Evolution du débit cardiaque pendant et après expansion volémique chez les patients en insuffisance circulatoire aiguë en réanimation

Hélène Beringuer

▶ **To cite this version:**

Hélène Beringuer. Evolution du débit cardiaque pendant et après expansion volémique chez les patients en insuffisance circulatoire aiguë en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2018. hal-03297468

HAL Id: hal-03297468

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297468

Submitted on 18 Oct 2021

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
2018

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de

médecine spécialisée

par

Hélène BERINGUER

Le 25 octobre 2018 à Nancy

EVOLUTION DU DEBIT CARDIAQUE PENDANT ET APRES EXPANSION VOLEMIQUE CHEZ LES PATIENTS EN INSUFFISANCE CIRCULATOIRE AIGUE EN REANIMATION

Examinateurs de la thèse :

M. le Professeur Bruno LEVY	Président de thèse
M. le Professeur Jean-François CHABOT	Juge
M. le Docteur Antoine KIMMOUN	Directeur de thèse
M. le Docteur Martin DRES	Juge

Président de l'Université de Lorraine
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : /

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUEL
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD
Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ -Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE – Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Jacques ROLAND
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2e sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3e sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2e sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
3e sous-section ***(Biologie cellulaire)***
Professeure Véronique DECOT-MAILLERET
4e sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2e sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3e sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN
4e sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1re sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2e sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3e sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4e sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1re sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN
2e sous-section : ***(Médecine intensive-réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY
3e sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU
4e sous-section : ***(Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)***
Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1re sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT
2e sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN
3e sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN
4e sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH
5e sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE
2e sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX
3e sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1re sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT
2e sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL
3e sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Juan-Pablo MAUREIRA
4e sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1re sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3e sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN
4e sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1re sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY
2e sous-section : ***(Chirurgie générale)***
Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN
3e sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1re sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2e sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3e sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4e sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1re sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2e sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3e sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1re sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1re sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER

44e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1re sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2e sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1re sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2e sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1re sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2e sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON

3e sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1re sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI (stagiaire)
2e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4e sous-section : *(Génétique)*
Docteure Céline BONNET

48e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1e sous-section : *(Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)*
Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)
2e sous-section : *(Médecine intensive-réanimation)*
Docteur Antoine KIMMOUN
3e sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1re sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
4e sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3e sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE
4e sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)*
Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1re sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2e sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT
3e sous-section : *(Médecine générale)*
Docteure Elisabeth STEYER

54e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
4e sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)*
Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)
5e sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)*
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1re sous-section : *(Oto-Rhino-Laryngologie)*
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS Monsieur Christophe NEMOS

66e Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

69e Section : NEUROSCIENCES
Madame Sylvie MULTON

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Bruno LEVY
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Réanimation médicale

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faîtes en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être digne.

Nous vous remercions pour votre enseignement.

Faire nos premiers pas en Réanimation dans votre service a été un honneur.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Jean-François CHABOT
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Pneumologie

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être digne.

Nous vous remercions pour ces deux années passées dans votre service, à apprendre la pneumologie à vos côtés.

Votre sens clinique et votre rigueur dans votre travail sont pour nous un exemple.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et de notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Docteur Antoine KIMMOUN
Maître de Conférence des Universités de Réanimation médicale
Docteur en Médecine

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez apportée en nous confiant et en acceptant de juger ce travail

Nous espérons en être digne.

Nous vous remercions pour votre soutien tout au long de sa réalisation.

Le travail à vos côtés a été d'une très grande richesse.

Nous sommes admiratif de votre passion pour l'enseignement et la recherche.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et de notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

Docteur Martin DRES
Docteur en Médecine

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez apportée en nous laissant participer à votre étude bien avant de nous rencontrer.

Nous vous remercions d'accepter d'en juger le résultat.

Nous espérons en être digne.

Nous vous remercions pour votre soutien tout au long de sa réalisation.

Apprendre à vos côtés pendant ces six mois à Paris a été un honneur et un réel plaisir.

Votre passion pour l'enseignement nous rend admiratif.

Que ce travail soit le témoignage de notre admiration et de notre profond respect

A MA FAMILLE,

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien tout au long de ces dix longues années qui n'ont pas toujours été faciles. Merci de m'avoir toujours encouragée et donné les moyens de réaliser mes rêves. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises et pour m'avoir ouvert l'esprit à tant de choses depuis mon enfance. J'espère vous rendre fiers, comme je le suis de vous. Je vous dois tout.

A ma (petite) sœur, Léa. Tu as malheureusement dû rester dans le grand Nord aujourd'hui, mais je pense fort à toi. Je te souhaite de continuer à poursuivre tes rêves comme j'ai la chance de pouvoir le faire. Je suis très fière de toi et je serai toujours là pour toi.

A mes grands-parents, merci pour tous les bons moments passés en votre compagnie.
Malheureusement, trois d'entre vous ne sont plus parmi nous mais je sais que de là où vous êtes, vous ne cessez de veiller sur moi.
Mémé Arlette, je te dédie cette thèse, tu étais tellement fière quand j'ai réussi la P1. Tu n'as jamais cessé de m'accompagner en pensées depuis.

A mes tantes et oncles, cousines et cousins, merci pour votre présence.

A CEUX QUI NE LE SONT PAS MAIS TOUT COMME,

A Papi et Mamie, ma nounou quand j'étais petite. Merci de m'avoir éveillée au monde comme vous l'avez fait, merci pour les bons moments passés tous les trois même s'ils se font un peu plus rares. Questions pour un champion a laissé quelques traces.

A Christiane et Didier, merci pour tous les moments passés avec vous et vos trois mecs. Didier, ton amour de la médecine et ta passion pour ton métier ont été dès mon plus jeune âge un exemple. Si j'ai toujours voulu être « docteur » c'est grâce à toi.

A Saadia, merci pour ta douceur et ta joie de vivre… et les soirées couscous quand j'étais à Thionville.

AUX EQUIPES DE MES STAGES D'INTERNAT,

A Professeur CHAOUAT et aux Docteurs GUILLAUMOT, GOMEZ, KHEIR, TIOTIU, VAILLANT et BILLON, du Département de Pneumologie du CHU de Nancy.
Merci de m'avoir accompagnée depuis mes premiers pas en tant qu'interne, et de m'avoir transmis votre amour de la Pneumologie dans la bonne humeur.
A mes chefs de clinique, Elena, Maeva, Julien, Laure-Aléa, Arnaud, Margot (co-internes puis chefs).

A Professeur CHENUEL et aux Docteurs POUSSEL et KNEIZEH, du service d'Epreuves Fonctionnelles Respiratoires du CHU de Nancy.
Merci pour ces deux mois enrichissants dans votre service, à découvrir de manière approfondie la physiologie respiratoire.
Dédicace spéciale au ***Docteur FRONZAROLI***, merci pour les mardis épreuve d'effort en ta compagnie, dans la très bonne humeur !

Aux Docteurs BOTRUS, CORHUT et LAUGROS, du service de Pneumologie du CHR de Thionville.

Aux Docteurs BEMER, ABBOUD, DELAVEUVE, LE GALL et TOMASSINI du service de Réanimation polyvalente du CHR de Thionville.
Merci d'avoir accompagné mes premiers pas en réanimation. Je vous suis reconnaissante pour tout. Je ne vous oublie pas.

Aux Docteurs THIVILIER, PEREZ, MATTEI, LEMOINE, FRITZ et AUCHET du service de Réanimation médicale du CHU de NANCY.
Ce semestre à apprendre la réanimation médicale à vos côtés, dans la bonne humeur, restera l'un de mes meilleurs souvenirs d'internat. C'est parmi vous que j'ai su que je choisissais la bonne voie. Merci pour tout.

A mon amie le Docteur Elsa TAHON,
D'abord une chef aux qualités extraordinaires, tu es devenue une amie. Merci d'avoir été là.

A mon amie le Docteur Morgane FAURE,
Que dire, tu es là depuis le début, tu as toujours été là pour nous tous. Tu es un modèle pour moi. Ne change pas.

A Professeur DEMOULE et aux Docteurs MAYAUX, MORAWIEC, DELEMAZURE, DECAVELE, DEMIRI, ORDAN et MALLET du service de Réanimation médicale de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.
Merci pour votre accueil à bras ouverts dans votre beau service. Merci d'avoir partagé vos connaissances sans limite, votre joie de vivre… Je n'aurais pu rêver meilleure fin d'internat que celle que j'ai passée à vos côtés. Vous m'avez fait aimer la vie parisienne. Je vous dois beaucoup.

Merci à toutes les équipes paramédicales, aides-soignants, infirmiers, kinés… Ce qui fait la beauté de ce métier c'est aussi l'entraide et le partage quotidien avec vous tous !

A MES CO-INTERNES,

A ma promo de DES de Pneumologie : Carole (PCC), Simon et Bruno (mes minis PU), Brindou, Laura et Brie.
On a fait nos premiers pas ensemble (et nos premières chutes aussi), et depuis que de moments mémorables. Vive les mocassins roses, les yaourts et les mains dans les cheveux (et les escalators de Lille).
A mes petits loups du BPC4, Camille et Jean.
Et à tous les autres pneumos, plus ou moins jeunes, dont j'ai croisé la route pendant ces 4 années.

A mes cointernes de RMB : les DESAR, Sylvain, Stéphane, Thomas et Ombeline ; notre pédiatre et papa Arnaud.
A Diana, mon urgentiste préférée.

Aux mamans (ou presque) de la Pitié : Elo, Margot, Sara V, Sarah F, Sarah M, Marion, Hélène.
Ce semestre c'était définitivement la RMM du love. Merci de m'avoir supportée, dans tous les sens du terme.
A Paddou, le seul homme parmi 8 femmes… merci pour la garde du 23 septembre, je ne sais pas ce que j'aurais fait sans toi.

A mes cointernes et amis de l'internat de Thionville, qui ont fait de ces deux étés une colonie de (presque) vacances : Audrey, Nathou, Aurélie, Charly, Hugo, Sorci, Bihlou, Marion, Romain, PA, Anissa, Claire S., Claire P., Marine, Xavier, Martin, Gaby, Pauline, Dubronx, Laura et Rémi.

A MES AMIS,

A Lola, depuis les bassins de Belletanche il y a 20 ans tu es là, et je sais qu'où que tu sois en Europe tu le seras toujours.

A Clément, mon ami depuis toujours. Le sud-ouest c'est vraiment trop loin … !

A Alix, qui me supporte depuis 10 ans maintenant. Tu es celle à qui je peux tout dire et qui saura toujours me relever. Merci pour ton amitié.

A Marie Boulette, loin des yeux mais pas loin du cœur. Ça y est la distance se raccourcit enfin !

A Carole, une rencontre tardive, mais une amie en or. Merci d'être là.

A Jojo et Antoine, pour nos dimanches sous colles avec Alix, on s'en est bien sortis finalement !

A Sarah, ma danseuse. Ahhhh les journées BU et cet été en chir ortho ! Merci d'être toujours là !

A Pauline, Manue, Thib, Léo, Max, PH, PJ, et à tous ceux que j'oublie de citer, pour tous les bons moments passés avec vous

SERMENT

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

Première partie : Introduction générale 17
Définition de l'état de choc 18
Pré-charge dépendance et courbe de Frank-Starling 19
Prise en charge hémodynamique du choc septique à la phase initiale 21
Outils de prédiction de la réponse à l'expansion volémique 26
Objectifs de l'étude 27
Deuxième partie : Article original 28
ABSTRACT 29
INTRODUCTION 31
MATERIAL AND METHODS 33
RESULTS 38
DISCUSSION 40
Troisième partie : Conclusion générale et perspectives 53
Références bibliographiques des parties I et III 59

Première partie : Introduction générale

Définition de l'état de choc

L'état de choc représente la phase ultime de la défaillance cardio-circulatoire. Il est responsable de plus d'un tiers des hospitalisations en réanimation (1).

Cliniquement, il est défini comme l'association d'une hypotension artérielle et de signes d'hypoperfusion d'organes telles les marbrures cutanées, l'oligurie ou la confusion (2). Sur le plan physiopathologique, il correspond à une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène de l'organisme, qui est la conséquence d'une diminution aiguë et prolongée des apports en oxygène vers les tissus.

Les états de choc peuvent être de deux types, conductif ou distributif.

Les états de choc dits « conductifs » sont associés à une diminution du débit cardiaque. Ils comprennent les états de choc :

- *Hypovolémique* : par diminution du volume sanguin, les pressions de remplissage cardiaque s'effondrent et entrainent une diminution du volume d'éjection systolique du ventricule gauche et par conséquent du débit cardiaque et de la pression artérielle, malgré une tachycardie compensatrice et une vasoconstriction périphérique.
- *Cardiogénique* : par altération de la pompe cardiaque (défaut de contractilité, trouble du rythme, anomalie valvulaire) où classiquement les pressions de remplissage en amont sont élevées.
- *Obstructif* : par interruption de la circulation sanguine (embolie pulmonaire, tamponnade).

Les états de choc dits « distributifs », comprennent l'état de choc anaphylactique et l'état de choc septique. Ils sont secondaires à une diminution des capacités résistives du système circulatoire et donc sont associés à une diminution de la post-charge cardiaque. A la phase initiale de l'état de choc septique, l'atteinte myocardique est constante (3). La tachycardie compensatrice et la baisse de la post-charge augmentent le débit cardiaque. Ce dernier n'est pas le reflet d'une amélioration de

l'inotropisme mais juste une adaptation insuffisante du cœur à l'abaissement des résistances. De par l'altération des capacités d'extraction en oxygène des tissus, et l'atteinte inflammatoire intrinsèque cardiaque (4), le débit cardiaque ne permet pas de satisfaire aux besoins en oxygène et est donc inadapté malgré son augmentation parfois majeure. Au niveau vasculaire périphérique, une hyperperméabilité capillaire entraîne une fuite plasmatique (hypovolémie absolue). La vasodilatation veineuse est responsable d'une séquestration sanguine principalement au niveau splanchnique qui fait partie du volume non contraint (ne participant pas au retour systémique), ce qui entraine une diminution du retour veineux systémique (hypovolémie relative). Par ces deux mécanismes, il existe une hypovolémie efficace que l'on doit essayer de corriger efficacement dès la phase initiale du choc septique.

Pré-charge dépendance et courbe de Frank-Starling

Le débit cardiaque est défini par l'équation suivante :

Débit cardiaque = Fréquence cardiaque x Volume d'éjection systolique du ventricule gauche.

Le volume d'éjection systolique est déterminé par la pré-charge, la post-charge et la contractilité myocardique.

Le volume télédiastolique du ventricule gauche est l'un des principaux déterminants du volume d'éjection systolique.

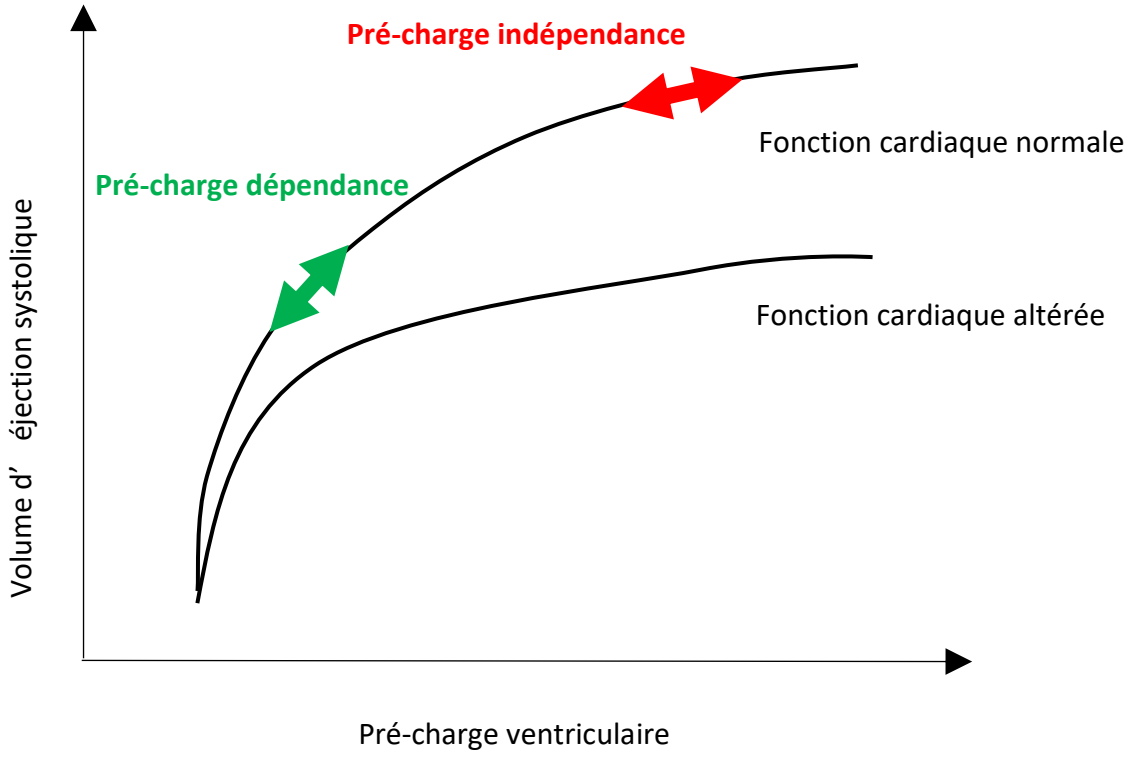
La pré-charge correspond à la longueur de la fibre myocardique avant sa contraction. Cliniquement, elle peut se définir de deux manières : comme la dimension du ventricule en télédiastole, ou comme les conditions de charge du ventricule en télédiastole.

La relation entre le volume d'éjection systolique et la pré-charge est appelée courbe de fonction systolique, ou relation de Franck-Starling.

Elle se divise en deux parties :

- Une première phase ascendante, dite de pré-charge dépendance, où une augmentation de pré-charge entraine une augmentation importante du volume télédiastolique du ventricule gauche avec une faible augmentation des pressions transmurales, ce qui génère ainsi une augmentation significative du volume d'éjection systolique et donc du débit cardiaque.
- Une seconde phase en plateau, dite de pré-charge indépendance, où une augmentation de la pré-charge se traduit par une augmentation importante des pressions transmurales du ventricule gauche, sans augmentation du volume télé-diastolique du ventricule gauche, et donc par l'absence d'effet sur le débit cardiaque.

  En cas d'altération de la fonction systolique du ventricule gauche, la pente initiale est plus faible et la réserve de pré-charge est donc diminuée.



Prise en charge hémodynamique du choc septique à la phase initiale

La prise en charge des sepsis sévères et chocs septiques est une urgence thérapeutique, consistant en l'introduction d'un traitement anti-infectieux adapté dans les plus brefs délais, et la restauration d'un état hémodynamique adéquat afin d'éviter l'évolution vers un syndrome de défaillance multi-viscérale grèvant le pronostic des patients. Dans les 6 premières heures, la mise en œuvre de protocoles standardisés permet la réduction de la mortalité hospitalière (5).

L'hypovolémie étant constante à la phase initiale de l'état de choc, la réalisation d'une expansion volémique est indiscutable afin de rétablir une pression artérielle moyenne et un débit cardiaque suffisant. D'après les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign en 2016 (6), il est préconisé d'administrer par voie intraveineuse au moins 30 millilitres de cristalloïdes par kilogramme dans les trois premières heures de la réanimation.

L'administration supplémentaire de soluté doit être prudente et guidée par un monitorage hémodynamique et une surveillance de la tolérance sur le plan respiratoire (6,7). Son administration excessive peut être délétère, notamment en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë où l'augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire peut entrainer des effets adverses et être associée à une augmentation de la mortalité (8). De plus, d'après Michard et al. (9), l'administration de soluté de remplissage n'entraine une augmentation du débit cardiaque que dans 52% des cas.

L'expansion volémique doit être réalisée idéalement à l'aide de cristalloïdes, au choix solutés balancés ou sérum salé isotonique (6,7). L'utilisation d'hydroxy-éthyl-amidons, malgré leur pouvoir expanseur supérieur doit être abandonnée dans les états de choc septiques. En effet, de nombreuses études ont à ce jour montré une augmentation de la défaillance rénale et probablement aussi de la mortalité liée à leur utilisation (10-13).

Une pression artérielle persistante en dessous de 65 mmHg est un facteur indépendant de mortalité (14). La correction rapide de l'hypotension artérielle profonde est donc un objectif primordial. L'utilisation de vasopresseurs doit être encouragée sans délai en cas de choc vasoplégique (repérable facilement par une pression artérielle diastolique basse, reflet du tonus vasomoteur altéré) (15).

Le traitement vasopresseur de première intention est la noradrénaline (6,7,16). L'administration précoce de noradrénaline, en cas de pression artérielle diastolique basse, augmente la pré-charge et réduit la pré-charge dépendance par un effet d'auto-remplissage. La noradrénaline a un double effet, à la fois sur le tonus artériel, ce qui permet la restauration d'une pression artérielle moyenne satisfaisante, et sur le tonus veineux. Cette dernière action entraine une redistribution du volume sanguin du réservoir splanchnique (volume non contraint) vers les cavités cardiaques droites (volume contraint) (11,17,18). Son effet beta-1-adrénergique sur le cœur ne doit pas être non plus négligé (19).

Les avis concernant les objectifs tensionnels à atteindre sont discordants. L'obtention d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg est indiscutable. Néanmoins, des objectifs supérieurs restent controversés (20,21). Pour les patients ayant un antécédent d'hypertension artérielle, une cible de pression artérielle moyenne supérieure (80-85mmHg dans l'étude SEPSISPAM (22)) semble nécessaire afin d'éviter une défaillance rénale.

L'utilisation d'autres vasopresseurs n'est pas recommandée. L'administration d'adrénaline est associée à une augmentation significative de la mortalité par rapport à l'utilisation d'autres vasopresseurs (23).

La défaillance myocardique septique peut conduire à l'utilisation d'un traitement inotrope par dobutamine. Toutefois, ses effets sont imprévisibles compte-tenu d'une diminution de la sensibilité des récepteurs bêta-1 au cours du choc septique (24), et ses effets délétères restent non négligeables (hypotension artérielle en cas

d'hypovolémie, arythmie). Son utilisation doit être réservée, en cas d'échec de maintien d'un débit cardiaque satisfaisant, après optimisation de la pré-charge, malgré une expansion volémique et l'instauration de noradrénaline, chez les patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche altérée avec diminution significative du débit cardiaque à l'origine d'un transport artériel en oxygène inadéquat (7).

Si le remplissage vasculaire à la phase initiale du choc septique est une thérapeutique urgente indiscutable, au-delà, les effets de la poursuite de ce remplissage vasculaire sont plus discutables. En effet, l'augmentation de la perméabilité capillaire induite par le choc peut se traduire par une inefficacité de tout remplissage additionnel. Qui plus est, une littérature abondante témoigne que l'excès de remplissage, ou simplement la surcharge induite par la réanimation au sens global du terme est associée de façon systématique à un surcroit de morbi-mortalité (25). Dans ce cadre la prédiction de la réponse au remplissage a toute sa place et pourrait permettre de diminuer les apports inutiles et délétères.

Fluid challenge

Le fluid challenge est un test permettant de déterminer la pré-charge dépendance ou non d'un patient en état de choc, afin d'évaluer si l'administration de solutés de remplissage permettra ou non une amélioration du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque (26).

Il constitue en l'administration d'un volume donné de soluté par voie intravasculaire, avec un monitoring hémodynamique associé permettant de mettre en évidence de manière simultanée et fiable, les changements de débit cardiaque induits. Le patient est alors considéré comme répondeur ou non-répondeur à l'expansion volémique.

Les déterminants de l'interprétation de la réponse à l'expansion volémique sont communément au moins au nombre de trois (27). Le premier repose sur le choix du

soluté et la quantité de volume administré. Les recommandations nationales et internationales préconisent un volume de 300 à 1000 ml de soluté salé isotonique (6,7). Le deuxième est le choix du critère de jugement considéré, le plus souvent l'augmentation du débit cardiaque, entre 10 et 15% (6,7,26,27). Le troisième est le délai avec lequel l'augmentation de débit cardiaque doit être considérée, généralement entre 10 et 30 minutes (6,7,26,27).

D'après une méta-analyse récente par Toscani et al. publiée dans Critical Care en 2017 (28), il est confirmé que la proportion de patients considérés comme répondeurs à l'expansion volémique dépend de la technique utilisée. Une administration rapide du soluté augmentait la proportion de patients répondeurs. Le type et le volume de soluté administrés ou le moment d'évaluation de la réponse au remplissage n'apparaissaient pas comme ayant d'effet sur la détection des patients répondeurs ou non. Toutefois, dans cette étude, la majorité des patients recevait un remplissage par colloïdes (contrairement à l'étude FENICE (29), où les cristalloïdes étaient majoritairement administrés) et étaient monitorés par un cathétérisme artériel pulmonaire, qui ne permet pas de détecter les changements rapides de débit cardiaque.

Il existe un autre déterminant peu étudié : la durée de la persistance de la réponse à l'expansion volémique. Cette information est indispensable dans la prise de décision de répéter ou non la manœuvre thérapeutique selon le profil de réponse hémodynamique. Dans une étude portant sur 13 patients répondeurs (sur 20) à une expansion volémique de 500 ml de sérum salé isotonique, il était rapporté une augmentation significative de l'index cardiaque suivie d'une diminution avec un retour aux valeurs initiales en 60 minutes (30). Cette observation suggère que l'efficacité d'une expansion volémique peut être jugée différente selon l'instant considéré. Les conséquences cliniques sont importantes car selon le jugement du clinicien, il peut être décidé de poursuivre l'expansion volémique ou de recourir à d'autres alternatives comme les agents vasopresseurs.

L’évaluation de la durée de la persistance de la réponse à l’expansion volémique peut être réalisée par un monitoring hémodynamique invasif par analyse de contour de pouls calibré par thermodilution transpulmonaire, qui permet, entre autres, une estimation du débit cardiaque de manière continue (31,32).

Un patient donné peut donc être considéré *répondeur* ou *non répondeur* à l’expansion volémique selon la quantité de volume administré, le type de soluté administré, le délai d’interprétation et l’importance de l’augmentation du débit cardiaque considéré. La variabilité de ces considérations est à l’origine d’une incertitude sur l’interprétation de la réponse clinique à la décision thérapeutique.

Considérer un patient comme répondeur peut inciter le clinicien à renouveler la manœuvre thérapeutique. Si cette réponse est considérée comme positive à tort, dans certaines situations, ce type de décision peut être associé à des conséquences non désirées, comme l’aggravation des échanges gazeux chez un patient présentant une atteinte respiratoire associée (1). A l’inverse, ne pas réaliser d’expansion volémique peut être délétère en maintenant prolongé un état d’insuffisance circulatoire (33).

D’autres variables sont susceptibles de modifier le profil de réponse hémodynamique après expansion volémique. La perméabilité vasculaire est vraisemblablement un déterminant notable à prendre en compte et à évaluer (34). Chez des patients en état septique, il existe un risque de fuite du liquide des vaisseaux vers le secteur interstitiel qui serait susceptible d’entraîner une plus faible réponse hémodynamique (35).

Certains témoins de l’inflammation systémique, comme la protéine C réactive et la procalcitonine, pourraient être corrélés à l’absence ou à la faible réponse à l’expansion volémique, même si des facteurs confondants, nombreux, existent.

Outils de prédiction de la réponse à l'expansion volémique

L'évaluation de la pré-charge par des marqueurs statiques seuls, tels la pression veineuse centrale (36), les pressions de remplissage ventriculaire gauche (37) ou la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, n'est plus recommandée par les sociétés savantes (6,7). Celles-ci préconisent l'utilisation de tests dynamiques, basés sur les interactions cardio-pulmonaires (variations respiratoires de la pression pulsée ou deltaPP, test d'occlusion télé-expiratoire) ou le test de lever de jambes passif. Ces derniers, basés sur les interactions cardio-pulmonaires ne peuvent néanmoins pas être interprétés en cas de respiration spontanée.

En ventilation mécanique contrôlée, avec un patient adapté au ventilateur et un volume courant supérieur à 7 ml/kg et présentant un rythme cardiaque régulier, la variation de la pression pulsée avec les cycles respiratoires est en faveur d'une pré-charge dépendance si elle est supérieure à 13% (38-40).

Lors du test d'occlusion télé-expiratoire, une augmentation supérieure à 5% du débit cardiaque par analyse de l'onde de pouls est en faveur d'une pré-charge dépendance (41). Son interprétation est difficile en cas de diminution de la compliance pulmonaire également.

Le test de lever de jambes consiste, depuis une position initiale demi-assise, en une inclinaison de 45 degrés des jambes par rapport à un thorax en position horizontale, afin de reproduire les effets d'une expansion volémique (42-45). Un monitorage du débit cardiaque en temps réel doit être réalisé.

Avant la réalisation d'une expansion volémique, un de ces tests doit, si possible, être réalisé afin de limiter les remplissages vasculaires inutiles.

Suite à ce bref exposé des connaissances sur le remplissage, on retiendra que le remplissage à la phase initiale du choc septique est indiscutable et doit être de 30 ml/kg. Toutefois, ce remplissage doit être beaucoup plus prudent dans les suites, et les connaissances sur ses effets sont tout à fait incomplètes. En particulier, la durée de l'effet du remplissage n'a jamais été étudiée. Une connaissance approfondie de ces effets pourrait permettre une meilleure appréciation de son utilité et ainsi de ne limiter son usage qu'aux cas qui le nécessitent vraiment.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est de déterminer des profils de réponse à l'expansion volémique.

L'objectif secondaire est de déterminer si les patients sont répondeurs au remplissage vasculaire ou non, et à quel moment survient la variation maximale de débit cardiaque au cours d'une période d'observation de deux heures.

Deuxième partie : Article original

ABSTRACT

Persistent fluid responsiveness is infrequent after fluid expansion: a multicenter, prospective physiological study

Helene Beringuer[1,2], Antoine Kimmoun[2], Pierre Eric Danin[3], Julien Pottecher[4], Florence Fagot-Gandet[4], Eliane Albuisson[5], Xavier Monnet[6,7], Jean-Louis Teboul[6,7] and Martin Dres[1,8]

1 Service de Pneumologie, Médecine Intensive – Réanimation (Département "R3S"), AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, 75013, Paris, France.
2 Service de Médecine Intensive et Réanimation Médicale Brabois, CHRU de Nancy, INSERM U1116, 54511, Vandoeuvre-les-Nancy, France.
3 Réanimation Médico-Chirurgicale Archet 2, INSERM U 1065, CHU de Nice, Nice, France.
4 Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, Hôpitaux Universitaires, 67000, Strasbourg, France.
5 PARC, CHRU de Nancy 54511, Vandoeuvre-les-Nancy, France.
6 Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Bicêtre, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris,
7 Inserm UMR S_999, Université Paris-Sud, 94270, Le Kremlin-Bicêtre, France.
8 Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France.

Rationale

Fluid expansion is the first therapeutic option in patients presenting acute circulatory failure but its hemodynamic effects (persistency and time of maximal increase in cardiac output) are unknown. We sought to describe the time course of cardiac output over a 2-hours period after a fluid expansion. Our objectives were 1) to identify patterns of fluid responsiveness and 2) to determine the time of maximal increase in cardiac output during and after fluid expansion.

Methods

It was a prospective multicentre observational study conducted in four intensive care units. To be included, mechanically ventilated patients with acute circulatory failure (infusion of norepinephrine) had to be equipped with a transpulmonary thermodilution device (PiCCO 2) and a decision of fluid expansion (500 ml of saline over a standardized 10-minutes period) had to be made. Calibration was achieved before and

at two hours after fluid expansion. Transpulmonary thermodilution derived indices were collected over the two-hours period of observation. Fluid responsiveness was defined as an increase in cardiac index ≥ 15% from the start of the fluid expansion. Four patterns of fluid responsiveness were predefined: never responders, ultrafast responders (before the end of the fluid expansion), short-term responders (at the end of the fluid expansion) and persistent responders (over the 2-hours observation period). No change in drugs dosage nor ventilatory settings were allowed during the study.

Measurement and main results

Fifty-eight patients (79 cases) were included. Septic shock was the main reason of acute circulatory failure (46/58, 79%). Patterns of fluid responsiveness were the followings: non-responders (36/79, 46%), ultrafast responders (3/79, 4%), short-term responders (13/79, 16%) and persistent responders (6/79, 8%). In addition, 21 (27%) patients had hemodynamic instability and required a second fluid expansion during the protocol. No significant difference was found between patterns in terms of baseline hemodynamic characteristics or drugs administrated, except for doses of norepinephrine (higher in persistent responders versus short-term responders, p=0,046). The increase in cardiac output was maximal after 300 [189-411] seconds in never responders, after 516 [396-672] seconds in ultrafast responders, after 456 [360-660] seconds in short-term responders and after 348 [315-372] seconds in persistent responders.

Conclusions

Persistent fluid responsiveness occurred in a minority of patients presenting acute circulatory failure. Maximal increase in cardiac output could be observed during fluid expansion between 5 and 10 minutes.

INTRODUCTION

In 2018, septic shock remains a challenge for ICU physicians. The hemodynamic care consists to maintain adequate tissular perfusion and blood pressure by optimizing cardiac output. Before 2014 (1) and the three major trials PROMISE (2), ARISE (3) and PROCESS (4), an early liberal fluid therapy was supposed to enhance cardiac output by increasing venous return. However, when inappropriate, fluid administration may have deleterious side effects such as pulmonary edema, leading to vital organ and impairment of oxygen delivery (5,6).

Since 2016, the Surviving Sepsis Campaign recommendations were revised (7), and a restrictive approach by an earlier introduction of vasopressor support by norepinephrine to reverse hypotension while limiting the amount of fluid managed.

According to Frank-Starling principle, the administration of fluid should lead to an increase of cardiac output only in case of pre-load dependence and prediction to fluid responsiveness should be checked before any fluid challenge (7,8) (passive leg raising test, end-expiratory occlusion test, pulse pressure variation etc.). The aim of a fluid challenge (9,10) is to induce a significative increase of cardiac output (over 10 or 15% depending on the studies) defining pre-load responsiveness by the infusion of a limited volume of fluid (500 to 1000 milliliters in the different studies) (11).

Inflammation, involved in the physiopathology of acute circulatory failure (and mainly in septic shock), may lead to a decreased response to fluid challenge by several mechanisms, including by an enhanced vascular permeability.

However, according to several studies (12,13), the effects of fluid challenge on cardiac output would not last more than 30 to 60 minutes but hemodynamic monitoring was made using non-continuous methods.

Very few literature describes which are the effects of fluid challenge on hemodynamic status during a fluid challenge and remotely from it.

The main goal of our study is to describe the time course evolution of cardiac output over a two-hours period of fluid challenge.

More precisely we aimed to identify the determinants involved in the potential changes in cardiac output after fluid challenge.

MATERIAL AND METHODS

The study was conducted in four medico-surgical ICUs in France between April 2015 and April 2018. The protocol was approved by the institutional review board (Comité de Protection des Personnes, Ile-de-France 6, Paris, France, approval n°112-15, ID-RCB:2015-A01642-47). Since decision of fluid challenge and monitoring by transpulmonary thermodilution is standard of care, the institutional review board waived patient consent. All patients or their next of kin received written information.

Population

All patients admitted in the ICUs and presenting, at any time of their stay, an acute circulatory failure as defined by the need of continuous infusion of norepinephrine, were eligible.

Inclusion Criteria

To be included, patients with acute circulatory failure had to be equipped with a transpulmonary thermodilution device (PiCCO2, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) and a decision of fluid expansion had to be made by the physician in charge. This decision was at the discretion of the physician but passive leg raising test, or an end-expiratory occlusion test was advised to predict fluid responsiveness.

Non-inclusion criteria

Patients were not considered for inclusion in presence of the following reasons: extracorporeal membranous oxygenation (ECMO), active bleeding, continuous renal replacement therapy with weight loss, administration of diuretics within the past six hours, decision of therapeutic limitation, age under eighteen years and if they were under tutorship.

Transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis

All patients had, connected to the PICCO2 device, both a central venous catheter in the superior vena cava territory and a thermistor-tipped arterial catheter placed into the femoral artery. Three cold boluses of 15 ml calibrated the device by trans-pulmonary thermodilution which allowed measuring Cardiac Index, Global End-Diastolic Volume (GEDV), Cardiac Function Index, Extra-Vascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability Index.

GEDV represents the preload of the four cardiac cavities. Cardiac Function Index is the ratio between Cardiac Index and GEDV and represents the cardiac contractility. Extra-Vascular Lung Water is estimated from an analysis of the thermodilution curve and represents the amount of fluid contained in the lung parenchyma outside the vessels. Finally, Pulmonary Vascular Permeability Index is calculated from the relation between Extravascular Lung Water and Pulmonary Blood Volume and is a marker of alveolo-capillary injuries. After thermodilution calibration, the pulse contour algorithm of the arterial signal provides a beat-to-beat estimation of pulse contour cardiac index (PCCI) and stroke volume index.

Fluid expansion protocol

Fluid expansion consisted in the infusion of 500 milliliters saline within 10 minutes through a central venous catheter (jugular either sub-clavier). The infusion was standardized cross centers. The saline pack was pressurized at 300 mmHg and the duration of infusion was precisely monitored to be done in less than 10 minutes.

Study design.

At the time of decision to perform fluid expansion, a transpulmonary thermodilution was done and a set of transpulmonary thermodilution-derived indices was collected (Cardiac index, Global End Diastolic Volume indexed, Extravascular Lung Water

indexed, Cardiac Function Index, and Pulmonary Vascular Permeability Index), as well, if already available: arterial lactate, C-reactive protein and procalcitonin considered as inflammatory markers. Then, fluid expansion was initiated and pulse contour-derived indices (Pulse Contour Cardiac Index, pulse pressure, mean arterial pressure, and heart rate) were continuously recorded over a two hours-period. During the two hours period of observation, no change in vasopressor, mechanical ventilation settings, sedation dosage were allowed. However, in case of hemodynamic instability, defined by a mean arterial pressure under 65mmHg, the protocol could be withdrawn, or a new fluid expansion could be realized. In this last case, the protocol started again from the beginning.

Assessment time points (Figure 1).

The following assessment time points were pre-defined:

- at baseline before the fluid expansion,
- at any time during the fluid expansion,
- at the end of the fluid expansion and
- at two hours after the onset of fluid expansion.

Statistical analysis.

The normality of data's distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov normality test. Categorical variables were described by frequencies and percentages. If a continuous variable was normally distributed, it was summarized as mean and standard deviation. Otherwise, median and interquartile ranges (Q1 – Q3) were used. Data were compared using Chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables, and two-tailed Student's test, Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test for continuous variables, as appropriate.

Each hemodynamic record was analyzed independently. Since some patients underwent several fluid expansions, each episode was considered as a case analyzed into primary analysis.

The primary endpoint was fluid responsiveness as defined by an increase in PCCI higher than 15% as compared to baseline (H0: post transpulmonary thermodilution) at any time during the period of observation. The pulse contour method provides a sampling acquisition of 5 Hertz. Accordingly, for a given patient, 600 time points were available during this period.

The primary objective was to describe patterns of fluid responsiveness (Figure 2):

- never responders
- ultra-fast responders (fluid responder during and before the end of fluid expansion)
- short-term responders (fluid responder during and at the end of fluid expansion)
- persistent responders (fluid responder during, at the end and at two hours after fluid expansion)

Clinical, hemodynamic and biological characteristics of patients across patterns were compared.

The secondary objective was to determine if patients were fluid responders and if they did, when the maximal change in PCCI occurred. The changes in PCCI and mean arterial pressure were computed every five minutes, by their minimum, maximum, median and interquartile ranges. The analysis of the time effects over the two-hours period was made by using Friedmann's rank sum test.

The analysis was performed during and at the end of fluid expansion for all patients and only in a limited number of patients for whom the whole two-hours period could have been fulfilled. So, for further statistical analysis, only completed hemodynamic records including the two-hours period of observation were used for comparative analysis.

A p value inferior to 0.05 was considered for statistical significance. The statistical analysis was performed by using SPSS (powered by IBM).

RESULTS

Population characteristics.

From April 2015 to April 2018, in the four hospital centres of the study, XX patients were screened. A total of 58 patients (79 cases) were included for statistical analysis (Figure 3). The characteristics of the patients are detailed on Table 1. Overall, patients were included early after presenting acute circulatory failure: 1 day [0.25-2]. Forty-six (79%) presented with septic shock with a SOFA score on admission of 9 [7 – 12] and SAPS II of 57 [47 – 63]. The median norepinephrine dose was 0.36 µg/kg/min [0.15 – 0.71]. Lactate was 2.1 mmol/L [1.7 – 4.2]. Transpulmonary thermodilution derived variables at baseline are presented in Table 2**.**

Fluid responsiveness patterns and characteristics.

Overall, fluid expansion was administrated in 552 seconds [444 – 678] in 79 cases. In 15 patients (21 cases), hemodynamic instability, changes in ventilator settings or changes in doses of sedatives occurred. However, some of them received a consecutive fluid expansion that could eventually have been analyzed. Among the 79 cases, 36 (46%) cases were classified as never responders, three (4%) cases were classified as ultra-fast responders, thirteen (16%) cases were classified as short-term responders and six (8%) were classified as persistent responders (Figure 4).

At baseline, there was no significant difference between patients across patterns (Table 2). In particular, there was no significant difference regarding inflammatory markers (CRP > 5mg/L, PCT > 2ng/mL, or PVPI > 3,0). Aside from ultra-short fluid expansion responders, none had received albumin in the twelve previous hours (*p<0.001*).

When comparing short-term responders and persistent responders, at baseline, there was no significant difference regarding inflammatory markers and PVPI. Infused dose

of norepinephrine was higher in persistent responders with a median of 0.71 µg/kg/min [0.29 – 1.12] versus 0.19 µg/kg/min [0.07 – 0.37] in short-term responders, (p=0.046*).*

Time course of continuous cardiac index and mean arterial blood pressure.

The changes in PCCI and mean arterial blood pressure for short term responders and persistent responders are detailed in Figure 5*.* The maximal change in PCCI was higher in persistent responders with a median increase of 31% (21% – 44%) as compared to short term responders in whom the median increase was 24% (19% – 29%).

The increase in cardiac output was maximal after 300 [189-411] seconds in never responders, after 516 [396-672] seconds in ultrafast responders, after 456 [360-660] seconds in short-term responders and after 348 [315-372] seconds in persistent responders (figure 6). Increase in mean arterial pressure was 14% [8%-18%] in short-term responders and 17% [9%-22%] in persistent responders. Mean arterial pressure returned to baseline in 40 [35-115] minutes in short-term responders and in 50 [40-55] minutes in persistent responders.

Twenty minutes after the beginning of fluid expansion, for short term responders, the median of PCCI variation was under 15% and had returned to baseline at 70 – 75 minutes. The effects of fluid expansion on mean arterial pressure were unclear, with a median time of return to baseline of 40 minutes [40 - 55] for persistent responders and 50 minutes [35 - 115] for short term responders.

DISCUSSION

This study assessed the hemodynamic effects of a fluid expansion on the cardiac output time course in critically ill patients presenting an acute circulatory failure. The main result was that among 79 fluid expansions performed, only 6 cases (8%) were associated with a persistent response until two hours. We also observed that maximal increase in cardiac output occurred during fluid expansion between 5 and 10 minutes.

Hemodynamic effects of fluid expansion

The effect of crystalloids on intravascular volume are limited (14). This has been demonstrated in normal vascular endothelial conditions. As expected, under inflammatory conditions, such as sepsis or surgery, the damage of the endothelial glycocalyx alters vascular barrier function and leads to a leakage of proteins to the interstitium (15). In these settings, the hemodynamic effects of crystalloids may be less important. In postoperative hypovolemic patients, Ringer's solution (10 mL/kg over 30 minutes) significantly improved hemodynamics at the end of fluid infusion, but this effect completely disappeared at 120 minutes (16). One important point is that there might be different behaviors among our patients, depending on the origin of shock, its severity, the degree of vasodilation, and the supposed degree of capillary leak. We precisely sought to describe patterns of fluid responsiveness with the purpose of determining whether baseline characteristics could explain our results. The only variable found significantly different across patterns was the pre-fluid expansion dose of norepinephrine (higher in persistent responders). Hamzaoui et al. (17) demonstrated that in septic shock, the administration of norepinephrine is associated with a prolonged amelioration of cardiac output by an increase in systemic venous return (alpha-2 mechanism) and myocardial contractility (beta-1 mechanism) in patients with preserved left ventricular ejection fraction (LVEF) over 45%. Indeed, the six patients

who have a persistence of fluid responsiveness over the two hours of observation (all of them in septic shock) have a high IFC which is equivalent to a median LVEF over 45%. Consequently, the higher doses of norepinephrine in persistent responders versus short-term responders may be one of the determinants for the persistence of this response.

In all cases, the maximum of increase of cardiac index is observed during the administration of the fluid bolus with the highest maximal increase for permanent responders. The importance of PCCI variation during the administration of the fluid bolus might be associated with a prolonged effect on cardiac output but this observation will need further analysis to be confirmed.

Nunes et al. (13) report a return to baseline of cardiac index values after 60 minutes in responders to fluid expansion. This observation is also made in our study for short-term responders. In the study by Nunes et al., cardiac index was measured using thermodilution by pulmonary arterial catheter. They didn't mention if there was any difference on the time course of cardiac index among responders.

MAP course over the 2 hours period confirms that the impact of a fluid challenge on MAP is weak with an early return to baseline. In concordance with published works, the decision of an additional fluid expansion should not be based solely on MAP course (18).

Inflammation in septic shock is known to be associated with an increased vascular permeability capillary leakage. Considering physiopathology of septic shock, it is assumed that an enhanced inflammatory state should be associated with a decreased quantitative and shortened response to fluid challenge (15, 16). However, in this work, C-reactive protein, procalcitonin or PVPI were normal in the four patterns.

Limitations.

Our study has several limitations. In order to avoid side effects generated by the changes in ventilation parameters or doses of vasoactive drugs, inclusion criteria were very selective. Patients could not be included at early stages of septic shock because of hemodynamic instability. It led to a selection bias of patients in a relatively stable condition and our observations may not be extrapolated to the initial phase of resuscitation.

At the end of the two-hour period, the persistence of fluid responsiveness was defined on the variation of cardiac index estimated by pulse contour analysis. Considering a derivation of 25% of PCCI compared with cardiac index measured by thermodilution, until one hour after calibration, the first thermodilution-derived results should be interpreted with caution (19).

Moreover, defining fluid responsiveness by an increase of PCCI with a lower threshold could have led to different conclusions. Indeed, 15% is an arbitrary threshold with no evidence-based data (9,10,11).

Conclusion

In patients with stabilized acute circulatory failure, after the initial resuscitation period, our findings suggest that response to fluid expansion is a rare. A persistent response to fluid expansion might be predicted by a major increase of cardiac output during the infusion of a standardized fluid bolus. Moreover, in septic shock, increased doses of norepinephrine prior to fluid expansion could extend the benefits on cardiac output.

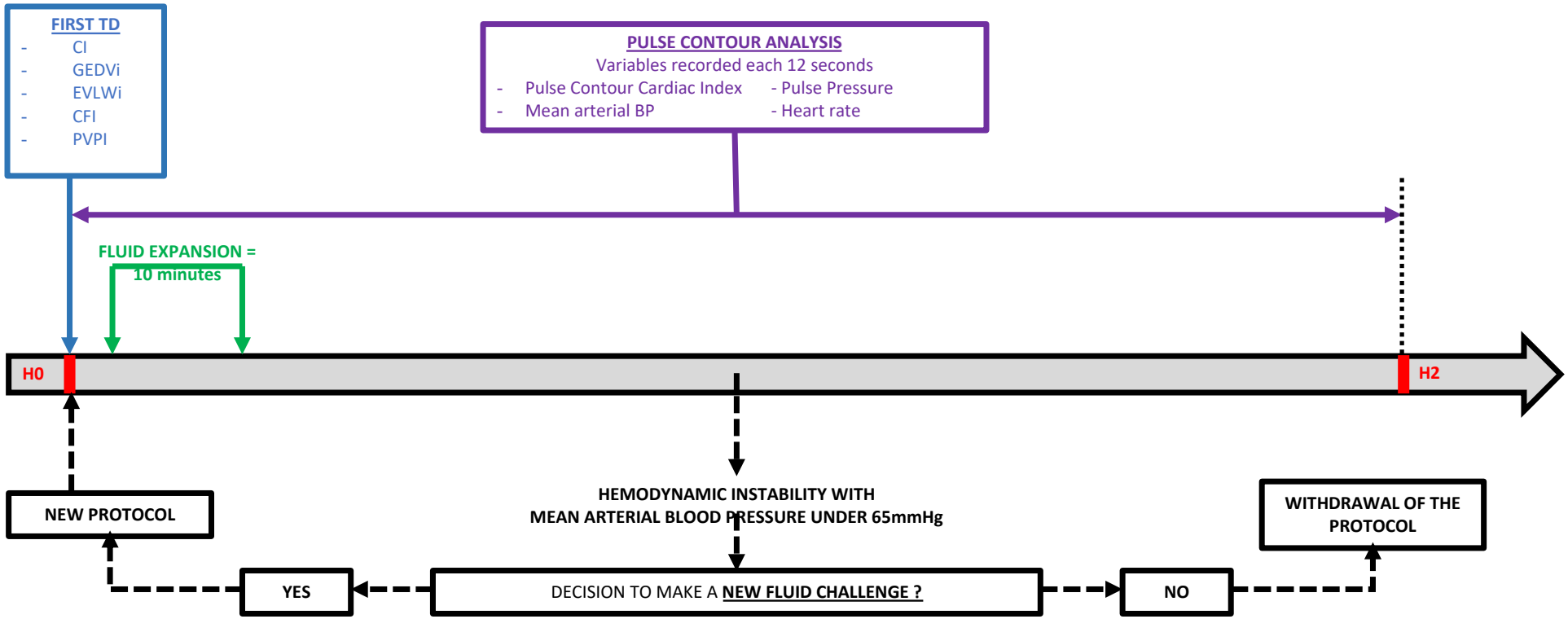


Figure 1: Study design. Evaluation of the patient's hemodynamic state.
TD = Thermodilution, CI = Cardiac Index, GEDVi = indexed Global End-Diastolic Volume, EVLWi = indexed Extravascular Lung Water, CFI = Cardiac Function Index, PVPI = Pulmonary Vascular Permeability Index, BP = Blood Pressure, FC = Fluid Challenge.

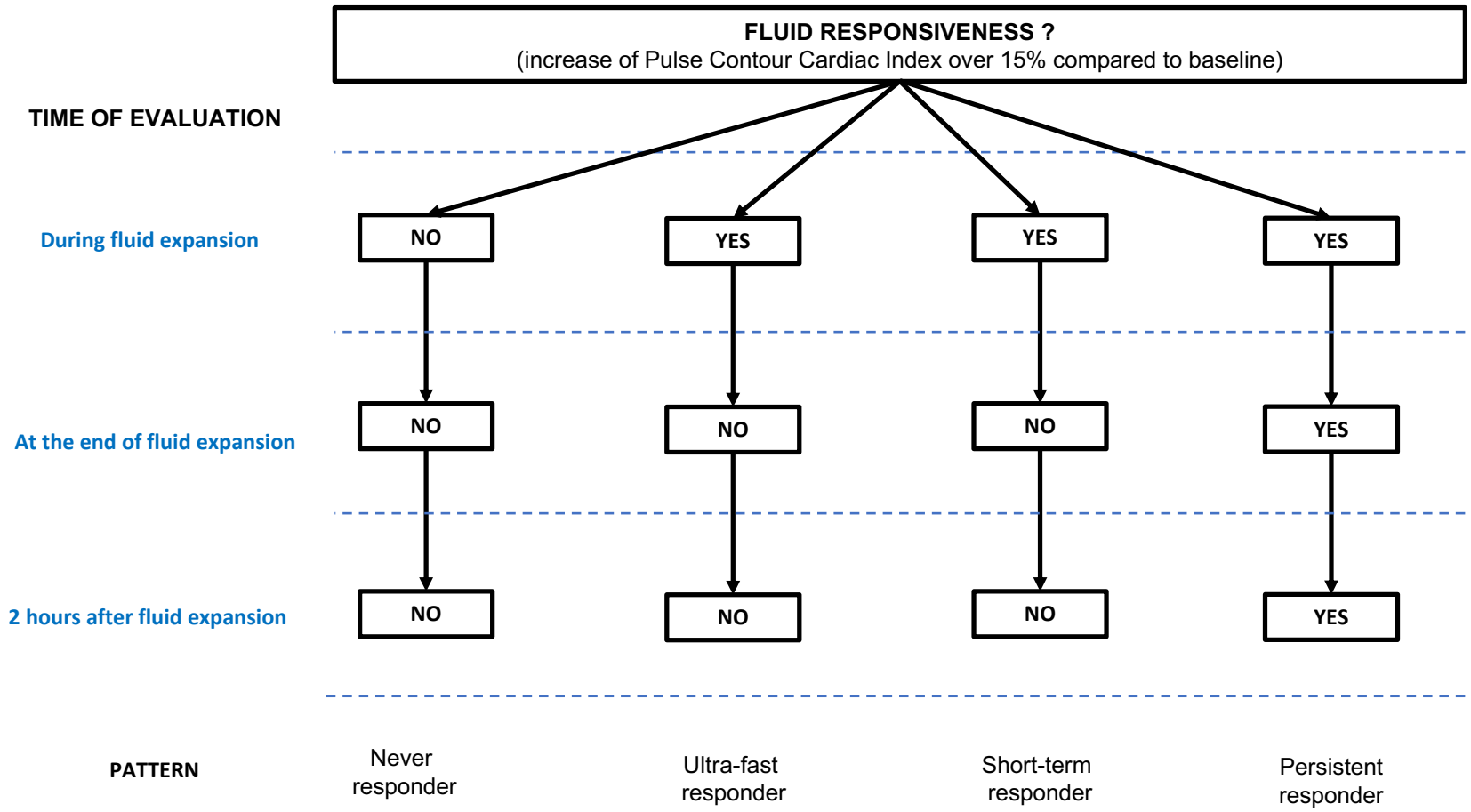


Figure 2: Pre-defined patterns for the evaluation of fluid responsiveness

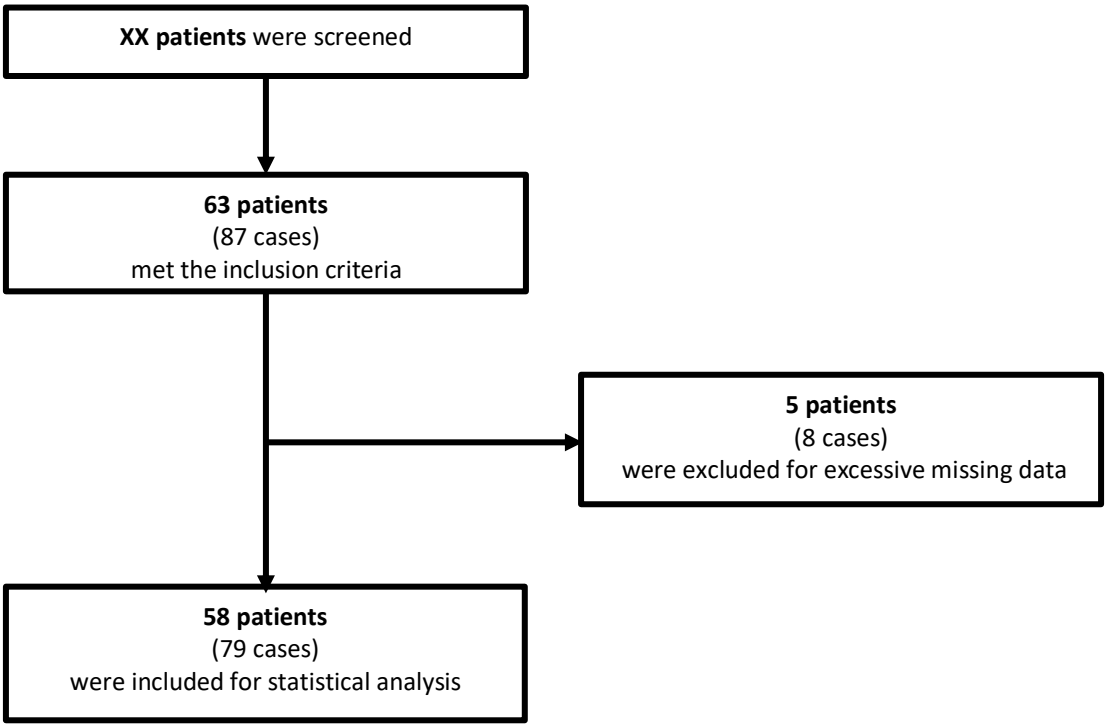


Figure 3: Flow chart of the study
Excessive missing data includes an unavailable duration of fluid challenge and scarce clinical data

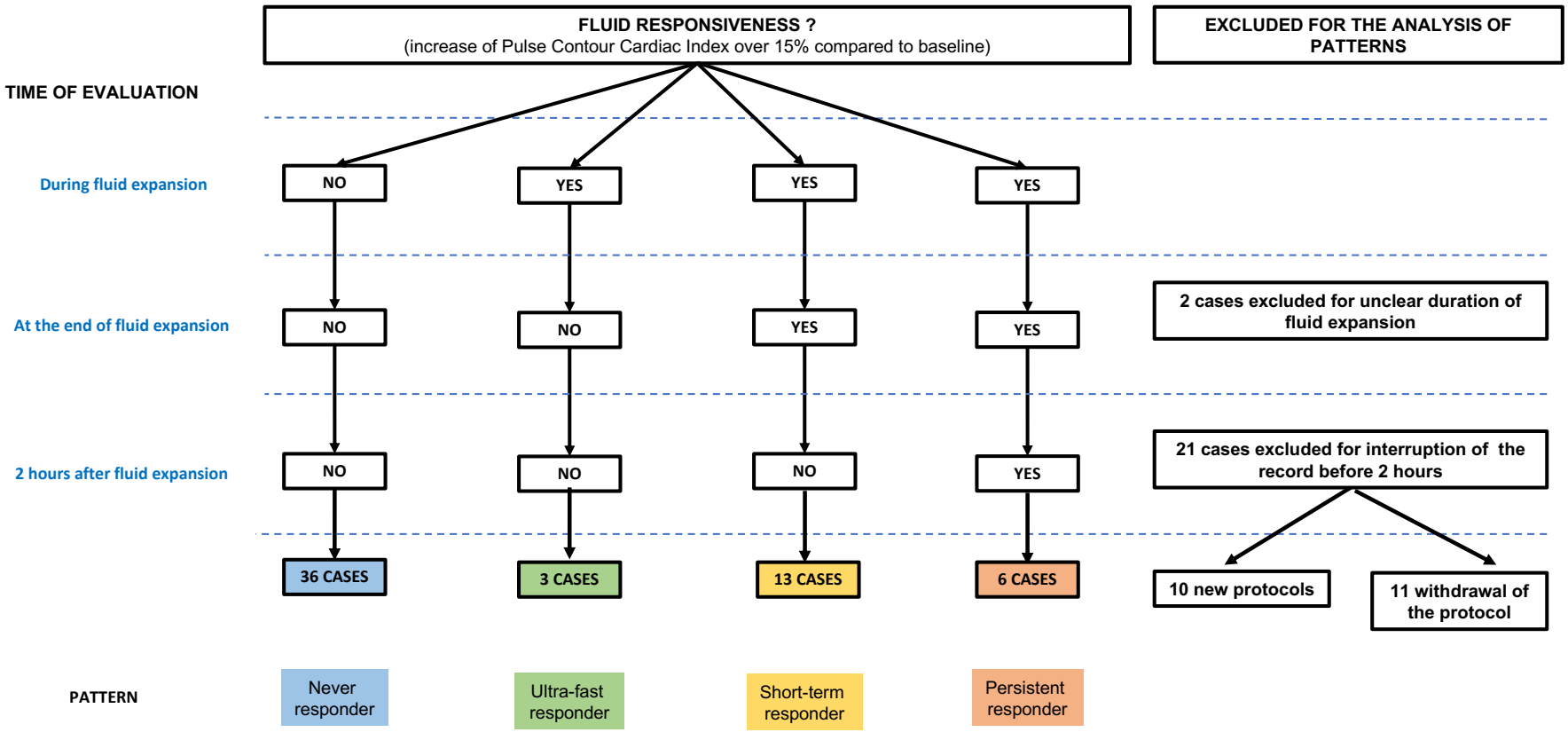


Figure 4: Repartition of the different patterns of fluid responsiveness

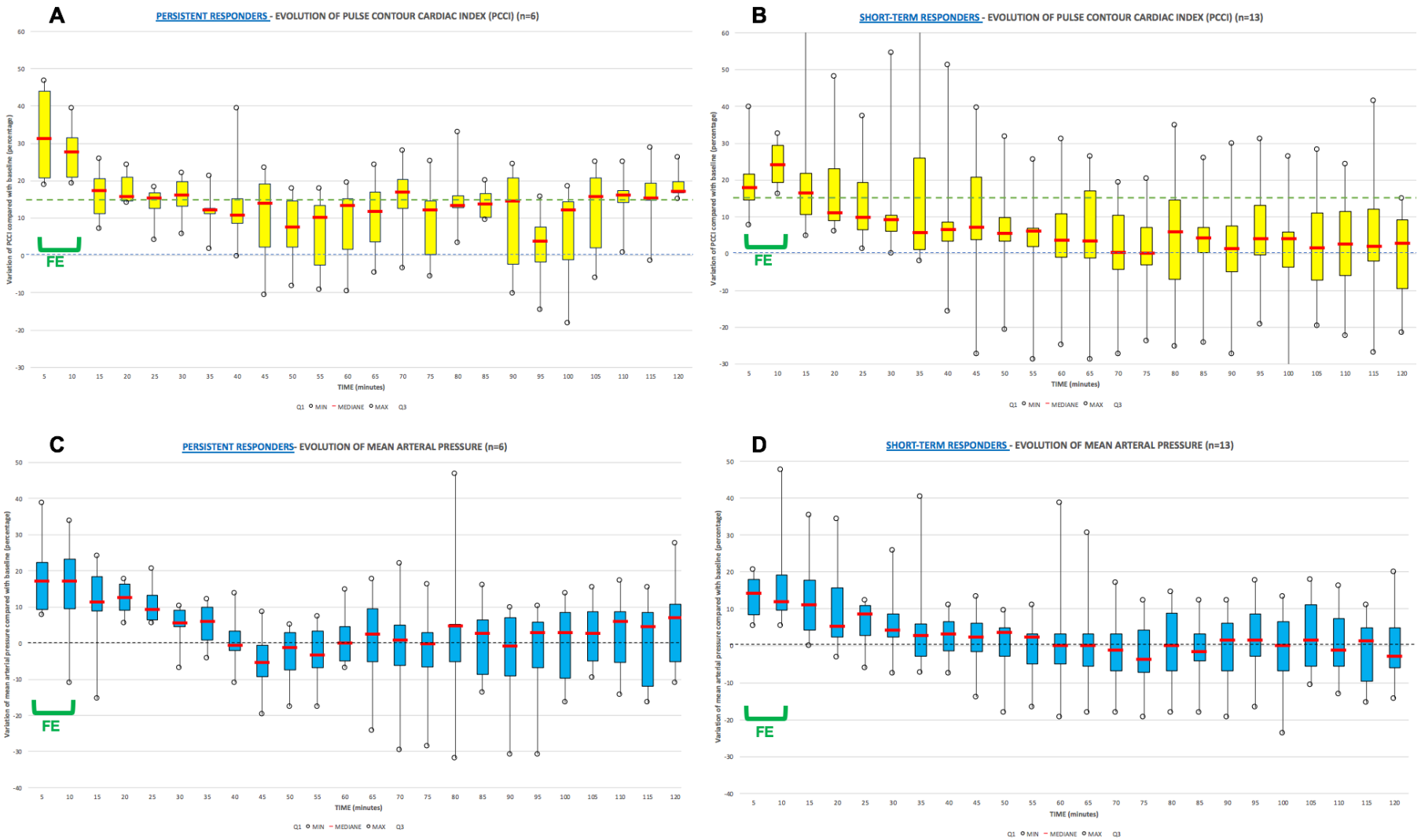


Figure 5*:* Course of Pulse Contour Cardiac Index and mean arterial blood pressure variations over a two-hour fluid challenge.
A = Course of Pulse Contour Cardiac Index variation for persistent responders; B = Course of Pulse Contour Cardiac Index variation for short-term responders; C = Course of mean arterial blood pressure variation for persistent responders; D = Course of mean arterial blood pressure variation for short-term responders. The second box-plot of each graph represents the end of fluid expansion. FE = Fluid expansion

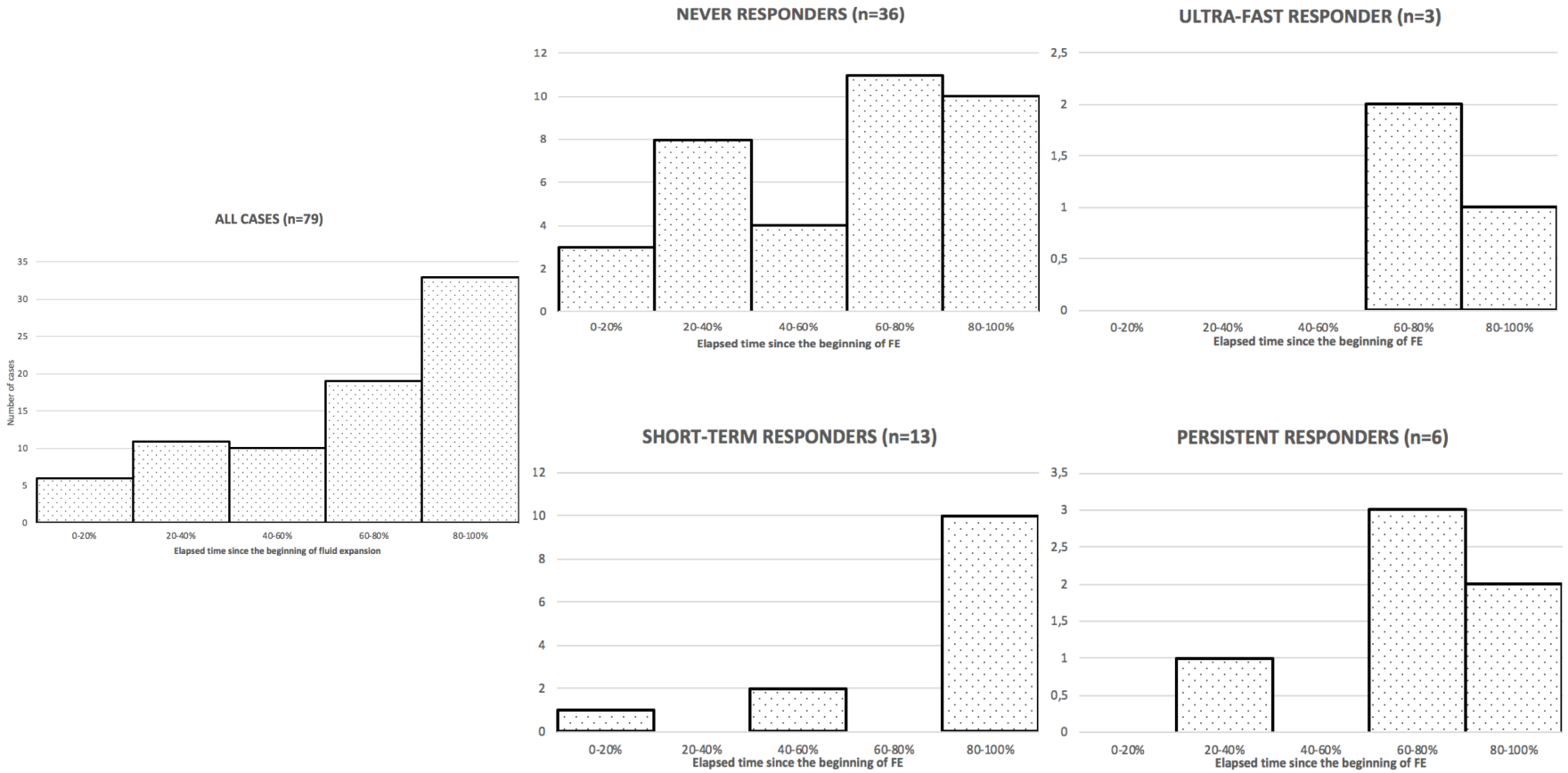


Figure 6: Repartition of maximal values of Pulse Contour Cardiac Index during the effective duration of fluid expansion
FE = fluid expansion

VARIABLES	n	ALL PATIENTS Median [Q1-Q3] or n (%)
AGE (years)	58	64.0 [54.2-73.2]
SEX		
Men	58	35 (60%)
Women	58	23 (39%)
BMI (kg/m^2)	58	26 [23 -31]
TYPE OF SHOCK		
Cardiogenic	58	8 (14%)
Hemorrhagic	58	1 (2%)
Hypovolemic	58	11 (19%)
Septic	58	46 (79%)
Post Cardiac arrest	58	2 (3%)
COMORBIDITIES		
Arterial hypertension	58	17 (29%)
COPD	58	4 (7%)
Diabetes	58	14 (24%)
Chronic kidney failure	58	6 (10%)
Chronic heart failure	58	7 (12%)
Solid cancer	58	13 (22%)
Hematologic malignancy	58	4 (7%)
Cirrhosis	58	5 (9%)
SOFA score on admission	54	9 [7-12]
SAPS II	58	57 [47-63]
TIME FROM ICU ADMISSION (day)	58	1 [0.25-2]
TIME FROM ORAL INTUBATION (day)	58	1 [1-2]

BMI = Body Mass Index. COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease. SOFA = Sepsis-related Organ Failure Assessment. SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II. ICU = Intensive Care Unit

Table 1: Study population characteristics.

VARIABLES	ALL CASES n = 79	ALL CASES n (%) / median [Q1-Q3]	NEVER RESPONDER n = 36	NEVER RESPONDER n (%) / median [Q1-Q3]	ULTRA-FAST RESPONDER n = 3	ULTRA-FAST RESPONDER n (%) / median [Q1-Q3]	SHORT-TERM RESPONDER n = 13	SHORT-TERM RESPONDER n (%) / median [Q1-Q3]	PERSISTENT RESPONDER n = 6	PERSISTENT RESPONDER n (%) / median [Q1-Q3]	p	short-term vs persistent
DURATION OF FLUID EXPANSION (seconds)		**552** [444 – 678]	36	**534** [450 – 630]	3	**828** [396 – na]	13	**576** [456 – 672]	6	**444** [405 – 558]	***0.25***	***0.06***
HEMODYNAMIC VALUES												
Pulse pressure before FE (mmHg)	79	**59** [49 – 74]	36	**56** [49 – 72]	3	**51** [46 – 71]	13	**64** [52 – 73]	6	**71** [64 – 87]	***0.59***	***0.52***
Pulse pressure at H2 (mmHg)	58	**62** [49– 76]	36	**55** [48 – 74]	3	**53** [44 – 68]	13	**68** [45 – 73]	6	**76** [65 – 87]	***0.38***	***0.15***
MAP before FE (mmHg)	79	**75** [68 – 85]	36	**79** [70 – 89]	3	**78** [78 – 85]	13	**73** [66 – 74]	6	**71** [64 – 79]	***0.14***	***0.90***
MAP at H2 (mmHg)	58	**78** [70 – 86]	36	**80** [74 – 90]	3	**79** [79 – 83]	13	**70** [67 – 75]	6	**75** [69 – 81]	***0.01***	***0.37***
Heart rate before FE (per minute)	79	**109** [95 - 127]	36	**98** [85 – 116]	3	**115** [106 – 126]	13	**114** [101 – 116]	6	**114** [91 – 129]	***0.52***	***0.70***
Heart rate at H2 (per minute)	58	**102** [88 – 121]	36	**101** [85 – 115]	3	**99** [96 – 115]	13	**106** [99 – 121]	6	**120** [97 – 134]	***0.47***	***0.42***
GEDVi (ml/m^2) before FE	79	**674** [597 – 747]	36	**664** [588 – 725]	3	**639** [611 – 718]	13	**671** [597 – 740]	6	**731** [718 – 855]	***0.25***	***0.09***
CFI	79	**4.9** [4 – 6.3]	36	**4.7** [4.0 – 5.9]	3	**6.1** [4.9 – na]	13	**5.00** [3.85 – 6.05]	6	**4.7** [3,2 – 6.6]	***0.76***	***0.70***
PVPI	79	**1.9** [1.5 – 2.4]	36	**2.0** [1.5 – 2.6]	3	**1.2** [1.0 – na]	13	**1.8** [1.5 – 2.5]	6	**2.0** [1.7 - 2,2]	***0.21***	***0.83***
EVLWi before FE (mL/kg)	79	**9** [7 – 12]	36	**10** [7 – 14]	3	**6** [5 – na]	13	**9** [8 – 11]	6	**11** [9 – 14]	***0.21***	***0.18***
CI measured by TD before FE (L/min/m2)	79	**3.02** [2.5 – 4.14]	35	**2.91** [2.45 – 3.44]	3	**4.09** [3.21 – na]	13	**2.85** [2.18 – 4.01]	6	**3,43** [2.60 – 4.80]	***0.36***	***0.42***
BIOLOGY												
Lactate before FE (mmol/L)	49	**2.1** [1.7 – 4.2]	26	**1.9** [1.2 –3.0]	1	**5.5** [5.5 – 5.5]	5	**2.0** [1.7 – 4.0]	4	**2.4** [1.7 – 4.2]	***0.34***	***1.00***
CRP (mg/L)	41	**134** [74 – 288]	20	**159** [25 – 288]	2	**71** [44 – na]	7	**128** [74 – 300]	3	**297** [252 – na]	***0.32***	***0.52***
Procalcitonin (ng/mL)	32	**7.7** [2.0 – 49.7]	14	**6.0** [1.7 – 29.5]	2	**5.9** [1.7 – na]	7	**39.9** [7.4 – 85.9]	4	**5.0** [0.7 – 66.5]	***0.78***	***0.53***
HEMODYNAMIC TREATMENT												
Norepinephrine (µg/kg/min)	79	**0.36** [0.15 – 0.71]	36	**0.32** [0.11 – 0.84]	3	**0.76** [0.55 – na]	13	**0.19** [0.07 – 0.37]	6	**0.71** [0.29 – 1.12]	***0.06***	***0.046***
Fluid expansion during the previous 12 hours	79	**500** [0 – 1000]	36	**500** [0 – 1000]	3	**0** [0 – na]	13	**500** [0 – 750]	6	**0** [0 – 250]	***0.22***	***0.18***

Table 2: Comparison between the four patterns of fluid responsiveness. *Qualitative values are defined by numbers and percentages. Quantitative values are defined by median and interquartile range. n = number of values available for the variable for each pattern. MAP = mean arterial pressure. FE = Fluid Expansion. GEDVi = Indexed Global End Diastolic Volume. CFI = Cardiac Function Index. PVPI = Pulmonary Vascular Permeability Index. EVLWi = Extravascular Lung Water indexed. CI = Cardiac Index. CRP = C-Reactive Protein*

REFERENCES

(1) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.

(2) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. N Engl J Med. 2015 Apr 2;372(14):1301–11.

(3) Peake SL, Delaney A, Bellomo R, ARISE Investigators. Goal-directed resuscitation in septic shock. N Engl J Med. 2015 08;372(2):190–1.

(4) ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014 May 1;370(18):1683–93.

(5) 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.

(6) Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, Lapinsky SE, Nisenbaum R, Hemmings N, et al. Deresuscitation of Patients With Iatrogenic Fluid Overload Is Associated With Reduced Mortality in Critical Illness. Crit Care Med. 2018;46(10):1600–7.

(7) 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.

(8) 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.

(9) Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. Crit Care Med. 2006 May;34(5):1333–7.

(10) Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? Curr Opin Crit Care. 2011 Jun;17(3):290–5.

(11) 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.

(12) Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. Crit Care. 2014 Dec 27;18(6):696.

(13) Nunes TSO, Ladeira RT, Bafi AT, de Azevedo LCP, Machado FR, Freitas FGR. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. Ann Intensive Care. 2014;4:25.

(14) Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. Anesthesiology. 2010 Aug;113(2):470–81.

(15) Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1243–51.

(16) Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, Szabó Z, Bogár L, Károlyi M, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. Eur J Anaesthesiol. 2010 Sep;27(9):794–800.

(17) Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. Crit Care. 2010;14(4):R142.

(18) 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.

(19) Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul J-L. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. Crit Care Med. 2008 Feb;36(2):434–40.

Troisième partie : Conclusion générale et perspectives

Cette étude a évalué les effets hémodynamiques d'une expansion volémique sur l'évolution temporelle du débit cardiaque, chez des patients en réanimation et présentant une insuffisance circulatoire aiguë. Le résultat principal a été que, parmi les 79 expansions volémiques réalisées, seulement six cas (8%) avaient une réponse persistante à l'expansion volémique après une période d'observation de deux heures. Nous avons également observé que l'augmentation maximale du débit cardiaque survenait pendant l'administration du remplissage, entre 5 et 10 minutes après son initiation.

Effets hémodynamiques d'une expansion volémique

Les effets des cristalloïdes sur le volume intravasculaire sont limités (46). Cela a été démontré en l'absence d'altération de l'endothélium vasculaire. Comme cela peut être supposé, dans un contexte d'inflammation, comme lors d'un sepsis ou d'une intervention chirurgicale, l'endommagement du glycocalyx composant l'endothélium vasculaire altère sa fonction de « barrière » et entraine une extravasation des protéines dans le secteur interstitiel (47). Dans ce contexte, les effets hémodynamiques des cristalloïdes pourraient être moindres. Chez les patients hypovolémiques, en post-opératoire, l'administration de solution de Ringer (10 mL/kg en 30 minutes) améliorait significativement leur état hémodynamique à la fin de la perfusion, mais cet effet disparaissait complètement après 120 minutes (48). Il peut être supposé que la réponse à l'expansion volémique pourrait être différente parmi les patients, selon l'étiologie de l'état de choc, sa sévérité, l'importance de la vasodilatation, et le degré supposé de fuite capillaire.

De ce fait, nous avons cherché à décrire des profils de réponse à l'expansion volémique afin de déterminer si les caractéristiques des patients à l'inclusion pouvaient expliquer nos résultats.

La seule variable pour laquelle une différence significative entre les différents profils a été retrouvée est la posologie de noradrénaline en cours d'administration juste avant l'expansion volémique (plus importante chez les patients présentant une réponse persistante).

Hamzaoui et al. (17) ont démontré que dans l'état de choc septique, l'administration de noradrénaline est associée à une amélioration prolongée du débit cardiaque par une augmentation du retour veineux systémique (mécanisme alpha-2) et de la contractilité myocardique (mécanisme beta-1) chez des patients avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée supérieure à 45%. En effet, les six patients qui ont une réponse à l'expansion volémique persistante après une période d'observation prolongée de deux heures (tous en état de choc septique) ont un index de fonction cardiaque (IFC) élevé, ce qui est équivalent à une fraction d'éjection ventriculaire gauche supérieure à 45%. Par conséquent, des doses de noradrénaline plus élevées chez les patients répondeurs persistants par rapport aux répondeurs à court terme, peuvent être un des déterminants de la persistance de cette réponse.

Pour toutes les expansions volémiques réalisées, l'augmentation maximale de l'index cardiaque est observée pendant l'administration du soluté, avec une augmentation plus importante chez les patients avec une réponse persistante.

L'importance de la variation de l'index cardiaque, estimé par analyse de l'onde de pouls, pendant l'administration du soluté, pourrait être associée à un effet prolongé de l'expansion volémique sur le débit cardiaque. Toutefois, cette observation nécessiterait des analyses complémentaires pour être confirmée.

Nunes et al. (30) rapportent un retour aux valeurs initiales du débit cardiaque, 60 minutes après le début de l'administration du remplissage vasculaire, chez les patients répondeurs. Nous observons des durées similaires pour le profil « répondeurs à court terme ». Dans leur étude, l'index cardiaque était mesuré par thermodilution sur cathétérisme artériel pulmonaire. Probablement en raison d'un effectif limité de

patients inclus, d'éventuelles différences d'évolution de l'index cardiaque, parmi les patients répondeurs à la fin du remplissage vasculaire, n'ont pas été évaluées.

L'évolution de la pression artérielle moyenne, sur une période de deux heures, confirme que l'effet de l'expansion volémique sur celle-ci est faible avec un retour précoce aux valeurs initiales. Ces résultats sont concordants avec d'autres travaux publiés : la décision d'une administration supplémentaire de soluté ne doit pas être basée uniquement sur l'interprétation de l'évolution de la pression artérielle moyenne (49)

L'inflammation, dans l'état de choc septique, est associée à une augmentation de perméabilité vasculaire et à une fuite capillaire liquidienne. D'après la physiopathologie de l'état de choc septique, l'augmentation de l'inflammation devrait entrainer une réponse quantitative diminuée à l'expansion volémique en terme d'effet sur le débit cardiaque et plus courte.

Cependant, dans notre étude, aucune différence sur les valeurs de la protéine C-réactive et de la procalcitonine entre les quatre profils n'était retrouvée et l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire (PVPI) était normal.

Depuis quelques années, une prise en charge hémodynamique de l'état de choc en 4 phases est évoquée (2, 50) :

- Une première phase « Salvage », correspondant à la phase initiale de l'état de choc, où un remplissage vasculaire massif immédiat permet d'obtenir une augmentation du débit cardiaque et une pression artérielle acceptable pour permettre la survie immédiate du patient,
- Une seconde phase « Optimization », où l'expansion volémique doit être réalisée au cas par cas, afin d'optimiser le débit cardiaque et ainsi augmenter l'oxygénation tissulaire,
- Une troisième phase « Stabilization », où l'objectif est de prévenir la dysfonction d'organe

- Et enfin, une quatrième phase « De-escalation », lorsque l'état de choc est résolu, où l'objectif est d'arrêter les traitements vasopresseurs et d'obtenir une balance hydrique négative.

Les patients inclus dans notre étude sont essentiellement des patients de phase 2. Au vu des résultats, de la réponse inconstante à l'expansion volémique et du bénéfice limité sur le débit cardiaque, l'indication de la poursuite de l'expansion volémique après la phase initiale de l'état de choc reste discutable.

Limites

Notre étude a plusieurs limites. Afin d'éviter tout retentissement hémodynamique, entrainé par des modifications des paramètres du ventilateur ou des médicaments vasoactifs, les critères d'inclusion ont été très sélectifs. Les patients ne pouvaient pas être inclus en phase précoce de l'état de choc, étant donné leur instabilité hémodynamique majeure. Cela a entrainé un biais de sélection de patients dans un état de relative stabilité hémodynamique. Nos observations ne peuvent donc pas être extrapolées à la phase précoce de la réanimation de l'état de choc.

A la fin de la période d'observation de deux heures, la persistance de la réponse à l'expansion volémique était définie par la variation de l'index cardiaque estimé par analyse de l'onde de pouls. Si l'on considère qu'il peut exister une variabilité de 25% de ce dernier par rapport à l'index cardiaque mesuré par thermodilution une heure après calibration, les résultats après la première heure doivent être interprétés avec prudence (51).

De plus, une définition différente de la réponse à l'expansion volémique en utilisant un seuil plus bas aurait pu entrainer des conclusions différentes. En effet, le seuil de 15% utilisé est un seuil arbitraire, sans preuve scientifique évidente (26,27,28).

Pour conclure, chez les patients présentant une insuffisance circulatoire aiguë, après la phase initiale de la réanimation, nos résultats suggèrent qu'une réponse persistante à l'expansion volémique pourrait être prédite par une augmentation plus importante du débit cardiaque au cours de l'administration du soluté. De plus, au cours du choc septique, des doses plus importantes de noradrénaline, administrées avant la réalisation de l'expansion volémique, pourraient en prolonger les bénéfices sur le débit cardiaque.

Références bibliographiques des parties I et III

(1) Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):589–97.

(2) Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. N Engl J Med. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.

(3) Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. Crit Care Med. 2007 Jun;35(6):1599–608.

(4) Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet. 2004 Aug 7;364(9433):545–8.

(5) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.

(6) 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.

(7) 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.

(8) 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.

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

(10) 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.

(11) Persichini R, Silva S, Teboul J-L, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. Crit Care Med. 2012 Dec;40(12):3146–53.

(12) Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013 Feb 20;309(7):678–88.

(13) 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.

(14) Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. Intensive Care Med. 2005 Aug;31(8):1066–71.

(15) Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, et al. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. Crit Care. 2014 Oct 3;18(5):532.

(16) Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselin J, Gerbeaux P, SFAR/SRLF workgroup. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. Crit Care. 2006;10(4):311.

(17) Hamzaoui O, Georger J-F, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. Crit Care. 2010;14(4):R142.

(18) Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul J-L. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. Crit Care Med. 2011 Apr;39(4):689–94.

(19) Levy B, Mansart A, Bollaert P-E, Franck P, Mallie J-P. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. Intensive Care Med. 2003 Feb;29(2):292–300.

(20) LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med. 2000 Aug;28(8):2729–32.

(21) Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med. 2005 Apr;33(4):780–6.

(22) Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med. 2014 Apr 24;370(17):1583–93.

(23) Tarvasmäki T, Lassus J, Varpula M, Sionis A, Sund R, Køber L, et al. Current real-life use of vasopressors and inotropes in cardiogenic shock - adrenaline use is associated with excess organ injury and mortality. Crit Care. 2016 Jul 4;20(1):208.

(24) Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, Laurent I, Vinsonneau C, Chiche J-D, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? Intensive Care Med. 2008 May;34(5):917–22.

(25) Silversides JA, Fitzgerald E, Manickavasagam US, Lapinsky SE, Nisenbaum R, Hemmings N, et al. Deresuscitation of Patients With Iatrogenic Fluid Overload Is Associated With Reduced Mortality in Critical Illness. Crit Care Med. 2018;46(10):1600–7.

(26) Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? Curr Opin Crit Care. 2011 Jun;17(3):290–5.

(27) Vincent J-L, Weil MH. Fluid challenge revisited. Crit Care Med. 2006 May;34(5):1333–7.

(28) 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.

(29) 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.

(30) Nunes TSO, Ladeira RT, Bafi AT, de Azevedo LCP, Machado FR, Freitas FGR. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. Ann Intensive Care. 2014;4:25.

(31) Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul J-L. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. Crit Care. 2010;14(3):R109.

(32) Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul J-L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. Crit Care. 2011 Aug 27;15(4):R204.

(33) Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589–96.

(34) 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(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten):S1.

(35) Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth. 2012 Mar;108(3):384–94.

(36) 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.

(37) Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):64–8.

(38) 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.

(39) 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.

(40) Michard F, Chemla D, Teboul J-L. Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey? Crit Care. 2015 Mar 25;19:144.

(41) 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.

(42) 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.

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

(44) 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.

(45) 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.

(46) Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. Anesthesiology. 2010 Aug;113(2):470–81.

(47) Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. N Engl J Med. 2013 Sep 26;369(13):1243–51.

(48) Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, Szabó Z, Bogár L, Károlyi M, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. Eur J Anaesthesiol. 2010 Sep;27(9):794–800.

(49) 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.

(50) 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.

(51) Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul J-L. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. Crit Care Med. 2008 Feb;36(2):434–40.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : L'expansion volémique est le traitement de première ligne chez les patients présentant une insuffisance circulatoire aiguë, mais ses effets hémodynamiques (persistance de la réponse et augmentation maximale du débit cardiaque) sont inconnus. Nos objectifs sont 1) d'identifier des profils de réponse à l'expansion volémique 2) de déterminer le moment où l'augmentation de débit cardiaque est maximale pendant et après expansion volémique.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle multicentrique. Pour être inclus, les patients en insuffisance circulatoire aiguë, intubés et sous ventilation mécanique, devaient être équipés d'un dispositif de thermodilution trans-pulmonaire et la décision de réaliser une expansion volémique devait avoir été prise. Une calibration était réalisée avant expansion volémique. Les variables mesurées par thermodilution étaient recueillies avant expansion volémique, puis les variables issues de l'analyse de l'onde de pouls étaient recueillies au cours du protocole. La réponse à l'expansion volémique était définie comme une augmentation supérieure à 15% de l'index cardiaque par rapport au début du remplissage. Quatre profils de réponse à l'expansion volémique étaient prédéfinis.

Résultats : Cinquante-huit patients (79 cas) ont été inclus. L'étiologie principale de l'insuffisance circulatoire aiguë était le choc septique (46/58, 79%). Les profils de réponse à l'expansion volémique étaient les suivants : non répondeurs (36/79, 46%), répondeurs très rapides (3/79, 4%), répondeurs à court terme (13/79, 16%) et répondeurs persistants (6/79, 8%). Il n'y avait pas de différence significative entre les différents profils avant expansion volémique concernant les caractéristiques hémodynamiques ou les thérapeutiques administrées. L'augmentation du débit cardiaque était maximale après 300 [189-411] secondes chez les non-répondeurs, après 516 [396-672] secondes chez les répondeurs rapides, après 456 [360-660] secondes pour les répondeurs à court terme, et après 348 [315-372] secondes pour les répondeurs persistants.

Conclusion : Une réponse persistante à l'expansion volémique n'a été observée que parmi une minorité de patients en insuffisance circulatoire aiguë. L'augmentation maximale du débit cardiaque a été observée pendant l'expansion volémique entre 5 et 10 minutes après le début de l'administration.

TITRE EN ANGLAIS : Course of cardiac output during and after fluid expansion in patients in acute circulatory failure in intensive care unit

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2018

MOTS CLÉS : Débit cardiaque – expansion volémique – insuffisance circulatoire aiguë - réanimation

INTITULÉ ET ADRESSE
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY