signal très instable ($n=3$) (**Figure 14**), dont deux présentant une fibrillation atriale (**Figure 15**).

Concernant le PVI, il diminuait significativement chez les patients avec un PLR positif et ne changeait pas chez les autres. La corrélation entre PVI et l'index cardiaque pour toutes les interventions était non significative ($r = -0,12$ ($p < 0,77$)).

5. Interprétation des principaux résultats

Nos résultats montrent que les changements de l'IP permettent de détecter les changements d'index cardiaque lors d'un test de PLR, même si ce n'est pas de façon absolument parfaite. Un nombre non négligeable de patients devaient être exclus pour un signal absent ou de mauvaise qualité. On pouvait penser intuitivement que les faibles valeurs d'IP, dont l'amplitude était très variable au départ, se rencontraient chez les patients présentant la vasoconstriction la plus forte. Néanmoins, la valeur de l'IP n'était pas corrélée à la dose de noradrénaline et la valeur de l'IP au

départ n'était pas différente entre les patients avec les doses les plus élevées et les plus faibles de noradrénaline.

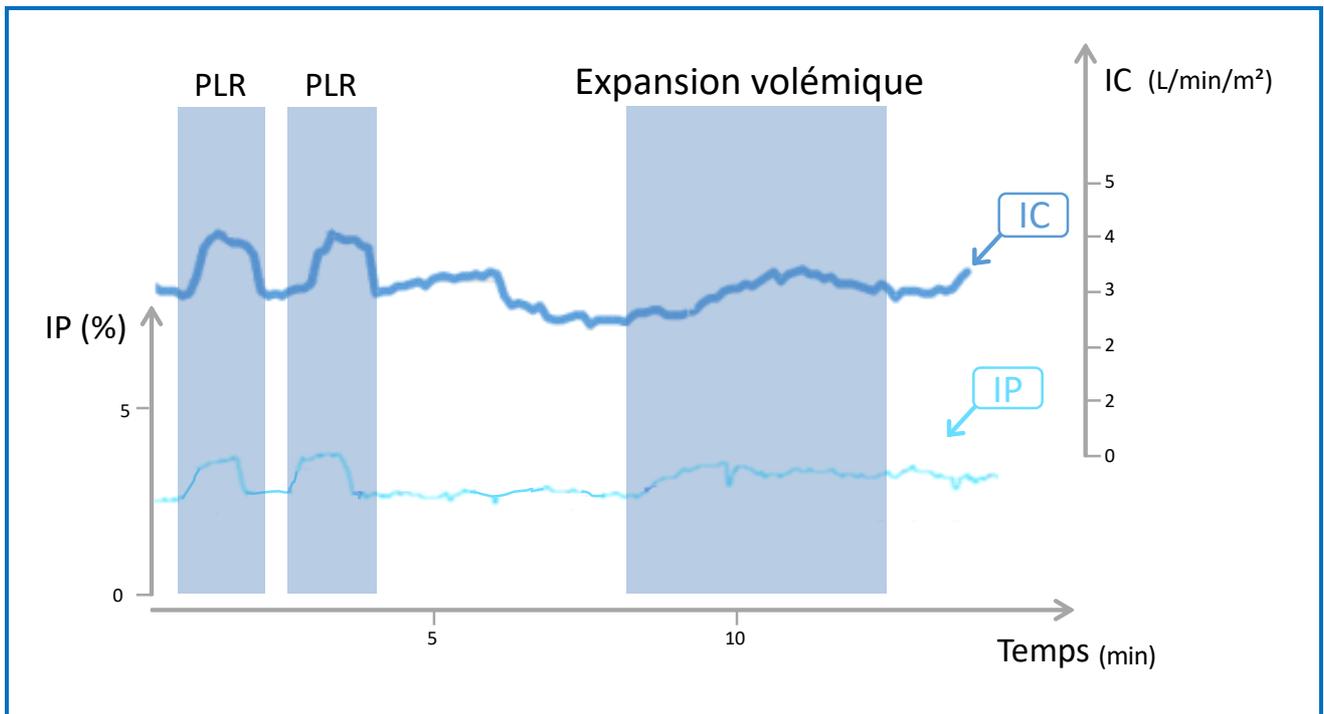


Figure 12 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) et lors d'une expansion volémique chez un patient répondeur au PLR (augmentation de l'IC >10%) et à l'expansion volémique (augmentation de l'IC >15%).

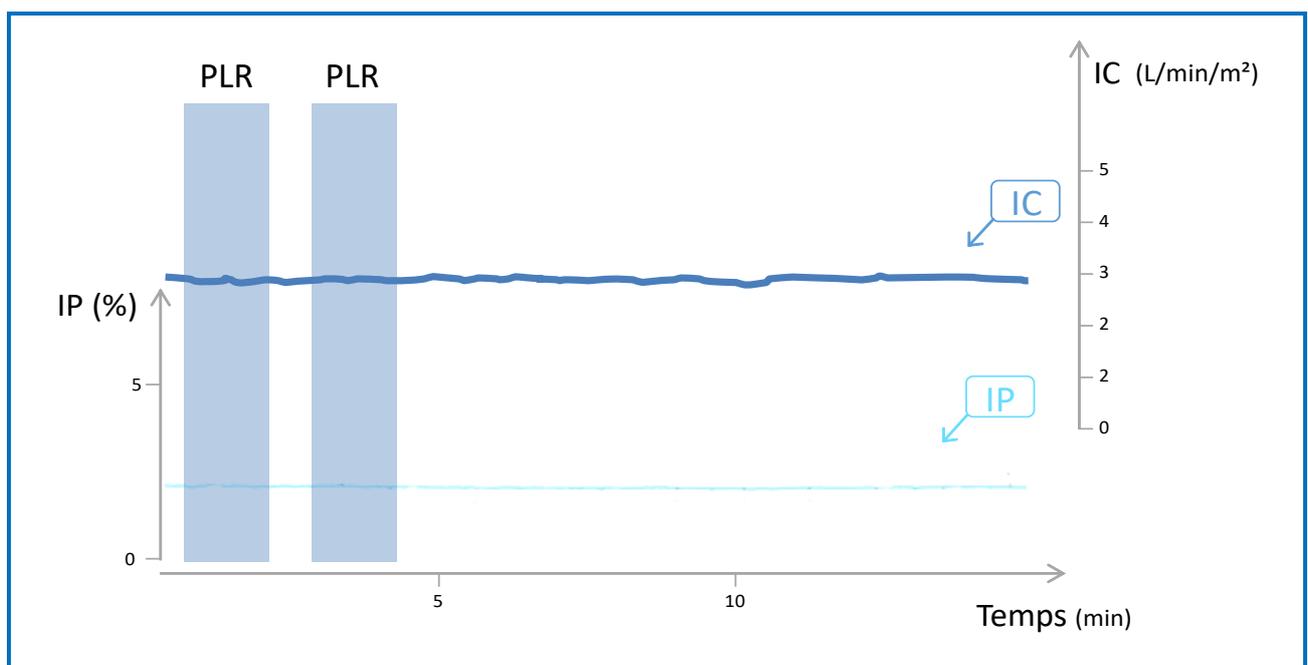


Figure 13 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) chez un patient non-répondeur au PLR (augmentation de l'IC <10%).

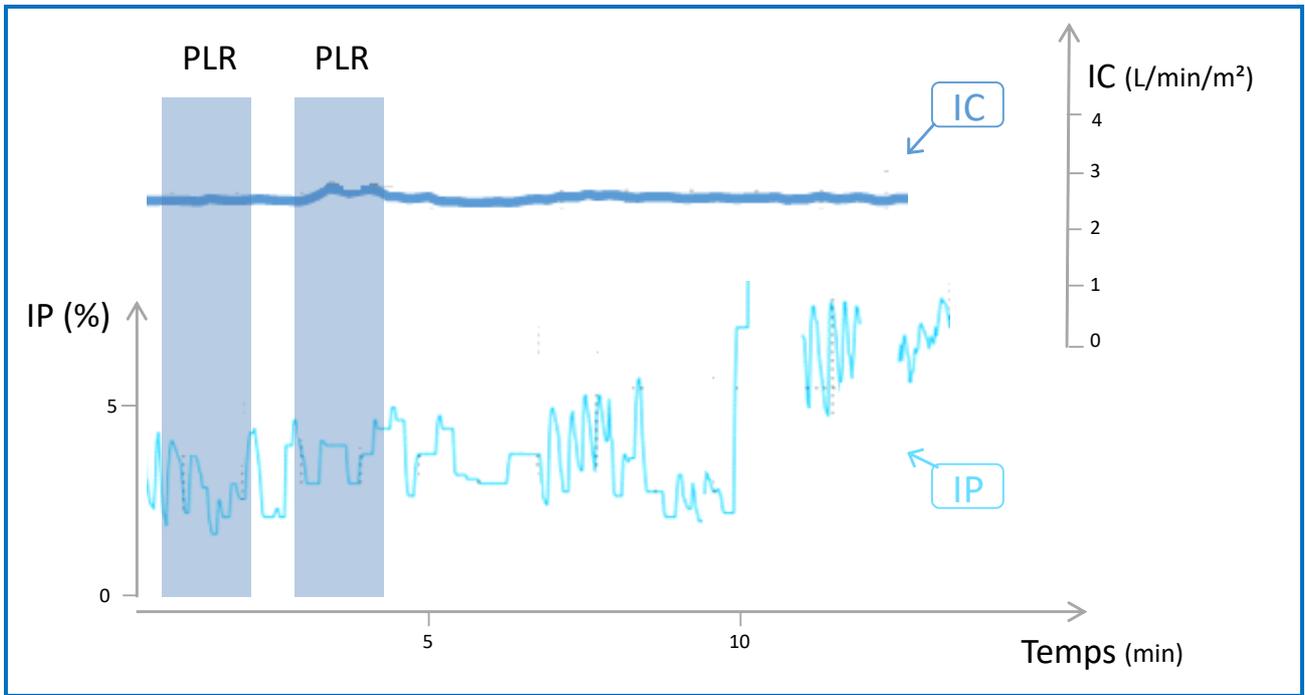


Figure 14 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) chez un patient avec un signal d'IP instable.

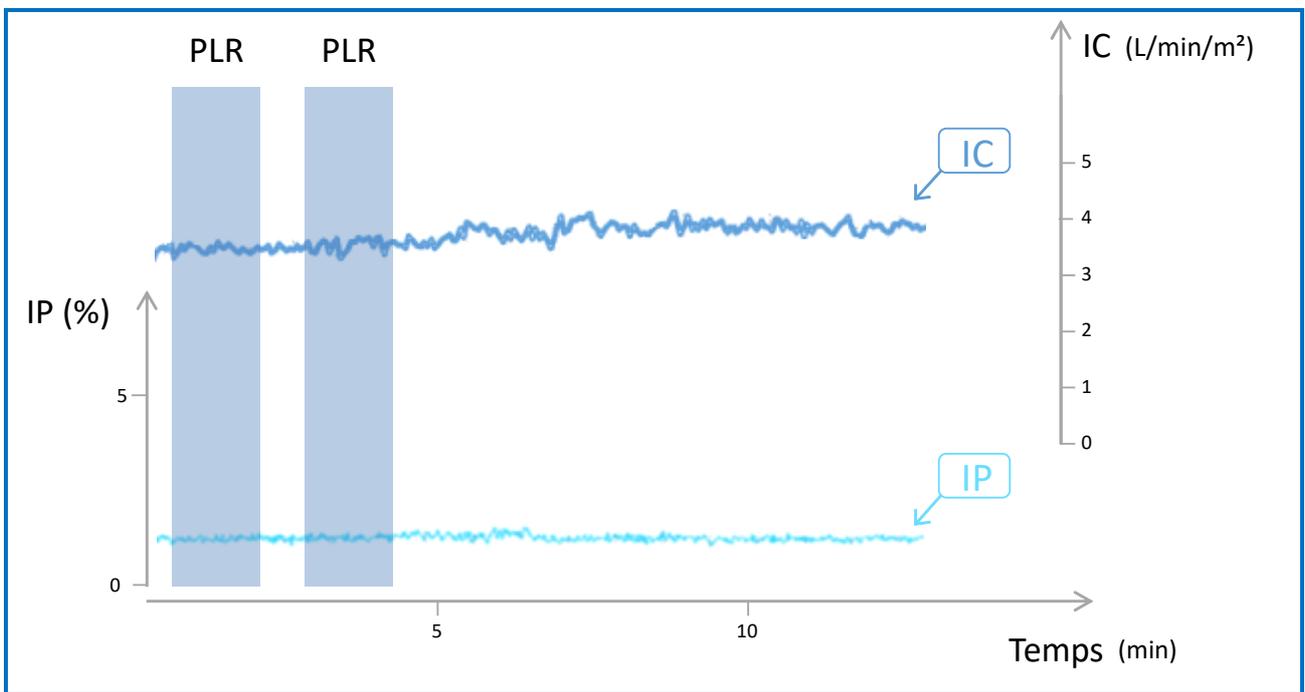


Figure 15 : Courbe de l'indice de perfusion (IP) et de l'index cardiaque (IC) lors de deux tests de *passive leg raising* (PLR 1 et 2) chez un patient avec un signal d'IP instable lié à une fibrillation atriale.

6. Conclusions de cette troisième étude

L'IP semble détecter les effets du test de PLR et de l'expansion volémique. Ces résultats doivent bien entendu être confirmés, mais ils ouvrent la porte à une méthode d'évaluation facile d'utilisation, non-invasive, peu coûteuse et très répandue des variations de débit cardiaque lors du PLR, mais d'autres interventions thérapeutiques ou diagnostiques doivent encore être testées. Les questions de qualité du signal, qui semblent limiter l'intérêt de la méthode, doivent aussi être explorées de façon approfondie.

RESEARCH

Open Access



The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients

Alexandra Beurton^{1,2*}, Jean-Louis Teboul^{1,2}, Francesco Gavelli¹, Filipe Andre Gonzalez¹, Valentina Giroto¹, Laura Galarza¹, Nadia Anguel¹, Christian Richard¹ and Xavier Monnet^{1,2}

Abstract

Background: A passive leg raising (PLR) test is positive if the cardiac index (CI) increased by > 10%, but it requires a direct measurement of CI. On the oxygen saturation plethysmographic signal, the perfusion index (PI) is the ratio between the pulsatile and the non-pulsatile portions. We hypothesised that the changes in PI could predict a positive PLR test and thus preload responsiveness in a totally non-invasive way.

Methods: In patients with acute circulatory failure, we measured PI (Radical-7) and CI (PiCCO2) before and during a PLR test and, if decided, before and after volume expansion (500-mL saline).

Results: Three patients were excluded because the plethysmography signal was absent and 3 other ones because it was unstable. Eventually, 72 patients were analysed. In 34 patients with a positive PLR test (increase in CI \geq 10%), CI and PI increased during PLR by $21 \pm 10\%$ and $54 \pm 53\%$, respectively. In the 38 patients with a negative PLR test, PI did not significantly change during PLR. In 26 patients in whom volume expansion was performed, CI and PI increased by $28 \pm 14\%$ and $53 \pm 63\%$, respectively. The correlation between the PI and CI changes for all interventions was significant ($r = 0.64$, $p < 0.001$). During the PLR test, if PI increased by > 9%, a positive response of CI (\geq 10%) was diagnosed with a sensitivity of 91 (76–98%) and a specificity of 79 (63–90%) (area under the receiver operating characteristics curve 0.89 (0.80–0.95), $p < 0.0001$).

Conclusion: An increase in PI during PLR by 9% accurately detects a positive response of the PLR test.

Trial registration: ID RCB 2016-A00959-42. Registered 27 June 2016.

Keywords: Fluid responsiveness, Volume expansion, Cardiac index, Perfusion index, Oxygen saturation

Background

Volume expansion is often the first-line treatment used to increase cardiac index (CI) in patients with acute circulatory failure [1]. However, increasing cardiac preload with fluid administration does not always induce the increase in CI that was expected from it. Moreover, excessive fluid loading with positive cumulative fluid balance may have deleterious effects and impair prognosis of critically ill patients, especially in cases of septic shock [2, 3] and acute respiratory distress syndrome [4, 5].

If preload responsiveness is not obvious, as in the case of fluid loss or at the initial phase of septic shock, it is crucial to predict the response of cardiac output to fluid administration before performing it. The passive leg raising (PLR) test is one of the methods currently available for this purpose [1]. It consists of moving the patient from the semi-recumbent position to a position in which the trunk is horizontal and the inferior limbs are passively elevated at 45° [6]. The PLR test induces the transfer of some venous blood from the lower part of the body toward the cardiac cavities. It increases the mean systemic pressure [7], resulting in an increase in the pressure gradient of venous return and in CI in preload responsive patients [1, 8]. The test has been demonstrated to be reliable by many studies and two

* Correspondence: alex.beurton@gmail.com

¹Service de réanimation-médecine intensive, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, 78, rue du Général Leclerc, F-94 270 Le Kremlin-Bicêtre, France

²Inserm UMR S_999, Université Paris-Sud, Le Kremlin-Bicêtre, France



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

meta-analyses [9, 10]. Nevertheless, to detect the changes in CI induced by a PLR test, a direct and real-time measurement of CI is needed [6], which is often invasive.

The peripheral perfusion index (PI) is derived from the plethysmographic signal of pulse oximetry, which is obtained from the amount of infrared (940 nm) light transmitted through the vascular bed of a finger. The plethysmographic signal has two components. The pulsatile component reflects changes in the finger blood volume during one cardiac cycle, which may depend on the changes in stroke volume [11], while the non-pulsatile component is related to the light absorbed by the other tissues, such as connective tissue, bone, venous and capillary blood [12, 13]. Some plethysmographic devices like the Radical-7 (Masimo Corp., Irvine, CA, USA) automatically calculate the ratio of the pulsatile over the non-pulsatile component of the plethysmographic signal, which is called PI and reflects the quality of skin perfusion [12–15]. Then, the changes in the ratio of pulsatile over non-pulsatile component of the plethysmographic signal may depend on the changes in CI.

In this context, monitoring PI might be an attractive method for assessing the effects of the PLR test when no direct measurement of CI is available. The goal of our study, conducted in critically ill patients with acute circulatory failure, was to test if PI changes could accurately detect a positive response of CI to a PLR test.

Methods

Patients

This prospective study was conducted in the 25-bed medical intensive care unit of a university hospital. It was approved by the Institutional Review Board of our institution (Comité pour la Protection des Personnes, Ile-de-France VII, ID RCB: 2016-A00959-42). All patients or their relatives accepted to participate in the study. They were included if they were older than 18 years old, if they were routinely equipped with a PiCCO2 device (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) and if clinicians in charge decided to perform a PLR test. Fifty (69%) patients were included during the resuscitation or stabilisation phase of shock, defined by an increase in the dose of norepinephrine during the last 24 h, and 22 (31%) patients were included at the de-resuscitation phase, defined by a decrease in the dose of norepinephrine over the last 24 h. Patients were excluded *a priori* if the PLR test was contraindicated (head trauma, deep vein thrombosis in the inferior limbs) or supposed to be unreliable (venous compression stocking, intra-abdominal hypertension, defined as an intra-abdominal pressure (IAP) > 12 mmHg [16]) and *a posteriori* if the plethysmographic signal was absent and

unstable. Plethysmographic signal instability was defined by a precision of $PI \geq 10\%$.

PiCCO2 device and haemodynamic variables

The PiCCO2 system is composed of a central jugular venous catheter and a thermistor-tipped arterial femoral catheter (PC8500, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) that are connected to a specific device. CI was measured by calibrated pulse contour analysis [17] and by transpulmonary thermodilution [18]. Transpulmonary thermodilution measurements were performed by the injection of cold boluses of 15 mL of 0.9% saline into the central venous tract. The average of three consecutive measurements was recorded and averaged [19]. The systemic arterial and central venous pressure curves were recorded continuously by using a data acquisition software (HEM 4.2, Notocord, Croissy-sur-Seine, France). CI was continuously recorded by the PiCCO Win 4.0 software (Pulsion Medical Systems). We measured IAP from the bladder pressure by injecting 25 mL of saline in the bladder after clamping the urinary drainage bag (AA6118 FOLYSIL, Humlebaek, Denmark). The abdominal pressure transducer was fixed to the patient on the lateral side of the pelvis, 2 cm below the anterior superior iliac spine. IAP was measured at end-expiration, in the absence of abdominal muscle contractions, which was checked by clinical examination. We defined intra-abdominal hypertension as $IAP \geq 12$ mmHg [16].

Perfusion index

PI was automatically calculated from the plethysmogram by the Radical-7 device as the ratio between the amplitude of the pulsatile and the non-pulsatile components of the light received by the detector of the pulse oximeter, expressed as a percentage. It was measured by a sensor placed on the third or fourth finger, by choosing the one with the highest PI value, as recommended by the constructor. If no signal was obtained on these fingers, we did not attempt to obtain a signal at another site of measurement. The device offers two methods for displaying PI values. With the “short-time” method, PI is displayed in real time with no averaging. With the “long-time” method, the displayed PI values result from a 30-s moving average. We chose the “short-time method” and averaged the PI values over 12 s because it is the same time that is used by the PiCCO2 device for averaging pulse contour analysis-derived CI values.

Study design and measurements

Immediately after inclusion of the patients, when patients were in the semi-recumbent position, we collected demographic characteristics, PI and haemodynamic variables, including heart rate and arterial and central venous pressure. Stroke volume index (SVI) and CI were

measured by transpulmonary thermodilution. The pressure sensors connected to the arterial and central venous catheters were fixed on the upper arm of the patient at the estimated level of the right atrium. A PLR test was then performed by transferring the patient to the PLR position, in which the lower limbs are passively elevated at 45° and the trunk is horizontal [6]. When the PLR test had induced its maximal effect on CI, which occurs within 1 min, we performed another set of measurements including CI. At this time, CI was measured by pulse contour analysis, because the effects of PLR may decrease after reaching their maximum in some patients, so that transpulmonary thermodilution may miss the maximal effects because of the time required for performing three boluses injections [6]. Then, we moved the patient back to the semi-recumbent position. We performed a third set of measurements, including heart rate, arterial and central venous pressure, PI, SVI and CI measured by transpulmonary thermodilution.

The PLR test could be planned in view of infusing fluid. In such cases, in case of a positive PLR test, clinicians could decide to perform a volume expansion with 500 mL of saline, weighting its risks and benefits. The PLR test could also be performed for guiding the decision of fluid removal [20]. In such cases, a negative PLR test could lead to fluid removal, again depending on the decision of the clinicians in charge. Immediately after the end of fluid infusion, we performed the last set of measurements of mean arterial pressure, heart rate, central venous pressure, PI, SVI and CI (transpulmonary thermodilution). Catecholamines and sedative drugs doses as well as ventilation settings were kept constant during the study.

Measurement of the precision of PI

In each patient, during a period of time when the haemodynamic status was stable (change in pulse contour analysis-derived CI < 10%), we recorded five successive values of PI, each averaged over 12 s. During this time, the position of the plethysmographic sensor was kept unchanged. We calculated the coefficient of variation of PI as being the standard deviation divided by the mean of the five measurements [17–19].

The coefficient of variation is a relative measure of the dispersion of the data around the mean. It allows the comparison of the degree of variation from one sample to another, even if the averages are different. The precision was calculated as being two times the coefficient of variation and the least significant change as the coefficient of variation $\times 1.96 \times \sqrt{2}$ [19–21]. The least significant change is the most interesting variable to observe since it indicates the minimum change measured by the device that can be trusted as a real change

of measurement [22]. It must be compared to the changes that have been actually observed during the study.

Statistical analysis

The PLR test was defined as positive if it increased CI $\geq 10\%$. The response to volume expansion was defined as positive if CI increased $\geq 15\%$ just after fluid administration. Data were expressed as mean \pm standard deviation, median [interquartile range, IQR] and number (percentage). Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Pairwise comparisons of values between different study times were performed by paired Student *t* tests. Comparisons between patients with positive PLR and patients with negative PLR tests were performed by two-tailed Student *t* tests or the Wilcoxon test.

We compared the relative changes of CI to those of PI by linear regression analysis (for percent changes). To assess the trending ability of PI, we constructed a regression curve. This allowed the calculation of the percentage of total data points for which the directional changes of PI were concordant with those of CI. Correlations were assessed by the Spearman coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) curves (with 95% confidence interval) were generated for describing the ability of the PLR-induced percent changes in PI to detect the PLR-induced percent changes in CI. The areas under ROC curves were compared by the Hanley-McNeil test [23]. The Youden index was calculated as sensitivity + specificity – 1 and was used to determine the diagnostic threshold.

The calculation of the sample size was based on the areas under the ROC curves. Considering a null hypothesis at 0.75, expecting an area under the curve for the PLR-induced changes in PI of 0.90 and taking into account an α risk at 5% and a β risk at 20%, we planned to include 34 patients per group. Statistical analysis was performed using MedCalc 11.6.0 software (Mariakerke, Belgium).

Results

Patient characteristics

We initially screened 85 patients which the characteristics are detailed in Table 1. Among the 85 screened patients, 7 were excluded because of intra-abdominal hypertension (IAP, 18 ± 3 mmHg). Three other ones were excluded because the plethysmographic signal was not obtained. Their characteristics were not different from the other ones in terms of arterial pressure, dose of norepinephrine or shock origin (septic for 8 patients and hypovolemic for 2). Three patients presented an unstable plethysmography signal. Two of these 3 patients were the only screened ones who presented atrial fibrillation.

Table 1 Patient characteristics ($n = 72$)

Age (mean \pm SD, years)	64 \pm 13
Gender (male, n (%))	56 (77%)
Weight (mean \pm SD, kg)	72 \pm 16
Height (mean \pm SD, cm)	168 \pm 10
SAPS II (mean \pm SD)	60 \pm 20
Type of shock (n (%)):	
Septic	51 (70%)
Cardiogenic	12 (17%)
Hypovolemic	9 (13%)
Catecholamines	
Norepinephrine (n (%))	52 (72%)
Dose of norepinephrine (median [interquartile range], μ g/kg/min)	0.5 [0.1–0.6]
Dobutamine (n (%))	8 (11%)
Dose of dobutamine (median [interquartile range], μ g/kg/min)	16 [14–20]
Respiratory settings	
Mechanical ventilation (n (%))	56 (78%)
Tidal volume (mean \pm SD, mL/kg of PBW)	5.8 \pm 1.4
Plateau pressure (mean \pm SD, cmH ₂ O)	23.5 \pm 3.8
Positive end-expiratory pressure (mean \pm SD, cmH ₂ O)	9.8 \pm 3.5

Values are expressed as mean \pm standard deviation, number (n) and frequency (%) or median and interquartile range

PBW predicted body weight, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, SD standard deviation

No patient presented frequent atrial or ventricular extrasystoles. Eventually, 72 patients were included. A flow chart is displayed in Additional file 1: Figure S1.

No patient had *acute cor pulmonale* or severe valvular disease. The IAP was 4 ± 3 mmHg. Among the 20 (28%) patients who had no norepinephrine at the time of inclusion, it had been stopped in 13 (18%) patients, who were in the stabilisation phase of their disease, and it had never been administered before in 7 (10%) patients. The lactate level at the time of inclusion was 1.8 ± 1.1 mmol/L. Most of the patients (56 (78%)) were mechanically ventilated.

PI absolute values

At baseline, the value of PI was $2.5 \pm 1.9\%$, ranging from 0.2 to 6.7%. It was lower than 1% in 23 patients. The value of PI at baseline was correlated with the dose of norepinephrine ($r = -0.29$, $p = 0.04$). The value of PI was similar in patients with and without norepinephrine infusion ($2.5 \pm 1.9\%$ vs. $2.2 \pm 1.8\%$, respectively, $p = 0.39$), as well as in patients with and without mechanical ventilation ($2.5 \pm 1.9\%$ vs. $1.6 \pm 1.7\%$, respectively, $p = 0.56$). It was also similar between patients receiving the lowest and the highest doses of norepinephrine, as defined

according to its median value ($2.6 \pm 2.0\%$ vs. $2.6 \pm 2.0\%$, respectively, $p = 0.56$) (Table 1). The absolute value of PI at different study times was correlated with mean ($r = 0.20$, $p = 0.003$) and with diastolic arterial pressure ($r = 0.16$, $p = 0.01$).

In the subgroup of patients with $PI \leq 1\%$, the dose of norepinephrine was similar as in the other ones (0.5 ± 0.7 vs. 0.4 ± 0.3 μ g/kg/min, respectively, $p = 0.72$). These patients with $PI < 1\%$ did also not differ in terms of lactate level at baseline (1.9 ± 1.1 vs. 1.7 ± 1.1 mmol/L, respectively, $p = 0.49$), time elapsed between the onset of shock and the inclusion (120 ± 108 vs. 98 ± 53 h, respectively, $p = 0.44$) or Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score (62 ± 21 vs. 56 ± 18 , respectively, $p = 0.43$).

Effects of PLR and volume expansion on PI

The haemodynamic variables and their time course are reported in Table 2. The changes in CI and PI during a PLR test in a typical fluid responder and a typical non-responder are displayed in Fig. 1. The PLR test was positive (PLR-induced increase in CI $\geq 10\%$) in 34 patients. The PI value at baseline was similar in these patients and in the other ones (Table 2). In patients in whom the PLR test was positive, CI, SVI and PI significantly increased during PLR by $21 \pm 10\%$, $18 \pm 19\%$ and $54 \pm 53\%$, respectively ($p < 0.001$ for both) (Fig. 2). The PLR test was negative (CI increased by $< 10\%$) in 38 patients. In these patients, CI and SVI significantly increased during PLR by $2 \pm 4\%$ and $2 \pm 7\%$, respectively, and PI did not significantly change.

Volume expansion was decided after 27 positive PLR tests. Twenty-six of these patients were eventually fluid responders (fluid-induced increase in CI $\geq 15\%$). In these patients, after volume expansion, CI and PI significantly increased by $28 \pm 14\%$ and $53 \pm 63\%$, respectively ($p < 0.001$ for both). Only 1 patient with a positive PLR test was a fluid non-responder. In this patient, the fluid-induced increase in CI was 9%, whereas the PLR-induced increase in CI was 15%.

Ability of PI changes to detect a positive PLR test

During PLR, if PI increased by $> 9\%$, a positive response of CI (increase by $> 10\%$) to PLR could be diagnosed with a sensitivity of 91% (76–98%), a specificity of 79% (63–90%), a positive predictive value of 80% (64–91%) and a negative predictive value of 91% (76–98%). The area under the ROC curve was 0.89 (0.80–0.95) ($p < 0.0001$ vs. 0.5) (Fig. 3). PI increased by $> 9\%$ in 31 patients under 34 with a positive PLR.

In the subgroup of patients with $PI \leq 1\%$, the area under the ROC curve was similar to the area under the ROC curve in patients with $PI > 1\%$ (0.94 (0.75–0.99) vs. 0.88 (0.77–0.96), respectively, $p = 0.48$).

Table 2 Haemodynamic variables

	Baseline 1	PLR test	Baseline 2	After volume expansion
Heart rate (beats/min)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	94 ± 16	95 ± 20	97 ± 17	93 ± 15 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	90 ± 20	89 ± 20	88 ± 20	
Systolic arterial pressure (mmHg)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	115 ± 23	128 ± 29*	112 ± 28	122 ± 34 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	125 ± 20	130 ± 21*	123 ± 20	
Diastolic arterial pressure (mmHg)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	58 ± 11	63 ± 10*	57 ± 13	61 ± 15 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	60 ± 9	63 ± 9*	59 ± 9	
Mean arterial pressure (mmHg)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	77 ± 13	87 ± 21*	75 ± 17	80 ± 19 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	81 ± 12	85 ± 13*	80 ± 12	
Central venous pressure (mmHg)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	10 ± 5	13 ± 5*	10 ± 4	11 ± 5 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	10 ± 5	14 ± 5*	9 ± 5	
Cardiac index (L/min/m ²)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	3.38 ± 1.21	4.03 ± 1.31*	3.20 ± 1.20	4.02 ± 1.35 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	3.19 ± 1.26	3.26 ± 1.32**	3.15 ± 1.31	
GEDV (mL/m ²)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	766 ± 165		768 ± 205	789 ± 127 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	800 ± 242		792 ± 219	
SVI (mL/m ²)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	37 ± 13	44 ± 15*	36 ± 12	43 ± 15 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	37 ± 15	38 ± 16	37 ± 17	
PPV (%) [‡]				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 28)	10.0 ± 4.0		9.8 ± 5.9	11.9 ± 16.2
• Negative PLR test (<i>n</i> = 28)	8.0 ± 5.1		8.5 ± 4.7	
PI (%)				
• Positive PLR test (<i>n</i> = 34)	2.9 ± 2.0	4.1 ± 2.3*	2.1 ± 1.4	3.0 ± 1.9 [†]
• Negative PLR test (<i>n</i> = 38)	2.0 ± 1.8	2.0 ± 2.0 [†]	2.1 ± 1.9	

Values are expressed as mean ± standard deviation

PLR passive leg raising test, GEDV global end-diastolic volume, SVI stroke volume index, PPV pulse pressure variation, PI perfusion index

**p* < 0.05 vs baseline 1

[†]*p* < 0.05 vs baseline 2

[‡]*p* < 0.05 between positive and negative PLR test

[†]In mechanically ventilated patients

Ability of PI changes to track changes in CI and SVI

The changes in PI and the changes in CI were correlated when considering all interventions (PLR in 72 patients and volume expansion in 27 patients) ($r = 0.63$, $p < 0.0001$, concordance rate = 73%, Fig. 4) or PLR only ($r = 0.64$, $p < 0.0001$). This was also the case for the changes in PI and the changes in SVI when considering all interventions ($r = 0.26$, $p = 0.02$, concordance rate = 59%) or PLR only ($r = 0.33$, $p < 0.005$, concordance rate = 63%).

Precision of PI measurements

In included patients, the mean of PI values in measurements performed for assessing the precision was $1.37 \pm 0.03\%$ (in absolute value). In these patients, the coefficient of variation was 3.2%, the precision of PI was 1.2% and the LSC was 1.6%.

In patients excluded due to the instability of the PI signal, the mean of PI values in measurements performed for assessing the precision was $1.3 \pm 0.2\%$. In these patients, the precision of PI was 14%, and the LSC was 19%.

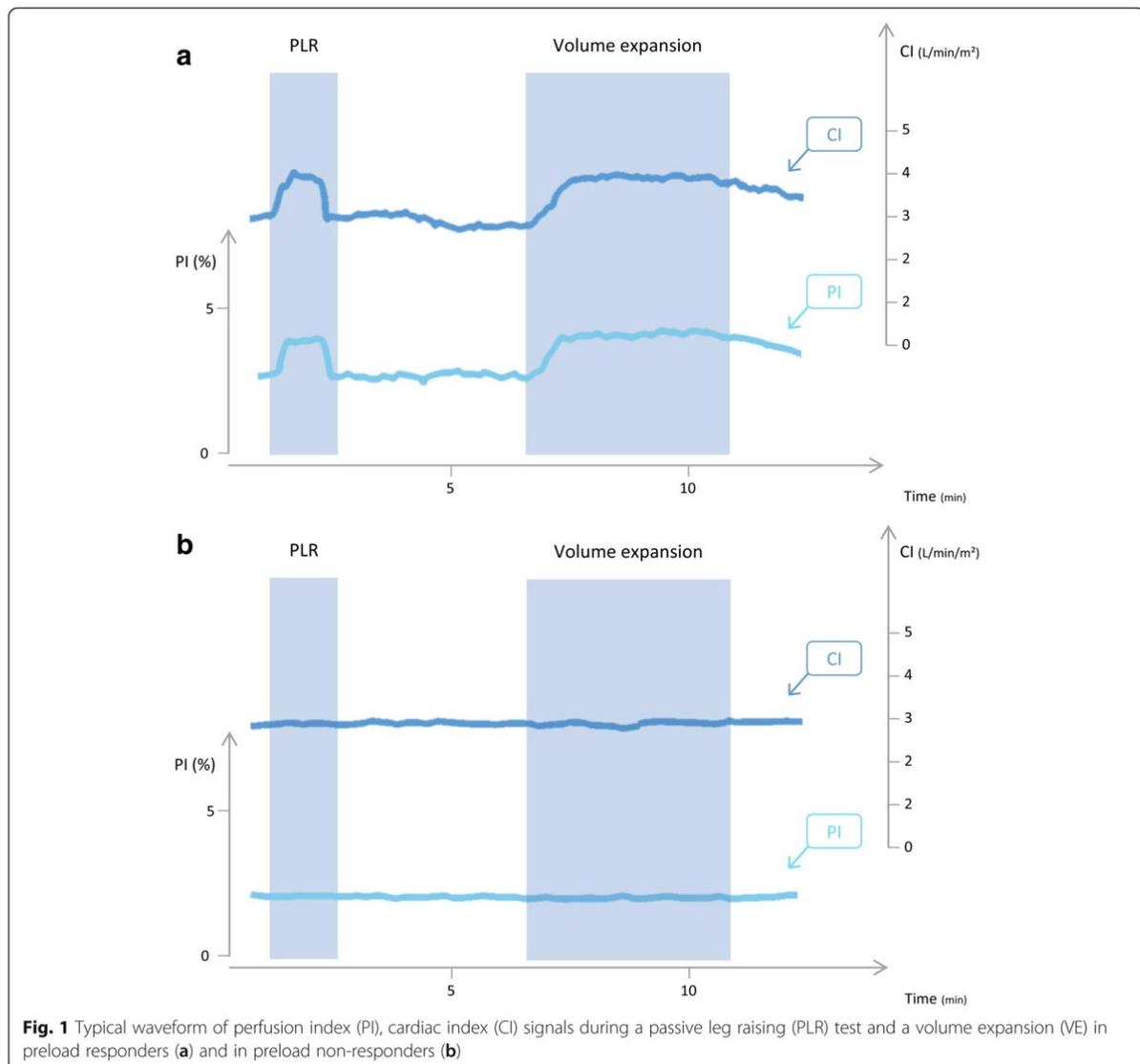


Fig. 1 Typical waveform of perfusion index (PI), cardiac index (CI) signals during a passive leg raising (PLR) test and a volume expansion (VE) in preload responders (**a**) and in preload non-responders (**b**)

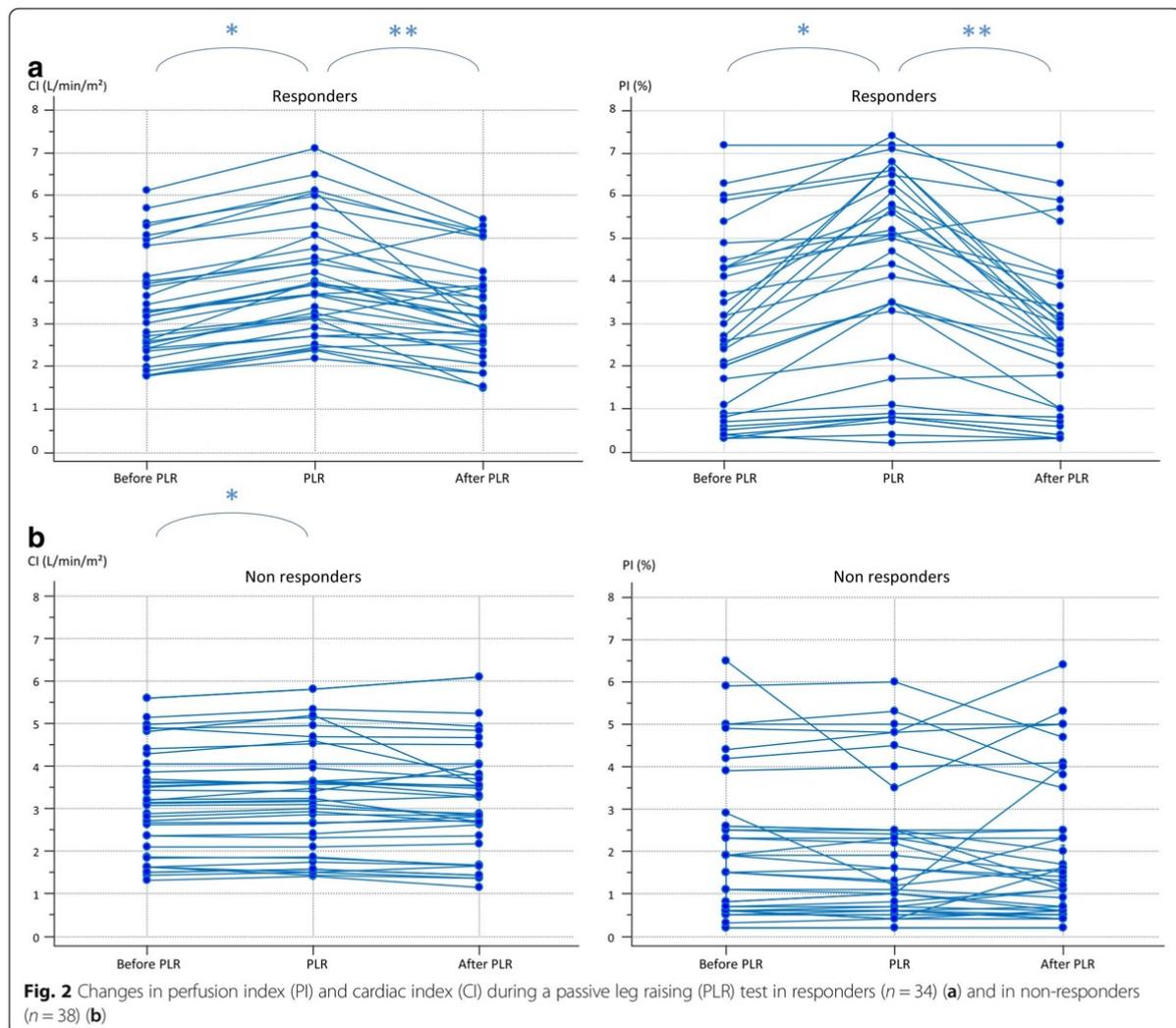
Discussion

This study suggests that, in patients in whom PI could be measured reliably, the increase in PI detected a positive response of CI to PLR with good accuracy.

The PLR test is an easy and reliable method to predict fluid responsiveness [9, 24] which is now accepted in clinical practice [1, 10, 25]. Nevertheless, its main drawback is that, like the fluid challenge [26, 27], its effects must be assessed by a direct measurement of CI, which must be precise and able to detect short-term changes with precision [6]. Our study suggests that the changes in PI might be used as a surrogate of the changes in CI during PLR and then could be used to assess preload responsiveness with an acceptable accuracy.

PI has been proposed to reflect the quality of skin perfusion, in particular in anaesthesia [13–15, 28]. Nonetheless, stroke volume should also influence the PI by increasing the arterial blood volume in the finger at each cardiac beat. The relationship between PI and CI cannot be straightforward because it is also influenced by the venous blood flow. A decrease in venous blood flow might cause a stagnation of venous blood in the fingers, an increase in the non-pulsatile component and eventually a decrease in PI independently from the changes in arterial blood flow.

Some studies have suggested that changes in PI reflect changes in CI [11, 29] or in the amplitude of arterial pressure [30] in various settings. Desgranges et al. have shown that the changes in PI measured at the forehead



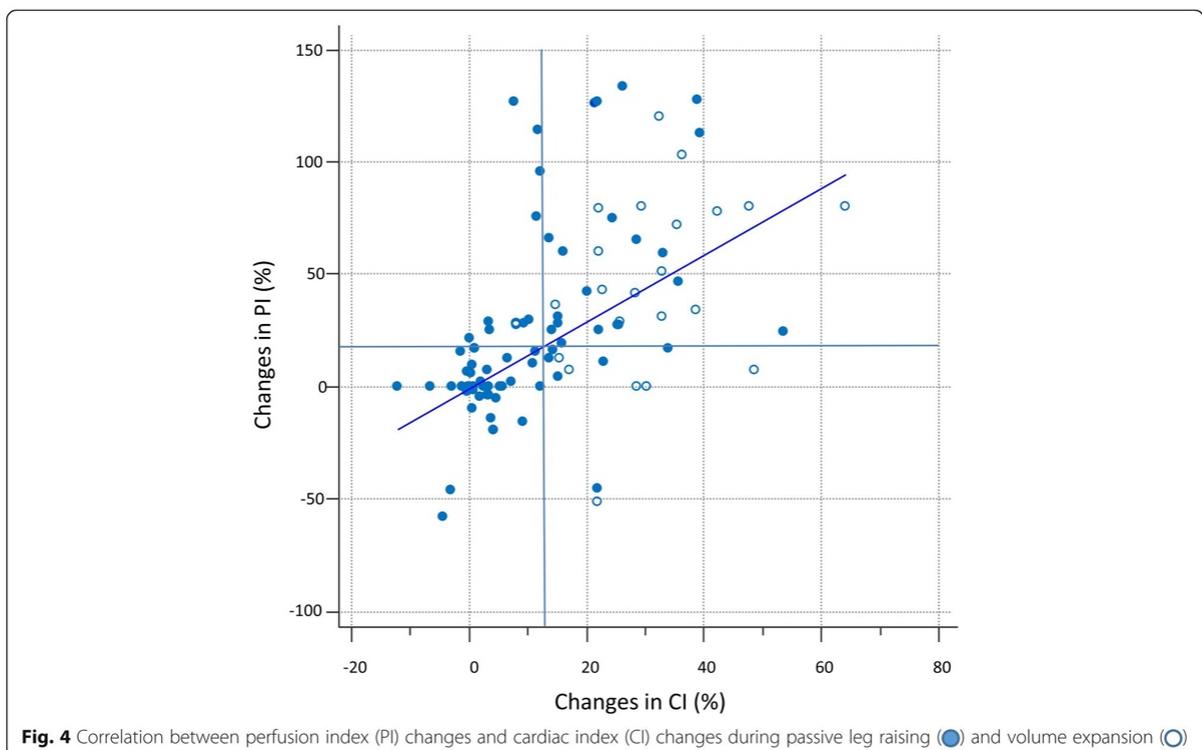
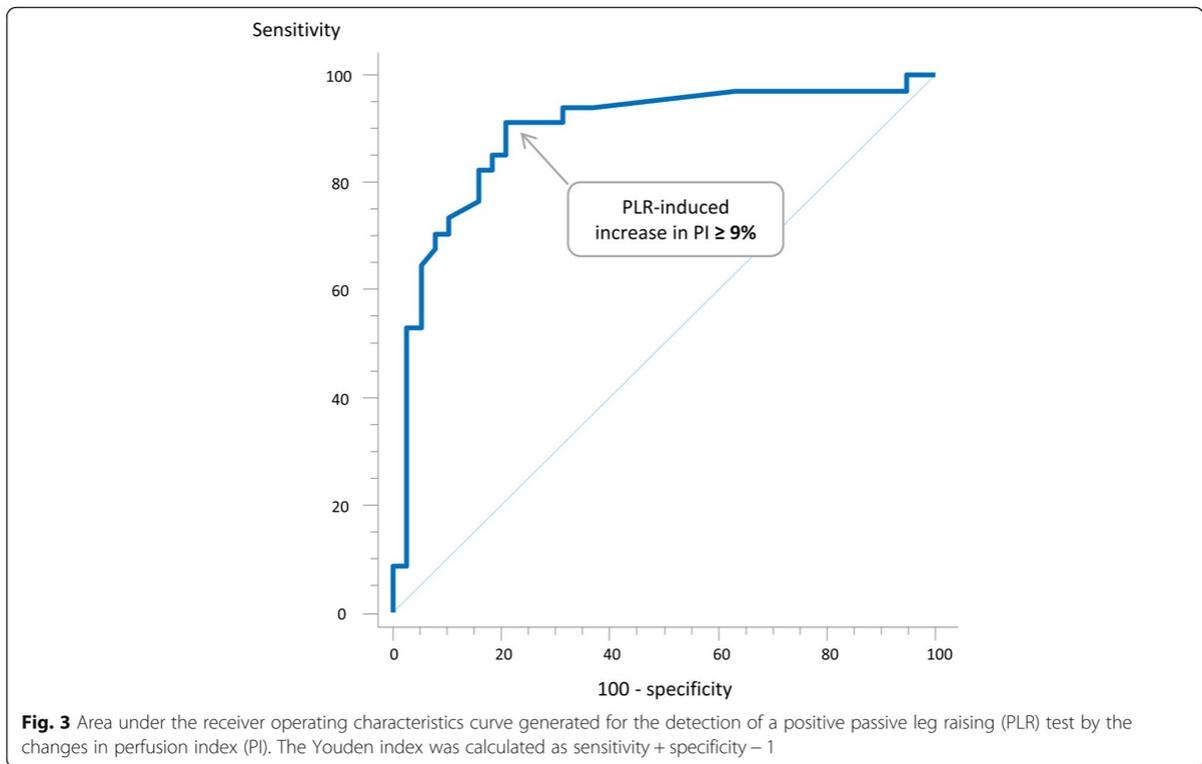
were able to detect the fluid-induced changes in CI with reliable accuracy [31] after induction of anaesthesia. Discrepant results have also been reported [28, 31, 32]. In particular, Broch et al. did not find any significant change in PI during a PLR manoeuvre [28]. Nonetheless, in all these negative studies, the quality of the PI was not mentioned.

Clearly, our results show that PI is not a perfect surrogate of CI. First, the plethysmographic signal was absent in three patients and was unstable in three other ones. Moreover, except in two patients with atrial fibrillation, there was no clear explanation for this instability. Second, the correlation between the changes in PI and changes in CI was not perfect. As stated above, this could be easily explained by the fact that other factors than CI influence the amplitude of the plethysmographic signal.

One may intuitively think that the low values of PI, the amplitude of which was very variable at baseline, are

encountered in patients with the strongest vasoconstriction. Nevertheless, the PI value was not correlated with the dose of norepinephrine, and the PI value at baseline was not different between patients with the highest and the lowest doses of norepinephrine. Even in patients with PI values < 1%, the dose of norepinephrine was not different from that of the other ones. This does not exclude the fact that sepsis-related local hypoperfusion or local vasoconstriction was more pronounced in patients with low PI.

In spite of these limitations, we do think that our data provide new and interesting information. First, we describe a means of assessing the PLR effects that is easy to use, totally non-invasive and available in all patients without any additional cost. Second, in patients with a stable signal, PI was very precise. The precision was much lower than the threshold found to detect a positive PLR test, what means that the PI is a suitable



surrogate of CI for this purpose. Third, PI might be used to reflect CI changes in other clinical circumstances than the PLR test, in which no cardiac output monitoring is available. Fourth, PI might be used even if its value is low ($\leq 1\%$).

There are several limitations to our study. First, patients with a negative PLR test did not receive fluids, so that we could not conclude regarding the ability of PLR-induced changes in PI to predict fluid responsiveness. Nevertheless, the reliability of the PLR test should be considered as well established [9]. In the present study, only one patient in whom the PLR test was positive did not respond to fluid administration. In this patient, the PLR-induced increase in CI was close to 10%, and the fluid-induced increase in CI was also close from 15%. Second, we included only critically ill patients while the results regarding PI might differ in other contexts, especially because PI is influenced by skin perfusion, which might for instance be different in the perioperative period [30–32]. Third, we investigated only the PI at the finger level, while its relationship to stroke volume might differ among the site where it is measured [29, 31]. Fourth, we averaged the real-time value of PI over 12 s, which is not performed by the commercial version of the device. Nevertheless, we think this was the only way allowing a comparison with pulse contour analysis-derived CI, which is averaged over 12 s. Moreover, we did not test the “long average” version of the device, which averages PI over 30 s.

Conclusions

In critically ill patients in whom it could be measured, the changes in PI during PLR test appear a reliable way to assess the haemodynamic effects of the PLR test, and thus to assess preload responsiveness, in a totally non-invasive way. This proof of concept opens the door for further investigations.

Additional file

Additional file 1: Figure S1. Flowchart ($n = 85$). (PPTX 73 kb)

Abbreviations

CI: Cardiac index; IAP: Intra-abdominal pressure; LSC: Least significant change; PLR: Passive leg raising; PPV: Pulse pressure variation; ROC: Receiver operating characteristics; SVI: Stroke volume index

Acknowledgements

Not applicable.

Funding

No funding

Availability of data and materials

I agree to the terms of the BioMed Central License Agreement and Open data policy.

Authors' contributions

AB collected the data, performed the data analysis and drafted the manuscript. J-LT conceived the study, participated in the analysis of the data and wrote the manuscript. FG, FAG, VG, LG and NA contributed to the data recording. CR supervised the study. XM conceived the study, supervised the data analysis and manuscript writing, and coordinated the study. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

- Information and consent obtained for each patient
- Name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number: Comité pour la Protection des Personnes, Ile-de-France VII. Trial registration ID RCB: 2016-A00959-42. Registered 27 June 2016. The patients were included prospectively.

Consent for publication

All patients of the manuscript have read and agreed to its content and are accountable for all aspects of the accuracy and integrity of the manuscript. The data were used anonymously.

Competing interests

J-L TEBOUL and X MONNET are members of the Medical Advisory Board of Pulsion Medical Systems. J-L TEBOUL and X MONNET gave lectures for Masimo. The other authors declare that they have no competing interests. No financial support.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Received: 2 August 2018 Accepted: 2 January 2019

Published online: 18 January 2019

References

1. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):111.
2. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344–53.
3. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:251.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564–75.
5. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013;41(2):472–80.
6. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:18.
7. Guérin L, Teboul J-L, Persichini R, Dres M, Richard C, Monnet X. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:411.
8. 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*. 2006;34(5):1402–7.
9. Monnet X, Marik P, Teboul J-L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935–47.
10. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2016;44(5):981–91.
11. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210–3.
12. Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(7):475–83.
13. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1316–26.

14. van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2013;116(2):351–6.
15. Toyama S, Kakumoto M, Morioka M, Matsuoka K, Omatsu H, Tagaito Y, et al. Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2013;111(2):235–41.
16. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1190–206.
17. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Pressure Waveform Analysis. *Anesth Analg*. 2017.
18. Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21(1):147.
19. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul J-L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15(4):R204.
20. Monnet X, Cipriani F, Camous L, Sentenac P, Dres M, Krastinova E, et al. The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):46.
21. Cecconi M, Rhodes A. Validation of continuous cardiac output technologies: consensus still awaited. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(3):159.
22. Hapfelmeier A, Cecconi M, Saugel B. Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(2):149–55.
23. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143(1):29–36.
24. Mesquida J, Gruartmoner G, Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: a review. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(3):237–43.
25. 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.
26. Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, Chemla D, Anguel N, Osman D, et al. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. *Crit Care Med*. 2011;39(6):1394–9.
27. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, De Backer D, Vincent J-L. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2012;38(3):422–8.
28. Broch O, Bein B, Gruenewald M, Höcker J, Schöttler J, Meybohm P, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):686–93.
29. McGrath SP, Ryan KL, Wendelken SM, Rickards CA, Convertino VA. Pulse oximeter plethysmographic waveform changes in awake, spontaneously breathing, hypovolemic volunteers. *Anesth Analg*. 2011;112(2):368–74.
30. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attof Y, Bastien O, et al. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesth Analg*. 2008;106(4):1189–94.
31. Desgranges F-P, Desebbe O, Ghazouani A, Gilbert K, Keller G, Chiari P, et al. Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):329–35.
32. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):200–6.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

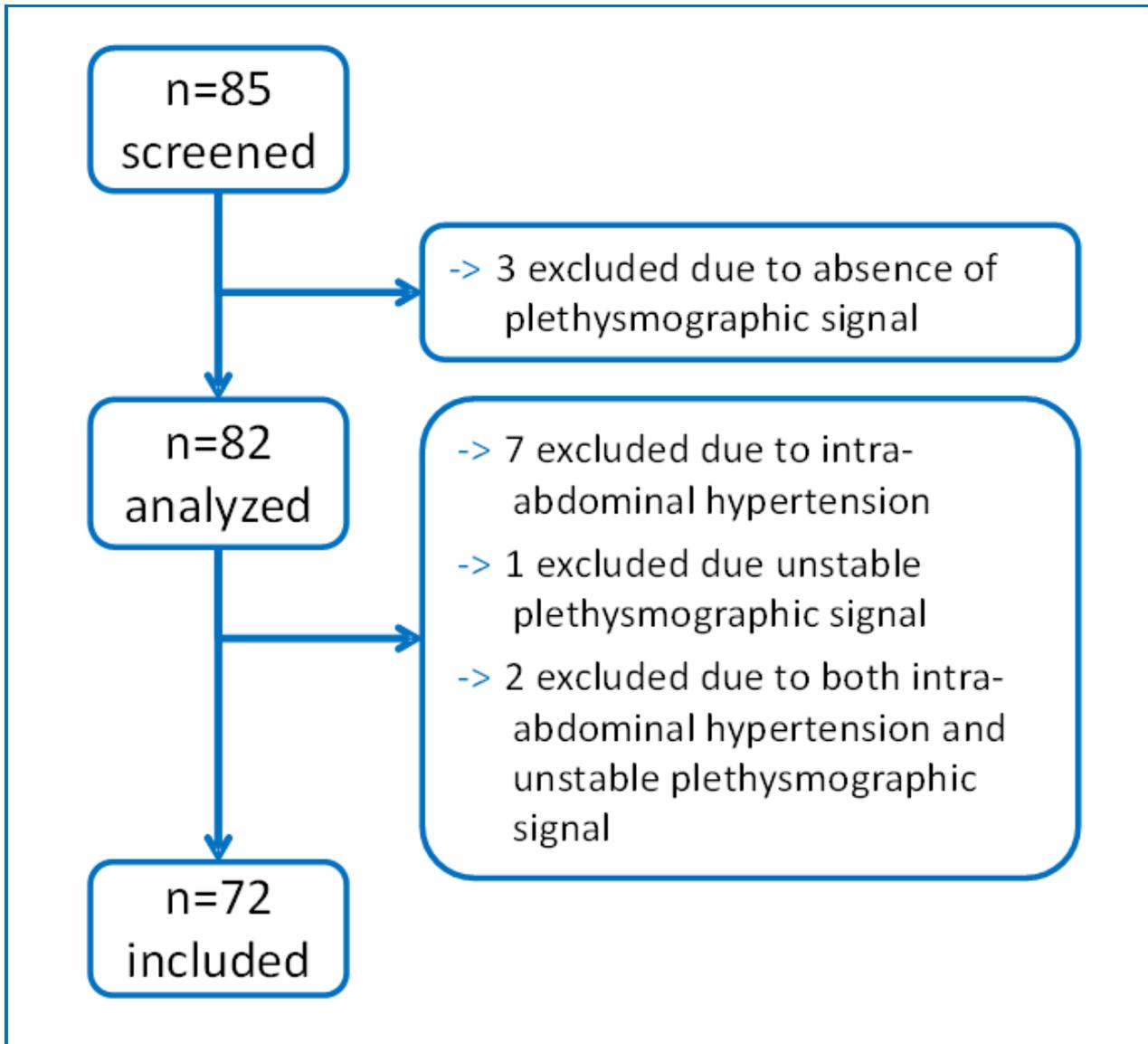
At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Figure S1

Flow shart



Etude 4 L'indice de perfusion pléthysmographique permet-il de détecter les effets des tests d'occlusion respiratoire ?

Cette étude a fait l'objet de la publication intitulée :

Detection of the effects of the end-expiratory occlusion test with the plethysmography perfusion index to detect preload responsiveness

Soumise à : Critical Care Medicine en octobre 2019,

Par : **Alexandra Beurton, Francesco Gavelli, Jean-Louis Teboul, Nello De Vita, Xavier Monnet.**

1. Introduction

1.1. Méthodes déjà utilisées pour détecter les effets du test d'EEXPO

Comme nous l'avons vu, le test d'EEXPO a déjà été étudié dans un nombre raisonnable d'études dont certaines récentes (170).

Comme nous l'avons précédemment décrit (cf. Première partie, Chapitre II, 3.8), les effets du test d'EEXPO doivent être observés directement sur le débit cardiaque ou ses substituts, au moyen d'une méthode de mesure précise et en temps réel. A ce titre, l'analyse du contour de l'onde de pouls a été la technique utilisée dans la plupart des études publiées (101,108,118,147,153,167,168,171,172,242).

Nous avons aussi vu qu'il est sans doute judicieux, pour estimer les effets du test d'EEXPO avec des techniques d'ultrasonographies, de lui ajouter un test d'EIXPO, qui permet d'observer des changements dont l'amplitude est plus compatible avec la précision de ces techniques (153,171).

1.2. L'IP pour mesurer les effets du test ?

Les résultats que nous avons obtenus dans l'étude précédente nous incitaient à tester la capacité de l'IP à mesurer les effets sur le débit cardiaque du test d'EEXPO. Il n'était pas évident avant de réaliser l'étude que les résultats seraient positifs. En effet, la variabilité du signal de l'IP, c'est-à-dire son manque de précision, pouvait être incompatible avec le seuil diagnostique relativement bas trouvé pour l'EEXPO avec d'autres techniques de mesure du débit cardiaque. Ainsi, la question était aussi posée de savoir si l'adjonction d'un test d'EIXPO à celui d'EEXPO, comme nous l'avons fait pour l'échocardiographie, s'imposait pour l'IP.

2. Questions posées

Les questions que nous nous posions au début de cette recherche étaient :

1. L'IP détecte-t-il les effets du test d'EEXPO et les changements d'IP lors d'un test d'EEXPO permettent-ils de détecter un état de précharge dépendance ?
2. L'adjonction d'un test d'EIXPO et l'adjonction des valeurs absolues des changements d'IP créées par les deux tests d'EEXPO et d'EIXPO permettent-elles de détecter un état de précharge dépendance avec un seuil de positivité plus compatible avec la précision de la mesure de l'IP qu'avec le test d'EEXPO seul ?

3. Patients et méthodes

Chez 31 patients de réanimation présentant une insuffisance circulatoire aiguë sous ventilation mécanique, nous avons mesuré l'index cardiaque (système PiCCO2) et l'IP (Radical 7) avant puis à la fin d'un test d'EEXPO de 15 secondes. Une fois la valeur de l'index cardiaque et de l'IP revenue à la valeur de base, nous avons effectué une nouvelle mesure des deux variables avant puis à la fin d'une EIXPO de 15 secondes. Puis, nous avons effectué un test de PLR et mesuré ses effets sur l'index cardiaque et l'IP avant et à la fin du test. Enfin, selon les résultats de ce dernier et après évaluation de la balance bénéfice risque, une expansion volémique était administrée.

4. Principaux résultats

Parmi les 31 patients inclus, le PLR était positif (augmentation de l'index cardiaque $\geq 10\%$) chez 19 patients. Dans ce groupe, l'index cardiaque et l'IP ont augmenté significativement lors du PLR et lors de l'EEXPO, et diminué significativement lors de l'EIXPO. Chez les 12 patients avec un PLR négatif, l'IP n'a pas changé de manière significative lors de ces trois tests. Chez quatre patients répondeurs au PLR chez lesquels l'expansion volémique a été réalisée, l'index cardiaque et l'IP ont augmenté significativement. La corrélation entre les changements de l'IP et de l'index cardiaque lors de ces trois tests était significative ($r = 0,84$, $p < 0,0001$). Au cours du PLR, si l'IP augmentait de plus de 9%, une réponse positive d'index cardiaque ($\geq 10\%$) était diagnostiquée avec une sensibilité et une spécificité correctes. Au cours de l'EEXPO, si l'IP augmentait de plus de 5%, une réponse positive d'index cardiaque ($\geq 5\%$) était diagnostiquée avec une sensibilité et une spécificité satisfaisantes. L'association des deux tests EEXPO et EIXPO ne permettait pas d'améliorer l'aire sous la courbe ROC, ni les sensibilités et spécificités. Aucun patient n'a été exclu en raison d'une mauvaise qualité de signal.

5. Interprétations des principaux résultats

Nos résultats montrent que les changements de l'IP permettent de détecter les changements d'index cardiaque lors d'un test de PLR et d'un test d'EEXPO. Les résultats de la précédente étude étaient également confirmés. Aucun patient ne devait être exclu pour un signal absent ou de mauvaise qualité. La valeur de l'IP n'était pas corrélée à la dose de noradrénaline et la valeur de l'IP au départ n'était pas différente entre les patients avec les doses les plus élevées et les plus faibles de noradrénaline.

6. Conclusions de cette quatrième étude

L'IP semble détecter les effets du PLR et des tests EEXPO et EIXPO. D'autres études doivent venir confirmer ces premiers résultats.

Detection of the effects of the end-expiratory occlusion test with the plethysmography perfusion index to detect preload responsiveness

Alexandra BEURTON^{1, 2}, MD; Francesco GAVELLI¹, MD; Jean-Louis TBOUL^{1, 2}, MD, PhD; Nello DE VITA¹, MD; Xavier MONNET^{1, 2}, MD, PhD.

¹ Service de médecine intensive-réanimation, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux universitaires Paris-Saclay, Assistance publique – Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France

² Inserm UMR S_999, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France

Address for correspondence: Dr. Alexandra BEURTON, Service de médecine intensive-réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre ; 78, rue du Général Leclerc, F-94 270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

E-mail: alex.beurton@gmail.com

Address for correspondence for co-authors email: Service de médecine intensive-réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre ; 78, rue du Général Leclerc, F-94 270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

gavelli.francesco@gmail.com

nellodevita@hotmail.com

jean-louis.teboul@aphp.fr

xavier.monnet@aphp.fr

ABSTRACT

BACKGROUND

The end-expiratory occlusion (EEXPO) and end-inspiratory occlusion (EIXPO) tests consist in interrupting mechanical ventilation for 15-sec and observing its effects on cardiac output. An increase in cardiac index (CI) during EEXPO $\geq 5\%$ detects preload responsiveness. However, it has been described only with direct measurements of CI, as demonstrated with pulse contour analysis and echocardiography. The perfusion index (PI) is the ratio between the pulsatile and the non-pulsatile portions of the plethysmography signal. It is in part determined by stroke volume and can detect a positive passive leg raising (PLR) test. We hypothesised that the changes in PI could detect a positive EEXPO test and thus preload responsiveness in a totally non-invasive way.

METHODS

In critically ill patients, we measured PI (Radical 7, Masimo) and CI (PiCCO2, Pulsion Medical Systems) before and during a PLR test, a 15-sec EEXPO and EIXPO tests and, if decided, before and after volume expansion (VE) (500-mL saline).

RESULTS

We included 31 patients. No patient was excluded due to unstable or absent plethysmographic signal. In 19 patients with a positive PLR test (increase in CI $\geq 10\%$), CI and PI increased during PLR by $17\pm 7\%$ and $49\pm 23\%$, respectively, and during EEXPO test by $6\pm 2\%$ and $11\pm 8\%$, respectively. During EIXPO, CI and PI decreased significantly by $12\pm 4\%$ and $11\pm 9\%$ respectively. In the 12 patients with a negative PLR test, PI did not significantly change during PLR, EEXPO and EIXPO tests. Only four patients received VE, causing an increase of CI and PI by $15\pm 3\%$ and $32\pm 47\%$ respectively. The correlation between the PI and CI PLR-induced changes was significant ($r = 0.84$, $p < 0.001$). During the PLR test, if PI increased by $> 9\%$, a positive response of CI ($\geq 10\%$) to the PLR was diagnosed with a sensitivity of 95 (74-100)% and a specificity of 75 (43-95)% (area under the receiver operating

characteristics curve (AUROC): 0.94(0.80-0.99), $p < 0.0001$ vs. 0.50). During the EEXPO test, if PI increased by $>5\%$, a positive response of CI ($\geq 5\%$) to the EEXPO test was diagnosed with a sensitivity of 87 (60-98)% and a specificity of 94 (70-100)% (AUROC curve: 0.92 (0.77-0.99), $p < 0.0001$). During the combination of EEXPO and EIXPO tests, if PI increased by $>9\%$, a positive response of CI to the EEXPO test was diagnosed with the same sensitivity and specificity.

CONCLUSIONS

An increase in PI $>5\%$ during an EEXPO test accurately detects a positive response of CI to the EEXPO test. An increase in PI during PLR by 9% accurately detects a positive response of the PLR test as we have already shown.

TRIAL REGISTRATION

ID RCB: 2016-A00959-42

KEYS WORLD: passive leg raising test, end-expiratory occlusion test, cardiac index, perfusion index.

Background

In critical ill patients, detecting preload responsiveness allows one to avoid any fluid infusion which will not increase cardiac output. It may contribute to limiting the cumulative fluid balance, which is known to impair prognosis, especially of patients with septic shock (1,2) and acute respiratory distress syndrome (3,4).

One of the tests which detect preload responsiveness in patients under mechanical ventilation, the end-expiratory occlusion (EEXPO) test, consists in interrupting ventilation at the end of the expiration for 15 to 30 seconds and assessing changes in cardiac index (CI) or its substitutes (5). Our group showed that an increase in CI \geq 5% over a 15-second EEXPO reliably predicted the response of cardiac output to a 500-milliliter volume expansion (6). These results have been confirmed in thirteen other studies (6–18) and in a meta-analysis (19). The effects of EEXPO on CI, which are short-lasting and of small amplitude, must be assessed by precise and real-time estimates of CI. The pulse contour analysis has been used in most of the studies (7–9,11,13–15,17,20,21). Ultrasound techniques, which are less precise (22), may require that a 15-sec end-inspiratory occlusion (EIXPO) is associated to EEXPO and the effects of both EEXPO and EIXPO are added. The diagnostic threshold of this “EEXPO + EIXPO” test is higher and more compatible with the precision of echocardiography and oesophageal Doppler than that obtained by EEXPO alone (11,13).

The peripheral perfusion index (PI) is derived from the plethysmographic signal of pulse oximetry. It is the ratio of the pulsatile and non-pulsatile components of the plethysmographic signal and is determined by the degree of vasoconstriction and by stroke volume. Recently, our group reported that PI allows the detection of CI changes induced by a PLR test (23), which offers the opportunity to monitor the effects of this test with a non-invasive and widespread technique.

Whether PI is precise enough for detecting CI changes during EEXPO, EIXPO or both has not been demonstrated until now. The primary goal of our study was to test if PI changes could

accurately detect a positive response of CI to an EEXPO test and detect preload responsiveness in critically ill patients. The secondary goals were to confirm the ability of PLR-induced changes in PI to detect preload responsiveness, and to test whether adding an EIXPO to the EEXPO test enhances its diagnostic ability.

Patients and methods

Patients

This study was conducted in the 25-bed medical intensive care unit of a university hospital. Patients or their relatives have all accepted to participate to this study, which was approved by the Institutional Review Board of our institution (Comité pour la Protection des Personnes, Ile-de-France VII, ID RCB: 2016-A00959-42).

We prospectively included patients if they presented the following criteria: age greater than or equal to 18 years old, mechanical ventilation in the volume assist-controlled mode (Evita 4, Dräger Medical, Lübeck, Germany), PiCCO2 device already in place (Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) and decision taken by the clinician in charge to perform a PLR, an EEXPO and an EIXPO tests. Patients were excluded in case of spontaneous breathing activity impeding the maintenance of 15-sec respiratory occlusions and if the PLR test was contra-indicated (deep vein thrombosis in the inferior limbs, head trauma) or supposed to be unreliable (venous compression stocking, intra-abdominal hypertension, defined as an intra-abdominal pressure (IAP) > 12mmHg (24)).

Nineteen (61%) patients were included during the resuscitation or stabilisation phase of shock, defined by an increase in the dose of norepinephrine during the last 24 hours, and 12 (38%) patients were included at the de-resuscitation phase, defined by a decrease in the dose of norepinephrine over the last 24 hours.

PiCCO2 device and hemodynamic variables

The PiCCO2 system is composed of a central jugular venous catheter and a thermistor-tipped arterial femoral catheter (PC8500, Pulsion Medical Systems, Feldkirchen, Germany) which are connected to a specific device. CI was measured by calibrated pulse contour analysis (25) and by transpulmonary thermodilution (26). Transpulmonary thermodilution measurements were

performed by the injection of cold boluses of 15 mL of 0.9% saline into the central venous tract. The average of three consecutive measurements was recorded (27). CI measured by transpulmonary thermodilution and pulse contours analysis was continuously recorded by the PiCCO Win 4.0 software (Pulsion Medical Systems). The systemic arterial and central venous pressure curves and airway pressure signals were recorded continuously by using a data acquisition software (HEM 4.2, Notocord, Croissy-sur-Seine, France). The pressure sensors connected to the arterial and central venous catheters were fixed on the upper arm of the patient at the phlebostatic level.

Perfusion index

The PI, expressed as a percentage, was automatically calculated by the Radical-7 device (Masimo Corp., Irvine, CA, USA). As recommended by the constructor, PI was measured by a sensor placed on the 3rd or 4th finger, choosing the one providing the highest value. If no signal was obtained on these fingers, we did not attempt to obtain signal at another site of measurement.

The device offers two methods for displaying PI values. With the “short time” method, PI is displayed in real time with no averaging. With the “long time” method, the displayed PI values result from a 30-second moving average. We chose the “short time method”, and averaged the PI values over 12 seconds, because it is the same time that is used by the PiCCO2 device for averaging pulse contour analysis-derived CI values.

Study design and measurements

After inclusion of the patients, in the semi-recumbent position, a transpulmonary thermodilution was performed, and we collected demographic characteristics and hemodynamic variables, including heart rate, arterial and central venous pressure, PI, stroke volume index (SVI) and CI measured by transpulmonary thermodilution. We performed an EEXPO test which consists in interrupting the ventilator at end-expiration for 15 seconds and, at the end of the respiratory hold, we performed another set of measurements, including heart rate, arterial and central venous

pressure, PI, and CI measured by pulse contours analysis. After the time that was necessary for the cardiac index to return to its baseline value, we performed a 15-sec EIXPO test and performed another set of measurements at the end of the test, including the same variables.

A PLR test was performed by transferring the patient to the PLR position, in which the lower limbs are passively elevated at 45° and the trunk is horizontal (28). When the PLR test had induced its maximal effect on CI, which occurs within one minute, we performed another set of measurements including heart rate, arterial and central venous pressure, PI and CI measured by pulse contour analysis. Pulse contour analysis was preferred to thermodilution for assessing the PLR effects because it measures CI instantaneously and allows one to record the maximal values of CI in cases in which it decreases after having reached its maximum.

Then, we moved the patient back to the semi-recumbent position. After haemodynamic stabilisation, we performed another set of measurements, including heart rate, arterial and central venous pressure, PI and CI measured by transpulmonary thermodilution. Finally, depending on the decision of attending physicians, who particularly took in account the balance between the response to the PLR test and the risk of fluid administration, volume expansion was performed in some patients with 500 mL of normal saline infused over 10 minutes. In this subgroup, measurements were recorded immediately after fluid infusion, including CI measured by thermodilution. Ventilatory settings and other treatments were unchanged during the study period. Catecholamine and sedative drugs doses as well as ventilation settings were kept constant during the study.

Measurement of the precision of PI

We recorded five successive values of PI, each averaged over 12 seconds, for each patient, during a period when the haemodynamic status was stable (change in pulse contour analysis-derived CI <10%). During this time, the position of the plethysmographic sensor was kept unchanged. We calculated the coefficient of variation of PI as being the standard deviation divided by the mean of

the five measurements (27,29,30). The precision was calculated as being two times the coefficient of variation and the least significant change as the coefficient of variation $\times 1.96 \times \sqrt{2}$ (31). Plethysmographic signal instability was defined by a precision of PI $\geq 10\%$.

Statistical analysis

The PLR and EEXPO tests were defined as positive if they increased pulse contour analysis-derived CI $\geq 10\%$ (32) and $\geq 5\%$ (5) respectively. A positive response to volume expansion was defined as an increase in CI $\geq 15\%$ after fluid infusion. Data were expressed as mean \pm standard deviation, median [interquartile range, IQR] and number (percentage). Normality was assessed by the Kolmogorov-Smirnov test. Pairwise comparisons of values between different study times were performed by paired Student *t* tests. Comparisons between patients with positive PLR and patients with negative PLR tests were performed by two-tailed Student *t* tests or the Wilcoxon test. We compared the relative changes of CI to those of PI by linear regression analysis (for percent changes). Correlations were assessed by the Spearman coefficient. Receiver operating characteristic (ROC) curves (with 95% confidence interval) were generated for describing the ability of the PLR-induced and the EEXPO-induced changes in PI to detect the PLR-induced and the EEXPO-induced changes in CI. The areas under ROC curves were compared by the Hanley-McNeil test (33). The best threshold discriminating a positive PLR, EEXPO or EIXPO test and a negative one, was the one providing the best Youden index. The calculation of the sample size was based on the comparison of means.

Considering an α risk at 5% and a β risk at 20%, a difference of 20% mean, a standard deviation of 5% in EEXPO-induced changes in CI group (21) and a standard deviation of 25% in PLR-induced changes in PI group (23), we planned to include 15 patients per group. Statistical analysis was performed using MedCalc 11.6.0 software (Mariakerke, Belgium).

Results

Patient characteristics

We included 31 mechanically ventilated patients. Their characteristics are detailed in Table 1. No patient was excluded due to an absent or unstable plethysmographic signal. No patient had *acute cor pulmonale* or severe valvular disease. Nineteen (61%) patients had acute respiratory distress syndrome. Norepinephrine was administered in all but 3 patients. The lactate level at the time of inclusion was 1.9 ± 0.9 mmol/L.

PI absolute values

At baseline, the value of PI was $2.3 \pm 1.6\%$, ranging from 0.1 to 5.5%. It was lower than 1% in eight patients. In the subgroup of patients with $PI \leq 1\%$, the dose of norepinephrine was higher than in the other ones ($1.9 [0.0-3.6]$ vs. $0.9 [0.8-0.8]$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, respectively, $p = 0.02$). These patients with $PI \leq 1\%$ did not differ in terms of lactate level at baseline (2.2 ± 0.8 vs. 1.5 ± 1.6 mmol/L, respectively, $p = 0.19$), time elapsed between the onset of shock and the inclusion (48 ± 96 vs. 36 ± 66 h, respectively, $p = 0.35$) or Simplified Acute Physiology Score II (61 ± 19 vs. 58 ± 15 , respectively, $p = 0.37$).

The value of PI at baseline was not correlated with the dose of norepinephrine ($r = 0.02$, $p = 0.91$). PI was similar between patients receiving the lowest and the highest doses of norepinephrine, as defined according to its median value ($2.5 \pm 1.0\%$ vs. $2.6 \pm 2.5\%$, respectively, $p = 0.85$). The absolute value of PI at different study times was correlated with mean ($r = 0.28$, $p = 0.0001$) and diastolic ($r = 0.31$, $p = 0.0001$) arterial pressure.

Effects of PLR, EEXPO, EIXPO tests and volume expansion on PI

The haemodynamic variables and their time course are reported in Table 2. The PLR test was positive (PLR-induced increase in CI $\geq 10\%$) in 19 patients. The PI and CI values at baseline was lower

in these patients than in the group with a negative PLR test (Table 2). In the group with a positive PLR test, CI, SVI and PI significantly increased during PLR by $17 \pm 7\%$, $19 \pm 9\%$ and $49 \pm 23\%$, respectively ($p < 0.001$ for all). At the end of EEXPO CI, SVI and PI increased by $6 \pm 2\%$, $4 \pm 3\%$ and $11 \pm 8\%$, respectively ($p < 0.001$ for all) (Table 2, Figure 1). During EIXPO, CI, SVI and PI decreased significantly by $12 \pm 4\%$, $11 \pm 4\%$ and $11 \pm 9\%$, respectively ($p < 0.01$ for all).

The PLR test was negative (CI increased by $<10\%$) in 12 patients. In these patients, CI and SVI significantly increased during PLR by $4 \pm 4\%$ and $6 \pm 7\%$ and increased during EEXPO by $1 \pm 2\%$ and $2 \pm 3\%$, respectively. PI did not significantly change (Table 2, Figure 1). During EIXPO test, CI and SVI decreased significantly by $6 \pm 5\%$ and $5 \pm 5\%$ respectively. PI did not change significantly.

Volume expansion was decided after a positive PLR test in four patients. All were fluid responders (fluid-induced increase in CI $\geq 15\%$). In these patients, after fluid infusion, CI, SVI and PI significantly increased by $14 \pm 2\%$, $20 \pm 0\%$ and 16 ± 38 , respectively ($p < 0.05$ for both).

Ability of PI changes to detect a positive PLR during a PLR and EEXPO tests

The ability of PI and CI to detect a positive PLR test in terms of sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values is summarised in Table 3.

During PLR, if PI increased by $> 9\%$, a positive response of CI (increase by $>10\%$) to PLR could be diagnosed with a sensitivity of 95% (74-100%) and a specificity of 75% (43-95%). The area under the ROC curve was 0.94 (0.80-0.99) ($p < 0.0001$ vs. 0.5) (Table 3, Figure 2).

In the subgroup of patients with $PI \leq 1\%$, the area under the ROC curve was similar to the area under the ROC curve in patients with $PI > 1\%$ (1.00 (0.63-1.00) vs. 0.89 (0.70-0.98), respectively, $p = 0.81$).

During EEXPO, if PI increased by $> 2.5\%$, a positive response of CI to PLR could be diagnosed with a sensitivity of 90% (67-99%) and a specificity of 100% (74-100%). The area under the ROC curve was 0.96 (0.82-1.00) ($p < 0.0001$ vs. 0.5) (Table 3, Figure 2).

In the subgroup of patients with $PI \leq 1\%$, the area under the ROC curve of PI as an indicator of a positive PLR test was similar to the area under the ROC curve in patients with $PI > 1\%$ (1.00 (1.00-1.00) vs. 0.93 (0.81-1.00), respectively).

During the EIXPO test, if PI decreased by $\geq 3.7\%$, a positive response of CI to PLR could be diagnosed with a sensitivity of 89% (70-99%) and a specificity of 75% (43-95%). The area under the ROC curve was 0.81 (0.63-0.93) ($p=0.0003$ vs. 0.5) (Table 3).

If the absolute value of the changes in PI that occurred during EEXPO and EIXPO were added, if PI changes by $\geq 9\%$, a positive response of CI to PLR could be diagnosed with a sensitivity of 85% (60-97%) and a specificity of 92% (62-100%). The area under the ROC curve was 0.92 (0.82-1.00) ($p<0.0001$ vs. 0.5) (Table 3).

Ability of PI changes to detect a positive EEXPO test

During EEXPO, if PI increased by $>5\%$, a positive response of CI (increase by $>5\%$) to EEXPO could be diagnosed with a sensitivity of 87% (60-98%) and a specificity of 94% (70-100%), area under the ROC curve 0.92 (0.77-0.99) ($p<0.0001$ vs. 0.5) (Table 4, Figure 3). During the combination of EEXPO test and EIXPO test, if PI increased by 9%, a positive response of CI to PLR could be diagnosed with a sensitivity of 93% (68-100%) and a specificity of 75% (48-93%). The area under the ROC curve was 0.87 (0.70-0.96) ($p<0.0001$ vs. 0.5) (Table 4).

Ability of PI changes to track changes in CI and SVI

When considering all the changes observed during PLR, EEXPO and EIXPO as a whole, the correlation between the changes of PI and CI was significant ($r = 0.84$, $p<0.0001$ (Figure 4)). This was also the case for the changes in PI and SVI ($r = 0.79$, $p=0.0001$).

Precision of PI measurements

The mean of PI values in measurements performed for assessing the precision in patients with a stable plethysmographic signal was $1.94 \pm 0.04\%$ (in absolute value). In these patients, the coefficient of variation was 3.1%, the precision of PI was 1.2% and the least significant change was 1.6%.

Discussion

This study suggests the changes in PI can be considered as reliable changes in CI for assessing tests of preload responsiveness. With an increase in $PI \geq 9\%$ during a 15-sec EEXPO plus a 15-sec EIXPO, the diagnostic of preload responsiveness could be established with reliability. In addition, the changes in PI during a PLR test were reliable surrogates of the PLR-induced changes in CI.

The EEXPO test is easy, rapid and well described to predict fluid responsiveness (5,20,34,35). As the PLR test, it needs a direct measurement of CI, able to detect short-term changes, with precision, particularly through the pulse contour analysis (7–9,11,13–15,17,20,21), echocardiography or esophageal Doppler techniques (13). Our study suggests that the change in PI might be used as a surrogate of the changes in CI during a PLR and an EEXPO tests. Recently, the sum of changes in absolute values velocity-time integral during the combination of EEXPO and EIXPO tests had a similar reliability but with a threshold more compatible with the precision of echocardiography (11). In our study, if PI increased by $> 2.5\%$ during EEXPO, a positive response of CI to PLR was diagnosed with a good reliability but the combination of EEXPO and EIXPO did not improve it.

PI was proposed to reflect the quality of the skin perfusion, as a tool to monitor changes in peripheral perfusion in anesthesia (36–38) or as the reflection of peripheral vasomotor tone (39). The pulsatile component of PI reflects changes in stroke volume (40) and some studies showed that changes in PI reflected changes in cardiac output (41,42) even if discordant results have been reported (36,43). In particular, Broch *et al.* did not find any significant change in PI during a PLR test. In our previous study, we have reported that PI was correlated with CI (23) and was very precise when the signal was stable to predict a positive PLR test, even if its value was low (23). Nevertheless, the plethysmographic signal was absent or unstable in eight patients.

Our results confirm a good correlation between the changes in PI and CI during a PLR or an EEXPO tests. The value of PI at baseline was not correlated with the dose of norepinephrine and PI value at baseline was not different between patients receiving the lowest and the highest doses of norepinephrine. In the three patients without norepinephrine infusion, the value of PI was lower than in patients with. In the eight patients with a low $PI \leq 1\%$, the dose of norepinephrine was significantly higher, suggested a role of endogenous vasoconstriction and sympathetic stimulation. However, as in our previous study, the correlation between PI and the diastolic arterial pressure, which reflect the vasomotor tone, was rough. In spite of these limitations, this study confirms that PI was an easy, non-invasive and available tool, and it might be used to detect a positive PLR and an EEXPO tests. The precision was the same as in our previous study (23), which confirms that PI is a suitable surrogate of PI, even in cases of low value of PI. None patient has an instable signal or were excluded due to the lack of signal.

Nevertheless, there are several limitations in our study. First, only four positive PLR tests lead to a volume expansion, so we could not conclude that PLR or EEXPO-induced changes in PI predict fluid responsiveness. However, the reliability of these tests is now well established (34). Second, a majority of patients had an acute respiratory distress syndrome with a low tidal volume. Two studies have suggested that EEXPO test was not available with low tidal volume (7,15) but this limitation was not confirmed in others with tidal volume less than 8 and 7 mL/kg (6,8,9,11,12,14,15,20). Third, we included only critically ill patients which may influence skin perfusion and the value of PI. Four, we did not tested other site of measurement of PI even if different values were measured depending on the site (44,45). Fifth, as the pulse contours analysis-derived CI, we averaged the real-time value of PI over 12 seconds to allow the comparison between the two devices.

Conclusion

The change in PI during an EEXPO test, in critically ill patients, is a reliable way to assess the effects of CI during PLR and EEXPO tests.

List of abbreviations

CI: cardiac index

EEXPO: end-expiratory occlusion test

EIXPO: end-inspiratory occlusion test

IAP: intra-abdominal pressure

PLR: passive leg raising

PPV: pulse pressure variation

ROC: receiver operating characteristics

SVI: stroke volume index

Table 1: Patient characteristics (n=31)

Patient characteristics (n=31)	All patients
Age (mean±SD, years)	61±10
Gender (male, n,%)	17 (55%)
Weight (mean±SD, kg)	67±14
Height (mean±SD, cm)	167±7
SAPS II (mean±SD)	60±20
Type of shock (n,%):	
Septic	23 (74%)
Cardiogenic	2 (7%)
Hypovolemic	0 (0%)
Vasoplegic	6 (19%)
Catecholamines	
Norepinephrine (n,%)	28 (90%)
Dose of norepinephrine (median [interquartile range], µg/kg/min)	0.9 [0.8-1.5]
Dobutamine (n,%)	2 (6%)
Dose of dobutamine (median [interquartile range], µg/kg/min)	20 [20-20]
Respiratory settings	
Mechanical ventilation (n (%))	31 (100%)
Tidal volume (mean±SD, mL/kg of PBW)	6±1
Plateau pressure (mean±SD, cmH₂O)	24±6
Positive end-expiratory pressure (mean±SD, cmH₂O)	11±3

PBW: predicted body weight, SAPS II: Simplified acute physiology score, SD: standard deviation. Values are expressed as mean ± standard deviation, number (n) and frequency (%) or median and interquartile range.

Table 2: Haemodynamic variables (n=31)

Haemodynamic variables	Baseline	Start EEXPO	End EEXPO	Start EIXPO	End EIXPO	Start PLR	End PLR
Heart rate (beats/min)							
Positive PLR test (n=19)	96±17	93±16	95±17	93±17	93±15	93±16	92±18
Negative PLR test (n=12)	84±22	83±23	83±23	83±24	83±23	85±22	83±22
Systolic arterial pressure (mmHg)							
Positive PLR test (n=19)	121±16	116±16	117±16 [†]	116±18	108±19 [‡]	122±21	136±15 ^{''}
Negative PLR test (n=12)	125±23	129±27	129±27	126±29	123±27 [‡]	125±18	135±19 ^{''}
Diastolic arterial pressure (mmHg)							
Positive PLR test (n=19)	58±9	57±9	57±9	57±7	56±8	59±9	66±11 ^{''}
Negative PLR test (n=12)	62±9	63±8	63±8	61±10	61±9	62±9	68±7 ^{''}
Mean arterial pressure (mmHg)							
Positive PLR test (n=19)	81±11	78±9	78±8	77±7	70±15	81±12	91±10 ^{''}
Negative PLR test (n=12)	85±11	88±10 [§]	87±13 [§]	85±12 [§]	83±12 ^{‡§}	85±9	93±8 ^{''}
Central venous pressure (mmHg)							
Positive PLR test (n=19)	9±4	9±3	9±3	9±3	10±4 [‡]	9±4	12±3 ^{''}
Negative PLR test (n=12)	12±5	14±3 [§]	13±3 ^{†§}	14±3 [§]	15±3 ^{‡§}	14±2 [§]	16±1 ^{''§}
Cardiac index (L/min/m²)							
Positive PLR test							

(n=19)	2.7±0.7	2.5±0.8	2.6±0.9 [†]	2.5±0.9	2.2±0.8 [⌘]	2.5±0.8	2.9±0.9 [Ⓜ]
Negative PLR test (n=12)	3.4±1.0 [§]	3.2±1.1 [§]	3.3±1.1 [†]	3.1±1.1	2.9±0.9 ^{⌘§}	3.1±0.9	3.2±1.1 [Ⓜ]
SVI (mL/m²)							
Positive PLR test (n=19)	28±11	27±11	29±12 [†]	28±12	25±10 [⌘]	28±10	33±13 [Ⓜ]
Negative PLR test (n=12)	41±13 [§]	39±11 [§]	40±12 ^{†§}	38±12 [§]	36±10 ^{⌘§}	37±8 [§]	39±11 [Ⓜ]
PPV (%)‡							
Positive PLR test (n=19)	10±5	9±5	8±5 [†]	10±6	10±6	10±5	9±7 [Ⓜ]
Negative PLR test (n=12)	5±2 [§]	5±2 [§]	4±2 [§]	5±2 [§]	5±2 [§]	5±2 [§]	5±3 [§]
PI (%)							
Positive PLR test (n=19)	1.8±1.3	1.7±1.3	1.9±1.4 [†]	1.8±1.3	1.6±1.2 [⌘]	1.7±1.2	2.5±1.6 [Ⓜ]
Negative PLR test (n=12)	3.1±1.7 [§]	3.1±1.7 [§]	3.1±1.7	3.1±1.7 [§]	3.0±1.6 [§]	3.2±1.5 [§]	3.2±1.7

EEXPO: end-expiratory occlusion test; EIXPO: end inspiratory occlusion test; PI: perfusion index; PPV: pulse pressure variation; PLR: passive leg raising test; SVI: stroke volume index.

*p<0.05 vs. baseline, [†]p<0.05 between start EEXPO and end EEXPO, [⌘]p<0.05 between start EIXPO and end EIXPO, [Ⓜ]p<0.05 between start PLR test and end PLR test, [§]p<0.05 between positive and negative PLR group; ‡ in mechanically ventilated patients.

Values are expressed as mean ± standard deviation

Table 3: Diagnostic ability of the changes in perfusion index and cardiac index induced by different tests to predict a positive passive leg raising test.

Tests to predict a positive PLR test	AUC	P value vs. 0.5	Threshold	Sensitivity	Specificity	+PV	-PV
PI during PLR	0.94±0.04	<0.0001	>9%	95[74-100]	75[43-95]	86[64-97]	90[56-100]
CI during PLR	1.00±0.00	<0.0001	>10%	100[82-100]	100[74-100]	100[82-100]	100[74-100]
PI during EEXPO	0.96±0.03	<0.0001	>2.5%	89[67-99]	100[74-100]	100[81-100]	86[57-98]
CI during EEXPO	0.95±0.03	<0.0001	>3.3%	84[60-97]	92[62-100]	94[71-100]	79[49-95]
PI during EIXPO	0.81±0.09	0.0003	≤-3.7%	89[70-99]	75[43-95]	85[62-97]	82[48-98]
CI during EIXPO	0.80±0.09	0.002	≤-7.6	89[67-99]	75[43-95]	85[62-97]	82[48-98]
PI during EEXPO+EIXPO	0.92±0.05	<0.0001	>9%	85[60-97]	92[62-100]	94[71-100]	79[49-95]
CI during EEXPO+EIXPO	0.90±0.07	<0.0001	>6.4%	100[82-100]	75[43-95]	86[65-97]	100[66-100]

AUC: area under the receiver operating characteristic curves; CI: cardiac index; EEXPO: end-expiratory occlusion test; EIXPO: end-inspiratory occlusion test; PI: perfusion index; PLR: passive leg raising test; +PV: positive predictive value; -PV: negative predictive value.

Table 4: Diagnostic ability of the changes in perfusion index and cardiac index induced by end-expiratory occlusion test to predict a positive end-expiratory occlusion test.

Tests to predict a	AUC	P value vs.	Threshold	Sensitivity	Specificity	+PV	-PV
positive EEXPO test		0.5					
PI during EEXPO	0.92±0.06	<0.0001	>5%	87[60-98%]	94[70-100%]	93[66-100]	88[64-99]
CI during EEXPO	0.99±0.01	<0.0001	>3.6%	100[78-100]	94[70-100]	94[70-100]	100[78-100]
PI during EEXPO+EIXPO	0.82±0.08	<0.0001	>8.9%	87[60-98]	75[48-93]	77[50-93]	86[57-98]
CI during EEXPO+EIXPO	0.87±0.06	<0.0001	>14.5%	86[57-98]	81[54-96]	80[52-96]	87[60-98]

AUC: area under the receiver operating characteristic curves; CI: cardiac index; EEXPO: end-expiratory occlusion test; EIXPO: end-inspiratory occlusion test; PI: perfusion index; PLR: passive leg raising test; +PV: positive predictive value; -PV: negative predictive value.

Declarations

- Ethics approval and consent to participate

- Information and consent obtained for each patient

- Name of the ethics committee that approved the study and the committee's reference number:

Comité pour la Protection des Personnes, Ile-de-France VII. Trial registration ID RCB: 2016-A00959-

42. Registered 27 June 2016. The patients were included prospectively.

- Consent for publication

All patients of the manuscript have read and agreed to its content and are accountable for all aspects of the accuracy and integrity of the manuscript. The data were used anonymously.

- Availability of data and material

I agree to the terms of the BioMed Central License Agreement and Open data policy.

- Funding

No funding

- Authors' contributions

AB collected the data, performed data analysis and drafted the manuscript and approved its final version.

J-LT conceived the study, participated to analysing the data and to writing the manuscript and approved its final version.

FG and NDV contributed to data recording and approved its final version.

XM conceived the study, supervised data analysis and manuscript writing, coordinated the study, approved its final version study, participated in its design and coordination, and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

- Acknowledgements

Not applicable.

- Competing Interests

J-L TEBOUL and X MONNET are members of the Medical Advisory Board of Pulsion Medical Systems.

J-L TEBOUL and X MONNET gave lectures for Masimo. The other authors have no conflict of interest to declare. No financial support.

References

1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.
2. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015 Jun 15;19:251.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2564–75.
4. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):472–80.
5. Gavelli F, Teboul J-L, Monnet X. The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath! *Crit Care*. 2019 Aug 7;23(1):274.
6. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul J-L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):951–6.
7. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul J-L. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(3):415–21.
8. Monnet X, Dres M, Ferré A, Teuff GL, Jozwiak M, Bleibtreu A, et al. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth*. 2012 Sep 1;109(3):330–8.
9. Silva S, Jozwiak M, Teboul J, Persichini R, Richard C, Monnet X. End-expiratory Occlusion Test Predicts Preload Responsiveness Independently of Positive End-expiratory Pressure During Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*. 2013 Jul 1;41(7):1692–701.
10. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):152–7.
11. Jozwiak M, Depret F, Teboul J-L, Alphonsine J-E, Lai C, Richard C, et al. Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients by Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusions With Echocardiography. *Crit Care Med*. 2017 Nov;45(11):e1131–8.
12. Georges D, de Courson H, Lanchon R, Sesay M, Nouette-Gaulain K, Biais M. End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: an echocardiographic study. *Crit Care*. 2018 08;22(1):32.
13. Dépret F, Jozwiak M, Teboul J-L, Alphonsine J-E, Richard C, Monnet X. Esophageal Doppler Can Predict Fluid Responsiveness Through End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests. *Crit Care Med*. 2018 Oct 30;

14. Biais M, Larghi M, Henriot J, de Courson H, Sesay M, Nouette-Gaulain K. End-Expiratory Occlusion Test Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Protective Ventilation in the Operating Room. *Anesth Analg*. 2017;125(6):1889–95.
15. Messina A, Montagnini C, Cammarota G, De Rosa S, Giuliani F, Muratore L, et al. Tidal volume challenge to predict fluid responsiveness in the operating room: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Aug;36(8):583–91.
16. Guinot P-G, Godart J, de Broca B, Bernard E, Lorne E, Dupont H. End-expiratory occlusion manoeuvre does not accurately predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):1050–4.
17. Yonis H, Bitker L, Aublanc M, Perinel Ragey S, Riad Z, Lissonde F, et al. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation. *Crit Care*. 2017 Dec 5;21(1):295.
18. Xu L-Y, Tu G-W, Cang J, Hou J-Y, Yu Y, Luo Z, et al. End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients in the operating theatre. *Ann Transl Med*. 2019 Jul;7(14):315.
19. Messina A, Dell'Anna A, Baggiani M, Torrini F, Maresca GM, Bennett V, et al. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a meta-analysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Crit Care* 2019 Jul 29;23(1):264.
20. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):152–7.
21. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul J-L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):951–6.
22. 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*. 2019 Apr 11;23(1):116.
23. Beurton A, Teboul J-L, Gavelli F, Gonzalez FA, Giroto V, Galarza L, et al. The effects of passive leg raising may be detected by the plethysmographic oxygen saturation signal in critically ill patients. *Crit Care*. 2019 Jan 18;23(1):19.
24. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013 Jul;39(7):1190–206.
25. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Pressure Waveform Analysis. *Anesth Analg*. 2017 Oct 26;
26. Monnet X, Teboul J-L. Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*. 2017 Jun 19;21(1):147.

27. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul J-L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care*. 2011;15(4):R204.
28. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015 Jan 14;19:18.
29. Monnet X, Cipriani F, Camous L, Sentenac P, Dres M, Krastinova E, et al. The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):46.
30. Cecconi M, Rhodes A. Validation of continuous cardiac output technologies: consensus still awaited. *Crit Care*. 2009;13(3):159.
31. Hapfelmeier A, Cecconi M, Saugel B. Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. *J Clin Monit Comput*. 2016 Apr;30(2):149-55.
32. Monnet X, Marik P, Teboul J-L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1935-47.
33. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.
34. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(18):352.
35. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):111.
36. Broch O, Bein B, Gruenewald M, Höcker J, Schöttler J, Meybohm P, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011 juillet;55(6):686-93.
37. Toyama S, Kakumoto M, Morioka M, Matsuoka K, Omatsu H, Tagaito Y, et al. Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2013 Aug;111(2):235-41.
38. Ginosar Y, Weiniger CF, Meroz Y, Kurz V, Bdolah-Abram T, Babchenko A, et al. Pulse oximeter perfusion index as an early indicator of sympathectomy after epidural anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Sep;53(8):1018-26.
39. van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2013 Feb;116(2):351-6.
40. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6):1210-3.
41. Takahashi S, Kakiuchi S, Nanba Y, Tsukamoto K, Nakamura T, Ito Y. The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2010 Apr;30(4):265-9.
42. Corsini I, Cecchi A, Coviello C, Dani C. Perfusion index and left ventricular output

correlation in healthy term infants. *Eur J Pediatr.* 2017 Aug 1;176(8):1013–8.

43. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth.* 2008 Aug 1;101(2):200–6.

44. Desgranges F-P, Desebbe O, Ghazouani A, Gilbert K, Keller G, Chiari P, et al. Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. *Br J Anaesth.* 2011 Sep;107(3):329–35.

45. McGrath SP, Ryan KL, Wendelken SM, Rickards CA, Convertino VA. Pulse oximeter plethysmographic waveform changes in awake, spontaneously breathing, hypovolemic volunteers. *Anesth Analg.* 2011 Feb;112(2):368–74.

Figure legends

Figure 1

Changes in perfusion index (PI) and cardiac index (CI) during an end-expiratory occlusion (EEXPO) test in responders (n=19) (Figure a) and in non-responders (n=12) (Figure b).

Figure 2

Area under the receiver operating characteristics curve generated for the detection of a positive passive leg raising (PLR) test by the changes in perfusion index (PI) during a passive leg raising test and an end-expiratory occlusion test (EEXPO). The Youden index was calculated as sensitivity + specificity – 1.

Figure 3

Area under the receiver operating characteristics curve generated for the detection of a positive end-expiratory occlusion (EEXPO) test by the changes in perfusion index (PI). The Youden index was calculated as sensitivity + specificity – 1.

Figure 4

Correlation between perfusion index (PI) changes and cardiac index (CI) changes during an end-expiratory occlusion test.

Figure 1

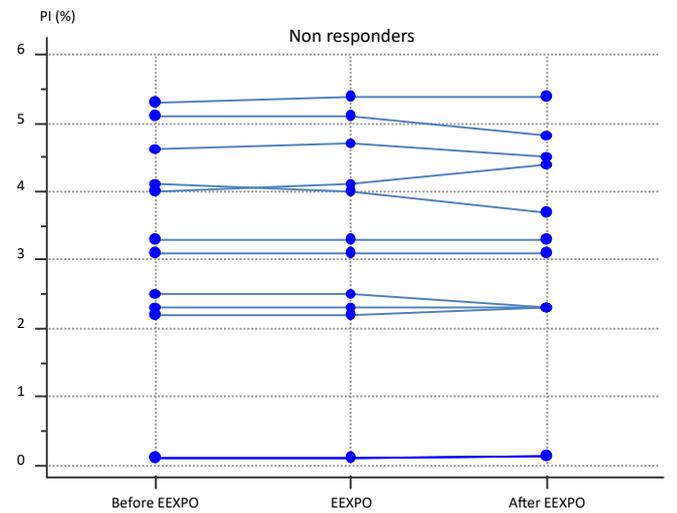
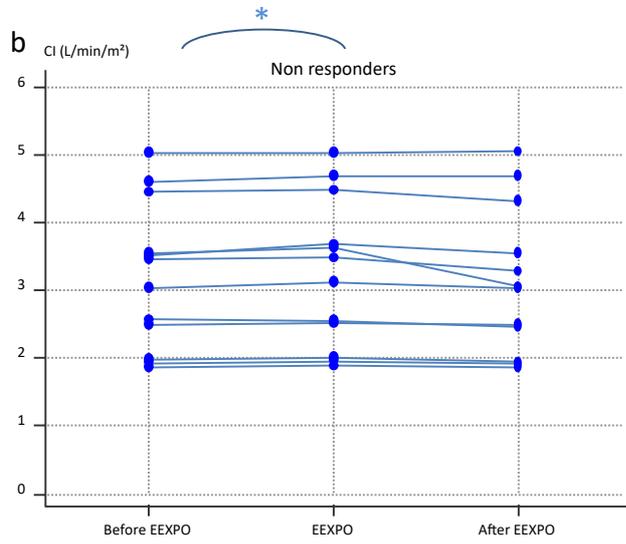
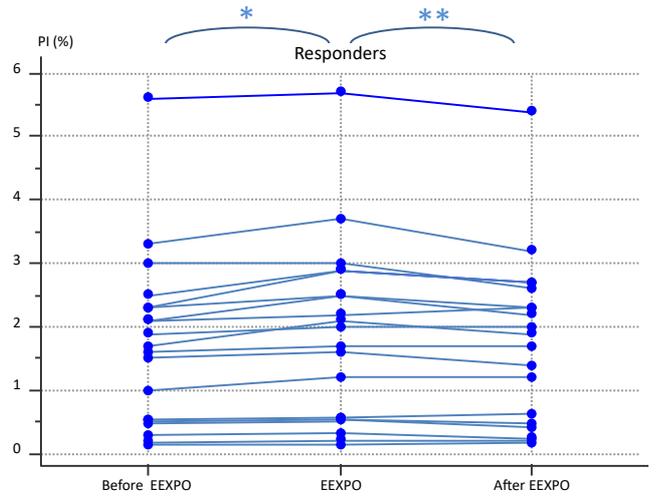
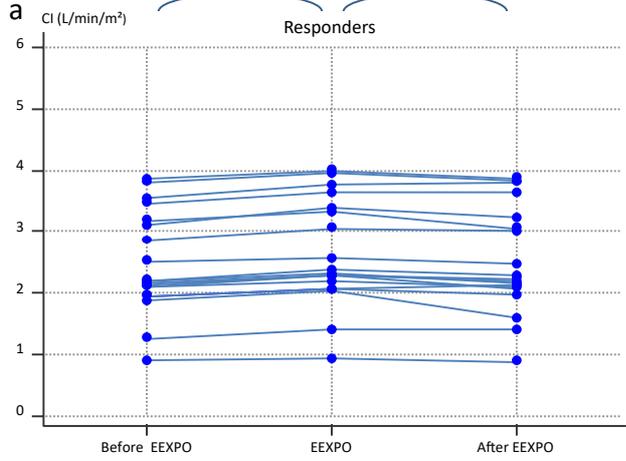


Figure 2

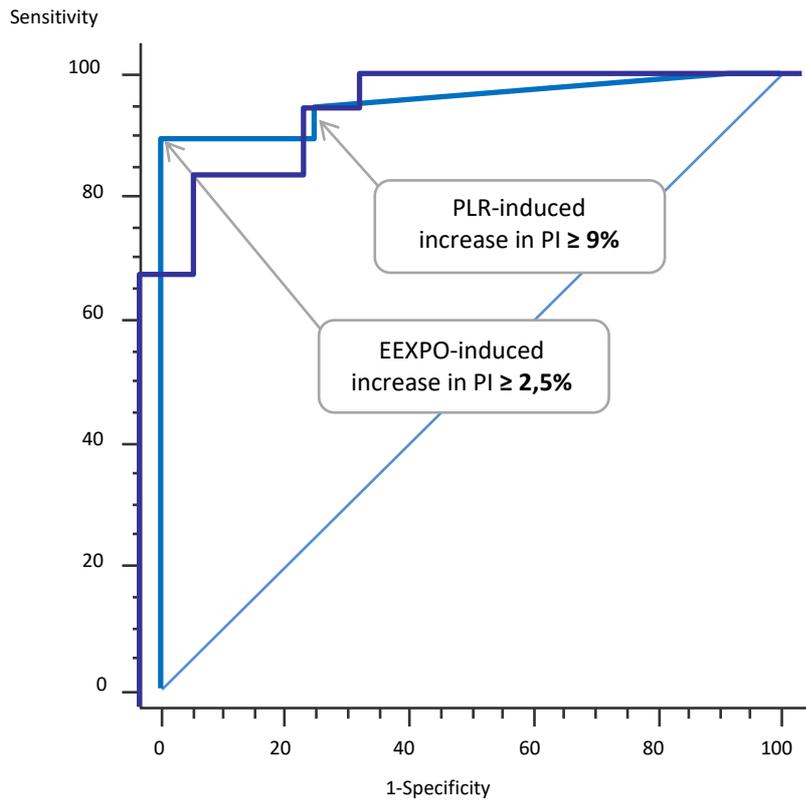


Figure 3

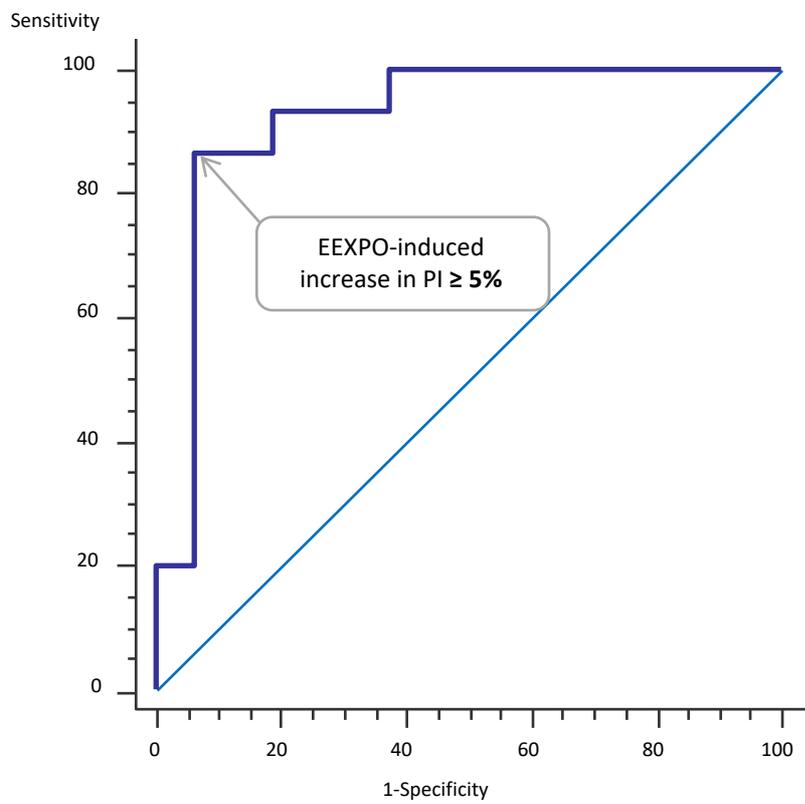
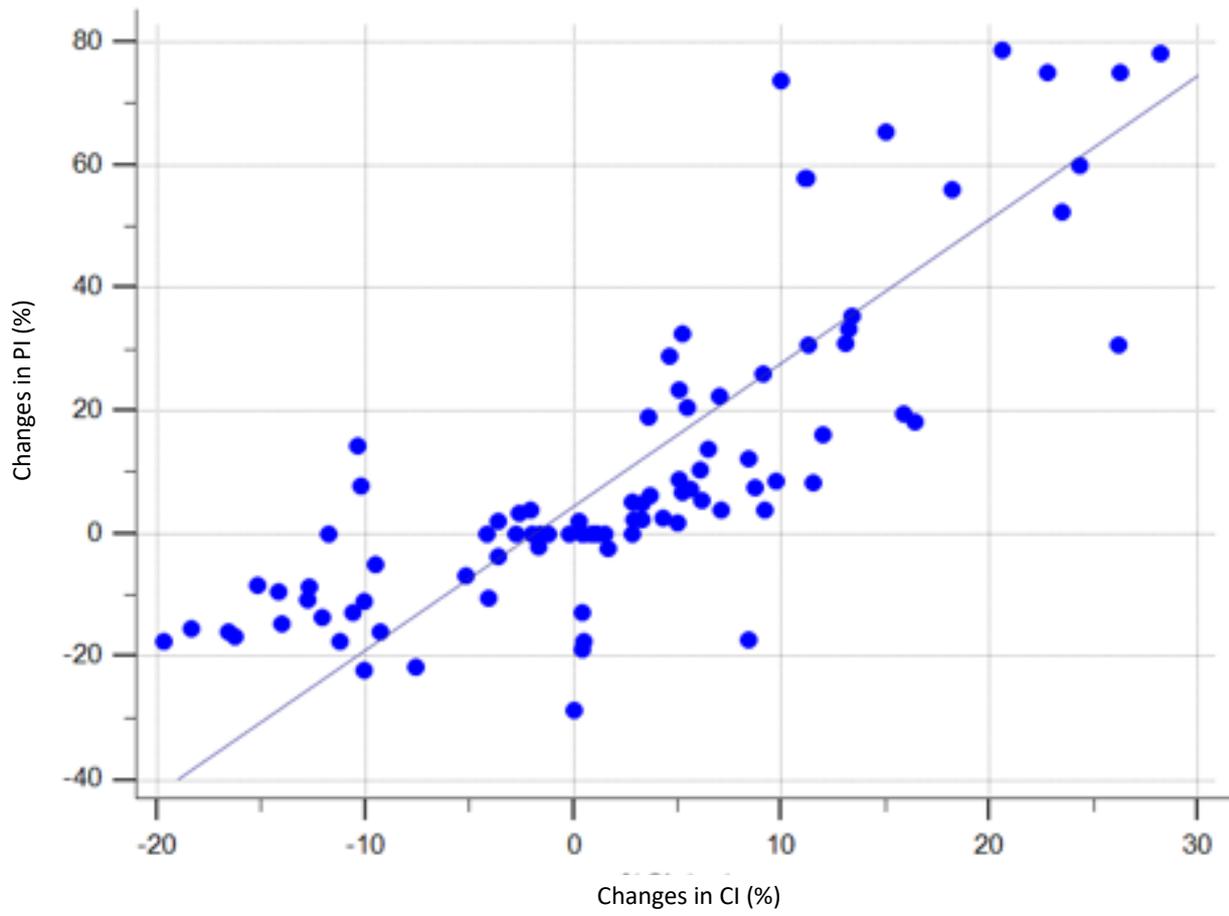


Figure 4



Discussion générale et perspectives

Nos travaux, menés chez des patients de soins intensifs présentant une insuffisance circulatoire aiguë ont montré que :

1. Pendant le test de PLR, la PIA diminue significativement
2. L'existence d'une HIA est la source de faux-positifs au test de PLR
3. La mesure des débits carotidien et fémoral par Doppler ne permet pas de suivre de façon fiable les changements de débit cardiaque lors d'un test de PLR et d'une expansion volémique
4. Le changement des débits carotidien et fémoral induits par un test de PLR ne permet pas de détecter un état de précharge dépendance
5. L'IP du signal de pléthysmographie permet de suivre les changements de débit cardiaque induits par des tests de PLR, d'EEXPO et d'EIXPO
6. Les changements de l'IP induits par le test de PLR, ceux induits par un test d'EEXPO et l'adjonction d'un test d'EIXPO permettent de détecter de façon fiable un état de précharge dépendance.

1. Discussion du modèle

Même s'il ne s'agit pas d'un « modèle » au sens expérimental du terme, c'est sur la même population de patients que nous avons mené nos travaux : des patients de soins intensifs, à la phase initiale d'un état de choc, en majorité d'origine septique, et qui bénéficiaient d'un monitoring hémodynamique « avancé » par thermodilution transpulmonaire. Il ne s'agit pas du choix universel, beaucoup des études menées dans le domaine étant réalisées chez des patients au bloc opératoire, après l'induction et avant, ou parfois après l'intervention chirurgicale.

Notre choix était dicté tout d'abord par le fait que c'est dans une unité de médecine-intensive-réanimation que nous conduisons nos travaux. Mais ce choix se justifiait aussi par le fait que c'est chez ce type de patients que se posent avant tout les problèmes liés à la précharge dépendance. C'est chez ce type de patients que l'expansion volémique n'augmente le débit cardiaque que dans

la moitié des cas (les patients avant intervention chirurgicale ne présentent pas d'insuffisance circulatoire, n'ont reçu aucun traitement hémodynamique et doivent en grande majorité disposer d'une réserve de précharge). C'est aussi chez les patients de soins intensifs que le risque de surcharge vasculaire est le plus élevé.

Cependant, le fait que les études soient effectuées dans cette population de soins intensifs présente, d'une façon générale, deux limites principales à nos yeux. La première est que la plupart des patients inclus le sont à une phase à laquelle ils ont bénéficié d'une réanimation initiale. Par exemple, rares sont les patients qui présentent une hypotension artérielle profonde à l'entrée dans l'étude. Même si ces patients sont dans une phase aiguë d'un état de choc, ils ne sont pas indemnes de tout traitement. Ceci s'explique bien entendu par des raisons éthiques. Le temps nécessaire à la mise en place de la recherche, l'information du patient ou de ses proches, la mise en place des techniques de mesure, sont trop longs pour que les patients soient laissés dans un état grave, par exemple avec une hypotension artérielle, sans leur faire courir un risque vital évident. Il nous semble qu'il est assez vain de critiquer ce fait, car le seul moyen d'éviter cette limite serait de conduire des études chez l'animal, ce qui ouvre la porte à bien d'autres limites.

La deuxième limite importante de ce « modèle » de patients, liée à la précédente d'ailleurs, concerne leur instabilité hémodynamique. Elle est inhérente à leur état et est inévitable. Même si toutes les précautions sont prises pour que les mesures et les interventions soient effectuées dans des intervalles avec la plus grande stabilité possible, ceux qui ont effectués ce type de recherche savent qu'une stabilité parfaite est impossible à obtenir. Ceci ne peut qu'augmenter le « bruit » par rapport au « signal » recherché par nos études.

2. Justification de la définition de la précharge dépendance

Dans les recherches que nous avons menées, nous avons défini l'état de précharge dépendance comme cela a été fait dans toutes les études préalables : par un changement de débit cardiaque lors soit d'une expansion volémique, en prenant le seuil de 15%, soit d'un test de PLR, en prenant le seuil de 10%. Cette méthode qui classe les patients en deux populations de « répondeurs » et de « non-répondeurs » a été utilisée pour la première fois par Michard *et al.* (97) et a été invariablement reprise par la suite.

Pourtant, elle présente une limite essentielle. Elle ne correspond pas à la réalité physiologique ou physiopathologique. La réserve de précharge n'est pas dichotomiquement soit nulle, soit présente.

La courbe de Frank-Starling n'est pas divisée en deux segments de droite, l'un vertical et l'autre horizontal. En d'autres termes, cette classification ne permet pas de mettre en évidence la réalité qui est que les patients sont précharge dépendants à des degrés très divers.

Leur classification en deux groupes a le grand avantage de permettre de les classer en vrais/faux-positifs et vrais/faux-négatifs, ce qui autorise la quantification de la valeur diagnostique en aire sous la courbe ROC, sensibilité, spécificité, valeur prédictive et la définition d'un seuil diagnostique. En revanche, elle masque le fait que certains patients classés comme précharge dépendants bénéficieront d'une augmentation très modeste de leur débit cardiaque lors du remplissage vasculaire par exemple, et d'autres d'une augmentation bien plus importante. Les conclusions pourraient être différentes selon les deux cas, par exemple en prenant en compte le risque du remplissage vasculaire. Un risque très élevé pourrait n'autoriser que les remplissages vasculaires avec un effet important sur le débit cardiaque.

La méthode qui permet de refléter plus finement la réalité de la précharge dépendance consiste à établir la corrélation entre les valeurs prises par le test que l'on teste et les changements de débit cardiaque induits par l'expansion volémique et le PLR. Ces corrélations ne sont souvent pas fournies dans les études, et lorsqu'elles le sont, elles doivent être interprétées.

Par exemple, dans notre étude sur la capacité des changements d'IP à mesurer ceux du débit cardiaque induits par le PLR, cette corrélation entre changements était assez médiocre, même si les effets du PLR sur l'IP classaient correctement les patients en répondeurs et non-répondeurs au test de PLR. Ceci indique que la classification des patients était relativement grossière, ce que nous avons d'ailleurs bien indiqué dans la discussion de ces résultats.

3. Limites du test de PLR

La fiabilité du test de PLR n'est plus à démontrer et son utilisation simple grâce aux lits automatisés en fait un test de précharge dépendance de premier choix. Pourtant, ses limites et les conditions dans lesquelles sa fiabilité est moindre ont été peu explorées. Mahjoub *et al.* avaient suggéré que la présence d'une PIA élevée entraînait des faux-négatifs de ce test (182). Nos travaux ont permis de confirmer cette hypothèse.

Il s'agit clairement d'une limite importante du test de PLR, du fait de la prévalence élevée de l'HIA chez les patients de soins intensifs. Notons cependant que tous les patients présentant une HIA n'étaient pas des faux-négatifs au test.

La limite essentielle de cette étude était qu'elle ne permettait pas d'expliquer les mécanismes physiopathologiques aboutissant aux faux-négatifs du test de PLR. La compression du territoire splanchnique, l'augmentation des résistances au retour veineux et la variation de la compliance abdominale sont des explications potentielles mais nécessitent des investigations supplémentaires. Le gradient de pression transmurale, que nous avons estimé par la différence PVC-PIA, n'était pas différent entre faux-négatifs et vrais-positifs lors du PLR. D'autres études évaluant la résistance au retour veineux et la pression systémique moyenne, comme ceci est aujourd'hui possible chez l'homme (42) devront être réalisées pour évaluer cette hypothèse.

4. Estimations du débit cardiaque lors des tests de précharge dépendance

Un défaut important du test de PLR est, à l'évidence, qu'il faut mesurer ses effets en estimant directement le débit cardiaque. De ce point de vue, il n'est pas différent du classique *fluid challenge* dont il imite les effets (83,84).

Pour monitorer les effets du test de PLR, différentes méthodes que nous avons revues dans la première partie du mémoire (Chapitre II, 3.7.4), ont été proposées. Elles sont loin d'être équivalentes. Bien sûr, elles diffèrent selon leur caractère plus ou moins invasif, leur coût et la simplicité de leur mise en œuvre. Un critère qui est souvent négligé est celui de leur précision. C'est d'elle que dépend notamment le plus petit changement significatif que l'on peut de façon fiable détecter avec la technique. La précision est particulièrement importante pour les tests de précharge dépendance induisant des changements faibles du débit cardiaque. Nous l'avons mentionné au sujet du mini *fluid challenge*, dont la détection par l'échocardiographie comporte un risque. Il en va de même pour le test d'EEXPO, dont le seuil de positivité est clairement situé en-dessous du plus petit changement significatif de l'intégrale temps-vitesse sous-aortique. De ce point de vue, l'ajout d'un test d'EIXPO à celui d'EEXPO qui a été proposé par Jozwiak *et al.* et Dépret *et al.* est intéressant (153,171).

Parmi ces techniques, l'estimation des débits sanguins périphériques en Doppler avait été déjà étudiée avec des résultats assez discordants, sans pour autant retrouver une corrélation solide entre débits cardiaque, carotidien et fémoral. Nos résultats étaient univoques et déniaient au Doppler carotidien et plus encore fémoral toute possibilité de détecter les changements de débit cardiaque induits par un test de PLR.

Nous pouvons facilement expliquer ce résultat négatif, comme nous l'avons décrit dans la discussion (cf. Deuxième Partie, Etude 2.5.) (influence de l'autorégulation cérébrovasculaire sur le débit carotidien et une redistribution préférentielle du flux vers la circulation cérébrale), mais une des limites de notre étude est à l'évidence que nous ne pouvons pas expliquer pourquoi ces résultats étaient discordants de ceux déjà obtenus par d'autres avec la même technique (156,183,208,210,211).

Quoiqu'il en soit, même en admettant qu'il existe un doute sur la fiabilité de la méthode, il faut admettre que la mesure des débits carotidien et fémoral est loin d'être une technique optimale. De réalisation peu facile, nécessitant un apprentissage, même s'il n'est pas très important, soumise à une grande variabilité, il est peu probable qu'elle puisse se répandre dans la pratique. Ceci est d'autant plus vrai qu'il existe des méthodes plus simples, pas plus invasives et à la fiabilité plus certaine (échocardiographie, CO₂ expiré, bioréactance...).

5. L'IP, une estimation du débit cardiaque et de ses changements ?

Sans aucun doute, un des résultats les plus originaux de ceux que nous avons obtenus concerne l'IP et sa capacité à détecter les changements du débit cardiaque. L'IP, jusqu'alors utilisé lors d'anesthésie ou en néonatalogie, a deux déterminants : la vasoconstriction cutanée, qui détermine le volume sanguin situé sous le récepteur de pléthysmographie, et le débit cardiaque, qui détermine la portion pulsatile du signal. Dès lors, si le degré de vasoconstriction est stable, ce qui est grossièrement le cas de façon fort probable pendant une expansion volémique, les changements de l'IP sont censés refléter ceux du débit cardiaque.

L'utilisation de l'IP pour monitorer les effets du PLR a été réalisée dans quelques études mais le PLR n'était pas réalisé de manière optimale, le débit cardiaque lui-même n'était pas mesuré directement dans toutes les études, et celles-ci avaient inclus un faible nombre de patients.

Cependant, le signal de l'IP n'était pas stable ou présent chez tous les patients, et certains ont dû être exclus. La fibrillation atriale était reliée à certains cas de signaux instables, mais ce n'était pas le cas de tous les signaux instables, et certains ne reconnaissaient pas de cause évidente.

Plusieurs questions se posent à la suite de ces deux études. La première est de savoir ce qui compose le signal de l'IP et lequel de ces composants est modifié parallèlement au débit cardiaque. Il n'a pas été possible d'obtenir de la part du constructeur du système Radical 7 l'analyse *a posteriori* du signal. En particulier, nous aurions aimé savoir laquelle de la partie pulsatile ou de la partie non-pulsatile

du signal était modifiée lors de l'augmentation du débit cardiaque. Nous pensons pouvoir accéder à cette analyse pour les études qui viennent.

Au sujet de l'IP, la phrase qui traditionnellement conclut des études et suggèrent que « des études ultérieures devront confirmer ces résultats » est on ne peut plus justifiée.

Conclusion générale

La détection de la précharge dépendance s'est petit à petit imposée comme une des pratiques nécessaires lors de la prise en charge hémodynamique de l'insuffisance circulatoire aiguë, motivée à la fois par la réponse inconstante du débit cardiaque à l'expansion volémique et par le risque d'induire une administration liquidienne excessive. De ce point de vue, le remplissage vasculaire doit être considéré comme un traitement inconstamment efficace et dangereux, dont il est logique de prédire les effets à venir avant de l'entreprendre.

Au moment où nous commençons nos travaux, le concept de précharge dépendance était bien établi et de nombreux tests avaient déjà été mis au point. Nos recherches s'inscrivaient dans deux axes qui prolongent les connaissances dans le domaine. D'une part, nous avons pu préciser les limites d'un des tests les plus utilisés pour détecter la précharge dépendance, le test de PLR. En particulier, nous avons montré que la présence d'une HIA générait un nombre important de faux-négatifs à ce test. Ces résultats doivent être considérés comme significatifs à cause de la prévalence élevée de l'HIA chez les patients de soins intensifs notamment.

Le deuxième axe a concerné les techniques de monitoring hémodynamique qui peuvent être utilisées pour mesurer les effets des tests de précharge dépendance sur le débit cardiaque. Nous avons confirmé une hypothèse selon laquelle l'analyse des débits carotidien et fémoral ne permettait pas un suivi fiable des changements simultanés de débit cardiaque, notamment lors d'un test de PLR et d'une expansion volémique.

De façon originale, nous avons mis en évidence que l'amplitude du signal de pléthysmographie quantifiée par l'IP permettait de suivre les changements de débit cardiaque, lors du test de PLR puis lors des tests d'EEXPO et d'EIXPO dans deux études successives. Ces résultats, qui doivent être confirmés, ouvrent la porte à une mise en œuvre de tests de précharge dépendance facile, très répandue et non coûteuse.

Références

1. Levy MN. The cardiac and vascular factors that determine systemic blood flow. *Circ Res.* 1979 Jun;44(6):739–47.
2. Peters J, Mack GW, Lister G. The importance of the peripheral circulation in critical illnesses. *Intensive Care Med.* 2001 Sep;27(9):1446–58.
3. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev.* 1983 Oct;63(4):1281–342.
4. Tyberg JV. Venous modulation of ventricular preload. *Am Heart J.* 1992 Apr;123(4 Pt 1):1098–104.
5. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology.* 8th ed. WB Saunders Company eds; 1991. In.
6. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev.* 1955 Jan;35(1):123–9.
7. Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN. Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output. *Am J Physiol.* 1955 Mar;180(3):463–8.
8. Noble MI. The Frank--Starling curve. *Clin Sci Mol Med.* 1978 Jan;54(1):1–7.
9. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol.* 1957 Jun;189(3):609–15.
10. Guyton AC, Richardson TQ, Langston JB. Regulation of cardiac output and venous return. *Clin Anesth.* 1964;3:1–34.
11. Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG. Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol.* 1954 Nov;179(2):261–7.
12. Bendjelid K. Right atrial pressure: determinant or result of change in venous return? *Chest.* 2005 Nov;128(5):3639–40.
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304–77.
14. 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 Dec;40(12):1795–815.
15. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
16. 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.* 2015 Sep;41(9):1529–37.

17. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012 May 24;16(3):R94.
18. Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care*. 2016;35:161–7.
19. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1901–11.
20. Liu C, Mao Z, Hu P, Hu X, Kang H, Hu J, et al. Fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;14:1701–9.
21. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 03;8:CD000567.
22. Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* 2019 Sep; 156 (3):594-603.
23. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):124–34.
24. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):125–39.
25. Macintyre E, Bullen C, Machin SJ. Fluid replacement in hypovolaemia. *Intensive Care Med*. 1985;11(5):231–3.
26. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*. 2010;14(5):R185.
27. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 2;161(5):347–55.
28. Haase N, Perner A, Hennings LI, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2013 Feb 15;346:f839.
29. Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declère AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013 Nov 6;310(17):1809–17.
30. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 27;314(16):1701–10.

31. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 15;195(10):1362–72.
32. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018 01;378(9):829–39.
33. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, Antonelli M, Baker T, Bakker J, et al. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med*. 2019 Jan 1;45(1):21–32.
34. Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1333–7.
35. Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I, Fletcher N, Grounds RM, Cecconi M. Hemodynamic Effect of Different Doses of Fluids for a Fluid Challenge: A Quasi-Randomized Controlled Study. *Crit Care Med*. 2017 Feb;45(2):e161–8.
36. Monnet X, Teboul J-L. My patient has received fluid. How to assess its efficacy and side effects? *Ann Intensive Care*. 2018 Apr 24;8(1):54.
37. Aya HD, Ster IC, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A, Cecconi M. Pharmacodynamic Analysis of a Fluid Challenge. *Crit Care Med*. 2016 May;44(5):880–91.
38. Takala J. Volume responsive, but does the patient need volume? *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1461–3.
39. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. The hemodynamic effect of rapid fluid infusion in critically ill patients. *Surgery*. 1981 Jul;90(1):61–76.
40. Michard F, Teboul J-L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002 Jun;121(6):2000–8.
41. Cecconi M, Aya HD, Geisen M, Ebm C, Fletcher N, Grounds RM, et al. Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2013 Jul;39(7):1299–305.
42. Guérin L, Teboul J-L, Persichini R, Dres M, Richard C, Monnet X. Effects of passive leg raising and volume expansion on mean systemic pressure and venous return in shock in humans. *Crit Care*. 2015;19:411.
43. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med*. 2013 Jun;41(6):1412–20.
44. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal P-J, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018 May 22;8(1):66.
45. Goldstein S, Bagshaw S, Cecconi M, Okusa M, Wang H, Kellum J, et al. Pharmacological management of fluid overload. *Br J Anaesth*. 2014 Nov;113(5):756–63.

46. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock*. 2015 Jan;43(1):68–73.
47. Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz A-C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care*. 2013 Nov 29;17(6):R278.
48. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, Blaser AR, Starkopf J, Zygun DA, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Oct 21;17(5):R249.
49. 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 Dec;46(5):361–80.
50. Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care*. 2012;2.
51. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.
52. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):386–94.
53. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017 May;43(5):625–32.
54. Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015 Jun 15;19:251.
55. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):259–65.
56. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2564–75.
57. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):472–80.
58. Vaara ST, Korhonen A-M, Kaukonen K-M, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal

- replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*. 2012 Oct 17;16(5):R197.
59. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent J-L, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014 Nov;113(5):740–7.
 60. Berlin DA, Bakker J. Starling curves and central venous pressure. *Crit Care*. 2015 Feb 16;19:55.
 61. De Backer D, Vincent J-L. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care*. 2018 Feb 23;22(1):43.
 62. Roger C, Muller L, Riou B, Molinari N, Louart B, Kerbrat H, et al. Comparison of different techniques of central venous pressure measurement in mechanically ventilated critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2017 Feb;118(2):223–31.
 63. Marik PE, Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1774–81.
 64. Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA*. 2016 Sep 27;316(12):1298–309.
 65. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):111.
 66. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Prediction of fluid responsiveness in ventilated patients. *Ann Transl Med*. 2018 Sep;6(18):352.
 67. 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*. 2008 Jul;134(1):172–8.
 68. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care*. 2011 Aug 15;15(4):R197.
 69. Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, Ronan A, Shah D, Vasaiwala S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007 Jul;20(7):857–61.
 70. Wiwatworapan W, Ratanajaratroj N, Sookananchai B. Correlation between inferior vena cava diameter and central venous pressure in critically ill patients. *J Med Assoc Thai*. 2012 Mar;95(3):320–4.
 71. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Aug 20;14(1):33.
 72. Vieillard-Baron A, Evrard B, Repessé X, Maizel J, Jacob C, Goudelin M, et al. Limited value of end-expiratory inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness impact of intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):197–203.

73. Richard C, Monnet X, Teboul J-L. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):296–302.
74. Feissel M, Michard F, Faller J-P, Teboul J-L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1834–7.
75. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology*. 1998 Dec;89(6):1313–21.
76. 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*. 2001 Mar;119(3):867–73.
77. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):691–9.
78. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul J-L. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest*. 2003 Nov;124(5):1900–8.
79. Endo T, Kushimoto S, Yamanouchi S, Sakamoto T, Ishikura H, Kitazawa Y, et al. Limitations of global end-diastolic volume index as a parameter of cardiac preload in the early phase of severe sepsis: a subgroup analysis of a multicenter, prospective observational study. *J Intensive Care*. 2013;1(1):11.
80. Trof RJ, Danad I, Groeneveld AJ. Global end-diastolic volume increases to maintain fluid responsiveness in sepsis-induced systolic dysfunction. *BMC Anesthesiol*. 2013;13:12.
81. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):290–5.
82. Toscani L, Aya HD, Antonakaki D, Bastoni D, Watson X, Arulkumaran N, et al. What is the impact of the fluid challenge technique on diagnosis of fluid responsiveness? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017 Aug 4;21(1):207.
83. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, De Backer D, Vincent J-L. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):422–8.
84. Monnet X, Letierce A, Hamzaoui O, Chemla D, Anguel N, Osman D, et al. Arterial pressure allows monitoring the changes in cardiac output induced by volume expansion but not by norepinephrine. *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1394–9.
85. Vincent J-L. “Let’s Give Some Fluid and See What Happens” versus the “Mini-fluid Challenge.” *Anesthes*. 2011 Sep 1;115(3):455–6.
86. Biais M, de Courson H, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, et al. Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology*. 2017;127(3):450–6.

87. Mukhtar A, Awad M, Elayashy M, Hussein A, Obayah G, El Adawy A, et al. Validity of mini-fluid challenge for predicting fluid responsiveness following liver transplantation. *BMC Anesthesiol*. 2019 Apr 13;19(1):56.
88. Muller L, Toumi M, Bousquet P-J, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):541–7.
89. Mallat J, Meddour M, Durville E, Lemyze M, Pepy F, Temime J, et al. Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness†. *Br J Anaesth*. 2015 Sep;115(3):449–56.
90. Messina A, Dell’Anna A, Baggiani M, Torrini F, Maresca GM, Bennett V, et al. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Crit Care* 2019 Jul 29;23(1):264.
91. Smorenberg A, Cherpanath TGV, Geerts BF, de Wilde RBP, Jansen JRC, Maas JJ, et al. A mini-fluid challenge of 150mL predicts fluid responsiveness using ModelflowR pulse contour cardiac output directly after cardiac surgery. *J Clin Anesth*. 2018;46:17–22.
92. Xiao-ting W, Hua Z, Da-wei L, Hong-min Z, Huai-wu H, Yun L, et al. Changes in end-tidal CO₂ could predict fluid responsiveness in the passive leg raising test but not in the mini-fluid challenge test: A prospective and observational study. *J Crit Care*. 2015 Oct;30(5):1061–6.
93. Wu Y, Zhou S, Zhou Z, Liu B. A 10-second fluid challenge guided by transthoracic echocardiography can predict fluid responsiveness. *Crit Care*. 2014 May 27;18(3):R108.
94. de Courson H, Ferrer L, Cane G, Verchère E, Sesay M, Nouette-Gaulain K, et al. Evaluation of least significant changes of pulse contour analysis-derived parameters. *Ann Intensive Care*. 2019 Oct 11;9(1):116.
95. Michard F, Teboul JL. Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care*. 2000;4(5):282–9.
96. Wong FWH. Pulsus paradoxus in ventilated and non-ventilated patients. *Dynamics*. 2007;18(3):16–8.
97. 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*. 2000 Jul;162(1):134–8.
98. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Nov 27;18(6):650.
99. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L. Pressure Waveform Analysis. *Anesth Analg*. 2017 Oct 26;
100. Magder S, Guerard B. Heart-lung interactions and pulmonary buffering: lessons from a computational modeling study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012 Jul 1;182(2–3):60–70.
101. Monnet X, Dres M, Ferré A, Teuff GL, Jozwiak M, Bleibtreu A, et al. Prediction of fluid responsiveness by a continuous non-invasive assessment of arterial pressure in critically ill

- patients: comparison with four other dynamic indices. *Br J Anaesth*. 2012 Sep 1;109(3):330–8.
102. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, et al. Esophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness in critically ill ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005 Sep;31(9):1195–201.
 103. Sandroni C, Cavallaro F, Marano C, Falcone C, De Santis P, Antonelli M. Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2012 Sep;38(9):1429–37.
 104. Cannesson M, Besnard C, Durand PG, Bohé J, Jacques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):R562-568.
 105. Gavaud A, Nguyen LS, Caubel A, Grillet G, Donal E, Belliard G. Respiratory Variability of Pulmonary Velocity-Time Integral As a New Gauge of Fluid Responsiveness For Mechanically Ventilated Patients in the ICU. *Crit Care Med*. 2019 Apr;47(4):e310–6.
 106. Lanspa MJ, Grissom CK, Hirshberg EL, Jones JP, Brown SM. Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock: reply. *Shock*. 2013 May;39(5):462.
 107. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent J-L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med*. 2005 Apr;31(4):517–23.
 108. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):152–7.
 109. Liu Y, Wei L, Li G, Yu X, Li G, Li Y. Pulse Pressure Variation Adjusted by Respiratory Changes in Pleural Pressure, Rather Than by Tidal Volume, Reliably Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2016 Feb;44(2):342–51.
 110. De Backer D, Taccone FS, Holsten R, Ibrahimi F, Vincent J-L. Influence of respiratory rate on stroke volume variation in mechanically ventilated patients. *Anesthesiology*. 2009 May;110(5):1092–7.
 111. Díaz F, Erranz B, Donoso A, Salomon T, Cruces P. Influence of tidal volume on pulse pressure variation and stroke volume variation during experimental intra-abdominal hypertension. *BMC Anesthesiol*. 2015 Sep 22;15:127.
 112. Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, Colling J, Piriou V, Viale J-P. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Critical Care*. 2011 Jan 19;15:R33.
 113. Arabadzhiev GM, Tzaneva VG, Peeva KG. Intra-abdominal hypertension in the ICU - a prospective epidemiological study. *Clujul Med*. 2015;88(2):188–95.
 114. Audimoolam VK, McPhail MJW, Willars C, Bernal W, Wendon JA, Cecconi M, et al. Predicting Fluid Responsiveness in Acute Liver Failure: A Prospective Study. *Anesth Analg*. 2017;124(2):480–6.

115. Mahjoub Y, Pila C, Friggeri A, Zogheib E, Lobjoie E, Tinturier F, et al. Assessing fluid responsiveness in critically ill patients: False-positive pulse pressure variation is detected by Doppler echocardiographic evaluation of the right ventricle. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2570–5.
116. Wyler von Ballmoos M, Takala J, Roeck M, Porta F, Tueller D, Ganter CC, et al. Pulse-pressure variation and hemodynamic response in patients with elevated pulmonary artery pressure: a clinical study. *Crit Care*. 2010;14(3):R111.
117. Michard F, Chemla D, Teboul J-L. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? *Crit Care* 2015 Mar 25;19:144.
118. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul J-L. The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(3):415–21.
119. Myatra SN, Monnet X, Teboul J-L. Use of “tidal volume challenge” to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit Care*. 2017 Mar 21;21(1):60.
120. Min JJ, Gil N-S, Lee J-H, Ryu DK, Kim CS, Lee SM. Predictor of fluid responsiveness in the “grey zone”: augmented pulse pressure variation through a temporary increase in tidal volume. *Br J Anaesth*. 2017 Jul 1;119(1):50–6.
121. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Acad Emerg Med*. 2010 Jan;17(1):96–9.
122. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Mar;16(3):233–70.
123. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, Hayon J, Ricôme J-L, Jardin F, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1740–6.
124. 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*. 2017 Apr 15;195(8):1022–32.
125. Si X, Xu H, Liu Z, Wu J, Cao D, Chen J, et al. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients? A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1157–64.
126. Huang H, Shen Q, Liu Y, Xu H, Fang Y. Value of variation index of inferior vena cava diameter in predicting fluid responsiveness in patients with circulatory shock receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018 21;22(1):204.
127. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, et al. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1734–9.

128. Bubenek-Turconi Ş-I, Hendy A, Băilă S, Drăgan A, Chioncel O, Văleanu L, et al. The value of a superior vena cava collapsibility index measured with a miniaturized transoesophageal monoplane continuous echocardiography probe to predict fluid responsiveness compared to stroke volume variations in open major vascular surgery: a prospective cohort study. *J Clin Monit Comput*. 2019 Jul 5.
129. Charbonneau H, Riu B, Faron M, Mari A, Kurrek MM, Ruiz J, et al. Predicting preload responsiveness using simultaneous recordings of inferior and superior vena cavae diameters. *Crit Care*. 2014 Sep 5;18(5):473.
130. Long E, Oakley E, Duke T, Babl FE, Paediatric Research in Emergency Departments International Collaborative (PREDICT). Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2017;47(5):550–9.
131. Via G, Tavazzi G, Price S. Ten situations where inferior vena cava ultrasound may fail to accurately predict fluid responsiveness: a physiologically based point of view. *Intensive Care Med*. 2016 Jul;42(7):1164–7.
132. Preau S, Bortolotti P, Colling D, Dewavrin F, Colas V, Voisin B, et al. Diagnostic Accuracy of the Inferior Vena Cava Collapsibility to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients With Sepsis and Acute Circulatory Failure. *Crit Care Med*. 2017;45(3):e290–7.
133. Ma G-G, Hao G-W, Yang X-M, Zhu D-M, Liu L, Liu H, et al. Internal jugular vein variability predicts fluid responsiveness in cardiac surgical patients with mechanical ventilation. *Ann Intensive Care*. 2018 Jan 16;8(1):6.
134. Giraud R, Abraham PS, Brindel P, Siegenthaler N, Bendjelid K. Respiratory changes in subclavian vein diameters predicts fluid responsiveness in intensive care patients: a pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2018 Dec;32(6):1049–55.
135. Hartland BL, Newell TJ, Damico N. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature. *Respir Care*. 2015 Apr;60(4):609–20.
136. Hedenstierna G. Small tidal volumes, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers during anesthesia: good or bad? *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):501–3.
137. Tusman G, Böhm SH. Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Jun;24(2):183–97.
138. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
139. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care*. 2005;9(6):607–21.
140. Nielsen J, Østergaard M, Kjaergaard J, Tingleff J, Berthelsen PG, Nygård E, et al. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2005 Sep;31(9):1189–94.

141. De Broca B, Garnier J, Fischer M-O, Archange T, Marc J, Abou-Arab O, et al. Stroke volume changes induced by a recruitment maneuver predict fluid responsiveness in patients with protective ventilation in the operating theater. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4259.
142. Biais M, Lanchon R, Sesay M, Le Gall L, Pereira B, Futier E, et al. Changes in Stroke Volume Induced by Lung Recruitment Maneuver Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients in the Operating Room. *Anesthesiology*. 2017;126(2):260–7.
143. Monnet X, Teboul J-L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care*. 2015 Jan 14;19:18.
144. Boulain T, Achard J-M, Teboul J-L, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest*. 2002 Apr;121(4):1245–52.
145. Monnet X, Marik P, Teboul J-L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1935–47.
146. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2016 May;44(5):981–91.
147. Monnet X, Osman D, Ridel C, Lamia B, Richard C, Teboul J-L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):951–6.
148. 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*. 2006 May;34(5):1402–7.
149. Kim N, Shim J-K, Choi HG, Kim MK, Kim JY, Kwak Y-L. Comparison of positive end-expiratory pressure–induced increase in central venous pressure and passive leg raising to predict fluid responsiveness in patients with atrial fibrillation. *British Journal of Anaesthesia*. 2016 Mar 1;116(3):350–6.
150. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, et al. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med*. 2010 Sep;36(9):1475–83.
151. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):85–90.
152. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, et al. Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(5):R132.
153. Dépret F, Jozwiak M, Teboul J-L, Alphonsine J-E, Richard C, Monnet X. Esophageal Doppler Can Predict Fluid Responsiveness Through End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusion Tests. *Crit Care Med*. 2019 Feb;47(2):e96-e102.
154. 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*. 2019 Apr 11;23(1):116.

155. Evans D, Ferraioli G, Snellings J, Levitov A. Volume responsiveness in critically ill patients: use of sonography to guide management. *J Ultrasound Med*. 2014 Jan;33(1):3–7.
156. Marik PE, Levitov A, Young A, Andrews L. The use of bioreactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):364–70.
157. Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, Brusset A, Squara P. Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioreactance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med*. 2010 Nov;36(11):1875–81.
158. Kuperszych-Hagege E, Teboul J-L, Artigas A, Talbot A, Sabatier C, Richard C, et al. Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2013 Dec;111(6):961–6.
159. Galarza L, Mercado P, Teboul J-L, Giroto V, Beurton A, Richard C, et al. Estimating the rapid haemodynamic effects of passive leg raising in critically ill patients using bioreactance. *Br J Anaesth*. 2018 Sep;121(3):567–73.
160. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, Monterroso Pintado R, Pérez Madueño V, Díaz Monrové JC. Non-invasive assessment of fluid responsiveness by changes in partial end-tidal CO₂ pressure during a passive leg-raising maneuver. *Ann Intensive Care*. 2012 Mar 26;2:9.
161. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, Barrois J, Le Corre M, Gosset C, et al. End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med*. 2013 Jan;39(1):93–100.
162. Toupin F, Clairoux A, Deschamps A, Lebon J-S, Lamarche Y, Lambert J, et al. Assessment of fluid responsiveness with end-tidal carbon dioxide using a simplified passive leg raising maneuver: a prospective observational study. *Can J Anaesth*. 2016 Sep;63(9):1033–41.
163. Arango-Granados MC, Zarama Córdoba V, Castro Llanos AM, Bustamante Cristancho LA. Evaluation of end-tidal carbon dioxide gradient as a predictor of volume responsiveness in spontaneously breathing healthy adults. *Intensive Care Med Exp*. 2018 Jul 30;6(1):21.
164. Xu J, Peng X, Pan C, Cai S, Zhang X, Xue M, et al. Fluid responsiveness predicted by transcutaneous partial pressure of oxygen in patients with circulatory failure: a prospective study. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):56.
165. Chacko CJ, Wise MP, Frost PJ. Passive leg raising and compression stockings: a note of caution. *Crit Care*. 2015 Jun 1;19:237.
166. Jalil BA, Cavallazzi R. Predicting fluid responsiveness: A review of literature and a guide for the clinician. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2018 Nov 1;36(11):2093–102.
167. Silva S, Jozwiak M, Teboul J, Persichini R, Richard C, Monnet X. End-expiratory Occlusion Test Predicts Preload Responsiveness Independently of Positive End-expiratory Pressure During Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine*. 2013 Jul 1;41(7):1692–701.

168. Messina A, Montagnini C, Cammarota G, De Rosa S, Giuliani F, Muratore L, et al. Tidal volume challenge to predict fluid responsiveness in the operating room: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2019 Aug;36(8):583–91.
169. Monnet X, Bleibtreu A, Ferré A, Dres M, Gharbi R, Richard C, et al. Passive leg-raising and end-expiratory occlusion tests perform better than pulse pressure variation in patients with low respiratory system compliance. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):152–7.
170. Gavelli F, Teboul J-L, Monnet X. The end-expiratory occlusion test: please, let me hold your breath! *Crit Care*. 2019 Aug 7;23(1):274.
171. Jozwiak M, Depret F, Teboul J-L, Alphonsine J-E, Lai C, Richard C, et al. Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients by Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusions With Echocardiography. *Crit Care Med*. 2017 Nov;45(11):e1131–8.
172. Yonis H, Bitker L, Aublanc M, Perinel R, Riad Z, Lissoude F, et al. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation. *Crit Care*. 2017 Dec 5;21(1):295.
173. Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, Masick KD, D'Amore JA, D'Angelo JK. Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid Responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(2):189–98.
174. Jozwiak M, Hamzaoui O, Monnet X, Teboul J-L. Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization. *Minerva Anesthesiol*. 2018 Aug;84(8):987–92.
175. Schortgen F. Hypotension during intermittent hemodialysis: new insights into an old problem. *Intensive Care Med*. 2003 Oct;29(10):1645–9.
176. Bitker L, Bayle F, Yonis H, Gobert F, Leray V, Taponnier R, et al. Prevalence and risk factors of hypotension associated with preload-dependence during intermittent hemodialysis in critically ill patients. *Crit Care*. 2016 Feb 23;20:44.
177. Monnet X, Cipriani F, Camous L, Sentenac P, Dres M, Krastinova E, et al. The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):46.
178. Teboul J-L. Weaning-induced cardiac dysfunction: where are we today? *Intensive Care Med*. 2014 Aug;40(8):1069–79.
179. Dres M, Teboul J-L, Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Oct;20(5):493–8.
180. Liu J, Shen F, Teboul J-L, Anguel N, Beurton A, Bezaz N, et al. Cardiac dysfunction induced by weaning from mechanical ventilation: incidence, risk factors, and effects of fluid removal. *Crit Care* 2016 Nov 12;20(1):369.
181. Dres M, Teboul J-L, Anguel N, Guerin L, Richard C, Monnet X. Passive leg raising performed before a spontaneous breathing trial predicts weaning-induced cardiac dysfunction. *Intensive Care Med*. 2015 Mar;41(3):487–94.

182. 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*. 2010 Sep;38(9):1824–9.
183. 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*. 2010 Mar;38(3):819–25.
184. van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, Bezemer R, Ince C, Bakker J, et al. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2013 Feb;116(2):351–6.
185. Toyama S, Kakumoto M, Morioka M, Matsuoka K, Omatsu H, Tagaito Y, et al. Perfusion index derived from a pulse oximeter can predict the incidence of hypotension during spinal anaesthesia for Caesarean delivery. *Br J Anaesth*. 2013 Aug;111(2):235–41.
186. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain MLNG, De Keulenaer B, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013 Jul;39(7):1190–206.
187. Takata M, Wise RA, Robotham JL. Effects of abdominal pressure on venous return: abdominal vascular zone conditions. *J Appl Physiol*. 1990 Dec;69(6):1961–72.
188. Vivier E, Metton O, Piriou V, Lhuillier F, Cottet-Emard JM, Branche P, et al. Effects of increased intra-abdominal pressure on central circulation. *Br J Anaesth*. 2006 Jun;96(6):701–7.
189. Alfonsi P, Vieillard-Baron A, Coggia M, Guignard B, Goeau-Brissonniere O, Jardin F, et al. Cardiac function during intraperitoneal CO₂ insufflation for aortic surgery: a transesophageal echocardiographic study. *Anesth Analg*. 2006 May;102(5):1304–10.
190. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med*. 2007 Jan;33(1):163–71.
191. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, Hanss R, Meybohm P, Steinfath M, et al. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):650–8.
192. Robotham JL, Wise RA, Bromberger-Barnea B. Effects of changes in abdominal pressure on left ventricular performance and regional blood flow. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):803–9.
193. Malbrain MLNG, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005 Feb;33(2):315–22.
194. Reintam Blaser A, Regli A, De Keulenaer B, Kimball EJ, Starkopf L, Davis WA, et al. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients-A Prospective Multicenter Study (IROI Study). *Crit Care Med*. 2019;47(4):535–42.

195. Reintam Blaser A, Blaser AR, Parm P, Par P, Kitus R, Starkopf J. Risk factors for intra-abdominal hypertension in mechanically ventilated patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011 May;55(5):607–14.
196. Regueira T, Bruhn A, Hasbun P, Aguirre M, Romero C, Llanos O, et al. Intra-abdominal hypertension: incidence and association with organ dysfunction during early septic shock. *J Crit Care*. 2008 Dec;23(4):461–7.
197. Cheatham ML, De Waele JJ, De Laet I, De Keulenaer B, Widder S, Kirkpatrick AW, et al. The impact of body position on intra-abdominal pressure measurement: a multicenter analysis. *Crit Care Med*. 2009 Jul;37(7):2187–90.
198. Weber U, Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R, Hilton AK. A pilot study of the relationship between Doppler-estimated carotid and brachial artery flow and cardiac index. *Anaesthesia*. 2015 Oct;70(10):1140–7.
199. Weber U, Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R, Hilton AK. A Pilot Assessment of Carotid and Brachial Artery Blood Flow Estimation Using Ultrasound Doppler in Cardiac Surgery Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Jan;30(1):141–8.
200. Wu J, Wang Z, Wang T, Yu T, Yuan J, Zhang Q, et al. Evaluation of the fluid responsiveness in patients with septic shock by ultrasound plus the passive leg raising test. *J Surg Res*. 2018;224:207–14.
201. Monge García MI, Gil Cano A, Díaz Monrové JC. Brachial artery peak velocity variation to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Crit Care*. 2009;13(5):R142.
202. Préau S, Dewavrin F, Soland V, Bortolotti P, Colling D, Chagnon J, et al. Hemodynamic Changes during a Deep Inspiration Maneuver Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients. *Cardiol Res Pract* 2012;2012:191807.
203. Mackenzie DC, Khan NA, Blehar D, Glazier S, Chang Y, Stowell CP, et al. Carotid Flow Time Changes With Volume Status in Acute Blood Loss. *Ann Emerg Med*. 2015 Sep;66(3):277-282.e1.
204. Antiperovitch P, Iliescu E, Chan B. Carotid systolic flow time with passive leg raise correlates with fluid status changes in patients undergoing dialysis. *J Crit Care*. 2017;39:83–6.
205. Hossein-Nejad H, Mohammadinejad P, Lessan-Pezeshki M, Davarani SS, Banaie M. Carotid artery corrected flow time measurement via bedside ultrasonography in monitoring volume status. *J Crit Care*. 2015 Dec;30(6):1199–203.
206. Jalil B, Thompson P, Cavallazzi R, Marik P, Mann J, El-Kersh K, et al. Comparing Changes in Carotid Flow Time and Stroke Volume Induced by Passive Leg Raising. *Am J Med Sci*. 2018 Feb;355(2):168–73.
207. Barjaktarevic I, Toppen WE, Hu S, Aquije Montoya E, Ong S, Buhr R, et al. Ultrasound Assessment of the Change in Carotid Corrected Flow Time in Fluid Responsiveness in Undifferentiated Shock. *Crit Care Med*. 2018 Nov;46(11):e1040–6.

208. Yao B, Liu J-Y, Sun Y-B. Respiratory variation in peripheral arterial blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2018 13;18(1):168.
209. Peng Q-Y, Zhang L-N, Ai M-L, Li L, Hu C-H, Zhang Y-X, et al. Common Carotid Artery Sonography Versus Transthoracic Echocardiography for Cardiac Output Measurements in Intensive Care Unit Patients. *J Ultrasound Med.* 2017 Sep;36(9):1793–9.
210. Roehrig C, Govier M, Robinson J, Aneman A. Carotid Doppler flowmetry correlates poorly with thermodilution cardiac output following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017 Jan;61(1):31–8.
211. Kim D-H, Shin S, Kim N, Choi T, Choi SH, Choi YS. Carotid ultrasound measurements for assessing fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: corrected flow time and respirophasic variation in blood flow peak velocity. *Br J Anaesth.* 2018 Sep;121(3):541–9.
212. Shokoohi H, Berry GW, Shahkolahi M, King J, King J, Salimian M, et al. The diagnostic utility of sonographic carotid flow time in determining volume responsiveness. *J Crit Care.* 2017;38:231–5.
213. Ma IWY, Caplin JD, Azad A, Wilson C, Fifer MA, Bagchi A, et al. Correlation of carotid blood flow and corrected carotid flow time with invasive cardiac output measurements. *Crit Ultrasound J.* 2017 Dec;9(1):10.
214. Takahashi S, Kakiuchi S, Nanba Y, Tsukamoto K, Nakamura T, Ito Y. The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2010 Apr;30(4):265–9.
215. Corsini I, Cecchi A, Coviello C, Dani C. Perfusion index and left ventricular output correlation in healthy term infants. *Eur J Pediatr.* 2017 Aug 1;176(8):1013–8.
216. Goldman JM, Petterson MT, Kopotic RJ, Barker SJ. Masimo signal extraction pulse oximetry. *J Clin Monit Comput.* 2000;16(7):475–83.
217. Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005 Oct;31(10):1316–26.
218. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med.* 2002 Jun;30(6):1210–3.
219. Piasek CZ, Van Bel F, Sola A. Perfusion index in newborn infants: a noninvasive tool for neonatal monitoring. *Acta Paediatr.* 2014 May;103(5):468–73.
220. Desgranges F-P, Desebbe O, Ghazouani A, Gilbert K, Keller G, Chiari P, et al. Influence of the site of measurement on the ability of plethysmographic variability index to predict fluid responsiveness. *Br J Anaesth.* 2011 Sep;107(3):329–35.
221. Sivaprasath P, Mookka Gounder R, Mythili B. Prediction of Shock by Peripheral Perfusion Index. *Indian J Pediatr.* 2019 Oct;86(10):903–908.

222. Hales JR, Stephens FR, Fawcett AA, Daniel K, Sheahan J, Westerman RA, et al. Observations on a new non-invasive monitor of skin blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1989 May;16(5):403–15.
223. De Felice C, Flori ML, Pellegrino M, Toti P, Stanghellini E, Molinu A, et al. Predictive value of skin color for illness severity in the high-risk newborn. *Pediatr Res*. 2002 Jan;51(1):100–5.
224. Mathew J, Bada Shekarappa C, Padubidri Nanyam Rao S. Correlation between Perfusion Index and CRIB Score in Sick Neonates Admitted to a Tertiary Center. *J Trop Pediatr*. 2019 Feb 1;65(1):84–9.
225. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2009 Mar;37(3):934–8.
226. He H, Liu D, Long Y, Wang X. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care*. 2013;17(3):R116.
227. Broch O, Bein B, Gruenewald M, Höcker J, Schöttler J, Meybohm P, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011 juillet;55(6):686–93.
228. Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, Delannoy B, Robin J, Bastien O, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. *Br J Anaesth*. 2008 Aug 1;101(2):200–6.
229. Feissel M, Kalakhy R, Banwarth P, Badie J, Pavon A, Faller J-P, et al. Plethysmographic variation index predicts fluid responsiveness in ventilated patients in the early phase of septic shock in the emergency department: a pilot study. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):634–9.
230. Le Guen M, Follin A, Gayat E, Fischler M. The plethysmographic variability index does not predict fluid responsiveness estimated by esophageal Doppler during kidney transplantation: A controlled study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10723.
231. Zimmermann M, Feibicke T, Keyl C, Prasser C, Moritz S, Graf BM, et al. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Jun;27(6):555–61.
232. Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, Bataille A, Julien F, Richard C, et al. Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *Br J Anaesth*. 2013 Feb;110(2):207–13.
233. Cannesson M, de Backer D, Hofer CK. Using arterial pressure waveform analysis for the assessment of fluid responsiveness. *Expert Rev Med Devices*. 2011 Sep;8(5):635–46.
234. Broch O, Bein B, Gruenewald M, Höcker J, Schöttler J, Meybohm P, et al. Accuracy of the pleth variability index to predict fluid responsiveness depends on the perfusion index. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2011 juillet;55(6):686–93.

235. Maughan BC, Seigel TA, Napoli AM. Pleth variability index and fluid responsiveness of hemodynamically stable patients after cardiothoracic surgery. *Am J Crit Care*. 2015 Mar;24(2):172–5.
236. Chu H, Wang Y, Sun Y, Wang G. Accuracy of pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2016 Jun;30(3):265–74.
237. Yin JY, Ho KM. Use of plethysmographic variability index derived from the Massimo(®) pulse oximeter to predict fluid or preload responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2012 Jul;67(7):777–83.
238. Liu T, Xu C, Wang M, Niu Z, Qi D. Reliability of pleth variability index in predicting preload responsiveness of mechanically ventilated patients under various conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol*. 2019 May 8;19(1):67.
239. Cannesson M, Delannoy B, Morand A, Rosamel P, Attof Y, Bastien O, et al. Does the Pleth variability index indicate the respiratory-induced variation in the plethysmogram and arterial pressure waveforms? *Anesth Analg*. 2008 Apr;106(4):1189–94, table of contents.
240. Demirci OL, Çıkrıkçı Işık G, Çorbacıoğlu ŞK, Çevik Y. Comparing Pleth variability index (PVI) variation induced by passive leg raising and Trendelenburg position in healthy volunteers. *The Am J Emerg Med* 2019 May S0735(19)30326-2.
241. Keller G, Cassar E, Desebbe O, Lehot J-J, Cannesson M. Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit Care*. 2008;12(2):R37.
242. Biais M, Larghi M, Henriot J, de Courson H, Sesay M, Nouette-Gaulain K. End-Expiratory Occlusion Test Predicts Fluid Responsiveness in Patients With Protective Ventilation in the Operating Room. *Anesth Analg*. 2017;125(6):1889–95.

Titre : Prédiction de la réponse à l'expansion volémique : nouvelles limites, nouvelles méthodes.

Mots clés : test de *passive leg raising*, hypertension intra-abdominale, indice de perfusion.

Résumé : L'expansion volémique est le traitement de première intention de l'insuffisance circulatoire aiguë dans presque tous les cas. Cependant, son efficacité très inconstante et ses effets secondaires incitent à en prédire les effets avant de l'entreprendre. Plusieurs tests ont été développés pour détecter cet état de précharge dépendance, et nous nous sommes intéressés au perfectionnement de certains d'entre eux et à la description de leurs limites.

Le test de *passive leg raising* (PLR) repose sur le transfert de sang veineux depuis le territoire veineux splanchnique et les membres inférieurs vers le thorax. Nous avons démontré qu'en cas d'hypertension intra-abdominale, la valeur diagnostique du test était plus faible, avec l'apparition de nombreux cas de faux négatifs. Cette limite du PLR test est importante en raison de la prévalence de l'hypertension intra-abdominale chez les patients de soins intensifs.

Les effets de ce test doivent être appréciés sur le débit cardiaque, et plusieurs méthodes ont déjà été décrites pour cela. Nous avons d'abord pu montrer que celle qui consiste à mesurer les effets du test sur les débits artériels carotidien et fémoral n'était pas fiable, avec une très

mauvaise corrélation entre les changements de débit cardiaque et ceux de ces deux débits artériels. En revanche, nous avons décrit une méthode originale et fiable pour mesurer les effets du test, qui consiste en la mesure de l'indice de perfusion (IP), rapport entre la portion pulsatile et non pulsatile du signal de saturation pulsée en oxygène. Même si le signal ne pouvait pas être recueilli de façon stable chez tous les patients, les changements de cet indice lors du PLR permettaient de mesurer ses effets et de détecter la précharge dépendance. Ces résultats ouvrent la possibilité de mesurer les effets du test grâce à un outil non-invasif et pouvant être utilisé chez tous les patients en réanimation et au bloc opératoire.

Enfin, nous avons appliqué la mesure de l'IP à un autre test détectant la précharge dépendance, le test d'occlusion télé-expiratoire. Il consiste à interrompre la ventilation mécanique pendant quelques secondes et à observer les changements simultanés du débit cardiaque. Même s'ils sont de plus faible amplitude que ceux induits par le PLR, ces changements étaient correctement suivis par les modifications de l'IP et ils détectaient de façon fiable la précharge dépendance.

Title: Prediction of fluid responsiveness, new limits, new methods.

Keywords: passive leg raising test, intra-abdominal hypertension, perfusion index.

Abstract: Volume expansion is the first-line treatment of acute circulatory failure in almost all cases. However, its inconsistent effectiveness and side effects encourage to predict its effects before undertaking it. Several tests have been developed to detect preload responsiveness and we have sought to improve some of them and describe their limits.

The passive leg raising (PLR) test is based on the transfer of some venous blood from the venous compartment of the splanchnic compartment and the lower limbs toward the thorax. We have shown that, in case of intra-abdominal hypertension, the diagnostic value of the test was lower, with many cases false negatives cases. This limitation of the PLR test is of importance because of the prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients.

The effects of this test should be evaluated on cardiac output, and several methods have already been described for this evaluation. First, we have shown that measuring the effects of the test on carotid and femoral arterial flows

was unreliable, with a very poor correlation between changes in cardiac output and those in these two arterial flows. Second, we have described an original and reliable method for measuring the effects of the test, which consists in measuring the perfusion index (PI), the ratio between the pulsatile and non-pulsatile portions of the pulse oximetry signal. Although a stable signal could not be obtained in all patients, changes in this index during PLR allowed the measurement of its effects and the detection of preload responsiveness. These results open up the possibility of measuring the effects of the test with a non-invasive tool that can be used in all patients in the intensive care unit and the operating room.

Finally, we applied the PI measurement to another test of preload responsiveness, the end-expiratory occlusion test. It consists in interrupting mechanical ventilation for a few seconds and observing simultaneous changes in cardiac output. Although the changes are smaller than those induced by PLR, these changes were well tracked by PI changes and reliably detected preload dependence.