



**HAL**  
open science

# Variations de l'élastance artérielle dynamique induites par l'expansion volémique et les vasopresseurs au bloc opératoire : une étude prospective bicentrique

Philippe Boyer

► **To cite this version:**

Philippe Boyer. Variations de l'élastance artérielle dynamique induites par l'expansion volémique et les vasopresseurs au bloc opératoire : une étude prospective bicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02077479

**HAL Id: dumas-02077479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02077479v1>**

Submitted on 22 Mar 2019

**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.

# Variations de l'élastance artérielle dynamique induites par l'expansion volémique et les vasopresseurs au bloc opératoire : une étude prospective bicentrique

Philippe Boyer

► **To cite this version:**

Philippe Boyer. Variations de l'élastance artérielle dynamique induites par l'expansion volémique et les vasopresseurs au bloc opératoire : une étude prospective bicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2018. <dumas-02077479>

**HAL Id: dumas-02077479**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02077479>**

Submitted on 22 Mar 2019

**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.

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement  
Le 19 octobre 2018

Par **Philippe BOYER**

Né le 24 mars 1988 à Seclin (59)

**VARIATIONS DE L'ÉLASTANCE ARTÉRIELLE DYNAMIQUE  
INDUITES PAR L'EXPANSION VOLÉMIQUE ET LES  
VASOPRESSEURS AU BLOC OPÉRATOIRE : UNE ÉTUDE  
PROSPECTIVE BICENTRIQUE**

**Directeur de Thèse**

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

**Membres de Jury**

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Président du Jury
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU	Juge
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Juge
Monsieur le Professeur Emmanuel FUTIER	Juge
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS	Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Éric VERCHÈRE	Juge
Monsieur le Docteur Cédric CARRIÉ	Rapporteur



Thèse pour l'obtention du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement  
Le 19 octobre 2018

Par **Philippe BOYER**

Né le 24 mars 1988 à Seclin (59)

**VARIATIONS DE L'ÉLASTANCE ARTÉRIELLE DYNAMIQUE  
INDUITES PAR L'EXPANSION VOLÉMIQUE ET LES  
VASOPRESSEURS AU BLOC OPÉRATOIRE : UNE ÉTUDE  
PROSPECTIVE BICENTRIQUE**

**Directeur de Thèse**

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

**Membres de Jury**

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Président du Jury
Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU	Juge
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Juge
Monsieur le Professeur Emmanuel FUTIER	Juge
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS	Directeur de Thèse
Monsieur le Docteur Éric VERCHÈRE	Juge
Monsieur le Docteur Cédric CARRIÉ	Rapporteur

## REMERCIEMENTS

### À la présidente du jury

#### **Madame le Professeur Karine Nouette-Gaulain**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Anesthésie - Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, et je vous en suis très reconnaissant. Je vous remercie pour votre implication dans ce travail, ainsi que pour votre investissement au quotidien dans la formation et le bien-être au travail des internes. Soyez assurée de mon respect et de ma gratitude.

### Au rapporteur de thèse

#### **Monsieur le Docteur Cédric Carrié**

Praticien Hospitalier  
Anesthésie - Réanimation

Merci beaucoup pour ton implication dans ce travail. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi. Ton professionnalisme, ta rigueur et ta pédagogie dans l'exercice de tes fonctions font de toi un exemple pour nous tous. Je resterai très reconnaissant pour ce que tu m'as enseigné et apporté. Merci pour ta confiance.

### Aux membres du jury

#### **Monsieur le Professeur Hugues Loiseau**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Neurochirurgie

Je vous remercie grandement d'avoir accepté d'être présent ce jour pour juger mon travail. Je vous remercie également pour votre aide au bloc opératoire qui a facilité l'avancée de ce travail. Votre professionnalisme et vos compétences sont reconnus de tous. Je serai très heureux de travailler à vos côtés à l'avenir. Soyez assuré de mon plus grand respect.

**Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie - Réanimation

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger mon travail. Votre importante implication dans notre formation contribue à la grande qualité de l'enseignement du DES d'anesthésie - réanimation à Bordeaux. Soyez assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Emmanuel Futier**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie - Réanimation

C'est un immense honneur de vous compter parmi les membres de mon jury. Je n'ai jamais travaillé à vos côtés, mais votre réputation dans la spécialité n'est plus à faire. Je vous remercie également pour votre implication dans ce travail. Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

**Monsieur le Docteur Éric Verchère**

Praticien Hospitalier

Anesthésie - Réanimation

Ça a été un grand plaisir pour moi que tu acceptes de juger mon travail. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi, tant pour tes qualités humaines que pédagogiques, et nul doute qu'il en sera de même à l'avenir. Je te remercie également pour ton aide et ton implication dans la réalisation de ce travail. Merci de m'accueillir dans le service.

À mon directeur de thèse

**Monsieur le Professeur Matthieu Biais**

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Anesthésie - Réanimation

Je ne saurais assez te remercier de la confiance que tu m'as accordée, pour ce travail ainsi que pour le reste. Je te remercie de m'avoir guidé dans la rédaction de ce manuscrit, si important à mes yeux. Enfin, je te remercie de m'accueillir dans ton service. Je tâcherai de mettre toute l'implication nécessaire dans l'exercice de mes futures fonctions. Tu es un exemple pour nous tous. Sois assuré de mon admiration et de ma gratitude.



## À ma famille

**Maman et Papa** : je vous aime. Rien de tout ceci n'aurait été possible sans vous. Jamais vous n'avez remis en question mes choix, vous les avez éclairés. Vous m'avez toujours soutenu, dans les moments agréables ou ceux qui le sont moins. Je ne peux m'imaginer meilleurs parents, et c'est une vraie chance de vous avoir. Merci !

**À mes frères, Vincent et Julien** : je vous aime tous les deux pareil, même si c'est vrai que Vincent est plus sympa... Plus sérieusement, c'est toujours un réel bonheur pour moi d'être avec vous deux, et nous devrions, malgré la grande distance qui nous sépare, nous voir bien plus souvent ! J'espère que nous saurons garder ce lien unique qui unit des frères, quelles que soient les aventures que la vie nous réserve. Pour ma part, j'y veillerai, que ces lignes en témoignent. Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans vos vies respectives. Vincent, n'hésite pas à venir t'installer dans la région avec dame Déborah, je vous attends de pied ferme. Julien, n'hésite pas à repartir, au Mexique ou ailleurs, ça me fera une bonne excuse pour venir te voir ! Et merci de m'avoir supporté dans mes années les plus studieuses, ça ne devait pas être facile !

**À Déborah** (ex-pièce rapportée), tu fais partie de la famille désormais. Même si Jin ne t'aime pas ça ne change rien, ne t'inquiète pas ! Vous êtes heureux ensemble avec Vincent, et ça se voit ! Merci d'être présente pour ma thèse (et bon courage pour rédiger la tienne) et merci pour la relecture.

**À Guy et Suzou** : merci pour ces moments passés ensemble, merci de m'avoir soutenu.

**À Françoise, Laurent, Chloé et Laure** : merci pour ces moments passés à vos côtés, surtout quand Laurent cuisine ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans vos vies respectives.

**À Sylvie, Camille, Marie et Laure** : c'est toujours un plaisir de vous voir.

**À Chantal, Patrick, Benjamin, Mélanie, Sophie** : merci pour ces bons souvenirs d'enfance. Patrick, merci d'avoir orienté mon choix vers la médecine (« tu verras, c'est juste la première année qui est difficile »).

**Denise, Jacqueline et Étienne** : chaque instant passé avec vous fut agréable et enrichissant. Penser à vous me donne courage et joie de vivre. Je ne vous oublierai jamais. Merci pour ce que vous m'avez apporté.

## A mes amis, par ordre d'apparition

### Les plus anciens

**Aux Chartrettois** : François, Clément, Florian et Mélody, Valentin, Barthélémy, Lucas, Pierre, Laurent. Des bacs à sable de la maternelle, à nos soirées tribales en bords de seine, jusqu'au lycée, en passant par le FLNJC. Je pense que ça représente bien le premier ¼ de notre vie. Merci pour tous ces moments, pas forcément tous intelligents, mais qui auront été l'occasion de bons fous rires. C'est toujours un plaisir de vous revoir, même si le temps et la distance ne sont pas toujours aidants.

**Aux années Bellifontaines** : à Christophe, Matthieu, Antoine, Jessy, Léa, et à ce dont pour mettre l'ambiance même pendant un cours de Physique - Chimie soporifique ! À Laure, Julie, Marine, Margaux, Caroline, Corentin, Antonin, Marion, Oriane, Vincent.

**À Marion** : merci pour ces cafés entre deux palettes de photocopiés de première année de médecine. Ta bonne humeur, ta joie de vivre communicative font ton charme. Ne change pas. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour la suite.

### De l'externat

**À Matthieu, Laurence (et Gustave)** : Matthieu, tout a commencé par un débriefing succinct des concours de première année, et aujourd'hui je ne pourrais plus descendre une piste bleue sans que tu m'ouvres la voie ! Je suis très heureux de te compter parmi mes amis fidèles, et nul doute qu'il y aura beaucoup d'autres « skis », soirées, vacances à venir. Laurence, je t'ai découverte peu après, et je n'ai pas été déçu. Même une limace dans la salade ne saurait ébranler ton enthousiasme !

**À Paul-Noël** : je ne me souviens plus de la première fois où l'on s'est parlé, mais de peur que ce soit au WEI de P2 je ne préfère pas trop forcer... Tant d'aventures, tant de voyages, tant de sessions ski à MGV, tant de blue lagoon, de borats, que dire de plus... Merci pour tout vieux. Merci à Eva de te soutenir au jour le jour, vu ton potentiel ça ne doit pas être facile de te canaliser.

**À Marguerite** : merci pour ta présence durant toutes ces années. Tu es quelqu'un d'exceptionnel, d'une intégrité à toute épreuve. Je sais que ça n'a pas toujours été facile pour toi de nous supporter. Je ne te souhaite que du bon pour la suite. Tu es la bienvenue chez moi quand tu veux.

**À Astrid** : quand je pense à toi je me rappelle ces soirées de folie chez toi place Monge... Que de bons souvenirs. Merci pour ces superbes moments. N'oublie pas de ne plus mettre les après ski trop proche de la cheminée !

**À Lucie et Matthieu** : merci à vous deux, pour les vacances passées ensemble, pour ce mariage de folie. On trinquera en levant le petit doigt la prochaine fois que l'on se voit !

**À Manon, Simon (et Léon) :** Manon, l'externat sans toi n'aurait clairement pas été le même. Je n'ai toujours pas trouvé réponse à mon éternelle question : comment fais-tu pour manger autant ? Avec Simon, vous avez accueilli un petit nouveau, je vous souhaite beaucoup de bonheur à tous les trois.

**À Élise :** merci à toi pour ces fous rires entretenus par une légère « gaucherie ».

**À David :** tout doux, Ironman !

**À Jessy :** merci pour ta présence, qui a beaucoup compté durant la première année. J'espère que tu as pu t'épanouir dans la voie que tu as choisie.

**Aux P7 :** Lucie, Sébastien, Chloé, Florence, Marion, Solène.

**À tous les autres :** Lucile, François-René, Frédéric, Aude, Axelle.

**À Olivia :** merci pour ces années passées ensemble.

#### De l'internat

**À Marin et Pauline :** Marin, je t'ai connu un peu plus tard, quel dommage ! Je pense cela dit que nous avons bien rattrapé le temps perdu. Je ne pensais pas me découvrir une passion pour l'architecture d'intérieur, mais voilà, c'est chose faite maintenant. Merci pour ces moments, sublimés par ton rire caustique d'américain ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur à vous deux.

**À Salman et Marion :** Salman, merci pour tous ces moments passés, la coloc à Pau, puis Mont-de-Marsan, l'histoire du goudron... Impossible de résumer tout ça en quelques lignes. Bref. T'es un vrai pote quoi. Quelque-soient vos choix avec Marion, je vous souhaite que tout aille bien pour la suite.

**À Jojo :** merci pour ces soirées ponctuées de chanson française, de flip-cup, de chutes parfois. Merci de m'écouter quand j'ai besoin de parler. C'est une chance de t'avoir comme amie.

**À Pierre :** merci d'avoir été là, qu'aurait été l'internat sans toi. Le premier semestre en « réanimation des cardiopathies congénitales » semble bien loin désormais. Bon, voilà, tu vas être mon interne maintenant héhé ! N'oublie pas de t'inscrire pour le mémoire en mars prochain (si je peux rendre service à un ami...) !

**À Delphine :** cet internat aurait été vraiment différent sans toi, sans Goldman dans ma voiture, sans panne de compteur, sans ton adresse mail ! Ravi d'attaquer en novembre avec toi comme collègue, même si je me demande si tout le monde a bien pris conscience des risques de nous réunir !

**À Olivier et Caro** : Olivier, merci pour ta « générosité » à la montoise, pour ces soirées inoubliables et sans fins, à coups de rois du monde, de coronas, et de remontants à base de plantes. Avec Caro vous êtes parfaits, ne changez pas.

**À Émeline, Simon (et Alix)** : Émeline, je t'ai découverte en neuro-réanimation, et quelle bonne surprise ! Qui aurait pu croire qu'il était possible de mettre autant d'espièglerie dans une si petite chose ! Simon, je t'ai connu plus tard. Merci pour les six mois passés ensemble, et d'avoir su reprendre la main quand j'avais du mal avec les cathéters !

**À Clément, Charline, Benoît, Priscille** : merci pour ces moments passés ensemble. Clément et Benoît, les éternels 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> au ski...

**À Mario** : merci pour ces années de coloc, attention à ne pas trop prendre des bras. J'ai l'impression que tu fais partie de ma famille !

**À Cécé** : merci Céline d'avoir canalisé Mario durant notre cohabitation !

**À Julien et Quentin** (Pipo et Molo) : merci pour ces fous rires en stage, pas un pour rattraper l'autre !

**À Anne-Sophie et Clément** : merci pour cette coloc magnifique à Pau, merci d'avoir été là !

**Aux Colocs** : Julie, Anthony, Florent.

**Aux « loosers »** : Maga et Antoine, merci pour ces soirées et autres moments de partage avec ce bon vieux Salman. À quand le prochain weekend ?

**À Céline** (alias Bruno) : toujours un plaisir de te voir et de te taquiner sur ton choix de spécialité !

**À Mika et Camille** : Mika, merci pour ces moments passés, à MDM ou à Bordeaux, pour tes histoires à pleurer de rire.

**Aux montois** : Christophe, Thomas, Florian, Mélissa, Florian et Hélène, Anne-Sophie, Camille, Caroline, Antoine, Alizée, Amaury, Véro, Ingrid, Nathalie, Brice, Yassine, Yacine, Flor, Léo, Pauline, Marc-Olivier, Camille, Benjamin, Carla. Merci pour les six mois x 2.

**Aux paloïs** : Simon, Alexandre, Charlotte, Julie, Joris, Julien, Delphine, merci pour votre aide.

**À ma super-promo** : Cécile, Déborah, Joris, Juliette, Rabia, Hélène, Yassine, Kheir, Maxime, Marianne, Nicolas, Eva, Julien, Quentin, Pierre, Delphine. Ce fut un plaisir de travailler avec chacun de ceux que j'ai croisés, et ce sera un plaisir de recommencer !

**À ceux d'autres promos avec qui j'ai travaillé** : Lisa, Antoine, Anissa, Thibaut, Stéfano, Émilie, Florian, Mélissa, Jean-Philippe, Corentin, Alexandre, Benoît, Léo, Jonathan, Nicolas, Guillaume, Laura, Kevin, Younes, Elliot, Amine.

**À ceux de réa med** : Arnaud, Simon, Pierre-Antoine, Vivien, Sandra, Sophie, Nathan, Arnaud, Pierre, Renaud, Suzanne, Stan, Thomas, merci pour ces six mois !

**À Hugues** : merci pour ton implication dans ce travail. Prépare ma place dans le bureau !

**Aux chefs de neuro-réanimation et neuro-anesthésie** : Gaëlle, Siyana, Alia, Lisa, Daniel, Jacques, Amer, Musa, Alexandre, Romain, Jean-Paul, Hugues, Marion. Merci de nous accueillir en novembre, merci de ce que vous nous avez appris.

**À l'équipe de neuro-réanimation** : merci de votre accueil pour mes passages dans le service.

**À l'équipe du « déchocage lourd »** : Laurent, Julien, Marie, Barbara, Marion, Suzanne, Pierre-André, Antoine, Patrick. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous, merci pour cette bonne humeur et pour ce que vous m'avez appris !

**Aux chefs avec qui j'ai travaillé** : en réanimation cardio-pédiatrique (Philippe, Nadir, Béatrice, Charlotte), à Mont-de-Marsan (M.Gabet, Olivier, Sylvia, Andersen, Hassan, M.Pascal, Arnaud, Mohamed, Isabel, Nelly), à Pau (Matthieu, Thomas, Sarah, Greg, Jean-Eudes, Philippe, Paul, Éloïse, Walter, Jean-Noël, Paul, Franck, Jean-François, Julie, Sonia), à la maternité (Chantal, Brice, Benjamin, Emmanuel, Laurence), en pédiatrie (François, Ian, Anne, Hélène), en réanimation médicale (M.Gruson, Benjamin, Alexandre, Suzanne, Thomas, Stan, Charline, Nam, M.Vargas, M.Hilbert), en réanimation chirurgicale (Laurent, Vincent, Mélanie, Jean-François, Stéphane, Louis), au vasculaire (Stéphanie, Aurélie, Jean-François, Estelle, Arnaud, Jean-Marc, Irma, Magali), en orthopédie (Cécile, Anne-Laure, Lucie, Benoit, Olivier, Adélaïde, Simon, Sophie), à l'équipe du digestif. Merci pour ce que vous m'avez apporté, vous m'avez tout appris !

**À tous ceux ayant contribué, de près ou de loin, à ce travail.**

**À tous ceux que j'ai oublié, toutes mes excuses !**

## TABLE DES MATIÈRES

<b>ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
1. Concept d'optimisation hémodynamique au bloc opératoire .....	11
2. Lutte contre l'hypotension artérielle peropératoire .....	15
3. Intérêt de l'élastance artérielle dynamique ( $E_{\text{dyn}}$ ) pour prédire l'augmentation de pression artérielle induite par un remplissage vasculaire.....	20
<b>OBJECTIF DU TRAVAIL DE THÈSE .....</b>	<b>27</b>
<b>ARTICLE ORIGINAL .....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>52</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>58</b>

## ABRÉVIATIONS

VES : volume d'éjection systolique

VPP : variation de pression pulsée

VVE : variation de volume d'éjection systolique

Vt : volume courant

FC : fréquence cardiaque

FR : fréquence respiratoire

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

PIA : pression intra-abdominale

PAM : pression artérielle moyenne

RVS : résistances vasculaires systémiques

HTIC : hypertension intracrânienne

PPC : pression de perfusion cérébrale

PIC : pression intracrânienne

VG : ventricule gauche

VD : ventricule droit

Ea : élastance artérielle

Ea<sub>dyn</sub> : élastance artérielle dynamique

PAPo : pression artérielle pulmonaire d'occlusion

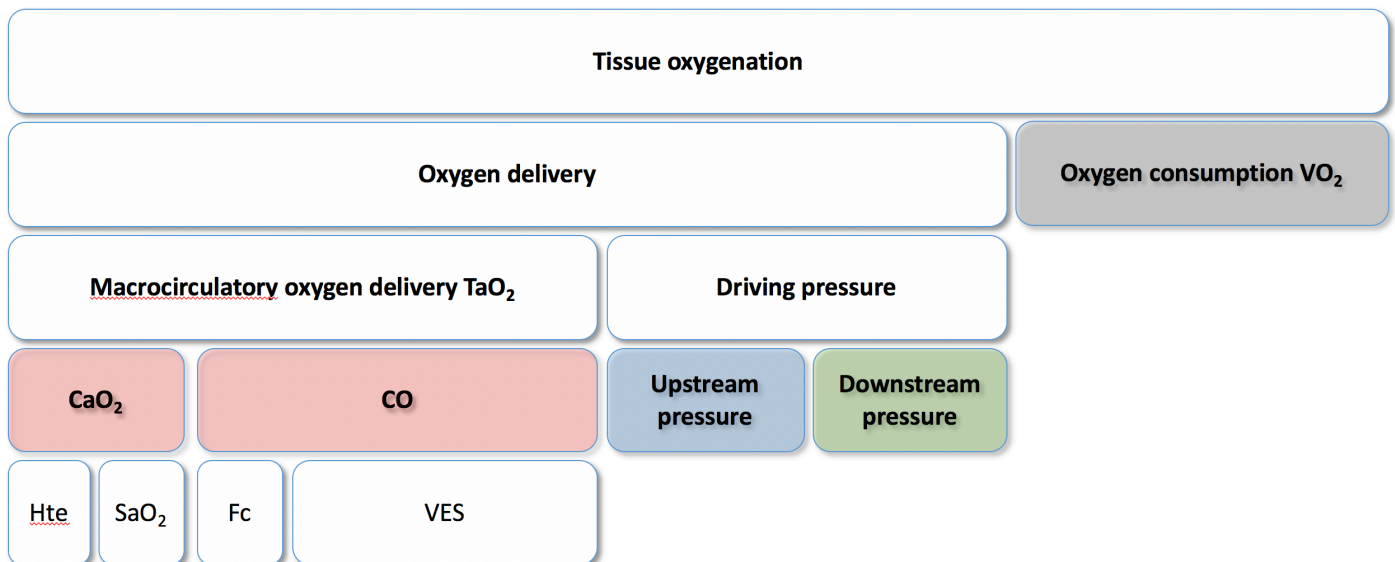
mmHg : millimètre(s) de mercure

# INTRODUCTION

## 1. Concept d'optimisation hémodynamique au bloc opératoire

La finalité du système cardio-vasculaire est d'assurer l'oxygénation tissulaire. Cette oxygénation tissulaire est optimale lorsque les apports en oxygène sont en adéquation avec les besoins en oxygène des différents organes et tissus. Le transport artériel en oxygène ( $TaO_2$ ) est déterminé par le contenu artériel en oxygène ( $CaO_2$ ) que multiplie le débit cardiaque (CO). Le  $CaO_2$  est dépendant de l'hématocrite ainsi que de la saturation de l'hémoglobine en oxygène ( $SaO_2$ ). Une pression motrice suffisante à travers les tissus est requise pour le maintien d'une bonne perfusion tissulaire. Cette pression motrice est déterminée par la pression vasculaire d'amont (pression artérielle), la pression vasculaire d'aval (pression veineuse), et par la pression régnant autour du tissu concerné.

*Figure 1 : Déterminants hémodynamiques de l'oxygénation tissulaire (Perioperative Hemodynamic Management and Goal Directed Therapy. Ed. Cambridge).*





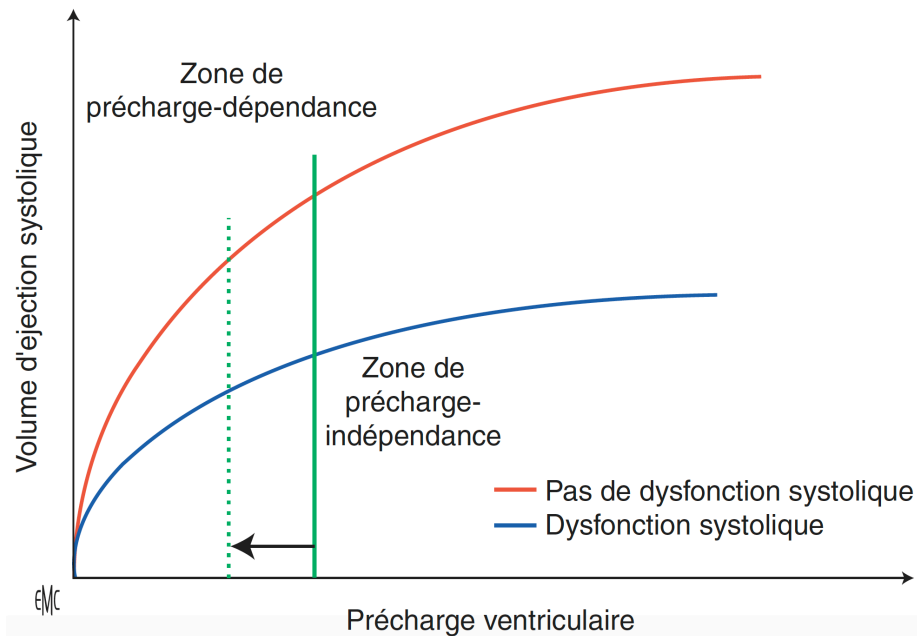
Une première stratégie d'optimisation hémodynamique peropératoire est née dans les années 1980, après les travaux de Shoemaker [1] et Schultz [2]. Ces deux essais randomisés avaient démontré que le maintien de l'index cardiaque et du transport artériel en oxygène dans des seuils physiologiques chez des patients monitorés par cathéter artériel pulmonaire en peropératoire, permettait une nette diminution de la mortalité (29% à 2,9%) [2] et des complications post-opératoires. Les principales thérapeutiques employées au cours de ces études étaient le remplissage vasculaire, les inotropes, les vasopresseurs et la transfusion. Ce constat a abouti à l'élaboration de protocoles de monitoring peropératoire des patients à risque, reposant sur un algorithme complexe et requérant un monitoring invasif par cathéter artériel pulmonaire, qui étaient difficilement applicables en pratique courante.

Du fait de ces difficultés, plusieurs auteurs se sont attachés à proposer des outils fiables et plus simples d'utilisation pour prédire l'augmentation du débit cardiaque en réponse à un remplissage vasculaire. Dès 1995, Mythen et al. [3] proposèrent l'optimisation du VES par remplissage vasculaire à l'aide du doppler œsophagien. De nouveaux algorithmes ont par la suite vu le jour, basés notamment sur l'utilisation des interactions cardiorespiratoires avec des indices tels que la variation de pression pulsée ou la variation de VES pour guider le remplissage vasculaire en peropératoire. Leur utilisation, avec comme objectif l'optimisation du débit cardiaque, permettait une diminution des complications en période postopératoire, ainsi qu'une diminution de la durée d'hospitalisation [4–6]. En 2002, une première méta-analyse de Shoemaker et al. [7], portant sur 21 essais randomisés contrôlés, a montré une diminution de mortalité de 23% ( $p < 0,05$ ) chez les patients les plus à risque si une stratégie d'optimisation hémodynamique était mise en place avant l'apparition des défaillances d'organes.

Ces différents travaux ont mené à l'écriture de recommandations d'experts françaises par la SFAR en 2012, simplifiées par rapport à la stratégie initialement proposée : « Guidelines for perioperative haemodynamic optimization » [8]. Ces recommandations proposent deux approches possibles pour guider la gestion du remplissage peropératoire chez les patients à « haut risque », avec comme avantage principal de ne

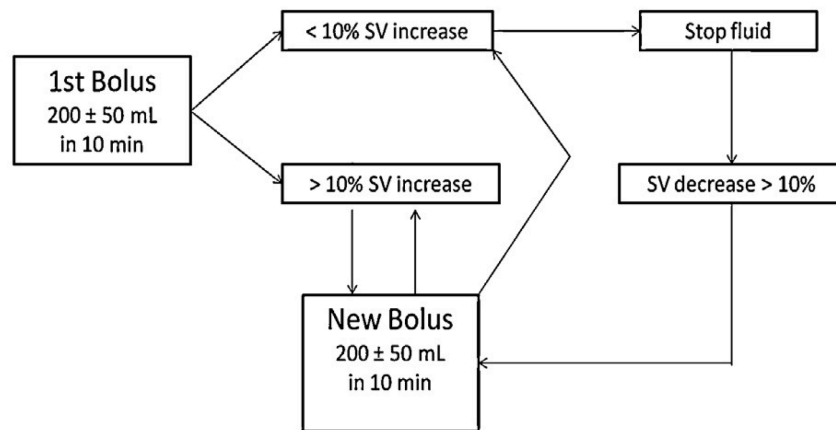
nécessiter qu'un monitoring peu invasif. Elles ont pour objectif l'augmentation du débit cardiaque et partent du principe que l'administration d'un remplissage vasculaire chez un patient avec réserve de précharge aura pour effet une augmentation du retour veineux et donc du VES (*Figure 2*).

*Figure 2 : Représentation de la courbe de Frank-Starling chez un patient sans et avec dysfonction systolique (Monitoring de l'opéré en chirurgie non cardiaque, EMC Anesthésie – Réanimation 2013).*



La première approche repose sur la titration du remplissage (remplissages successifs de  $200 \pm 50$  ml de cristalloïdes) avec monitoring du VES par doppler œsophagien. Les apports liquidiens IV sont poursuivis tant que le VES augmente, puis stoppés en cas de stagnation du VES (*Figure 3*), permettant d'éviter les effets délétères éventuels d'un remplissage excessif [9]. Les limites principales de cette approche sont les situations où il existe un saignement important actif, ou une vasodilatation importante, cas dans lesquels un remplissage vasculaire ne s'accompagnera pas forcément d'une augmentation du retour veineux.

**Figure 3** : Titration du remplissage guidée par le monitoring de la variation du volume d'éjection systolique (Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2013).



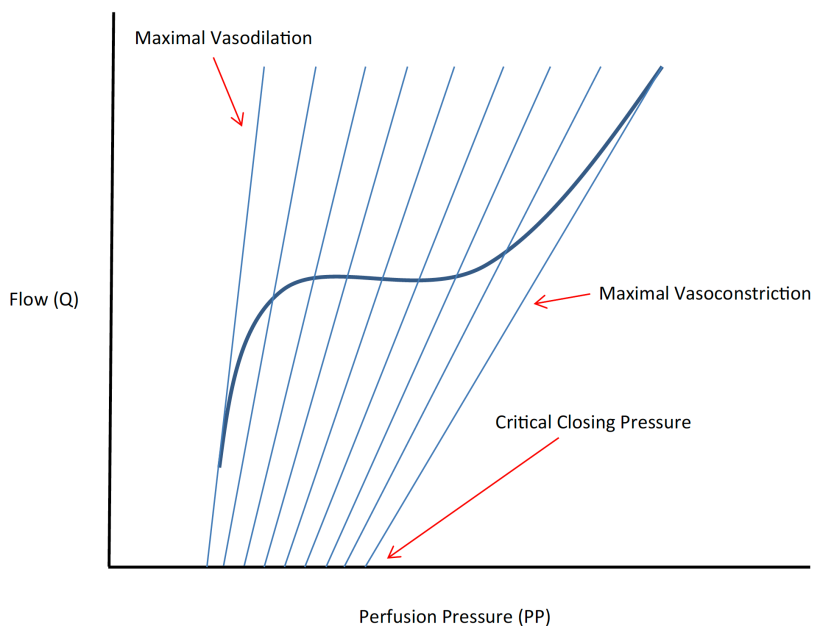
La deuxième approche propose une gestion du remplissage basée sur des indices dynamiques de précharge dépendance, dérivés des interactions cardio-respiratoires, pour prédire l'efficacité du remplissage vasculaire. Le remplissage est poursuivi tant que la variation de VES et la variation de pression pulsée sont dans la zone de précharge dépendance. Ces indices sont malheureusement fréquemment mis en défaut (arythmie ;  $V_t < 7$  ml/kg ;  $FC/FR < 3,6$  ; insuffisance cardiaque gauche ou droite ; HTAP ; thorax ouvert, augmentation de la PIA) [10]. Du fait de ces nombreuses limites, ces indices ne sont exploitables que chez la moitié des patients (53%) au bloc opératoire [11].

La clé de voûte du concept d'optimisation hémodynamique péri-opératoire, tel que décrit dans ces recommandations, est donc la maximalisation du débit cardiaque via l'augmentation du VES ( $DC = VES \times FC$ ). L'optimisation de la pression artérielle ne figure pas dans ces recommandations. Il n'existe pas de corrélation entre augmentation du débit cardiaque et augmentation de pression artérielle moyenne. En effet, la relation entre volume d'éjection systolique et pression artérielle est difficilement prévisible, car dépendante du tonus artériel. Or, il est désormais bien démontré que l'optimisation de la pression artérielle peropératoire est tout aussi importante que l'optimisation du débit cardiaque.

## 2. Lutte contre l'hypotension artérielle peropératoire

La pression artérielle moyenne, élément clé de la perfusion tissulaire, est une constante finement régulée dans des conditions physiologiques. La différence de pression entre les deux extrémités d'un vaisseau est déterminée par le débit et par les résistances à l'écoulement du sang dans ce dernier. La relation liant pression artérielle moyenne (PAM), débit cardiaque (DC), et résistances vasculaires périphériques systémiques (RVS) est représentée par la formule :  $PAM = (DC \times RVS) + PVC$ . Les mécanismes de régulation de la pression artérielle sont multiples. On distingue classiquement les mécanismes de régulation à temps de réponse rapide (système baroréflexe ; système des chémorécepteurs ; vasoconstriction en réponse à une ischémie du tronc cérébral ou une HTIC), et des mécanismes de régulation à temps de réponse intermédiaire (système rénine angiotensine aldostérone ; système de la vasopressine ou ADH ; transfert capillaire de liquides) [12,13]. La finalité du maintien d'une pression artérielle moyenne dans des valeurs physiologiques est d'assurer une pression de perfusion adéquate à l'oxygénation normale des organes et tissus. A l'échelle de la microcirculation, un phénomène d'autorégulation propre à chaque organe est observé qui, pour un intervalle de valeurs de pression artérielle, permet de maintenir un débit régional constant (*Figure 4*) [14]. La valeur seuil inférieure de PAM permettant un maintien des différents débits sanguins régionaux des principaux organes est fixée à 65 mmHg chez l'adulte sain, le rein étant l'organe impacté le plus précocement par une baisse de sa pression de perfusion [14]. Un abaissement important de la PAM au-dessous d'un seuil appelé pression critique de fermeture et estimé aux alentours de 40 mmHg chez l'adulte sain, provoquera un collapsus artériolaire avec arrêt de la circulation régionale [14]. Chez un patient souffrant d'hypertension artérielle chronique, la courbe d'autorégulation des débits sanguins régionaux sera décalée vers la droite. L'objectif de PAM devra donc être plus élevé.

**Figure 4** : Relation théorique entre pression d'amont et débit sanguin régional pour un lit vasculaire donné (Personalizing blood pressure management in septic shock, Kato and Pinsky, Ann. Intensive Care, 2015).



La survenue d'une hypotension artérielle en période opératoire est un évènement fréquent. Les causes de survenue de cette hypotension lors d'une anesthésie générale sont multiples, et peuvent être intriquées. Premièrement, la plupart des drogues anesthésiques utilisées lors de l'induction, hypnotiques ou analgésiques, ont un effet central direct sur la baisse du tonus sympathique, auquel s'ajoute un effet direct sur la vasomotricité [12]. De plus, la plupart des hypnotiques exerce un effet dépresseur sur la fonction baroréflexe, altérant la capacité d'adaptation du système cardiovasculaire [12]. Deuxièmement, la ventilation mécanique retentit sur le système cardio-vasculaire par plusieurs biais : 1) la diminution du gradient de pression trans-diaphragmatique nécessaire au retour veineux, conduisant à une réduction de la précharge du VG et du VD ; 2) la compression des vaisseaux intra-pulmonaires, augmentant l'impédance à l'éjection du VD ; 3) la majoration du phénomène de dépendance interventriculaire et la réduction de la compliance du VG.

L'optimisation de la pression artérielle au bloc opératoire est indispensable, du fait des conséquences potentiellement graves liées à la survenue d'épisodes d'hypotension artérielle. En 2011, Sabaté et al.

démontraient dans une étude prospective multicentrique portant sur 3387 patients, que le fait de présenter un épisode d'hypotension artérielle en peropératoire de chirurgie non cardiaque était un facteur de risque indépendant de présenter une complication neurologique ou cardio-vasculaire en période post-opératoire (OR 3,4 ; IC95% [2,3 – 5,01],  $p < 0,05$ ) [15]. En 2013, Walsh et al. retrouvaient au cours d'une large étude de cohorte, qu'un épisode d'hypotension artérielle peropératoire d'une durée de 1 à 5 minutes à moins de 55 mmHg de PAM suffisait à augmenter le taux d'insuffisance rénale aigüe (OR 1,18 ; IC95% [1,06 – 1,31]) et d'infarctus myocardique (OR 1,30 ; IC95% [1,06 – 1,5]) en post-opératoire [16]. En 2015, une étude rétrospective de Sun et al. suggérait qu'un épisode d'hypotension à moins de 55 mmHg de PAM, de durée supérieure à 10 minutes était un facteur de risque indépendant de développer une insuffisance rénale aigüe dans les 48 heures post-opératoires [17]. Plus récemment, en 2017 puis 2018, Sessler et al. ont montré une association significative entre hypotension artérielle peropératoire et mortalité à 30 jours de la chirurgie [18,19]. Dans une de ces deux études, qui était une analyse secondaire de POISE-2 portant sur 9765 patients, les auteurs ont montré que les patients ayant présenté au moins un épisode d'hypotension important (PAS < 90 mmHg) avaient un risque de mortalité augmenté par rapport à ceux n'ayant pas présenté d'hypotension (OR 2,27 ; IC95% [1,07 – 6,93] ;  $p = 0,004$ ). Dans cette même étude, le risque de mortalité post-opératoire augmentait proportionnellement à la durée de l'hypotension. La cause de l'hypotension ne semble pas influencer sur la survenue de complications, comme le suggère la large étude de cohorte de Maheshwari et al. publiée en 2018 [20]. Dans cette étude, la survenue d'une hypotension artérielle peropératoire, qu'elle ait eu lieu avant ou après l'incision chirurgicale, augmentait significativement le risque d'apparition d'une insuffisance rénale post-opératoire.

Le bénéfice d'une prise en charge individualisée de l'hypotension peropératoire a été démontré récemment par l'étude INPRESS, conduite par Futier et al. [21]. Les auteurs ont comparé de façon prospective et randomisée, une stratégie dite « standard » de prise en charge de l'hypotension artérielle peropératoire de chirurgie abdominale de patients à risque, à une stratégie dite « individualisée ». Dans le groupe standard, les patients bénéficiaient d'un traitement par bolus d'éphédrine dès que la PAS diminuait

de plus de 40% par rapport à la PAS de référence ou si elle diminuait en dessous de 80 mmHg. Dans le groupe individualisé, les patients bénéficiaient d'une administration continue de noradrénaline 10 µg/ml à débit adapté pour maintenir une PAS dans un intervalle de  $\pm 10\%$  par rapport à la valeur de référence. Le critère de jugement principal était un critère composite associant présence d'un SIRS et survenue d'au moins une défaillance d'organe. 147 patients ont été inclus dans le groupe traitement individualisé, et 145 dans le groupe standard. Le résultat principal de cette étude était qu'un traitement individualisé de l'hypotension artérielle péri-opératoire permettait de diminuer la survenue de défaillances d'organes dans les 7 jours suivant la chirurgie, par rapport à un traitement dit « standard » (38,1% vs 51,7% ; RR ajusté 0,73 ; IC95% [0,56 – 0,94] ;  $p = 0,02$ ). Sur le plan des dysfonctions d'organes post-opératoires prises individuellement, les auteurs retrouvaient significativement moins de défaillances rénales (32,7% vs 49% ; RR ajusté 0,70 ; IC95% [0,53 – 0,92] ;  $p = 0,01$ ) et moins de défaillances neurologiques (5,4% vs 15,9% ; RR 0,34 ; IC95% [0,16 – 0,75] ;  $p = 0,007$ ) dans le groupe traitement individualisé. Il est à noter que l'index cardiaque ne différait pas de façon significative entre les deux groupes. Une des limites de cette étude était la présence, parmi les patients inclus, de plus de 80% d'hypertendus chroniques, ce qui a pu majorer l'écart entre les deux groupes.

Schématiquement, le traitement d'une hypotension artérielle péri-opératoire peut se réaliser de deux façons :

- En agissant sur le débit cardiaque : l'administration d'un remplissage vasculaire chez un patient précharge-dépendant aura pour conséquence une augmentation du débit cardiaque dont la résultante sera, en considérant les résistances vasculaires périphériques constantes, une augmentation de pression artérielle moyenne. Face à une hypotension, le remplissage vasculaire est un traitement fréquemment utilisé en première ligne par le clinicien [22]. Cependant, même chez un patient précharge-dépendant, l'administration d'un remplissage vasculaire n'entraîne une augmentation de PAM que dans moins de la moitié des cas [23].

- En agissant sur les résistances vasculaires périphériques : l'administration d'un traitement vasopresseur aura pour effet l'augmentation des résistances vasculaires périphériques qui entraînera, à débit cardiaque constant, une augmentation de la pression artérielle moyenne.

Plusieurs traitements vasopresseurs sont à la disposition du clinicien. L'éphédrine est une molécule de synthèse sympathomimétique agissant directement sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergiques et indirectement en augmentant la libération de noradrénaline endogène par les terminaisons nerveuses sympathiques. La phényléphrine est un puissant vasoconstricteur de synthèse agissant par stimulation quasi-exclusive des récepteurs alpha-1 adrénergiques. Cette vasoconstriction artérielle s'accompagne d'une vasoconstriction veineuse. Elle entraîne une augmentation de la pression artérielle ainsi qu'une bradycardie réflexe. La puissante vasoconstriction artérielle est responsable d'une augmentation de la post-charge pouvant être à l'origine d'une diminution du débit cardiaque notamment chez l'insuffisant cardiaque, c'est un exemple de « découplage ventriculo-artériel ». La noradrénaline est une catécholamine d'origine naturelle exerçant une action agoniste forte sur les récepteurs alpha-1 adrénergiques ainsi que plus modérée sur les récepteurs bêta-1 adrénergiques.

Toute la difficulté du traitement d'une hypotension artérielle péri-opératoire repose sur l'absence d'indice fiable capable d'orienter le clinicien sur le traitement le plus approprié. Si proposer un remplissage vasculaire chez un patient précharge dépendant est légitime, il ne s'avère pas toujours efficace. En effet, il se peut qu'il aboutisse à une augmentation de débit cardiaque sans pour autant que s'ensuive une augmentation de pression artérielle, cette augmentation de pression dépendant également du tonus vasomoteur artériel. Or il n'existe aucun moyen d'évaluation fiable de ce tonus vasomoteur.

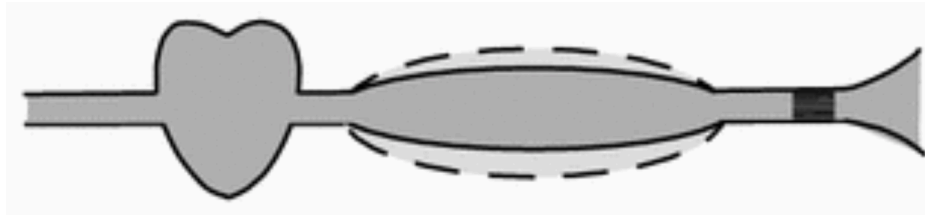


### 3. Intérêt de l'élastance artérielle dynamique ( $E_{a_{dyn}}$ ) pour prédire l'augmentation de pression artérielle induite par un remplissage vasculaire

Les résistances vasculaires systémiques (RVS) sont le paramètre le plus utilisé en pratique courante pour l'évaluation du tonus vasomoteur artériel. Or la valeur des RVS représente l'opposition à un débit moyen et constant, se retrouvant principalement sur le versant microcirculatoire du système cardiovasculaire (artériolaire), versant où sont mis en jeu des mécanismes compensatoires de contrôle vasomoteur de façon à maintenir la pression de perfusion dans un intervalle physiologique. Cependant, du fait du caractère oscillatoire de la pression artérielle et du débit cardiaque, présents sur le versant macrocirculatoire, ainsi que des propriétés élastiques et résistives du système artériel, cette approximation ne fournit pas une caractérisation complète de l'ensemble du système cardio-vasculaire. Ces limites ont mené à de nouvelles modélisations du système cardio-vasculaire.

L'association des propriétés élastiques et résistives du système artériel permet l'amortissement des différences de pressions systolique et diastolique, et également la transformation d'un débit discontinu en un débit continu. Pendant la systole, le sang éjecté par le VG distend l'aorte et les gros troncs artériels. En diastole, après fermeture de la valve aortique, les parois élastiques artérielles reviennent à leur position initiale, restituant le volume de sang emmagasiné et participant ainsi au maintien de la pression artérielle diastolique. Cette fonction d'amortissement permet de transformer un débit très pulsé dans les gros troncs artériels, en un débit beaucoup plus continu en périphérie. Cette transformation d'un débit discontinu en un débit continu est appelée effet « Windkessel » (*Figure 5*).

Figure 5 : effet Windkessel artériel (Westerhof, *Medical & Biological Engineering & Computing*, 2009).



De plus, la performance circulatoire artérielle globale résulte d'une interaction permanente entre la pompe cardiaque et le réseau vasculaire d'aval. Ces deux composants opèrent de manière simultanée de telle sorte que leur interaction détermine un volume d'éjection systolique et une pression d'éjection : c'est la notion de couplage. Sunagawa et al. [24], se basant sur l'effet Windkessel, ont développé un modèle de couplage ventriculo-artériel assimilant le ventricule gauche et l'arbre vasculaire artériel à deux chambres élastiques. L'élastance étant le rapport entre une variation de pression et une variation de volume, Sunagawa et al. ont défini l'élastance télé-systolique ventriculaire gauche ainsi que l'élastance artérielle effective :

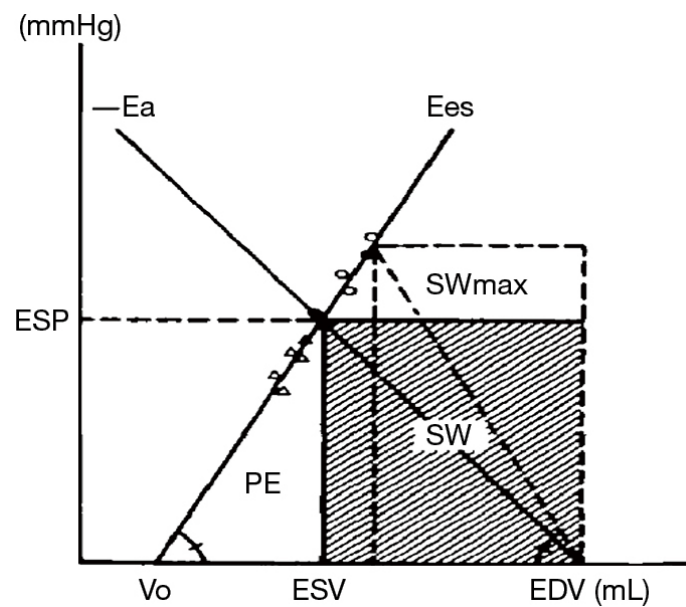
- La droite d'élastance ventriculaire est donnée par cette formule (*Pes* : pression télé-systolique VG ; *Ees* : élastance télé-systolique VG ; *Ves* : volume télé-systolique VG ; *Ved* : volume télé-diastolique ; *V°* : volume mort ; *SV* : VES) :  $Pes = Ees \cdot (Ves - V^\circ) = Ees \cdot (Ved - V^\circ - SV)$
- La courbe d'élastance artérielle effective, ou statique, peut être calculée de la façon suivante (*Pes* : pression télé-systolique artérielle ; *Paval* : pression d'aval ; *SV* : volume d'éjection systolique) :

$$Ea = \frac{Pes - Paval}{SV}$$

- Sur le versant systémique de la circulation, la pression d'aval, qui correspond à la pression veineuse, peut être négligée. Ce faisant, on obtient donc l'équation suivante :  $Pes = Ea \cdot SV$

La performance du système ventriculo-artériel peut ainsi être décrite par les deux droites d'élastance établies à partir des équations précédentes. Le point de fonctionnement, appelé point de couplage, correspond à l'intersection de ces deux droites qui fixe le volume d'éjection systolique pour une pression d'éjection systolique donnée (Figure 6).

*Figure 6 : Couplage ventriculo-artériel (Cholley, Journal of Thoracic Disease, 2016).*



En se basant sur le modèle de Windkessel et sur le concept de couplage ventriculo-artériel développé par Sunagawa, la capacité d'une artère à accroître sa pression en réponse à une augmentation du débit régnant en son sein est liée à sa « rigidité » et est fonction de la droite volume-pression artérielle ou élastance artérielle. L'acquisition de cette droite pourrait donc théoriquement permettre de prédire une augmentation de pression en réponse à un remplissage vasculaire. Cependant, son application en pratique courante se heurte à la difficulté d'obtenir les droites pression-volume nécessaires à la détermination de l'élastance artérielle effective. Leur obtention nécessiterait, en effet, de faire varier le volume d'éjection systolique en mesurant en simultanée la pression régnant dans l'aorte initiale, de façon à obtenir plusieurs points d'une droite d'élastance artérielle effective, et de recommencer de façon itérative après toute modification thérapeutique influant sur le système cardio-vasculaire.

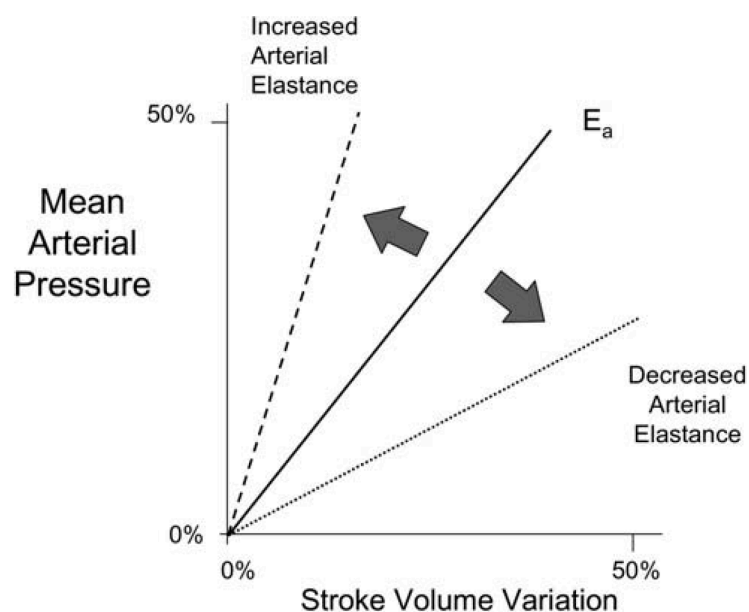
Plus récemment, Pinsky a proposé l'évaluation du tonus artériel non plus de façon statique, mais de façon dynamique, à l'aide des variations induites par la ventilation mécanique de pression pulsée (VPP) et de volume d'éjection systolique (VVE), obtenues par pression sanglante, pléthysmographie de doigt, ou doppler œsophagien. Il a émis l'hypothèse que l'évaluation en temps réel du tonus artériel par l'élastance artérielle dynamique ( $Ea_{dyn}$ ) pourrait prédire une augmentation de pression artérielle en réponse à un remplissage vasculaire [25,26]. D'après Pinsky, une augmentation de l'élastance artérielle dynamique (ou « rigidité » artérielle ou tonus vasomoteur artériel) provoquera une augmentation de la pression artérielle en considérant le VES fixe (*Figure 7*). Si l'on se fie à cette même figure (*Figure 7*), plus l' $Ea_{dyn}$  sera élevée, plus une augmentation de VES engendrera une augmentation de pression artérielle importante. Il définit par ailleurs un couplage ventriculo-artériel optimal, c'est à dire un couplage permettant une restitution optimale de l'énergie ventriculaire vers le système artériel, par une valeur d' $Ea_{dyn}$  aux alentours de 1. Lors du fonctionnement habituel du système cardio-vasculaire, l' $Ea_{dyn}$  serait d'environ 0,5. Toute variation de plus de 20% de l' $Ea_{dyn}$  traduirait une variation de tonus vasomoteur artériel [25].

*Calcul de l'élastance artérielle dynamique, d'après Pinsky :*

$$Ea(dyn) = \frac{VPP (\%)}{VVE (\%)}$$

$$VPP = 100 \times \frac{PPmax - PPmin}{PPmoy} \quad ; \quad VVE = 100 \times \frac{VESmax - VESmin}{VESmoy}$$

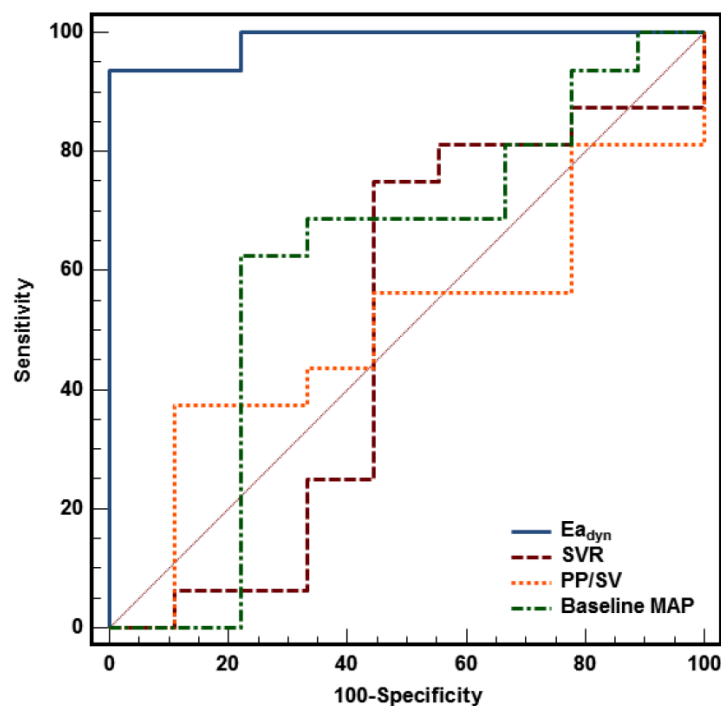
*Figure 7 : Effets des variations de tonus vasomoteur sur la relation entre pression artérielle et volume d'éjection systolique (Pinsky, Protocolized Cardiovascular Management Based on Ventricular-arterial Coupling, 2005).*



Monge Garcia et al. ont, dans une étude publiée en 2011, évalué pour la première fois la capacité de l' $E_{a_{dyn}}$  à prédire une augmentation de pression artérielle en réponse à un remplissage vasculaire chez les patients précharge-dépendants [27]. Ont été inclus dans cette étude 25 patients de réanimation en insuffisance circulatoire aigüe (tachycardie, oligo-anurie, marbrures, temps de recoloration cutanée allongé) associée à une hypotension ( $PAM \leq 65$  mmHg,  $PAS \leq 90$  mmHg ou chute de PAS de plus de 40 mmHg par rapport à la valeur de base), et précharge-dépendants ( $VVE \geq 10\%$ ). Ces patients étaient monitorés par FloTrac® (Edwards Lifescience LCC, Irvine, CA, USA), permettant le recueil des valeurs de VPP et de VVE par pléthysmographie de doigt. L'épreuve de remplissage vasculaire consistait en la perfusion 500 ml de colloïdes sur une durée de 30 minutes (Voluven® 6%, Fresenius Kabi, Bad Hombourg, Allemagne). Dans cette étude, 16 patients étaient répondeurs au remplissage (augmentation de plus de 15% de la PAM et du VES). Avant l'épreuve de remplissage, l' $E_{a_{dyn}}$  des patients répondeurs était significativement différente de celle des patients non répondeurs ( $1,34 \pm 0,45$  vs  $0,75 \pm 0,12$  ;  $p < 0,0001$ ). Dans cette même étude, les

auteurs montraient également qu'une valeur d' $Ea_{dyn}$  pré-remplissage  $> 0,98$  prédisait une augmentation de plus de 15% de PAM avec une sensibilité de 93,75% (IC95% [55,5% – 99,7%]), une spécificité de 100% (IC95% [66,4% – 100%]), une valeur prédictive négative de 90% (IC95% [55,5% – 99,7%]) et une valeur prédictive positive de 100% (IC95% [78,2% - 100%]). L'aire sous la courbe ROC de l' $Ea_{dyn}$  en tant que test prédictif d'une réponse en pression artérielle à un remplissage vasculaire était de  $0,986 \pm 0,02$  (IC95% [0,84 – 1]) (Figure 8).

Figure 8 : Courbe ROC ; Monge Garcia et al., Critical Care 2011.



**Figure 4 Comparison of receiver operating characteristics curves regarding the ability of studied arterial tone parameters to discriminate MAP responder patients (MAP increase  $\geq 15\%$ ) and MAP nonresponder patients after volume expansion.** Dynamic arterial elastance ( $Ea_{dyn}$ ),  $0,986 \pm 0,02$ ; systemic vascular resistance (SVR),  $0,503 \pm 0,12$ ; baseline mean arterial pressure,  $0,604 \pm 0,12$ ; ratio of pulse pressure to stroke volume (PP/SV),  $0,50 \pm 0,12$ . All values are means  $\pm$  SD.

L'une des principales limites de cette étude, relevée par Giraud et al. [28] la même année, était l'utilisation d'un même appareil basé sur l'analyse pléthysmographique de l'onde de pouls (FloTrac®) pour l'obtention

à la fois de la VVE et de la VPP, ce qui expose à des valeurs d' $Ea_{dyn}$  potentiellement erronées en raison d'un couplage mathématique de ces deux paramètres lorsqu'ils sont issus d'une même source.

Par la suite, plusieurs études sont parues, s'affranchissant de ce biais par l'utilisation de sources différentes pour l'obtention des valeurs de VPP et de VVE [23,29–32]. Les résultats de ces dernières études étaient divergents, amenant un doute sur la capacité de l' $Ea_{dyn}$  à prédire une augmentation de PAM suite à un remplissage vasculaire.

L'utilisation de l' $Ea_{dyn}$  comme aide au sevrage en noradrénaline chez des patients de réanimation a montré des résultats plus encourageants [33,34].

## OBJECTIF DU TRAVAIL DE THÈSE

Comme énoncé dans le paragraphe précédent, la fiabilité de l'élastance artérielle dynamique dans la prédiction d'une variation de pression artérielle moyenne en réponse à un remplissage est remise en question par certains travaux récents. De plus, les variations de l' $E_{a_{dyn}}$  induites par l'injection d'un vasopresseur type phényléphrine au bloc opératoire n'ont pas été étudiées.

L'hypothèse de cette étude était que l'élastance artérielle dynamique permettrait de prédire l'efficacité d'un remplissage vasculaire ou de l'administration de vasopresseurs pour corriger une hypotension artérielle peropératoire.

Les objectifs de cette étude étaient 1) de décrire les variations d'élastance artérielle dynamique induites par le remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs, 2) de décrire la relation entre l'élastance artérielle dynamique de base\* et la variation de pression artérielle moyenne induite par un remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs et 3) d'évaluer la capacité de l'élastance artérielle dynamique de base\* à prédire une augmentation de pression artérielle moyenne en réponse à un remplissage vasculaire et à l'administration de vasopresseurs au bloc opératoire.

\* élastance artérielle dynamique avant remplissage vasculaire ou administration de vasopresseurs.





# Ability of dynamic arterial elastance to predict the efficacy of fluid and vasopressors to treat intraoperative hypotension

Hugues de Courson MD\*, Philippe Boyer MD\*, Romain Grobost MD\*\*,  
Romain Lanchon MD\*, Musa Sesay MD\*, Karine Nouette-Gaulain † MD, PhD,  
Emmanuel Futier MD, PhD††, Matthieu Biais MD, PhD†††

\* Staff Anaesthesiologist

Bordeaux University Hospital, Department of Anaesthesiology and Critical Care Pellegrin, F-33000 Bordeaux, France

\*\* Staff Anaesthesiologist

Clermont-Ferrand University Hospital, Department of Anaesthesiology and Critical Care, F-63003, Clermont-Ferrand cedex 1, France

† Professor

Bordeaux University Hospital, Department of Anaesthesiology and Critical Care Pellegrin, F-33000 Bordeaux, France

INSERM, U12-11, Laboratoire de Maladies Rares: Génétique et Métabolisme (MRGM), France  
University of Bordeaux, France

†† Professor

Clermont-Ferrand University Hospital, Department of Anaesthesiology and Critical Care, F-63003, Clermont-Ferrand cedex 1, France

University of Clermont-Ferrand, F-63000, Équipe R2D2 EA-7281/Faculté de Médecine/Université d'Auvergne

††† Professor

Bordeaux University Hospital, Department of Anaesthesiology and Critical Care Pellegrin, F-33000 Bordeaux, France

INSERM, U1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France  
University of Bordeaux, France

## Corresponding Author

Matthieu Biais

Department of Anaesthesiology and Critical Care Pellegrin, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux  
F-33076 Bordeaux Cedex, France

Tel: +33(0)5 57 82 10 19 Fax: +33(0)5 56 79 61 19

Email: [matthieu.biais@chu-bordeaux.fr](mailto:matthieu.biais@chu-bordeaux.fr)

**Abbreviated Title (Running Head):** Dynamic arterial elastance in hypotensive patients

**Summary Statement:** In this bicentre and prospective study including hypotensive operating room patients, we observed that dynamic arterial elastance, defined as the ratio between pulse pressure variations and stroke volume variations was not able to predict an increase in mean arterial pressure following volume expansion or neosynephrine with good accuracy.

**Funding Statement:**

Support was provided solely from institutional and departmental sources.

**Conflicts of Interest:**

Matthieu Biais received honoraria from Edwards Lifesciences and Pulsion Medical System as a lecturer.

Emmanuel Futier received honoraria from Dräger and GE Healthcare for lecturers.

Other authors have no conflict of interest

## **ABSTRACT: 248 Words**

**Background:** Perioperative hypotension could lead to worse patient outcome. The two principal strategies to correct perioperative hypotension are vasopressor infusion and volume expansion. We hypothesized that dynamic arterial elastance (defined as the ratio between pulse pressure variations and stroke volume variations), could predict the efficacy of fluid and vasopressors to treat intraoperative hypotension (mean arterial pressure below 65 mmHg).

**Methods:** We included 56 hypotensive and mechanically ventilated patients in the operating room. Each patient had volume expansion and neosynephrine infusion. Stroke volume and stroke volume variations were obtained using esophageal doppler and pulse pressure variations were measured through the arterial line. Pressure response to volume expansion was defined as an increase in mean arterial pressure  $\geq 10\%$ .

**Results:** Volume expansion induced a decrease in dynamic arterial elastance in 68% of patients. Baseline dynamic arterial elastance was poorly correlated to the mean arterial pressure increase associated with volume expansion ( $r^2=0.11$ ;  $p=0.01$ ). Dynamic arterial elastance value before volume expansion  $>0.65$  predicted a mean arterial pressure increase  $\geq 10\%$  with a sensitivity of 76% (95%CI=53-92%), a specificity of 60% (95%CI=42-76%). The area under receiver operating characteristics curve generated for baseline dynamic arterial elastance was 0.71 (95%CI=0.57 to 0.84). Neosynephrine infusion induced a decrease in dynamic arterial elastance in 89% of patients. Dynamic arterial elastance value before neosynephrine infusion  $\leq 0.78$  predicted a mean arterial pressure increase  $\geq 10\%$  with 76% (95%CI=62-87%) sensitivity and 67% (95%CI=22-96%) specificity.

**Conclusions:** Dynamic arterial elastance was not able to predict the efficacy of fluid and vasopressors to treat intraoperative hypotension in surgery patients under general anesthesia.

## Introduction

Many recent studies have underlined the point that perioperative hypotension could lead to worse patient outcome mainly because of myocardial injury, cerebrovascular disease and acute kidney injury.<sup>1-5</sup> Therefore, understanding the origins of perioperative hypotension and its prevention are essential to proposing a judicious treatment modality.<sup>6</sup> Basically, the two principal strategies to correct perioperative hypotension are vasopressor infusion and/or volume expansion. During the last decade, many studies tested different indices and their abilities to predict an increase in stroke volume following fluid administration and/or vasopressor infusion.<sup>7-9</sup> Additionally, the prediction of an increase in arterial pressure following volume expansion has been widely studied.

Dynamic arterial elastance (E<sub>dyn</sub>) is the ratio between respiratory induced changes in arterial pulse pressure and respiratory induced changes in stroke volume during a single respiratory cycle and has been proposed to reflect arterial elastance.<sup>10</sup> Several studies investigated the ability of E<sub>dyn</sub> to predict an increase in arterial pressure following volume expansion in the intensive care and the operating room with discordant results.<sup>11-16</sup> Other studies, evaluated the evolution of E<sub>dyn</sub> as an indicator of decrease in arterial pressure following a reduction of norepinephrine dosage in septic shock patients.<sup>17-19</sup> Schematically, high E<sub>dyn</sub> values would indicate volume expansion and low E<sub>dyn</sub> values would indicate vasopressors. However, an experimental study showed that vasopressors still induce a decrease in E<sub>dyn</sub>.<sup>20</sup> Therefore, we aimed to clarify the potential clinical value of E<sub>dyn</sub> in patients developing intraoperative hypotension and treated with vasopressors and/or fluids.

The objectives of this bicentre study was to i) describe E<sub>dyn</sub> variations induced by volume expansion and vasopressor infusion, ii) describe the relationship between baseline E<sub>dyn</sub> and the increase in arterial pressure induced by volume expansion and vasopressor infusion and iii) to test the ability of baseline E<sub>dyn</sub> to predict an increase in arterial pressure following volume expansion and vasopressor infusion in hypotensive operating room patients.

## **Material and Methods**

### *Patients*

This prospective, bicentre study was approved by the Institutional Review Board (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre Mer III, Bordeaux, France N°DC2016/125) and was registered at French National Commission for Data Protection and Liberties (CNIL N°1980317).

Fifty-six nonconsecutive patients were included after oral informed consent (Written informed consent was waived by the Institutional Review Board). Inclusion criteria were patients scheduled for neurosurgery or elective abdominal surgery, older than 18 years, equipped with radial arterial catheter and esophageal doppler for cardiac output monitoring. Non-inclusion criteria were preoperative lung disease, intracranial hypertension, left ventricular ejection fraction below 50%, arrhythmia, suspected right ventricular dysfunction, extremes body weight (BMI>40 or <15 kg/m<sup>2</sup>).

### *Perioperative Management*

Standard monitoring included non-invasive blood pressure, heart rate, peripheral oxygen saturation and continuous electrocardiography. After preoxygenation, anesthesia was induced using propofol and remifentanil or sufentanil. Propofol or sevoflurane and remifentanil or sufentanil were used for maintenance of anesthesia. Following tracheal intubation, patient's lungs were ventilated with a mixture of air/oxygen using volume-control mode. Tidal volume was set between 6 to 8 ml.kg<sup>-1</sup> of ideal body weight and positive end-expiratory pressure was set between 6 and 10 cmH<sub>2</sub>O (Primus, Dräger, Lubeck, Germany or Avance, General Electric Healthcare, Helsinki, Finland). Peripheral oxygen saturation was maintained above 96% and the respiratory rate was adjusted to maintain end-tidal carbon dioxide concentration between 30 and 35 mmHg. The inspiratory to expiratory ratio was set to 1/2.

### *Hemodynamic Monitoring*

All patients were equipped with a radial arterial catheter inserted just after the induction of anesthesia (Vygon, Ecoen, France). The catheter was connected to a bedside monitor (Spacelabs Healthcare Company Headquarters, Issaquah, WA, USA or IntelliVue MP70, Philips Healthcare, Andover, MA, USA) for mean

arterial pressure (MAP) and pulse pressure variations monitoring. Stroke volume and stroke volume variations were assessed using esophageal doppler (CardioQ ODM+, Deltex Medical, Gamida, Eaubonne France). After tracheal intubation, the probe was inserted into the esophagus via the nasal route and the good quality of the signal was confirmed as previously described.<sup>14</sup> Pulse pressure variations was derived from the bedside monitor by manual calculation and stroke volume variations was assessed by esophageal doppler.<sup>21,22</sup> Pulse pressure variations and stroke volume variations measurements were performed simultaneously. Eadyn was calculated as the ratio between pulse pressure variations and stroke volume variations.

### *Study design*

Measurements were performed in the operating room, between the end of induction of anesthesia and the end of surgery. Each patient received volume expansion before neosynephrine infusion. If several volume expansions or neosynephrine infusions were done in one patient, only the first volume expansion or first neosynephrine infusion was recorded.

Volume expansion was performed if  $MAP \leq 65$  mmHg and stroke volume variations  $> 10\%$  and neosynephrine was infused if  $MAP \leq 65$  mmHg regardless of the stroke volume variations value, on the discretion of the physician in charge.

Volume expansion was done with 250 mL 0.9% saline over 10 minutes. One set of measurement was performed immediately before volume expansion and the second set was done 2-3 minutes after the end of fluid administration.

Vasopressors infusion consisted of a fixed dose of 50 mcg of neosynephrine. One set of measurements was performed immediately before vasopressor infusion and second set was performed 2 to 3 minutes after the infusion when MAP was stabilized (MAP variation below 5% during 1 minute).

### *Statistical analysis*

Data are expressed as median [percentile, 25-75] or mean  $\pm$  SD where appropriate. Normality of the distribution was tested using d'Agostino-Pearson test. Pressure response to volume expansion was defined

as an increase in MAP  $\geq 10\%$ .<sup>14,15</sup> The effects of neosynephrine and volume expansion on hemodynamic parameters were analyzed using Wilcoxon rank sum test. Mann–Whitney test was used to compare hemodynamic variables before fluid challenge or neosynephrine infusion in pressure non-responder and responder patients. The relationship between Eadyn and changes in MAP induced by volume expansion was tested using Spearman rank test.

The receiver operating characteristics (ROC) curves were generated for Eadyn and MAP to test their abilities to predict pressure response to volume expansion and neosynephrine infusion. Area under the receiver operating characteristics curves were compared using de Long test.<sup>23</sup> Best threshold values were identified using the Youden Index (specificity + sensitivity – 1). The grey zone was determined as follow : the low cut-off value was defined to exclude positive fluid challenge in 90% of patients whereas the high cut-off value was defined to predict positive fluid challenge in 90% of cases.<sup>24,25</sup> A diagnostic test is considered to have good accuracy when its area under the ROC curve is  $\geq 0.75$ .<sup>26</sup> Fifty six patients were needed to demonstrate the ability of Eadyn to predict pressure responsiveness with good accuracy, i.e area under the ROC curve  $\geq 0.75$  (Type I error of 5% and type II error of 20%).

Statistical analysis was performed using Medcalc (software 11.6; Mariakerke, Belgium) and NCSS 8 (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).



## Results

### *Patients' characteristics*

Fifty-six patients were included. Patients' characteristics are shown in Table 1. Hemodynamic variables are shown in Table 2. Each patient received volume expansion before neosynephrine infusion.

### *Effects of volume expansion*

Volume expansion induced a significant increase in mean arterial pressure, stroke volume and a significant decrease in heart rate, pulse pressure variations, stroke volume variations and Eadyn (Table 2 and Figure 1A). After volume expansion, Eadyn decreased in 38 patients (68%), remained unchanged in 2 patients (4%) and increased in 16 patients (29%). Twenty-one patients were pressure responders to volume expansion. Prior to volume expansion, Eadyn was higher and MAP lower in responders than in non-responders (Table 3).

### *Effects of neosynephrine infusion*

Neosynephrine infusion induced a decrease in heart rate, stroke volume, pulse pressure variations, stroke volume variations and Eadyn (Figure 1B) and an increase in MAP (Table 2). Before neosynephrine infusion, Eadyn was similar in pressure responders (0.66 [0.45-0.78]) and in non-responders (0.79 [0.63-1.10]);  $p=0.09$ . After neosynephrine infusion, 50 patients (89%) exhibited a decrease in Eadyn, whereas Eadyn remained unchanged in 3 patients (5%) and slightly increased in 3 other patients (5%).

### *Relationship between Eadyn and MAP*

We observed a weak correlation between baseline Eadyn and the increase in MAP induced by volume expansion ( $r^2=0.11$ ;  $p=0.01$ ) and no correlation between baseline Eadyn and neosynephrine-induced increase in MAP ( $p=0.76$ ), Figure 2A and Figure 2B.

### *Prediction of pressure response to volume expansion and neosynephrine infusion*

Eadyn values before volume expansion and neosynephrine infusion in pressure responders and pressure non-responders are shown in Supplemental Digital Content 1 and 2.

Regarding volume expansion, the baseline Eadyn value  $> 0.65$  predicted an increase  $\geq 10\%$  in MAP with a sensitivity of 76% (95% confidence Interval=53-92%) and a specificity of 60% (95% confidence Interval=42-76%) (Fig. 3). The baseline MAP value  $\leq 57$  mmHg predicted an increase  $\geq 10\%$  in MAP with a sensitivity of 71% (95% confidence Interval=48-89%) and a specificity of 74% (95% confidence Interval=57-88%). Grey zones ranged from 0.59 from 0.98 for Eadyn (included 52% of patients) and from 52 to 64 mmHg for MAP (including 77% of patients). The area under the ROC curve generated for baseline Eadyn (0.71, 95% Confidence Interval=0.57 to 0.84) was similar to the one generated for baseline MAP (0.72, 95% confidence Interval=0.57-0.87),  $p=0.89$  (Figure 3A).

Concerning neosynephrine infusion, baseline Eadyn value  $\leq 0.78$  predicted an increase  $\geq 10\%$  in MAP with a sensitivity of 76% (95% confidence Interval=62-87%) and a specificity of 67% (95% confidence Interval=22-96%) (Figure 3B). Baseline MAP value  $\leq 62$  mmHg predicted an increase  $\geq 10\%$  in MAP with a sensitivity of 66% (95% confidence Interval=51-79%) and a specificity of 67% (95% confidence Interval=22-96%). Grey zones ranged from 0.48 from 0.86 for Eadyn (included 63% of patients) and from 55 to 64 mmHg for MAP (including 66% of patients). The area under the ROC curve generated for baseline Eadyn (0.71, 95% Confidence Interval=0.48 to 0.95) was similar to the one generated for baseline MAP (0.60, 95% confidence Interval=0.41-0.79),  $p=0.39$  (Figure 3B).

## Discussion

This bicentre study suggests that in hypotensive patients (i) both volume expansion and vasopressor infusion induced a decrease in Eadyn and that (ii) baseline Eadyn was not able to predict an increase in MAP following volume expansion or vasopressor infusion with good accuracy.

Many studies highlighted that perioperative hypotension is associated with worse patients outcome.<sup>1-5</sup> Postoperative complications increase when hypotension occurs during only few minutes and whatever the time of general anesthesia (before and after skin incision).<sup>5,27</sup> These data suggest a rapid and effective treatment of hypotension. Unfortunately, the present study suggested that Eadyn cannot help physician to choose appropriate and effective treatment in hypotensive patients during general anesthesia.

Several studies investigated the clinical potential of Eadyn during volume expansion or vasopressor infusion. Briefly, the ability of Eadyn to predict an increase in mean arterial pressure following volume expansion in hypotension and preload responsive patients has been studied with discordant results.<sup>11-16</sup> Methodological issue, the source of stroke volume variations and pulse pressure variations signals, type of patients and the concept of Eadyn have been challenged.<sup>28</sup> Other studies, evaluating the potential of Eadyn to predict a decrease in mean arterial pressure during the weaning of vasopressors in patients treated by norepinephrine showed more encouraging and homogenous results.<sup>17-19</sup> In the present study, volume expansion induced a significant decrease in Eadyn in the overall study population, but in a very heterogeneous way. Inter-individual variability of Eadyn following volume expansion was high. Furthermore, we did not find any relationship between Eadyn and MAP (baseline and/or variations) and ability of Eadyn to predict pressure responsiveness after volume expansion was poor. We observed a large overlap between pressure responders and non-responders for high values of Eadyn whereas low values of Eadyn were informative (increase in MAP after volume expansion). Normal or high Eadyn values were uninterpretable.

To ensure the validity of our results, we included hypotensive and fluid responsive patients for the volume expansion group, to obtain stroke volume variations and pulse pressure variations from two different signals (radial artery and esophageal doppler to avoid mathematical coupling). We also performed the study at two centers in order to strength external validity.

Using Eadyn as a physiological marker of arterial tone during vasopressors utilization is plausible. Vasopressors infusion induces a systematic effect on arterial load which could be assessed by Eadyn. We observed a significant decrease in Eadyn following neosynephrine infusion in 89% of patients. Nevertheless, the ability of Eadyn to predict the neosynephrine-induced increase in MAP was poor and we found no relationship between Eadyn and MAP (baseline and/or variations). Our experience suggests that Eadyn is a potential sensitive marker of a change in arterial tone, but its clinical utility remains low.

The concept of Eadyn may be challenging for several reasons. First, we agree that many physicians indicate fluid administration because of hypotension in septic ICU patients.<sup>29</sup> However, physiologically, we give fluid to increase flow and we give vasopressors to increase blood pressure. Sometimes, by increasing flow, we happen to increase pressure. Second, it is well established that increasing flow is not always associated with a rise in pressure. The shear stress on vessel walls, which increases with flow, induces vasodilation, so that pressure may not increase. This is a well-known effect often observed when increasing flow with inotropes. So, one may wonder why a marker of arterial compliance would predict an increase in pressure when giving fluid. Indeed, even if arteries are stiff (high pulse pressure variations / stroke volume variations ratio), if by increasing flow and shear stress we induce vasodilation, then blood pressure should not increase. In other words, assuming Eadyn is a marker of arterial tone, the fact that it may be useful to predict pressure response to a fluid load is questionable.

Our study has several limitations. First, we did not randomize the order of volume expansion and neosynephrine infusion (all patients received volume expansion before vasopressor infusion) and we only recorded the first volume expansion and the first vasopressor infusion done in every patients. Second, according to local practices, we choose neosynephrine and not norepinephrine despite recent data suggesting the possible superiority of norepinephrine over neosynephrine in patients under general anesthesia in the operating room.<sup>30-32</sup>

To conclude, in this bicentre and prospective study including hypotensive operating room patients, we observed that both volume expansion and neosynephrine infusion induced a decrease in Eadyn and that Eadyn was not able to predict an increase in MAP following volume expansion or neosynephrine with good accuracy.

## **Authors' Contribution**

- 1) Matthieu Biais and Emmanuel Futier conceptualized the study, performed statistical analysis, analysed and interpreted data. Romain Grobost, Hugues de Courson, Romain Lanchon and Philippe Boyer recruited patients.
- 2) Matthieu Biais wrote the entire manuscript, Emmanuel Futier, Hugues de Courson, Musa Sesay and Karine Nouette-Gaulain helped in revising it.
- 3) Matthieu Biais, Romain Grobost, Philippe Boyer, Hugues de Courson, Romain Lanchon Musa Sesay, Emmanuel Futier and Karine Nouette-Gaulain approved the final version of the manuscript.

**Table 1. Main characteristics of patients (n=56)**

Characteristics	Overall N=56	Bordeaux N=43	Clermont N=13
Age (years)	57 ± 13	54 ± 14	60 ± 11
Sex, M/F (n)	21 / 35	16 / 27	5 / 8
Height (cm)	168 ± 9	169 ± 9	169 ± 11
Weight (kg)	72 ± 15	73 ± 15	67 ± 16
Ideal Body Weight (kg)	62 ± 10	62 ± 9	63 ± 11
Tidal Volume (ml)	455 ± 66	441 ± 55	500 ± 79
Tidal volume (ml.kg <sup>-1</sup> of ideal body weight )	7.4 ± 0.8	7.2 ± 0.7	8.0 ± 0.7
Respiratory rate (cycles/min)	13 ± 1	13 ± 1	12 ± 1
Positive End Expiratory Pressure (cmH <sub>2</sub> O)	5 [5-6]	5 [5-6]	6 [5-8]
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> (%)	45 [40-50]	45 [40-50]	45 [40-45]
Driving Pressure (cmH <sub>2</sub> O)	11 ± 3	11 ± 3	8 ± 2
ASA status I / II / III	7 / 16 / 33	5 / 9 / 29	2 / 7 / 4
Surgery (n)			
Neurosurgery	43	43	0
Abdominal Surgery	13	0	13
Co-morbidities			
Arterial Hypertension	17	16	1
Diabetes	4	4	0
Smoking	5	4	1
Stroke	2	2	0
Medications			
Statins	5	5	0
ACE inhibitors	9	7	2
Calcium blockers	5	4	1
ARB	5	4	1
Beta-blockers	2	2	0
Antidiabetic drug	3	3	0

Values are mean ± SD, or median [percentile 25-75] or number (n)

F<sub>I</sub>O<sub>2</sub>: inspired oxygen fraction;

ACE: Angiotensin-converting enzyme

ARB: Angiotensin II Receptor Blocker

**Table 2: Haemodynamic variables before and after volume expansion/neosynephrine infusion**

	<b>Before VE</b>	<b>After VE</b>	<b>P1</b>	<b>Before NEO</b>	<b>After NEO</b>	<b>P2</b>
<b>Heart rate (bpm)</b>	64 [58-74]	60 [55-71]	<0.0001	60 [56-71]	57 [52-65]	<0.0001
<b>MAP (mmHg)</b>	59 [53-64]	63 [59-66]	<0.0001	60 [55-64]	75 [69-85]	0.0001
<b>Stroke Volume (ml)</b>	64 [54-81]	76 [63-97]	<0.0001	81 [66-96]	64 [55-82]	<0.0001
<b>PPV (%)</b>	12 [8-14]	8 [6-10]	<0.0001	9 [6-11]	6 [4-9]	<0.0001
<b>SVV (%)</b>	16 [12-22]	14 [11-17]	<0.0001	14 [10-16]	11 [8-15]	0.0005
<b>Eadyn</b>	0.69 [0.58-0.85]	0.59 [0.42-0.77]	0.0002	0.67 [0.48-0.80]	0.54 [0.37-0.68]	<0.0001

Values are median [percentile, 25-75]

Eadyn: dynamic arterial elastance

MAP: Mean Arterial Pressure

VE: Volume expansion

NEO: neosynephrine

PPV: Pulse Pressure Variations

SVV: Stroke Volume Variations

P1: p value of the difference obtained before and after volume expansion

P2: p value of the difference obtained before and after neosynephrine infusion



**Table 3: Haemodynamic variables before and after volume expansion in responder and non-responder patients**

	Responders (n=21)			Non-Responders (n=35)			
	Before VE	After VE	<i>P1</i>	Before VE	After VE	<i>P2</i>	<i>P3</i>
<b>Heart rate (bpm)</b>	62 [58-72]	60 [54-71]	0.0028	65 [57-74]	60 [56-71]	<0.0001	0.71
<b>MAP (mmHg)</b>	54 [51-59]	62 [60-66]	0.0001	65 [57-64]	69 [58-65]	<0.0001	0.006
<b>Stroke Volume (ml)</b>	60 [53-73]	72 [62-85]	0.0006	64 [55-92]	81 [67-97]	<0.0001	0.17
<b>PPV (%)</b>	14 [11-19]	8 [7-11]	0.0001	10 [8-13]	8 [6-10]	0.0001	0.001
<b>SVV (%)</b>	16 [13-23]	14 [13-19]	0.0017	15 [12-21]	13 [10-16]	0.0006	0.46
<b>Eadyn</b>	0.75 [0.66-1.02]	0.57 [0.48-0.70]	0.0002	0.62 [0.48-0.82]	0.63 [0.39-0.82]	0.14	0.01

Values are expressed as median [percentile, 25-75].

P1: difference between before and after VE in responders

P2: difference between before and after VE in non-responders

P3: difference between responders and non-responders before volume expansion

Responders: MAP increase  $\geq$  10% after volume expansion

Eadyn: dynamic arterial elastance

MAP: Mean Arterial Pressure

VE: Volume expansion

PPV: Pulse Pressure Variations

SVV: Stroke Volume Variations



## **Figures Legends**

### **Figure 1**

#### **Figure 1A**

Box plot (Median values, inter-quartile range) and individual values of dynamic arterial elastance (E<sub>adyn</sub>) before and after volume expansion

#### **Figure 1B**

Box plot (Median values, inter-quartile range) and individual values of dynamic arterial elastance (E<sub>adyn</sub>) before and after neosynephrine (NEO) infusion

### **Figure 2**

#### **Figure 2A**

Relationship between baseline dynamic arterial elastance and volume expansion-induced changes in mean arterial pressure

#### **Figure 2B**

Relationship between baseline dynamic arterial elastance and neosynephrine infusion-induced changes in mean arterial pressure

### **Figure 3**

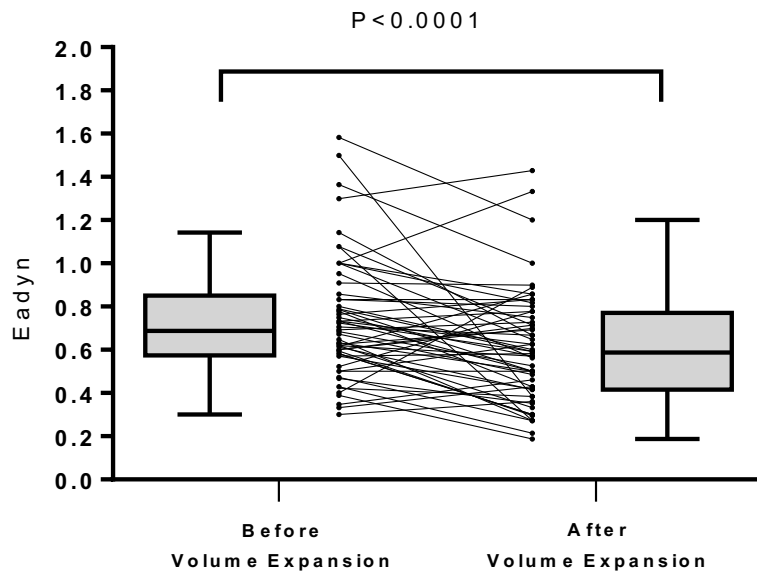
#### **Figure 3A**

Receiver operating characteristic curves showing the ability of baseline dynamic arterial elastance (E<sub>adyn</sub>) and baseline mean arterial pressure (MAP) to predict an increase in MAP  $\geq$  10% following volume expansion

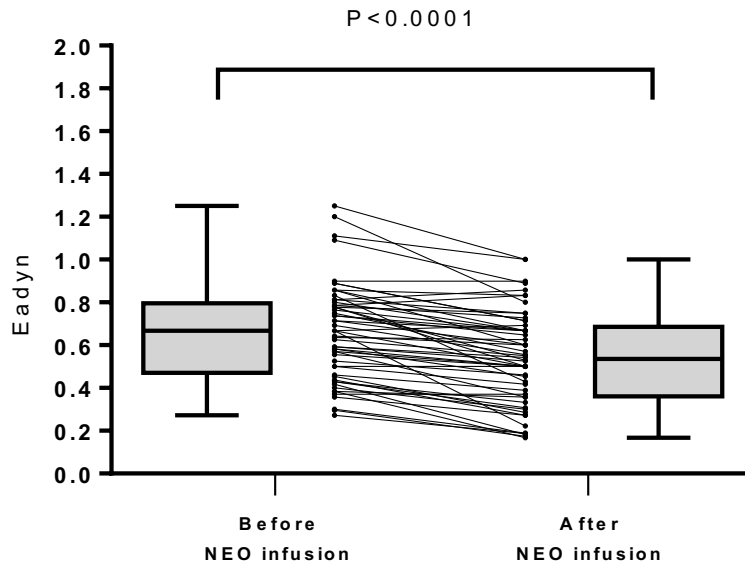
#### **Figure 3B**

Receiver operating characteristic curves showing the ability of baseline dynamic arterial elastance (E<sub>adyn</sub>) and baseline mean arterial pressure (MAP) to predict an increase in MAP  $\geq$  10% following neosynephrine infusion.

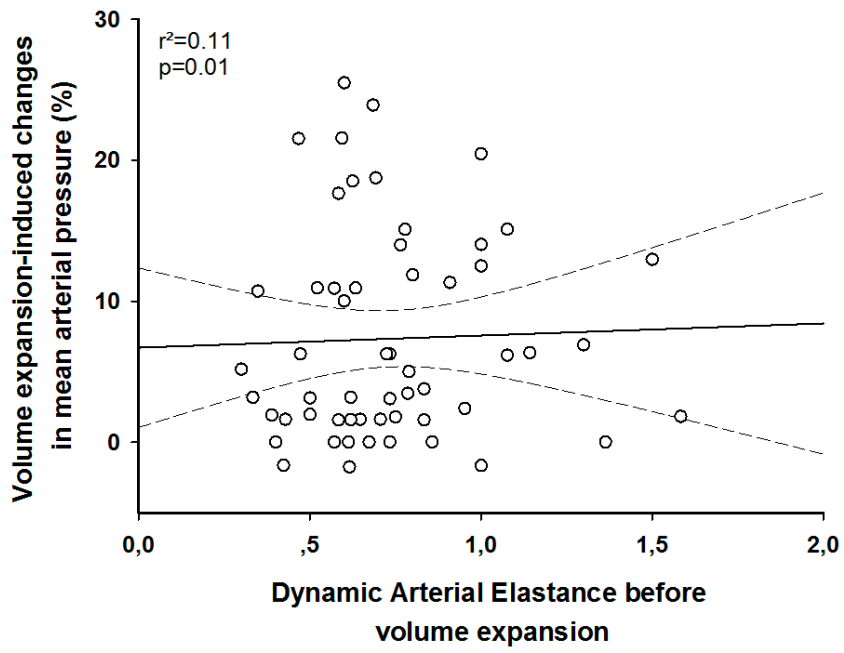
**Figure 1**  
**Figure 1A**



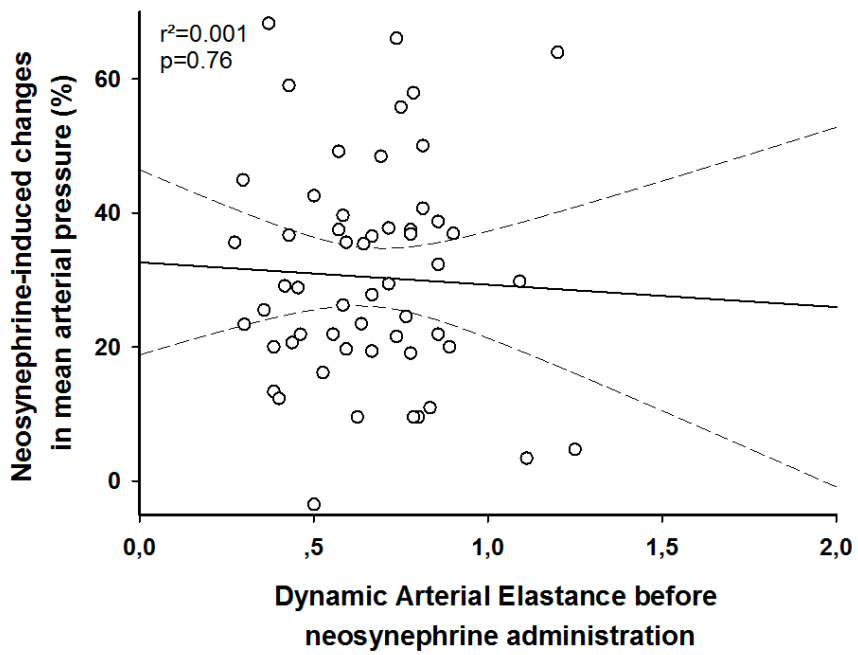
**Figure 1B**



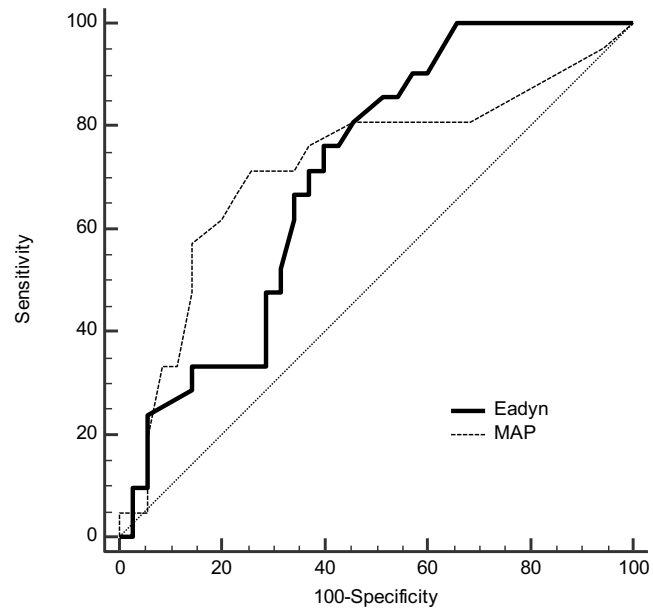
**Figure 2**  
**Figure 2A**



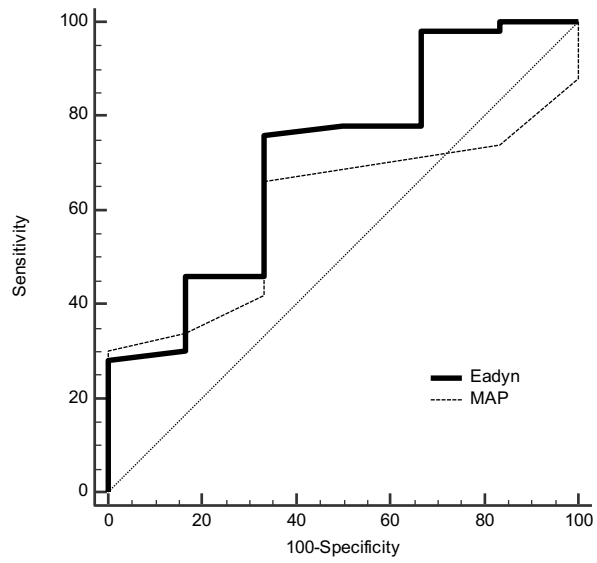
**Figure 2B**



**Figure 3**  
**Figure 3A**

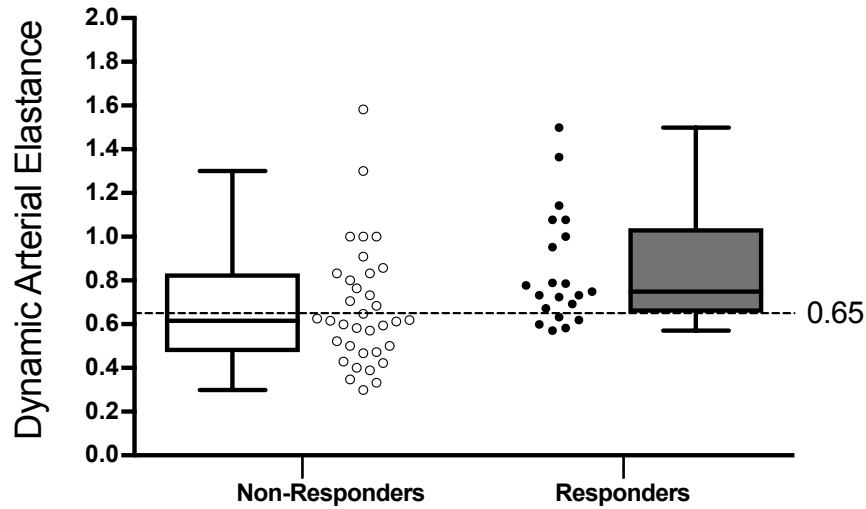


**Figure 3B**



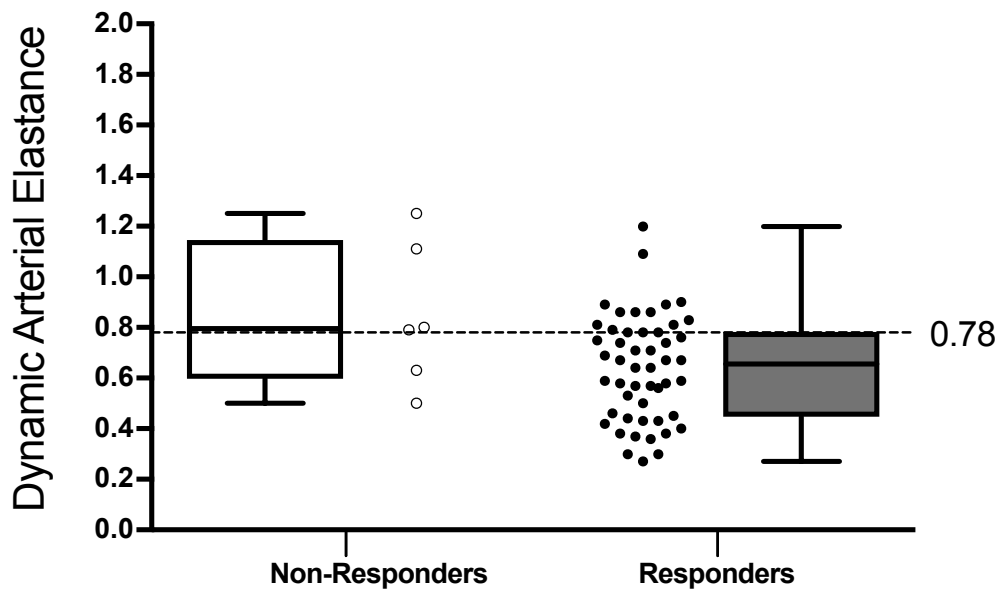
### Supplemental Digital Data 1

Box plot (Median values, inter-quartile range) and individual values of dynamic arterial elastance (E<sub>adyn</sub>) before and after volume expansion in pressure responders (volume expansion induced increase in mean arterial pressure  $\geq 10\%$ ) and pressure non-responders.



### Supplemental Digital Data 2

Box plot (Median values, inter-quartile range) and individual values of dynamic arterial elastance (E<sub>adyn</sub>) before and after norepinephrine infusion in pressure responders (volume expansion induced increase in mean arterial pressure  $\geq 10\%$ ) and pressure non-responders.



## References

1. Hsieh JK, Dalton JE, Yang D, Farag ES, Sessler DI, Kurz AM: The Association Between Mild Intraoperative Hypotension and Stroke in General Surgery Patients. *Anesth Analg* 2016; 123:933–9
2. Maheshwari A, McCormick PJ, Sessler DI, Reich DL, You J, Mascha EJ, Castillo JG, Levin MA, Duncan AE: Prolonged concurrent hypotension and low bispectral index ('double low') are associated with mortality, serious complications, and prolonged hospitalization after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2017; 119:40–9
3. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, Kurz A: Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2017; 126:47–65
4. Sun LY, Chung AM, Farkouh ME, Diepen S van, Weinberger J, Bourke M, Ruel M: Defining an Intraoperative Hypotension Threshold in Association with Stroke in Cardiac Surgery: *Anesthesiology* 2018; 129:440–7
5. Maheshwari K, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, Sessler DI, Kurz A: The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia* 2018 doi:10.1111/anae.14416
6. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, Bertran S, Leone M, Pastene B, Piriou V, Molliex S, Albanese J, Julia J-M, Tavernier B, Imhoff E, Bazin J-E, Constantin J-M, Pereira B, Jaber S, for the INPRESS Study Group: Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:1346
7. Yang X, Du B: Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2014; 18:650
8. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–7
9. Biais M, Ouattara A, Janvier G, Sztark F: Case Scenario: Respiratory Variations in Arterial Pressure for Guiding Fluid Management in Mechanically Ventilated Patients. *Anesthesiology* 2012; 116:1354–61
10. Pinsky MR: Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:256–60
11. Wu C, Cheng Y, Liu Y, Wu T, Chien C, Chan K, NTUH Center of Microcirculation Medical Research (NCMMR): Predicting stroke volume and arterial pressure fluid responsiveness in liver cirrhosis patients using dynamic preload variables: A prospective study of diagnostic accuracy. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:645–52
12. Vos JJ, Kalmar AF, Struys MMRF, Wietasch JKG, Hendriks HGD, Scheeren TWL: Comparison of arterial pressure and plethysmographic waveform-based dynamic preload variables in assessing fluid responsiveness and dynamic arterial tone in patients undergoing major hepatic resection. *Br J Anaesth* 2013; 110:940–6
13. Lanchon R, Nouette-Gaulain K, Stecken L, Sesay M, Lefrant J-Y, Biais M: Dynamic arterial elastance obtained using arterial signal does not predict an increase in arterial pressure after a volume expansion in the operating room. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; 36:377–82
14. Monge García MI, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, Cecconi M: Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Crit Care Lond Engl* 2014; 18:626
15. Cecconi M, Monge García MI, Gracia Romero M, Mellinghoff J, Caliandro F, Grounds RM, Rhodes A: The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to

assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. *Anesth Analg* 2015; 120:76–84

16. Seo H, Kong Y-G, Jin S-J, Chin J-H, Kim H-Y, Lee Y-K, Hwang J-H, Kim Y-K: Dynamic Arterial Elastance in Predicting Arterial Pressure Increase After Fluid Challenge During Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Prospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1794

17. Guinot P-G, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, Besserve P, Nader J, Caus T, Kamel S, Dupont H, Lorne E: Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2017; 43: 643-651

18. Bar S, Levieil F, Abou Arab O, Badoux L, Mahjoub Y, Dupont H, Lorne E, Guinot P-G: Dynamic arterial elastance measured by uncalibrated pulse contour analysis predicts arterial-pressure response to a decrease in norepinephrine. *Br J Anaesth* 2018; 121:534–40

19. Guinot P-G, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E: Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Crit Care Lond Engl* 2015; 19:14

20. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Rhodes A, Grounds RM, Cecconi M: Effects of arterial load variations on dynamic arterial elastance: an experimental study. *Br J Anaesth* 2017; 118:938–46

21. Guinot P-G, Broca B de, Bernard E, Abou Arab O, Lorne E, Dupont H: Respiratory stroke volume variation assessed by oesophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness during laparoscopy. *Br J Anaesth* 2014; 112:660–4

22. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL: 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; 162:134–8

23. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL: Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44:837–45

24. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J-J, Vallet B, Tavernier B: Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. *Anesthesiology* 2011; 115:231–41

25. Biais M, Ehrmann S, Mari A, Conte B, Mahjoub Y, Desebbe O, Pottecher J, Lakhil K, Benzekri-Lefevre D, Molinari N, Boulain T, Lefrant J-Y, Muller L, AzuRea Group: Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care Lond Engl* 2014; 18:587

26. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT: Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010; 112:1023–40

27. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI: Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 2013; 119:507–15

28. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L, Monge García MI, Pinsky MR, Cecconi M: The dynamic arterial elastance: a call for a cautious interpretation : Discussion on “Predicting vasopressor needs using dynamic parameters.” *Intensive Care Med* 2017; 43:1438–9

29. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, Sander M, Spies C, Lefrant J-Y, De Backer D, FENICE Investigators, ESICM Trial Group: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:1529–37

30. Rebet O, Andremont O, Gérard J-L, Fellahi J-L, Hanouz J-L, Fischer M-O: Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: A prospective

observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33:638–44

31. Cannesson M, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F: Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 2012; 113:281–9

32. Goertz AW, Schmidt M, Seefelder C, Lindner KH, Georgieff M: The effect of phenylephrine bolus administration on left ventricular function during isoflurane-induced hypotension. *Anesth Analg* 1993; 77:227–31



## DISCUSSION

Cette étude bi-centrique suggère donc que : 1) chez des patients hypotendus précharge-dépendants, l'expansion volémique aussi bien que l'administration de phényléphrine induit une diminution de l' $E_{a_{dyn}}$  ; 2) il existe une corrélation très faible entre l' $E_{a_{dyn}}$  de base et les variations de PAM induites par un remplissage vasculaire, et une absence de corrélation entre l' $E_{a_{dyn}}$  de base et les variations de PAM induites par l'administration de phényléphrine ; 3) l' $E_{a_{dyn}}$  de base est un marqueur médiocre pour prédire une augmentation de pression artérielle en réponse à un remplissage vasculaire ou à l'administration de phényléphrine.

### Effets du remplissage vasculaire

Dans la population générale de l'étude, nous avons observé une diminution de l' $E_{a_{dyn}}$  suite à un remplissage vasculaire chez 38 patients (68%), une augmentation de l' $E_{a_{dyn}}$  chez 16 patients (29%), alors qu'elle demeurait inchangée chez 2 patients (4%), ce qui souligne une grande variabilité interindividuelle des variations d' $E_{a_{dyn}}$  suite à un remplissage vasculaire. L' $E_{a_{dyn}}$  de base des 21 patients ayant répondu au remplissage (augmentation de PAM  $\geq 10\%$ ) était significativement plus élevée que celle des non répondeurs (0,75 [0,66 – 1,02] vs 0,62 [0,48 – 0,82] ;  $p = 0,01$ ). L' $E_{a_{dyn}}$  des patients répondeurs au remplissage diminuait de façon significative après expansion volémique (0,75 [0,66 – 1,02] vs 0,57 [0,48 – 0,70] ;  $p = 0,0002$ ), alors que l' $E_{a_{dyn}}$  des patients non répondeurs demeurait inchangée après remplissage. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Monge Garcia et al. portant sur 53 patients de réanimation en insuffisance circulatoire aigüe, qui retrouvaient une  $E_{a_{dyn}}$  plus élevée chez les répondeurs au remplissage que chez les non répondeurs ( $1,04 \pm 0,28$  vs  $0,60 \pm 0,14$  ;  $p < 0,001$ ), et observaient également une diminution significative de l' $E_{a_{dyn}}$  dans le groupe de patients répondeurs au remplissage ( $1,04 \pm 0,28$  vs  $0,62 \pm 0,27$  ;  $p < 0,001$ )[23]. L'équipe de Seo et al. [30], dans une étude menée sur 42 patients intubés-ventilés en peropératoire d'une prostatectomie assistée par robot, ainsi que l'équipe de

Cecconi et al. [29], dans une étude menée en post-opératoire chez 26 patients en respiration spontanée en contexte postopératoire, retrouvaient également des résultats similaires.

### Effets de l'administration de phényléphrine

Dans la population générale de l'étude, nous avons observé une diminution de l' $Ea_{dyn}$  après administration de phényléphrine chez 50 patients (89%), alors que cette dernière restait inchangée chez 3 patients (5%) et augmentait chez 3 patients (5%). Il n'existait pas de différence significative d' $Ea_{dyn}$  de base entre les patients ayant répondu à l'administration de phényléphrine (augmentation de PAM  $\geq 10\%$ ) et les non répondeurs (0,66 [0,45 – 0,78] vs 0,79 [0,63 – 1,10] respectivement,  $p = 0,09$ ). Dans une étude de 2017, l'équipe de Monge Garcia retrouvait des résultats similaires avec une diminution significative de l' $Ea_{dyn}$  induite par l'administration de phényléphrine effectuée sur 9 patients ( $0,89 \pm 0,14$  vs  $0,49 \pm 0,12$ ;  $p < 0,001$ ) [35]. Deux études récentes suggèrent que l' $Ea_{dyn}$  pourrait être un outil intéressant pour l'évaluation du tonus vasomoteur, et pourrait ainsi constituer une aide au sevrage en noradrénaline chez les patients de réanimation [33,34].

### Relation entre $Ea_{dyn}$ et PAM

Dans notre étude, la corrélation retrouvée entre l' $Ea_{dyn}$  de base et l'augmentation de PAM induite par le remplissage était faible ( $r^2 = 0,11$ ;  $p = 0,01$ ). Aucune corrélation n'a été retrouvée entre  $Ea_{dyn}$  de base et PAM avant remplissage ( $p = 0,1$ ), ni entre variations d' $Ea_{dyn}$  et variations de PAM induites par le remplissage. Il n'existait pas de corrélation entre  $Ea_{dyn}$  de base et variation de PAM après perfusion de phényléphrine. Lanchon et al., dans une étude prospective de 2017, ne retrouvaient pas de corrélation entre  $Ea_{dyn}$  de base et variation de PAM après remplissage [31].

Ces résultats vont à l'encontre de ceux de l'étude de Monge Garcia et al. [23], retrouvant une corrélation entre l' $Ea_{dyn}$  de base et l'augmentation de PAM ( $r^2 = 0,60$ ;  $p < 0,0001$ ), et de l'étude de Cecconi et al. [29].

## Prédiction de la variation de pression artérielle moyenne induite par le remplissage et les vasopresseurs

Les résultats concernant la capacité de l' $Ea_{dyn}$  de base à prédire une augmentation de PAM sont décevants dans notre étude. Concernant le remplissage vasculaire, une  $Ea_{dyn}$  de base  $> 0,65$  prédisait une augmentation de PAM de plus de 10% après remplissage avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 60%. Pour comparaison, une PAM de base  $\leq 57$  mmHg prédisait également une réponse au remplissage avec une sensibilité de 71% et une spécificité de 74%. Les aires sous la courbe ROC de l' $Ea_{dyn}$  de base et de la PAM de base pour prédire une réponse au remplissage étaient similaires (respectivement 0,71 ; IC 95% [0,57 – 0,84] vs 0,72 ; IC 95% [0,57 – 0,87] ;  $p = 0,89$ ). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Lançon et al., dans laquelle l' $Ea_{dyn}$  de base était incapable de prédire les variations de pression artérielle induites par un remplissage vasculaire au bloc opératoire (AUC = 0,53 ; IC 95% [0,36 – 0,70] ;  $p > 0,05$ ) [31]. Ces résultats vont à l'encontre de ceux de l'étude de Monge Garcia et al. de 2014, réalisée sur des patients de réanimation intubés et ventilés, qui retrouvait qu'une  $Ea_{dyn}$  de base  $\geq 0,73$  prédisait une augmentation de PAM après remplissage vasculaire avec une sensibilité de 90,9% et une spécificité de 91,5% [23]. L'aire sous la courbe de l' $Ea_{dyn}$  de base pour la prédiction d'une réponse tensionnelle au remplissage vasculaire dans cette même étude était de 0,94 (IC 95% [0,86 – 0,98]). Cette même équipe retrouvait des résultats similaires sur des patients en respiration spontanée en contexte postopératoire [29].

Concernant l'administration de phényléphrine, l' $Ea_{dyn}$  de base au seuil  $\leq 0,78$  prédisait une augmentation de PAM de plus de 10% avec une sensibilité de 76% et une spécificité de 67%. L'aire sous la courbe ROC de l' $Ea_{dyn}$  de base pour prédire une augmentation de PAM en réponse à l'administration de phényléphrine était de 0,71 (IC 95% [0,48 à 0,95]), et ne différait pas significativement de celle de la PAM de base (0,60 ; IC 95% [0,41 – 0,79] ;  $p = 0,39$ ). À notre connaissance, aucune autre étude n'a évalué la capacité de l' $Ea_{dyn}$  à prédire une augmentation de PAM en réponse à l'administration de phényléphrine.

De façon à renforcer la validité des résultats de notre étude, les valeurs de la VPP et de la VVE étaient issues de deux sources différentes (pression artérielle invasive et doppler œsophagien type CardioQ®), de façon à s'affranchir du couplage mathématique entre ces deux valeurs lorsqu'elles sont issues d'un même

dispositif de monitoring [28,32]. Cette étude a été menée dans deux centres distincts (CHU de Bordeaux et CHU de Clermont-Ferrand), de façon à renforcer sa validité externe. Le recrutement de patients différait entre les deux centres, avec des patients ayant bénéficié d'une neurochirurgie pour le CHU de Bordeaux et des patients ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale pour le CHU de Clermont-Ferrand. Cette disparité de recrutement pourrait laisser envisager un manque de fiabilité des mesures de VPP et de VVE, du fait de la différentielle de gradient de pression thoraco-abdominal susceptible d'être impactée et variable au cours d'une chirurgie abdominale. Cependant, les mesures encadrant le remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs avaient lieu en post-induction, cela ayant permis l'obtention de résultats fiables.

Une première limite de notre étude réside dans l'absence de randomisation de l'ordre d'administration des traitements (remplissage vasculaire et administration de phényléphrine). En effet, tous les patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire avant l'administration de vasopresseurs. De plus, l'enregistrement des données ne s'intéressait qu'au premier remplissage vasculaire effectué. Deuxièmement, du fait des pratiques locales lors de l'inclusion des patients, le choix du vasopresseur administré s'est porté sur la phényléphrine et non la noradrénaline, malgré des données récentes suggérant une possible supériorité de cette dernière chez les patients sous anesthésie générale pour une intervention chirurgicale [36–38]. Enfin, en ce qui concerne l'éventuel risque d'un apport liquidien trop important et des complications connues qu'il pourrait engendrer, le remplissage vasculaire effectué dans cette étude représentait un faible volume (250 ml).

Cette étude confirme donc les doutes existants dans la capacité de l' $Ea_{dyn}$  à prédire une augmentation de pression artérielle en réponse à un remplissage vasculaire, et ne retrouve qu'une corrélation très faible entre  $Ea_{dyn}$  de base et les changements de pression artérielle induits par le remplissage vasculaire. De plus, cette étude retrouve une diminution globale de l' $Ea_{dyn}$  après remplissage vasculaire, mais de façon très hétérogène avec une grande variabilité interindividuelle. L'élastance artérielle dynamique est censée refléter le tonus vasomoteur. Or d'un point de vue physiologique, l'administration d'un remplissage

vasculaire a pour but d'augmenter le débit cardiaque via l'augmentation du VES chez un patient précharge dépendant selon la relation de Frank-Starling. Cette augmentation de débit cardiaque s'accompagne parfois d'une augmentation de pression artérielle. Cette augmentation est difficilement prévisible, car elle n'est pas dépendante uniquement de l'augmentation du volume d'éjection systolique, mais également de la variation éventuelle du tonus vasomoteur artériel. Une augmentation de débit dans une artère génère une augmentation de la contrainte pariétale de cette même artère, induisant la libération de médiateurs vasodilatateurs par les cellules musculaires lisses endothéliales et, de fait, une modification du tonus vasomoteur.

La diminution quasi-systématique de l' $Ea_{dyn}$  induite par la phényléphrine (89%) semble indiquer que ce marqueur est le reflet du tonus vasomoteur artériel. Cependant, l' $Ea_{dyn}$  de base était incapable de prédire avec une bonne sensibilité et spécificité la variation de pression artérielle moyenne induite par l'administration de phényléphrine. Son utilité clinique reste donc à démontrer. Dans une première étude parue en 2015, menée chez des patients de réanimation en insuffisance circulatoire aigüe en lien avec un choc septique, Guinot et al. ont montré qu'une  $Ea_{dyn} \leq 0,94$  était prédictif d'une diminution de PAM  $\geq 15\%$  lors de la diminution des doses de noradrénaline avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 68%, une valeur prédictive positive de 65% et une valeur prédictive négative de 100% [33]. En 2017, dans une seconde étude, les mêmes auteurs ont montré que le sevrage en noradrénaline guidé par un algorithme basé sur l' $Ea_{dyn}$  pourrait permettre de diminuer la durée de perfusion en noradrénaline et la durée de séjour en réanimation chez des patients en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque [34].

## CONCLUSION

Les stratégies d'optimisation hémodynamique futures devraient s'axer à la fois sur l'optimisation du débit cardiaque, mais également sur le maintien d'une pression artérielle suffisante au fonctionnement physiologique des principaux organes. Du fait de difficultés à appréhender le tonus vasomoteur artériel, les marqueurs prédictifs d'une augmentation de pression artérielle en réponse aux thérapeutiques à la disposition du clinicien font défaut. L'élastance artérielle dynamique (rapport VPP / VVE), marqueur récent censé refléter le tonus vasomoteur artériel, a été proposé comme indice de réponse tensionnelle à un remplissage vasculaire.

Notre étude évaluait les performances de l' $E_{a_{dyn}}$  au bloc opératoire avec des résultats décevants. En effet, la perfusion de phényléphrine provoquait une baisse d' $E_{a_{dyn}}$  chez une large majorité des patients, alors que le remplissage vasculaire provoquait une baisse d' $E_{a_{dyn}}$  chez seulement 2/3 des patients. La corrélation entre  $E_{a_{dyn}}$  de base et variation de PAM après remplissage vasculaire était faible, ou inexistante concernant la perfusion de phényléphrine. L' $E_{a_{dyn}}$  de base n'était pas performante pour prédire une augmentation de PAM en réponse à un remplissage vasculaire ou à la perfusion de phényléphrine. La pertinence clinique de ce marqueur reste donc à démontrer.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Shoemaker WC**, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988 ; 16 : 1117–20.
- [2] **Schultz RJ**, Whitfield GF, LaMura JJ, Raciti A, Krishnamurthy S. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma* 1985 ; 25:309–16.
- [3] **Mythen MG**, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 1995 ; 130 : 423–9.
- [4] **Lopes MR**, Oliveira MA, Pereira V, Lemos I, Auler J, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery : a pilot randomized controlled trial. *Critical Care* 2007 ; 11 : R100.
- [5] **Mayer J**, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Critical Care* 2010 ; 14 : R18.
- [6] **Benes J**, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Critical Care* 2010 ; 14 : R118.
- [7] **Kern JW**, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 1686–92.
- [8] **Vallet B**, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2013 ; 32 : e151–8.
- [9] **Phan TD**, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving Perioperative Outcomes: Fluid Optimization with the Esophageal Doppler Monitor, a Metaanalysis and Review. *Journal of the American College of Surgeons* 2008 ; 207 : 935–41.
- [10] **Cannesson M**, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J-J, Vallet B, et al. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness: A “Gray Zone” Approach. *Anesthesiology* 2011 ; 115 : 231–41.
- [11] **Maguire S**, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Respiratory Variation in Pulse Pressure and Plethysmographic Waveforms: Intraoperative Applicability in a North American Academic Center. *Anesthesia & Analgesia* 2011 ; 112 : 94–6.
- [12] **Neukirchen M**, Kienbaum P. Sympathetic Nervous System: Evaluation and Importance for Clinical General Anesthesia. *Anesthesiology* 2008 ; 109 : 1113–31.
- [13] **Rush JWE**, Aultman CD. Vascular biology of angiotensin and the impact of physical activity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2008 ; 33 : 162–71.
- [14] **Kato R**, Pinsky MR. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Annals of Intensive Care* 2015 ; 5.
- [15] **Sabaté S**, Mases A, Guilera N, Canet J, Castillo J, Orrego C, et al. Incidence and predictors of major perioperative adverse cardiac and cerebrovascular events in non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2011 ; 107 : 879–90.
- [16] **Walsh M**, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery: Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology* 2013 ; 119 : 507–15.
- [17] **Sun LY**, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of Intraoperative Hypotension with Acute Kidney Injury after Elective Noncardiac Surgery: *Anesthesiology* 2015 ; 123 : 515–23.

- [18] **Maheshwari A**, McCormick PJ, Sessler DI, Reich DL, You J, Mascha EJ, et al. Prolonged concurrent hypotension and low bispectral index ('double low') are associated with mortality, serious complications, and prolonged hospitalization after cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 2017 ; 119 : 40–9.
- [19] **Sessler DI**, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vásquez SM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death : A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology* 2018 ; 128 : 317–27.
- [20] **Maheshwari K**, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury : a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia* 2018.
- [21] **Futier E**, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery : A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 ; 318 : 1346.
- [22] **Cecconi**, Maurizio, Sander M, 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 Medicine* 2015 ; 41 : 1529–37.
- [23] **García MIM**, Romero MG, Cano AG, Aya HD, Rhodes A, Grounds RM, et al. Dynamic arterial elastance as a predictor of arterial pressure response to fluid administration: a validation study. *Critical Care* 2014 ; 18.
- [24] **Sunagawa K**, Sagawa K, Maughan WL. Ventricular interaction with the loading system. *Ann Biomed Eng* 1984 ; 12 : 163–89.
- [25] **Pinsky MR**. Protocolized Cardiovascular Management Based on Ventricular-arterial Coupling. In : Pinsky MR, Payen D, editors. *Functional Hemodynamic Monitoring*, vol. 42, Berlin/Heidelberg : Springer-Verlag ; 2005, p. 381–95.
- [26] **Pinsky MR**. Heart lung interactions during mechanical ventilation : Current Opinion in Critical Care 2012 ; 18 : 256–60.
- [27] **Monge Garcia MI**, Gil Cano A, Gracia Romero M. Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Critical Care* 2011 ; 15 : R15.
- [28] **Giraud R**, Siegenthaler N, Bendjelid K. Pulse pressure variation, stroke volume variation and dynamic arterial elastance. *Critical Care* 2011 ; 15 : 414.
- [29] **Cecconi M**, Monge García MI, Gracia Romero M, Mellinshoff J, Caliandro F, Grounds RM, et al. The Use of Pulse Pressure Variation and Stroke Volume Variation in Spontaneously Breathing Patients to Assess Dynamic Arterial Elastance and to Predict Arterial Pressure Response to Fluid Administration : *Anesthesia & Analgesia* 2015 ; 120 : 76–84.
- [30] **Seo H**, Kong Y-G, Jin S-J, Chin J-H, Kim H-Y, Lee Y-K, et al. Dynamic Arterial Elastance in Predicting Arterial Pressure Increase After Fluid Challenge During Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy: A Prospective Observational Study. *Medicine* 2015 ; 94 : e1794.
- [31] **Lanchon R**, Nouette-Gaulain K, Stecken L, Sesay M, Lefrant J-Y, Biais M. Dynamic arterial elastance obtained using arterial signal does not predict an increase in arterial pressure after a volume expansion in the operating room. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* 2017 ; 36 : 377–82.
- [32] **Jozwiak M**, Monnet X, Teboul J-L, Monge García MI, Pinsky MR, Cecconi M. The dynamic arterial elastance: a call for a cautious interpretation : Discussion on "Predicting vasopressor needs using dynamic parameters." *Intensive Care Medicine* 2017 ; 43 : 1438–9.
- [33] **Guinot P-G**, Bernard E, Levrard M, Dupont H, Lorne E. Dynamic arterial elastance predicts mean arterial pressure decrease associated with decreasing norepinephrine dosage in septic shock. *Critical Care*



2015 ; 19 : 14.

[34] **Guinot P-G**, Abou-Arab O, Guilbart M, Bar S, Zogheib E, Daher M, et al. Monitoring dynamic arterial elastance as a means of decreasing the duration of norepinephrine treatment in vasoplegic syndrome following cardiac surgery : a prospective, randomized trial. *Intensive Care Medicine* 2017 ; 43 : 643–51.

[35] **Monge García MI**, Guijo González P, Gracia Romero M, Gil Cano A, Rhodes A, Grounds RM, et al. Effects of arterial load variations on dynamic arterial elastance: an experimental study. *British Journal of Anaesthesia* 2017 ; 118 : 938–46.

[36] **Goertz AW**, Schmidt M, Seefelder C, Lindner KH, Georgieff M. The effect of phenylephrine bolus administration on left ventricular function during isoflurane-induced hypotension. *Anesth Analg* 1993 ; 77 : 227–31.

[37] **Cannesson M**, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F. Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. *Journal of Applied Physiology* 2012 ; 113 : 281–9.

[38] **Rebet O**, Andreumont O, Gérard J-L, Fellahi J-L, Hanouz J-L, Fischer M-O. Preload dependency determines the effects of phenylephrine on cardiac output in anaesthetised patients: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology* 2016 ; 33 : 638–44.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.



---

## VARIATIONS DE L'ÉLASTANCE ARTÉRIELLE DYNAMIQUE INDUITES PAR L'EXPANSION VOLÉMIQUE ET LES VASOPRESSEURS AU BLOC OPÉRATOIRE : UNE ÉTUDE PROSPECTIVE BICENTRIQUE

---

### RÉSUMÉ EN FRANÇAIS

**Contexte :** L'hypotension artérielle peropératoire peut altérer le pronostic des patients. Les deux principales stratégies pour corriger une hypotension artérielle peropératoire sont l'administration d'un remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs. Notre hypothèse était que l'élastance artérielle dynamique ( $E_{a_{dyn}}$ ), définie par le rapport entre variation de pression pulsée et variation de volume d'éjection systolique ventriculaire gauche, pourrait permettre de prédire l'efficacité du remplissage vasculaire ou des vasopresseurs pour traiter un épisode d'hypotension artérielle peropératoire ( $PAM < 65$  mmHg).

**Matériels et méthodes :** 56 patients sous ventilation mécanique en contexte opératoire ont été inclus dans cette étude prospective bi-centrique. Chaque patient bénéficiait d'un remplissage vasculaire puis de l'administration de phényléphrine. Les variations de volumes d'éjection systolique et de pression pulsée étaient obtenues par doppler œsophagien et monitoring de la pression artérielle par cathéter artériel. Les patients étaient considérés comme répondeurs en termes de pression artérielle si une augmentation de  $PAM \geq 10\%$  était observée.

**Résultats :** Vingt et un patients étaient répondeurs au remplissage vasculaire. Le remplissage vasculaire induisait une diminution d' $E_{a_{dyn}}$  chez 68% des patients. La corrélation entre l' $E_{a_{dyn}}$  de base et l'augmentation de pression artérielle était faible ( $r_2 = 0,11$  ;  $p = 0,01$ ). Une valeur d' $E_{a_{dyn}} > 0,65$  prédisait une augmentation de  $PAM \geq 10\%$  avec une sensibilité 76% (IC 95% = 53 – 92%) et une spécificité de 60% (IC 95% = 42 – 76%). L'aire sous la courbe ROC de l' $E_{a_{dyn}}$  de base était de 0,71 (IC 95% = 0,57 – 0,84), et ne différait pas de celle de la  $PAM$  de base (0,72 ; IC 95% = 0,57 – 0,87 ;  $p = 0,89$ ) pour prédire une augmentation de  $PAM$ . La perfusion de phényléphrine induisait une diminution de l' $E_{a_{dyn}}$  chez 89% des patients. Une  $E_{a_{dyn}}$  avant perfusion  $\leq 0,78$  prédisait une augmentation de  $PAM \geq 10\%$  avec une sensibilité de 76% (IC 95% = 62 – 87%) et une spécificité de 67% (IC 95% = 22 – 96%). L' $E_{a_{dyn}}$  avant perfusion n'était pas corrélée avec l'augmentation de  $PAM$  induite par la phényléphrine ( $p = 0,76$ ).

**Conclusions :** L'élastance artérielle dynamique ne permettait pas de prédire l'efficacité d'un remplissage vasculaire ou de l'administration de vasopresseurs pour traiter une hypotension peropératoire chez des patients sous anesthésie générale.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Ability of dynamic arterial elastance to predict the efficacy of fluid and vasopressors to treat intraoperative hypotension.

---

**DISCIPLINE :** Anesthésie - Réanimation

---

**MOTS-CLÉS :** Élastance artérielle dynamique ; Remplissage vasculaire ; Phényléphrine ; Vasopresseurs ; Hypotension artérielle peropératoire ; Doppler œsophagien.

---

### INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

Université de Bordeaux  
Sciences de la santé  
146, rue Léo Saignat, CS 61292, 33076 Bordeaux CEDEX

---

**DIRECTEUR DE THÈSE :** Pr Matthieu BIAIS