



**HAL**  
open science

# Valeur et déterminants de la pression systémique moyenne en réanimation

Julia Fink Rubin

► **To cite this version:**

Julia Fink Rubin. Valeur et déterminants de la pression systémique moyenne en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01614921

**HAL Id: dumas-01614921**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01614921>**

Submitted on 11 Oct 2017

**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.

# AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 95

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Valeur et déterminants de la pression systémique  
moyenne en réanimation

Présentée et soutenue publiquement  
le 24 juin 2016

Par

**Julia FINK RUBIN**

Née le 20 mars 1986 à Poissy (78)

Dirigée par M. Le Docteur Xavier Repesse

Jury :

M. Le Professeur Antoine Vieillard Baron..... Président

M. Le Professeur Joël Ankri

M. Le Professeur Laurent Teillet

M. Le Docteur Patrice Le Floch-Prigent

Mme Le Docteur Sophie Moulias

M. Le Docteur Marcel Schosger



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

*“L'homme est une chose imparfaite qui tend sans cesse à quelque chose de meilleur et de plus grand qu'elle-même.”*

René Descartes

## **REMERCIEMENTS**

**Au président de jury :**

**Monsieur le Professeur Antoine Vieillard-Baron**

Professeur des Universités- Praticien Hospitalier

Service de Réanimation Médicale

Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt

Pour votre enseignement, votre vision de la réanimation et de l'éthique de notre métier. C'est pour moi un honneur de vous avoir comme président de jury pour ma thèse.

Au directeur de thèse,  
**Monsieur le Docteur Xavier Repessé**  
Praticien Hospitalier  
Service de Réanimation Médicale  
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt

Merci Xavier de m'avoir initiée à la recherche clinique, merci pour ton aide à toutes les étapes de réalisation de cette thèse, ta patience à toute épreuve. Merci pour ton accueil toujours chaleureux à chaque fois que je reviens dans le service, pour ton soutien et ta disponibilité. Travailler à tes côtés a été très enrichissant et formateur pour moi.

**Aux membres du jury :**

**Monsieur le Professeur Joël Ankri**

**Monsieur le Professeur Laurent Teillet**

**Monsieur le Docteur Patrice Le Floch-Prigent**

**Madame le Docteur Sophie Moulias**

**Monsieur le Docteur Marcel Schosger**

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et de juger mon travail.

**A François, mon mari**

Je n'imagine pas la vie sans toi

**A Paul, mon fils**

Un an déjà que tu illumines notre vie

**A mes parents, Michaël mon frère, Marion ma sœur**

Pour votre soutien à toutes les étapes de la vie et pour avoir vu le médecin en moi

**A ma belle famille**

Pour votre accueil si chaleureux et votre soutien en toutes circonstances

**A tous ceux qui m'ont transmis leur métier, et en particulier**

Pr Didier Journois, Pr Dan Benhamou, Pr Bernard Cholley,

Dr Abdellatif Marouan, Dr Mihai Ott, Dr Patrick Dassier,

Dr Béatrice Bruneau, Dr Elsa Lira

## TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS .....	7
INTRODUCTION.....	8
PARTIE I : RAPPELS DE PHYSIOLOGIE SUR LE RETOUR VEINEUX .....	9
1. Retour veineux systémique : introduction du concept .....	9
2. Gradient du retour veineux ( $\delta P = PSM - POD$ ).....	10
<i>La POD</i> .....	10
<i>La PSM</i> .....	11
3. Résistances au retour veineux .....	13
4. Mise en perspective .....	14
PARTIE II: “VALEURS ET DETERMINANTS DE LA PRESSION SYSTEMIQUE MOYENNE CHEZ LE PATIENT CRITIQUE EN REANIMATION” .....	16
1. Matériel et méthodes .....	17
<i>Design de l'étude</i> .....	17
<i>Collecte des données</i> .....	18
<i>Analyse statistique</i> .....	19
2. Résultats .....	20
3. Discussion .....	22
CONCLUSION .....	27
ICONOGRAPHIE.....	28
BIBLIOGRAPHIE .....	36
ANNEXE .....	38
ABSTRACT .....	46
RESUME .....	46

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive

DC : débit cardiaque

LATA : limitations et arrêts des thérapeutiques actives

OD : oreillette droite

PEP : pression expiratoire positive

$P_{ivOD}$  : pression intravasculaire de l'oreillette droite

PSM : pression systémique moyenne

$P_{tmOD}$  : pression transmurale de l'oreillette droite

PVC : pression veineuse centrale

RV : retour veineux

SAPS 2 : simplified acute physiology score

SOFA : sequential organ failure assessment

VD : ventricule droit

VG : ventricule gauche

## INTRODUCTION

L'optimisation hémodynamique est une des préoccupations quotidiennes du réanimateur. Elle repose sur la compréhension des mécanismes responsables de l'inadéquation du débit cardiaque avec la demande énergétique de l'organisme. Le retour veineux systémique est un élément fondamental de genèse du débit cardiaque car il représente l'amorce de la pompe cardiaque. Le retour veineux est déterminé par 3 paramètres : la pression systémique moyenne (PSM), la pression intravasculaire de l'oreillette droite (POD) et les résistances vasculaires au retour veineux (R). Cette thèse de médecine est consacrée au retour veineux en général et à l'un de ses paramètres, la PSM, en particulier. Elle est donc organisée en deux parties. La première partie est consacrée aux bases de physiologie du retour veineux systémique et la seconde à une étude physiologique de recherche clinique étudiant la PSM et ses déterminants chez des patients de réanimation. Cette deuxième partie a fait l'objet d'une publication en 2015(1), dont l'abstract est joint en annexe à la fin de cette thèse.

## **PARTIE I : RAPPELS DE PHYSIOLOGIE SUR LE RETOUR VEINEUX**

### *1. Retour veineux systémique : introduction du concept*

Le cœur est une pompe drainant le sang arrivant du réservoir veineux périphérique. Ce volume, représentant environ 70% de la volémie avec environ les trois quarts de celle-ci dans les veines et veinules(2) est un déterminant majeur du débit cardiaque, car véritable amorce de remplissage de la pompe cardiaque à travers le retour veineux. La circulation en circuit fermé impose que le sang éjecté par le ventricule gauche y est préalablement entré par le biais du ventricule droit. Le cœur est une pompe dont le remplissage se fait par le réservoir de sang veineux et le retour veineux est donc strictement équivalent au débit cardiaque.

Le débit de retour veineux obéit à la loi de Poiseuille : il est proportionnel au gradient de pression existant entre la pression régnant à la périphérie des veines (appelée pression d'amont) et la pression à l'embouchure du système, au niveau de l'oreillette droite (appelée pression d'aval); et il est inversement proportionnel à la résistance à l'écoulement du sang le long de l'arbre vasculaire. Il peut donc s'écrire  $PSM - POD/R$ .

## 2. Gradient du retour veineux ( $\delta P = PSM - POD$ )

### *La POD*

La POD est la pression qui s'oppose au retour veineux car c'est le lieu de convergence de l'ensemble du flux veineux de l'organisme. Chez l'homme, elle est proche de zéro mais peut s'élever en situation pathologique (ventilation mécanique, défaillance cardiaque...). Il faut distinguer la pression intra-vasculaire de l'oreillette droite, qui est la pression d'aval du gradient de retour veineux, de la pression transmurale de l'oreillette droite ( $P_{tmOD}$ ), définie par la différence entre la POD et la pression régnant à l'extérieur de l'OD. La pression transmurale est directement proportionnel au volume sanguin présent dans l'oreillette droite et inversement proportionnel à la compliance de l'oreillette droite. Elle est un meilleur reflet de la précharge ventriculaire droite. En situation physiologique, pressions intravasculaire et pression transmurale sont proches, mais en situations pathologiques quand les pressions péricardique ou pleurale sont anormales elles peuvent différer grandement. La tamponnade cardiaque en est un exemple illustrant parfaitement la différence entre ces deux grandeurs physiologiques (**fig 1**). Schématiquement on peut donc considérer que baisser la POD permet d'augmenter le retour veineux(3) (**fig 1A**) ce qui majore la quantité de sang présente dans l'OD et donc la  $P_{tmOD}$ . Cette augmentation de  $P_{tmOD}$  est responsable d'une augmentation de la précharge ventriculaire droite responsable d'une augmentation du volume d'éjection systolique du ventricule droit selon la théorie de Frank-Starling(3) (**fig.1B**).

Le ventricule droit agit donc comme une pompe dont le but est de maintenir la POD la plus basse possible, proche de 0 mmHg, pour constamment optimiser le retour veineux (3). Si le ventricule droit est incompetent, les pressions transmurale et intravasculaire de l'oreillette droite vont augmenter et le retour veineux va, lui, diminuer.

## *La PSM*

La PSM est définie par la pression qui règne dans le système vasculaire lorsque la circulation (débit) est arrêtée(4). Elle est définie par le rapport entre un volume (Q) et une capacitance (C). Guyton a défini la PSM comme égale à  $(Q_1+Q_2+Q_3)/C$  où  $Q_n$  représente la quantité de sang présente dans la portion du système circulatoire donné et C la capacitance totale du système(3). Cette pression dépend donc du contenu (volémie) et du contenant (capacitance). Elle représente la pression motrice du retour veineux systémique. La mesure de la PSM est ancienne. Starling la décrivit en 1897 comme un point dans la circulation où la pression est indépendante du débit cardiaque(5). Plus tard, plusieurs auteurs ont mesuré la PSM expérimentalement. Chez l'animal (rats et chiens), les valeurs de PSM décrites se situent dans la plupart des travaux aux alentours de 7 mmHg(3, 4, 6). Chez l'homme, elle est difficilement mesurable en pratique clinique car elle nécessite que le système circulatoire soit à l'équilibre, et donc que le cœur soit arrêté. Plusieurs approches ont été développées pour tenter d'évaluer le niveau de PSM chez l'homme. Tout d'abord, la PSM peut être mesurée à cœur arrêté après arrêt de la circulation pour une courte période, par exemple durant une épreuve électrophysiologique par genèse d'une fibrillation ventriculaire (pose d'un défibrillateur implantable). Ainsi, Schipke et al. ont mesuré de façon invasive la pression veineuse centrale et la pression artérielle chez des patients auxquels ont avait induit une fibrillation ventriculaire(7). Toute circulation était donc abolie pendant quelques secondes. Ils ont observé une baisse de la pression artérielle moyenne de 77,5 à 24,2 mmHg en moyenne ainsi qu'une hausse de la pression veineuse centrale de 7,5 à 11 mmHg en moyenne. Ces auteurs n'ont pas observé de convergence des courbes de pressions, et n'ont donc pas pu mesurer avec fiabilité la PSM car la période d'observation était trop courte (environ 20 secondes) pour obtenir l'équilibre au sein du système circulatoire. Il a été également proposé d'estimer la PSM selon une extrapolation faite à « cœur battant » grâce à la reconstruction des

courbes dites de Guyton exprimant le retour veineux en fonction de la POD, estimée par une mesure de la pression veineuse centrale (PVC). Ces techniques d'extrapolations dites « à cœur battant » sont pour la plupart issues des travaux de Versprille et Jansen(8) qui avait appliqué le principe de reconstruction des courbes de retour veineux sur des cochons pour trouver des PSM à 10 mmHg en extrapolant la courbe jusqu'à un débit de retour veineux nul. Grâce à la même méthodologie, Maas et al. et Persichini et al. ont estimé les PSM de patients de chirurgie cardiaque d'une part et de réanimation en choc septique d'autre part entre 20 mmHg et 30 mmHg (9, 10).

Les mesures expérimentales chez l'animal et l'humain ont montré que la valeur moyenne de la pression systémique était relativement faible, de l'ordre d'une dizaine de millimètres de mercure. Le retour veineux se fait donc grâce au faible gradient de pression entre la PSM et la POD, mais surtout grâce à la faible résistance et à la grande capacitance du système veineux, contrairement au réseau sanguin artériel.

La PSM dépend à la fois du contenu mais aussi du contenant. Le contenant se divise en un volume hémodynamiquement inactif (non contraint) qui permet de maintenir les vaisseaux ouverts et un volume hémodynamiquement actif (contraint) qui est seul à générer la pression systémique moyenne(11). Théoriquement, toute augmentation du volume veineux, par exemple lors d'un remplissage vasculaire, conduit immédiatement à une augmentation du volume contraint, de la PSM et donc du gradient de pression moteur du retour veineux et in fine du retour veineux. De même, une réduction de la capacitance du réservoir par administration d'un vasoconstricteur aura les mêmes effets (4, 12-14).

### 3. Résistances au retour veineux

Selon la loi Poiseuille, le retour veineux (RV) peut donc s'écrire comme :

$$RV = (PSM - POD) / R = (P_1 - POD) / R_1 = (P_2 - P_1) / R_2 = (P_n - P_{n-1}) / R_n \dots$$

(fig 2)

A partir de cette équation, Guyton a montré que le retour veineux pouvait s'exprimer ainsi(3) :

$$RV = \frac{PSM - POD}{R_1 C_1 + (R_1 + R_2) C_2 + \dots + (R_1 + R_2 + \dots + R_n) C_n} C$$

Le dénominateur représente les résistances de l'ensemble du système circulatoire. La résistance dans le réseau veineux est très faible, contrairement au réseau artériel. Les veines cylindriques ont une résistance faible alors que les veines aplaties ou collabées ont une résistance infinie. La pente de la courbe de Guyton montrant la relation entre retour veineux et POD représente la résistance au retour veineux. La résistance varie ainsi avec le volume contenu (un vaisseau rempli offre une moins grande résistance qu'un vaisseau collabé) mais aussi avec la taille du contenant, qui peut varier sous l'effet de la veinodilatation ou de la veinodilatation. Les barorécepteurs ont une grande influence sur la capacitance veineuse. Une expérience chez le rat a permis de montrer que le diamètre des veinules variait selon les modifications de l'activité sympathique (15).

#### 4. *Mise en perspective*

Pour illustrer ces propos, nous allons prendre l'exemple d'un cas d'hémorragie aigue. L'hémorragie consiste en une spoliation d'une partie du volume contenu dans le réservoir sanguin constituant le volume contraint. Pour maintenir le retour veineux, le sujet non anesthésié va développer des mécanismes de compensation visant à mobiliser une partie de ce volume sanguin non contraint. Ces mécanismes se font par le biais du système sympathique, qui par une veinoconstriction, transfère du volume sanguin non contraint en volume contraint, permettant le remplissage et donc le fonctionnement de la pompe cardiaque. La PSM est donc maintenue jusqu'au dépassement de ces mécanismes de compensation, lorsque la masse sanguine est diminuée d'à peu près 30 à 40%. Le retour veineux systémique est alors diminué, entraînant une baisse de la précharge ventriculaire droite. Ceci va aboutir alors, selon le principe de Frank-Starling, à une baisse du débit cardiaque.

Il existe une apparente contradiction entre le principe de Frank Starling qui décrit une baisse du débit cardiaque lorsque la POD baisse (**fig 3**) et le principe de Guyton pour qui une diminution de la POD entraîne une augmentation du retour veineux donc une augmentation du débit cardiaque. Comme nous l'avons mentionné plus haut, il ne s'agit pas des mêmes grandeurs physiologiques puisque le gradient de retour veineux chez Guyton dépend de la pression intra-vasculaire de l'oreillette droite alors que le débit cardiaque varie selon Frank-Starling en fonction de la pression transmurale de l'oreillette droite ( $P_{tmOD}$ ), encore appelée pression de distension. C'est la raison pour laquelle les représentations schématiques des courbes de RV et de DC superposées sont inappropriées tant les situations où POD et  $P_{tmOD}$  sont équivalente peuvent être rares en réanimation. En effet, les courbes initialement décrites par Guyton(3) ont été reconstruites sur un modèle de chien à thorax ouvert, dans lequel POD

et P<sub>tmOD</sub> sont proches, ce qui est rarement le cas en physiologie humaine en général, et plus particulièrement dans les situations pathologiques de réanimation.

## **PARTIE II: “VALEURS ET DETERMINANTS DE LA PRESSION SYSTEMIQUE MOYENNE CHEZ LE PATIENT CRITIQUE EN REANIMATION”**

Notre objectif principal était de mesurer la PSM juste après le décès dans une large cohorte de patients de réanimation. Notre hypothèse était que la valeur retrouvée serait inférieure aux valeurs précédemment reportées à l'aide de méthodes d'extrapolation de la PSM chez des patients à cœur battant. L'objectif secondaire était de mettre en évidence, s'il y en existait, des facteurs cliniques influençant la PSM.

## *1. Matériel et méthodes*

### *Design de l'étude*

Cette étude observationnelle prospective a été conduite dans le service de réanimation de 12 lits de l'hôpital universitaire Ambroise Paré (Boulogne Billancourt, France). Tous les patients décédés avec un cathéter artériel et/ou un cathéter veineux central en place étaient inclus. Le protocole a été approuvé par le Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II. Un expert légal français a également confirmé que l'étude était en conformité avec la loi, puisque l'intégrité du corps était respectée et que l'intervention consistait en une mesure de la pression à l'aide d'un cathéter précédemment inséré. En pratique, un réanimateur expérimenté chargé de récolter les mesures était appelé au lit du patient juste avant le décès attendu. Après l'arrêt cardiaque, il procédait à un calibrage de la tête de pression, tel que recommandé, débranchait le patient du respirateur, et enregistrait la pression d'équilibre dans les voies veineuses centrales et/ ou artérielles une minute après l'arrêt des battements cardiaques (**Fig 4**). La pression ainsi enregistrée était appelée la « PSM à 1 minute ». Les mesures étaient faites sur un patient en décubitus dorsal strict avant interruption des catécholamines s'il y en avait, ablation des cathéters et extubation.

La pression artérielle était mesurée grâce à un cathéter artériel d'une taille de 8 cm et d'un diamètre de 20 Gauge (Arterial Catheterization Set ; Arrow International, Reading, USA) inséré dans l'artère radiale ou grâce à un cathéter artériel fémoral d'une taille de 23 cm et d'un diamètre de 18 Gauge. La pression veineuse centrale était mesurée au moyen d'un cathéter veineux central précédemment inséré dans la veine jugulaire interne, sous-clavière ou fémorale (Multi-Lumen Central Venous Catheterization Set ; Arrow International, Reading, USA). Le transducteur de pression (Pressure Monitoring Set, TruWave ; Edwards Lifescience, Irvine, USA) était calibré avec le moniteur (Intellivue MP 70 ; Philips

Healthcare, Best, the Netherlands). Les pressions artérielles et veineuses étaient relevées selon les recommandations par à une tête de pression placée à l'intersection entre la ligne antérieure axillaire et le cinquième espace intercostal(16).

### *Collecte des données*

Les données suivantes étaient collectées à l'admission : âge, sexe, motif d'admission en réanimation, score SAPS 2 (*simplified acute physiology score*)(17) et score SOFA (*sequential organ failure assessment*)(18). La cause du décès, ainsi que la ventilation mécanique lors du décès, la durée de la ventilation mécanique, et la durée de séjour en réanimation étaient également colligées. La cause du décès était déterminée par le médecin réanimateur en charge du patient, selon la classification suivante : décès avec état de choc : cardiogénique, septique ou hémorragique, et décès sans état de choc : lésion cérébrale irréversible, hypoxémie réfractaire, décision de limitation et arrêt des thérapeutiques actives (LATA). La cause de décès a été vérifiée de manière rétrospective grâce au dossier médical du patient par deux autres réanimateurs expérimentés en aveugle du résultat de la PSM à 1 minute.

Pour chaque patient, nous avons prospectivement colligé la dose de noradrénaline au moment du décès, ainsi que le bilan « entrée-sortie ». Le bilan entrée-sortie est comptabilisé chaque jour par les infirmières dans le logiciel informatique du service. Il est calculé pendant la durée de séjour comme la différence entre les entrées définies par toutes les perfusions et les sorties définies par la somme de la diurèse, des aspirations gastriques et des différents liquides de drainage. Il est exprimé en millilitres.

### *Analyse statistique*

Les analyses statistiques ont été réalisées par un statisticien de l'unité de recherche clinique Paris Ile de France Ouest avec le logiciel SAS software version 9.3 (SAS Institute). Les données quantitatives étaient exprimées en moyennes  $\pm$  1 déviation standard et les données qualitatives étaient exprimées en fréquence et pourcentage. Une analyse univariée a été réalisée pour déterminer les facteurs associés avec les valeurs de PSM à 1 minute parmi l'âge, le sexe, le motif d'admission en réanimation, le score SAPS 2 le score SOFA, la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, la décision de LATA, la bilan entrée-sortie, la cause du décès, la présence de noradrénaline ou de ventilation mécanique au moment du décès. Un test t de Student, un test de Kruskal-Wallis ou une corrélation r de Pearson ont été utilisées pour les comparaisons selon les indications. Une valeur  $p < 0.05$  était considérée comme statistiquement significative. Les variables pour lesquelles était retrouvée une association avec la PSM à 1 minute avec un  $p < 0.20$  étaient entrées dans une analyse de régression multiple. Le principe de l'*effect coding* a été utilisé pour inclure les causes du décès dans l'analyse. Des coefficients de régression avec un intervalle de confiance de 95% étaient calculés pour tout facteur indépendant de prédiction de la PSM à une minute.

## 2. Résultats

Deux cent deux patients ont été inclus dans l'étude, tous ont été analysés. Les caractéristiques principales des patients sont rapportées dans le tableau 1. La durée de séjour était de  $4,8 \pm 6$  jours et la durée de ventilation mécanique de  $3,8 \pm 4,9$  jours. 102 patients (50.5%) recevaient de la noradrénaline au moment du décès avec une dose moyenne de  $1,3 \pm 1,2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

Cent cinquante-sept patients (78%) étaient équipés à la fois d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel, alors que 8 patients (4%) n'étaient équipés que d'un cathéter veineux central et 37 patients (18%) que d'un cathéter artériel. La PSM à une minute était de  $12,8 \pm 5,6$  mmHg. Aucune différence de PSM à une minute n'a été observée entre les patients avec un cathéter veineux central et ceux avec un cathéter artériel ou les deux ( $p=0,74$ ). Chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel, la valeur de PSM à une minute représentait la pression d'équilibre entre les lignes artérielles et veineuses. Il n'y avait pas de différence significative entre la valeur de PSM mesurée sur le cathéter veineux et celle mesurée sur le cathéter artériel. Il n'y avait pas de différence entre la PSM à une minute des 109 patients décédés dans les premières 48 heures (53.9% des patients) et la PSM à une minute des 93 autres patients décédés plus tard ( $13,2 \pm 5,6$  et  $13,3 \pm 5,3$  mmHg respectivement,  $p=0,22$ )

En analyse univariée (tableau 2), nous n'avons pas trouvé de différence significative entre la PSM à une minute selon l'âge, le sexe, le motif d'admission, le score SAPS 2, la durée de séjour en réanimation, la ventilation mécanique au moment du décès et la durée de ventilation mécanique. Il n'y avait également pas de différence selon la cause du décès (**Fig 5**), classée en choc cardiogénique (50 patients, PSM à une minute  $13,4 \pm 6,2$  mmHg), choc septique (88 patients, PSM à une minute  $12,7 \pm 5,5$  mmHg), choc hémorragique (15 patients,

PSM à une minute  $11,6 \pm 6$  mmHg), ou absence de choc (49 patients, PSM à une minute  $12,5 \pm 4,5$  mmHg). Une différence significative a été trouvée pour la PSM à une minute entre les patients qui recevaient (n=102 patients) et ceux qui ne recevaient pas (n=100 patients) de noradrénaline au moment du décès ( $14 \pm 6$  vs.  $11,4 \pm 4,5$  mmHg, respectivement,  $p =$ ), avec un large chevauchement de valeurs individuelles entre les deux groupes (Fig 7A). Aucune différence n'a été observée selon le résultat de la balance hydro-sodée (Fig 7B). Chez les patients qui sont finalement décédés après une décision de LATA (n=34), la PSM à une minute était significativement plus basse que dans le reste de la cohorte ( $10,9 \pm 3,8$  vs.  $13,1 \pm 5,6$  mmHg,  $p=0,009$ ).

Comparés aux patients décédés de choc septique, les patients décédés de choc cardiogénique avaient une durée de séjour en réanimation plus basse ( $3,08 \pm 4,6$  jours versus  $5 \pm 7$  vs., respectivement,  $p=0,03$ ) et une balance hydro-sodée plus faible ( $2218 \pm 3597$  ml versus  $5933 \pm 6607$  , respectivement,  $p = 0,0007$ ). Ils n'avaient pas de différence d'âge ou de décision de LATA ( $p=0,3$  et  $p=0,8$ , respectivement). En analyse multivariée, seule l'administration de noradrénaline au moment du décès et l'âge influençaient la valeur de PSM à une minute (**Table 3**).

### 3. Discussion

A notre connaissance, nous rapportons la première valeur mesurée de PSM, appelée ici PSM à une minute car la pression était mesurée une minute après l'arrêt cardiaque, dans une large cohorte de patients décédés en réanimation. Le fait que nous ayons réalisé notre mesure une minute après l'asystolie peut expliquer que la valeur soit plus élevée que dans les modèles animaux (chiens et rats) où on observait des valeurs comprises entre 6 et 10 mmHg(4, 6). Guyton et al. ont démontré qu'après quelques secondes d'arrêt cardiaque, la valeur de la PSM correspondait seulement à la moitié de la valeur enregistrée 30 secondes plus tard, du fait d'un réflexe vasoconstricteur survenant dans les suites du décès(4). Une valeur de PSM inférieure à 10mmHg était rapportée dans un modèle de rats conscients avec un réflexe vasomoteur préservé(13, 14). La différence de taille (entre les animaux et les humains ou entre les individus) n'influence probablement pas la valeur de PSM d'après Guyton qui a rapporté que la PSM était inchangée quelle que soit la taille des chiens(4). Starr a également retrouvé que la PSM chez les personnes décédées était de 7.6 cmH<sub>2</sub>O, valeur approximativement identique à celle mesurée chez les chiens décédés(5).

La seule étude à avoir déjà mesuré la PSM chez des humains a été réalisée chez 82 patients dans un contexte complètement différent de fibrillation ventriculaire à l'occasion de la pose d'un défibrillateur implantable(7). Cependant, l'enregistrement était réalisé après seulement 20 secondes de fibrillation, alors que l'équilibre entre la pression artérielle ( $24,2 \pm 5,3$  mmHg) et la pression veineuse centrale ( $11,0 \pm 5,4$  mmHg) n'était pas atteint(7). Dans notre étude, la pression artérielle et la pression veineuse centrale avaient atteint l'équilibre au moment de la mesure dans tous les cas, et aucune différence de PSM à une minute n'a été retrouvée chez les quelques patients qui avaient seulement un cathéter artériel ou veineux.

Les valeurs de PSM que nous rapportons sont inférieures à celles estimées grâce à la méthode d'extrapolation de la courbe de Guyton du retour veineux systémique chez des patients vivants en réanimation. Maas et al. ont retrouvé une PSM d'environ 19 mmHg chez 12 patients normovolémiques en décubitus dorsal strict après une chirurgie cardiaque(9). Cecconi et al. ont trouvé des valeurs comparables chez 39 patients en post-opératoire (de chirurgie cardiaque pour la plupart), avec de petites doses de noradrénaline(19), en utilisant une autre méthode basée sur un algorithme précédemment décrit par Parkin et Leaning(20). Cette approximation de la PSM était de 18 mmHg à l'état basal, et augmentait à 20 mmHg après un remplissage vasculaire de 250 ml. Enfin, Perschini et al. ont retrouvé une valeur de 33 mmHg chez 16 patients atteints de choc septique et recevant de la noradrénaline à une dose de  $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (10). Dans notre étude, la PSM était de  $13 \pm 5,5$  mmHg chez des patients en choc septique, recevant de la noradrénaline à une dose de  $1,3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  au moment du décès et n'était pas différente de la valeur retrouvée chez les patients indemnes de choc septique.

La plupart des techniques d'évaluation de la PSM chez les patients à cœur battant sont basées sur les interactions cardio-respiratoires. En interprétant les mesures de débit cardiaque en fonction des modifications de pression intra auriculaire droite induites par la ventilation mécanique ou par les différents niveaux de pression expiratoire (PEP), on peut tracer la courbe de Guyton du débit cardiaque en fonction de la pression auriculaire droite. La PSM est ainsi définie grâce à l'extrapolation de cette relation linéaire comme la pression régnant dans le système pour un débit cardiaque nul. Cependant, il faut émettre trois hypothèses pour valider cette extrapolation avec précision. Premièrement, la résistance au retour veineux doit être constante pendant la ventilation mécanique. Or, des grosses veines peuvent se collaber ou se dilater du fait de la ventilation en pression positive ou lors de la mise en place d'une pression expiratoire positive (PEP)(21-24). La deuxième hypothèse est que le retour veineux

et le débit cardiaque soient équivalents « en temps réel ». Ceci est vrai à condition que la fonction cardiaque reste inchangée sous ventilation artificielle, or, une défaillance cardiaque droite peut survenir à cette occasion ou lors d'une augmentation de la PEP(25). La troisième hypothèse est que la PSM ne dépend pas des changements de pression intra thoracique. Or, Fessler et al.(26) et Jellinek et al.(27) ont rapporté une augmentation conjointe de la PSM et de la pression intra auriculaire droite lors d'une augmentation de la PEP ou d'une ventilation en pression positive. Tout ceci pourrait suggérer que la courbe de Guyton n'est pas la meilleure méthode pour déduire une approximation de la PSM chez les patients à cœur battant. Pourtant, Maas et al.(28) n'ont pas retrouvé de différence entre les valeurs de PSM extrapolées et la pression d'équilibre mesurée au bras lors d'une occlusion de la circulation sanguine par brassard(28). Ceci suggère que la valeur de PSM obtenue par extrapolation pourrait représenter une vraie valeur physiologique, quoiqu'éloignée de la vraie valeur de la PSM. Une limitation de cette discussion est que le design de notre étude ne permet pas de comparer les valeurs de PSM mesurées après le décès, comme nous avons fait, et une potentielle valeur extrapolée avant le décès, ce que nous n'avons pas fait. La faisabilité d'une telle étude est toutefois discutable, autant d'un point de vue méthodologique qu'éthique.

Dans notre étude, la PSM était identique, quels que soient la cause du décès, la durée de séjour en unité de soins intensifs, la présence d'une ventilation invasive au moment du décès, la durée de ventilation mécanique et le score de SAPS II. Des résultats similaires ont également été retrouvés chez les patients décédés 48 heures après leur admission. Bien que la PSM moyenne soit équivalente parmi les différents groupes de patients, il existe une grande variabilité interindividuelle comme le montre la figure 6. Ceci s'explique probablement par le caractère dynamique de cette variable mais également par la complexité du concept. Cependant, ceci pourrait également être expliqué par une variabilité importante du réflexe de vasoconstriction survenant après le décès. De façon intéressante, les valeurs de PSM n'étaient

pas statistiquement associées au bilan entrée-sortie qu'il soit exprimé en millilitres ou en millilitres par kilogramme de poids corporel. La PSM est directement corrélée au volume contraint, qui ne représente qu'une petite partie du volume sanguin total. Chez cinq patients sous anesthésie générale en arrêt circulatoire et en hypothermie, Magder et Varennes ont montré que le volume sanguin contraint ne représentait que 30% du volume sanguin total(11). Après quelques jours en réanimation, il est quasi impossible de prédire la part du volume sanguin contraint. Comme l'ont montré Guyton et al., la PSM croit immédiatement après une expansion volémique et chute progressivement par la suite pour rejoindre la valeur basale, ce qui suggère une fuite interstitielle du liquide en excès, jusqu'à ce que la PSM se rapproche de sa valeur normale(4). De façon intéressante, malgré un bilan entrée-sortie plutôt bas, les patients en état de choc cardiogénique n'avaient pas une PSM significativement différente des patients en état de choc septique. Enfin, la PSM était statistiquement associée à l'administration de noradrénaline au moment du décès. D'ailleurs, Guyton et al. avait déjà montré sur ces modèles animaux que l'administration de noradrénaline au moment du décès augmentait de façon significative la PSM jusqu'à une valeur plateau de 16 mmHg. Ceci a été confirmé expérimentalement par de nombreux auteurs qui ont montré que la noradrénaline et d'autres agonistes de récepteurs  $\alpha$  augmentaient la PSM chez l'animal(12-14). La raison pour laquelle nous avons trouvé une relation légèrement inversée entre l'âge et la PSM n'est pas vraiment claire et devrait être confirmée car seuls 19 patients de notre cohorte étaient âgés de moins de 50 ans. Le fait que la PSM soit particulièrement basse chez des patients en état de choc cardiogénique mérite quelques commentaires. Starr a retrouvé des valeurs élevées, proches de 20 cmH<sub>2</sub>O chez des patients décédés de pathologies cardiaques. Cependant, ces patients étaient en défaillance cardiaque sévère et prolongée, ce qui est loin d'être le profil classique de l'état de choc cardiogénique en réanimation. Dans notre cohorte, la plupart des patients décédés d'un état de choc cardiogénique était victime d'un épisode aigu alors que

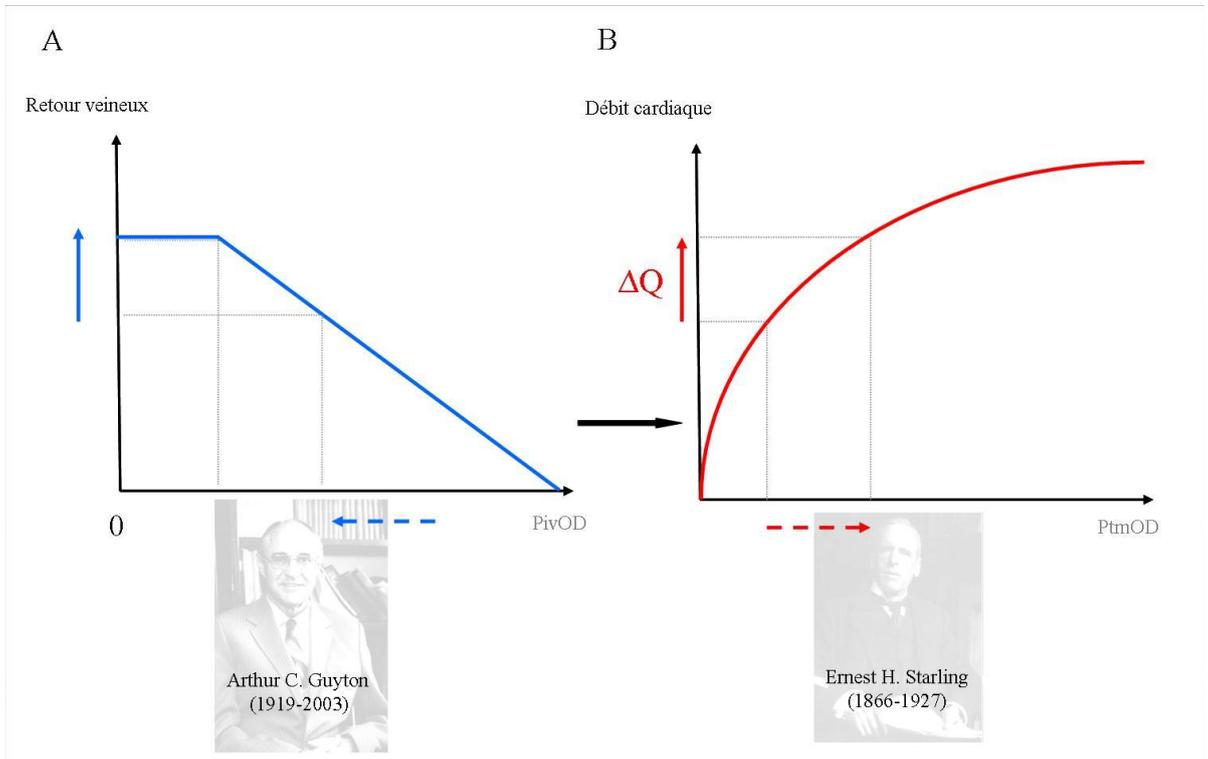
seulement 6 des 50 patients (12%) décédés de choc cardiogénique avaient une histoire de cardiomyopathie chronique congestive. De plus, le bilan entrée-sortie était contrôlée de façon stricte et de fait était beaucoup plus bas que celui obtenu chez les patients en état de choc septique.

La principale limitation de notre étude réside dans le fait que nous avons mesuré la PSM chez des patients décédés, ce qui crée de fait une sélection de patients très sévèrement malades. En conséquence, l'effet de la valeur de la PSM sur le pronostic et le traitement ne peut pas être évalué. Cette approche ne peut évidemment pas être applicable chez les patients à cœur-battant, ce qui limite la valeur extrinsèque de nos résultats pour la physiologie et la pathologie en général. Toutefois, nos résultats peuvent aider à comprendre la complexité de la PSM. Une autre limitation réside dans le fait que pour des raisons méthodologiques, il n'a pas été possible d'enregistrer la pression veineuse centrale juste avant le décès. Il n'a donc pas été possible d'étudier la pression motrice du retour veineux défini comme PSM-PVC.

## CONCLUSION

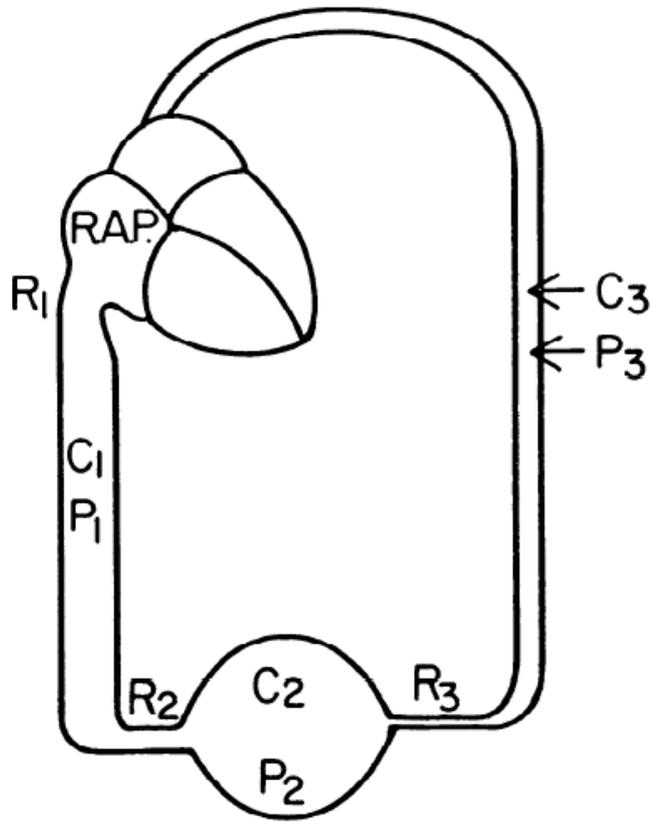
En conclusion, nous rapportons pour la première fois la valeur de la PSM dans une large cohorte de patients décédés en réanimation. La PSM mesurée une minute après l'arrêt cardiaque était en moyenne inférieure à 13 mmHg. La PSM moyenne était plutôt constante, indépendamment de la cause du décès, du type de patient et du bilan entrée-sortie, alors qu'elle variait beaucoup d'un patient à l'autre, ce qui reflète la complexité de ce paramètre physiologique. Seule l'administration de noradrénaline et l'âge étaient statistiquement associés à la PSM. A la lumière des études antérieurement publiées, nos résultats indiquent que la PSM est un paramètre difficile à appréhender, ce qui nous amène à nous demander si une estimation de la PSM en routine, fût-elle possible, serait une vraie aide thérapeutique. Toutefois, au vu du design et des limitations de notre étude, aucune conclusion définitive ne peut être tirée.

## ICONOGRAPHIE



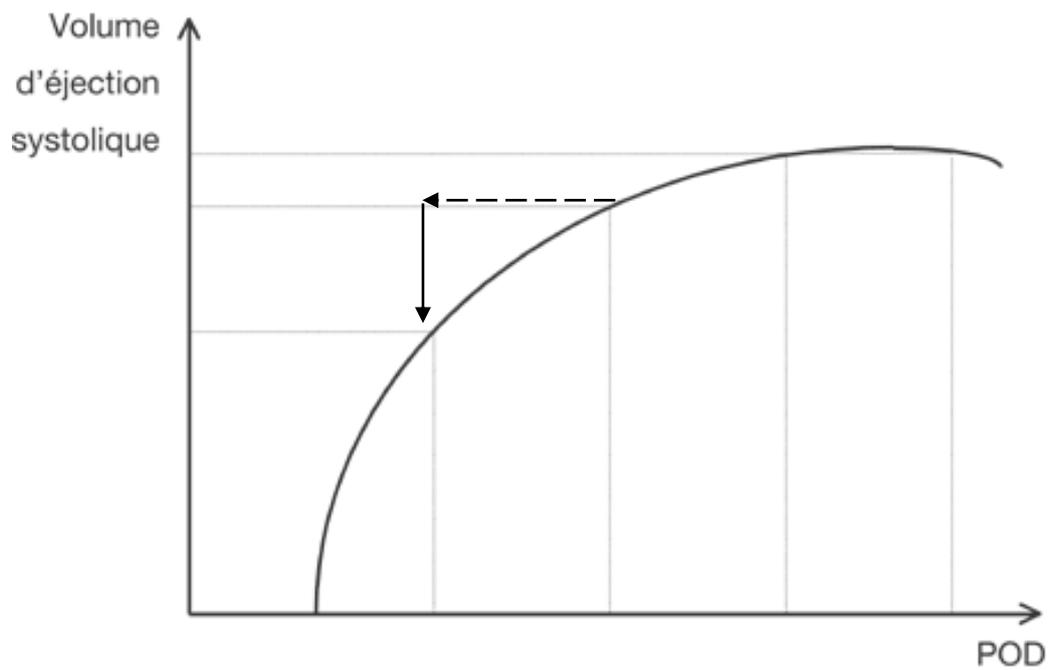
**Figure 1:** Illustrations des courbes de retour veineux selon la théorie dite de Guyton représentant le retour veineux en fonction de la PivOD (panel A) et du débit cardiaque selon la théorie dite de Frank Starling représentant le volume d'éjection systolique en fonction de la P<sub>tmOD</sub> (panel B). La baisse de la PivOD (flèche bleue pointillée) permet une augmentation du retour veineux (flèche bleue pleine), responsable d'une augmentation de la hausse du volume de l'OD et donc de la P<sub>tmOD</sub> (flèche rouge pointillée), équivalente à la précharge du VD et donc du VG en l'absence de défaillance VD. Cette majoration de la précharge du VG aboutit à une hausse du débit cardiaque (flèche rouge pleine).

PivOD : pression intravasculaire de l'oreillette droite ; P<sub>tmOD</sub> : pression transmurale de l'OD ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche



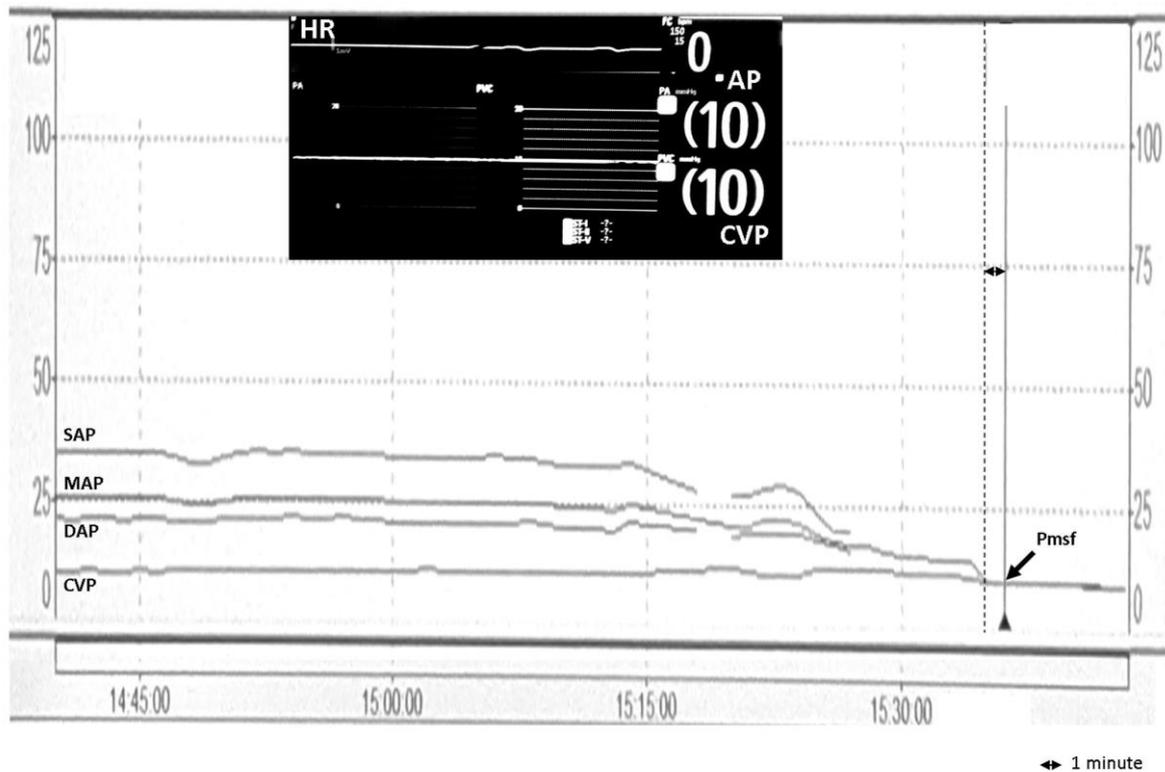
**Figure 2 :** Représentation schématique de la circulation systémique en série.

RAP : right atrial pressure, pression auriculaire droite ; C : capacitance ; R : résistance ; P : pression.



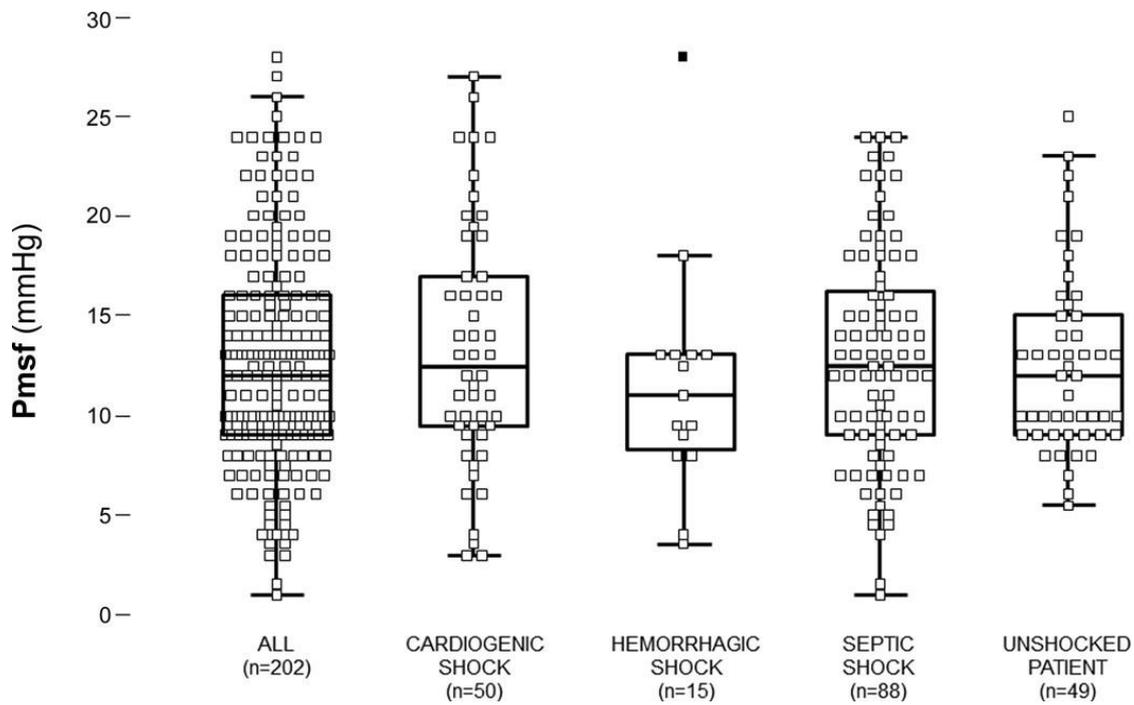
**Figure 3 :** Courbe représentant le volume d'éjection systolique en fonction de la PtMOD : une baisse de la PtMOD (flèche pointillée) entraîne une baisse du volume d'éjection systolique selon le principe de Frank Starling (flèche pleine).

PtMOD : pression transmurale de l'oreillette droite



**Figure 4:** Illustration de la mesure de la pression systémique à une minute (PSM) chez un patient décédé avec un cathéter artériel et veineux central. On note sur le haut de la vignette la valeur de 10mmHg relevée sur la ligne artérielle [arterial pressure (AP)] et la ligne veineuse [central venous pressure (CVP)] des cathéters. Sur le bas de la vignette, on note l'équilibre progressif des pressions artérielles et veineuses. La ligne en pointillés représente le moment de l'arrêt cardiaque et la ligne en traits pleins une minute après représente le moment de la mesure de la PSM. L'échelle de temps est représentée sur l'axe des abscisses.

HR, heart rate, fréquence cardiaque ; SAP, systolic arterial pressure, pression artérielle systolique ; MAP, mean arterial pressure, pression artérielle moyenne ; DAP, diastolic arterial pressure, pression artérielle diastolique.



**Figure 5:** Analyse de la PSM à une minute dans la totalité de la population selon la cause de décès suspectée. La boîte du milieu représente les valeurs du quartile le plus bas au quartile le plus élevé (25-75 percentile). La ligne du milieu représente la médiane. La moyenne est au centre de la boîte. N= nombre de sujets.

<b>Caractéristiques</b>	
Homme, n (%)	120 (59)
Age (années)	69 ± 14
SAPS II à l'admission	78 ± 18
Ventilation mécanique, n (%)	163 (81)
SOFA à l'admission	11 ± 4
Pathologies pré-existantes, n (%)	
Cardiopathie	73 (36)
Diabète	35 (17)
Insuffisance rénale chronique	29 (14)
BPCO	24 (12)
AOMI	29 (14)
Immunodépression	32 (16)

**Tableau 1:** Caractéristiques à l'admission des 202 patients inclus

BPCO: broncho-pneumopathie chronique obstructive ; AOMI: artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; SAPS II: simplified acute physiology score II ; SOFA: sequential organ failure assessment.

Caractéristiques	<i>p</i>
Age	0.05
Sexe	0.10
Motif d'admission	0.20
SAPS II	0.97
Ventilation mécanique au moment du décès	0.21
Durée de ventilation mécanique	0.75
Durée de séjour	0.22
Bilan entrée-sortie	0.98
Cause de décès suspectée	0.66
LATA	0.009
Noradrénaline	0.001

**Tableau 2:** Analyse multivariée des paramètres potentiellement associés avec la valeur de PSM à une minute.

PSM : pression systémique moyenne ; LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives. Les causes de décès suspectées étaient classées en état de choc réfractaire (cardiogénique, septique ou hémorragique) ou absence d'état de choc (hypoxémie réfractaire, lésion cérébrale sévère, LATA). Les caractéristiques avec un  $p < 0.20$  étaient intégrés dans une analyse de régression multiple.

	<i>p</i>	$\beta$ (95% CI)
Age, années	0.022	-0.061 (-0.11 ; -0.08)
Noradrénaline (oui/non)	0.0004	2.67 (1.21-4.14)

**Tableau 3:** Analyse de régression multiple des facteurs associés avec la PSM à une minute  
95% CI, 95% intervalle de confiance.  $\beta$ , coefficient de régression. Un  $\beta$  de 2.67 pour la  
noradrénaline signifie que l'administration de noradrénaline au moment du décès est associée  
avec une augmentation moyenne de la PSM à une minute de 2.67 mmHg. Un  $\beta$  de -0.061 pour  
l'âge signifie que la PSM à une minute décroît de 0.061 mmHg pour chaque année supérieure  
d'âge du patient.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Repesse X, Charron C, Fink J, Beauchet A, Deleu F, Slama M, et al. Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(5):H1003-7.
2. Rothe CF. Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(2):499-509.
3. Guyton AC. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev*. 1955;35(1):123-9.
4. Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG. Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol*. 1954;179(2):261-7.
5. Starling A. The effects of heart failure on the circulation. *Lancet*. 1897.
6. Bayliss WM, Starling EH. Observations on Venous Pressures and their Relationship to Capillary Pressures. *J Physiol*. 1894;16(3-4):159-318 7.
7. Schipke JD, Heusch G, Sani AP, Gams E, Winter J. Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(6):H2510-5.
8. Versprille A, Jansen JR. Mean systemic filling pressure as a characteristic pressure for venous return. *Pflugers Arch*. 1985;405(3):226-33.
9. Maas JJ, Geerts BF, van den Berg PC, Pinsky MR, Jansen JR. Assessment of venous return curve and mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):912-8.
10. Persichini R, Silva S, Teboul JL, 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;40(12):3146-53.
11. Magder S, De Varennes B. Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Crit Care Med*. 1998;26(6):1061-4.
12. Pang CC, Tabrizchi R. The effects of noradrenaline, B-HT 920, methoxamine, angiotensin II and vasopressin on mean circulatory filling pressure in conscious rats. *Br J Pharmacol*. 1986;89(2):389-94.
13. Samar RE, Coleman TG. Measurement of mean circulatory filling pressure and vascular capacitance in the rat. *Am J Physiol*. 1978;234(1):H94-100.
14. Yamamoto J, Trippodo NC, Ishise S, Frohlich ED. Total vascular pressure-volume relationship in the conscious rat. *Am J Physiol*. 1980;238(6):H823-8.
15. Shoukas AA, Bohlen HG. Rat venular pressure-diameter relationships are regulated by sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1990;259(3 Pt 2):H674-80.
16. Magder S. Understanding central venous pressure: not a preload index? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):369-75.
17. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63.
18. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.
19. Cecconi M, Aya HD, Geisen M, Ebm C, Fletcher N, Grounds RM, et al. Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1299-305.
20. Parkin WG, Leaning MS. Therapeutic control of the circulation. *J Clin Monit Comput*. 2008;22(6):391-400.
21. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004;30(9):1834-7.

22. Lansdorp B, Hofhuizen C, van Lavieren M, van Swieten H, Lemson J, van Putten MJ, et al. Mechanical ventilation-induced intrathoracic pressure distribution and heart-lung interactions\*. *Crit Care Med*. 2014;42(9):1983-90.
23. Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F. Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1083-8.
24. Vieillard-Baron A, Repesse X, Charron C. Heart-lung interactions: have a look on the superior vena cava and on the changes in right ventricular afterload. *Crit Care Med*. 2015;43(2):e52.
25. Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F. Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 1999;87(5):1644-50.
26. Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(1):19-24.
27. Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD. Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(3):926-32.
28. Maas JJ, Pinsky MR, Geerts BF, de Wilde RB, Jansen JR. Estimation of mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients with three methods. *Intensive Care Med*. 2012;38(9):1452-60.

## Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients

Xavier Repessé,<sup>1</sup> Cyril Charron,<sup>1</sup> Julia Fink,<sup>1</sup> Alain Beauchet,<sup>4</sup> Florian Deleu,<sup>1</sup> Michel Slama,<sup>5</sup> Guillaume Belliard,<sup>1</sup> and Antoine Vieillard-Baron<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Hospital Ambroise Paré, Intensive Care Unit, Section Thorax-Vascular Disease-Abdomen-Metabolism, Boulogne-Billancourt, France; <sup>2</sup>Faculty of Medicine Paris Ile-de-France Ouest, University of Versailles Saint-Quentin en Yvelines, Saint-Quentin en Yvelines, France; <sup>3</sup>INSERM U-1018, CESP, Team 5 (EpReC, Renal and Cardiovascular Epidemiology), UVSQ, Villejuif, France; <sup>4</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Hospital Ambroise Paré, Department of Biostatistics and Clinical Research Unit, Boulogne-Billancourt, France; and <sup>5</sup>Intensive Care Unit, University Hospital of Amiens, Amiens, France

Submitted 1 June 2015; accepted in final form 20 July 2015

**Repressé X, Charron C, Fink J, Beauchet A, Deleu F, Slama M, Belliard G, Vieillard-Baron A.** Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309: H1003–H1007, 2015. First published July 25, 2015; doi:10.1152/ajpheart.00413.2015.— Mean systemic filling pressure (Pmsf) is a major determinant of venous return. Its value is unknown in critically ill patients (ICU). Our objectives were to report Pmsf in critically ill patients and to look for its clinical determinants, if any. We performed a prospective study in 202 patients who died in the ICU with a central venous and/or arterial catheter. One minute after the heart stopped beating, intravascular pressures were recorded in the supine position after ventilator disconnection. Parameters at admission, during the ICU stay, and at the time of death were prospectively collected. One-minute Pmsf was  $12.8 \pm 5.6$  mmHg. It did not differ according to gender, severity score, diagnosis at admission, fluid balance, need for and duration of mechanical ventilation, or length of stay. Nor was there any difference according to suspected cause of death, classified as shock (cardiogenic, septic, and hemorrhagic) and nonshock, although a large variability of values was observed. The presence of norepinephrine at the time of death (102 patients) was associated with a higher 1-min Pmsf ( $14.6$  vs.  $11.4 \pm 4.5$  mmHg), whereas the decision to forgo life-sustaining therapy (34 patients) was associated with a lower 1-min Pmsf ( $10.9 \pm 3.8$  vs.  $13.1 \pm 5.3$  mmHg). In a multiple-regression analysis, norepinephrine ( $2.67$ ,  $P = 0.0004$ ) and age ( $0.061$ ,  $P = 0.022$ ) were associated with 1-min Pmsf. One-minute Pmsf appeared highly variable without any difference according to the kind of shock and fluid balance, but was higher with norepinephrine.

## NEW & NOTEWORTHY

*This study reports the value and the determinants of the mean systemic filling pressure in a cohort of 202 patients who died in an intensive care unit. The mean systemic filling pressure measured 1 min after the cardiac arrest was 12.8 mmHg, and its major determinant was norepinephrine infusion.*

MEAN SYSTEMIC FILLING PRESSURE (Pmsf) represents the pressure generated by the elastic recoil in the systemic circulation during a no-flow state (9). It is considered a key hemodynamic parameter because of its crucial role as the upstream pressure of systemic venous return (1, 7). It is considered that physiological understanding of venous return may help intensivists to improve management of critically ill patients (6, 17). Applying Guyton's approach, to increase venous return means decreasing central venous pressure (CVP, the backward pressure) or increasing Pmsf. However, despite its key property, Pmsf has never become a routinely accessible hemodynamic parameter in critically ill patients, and there is no incontrovertible study of the expected value of Pmsf in the intensive care unit (ICU). This is due to the complexity of this parameter and the difficulty in practice of extrapolating Pmsf in heart-beating patients. Pmsf has only been measured in humans during electrophysiological explorations inducing cardiac arrest (22). Numerous methods based on heart-lung interactions in ventilated heart-beating animals were initially proposed for indirect determination of Pmsf by plotting the venous return curve (3, 7, 24), and the same indirect method was also proposed in ventilated patients in the ICU (13, 14).

Our main objective was to measure Pmsf in a large cohort of critically ill patients, following expected death. Our hypothesis was that the value would be lower than values previously reported using the extrapolation method in heart-beating patients. The secondary goal was to find clinical factors associated with Pmsf, if any.

## MATERIALS AND METHODS

*Study design.* This observational prospective study was conducted in a 12-bed ICU in the University Hospital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France. All patients who died, and in whom an arterial catheter and/or a central venous catheter had been previously inserted for care, were included. The study protocol was approved by the Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II. A French legal expert also confirmed that the study was in accordance with French law, providing that the integrity of the body was preserved, which was the case since we only measured pressure using a previously inserted catheter.

In practice, the experienced intensivist in charge of recording pressures was at the bedside just before the expected death. After the heart stopped beating, he recalibrated the pressure transducer using the monitor, as usually recommended, disconnected the patient from the ventilator, and then recorded the equilibrium pressure in the arterial and/or central venous lines after 1 min (Fig. 1). The recorded pressure was then called the "one-minute Pmsf." Measurements were done with the patient in a strictly supine position before interruption of catecholamine infusion, if any, catheter removal, and extubation. The same two intensivists (XR, GB) performed all the evaluations.

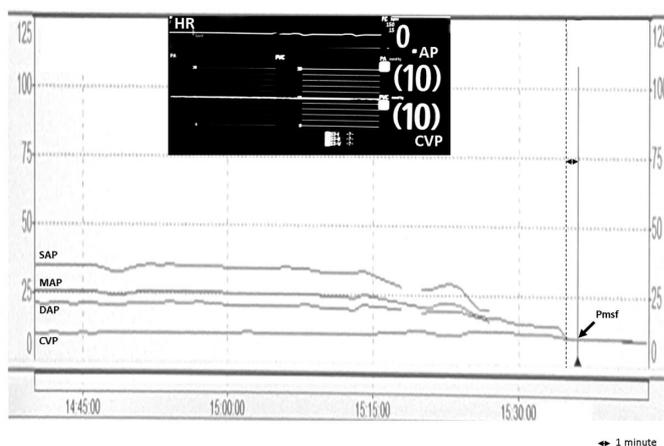


Fig. 1. Illustration of measurement of 1-min mean systemic filling pressure (Pmsf) in a patient who died with central venous and arterial catheters. Note at the top and in the vignette the value of 10 mmHg recorded through the arterial [arterial pressure (AP)] and venous [central

venous pressure (CVP)] catheters and at the *bottom* the progressive equilibrium of CVP and arterial pressure. The broken line represents the time when the heart stopped beating, and the solid line 1 min later when the measurement was done. Time line is noted in the *x*-axis. HR, heart rate; SAP, systolic arterial pressure; MAP, mean arterial pressure; DAP, diastolic arterial pressure.

Arterial blood pressure was monitored via a 20-Ga, 8-cm arterial catheter (Arterial Catheterization Set; Arrow, Reading, PA) in the radial artery or via an 18-Ga, 23-cm catheter in the femoral artery. Venous blood pressure was measured via a previously inserted central venous catheter (Multi-Lumen Central Venous Catheterization Set; Arrow) in the internal jugular, subclavian, or femoral vein. The pressure transducers (Pressure Monitoring Set, TruWave; Edwards Lifesciences, Irvine, CA) were calibrated with the monitor (IntelliVue MP 70; Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Both arterial and venous blood pressures were referenced to the intersection of the anterior axillary line and the fifth intercostal space, as recommended (15).

*Data collection.* The following data were collected following admission: age, gender, cause of admission to the ICU, simplified acute physiology score (SAPS) II (12), and organ dysfunction, assessed using the sequential organ failure assessment (SOFA) score (28). The cause of death was also reported, as were mechanical ventilation at the time of death, duration of mechanical ventilation, and length of stay in the ICU. Cause of death was prospectively classified by the intensivist in charge of the patient as shock (separated into cardiogenic, septic, or hemorrhagic) or nonshock (severe brain injury, refractory hypoxemia, decision to forgo life-sustaining therapy). This classification was retrospectively checked by two other experienced intensivists blinded to the 1-min Pmsf value, using the patient's charts.

For each patient, we prospectively reported the presence of norepinephrine at the time of death, as well as the fluid balance. In our unit, fluid balance is routinely and prospectively recorded each day by nurses, using our electronic monitoring system. Fluid balance is calculated during the length of stay as the difference between entries defined as all infusions, and the outputs defined as the diuresis plus gastric aspiration and drain leakages. Fluid balance is expressed in milliliters.

*Statistical analysis.* Statistical calculations were performed by a statistician (AB) using SAS software version 9.3 (SAS Institute). Quantitative data were expressed as means  $\pm$  1 SD and qualitative data as frequency and percentage. A univariate analysis was performed to determine the factors associated with 1-min Pmsf among age, gender, cause of admission to the ICU, SAPS II, SOFA score, length of ICU stay, duration of mechanical ventilation, decision to forgo sustaining-life therapy, and also fluid balance, suspected cause of death, presence of norepinephrine and of mechanical ventilation at the time of death. Student's *t*-test, the Kruskal-Wallis test, or Pearson's *r* correlation was used for comparisons as appropriate. A *P* value 0.05 was considered as statistically significant. Variables found to be associated with 1-min Pmsf with a *P* value  $<$  0.20 were entered into a multiple-regression analysis. Effect coding was used to include causes of admission in the analysis. Regression coefficients with a 95% confidence interval were calculated for all independent significant predictors of 1-min Pmsf.

## RESULTS

Two-hundred and two patients were included. The main characteristics of the patients are listed in Table 1. Length of stay was  $4.8 \pm 6$  days and duration of mechanical ventilation  $3.8 \pm 4.9$  days. One hundred and two patients (50.5%) were receiving norepinephrine infusion at the time of death with a dose of  $1.3 \pm 1.2$  g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>.

One hundred and fifty seven patients (78%) had both arterial and central venous catheters, whereas 8 patients (4%) had only a central venous catheter and 37 patients (18%) had only an arterial catheter. One-minute Pmsf was  $12.8 \pm 5.6$  mmHg. No difference in 1-min Pmsf was observed in patients with a central venous catheter, an arterial catheter, or both (*P* = 0.74). In all patients with both catheters, 1-min Pmsf represented the equilibrium pressure between the arterial and the central venous lines. There was no difference in 1-min Pmsf between the 109 patients who died in the first 48 h (53.9% of the patients) and the 93 who died later ( $12.3 \pm 5.6$  and  $13.3 \pm 5.3$  mmHg, respectively, *P* = 0.22).

In univariate analysis (Table 2), we found no significant difference in 1-min Pmsf according to age, gender, cause of admission, SAPS II, length of stay in the ICU, mechanical ventilation at the time of death, or duration of mechanical ventilation. We also found no difference according to the suspected cause of death (Fig. 2), classified as cardiogenic shock (50 patients, 1-min Pmsf  $13.4 \pm 6.2$  mmHg), septic shock (88 patients, 1-min Pmsf  $12.7 \pm 5.5$  mmHg), hemorrhagic shock (15 patients, 1-min Pmsf  $11.6 \pm 6$  mmHg), or nonshock (49 patients, 1-min Pmsf  $12.5 \pm 4.5$  mmHg). A significant difference was found for 1-min Pmsf in patients who did (*n* = 102 patients) or who did not (*n* = 100 patients) receive norepinephrine infusion at the time of death ( $14 \pm 6$  vs.  $11.4 \pm 4.5$  mmHg, respectively), with a large overlap of individual values between both groups (Fig. 3A). No difference was observed according to fluid balance (Fig. 3B). In patients who finally died after a decision to forgo life-sustaining therapy (*n* = 34 patients), 1-min Pmsf was significantly lower ( $10.9 \pm 3.8$  vs.  $13.1 \pm 5.6$  mmHg in the rest of the population). Compared with patients with septic shock, patients who died from a cardiogenic shock had a lower length of stay in the ICU ( $5.5 \pm 7$  vs.  $3.08 \pm 4.6$  days, respectively, *P* = 0.03) and a lower fluid balance ( $5,933 \pm 6,607$  vs.  $2,218 \pm 3,597$  ml, respectively, *P* = 0.0007). They did not have any difference for age and decision to forgo life-sustaining therapy (*P* = 0.3 and 0.8, respectively). In multivariate analysis, only norepinephrine infusion at the time of death and age was associated with 1-min Pmsf (Table 3).

Table 1. *Characteristics of the 202 patients*

Characteristic	
Male, <i>n</i> (%)	120 (59)
Age, yr	69 ±14
SAPS II at admission	78 ±18
MV, <i>n</i> (%)	163 (81)
SOFA at admission	11 ± 4
Underlying disease, <i>n</i> (%) Preexisting	
heart disease	73 (36)
Diabetes mellitus	35 (17)
Chronic kidney disease	29 (14)
COPD	24 (12)
CVD	29 (14)
Immunocompromised	32 (16)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVD, chronic vascular disease; SAPS II, simplified acute physiology score II; MV, mechanical ventilation; SOFA, sequential organ failure assessment.

Table 2. *Factors associated with 1-min Pmsf in univariate analysis*

Factor	<i>P</i> Value
Age	0.05
Gender	0.10
Cause of admission	0.20
SAPS II	0.97
MV at the time of death	0.21
Duration of MV	0.75
Length of stay	0.22
Fluid balance	0.98
Suspected cause of death	0.66
DFLST	0.009
Norepinephrine	0.001

Pmsf, mean systemic filling pressure; DFLST, decision to forgo lifesustaining therapy. Suspected cause of death was classified as refractory shock, classified as cardiogenic, septic, or hemorrhagic and nonrefractory shock (refractory hypoxemia, severe brain injury, DFLST). Factors with a *P* value 0.20 were entered into a multiple-regression analysis.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, we report for the first time the value of Pmsf, called here 1-min Pmsf because the pressure was measured 1 min after the heart stopped beating, in a large cohort of deceased patients in the ICU. Our measurement done 1 min following asystole may explain the higher value that we observed compared with Pmsf in animal models, i.e., dogs and rats, where the value measured immediately after cessation of heart pumping was between 6 and 10 mmHg (1, 8). Guyton et al. reported that, within a few seconds after the heart stopped beating, Pmsf was only about one-half the Pmsf value measured 30 s or more later, because of a vasoconstrictor reflex following death (8). A Pmsf 10 mmHg was also reported in a model of conscious rats with preserved vasomotor reflex (21, 29). Size difference (between animals and humans or among humans) is probably not involved in the value of Pmsf since Guyton et al. reported that Pmsf was identical regardless of the size of dogs (8), and Starr reported that Pmsf in dead persons was approximately the same, i.e., 7.6 cmH<sub>2</sub>O, as in dead dogs (23).

The only study that previously measured the value of Pmsf in humans was done in 82 patients in a completely different context of induced ventricular fibrillation for cardioverterdefibrillator implantation (22). However, recording was done after only 20 s of ventricular fibrillation, so that the equilibrium between arterial pressure (24.2 ± 5.3 mmHg) and CVP (11.0 ± 5.4 mmHg) was not achieved (22). In our study, arterial venous pressure and CVP had reached equilibrium at the time of measurement in all cases, and no difference was found for 1-min Pmsf in the few patients with only an arterial or a central venous catheter.

Our Pmsf value is lower than the estimated values for heart-beating patients in the ICU calculated using an extrapolation method based on Guyton's systemic venous return curve. Maas et al. reported a Pmsf around 19 mmHg in 12 normovolemic patients in the supine position after cardiac surgery (13). Cecconi et al. found comparable values in 39 postsurgical patients (cardiac surgery in most cases) with very low doses of norepinephrine (2), using another estimation method based on an algorithm previously described by Parkin and Leaning (19). This approximation of Pmsf was 18 mmHg at baseline, increasing to 20 mmHg after a 250-ml fluid challenge (2). Finally, Persichini et al. found a value of 33 mmHg in 16 patients with septic shock receiving 0.3 g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> of norepinephrine (20). In our study, Pmsf was 13 ± 5.5 mmHg in patients with septic shock receiving a mean dose of norepinephrine of 1.3 g·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> at the time of death and did not differ from that of patients without septic shock.

Most of these techniques for evaluation of Pmsf in heartbeating patients are based on heart-lung interactions. With the use of changes in right atrial pressure induced by tidal ventilation or by different levels of positive end-expiratory pressure (PEEP), measurement of the corresponding cardiac output could allow Guyton's curve to be plotted using the linear regression between cardiac output and right atrial pressure. Pmsf is then defined as the extrapolation of this linear regression to zero flow. However, three assumptions have to be made for accuracy. The first is that resistance to venous return is constant during mechanical ventilation; however, some great veins may collapse or dilate during tidal ventilation or after applying PEEP (4, 11, 25, 27). The second assumption is that venous return and cardiac output are similar; this is true providing that cardiac function does not change during mechanical ventilation, but the right ventricle may fail during tidal ventilation or increased PEEP (26). The third assumption is that Pmsf is not sensitive to changes in intrathoracic pressure; however, Fessler et al. (5) and Jellinek et al. (10) reported that both right atrial pressure and Pmsf increase equally during increased PEEP or tidal ventilation. Altogether, this could suggest that Guyton's curve may not be appropriate as a way of approximating the Pmsf in heart-beating patients. However, Maas et al. (14) reported no difference between the extrapolated value of Pmsf and the arm equilibrium pressure during an occlusion by cuff (14). This could suggest that extrapolated Pmsf represents another physiological parameter, albeit far away from Pmsf. A limitation of this speculative discussion is that the design of our study did not allow any objective comparison between the value measured after death, as we did, and the potential extrapolated value before death, which we did not. However, feasibility of such a comparison is questionable from a methodological and even ethical point of view.

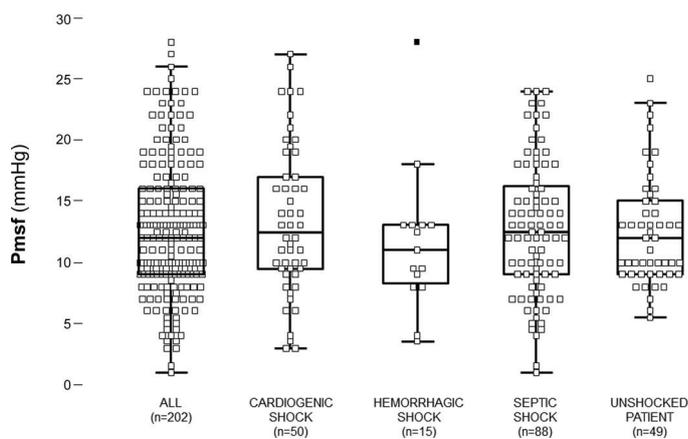


Fig. 2. Box and whisker plot analysis of 1-min Pmsf in the overall population according to the classification of suspected cause of death. The central box represents the values from the lower to upper quartile (25–75 percentile). The line in the *middle* represents the median. The mean is at the center of the box. n, No. of subjects.

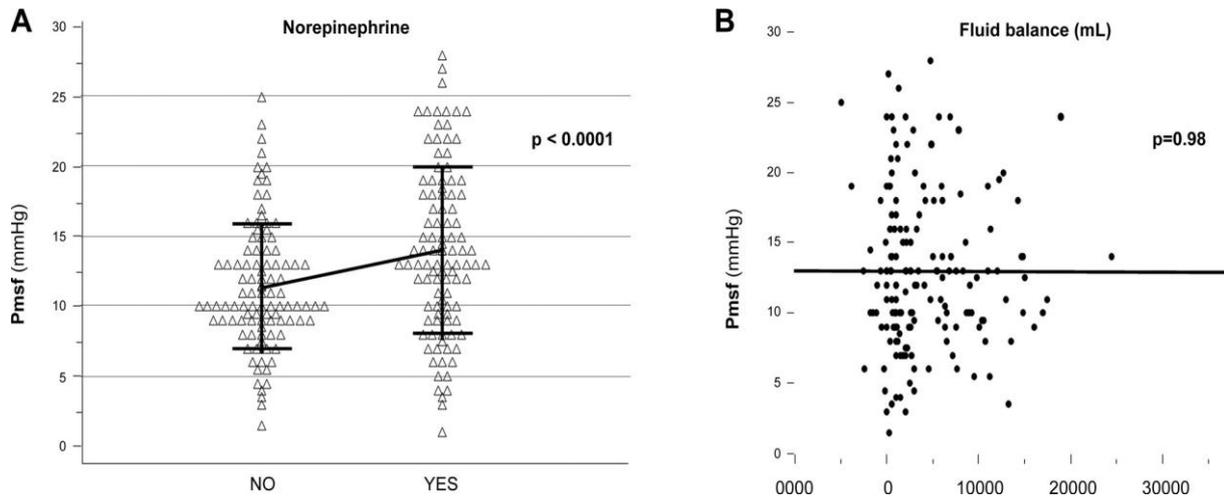


Fig. 3. Relation between 1-min Pmsf and norepinephrine (A) and fluid (B) balance. Note in A the huge overlap of individual values in patients with or without norepinephrine infusion. As shown in B, no difference was observed according to fluid balance.

Table 3. Multiple-regression analysis regarding factors associated with 1-min Pmsf

Multiple-Regression Analysis		
	<i>P</i>	(95% CI)
Age, yr	0.022	0.061 (0.11; 0.08)
NE (yes/no)	0.0004	2.67 (1.21–4.14)

NE, norepinephrine; 95% CI, 95% confidence interval. , Coefficient of regression. A of 2.67 for NE means that infusion of NE at the time of death is associated with a mean increase in 1-min Pmsf of 2.67 mmHg. A of 0.061 for age means that 1-min Pmsf decreases by 0.061 mmHg/yr as patient age increases.

In our study, Pmsf was identical whatever the suspected cause of death, length of stay in the ICU, mechanical ventilation at the time of death, duration of mechanical ventilation, and SAPS II. Similar results were also found in patients who died during the first 48 h following admission. Although the average Pmsf was quite constant between groups, it varied greatly among patients, as shown in Fig. 2. This is a potential reflection of the multivariate dynamics and complexity of Pmsf determination. However, it could also be due to different response in terms of neutrally mediated vasoconstriction among patients. Interestingly, Pmsf was not statistically associated with fluid balance, neither expressed in milliliters nor in milliliter per kilogram of body weight (data not shown). Pmsf is directly related to the stressed volume, which is only a small part of the total blood volume. In five anesthetized patients undergoing cardiopulmonary bypass with hypothermic circulatory arrest, Magder and Varennes noted a stressed blood volume of about 30% of the total predicted blood volume (16). After a few days in the ICU, predicting the distribution between stressed and unstressed volume is quite impossible. As shown by Guyton et al., Pmsf rises immediately after volume expansion and then progressively falls and approaches the control value, suggesting some leakage from the vessel to the interstitial tissue in the case of excessive fluid, which ceases as Pmsf approaches the normal value (8). Interestingly, despite a lower fluid balance, patients with cardiogenic shock had no different Pmsf compared with patients with septic shock. Finally, Pmsf was statistically associated with the infusion of norepinephrine at the time of death. It has previously been shown by Guyton et al. that infusion of epinephrine significantly increases Pmsf to a plateau value around 16 mmHg (8). This has been confirmed experimentally by numerous authors who have shown in animals that norepinephrine and other -adrenoreceptor agonists increase Pmsf (18, 21, 29). The reason why we found a slight inverted relation between age and Pmsf is unclear but remains to be confirmed since only 19 patients of our cohort were 50 years old.

The fact that Pmsf appeared unexpectedly low in a few patients with cardiogenic shock deserves comment. Starr reported a high value, close to 20 cmH<sub>2</sub>O, in patients dying of heart disease (23). However, these patients had severe and prolonged congestive heart failure, which is far from the classic profile of cardiogenic shock in the ICU. In our cohort, most patients who died with a cardiogenic shock had an acute cardiac event since only 6/50 (12%) had a history of chronic congestive cardiomyopathy. More, fluid balance was strictly controlled with a much lower value than observed in patients with septic shock, as expected.

The main limitation of our study is that we investigated measurement of Pmsf in deceased patients, which per se is a selected group of very severely ill patients. As a consequence, the impact of the value of Pmsf on prognosis and treatment could not be evaluated. This approach is obviously not applicable in heart-beating patients, limiting the relevance of our findings for physiology and pathology in general. However, our results may add to understanding of Pmsf complexity. Another limitation is that, for methodological reasons, it was not possible to record CVP just before death. This did not allow us to study the driving pressure for the systemic venous return defined as Pmsf CVP.

In conclusion, we report for the first time the value of Pmsf in a large cohort of deceased patients in the ICU. Pmsf measured after 1 min following cardiac arrest was 13 mmHg on average. Average Pmsf appeared quite constant regardless of the cause of death, kind of patient, and fluid balance, although it varied greatly from one patient to another, reflecting the complexity of this physiological parameter. Only infusion of norepinephrine and age was statistically related to Pmsf. In the light of previously published studies in the field, our results indicate that Pmsf is not easy to understand, leading us to wonder whether routine estimation of Pmsf, if accurate, is really useful as a guide to treatment. However, in view of our study's limitations and design, no definitive conclusion can be drawn.

## DISCLOSURES

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

Author contributions: X.R., C.C., G.B., and A.V.-B. conception and design of research; X.R., C.C., J.F., F.D., G.B., and A.V.-B. performed experiments; X.R., C.C., J.F., A.B., F.D., M.S., G.B., and A.V.-B. analyzed data; X.R., C.C., A.B., M.S., and A.V.-B. interpreted results of experiments; X.R., C.C., and A.V.-B. prepared figures; X.R. and A.V.-B. drafted manuscript; X.R. and A.V.-B. edited and revised manuscript; X.R., C.C., J.F., A.B., F.D., M.S., G.B., and A.V.-B. approved final version of manuscript.

## REFERENCES

1. **Bayliss WM, Starling EH.** Observations on venous pressures and their relationship to capillary pressures. *J Physiol* 16: 159–318 157, 1894.
2. **Cecconi M, Aya HD, Geisen M, Ebm C, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A.** Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. *Intensive Care Med* 39: 1299–1305, 2013.
3. **Den Hartog EA, Versprille A, Jansen JR.** Systemic filling pressure in intact circulation determined on basis of aortic vs. central venous pressure relationships. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 267: H2255–H2258, 1994.
4. **Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL.** The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 30: 1834–1837, 2004.
5. **Fessler HE, Brower RG, Wise RA, Permutt S.** Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am Rev Respir Dis* 143: 19–24, 1991.
6. **Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A.** The role of venous return in critical illness and shock-part I: physiology. *Crit Care Med* 41: 255–262, 2013.
7. **Guyton AC.** Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 35: 123–129, 1955.
8. **Guyton AC, Polizo D, Armstrong GG.** Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping. *Am J Physiol* 179: 261–267, 1954.
9. **Henderson WR, Griesdale DE, Walley KR, Sheel AW.** Clinical review: Guyton—the role of mean circulatory filling pressure and right atrial pressure in controlling cardiac output (Abstract). *Crit Care* 14: 243, 2010.
10. **Jellinek H, Krenn H, Oczenski W, Veit F, Schwarz S, Fitzgerald RD.** Influence of positive airway pressure on the pressure gradient for venous return in humans. *J Appl Physiol* 88: 926–932, 2000.
11. **Lansdorp B, Hofhuizen C, van Lavieren M, van Swieten H, Lemson J, van Putten MJ, van der Hoeven JG, Pickkers P.** Mechanical ventilation-induced intrathoracic pressure distribution and heart-lung interactions\*. *Crit Care Med* 42: 1983–1990, 2014.
12. **Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *J Am Med Assoc* 270: 2957–2963, 1993.
13. **Maas JJ, Geerts BF, van den Berg PC, Pinsky MR, Jansen JR.** Assessment of venous return curve and mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients. *Crit Care Med* 37: 912–918, 2009.
14. **Maas JJ, Pinsky MR, Geerts BF, de Wilde RB, Jansen JR.** Estimation of mean systemic filling pressure in postoperative cardiac surgery patients with three methods. *Intensive Care Med* 38: 1452–1460, 2012.
15. **Magder S.** Central venous pressure: a useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 34: 2224–2227, 2006.
16. **Magder S, De Varennes B.** Clinical death and the measurement of stressed vascular volume. *Crit Care Med* 26: 1061–1064, 1998.
17. **Monnet X, Pinsky MR.** Predicting the determinants of volume responsiveness. *Intensive Care Med* 41: 354–356, 2015.
18. **Pang CC, Tabrizchi R.** The effects of noradrenaline, B-HT 920, methoxamine, angiotensin II and vasopressin on mean circulatory filling pressure in conscious rats. *Br J Pharmacol* 89: 389–394, 1986.
19. **Parkin WG, Leaning MS.** Therapeutic control of the circulation. *J Clin Monit Comput* 22: 391–400, 2008.
20. **Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X.** Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 40: 3146–3153, 2012.
21. **Samar RE, Coleman TG.** Measurement of mean circulatory filling pressure and vascular capacitance in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 234: H94–H100, 1978.
22. **Schipke JD, Heusch G, Sani AP, Gams E, Winter J.** Static filling pressure in patients during induced ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2510–H2515, 2003.

23. **Starr I.** Role of the “static blood pressure” in abnormal increments of venous pressure, especially in heart failure. II Clinical and experimental studies (Abstract). *Am J M Sc* 199: 40, 1940.
24. **Versprille A, Jansen JR.** Mean systemic filling pressure as a characteristic pressure for venous return. *Pflugers Arch* 405: 226–233, 1985.
25. **Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Beauchet A, Jardin F.** Influence of superior vena caval zone condition on cyclic changes in right ventricular outflow during respiratory support. *Anesthesiology* 95: 1083– 1088, 2001.
26. **Vieillard-Baron A, Loubieres Y, Schmitt JM, Page B, Dubourg O, Jardin F.** Cyclic changes in right ventricular output impedance during mechanical ventilation. *J Appl Physiol* 87: 1644–1650, 1999.
27. **Vieillard-Baron A, Repessé X, Charron C.** Heart-lung interactions: have a look on the superior vena cava and on the changes in right ventricular afterload (Abstract). *Crit Care Med* 43: e52, 2015.
28. **Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsisrelated problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 26: 1793–1800, 1998.
29. **Yamamoto J, Trippodo NC, Ishise S, Frohlich ED.** Total vascular pressure-volume relationship in the conscious rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 238: H823–H828, 1980.

#### **ABSTRACT: Value and determinants of the mean systemic filling pressure in critically ill patients**

**Introduction :** Mean systemic filling pressure (Pmsf) is a major determinant of venous return. Its value is unknown in critically ill patients (ICU). Our objectives were to report Pmsf in critically ill patients and to look for its clinical determinants, if any.

**Material and method :** We performed a prospective study in 202 patients who died in the ICU with a central venous and/or arterial catheter. One minute after the heart stopped beating, intravascular pressures were recorded in the supine position after ventilator disconnection. Parameters at admission, during the ICU stay, and at the time of death were prospectively collected.

**Results :** One-minute Pmsf was  $12.8 \pm 5.6$  mmHg. It did not differ according to gender, severity score, diagnosis at admission, fluid balance, need for and duration of mechanical ventilation, or length of stay. Nor was there any difference according to suspected cause of death, classified as shock (cardiogenic, septic, and hemorrhagic) and nonshock, although a large variability of values was observed. The presence of norepinephrine at the time of death (102 patients) was associated with a higher 1-min Pmsf ( $14 \pm 6$  vs.  $11.4 \pm 4.5$  mmHg), whereas the decision to forgo life-sustaining therapy (34 patients) was associated with a lower 1-min Pmsf ( $10.9 \pm 3.8$  vs.  $13.1 \pm 5.3$  mmHg). In a multiple-regression analysis, norepinephrine ( $\beta = 2.67$ ,  $P = 0.0004$ ) and age ( $\beta = -0.061$ ,  $P = 0.022$ ) were associated with 1-min Pmsf. One-minute Pmsf appeared highly variable without any difference according to the kind of shock and fluid balance, but was higher with norepinephrine.

**Discussion :** This is the first description of Pmsf in critically ill patients. Our results are coherent with previous animal studies. Some studies reported higher values on patient with atrial fibrillation but the equilibrium point between arterial and venous pressures was not achieved. However, our values are different from the Guyton's extrapolated values. This could suggest a difference between a « theoretical » Pmsf and a « physiological » Pmsf. Our Pmsf values are highly variable with no difference, and this underline the great complexity of this value. The only coefficient influencing the Pmsf value is norepinephrine infusion, as the fluid balance has no influence. This reinforces our idea that Pmsf is a reflection of the stressed volume. The different type of shock did not influence the Pmsf value, which is different from previous studies where higher values were measured in patients with cardiogenic shock. The fact that our patients had more acute than chronic cardiopathy could explain this fact, because the fluid balance was strictly controlled. The main limitations of our study is the selection of an extremely severe type of patients and the lack of central venous pressure measure before death. Pmsf is an extremely complex value and hard to measure in living patient. Its utility in clinical practice is however not proven.

**Key words :** Hemodynamics ; venous return.

#### **RESUME : Valeurs et déterminants de la pression systémique moyenne en réanimation**

**Introduction :** La pression systémique moyenne (PSM) est un des éléments déterminant le retour veineux. Sa valeur n'est pas connue chez le patient de réanimation. Seules des études animales ont défini une valeur réelle. Les études chez l'humain ont extrapolé des valeurs grâce aux courbes de retour veineux sans mesurer la valeur physiologique de la PSM. Notre objectif était donc de définir la valeur de la PSM chez le patient critique et d'en décrire les déterminants.

**Matériel et méthode :** Dans une étude prospective menée chez des patients décédés en réanimation et porteurs d'un cathéter artériel et/ou veineux central, la PSM a été mesurée une minute après l'arrêt des battements du cœur. La PSM était définie comme la pression d'équilibre dans les voies artérielles et veineuses centrales chez le patient en décubitus dorsal strict et débranché du respirateur. Toutes les données à l'admission et concernant le séjour en réanimation étaient collectées de manière prospective.

**Résultats :** La PSM à une minute était de  $12.8 \pm 5.6$  mmHg. Il n'y avait pas de différence selon le sexe, le score de sévérité, le diagnostic à l'admission, le bilan entrée-sortie, le besoin ou la durée de ventilation mécanique ou encore la durée de séjour. Il n'y avait pas non plus de différence selon la cause du décès, la classification de l'état de choc ou l'absence d'état de choc, bien qu'une large variabilité de valeurs ait été observée. La présence de noradrénaline au moment du décès (102 patients) était associée avec une valeur de PSM à une minute plus élevée ( $14 \pm 6$  vs.  $11.4 \pm 4.5$  mmHg), alors que la décision de limitation de thérapeutiques actives (34 patients) était associée à une valeur de PSM à une minute plus basse. ( $10.9 \pm 3.8$  vs.  $13.1 \pm 5.3$  mmHg).

**Conclusion :** La valeur de la PSM est un paramètre hautement variable mais n'est pas modifiée par le bilan entrée-sortie ou la cause du décès. L'administration de noradrénaline est le principal facteur responsable d'une augmentation de la PSM.

**Discussion :** Cette première étude de description de la valeur de la PSM chez le patient de réanimation retrouve des valeurs cohérentes avec les études précédentes sur l'animal. Les études conduites sur les patients en fibrillation ventriculaire retrouvent des valeurs supérieures mais l'état d'équilibre entre les pressions artérielles et veineuses n'avait pas été atteint chez ces patients. Les valeurs retrouvées diffèrent pourtant des valeurs extrapolées grâce aux courbes de Guyton. Ceci pourrait suggérer une différence entre la PSM « théorique » et la PSM « physiologique ». Le fait que les valeurs de PSM recueillies soient hautement variables mais non différentes selon les caractéristiques des patients souligne la complexité de cette valeur. Le seul déterminant influençant la valeur de la PSM est la présence de noradrénaline, alors que le bilan entrée-sortie n'a pas d'influence ce qui renforce l'idée que la PSM est un reflet du volume contraint. Le type d'état de choc n'influait pas la valeur de la PSM, ce qui diffère des autres études, où des valeurs plus élevées étaient retrouvées chez les patients en état de choc cardiogénique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que nos patients étaient plus porteurs de cardiopathies aiguës que de chroniques et que le bilan entrée-sortie était strictement contrôlé. Les principales limitations de notre étude sont la sélection d'une cohorte de patients particulièrement graves et l'absence de mesure de la pression veineuse centrale précédant le décès. La PSM est une valeur particulièrement complexe et difficilement accessible chez le patient vivant. Son utilité clinique en pratique courante reste à déterminer.

**Mots-clés :** Hémodynamique, retour veineux.

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06**