

Thèse pour l'obtention du
Diplôme d'état de docteur en médecine
Spécialité Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2021
Par **Grégoire CANE**
Né le 8 février 1990 à Limoges (87)

**Évaluation du plus petit changement significatif des
paramètres dérivés de l'analyse du contour de l'onde
de pouls**

Sous la direction de :
Monsieur le Docteur Hugues de Courson

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Matthieu Biais	Président
Monsieur le Professeur Emmanuel Futier	Rapporteur
Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara	Examineur
Monsieur le Professeur Hugues Loiseau	Examineur
Monsieur le Docteur Eric Verchère	Examineur
Monsieur le Docteur Hugues de Courson	Directeur de thèse

Remerciements

Table des matières

Abréviations	7
1 Introduction	9
1.1 Notions de métrologie	10
1.2 L'optimisation de la volémie au bloc opératoire	15
1.3 Capacités métrologiques de l'analyse du contour de l'onde de pouls	18
2 Objectif de thèse	21
3 Article	23
4 Discussion	33
4.1 Identification de la réponse au remplissage vasculaire	33
4.2 Prédiction de la réponse au remplissage vasculaire	34
4.3 Limites de l'étude	35
5 Conclusion	39
Bibliographie	41
A Obtention de la formule du LSC	47
B Serment d'Hippocrate	49

Abréviations

BIPM	Bureau International des Poids et Mesures
CE	Coefficient d'erreur
CV	Coefficient de variation
DC	Débit Cardiaque
ETT	Échographie trans-thoracique
Hb	Concentration sanguine en hémoglobine
ITV	Intégrale temps-vitesse
LSC	Least significant change
FC	Fréquence cardiaque
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAM	Pression artérielle moyenne
PE	Précision instrumentale
SaO2	Saturation artérielle en dioxygène
TaO2	Transport artériel en dioxygène
VES	Volume d'éjection systolique
VEI	Volume d'éjection systolique indexé
VIM	Vocabulaire International de Métrologie
VO2	Consommation en dioxygène
VPP	Variation de la pression pulsée
VVE	Variation du volume d'éjection

1 Introduction

L'anesthésie-réanimation consiste le plus souvent à assurer artificiellement l'homéostasie du milieu intérieur. Cet équilibre est abordé par le clinicien par un ensemble de variables physiologiques (pression artérielle, fréquence cardiaque, saturation en oxygène...) et de paramètres descriptifs de son patient (poids, taille...) dont l'accès n'est possible que par l'intermédiaire d'un processus de mesure faisant appel à un instrument. Ce mesurage¹, tel qu'il est défini par le bureau international des poids et mesures [1], n'est jamais parfait, au sens qu'il serait exact et reproductible, en tous lieux, par tout opérateur et tout instrument faisant appel aux mêmes principes physiques. La valeur mesurée ne peut que répondre à des impératifs métrologiques limités (de justesse, de fidélité...) qui doivent donc être adaptés à l'objectif clinique souhaité précédant l'acte de mesure. Là où le diagnostic de l'hypertension artérielle se fonde par exemple sur une moyenne de plusieurs mesures utilisant un sphygmomanomètre dans des conditions standardisées [2], cette procédure de mesure n'est évidemment pas adaptée au suivi de la pression artérielle chez le malade de réanimation en état de choc.

La variable physiologique correspondant au débit cardiaque incarne parfaitement ces difficultés métrologiques, avec des objectifs d'exactitude, de fidélité, de précision, de stabilité, etc... différents entre le suivi en continu au bloc ou en réanimation, le diagnostic des patients en bas débit ou la vérification de l'impact d'un traitement. Notre travail de thèse a ainsi consisté à étudier l'une des caractéristiques métrologiques, le least significant change (LSC) ou plus petit changement significatif, d'une technique de mesure du débit cardiaque couramment utilisée au bloc opératoire, l'analyse du contour de l'onde de pouls, en utilisant dans ce travail exclusivement le système ProAQT[®] (Pulsion Medical System, Allemagne).

Pour expliquer l'élaboration de cette étude, nous commencerons par rappeler des notions de métrologie, puis nous reviendrons brièvement sur l'utilité de l'optimisation de la volémie au bloc opératoire par la mesure du débit cardiaque en utilisant l'analyse du contour de l'onde de pouls. Nous verrons ensuite que les

1. Le vocabulaire de la métrologie défini par le BIPM (Bureau International des Poids et Mesures) est entièrement respecté dans ce travail. Le lecteur intéressé pourra se reporter à la référence [1].

seuils de décision quantitatifs conduisant à instaurer un remplissage et à vérifier son efficacité en utilisant de tels dispositifs sont bas, correspondant parfois à une augmentation de simplement 5% de la variable d'intérêt. Ce travail de thèse se justifie alors par l'absence, dans la littérature, d'éléments permettant de juger de la pertinence de ces seuils par rapport aux capacités de discrimination de l'appareil. Après avoir présenté notre article, nous nous intéresserons aux conséquences pratiques des seuils déterminés de LSC du ProAQT[®] sur la gestion de la volémie au bloc opératoire, avant d'aborder les limites de notre étude, en partie reliées à la méthodologie et surtout à la population étudiée.

1.1 Notions de métrologie

La métrologie est la science de la mesure. Elle utilise un vocabulaire précis [1] dit « Vocabulaire International de Métrologie » ou VIM pour décrire les capacités intrinsèques de tout appareil de mesure. Le bon usage de ce vocabulaire ainsi que les bonnes pratiques pour toute étude évaluant un dispositif médical sont rappelées dans deux revues récentes de P. Squara et al. [3, 4] : on définit ainsi le mesurage comme le procédé expérimental permettant d'attribuer une valeur, nommée valeur mesurée, à une quantité sous-jacente d'intérêt, nommée mesurande. Ce mesurande possède une valeur vraie, valeur compatible avec sa définition et en pratique impossible à connaître, et une valeur de référence, obtenue avec la procédure de mesure considérée comme la plus « exacte ». On peut alors définir les caractéristiques suivantes d'un mesurage :

- **L'exactitude** de la mesure est l'étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée et la *valeur vraie* du mesurande. On utilise plus couramment **l'erreur de mesure**, qui est la différence numérique entre une valeur mesurée et une *valeur de référence* du mesurande.
- **La justesse** de la mesure est l'étroitesse de l'accord entre *des mesures répétées* et une valeur de référence. Le critère de qualité correspondant est **l'erreur systématique** ou **biais systématique**, qui est la composante de l'erreur de mesure constante dans des mesurages répétés.
- **La fidélité** de la mesure est l'étroitesse de l'accord entre des valeurs mesurées répétées, *indépendamment du mesurande*. Le critère de qualité ici associé est **l'erreur aléatoire**, la composante de l'erreur de mesure qui, dans des mesurages répétés, varie de façon imprévisible et peut s'exprimer numériquement par un écart-type.

Pour aider à la compréhension, ces définitions peuvent être visualisées sur la figure 1.1, page 11, tirée de [5] et reproduite ici avec l'autorisation de l'éditeur Wolters Kluwer (License Number 4945370730207). La figure 1.2, page 12, offre une approche plus informelle pour différencier les notions de « justesse » (*Accuracy* en

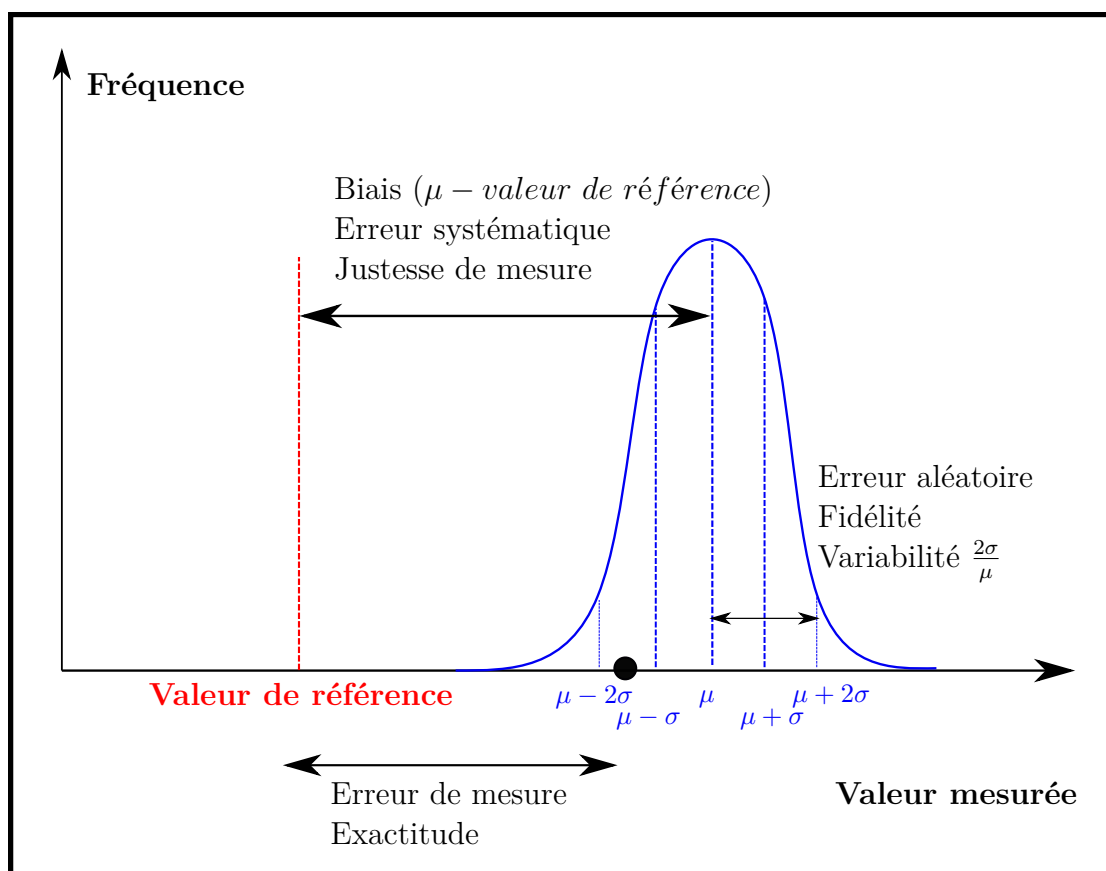


FIGURE 1.1 – Traduit en français de [5] : Représentation schématique des différents types d’erreur de mesure et des critères de qualité correspondants. $\mu = \text{moyenne}$; $\sigma = \text{ecart-type}$ de mesurages répétés sur le même mesurande. Sur cette figure, la variabilité est exprimée comme $\frac{\pm 2\sigma}{\mu}$ pour correspondre à un intervalle de confiance à 95%.

anglais) et de « fidélité » (*Precision* en anglais).

L’estimation de l’ensemble de ces paramètres pour un appareil de mesure donné peut être réalisée expérimentalement par une analyse statistique de mesures répétées dans des conditions données. Ce type d’étude est nommé « étude d’incertitude de type A », par opposition aux études d’incertitude dites « de type B » où l’estimation des paramètres métrologiques repose sur la modélisation, l’expérience ou des données préalablement publiées, comme celles du constructeur. L’erreur aléatoire d’une mesure peut être évaluée sous des conditions de *répétabilité* c’est-à-dire dans des conditions matériels strictement identiques (mêmes lieu, appareil, opérateur, échelle de temps réduite) ou dans des conditions de *reproductibilité*, où l’opérateur, le lieu, l’instrument peuvent changer.

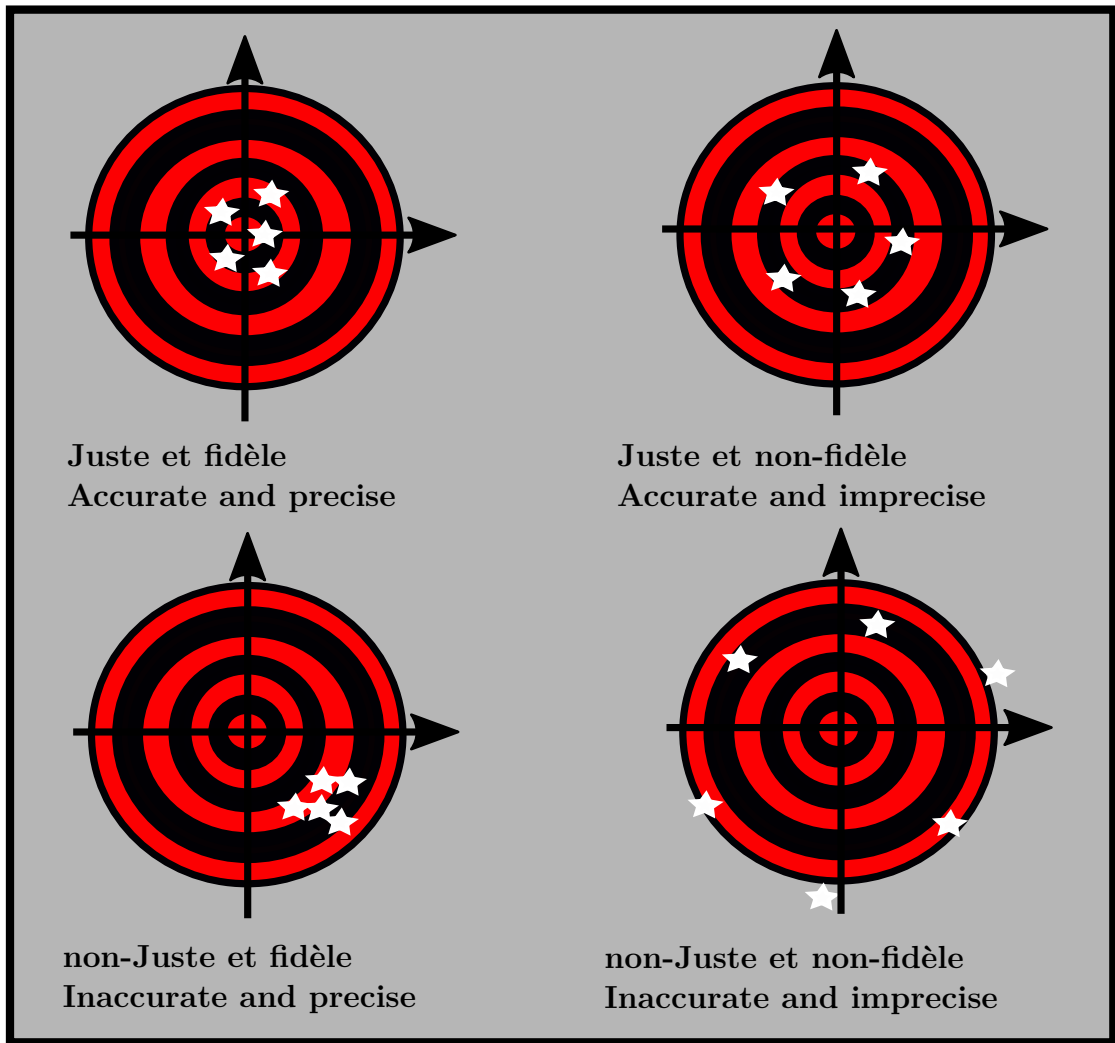


FIGURE 1.2 – Représentation graphique des notions de justesse et de fidélité

Un appareil de mesure fournit des **indications**, qui peuvent être élaborées à partir de plusieurs mesures moyennées. On parle de **coefficient de variation** de l'appareil de mesure [6] et on note CV le rapport entre l'écart-type σ et la moyenne μ d'indications répétées du même mesurande. Si une indication provient de la moyenne de n mesures, on utilise le concept de **coefficient d'erreur**, noté CE, rapport de l'erreur type $\frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ et de la moyenne μ des indications répétées. On a :

$$CV = \frac{\sigma}{\mu}$$

$$CE = \frac{\sigma}{\sqrt{n} \times \mu}$$

CV et CE sont des estimations de la fidélité d'un appareil de mesure et de son erreur aléatoire : en supposant que la mesure suive une loi normale, ce qui est vrai pour un nombre suffisant de procédures d'après le théorème central limite [7], 95% des indications répétées d'un même mesurande s'écartent en pourcentage de la valeur exacte de $1.96 \times CV$ ou $1.96 \times CE$. On peut parler de la **précision** instrumentale [3] pour ces valeurs, notée PE et parfois approchées par $2 \times CV$ ou $2 \times CE$. Par exemple, un appareil de mesure du débit cardiaque avec une précision de 10% utilisé pour quantifier un débit de 5 L.min^{-1} fournira des indications entre $4,5 \text{ L.min}^{-1}$ et $5,5 \text{ L.min}^{-1}$.

On définit alors le concept de **plus petit changement significatif** (*least significant change* en anglais, LSC) notion proche de celle de la **résolution** de l'appareil de mesure, qui correspond au plus petit changement quantitatif des indications correspondant à une variation statistiquement significative du mesurande. Autrement dit, des indications répétées distinctes mais différant d'une valeur inférieure au LSC se rapportent au même mesurande d'une manière statistiquement significative, tandis que deux indications distantes d'une valeur supérieure au LSC ne peuvent se rapporter au même mesurande [5, 6, 8, 9]. Cette notion est directement reliée à la fidélité de la mesure et à son erreur aléatoire, avec une capacité de discrimination plus importante à proportion que l'étalement des valeurs mesurées autour de leur moyenne se resserre. Elle est également reliée à la plus petite variation du mesurande mesurable par l'appareil, et proche de celle-ci pour des valeurs faibles de LSC. On peut normaliser le LSC en l'exprimant comme un pourcentage du mesurande.

Le LSC ne peut être estimé que par une étude de type A sous des conditions de répétabilité : en effet, celles-ci permettent de s'affranchir de tous facteurs de variabilité autres que ceux intrinsèques à l'appareil afin d'évaluer, sous l'hypothèse de normalité de la mesure (ce qui est le cas dès que l'effectif est suffisant), l'écart-type σ et la moyenne μ de ses indications pour un mesurande identique. Le LSC est alors donné par la formule suivante [9–11] :

$$LSC = 1.96 \times \sqrt{2} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n} \times \mu}$$

où μ et σ sont respectivement la moyenne et l'écart-type de la série des indications provenant de l'étude d'incertitude de type A sous des conditions de répétabilité et où n est le nombre de mesures moyennées intervenant dans une indication. Le lecteur intéressé par le détail de l'obtention de cette formule pourra se reporter à l'annexe A, page 47. Cette quantité provient en fait du test d'hypothèse vérifiant l'égalité entre les moyennes de deux séries de mesures indépendantes de la même quantité. Elle est reliée au coefficient d'erreur par l'équation :

$$LSC = 1.96 \times \sqrt{2} \times CE$$

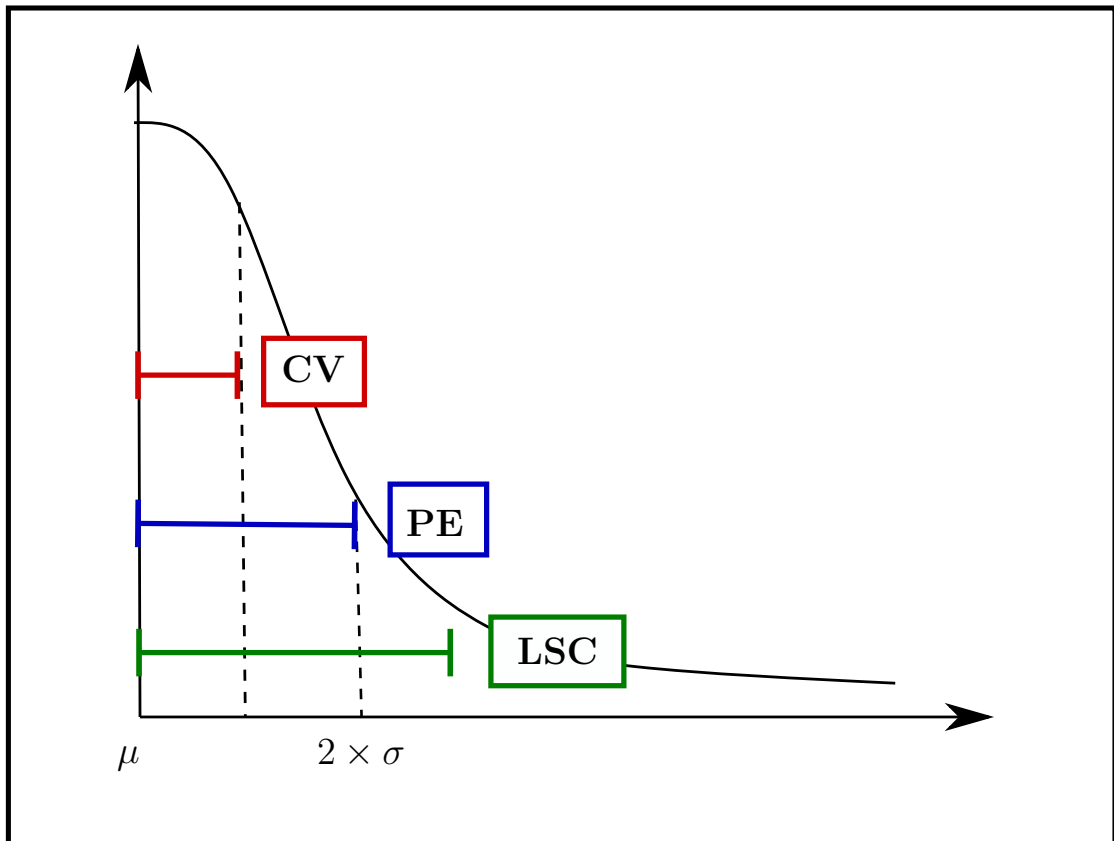


FIGURE 1.3 – Représentation des différents seuils liés à la fidélité. CV : Coefficient de variation, PE : Précision, LSC : Least significant change, σ : écart-type de l'erreur aléatoire, μ : moyenne des indications répétées

En reprenant l'exemple précédent d'un appareil de mesure du débit cardiaque avec une précision de 10%, le LSC de cet appareil se situe donc à 14%. Si on considère un patient hémodynamiquement stable avec un débit cardiaque à 5 L.min^{-1} , la distance entre deux mesures de ce même débit ne peut être distante de plus de $0,7 \text{ L.min}^{-1}$. Si, après une indication à $5,1 \text{ L.min}^{-1}$, j'obtiens une nouvelle indication à $5,9 \text{ L.min}^{-1}$, alors je peux conclure que l'état hémodynamique du patient a changé, au risque de me tromper dans 5% des cas. La figure 1.3, page 14, présente de manière comparative les intervalles croissants délimités par le coefficient d'erreur, la précision et le LSC. On remarque que le LSC est « plus large » que la précision instrumentale.

Ces définitions métrologiques vont nous permettre de comprendre les limites des appareils de mesure utilisés pour optimiser la volémie. Rappelons l'utilité clinique de cette pratique au bloc opératoire.

1.2 L'optimisation de la volémie au bloc opératoire

Le transport artériel en oxygène (TaO_2) est un paramètre physiologique déterminant l'apport d'oxygène aux cellules. Il dépend du débit cardiaque et de la quantité d'hémoglobine du patient et s'écrit de manière approchée (en négligeant l'oxygène dissous dans le sang et en ne prenant en compte que celui contenu dans l'hémoglobine) :

$$TaO_2 = DC \times 1.34 \times Hb \times SaO_2$$

où DC est le débit cardiaque, Hb la concentration d'hémoglobine, SaO_2 la saturation artérielle de l'hémoglobine en oxygène et 1,34 le pouvoir oxyphorique (de transport d' O_2) de l'hémoglobine. La maximalisation du débit cardiaque assure une optimisation du TaO_2 à hémoglobine et saturation en oxygène constantes. Le débit cardiaque est déterminé par le volume d'éjection systolique (VES) et la fréquence cardiaque :

$$DC = VES \times FC$$

où FC est la fréquence cardiaque. Le VES dépend de la contractilité intrinsèque du myocarde (inotropisme), de la résistance à l'éjection (postcharge) et de l'étirement des fibres musculaires (précharge), avec pour ce dernier paramètre une relation « asymptotique » entre le VES et la précharge : le VES augmente avec la précharge jusqu'à un maximum avant de décroître progressivement, sous l'effet d'un étirement excessif des myofibrilles (loi dite de « Frank-Starling »). La maximalisation du VES en augmentant la précharge par l'augmentation de la volémie est la manière clinique la plus directe pour augmenter le TaO_2 .

L'optimisation du TaO_2 comme objectif de prise en charge périopératoire se fonde historiquement sur l'observation chez les patients survivants d'une chirurgie à haut risque de valeurs supra-physiologiques de TaO_2 , adaptées à des consommations d' O_2 (VO_2) augmentées en post-opératoire, en contraste avec les patients décédés, chez qui une véritable « dette en oxygène » s'est installée [12,13] : celle-ci provient d'une inadéquation entre un VO_2 augmenté, conséquence d'un métabolisme important en post-opératoire chez un patient agressé, et un TaO_2 souvent altéré, chez un patient fragile, anémié et avec peu de capacités d'adaptation hémodynamique. Cette dette fait le lit de la défaillance d'organe et de la morbi-mortalité associée [14]. Depuis ces constatations, une large littérature a démontré l'intérêt pour les malades fragiles subissant une chirurgie lourde d'une maximalisation de leur TaO_2 en périopératoire (voir par exemple et de manière non-exhaustive [15–17] ; ces références sont tirées de l'analyse de la littérature des recommandations du NICE, National Institute for Health and Care Excellence [18]). Les procédures pour y parvenir se sont progressivement simplifiées, avec actuellement un accent

particulier sur la maximalisation de la volémie fondée sur l'augmentation du VES, avec également une littérature à fort niveau de preuve pour valider cette stratégie. La méta-analyse de 2017 de F. Michard et al. [19] retrouve par exemple, chez les malades chez qui une mesure du VES par une analyse non-calibrée du contour de l'onde de pouls a été mise en place et utilisée pour optimiser le TaO₂, une baisse statistiquement significative de la morbidité post-opératoire (définie comme toute complication post-opératoire) avec un odd ratio à 0.46, [0.3, 0.7], $p < 0.001$ et une baisse non-significative des jours d'hospitalisation (mais avec une p-value proche de la significativité) à -1.35 jours, $[-2.78, 0.08]$, $p = 0.06$.

L'optimisation du débit cardiaque chez les patients à haut risque chirurgical au bloc opératoire fait donc l'objet d'une recommandation de grade I+ émise par la SFAR dans la RFE de 2012 concernant les stratégies de remplissage vasculaire périopératoire [20]. Il est recommandé de mesurer le volume d'éjection systolique et de le réévaluer régulièrement, notamment après toute intervention thérapeutique et épreuve de remplissage vasculaire. Des recommandations similaires ont été émises par le NICE au Royaume-Uni et réactualisées en 2020 [18], qui insistent également sur la nécessité d'avoir recours à de tels monitorages chez le patient fragile et/ou en cas de chirurgie lourde et complexe. Par ailleurs, les mêmes pratiques sont encouragées au niveau international dans la prise en charge du sepsis [21].

La mesure du VES peut être réalisée de plusieurs manières différentes : thermodilution transpulmonaire, doppler œsophagien, échographie cardiaque . . . Parmi ces techniques, l'analyse du contour de l'onde de pouls occupe une place centrale. Elle se fonde sur l'intégration de la portion systolique de la courbe de pression artérielle [22] mesurée de manière invasive, pour dériver plusieurs indicateurs parmi lesquels l'index cardiaque (DC divisé par la surface cutanée), le volume d'éjection systolique indexé (VEI, VES divisé par la surface cutanée), la variation respiratoire de la pression pulsée (VPP), la variation respiratoire du VES (VVE) . . . Elle peut être calibrée, c'est-à-dire que ces paramètres sont régulièrement ré-ajustés à une valeur obtenue par une technique plus précise, le plus souvent une thermodilution transpulmonaire. Cette technique est la plus utilisée au bloc opératoire, probablement grâce à sa faible invasivité, sa facilité de mise en oeuvre et à la mesure en continu qu'elle procure : deux larges études internationales en chirurgie non cardiaque sont citées dans [23] et montrent en effet que, lorsqu'une mesure du débit cardiaque est utilisée, il s'agit dans presque 75% des cas d'une analyse du contour de l'onde de pouls [24, 25]. Dans sa version non-calibrée (système FloTrac[®] ou ProAQT[®], présenté en photo sur la figure 1.4, page 17), ce monitoring est très communément utilisé en France.

Un tel monitoring ne se conçoit, dans l'optique d'une utilisation clinique pour optimiser le TaO₂, qu'avec des protocoles permettant d'optimiser la volémie. Ceux-ci sont nombreux et se répartissent en deux grands groupes principaux :



FIGURE 1.4 – Moniteur Pulsioflex[®] permettant d'obtenir l'index cardiaque, le VEI, la VPP, la VVE... (système ProAQT[®])

- **La prédiction** d'une réponse positive au remplissage vasculaire par des indicateurs « dynamiques » fondées sur les interactions cœur-poumons pendant le cycle respiratoire : la hausse des pressions de ventilation faisant d'autant plus chuter l'index cardiaque que la volémie du patient est basse, en gênant le retour veineux au cœur droit.
- **La titration** de l'expansion volémique par des épreuves de remplissage, avec vérification *a posteriori* de la réponse, positive ou négative, au remplissage.

Ont ainsi été développées pour prédire la réponse au remplissage :

- La pause télé-expiratoire, avec un cut-off déterminant la précharge-dépendance correspondant à une augmentation du débit cardiaque de 5% [26,27].
- La chute du VES après manœuvre de recrutement alvéolaire de plus de 30% [28].
- La hausse du volume courant de ventilation de 6 à 8 $mL.kg^{-1}$ avec l'augmentation de la variation respiratoire du volume d'éjection (VVE) de 2,5% ou l'augmentation de la variation respiratoire de la pression pulsée (VPP) de 3.5% (en variation absolue) [29].

- La manœuvre de lever de jambes passif avec une augmentation du débit cardiaque de 10% ($\pm 2\%$) [30].
- Le « MiniFluid challenge », consistant en une épreuve de remplissage limitée à 100 mL, avec une augmentation du VES de 6% prédisant la réponse à un remplissage de 500 mL de cristalloïdes [31].

Les amplitudes de variation des variables d'intérêt sous-jacentes sont donc modérées, avec par exemple pour la pause télé-expiratoire chez un patient avec un débit cardiaque de 5 L.min^{-1} une augmentation d'au moins 10% à mesurer, correspondant à une indication de l'appareil de mesure supérieure à $5,5 \text{ L.min}^{-1}$. On a vu que si l'appareil de mesure avait une précision à 10%, son LSC était à 14% avec, pour un débit cardiaque à 5 L.min^{-1} , une augmentation de 0.7 L.min^{-1} au minimum pour différencier deux indications. On le voit, la précision et le LSC de l'appareil de mesure sont fondamentaux pour interpréter ces seuils. Intéressons-nous à présent à la littérature concernant les capacités métrologiques de l'analyse du contour de l'onde de pouls.

1.3 Capacités métrologiques de l'analyse du contour de l'onde de pouls

Toutes ces stratégies d'optimisation hémodynamique se fondent sur l'utilisation d'un appareil de mesure du débit cardiaque capable de discriminer entre les « répondeurs » et « non-répondeurs » au remplissage vasculaire. Les LSC de ces moniteurs ont été peu analysés dans la littérature : la thermodilution transpulmonaire a été étudiée par exemple dans [10] avec une estimation de son LSC et de sa précision en fonction du nombre de bolus de sérum salé froid réalisé. La moyenne de trois bolus qui est communément admise assure une précision de 8 % (intervalle de confiance : [6, 12]) et un LSC à 12 % (intervalle de confiance : [8, 17]) pour l'index cardiaque. Les paramètres métrologiques de l'échographie trans-thoracique (ETT) ont également été déterminés par la même équipe dans [11] : pour des patients en rythme sinusal, la réalisation d'une moyenne de trois Intégrales temps-vitesse au cours de la même ETT assure une précision importante de 4 % (intervalle de confiance : [2, 5]) et permet, entre deux examens différents, d'obtenir un LSC à 11 % ((intervalle de confiance : [5, 18]) autorisant par exemple l'utilisation de la manœuvre de lever de jambes passif pour prédire la réponse au remplissage vasculaire.

En ce qui concerne l'analyse du contour de l'onde de pouls, la validation clinique de l'utilisation de cette technique s'est fondée surtout sur des études de comparaison entre ces appareils de mesure et des techniques de référence, en particulier la thermodilution trans-pulmonaire, sans s'attacher à mesurer sa précision et

variabilité intrinsèque. La comparaison de la mesure du VES et du DC des mêmes sujets par des méthodes différentes s'effectue par des analyses de concordance entre les mesures répétées par les deux appareils de mesure. La méthode de référence pour cette comparaison est celle décrite par Bland et Altman [32] consistant à représenter la différence entre les deux mesures par rapport à leur moyenne. Elle permet d'estimer le « biais systématique », la sur- ou sous-évaluation moyenne systématique de la nouvelle mesure par rapport à celle de référence, évaluation de la justesse, et les « limites d'agrément », l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux mesures, évaluation de la fidélité de la nouvelle méthode. Cette méthode d'évaluation de la concordance possède plusieurs limites, la principale étant l'absence de critère « naturel » déterminant la pertinence des limites d'agrément : une fois déterminés, cela est laissé à l'appréciation subjective du clinicien. Critchley L.A. et Critchley J.A., pour dépasser cette difficulté, ont introduit la notion de « pourcentage d'erreur » [33] consistant simplement à diviser les limites d'agrément par la moyenne globale de l'ensemble des mesures. Ce paramètre, sous l'hypothèse de normalité des deux mesures, celle de référence et de la nouvelle testée, offre une estimation de la fidélité combinée des deux méthodes et une limite très pratique à ce paramètre pour juger de l'interchangeabilité entre la thermodilution transpulmonaire et l'analyse du contour de l'onde de pouls. Un pourcentage d'erreur inférieur à 30% est ainsi communément admis comme limite d'interchangeabilité et correspond à une précision comparable des deux techniques testées autour de 10%. Une méta-analyse de 2010 [34] nous apporte ainsi les paramètres métrologiques actuellement admis de l'analyse du contour de l'onde de pouls comparativement à la thermodilution, avec un biais systématique assez faible à $0,00 \pm 0,09 \text{ L.min}^{-1}$, mais un pourcentage d'erreur supérieur à 30%, à $41,3 \pm 2,7 \%$ ce qui, d'après [33], interdirait l'interchangeabilité ...

Pourtant, on l'a vu dans la section précédente, ces appareils sont extrêmement utilisés et ont une réelle efficacité clinique, alors peut-on aller au-delà de ces constatations métrologiques décevantes ? En fait, ce critère de pourcentage d'erreur inférieur à 30% comme seul critère de décision est très critiquable [35] : il présente d'abord une grande dépendance à la précision de la méthode de référence [6, 36], qui n'est pas toujours à 10%. On pourrait alors autoriser des pourcentages d'erreur plus importants des deux méthodes combinés en supposant une précision de la méthode de référence plus importante que 10%. Ensuite, cette méthode de définition de l'interchangeabilité ne s'intéresse finalement pas au seul critère véritablement pertinent au lit du malade : la capacité à suivre de manière adéquate les changements de débit cardiaque, sans nécessairement en fournir une estimation exacte mais en étant suffisamment précis pour permettre d'utiliser les seuils (vus précédemment) déclenchant une réponse thérapeutique. Cette notion, nommée en anglais « Trending ability », a été étudiée avec de nouvelles méthodes, comme

celle des quatre quadrants ou du diagramme polaire (voir [37] pour une description précise) ou, plus récemment, en comparant les valeurs obtenues à l'aune de l'incertitude de la méthode de référence [38–40]. Pourtant, même la capacité à assurer un suivi parfait des variables hémodynamiques n'est pas assurée par ces appareils dans toutes les conditions hémodynamiques. Ainsi, lorsque les résistances vasculaires systémiques varient de manière importante, les capacités métrologiques de ces appareils sont fortement dégradées : lors de greffes hépatiques, par exemple, on note une corrélation négative entre les résistances vasculaires systémiques et le biais du Pulsioflex[®] [41,42]. On remarque aussi une « Trending ability » médiocre de ce moniteur chez des patients atteints d'hémorragie sous-arachnoïdienne sous fortes doses de noradrénaline [43] ou chez des patients septiques [44]. Les taux d'interchangeabilité de plusieurs moniteurs du contour de l'onde de pouls en chirurgie cardiaque ont également été reportés dans [38] avec des valeurs autour de 20%.

On l'a vu, malgré leur utilisation importante au bloc opératoire, les capacités métrologiques des appareils d'analyse du contour de l'onde de pouls sont limitées, avec des pourcentages d'erreur relativement importants par rapport aux méthodes de références et une utilisation fortement dégradée dans des conditions marquées par des variations brutales des résistances vasculaires systémiques. Des seuils de variation de leurs mesures dans des conditions hémodynamiques spécifiés indiquant une précharge-dépendance ont pourtant pu être déterminés et utilisés efficacement en pratique clinique courante. Cependant, malgré une abondante littérature concernant les limites et validités du mesurage de ces moniteurs, aucune donnée n'est disponible sur leur précision et plus petit changement significatif, même fournie par le constructeur ou sur un brevet éventuel [45]. Ces paramètres sont pourtant centraux dans la validité des seuils précédemment discutés et permettent de circonscrire encore plus l'utilisation du contour de l'onde de pouls. L'une des critiques apportées au travail concernant le « MiniFluid challenge » a ainsi pu être l'absence de LSC renseigné au vue des seuils limités rapportés [46]. Par ailleurs, les standards concernant le rapport des études de validation d'appareil de mesure exigent en effet le renseignement des précisions des deux méthodes, celle testée et celle de référence [4,47–49]. Notre travail de thèse a consisté à mettre en œuvre la méthodologie nécessaire pour déterminer ces paramètres et permettre d'arbitrer *a posteriori* sur la pertinence des indices dynamiques de précharge-dépendance.

2 Objectif de thèse

Notre thèse a consisté à mettre en œuvre une étude d'incertitude de type A sous des conditions de répétabilité de l'appareil de mesure Pulsioflex[®] utilisant le système ProAQT[®] (Pulsion Medical System, Allemagne).

L'objectif principal était de déterminer le LSC des indications de l'index cardiaque IC et du volume d'éjection systolique indexé VEI.

L'objectif secondaire de déterminer le LSC des indications des variations respiratoires de la pression pulsée VVP et du volume d'éjection systolique VVE.

3 Article

L'article, publié dans *Annals of Intensive Care* le 11 octobre 2019, est ici intégralement reproduit.

RESEARCH

Open Access

Evaluation of least significant changes of pulse contour analysis-derived parameters



Hugues de Courson¹, Loïc Ferrer², Grégoire Cane¹, Eric Verchère¹, Musa Sesay¹, Karine Nouette-Gaulain^{1,3} and Matthieu Biais^{1,4,5*}

Abstract

Background: Many maneuvers assessing fluid responsiveness (minifluid challenge, lung recruitment maneuver, end-expiratory occlusion test, passive leg raising) are considered as positive when small variations in cardiac index, stroke volume index, stroke volume variation or pulse pressure variation occur. Pulse contour analysis allows continuous and real-time cardiac index, stroke volume, stroke volume variation and pulse pressure variation estimations. To use these maneuvers with pulse contour analysis, the knowledge of the minimal change that needs to be measured by a device to recognize a real change (least significant change) has to be studied. The aim of this study was to evaluate the least significant change of cardiac index, stroke volume index, stroke volume variation and pulse pressure variation obtained using pulse contour analysis (ProAQT[®], Pulsion Medical System, Germany).

Methods: In this observational study, we included 50 mechanically ventilated patients undergoing neurosurgery in the operating room. Cardiac index, stroke volume index, pulse pressure variation and stroke volume variation obtained using ProAQT[®] (Pulsion Medical System, Germany) were recorded every 12 s during 15-min steady-state periods. Least significant changes were calculated every minute.

Results: Least significant changes statistically differed over time for cardiac index, stroke volume index, pulse pressure variation and stroke volume variation ($p < 0.001$). Least significant changes ranged from 1.3 to 0.7% for cardiac index, from 1.3 to 0.8% for stroke volume index, from 10 to 4.9% for pulse pressure variation and from 10.8 to 4.3% for stroke volume variation.

Conclusion: To conclude, the present study suggests that pulse contour analysis is able to detect rapid and small changes in cardiac index and stroke volume index, but the interpretation of rapid and small changes of pulse pressure variation and stroke volume variation must be done with caution.

Keywords: Pulse contour, Stroke volume, Pulse pressure variation, Stroke volume variation, Precision

Introduction

Cardiac output monitoring is recommended in many situations, both in the intensive care unit and the operating room [1–3]. Pulse contour analysis is one of the most frequently used technologies [4]. Several devices propose an external cardiac output calibration (using transpulmonary thermodilution or echocardiography, for example) and other devices use internal calibration using complex

algorithms. Such devices provide cardiac index (CI) and stroke volume index (SVI) estimations and are used in this way to evaluate variations induced by therapeutic or diagnostic interventions. An important limitation of pulse contour analysis technology is its high sensitivity to changes in systemic vascular resistance making external calibration frequently necessary in patients with low systemic vascular resistance or after changes in vasopressor dosage [5–7]. The main advantage of this technology is the ability to assess cardiac output continuously and in real time.

Many maneuvers assessing fluid responsiveness need precise and rapid assessment of cardiac output and

*Correspondence: matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

⁵ Department of Anaesthesiology and Critical Care Pellegrin, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France
Full list of author information is available at the end of the article

stroke volume. For example, passive leg raising induces an increase in venous return followed by an increase in stroke volume in preload responsive patients. An increase in cardiac output $\geq 10 \pm 2\%$ discriminated patients who will respond or not to fluid administration [8]. When using end expiratory occlusion test, the best cut-off value is a cardiac output increase of 5% [9, 10]. A stroke volume increase $\geq 6\%$ after a minifluid challenge of 100 mL predicts fluid responsiveness [11]. Finally, it has been recently proposed that a decrease $\geq 30\%$ of stroke volume after a recruitment maneuver was able to discriminate fluid responder [12]. Even though the accuracy of pulse contour-derived cardiac output has been extensively studied, to our knowledge, the least significant change (LSC) (i.e., the minimal change that needs to be measured by a device to recognize a real change) has not yet been studied. Furthermore, pulse contour analysis provides continuous assessment of pulse pressure variation (PPV) and stroke volume variation (SVV). Because of increasing limitations of the use dynamic indices, some authors proposed to evaluate changes in PPV and SVV following maneuvers such as transient increase in tidal volume or minifluid challenges to predict fluid responsiveness [13]. Moreover, variations of these indices discriminating responders and non-responders are very low (2 to 3.5%) and no data are available on the capacity of pulse contour analysis to detect such small variations. Although several studies have demonstrated the reliability of such tests using pulse contour, several questions remain unanswered regarding the ability of this technology to track such small CI, SVI, PPV or SVV variations. Some authors have pointed out the small number of patients included in these studies and the possibility of recruitment biases [14]. Measurement of the LSC appears necessary to determine the clinical applicability of this type of tests at the bedside [15–18].

The primary aim of the present study was to evaluate the LSC of CI and SVI derived from pulse contour analysis. Secondary aims were to evaluate the least significant changes of PPV and SVV derived from pulse contour analysis (ProAQT[®], Pulsion Medical System, Germany).

Materials and methods

Patients

This study obtained the approval of the Institutional Review Board (Comité d’Ethique pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation, IRB-00010254-2018-054). The patients were informed about the inclusion of their anonymized health data in our database (Written informed consent was waived by the Institutional Review Board).

Inclusion criteria were as follows: patients older than 18 years scheduled for neurosurgery, equipped

with radial arterial catheter and cardiac output monitor, surgery in the supine position and the absence of arrhythmia.

Perioperative management

Patients were monitored with non-invasive blood pressure, SpO₂ and ECG. Total intravenous anesthesia was used by target-controlled infusion of remifentanyl and propofol. Patients were mechanically ventilated using a volume-control mode with a tidal volume of 6–8 mL/kg of ideal body weight, respiratory rate was adjusted to maintain normocapnia, positive expiratory pressure was set between 3 and 6 cmH₂O, F_IO₂ was adjusted to maintain pulse oximetry above 95% and inspiratory/expiratory ratio was 0.5

Hemodynamic monitoring

A radial arterial catheter inserted after the induction of anesthesia was connected to a specific transducer (ProAQT[®], Pulsion Medical System) for SVI, SVV and PPV monitoring. The initial value of cardiac output was estimated with a proprietary algorithm performing an “auto-calibration”. Stroke volume was then determined by pulse contour analysis. PPV and SVV were continuously displayed on the Pulsioflex[®] monitor. SVI, CI, PPV and SVV measurements using ProAQT[®] are an average during the last 12 s and are updated every second. SVI, CI, PPV and SVV are displayed beat-to-beat as a “sliding average” of 12 s. When extracting data via a USB port to an Excel file, values were displayed every 12 s.

Study design

After the “auto-calibration”, data were continuously recorded every 12 s on the Pulsioflex[®] monitor, and extracted using USB port as an Microsoft[®] Excel file for statistical analysis. Recording started at least 20 min after the onset of induction of anesthesia. Data were recorded during hemodynamic stability (defined as a change in mean arterial pressure and heart rate less than 5%). In practice, we made these recordings during the placement of surgical drapes. Patients with hemodynamic instability requiring a decrease (or an increase) in anesthesia drug dosage, fluid infusion or administration of vasopressors, were excluded. Another exclusion criterion was any change in ventilatory setting by the physician in charge of the patient.

Statistical analysis

Data are expressed as mean (95% confidence interval) or median (5–95th percentiles) according to variable distribution. LSC is the minimum change that needs to be measured by a device to recognize a real change. LSC was

calculated for cardiac index, stroke volume index, PPV and SVV as previously described [15–17]:

$$\begin{aligned} &\text{Coefficient of variation (CV)} \\ &= \text{standard deviation/mean of measurements} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{Coefficient error (CE)} \\ &= \text{CV}/\sqrt{n} \quad (n = \text{number of measurements per patient}) \end{aligned}$$

Least significant changes (LSC)=The LSC can be described by the following equation:

$$\text{LSC} = \text{CE} \times 1.96 \times \sqrt{2}.$$

To analyze the LSC of pulse contour data were recorded every 12 s, so five measurements were analyzed every minute. LSC calculation included 2 measurements for 30 s, 3 measurements for 45 s, 5 measurements for 1 min, 10 measurements for 2 min, 15 measurements for 3 min, etc. Average LSC on 15 min was calculated as the mean of individual LSC. The same applies for LSC calculation at each time-point. For example, LSC at 30 s was calculated as the mean of individuals LSC calculated at 30 s. To compare the LSC averages at each minute, and to take into account repeated measurements, we performed an ANOVA for repeated measurements. If one of the means differed statistically from the others, we performed a Tukey test with Bonferroni correction to take into account the multiplicity of tests.

Because LSC was based on standard deviation calculation, distribution of CI, SVI, PPV or SVV had to follow a normal distribution. According to the central limit theorem, as the number (size) of the independent variable increases, the more likely to obtain a normal distribution of the sample. A minimal number of 30 is currently accepted to assume a normal distribution. Thus, the number of subjects should be ≥ 30 . After taking into account uninterpretable data or exclusion, we considered that 50 subjects were needed for this study.

Statistical analysis was performed using Medcalc (software 16.4.3; Mariakerke, Belgium) and R Development Core Team ([2008]. R: A language and environment for statistical computing; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL).

Results

Patients' characteristics

Fifty patients were included. Their main characteristics are shown in Table 1. No patient was excluded because of hemodynamic instability. Hemodynamic variables at baseline are shown in Table 2.

Evaluation of least significant changes

Individual values, mean and standard error of SVI of all patients over time are shown in Fig. 1. Over 15 min,

Table 1 Population's characteristics

Characteristics	
Age (years)	59 ± 13
Gender	
Male/female	20 (40)/30 (60)
Body mass index (kg/m ²)	26.5 ± 5.3
ASA classification	
ASA 1	9 (18)
ASA 2	10 (20)
ASA 3	30 (60)
ASA 4	1 (2)
Surgery	
Cerebral tumor	37 (74)
Other	13 (26)
Surgery duration (h)	2.8 ± 1.1
Tidal volume (ml)	423 ± 55
Tidal volume (ml/kg/ideal weight)	7 ± 1
PEEP (cmH ₂ O)	5 ± 2
Respiratory rate (cycles/min)	14 ± 2
FiO ₂ (%)	41 ± 9

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

ASA American Society of Anesthesiologists, PEEP positive end expiratory pressure, FiO₂ fraction inspired oxygen

Table 2 Hemodynamic baseline values

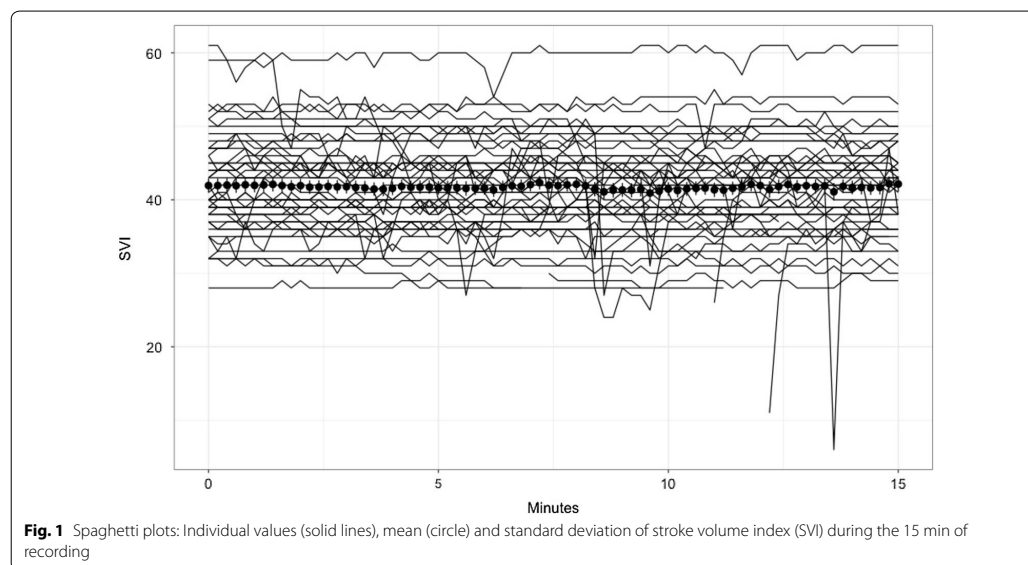
Variables	
Heart rate (bpm)	63 [58–79]
Mean arterial pressure (mmHg)	77 [71–90]
Cardiac index (l/min/m ²)	2.7 [2.4–3.1]
Stroke volume index (ml/m ²)	40 [38–46]
Pulse pressure variation (%)	7 [6–11]
Stroke volume variation (%)	10 [7–14]

Values are expressed as median [interquartile range 25–75%]

mean LSC was 1.1% for cardiac index, 1% for stroke volume index, 6.5% for PPV and 6.5% for SVV. The LSC values during the 15-min recording period are shown in Fig. 2a–d. For SVI, CI, PPV and SVV the LSC statistically differed between minutes ($p < 0.001$). Among the 50 patients, 12 had at least one SVI value that was more than 10% different from the initial value. During the 15 min of recording, 3.8% of the SVI values showed a variation of more than 10% from the initial value.

LSC and prediction/identification of fluid responsiveness

Table 3 shows the LSC of CI, SVI, PPV and SVV for different tests to predict fluid responsiveness. LSC of CI and SVI for the identification of fluid responsiveness are shown in Table 3.



Discussion

This study demonstrates that when using pulse contour analysis such as ProAQT®: (i) the LSC of CI and SVI is low making the detection of small and rapid changes in CI and SVI possible and (ii) LSC of both PPV and SVV is higher making the detection of small and rapid changes in PPV and SVV more hazardous.

LSC signification

The LSC is defined as the minimal change that needs to be measured by a device to recognize a real change. In the hemodynamic area, LSC of cardiac index and stroke volume index has been studied for transpulmonary thermodilution and transthoracic echocardiography [15–18]. To our knowledge, no data were available for cardiac index, stroke volume index, PPV and SVV obtained using pulse contour analysis. Many studies evaluated the accuracy of stroke volume index (absolute value and trending) and the accuracy of PPV and SVV obtained with pulse contour technology. Pulse contour analysis does not provide measurements of SVI, but its estimation. Thus, the absolute value of SVI may be inaccurate, particularly in vasoplegic patients [5–7, 19–21]. This potential low accuracy does not preclude a good precision [22, 23].

Identification of fluid responsiveness

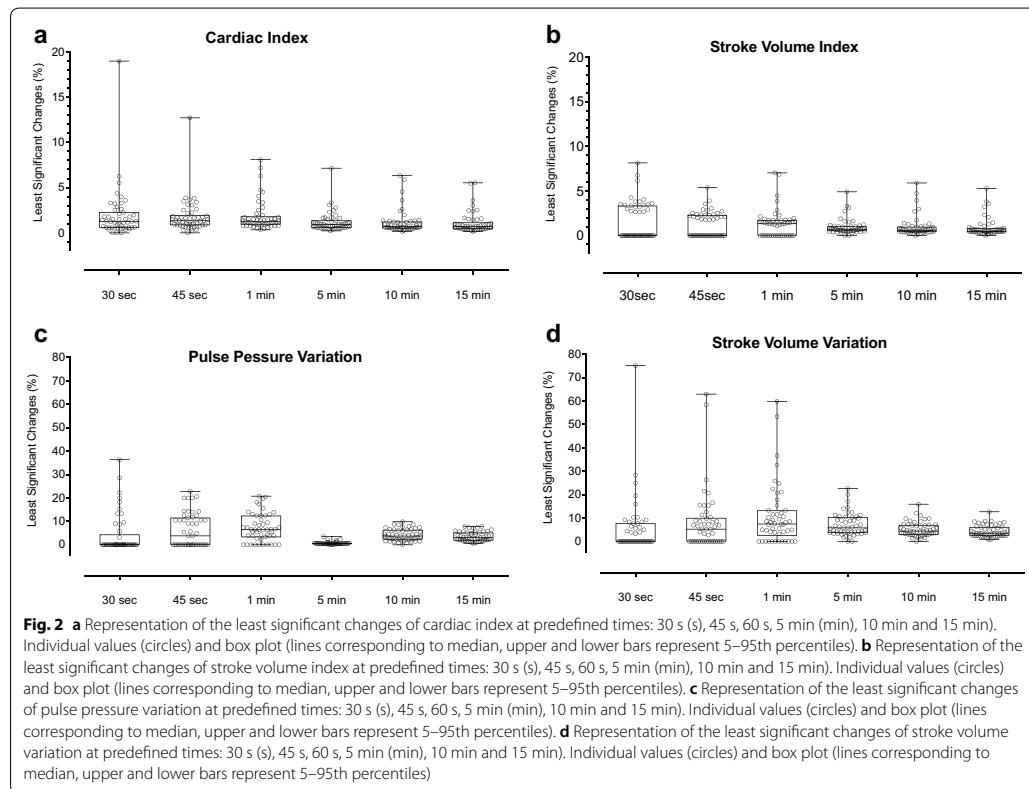
Classical definition of fluid responsiveness is a CI or SVI increase of at least 10–15% after volume expansion

administered over 10–15 min. We found a LSC of CI and SVI very much below the 10–15% threshold, making it possible to identify the effect of fluid administration. Several studies suggest that the magnitude of changes in SVV or PPV induced by volume expansion could identify fluid responsiveness [13, 24]. A decrease of 1.4%–2.5% of the absolute value of PPV or SVV after volume expansion has been proposed to discriminate responders. These thresholds are higher than LSC (therefore usable) when PPV and SVV values are less than 25%, which is usually the case.

Prediction of fluid responsiveness

As the ability of SVV and PPV to predict the responsiveness during protective ventilation is limited, new approaches of fluid responsiveness have been proposed. Changes in CI and SVI have been studied following postural maneuvers (passive leg raising, Trendelenburg position), end-expiratory occlusion test, minifluid challenge and following an increase in intrathoracic pressure (lung recruitment maneuvers) [8, 9, 11, 12, 25, 26]. The best threshold values for changes in SVI, analyzed a few seconds to 2 min after the maneuver, were between 5 and 30%. These values exceeded the 2% LSC calculated for SVI using pulse contour, so these tests can be used with pulse contour analysis such as ProAQT®.

Several studies demonstrated that small changes in PPV or SVV (2% to 3.5% of the absolute value) following minifluid challenge and transient increase in tidal



volume are able to predict fluid responsiveness [13, 27]. According to our results, these thresholds are higher than LSC (therefore usable) when initial PPV and SVV values are less than 18–20%. This should be taken into account when carrying out and analyzing these tests.

Study limitations

This study has some limitations. First, study was performed using ProAQT®'s algorithm and our results cannot be extrapolated to other algorithms. Second, we may wonder why patients can be considered hemodynamically stable over 15 min. Indeed, some subjects may have had a variation in MAP of more than 5%, which may lead to a discussion of the notion of hemodynamic stability. However, from a population point of view, the evolution of MAP was still within the 5% range. In addition, this situation reflects the real life during which physicians are led to use preload dependence tests and the purpose of our work was to evaluate the LSC for clinical application

at the bedside. Moreover, even if some subjects may have experienced greater variations than others during this period described as stable, this would be responsible for a decrease in precision and therefore an increase in the LSC, which remains sufficiently low to validate the use of the device under study as part of the evaluation of the fluid responsiveness. Third, the calculation of the LSC under the study conditions is debatable because we analyzed serial measurements of multiple values but not repeated measurements of a single value [23, 28]. Furthermore, LSC values may appear artificially reduced using numerous repeated measurements. However, we found that very few SVI measurements exhibited a variation of more than 10% from the initial value. Finally, the present study included patients without arrhythmia, not receiving vasopressors or inotropes and positioned in the supine position. Extrapolation to other study populations should be very cautious.

Table 3 Prediction and identification of fluid responsiveness: least significant change (LSC), timing and proposed cut off value of changes in cardiac index (CI), stroke volume index (SVI), pulse pressure variation (PPV) and stroke volume variation (SVV)

Tests to predict fluid responsiveness				
Tests	Variable	Timing (s)	Cut off	LSC
Occlusion test	CI	15/30	5%	1.2% (0.2–5.0)
MiniFluid	SVI	60	6%	1.3% (0–4.2)
	PPV	60	2% (absolute change)	8.9% (0–26%)
	SVV	60	2% (absolute change)	7.5% (0–35%)
	CI	90	10–15%	1.3% (0.5–5.6)
Passive leg raising	CI	90	10–15%	1.3% (0.5–5.6)
Tidal volume challenge	PPV	60	3.5% (absolute change)	8.9% (0–26%)
	SVV	60	2.5% (absolute change)	7.5% (0–35%)
Identification of fluid responsiveness				
Variable	Timing (min)	Cut off (%)	LSC	
SVI	10	10–15	0.5% (0.2–3.5)	
SVI	15	10–15	0.5% (0.2–3.4)	
CI	10	10–15	0.7% (0.4–4.1)	
CI	15	10–15	0.7% (0.3–3.3%)	

Results for LSC are median (5–95th percentiles)

Conclusion

The present study suggests that during 15 min of stable recording, sudden but brief changes in SVI values can occur. However, the average LSC value is compatible with the detection of rapid and brief variations of SVI. The interpretation of rapid and small changes of PPV and SVV must be interpreted with caution.

Abbreviations

CE: coefficient error; CI: cardiac index; CV: coefficient of variation; LSC: least significant changes; PPV: pulse pressure variation; SVV: stroke volume variation; SVI: stroke volume index.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

HdC: included patients, collected the data, helped analyzed the data and helped in writing the manuscript. LF: helped analyzed the data and helped in writing the manuscript. GC: helped included patients, analyzed the data and helped in writing the manuscript. EV: helped included patients, analyzed the data and helped in writing the manuscript. MS: helped analyzed the data and helped in writing the manuscript and corrected the english. KNG: helped designed the study and helped wrote the manuscript. MB designed the study, collected the data, performed statistical analysis and wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported from institutional and departmental sources.

Availability of data and materials

Data are available from the authors on reasonable request.

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the Institutional Review Board (Comité d'Ethique pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation, IRB-00010254-2018-054). The patients were informed about the inclusion of their anonymized

health data in our database (Written informed consent was waived by the Institutional Review Board).

Consent for publication

Not Applicable.

Competing interests

Pr Biais received honoraria from Edwards Lifesciences and Pulsion Medical System as a lecturer. Other authors have no competing interests.

Author details

¹ Department of Anesthesiology and Critical Care, Pellegrin Bordeaux University Hospital, 33000 Bordeaux, France. ² Biostatistics Unit, Institut Curie, U900, Hôpital René Huguenin Saint-Cloud, Saint-Cloud, France. ³ INSERM, U12-11, Laboratoire de Maladies Rares: Génétique et Métabolisme (MRGM), Univ. Bordeaux, Bordeaux, France. ⁴ Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie, U1034, Univ. Bordeaux, 33600 Pessac, France. ⁵ Department of Anaesthesiology and Critical Care Pellegrin, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux Cedex, France.

Received: 20 November 2018 Accepted: 30 September 2019
Published online: 11 October 2019

References

1. National Institute for Health and Clinical Excellence, CardioQ-ODM Oesophageal doppler monitor. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13312/52624.pdf>. Accessed May 5 2014.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486–552.
3. Vallet B, Blanloeil Y, Chollet B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32(10):e151–8.
4. Ahmad T, Beilstein CM, Aldecoa C, Moreno RP, Molnár Z, Novak-Jankovic V, et al. Variation in haemodynamic monitoring for major surgery in European nations: secondary analysis of the EuSOS dataset. *Periop Med Lond Engl*. 2015;4:8.

5. Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, Cochar JF, Revel P, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg*. 2008;106(5):1480–6.
6. Biais M, Mazocky E, Stecken L, Pereira B, Sesay M, Roullet S, et al. Impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the pulsioflex device. *Anesth Analg*. 2017;124(2):487–93.
7. Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul J-L. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(3):R109.
8. Monnet X, Marik P, Teboul J-L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935–47.
9. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul J-L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2009;37(3):951–6.
10. Biais M, Larghi M, Henriot J, de Courson H, Sesay M, Nouette-Gaulain K. End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in patients with protective ventilation in the operating room. *Anesth Analg*. 2017;125(6):1889–95.
11. Biais M, de Courson H, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, et al. Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology*. 2017;127(3):450–6.
12. Biais M, Lanchon R, Sesay M, Le Gall L, Pereira B, Futier E, et al. Changes in stroke volume induced by lung recruitment maneuver predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the operating room. *Anesthesiology*. 2017;126(2):260–7.
13. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul J-L. The changes in pulse pressure variation or stroke volume variation after a “tidal volume challenge” reliably predict fluid responsiveness during low tidal volume ventilation. *Crit Care Med*. 2017;45(3):415–21.
14. Jacquet-Lagrèze M, Izaute G, Fellahi J-L. Diagnostic accuracy studies: the methodologic approach matters! *Anesthesiology*. 2017;127(4):728–9.
15. Cecconi M, Dawson D, Grounds RM, Rhodes A. Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient: determination of precision of the technique. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):498–504.
16. Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul J-L. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(4):R204.
17. Jozwiak M, Mercado P, Teboul J-L, Benmalek A, Gimenez J, Dépret F, et al. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? *Crit Care Lond Engl*. 2019;23(1):116.
18. Georges D, de Courson H, Lanchon R, Sesay M, Nouette-Gaulain K, Biais M. End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit: an echocardiographic study. *Crit Care Lond Engl*. 2018;22(1):32.
19. Cecconi M, Monge García MI, Gracia Romero M, Mellinghoff 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. *Anesth Analg*. 2015;120(1):76–84.
20. Jozwiak M, Depret F, Teboul J-L, Alphonsine J-E, Lai C, Richard C, et al. Predicting fluid responsiveness in critically ill patients by using combined end-expiratory and end-inspiratory occlusions with echocardiography. *Crit Care Med*. 2017;45(11):1131–8.
21. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, Osman D, Chemla D, Teboul J-L. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med*. 2008;36(2):434–40.
22. Squara P, Cecconi M, Rhodes A, Singer M, Chiche J-D. Tracking changes in cardiac output: methodological considerations for the validation of monitoring devices. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1801–8.
23. Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies—with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care Lond Engl*. 2009;13(1):201.
24. Le Manach Y, Hofer CK, Lehot J-J, Vallet B, Goarin J-P, Tavernier B, et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *Anesthesiology*. 2012;117(6):1165–74.
25. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeflang MM, Schultz MJ, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med*. 2016;44(5):981–91.
26. Yonis H, Bitker L, Aublanc M, Perinel R, Riad Z, Lissoude F, et al. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation. *Crit Care*. 2017;21(1):295.
27. Mallat J, Meddour M, Durville E, Lemyze M, Pepy F, Temime J, et al. Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid challenge accurately predicts fluid responsiveness. *Br J Anaesth*. 2015;115(3):449–56.
28. Hapfelmeier A, Cecconi M, Saugel B. Cardiac output method comparison studies: the relation of the precision of agreement and the precision of method. *J Clin Monit Comput*. 2016;30(2):149–55.

Publisher's Note

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

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

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

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

4 Discussion

Les LSC de l'IC et du VEI sont donc petits, la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% n'excédant jamais 5–6% quel que soit le moment où la mesure est réalisée entre 30 s et 15 min et permettent un suivi fidèle et rapide des variations de ces paramètres avec le système ProAQT[®]. En revanche, les LSC des VPP et VVE sont plus élevés, avec des bornes supérieures de leur intervalle de confiance pouvant excéder 25–30% à 1 min, et invitent à plus de prudence quant au suivi en temps réel de leur variation.

Le LSC correspond à la plus petite variation des indications d'un appareil permettant de détecter un changement de mesurande sous-jacent. On a vu que les LSC du VES et de l'IC n'avaient été étudiés que pour la thermodilution transpulmonaire [9, 10] et pour l'ETT [11, 50]. Pourtant, ce paramètre est fondamental pour s'assurer de la pertinence de l'utilisation des indications d'un appareil de mesure du débit cardiaque. Si beaucoup d'études se sont données pour but d'évaluer l'exactitude et la justesse de l'analyse du contour de l'onde de pouls [34], ou même sa capacité à classer correctement les patients (« Trending ability ») [38], aucune étude dans la littérature ne s'était jusqu'à présent intéressée à la détermination de la précision de ces appareils et des LSC des paramètres qui en sont dérivés. L'utilisation pratique au bloc opératoire de ces moniteurs se fonde sur la reconnaissance de changement de l'état hémodynamique du patient et la capacité à suivre les réponses thérapeutiques, voire à prédire leur effet. La détection d'un tel changement ne nécessite pas une justesse du moniteur importante, mais principalement une fidélité importante, directement évaluée par le LSC [6, 8]. Voyons à présent en quoi nos paramètres déterminés valident/infirmement les données de la littérature.

4.1 Identification de la réponse au remplissage vasculaire

En ce qui concerne l'identification de la réponse au remplissage vasculaire, celle-ci est le plus souvent évaluée comme étant positive si l'IC ou le VEI augmente de 10–15% après une expansion volémique sur 10–15 min [20]. Or les LSC de ces

paramètres pour l'analyse du contour de l'onde de pouls que nous avons déterminés sont bien en-dessous de ces seuils, autorisant leur utilisation avec ces moniteurs pour déterminer l'efficacité d'un remplissage vasculaire.

Certaines études proposent d'utiliser les VPP et VVE pour déterminer la réponse au remplissage [29, 51]. Une baisse de 1,4% à 2,5% de la valeur absolue des VPP et VVE pourrait ainsi permettre de déterminer les patients avec une réponse favorable à un remplissage vasculaire. Les bornes supérieures des LSC des VPP et VVE étant de l'ordre de 10% de *variation relative* à 10–15min, ces seuils ne sont supérieurs aux LSC des VPP et VVE, et donc utilisables, que lorsque ces variables sont inférieures à 25% (comme $10\% \times 25\% = 2.5\%$), ce qui est le plus souvent vérifié en pratique clinique courante.

4.2 Prédiction de la réponse au remplissage vasculaire

La capacité des VVE et VPP à prédire, selon leur valeur à un instant donné, la réponse au remplissage vasculaire au bloc opératoire est limitée : les conditions d'application de cette prédiction sur des valeurs « statiques » sont assez restrictives, avec des impératifs sur le volume courant, la fréquence cardiaque ou la position du malade [52]. L'applicabilité au bloc opératoire est alors imparfaite, avec par exemple dans l'étude [53] seulement 39% des 12.308 procédures analysées remplissant l'intégralité de ces conditions. Par ailleurs, une « zone grise » de valeurs de ces paramètres existe, ne permettant pas de discriminer entre répondeurs et non-répondeurs au remplissage vasculaire. Cette situation est fréquemment rencontrée : dans l'étude [54], 24% des patients chirurgicaux ont des valeurs de VPP situées dans cette zone, sans possibilité de prédire la précharge dépendance.

De nombreuses procédures, rappelées dans la partie I.2, visant à assurer une évaluation de la réponse au remplissage vasculaire ont donc été développées pour pallier à ces limites : manœuvre de lever de jambes passif, pause télé-expiratoire, manœuvre de recrutement alvéolaire et « MiniFluid challenge » par exemple. On a vu dans la partie I.2 que les seuils de variation de l'IC et du VEI caractérisant ces procédures s'évaluaient de 5% à 30% avec une analyse réalisée entre 15 s et 90 s : cela excède toujours les bornes supérieures des intervalles de confiance à 95% des LSC de l'IC et du VEI, qui sont autour de 5%. En particulier, pour les deux manœuvres nécessitant la plus grande « précision » :

- Pour le « MiniFluid challenge », le seuil est une augmentation de 6% du VEI 60 s après le remplissage de 100 mL de cristalloïdes, avec un LSC du VEI à 60 s estimé à 1.3%, [0%, 4.2%]. Le LSC est proche du seuil mais inférieur à celui-ci.

- Pour la pause télé-expiratoire, le seuil est une augmentation de 5% de l'IC 30 s après le début de la manœuvre, avec un LSC de l'IC à 30 s estimé à 1.2%, [0.2%, 5%]. Le LSC « supérieur » est donc égal au seuil, à la limite de la significativité.

Notre travail valide donc l'utilisation de toutes ces procédures au bloc opératoire.

En revanche, d'autres sont à envisager avec plus de précautions. Ont en effet été décrites les possibilités de prédire les réponses au remplissage vasculaire :

- en augmentant transitoirement le volume courant de ventilation de 6 à 8 $mL.kg^{-1}$ (« Tidal volume challenge »), avec une précharge dépendance prédite par la hausse du VPP de 3,5% et/ou du VVE de 2,5% en valeur absolue au bout de 60 s [29].
- à l'aide du VVP ou du VVE après un « MiniFluid challenge » avec leur baisse de 2% en valeur absolue au bout de 60 s [55].

Or les LSC du VVP et du VVE sont respectivement à 60 s de 8.9%, [0%, 26%] et 7.5%, [0%, 35%]. Ils ne sont donc rigoureusement inférieurs aux seuils proposés par [29] et [55] que lorsque le VPP initial est inférieur à 13% et le VVE initial inférieur à 7% pour le « Tidal volume challenge », et lorsque le VPP initial est inférieur à 7% et le VVE initial inférieur à 6% pour le « MiniFluid challenge ». On ne peut donc véritablement utiliser ces seuils que pour des VVE/VPP initiaux bas, inférieurs à 6–7%, ce qui est rarement observé et même contradictoire avec l'existence d'une précharge dépendance.

4.3 Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites qui restreignent l'extrapolation de nos résultats.

Tout d'abord, seul l'algorithme du ProAQT[®] a été ici testé. Nos résultats ne peuvent donc être étendus aux autres moniteurs comme le FloTrac[®] ou le MostCare[®], même si leur fondement théorique est similaire.

Notre protocole de mesure pour l'obtention du LSC peut être critiqué. Les conditions de répétabilité ici mises en œuvre ne permettent pas en toute rigueur d'assurer des mesures répétées de la même valeur : on réalise en fait une mesure en série de valeurs multiples [36], ce qui est statistiquement inadéquat pour juger de la précision d'une méthode. La variance calculée inclut alors, en plus de la variabilité intrinsèque de la méthode de mesure, la variabilité de la mesure autour de la valeur exacte, caractéristique de la « justesse » de la mesure.

Pour assurer un état hémodynamique aussi identique que possible entre les différents instants de mesure, le choix d'une variation maximale de 5% de la PAM et de la fréquence cardiaque a été faite. On peut voir sur la figure 4.1, page 36, que tous nos patients ne respectaient pas cette condition : on remarque que la PAM et

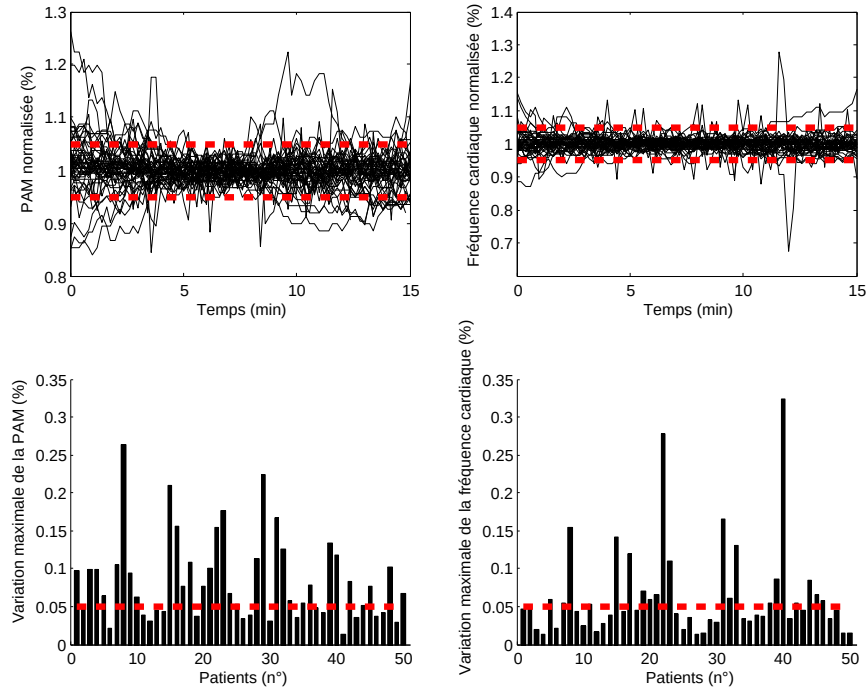


FIGURE 4.1 — Vérification de la stabilité hémodynamique des patients inclus. Les barres rouges correspondent aux limites de variation de 5% retenues. *En haut à gauche : PAM normalisée (divisée par la PAM moyenne du patient considéré) en fonction du temps pour chaque patient. En haut à droite : Fréquence cardiaque normalisée (divisée par la fréquence cardiaque moyenne du patient considéré) en fonction du temps pour chaque patient. En bas à gauche : Variation maximale de la PAM observée chez chaque malade. En bas à droite : Variation maximale de la fréquence cardiaque observée chez chaque patient.*

la fréquence cardiaque peuvent présenter pendant les 15 min d'enregistrement des variations plus importantes que 5%, notamment pour la PAM où cela se produit au moins une fois chez la moitié des malades environ.

Cependant, même si ces limites sont réelles, leur effet combiné va être de surestimer le LSC en amplifiant les écarts-types calculés. Comme les LSC que nous avons déterminés valident déjà les seuils de la littérature, l'impact de ces risques sur la conclusion pratique de notre travail est inchangé. De plus, même si le critère « fort » de stabilité hémodynamique que nous nous étions donné n'est pas parfaitement respecté, le protocole de mesure reste correct pour l'application clinique car il se rapproche au mieux des conditions réelles d'utilisation du moniteur.

La méthode de calcul du LSC est aussi discutable. Nous avons considéré que l'ensemble des mesures depuis le début de la mesure jusqu'à l'instant t participait à l'indication, ce qui contribue à baisser le LSC. L'indication fournie par le ProAQT se fonde sur des données issues d'une période de 12 s, mais sans prise en compte de l'historique des valeurs. Pour atteindre les précisions que nous avons indiquées dans notre travail, le clinicien devrait utiliser plusieurs valeurs moyennées et non pas seulement l'indication « brute » fournie par le moniteur. Nous n'avons en revanche que 3,8% des valeurs de VEI qui varient de plus de 10% dans nos mesures, en accord avec la valeur déterminée de notre LSC.

Pour finir, le concept même de LSC comme quantification de la variabilité d'un appareil de mesure est discutable. Le calcul du LSC se fonde sur celui du coefficient de variation, c'est-à-dire sur le rapport entre l'écart-type et la moyenne d'une série de mesures. Utiliser cette notion n'a de sens que s'il existe une relation prédictible entre l'écart-type et l'inverse de la moyenne : en effet, dans le cas contraire, l'extension de la détermination d'un coefficient de variation (ou d'un LSC) à un niveau donné à des grandeurs de valeurs différentes est impossible. Le coefficient de variation n'est déterminé que pour un niveau quantitatif donné [56]. Même si l'existence d'une telle relation entre l'écart-type et la moyenne semble assez intuitive lorsqu'il s'agit d'un appareil de mesure d'une variable comme le débit cardiaque, cela n'est pas prouvé. (On peut toutefois imaginer que l'écart-type des mesures du débit cardiaque se majore à mesure que le débit est plus élevé, et qu'un appareil pensé pour un niveau de mesure donné sera moins « précis » à un niveau plus important.) Enfin, dans le même ordre d'idées, un coefficient de variation n'est en toute rigueur déterminé que pour une population donnée, et l'extension des valeurs obtenues à des populations différentes doit être prudente [57]. les LSC déterminés ne l'ont été que pour des patients sous ventilation mécanique au bloc opératoire, sans arythmie cardiaque, inotropes ou vasopresseurs et en décubitus dorsal. L'analyse du contour de l'onde de pouls est par ailleurs très dépendante des résistances vasculaires systémiques [41, 42] : les LSC d'un patient sous noradrénaline risquent d'être plus élevés que ceux présentés dans ce travail du fait de la détérioration des capacités métrologiques de l'appareil de mesure dans cette situation.

5 Conclusion

L'analyse du contour de l'onde de pouls permet de détecter efficacement des changements rapides et de petite intensité de l'index cardiaque et du volume d'éjection systolique indexé d'un patient, suffisants pour valider l'utilisation de cet outil au bloc opératoire pour titrer le remplissage vasculaire ou prédire la précharge-dépendance.

Pendant un enregistrement stable de 15 min, il peut survenir des variations de plus de 10% du VEI, mais celles-ci restent rares et les LSC déterminés sont bas.

En revanche, l'interprétation des variations rapides de la VPP et de la VVE doit être plus prudente et tenir compte du niveau de départ de ces variables. Les LSC de celles-ci sont en effet plus élevés et invalident en partie leur utilisation pour titrer le remplissage, notamment par le biais du « Tidal Volume Challenge » ou lors d'un « MiniFluid Challenge ».

Nos résultats sont valables pour les patients sous ventilation mécanique au bloc opératoire en décubitus dorsal et hors amines et ne doivent pas être extrapolés à d'autres populations.

Bibliographie

- [1] Balazs A. International vocabulary of metrology-basic and general concepts and associated terms. Chemistry International. 2008 :20–1.
- [2] Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension : The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European heart journal. 2018 ;39(33) :3021–3104.
- [3] Squara P, Scheeren TW, Aya HD, Bakker J, Cecconi M, Einav S, et al. Metrology part 1 : definition of quality criteria. Journal of Clinical Monitoring and Computing. 2020.
- [4] Squara P, Scheeren TW, Aya HD, Bakker J, Cecconi M, Einav S, et al. Metrology part 2 : Procedures for the validation of major measurement quality criteria and measuring instrument properties. Journal of clinical monitoring and computing. 2020 :1–11.
- [5] Squara P, Imhoff M, Cecconi M. Metrology in medicine : from measurements to decision, with specific reference to anesthesia and intensive care. Anesthesia and analgesia. 2015 ;120(1) :66.
- [6] Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM. Bench-to-bedside review : the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies—with specific reference to the measurement of cardiac output. Critical care. 2009 ;13(1) :1–6.
- [7] Kwak SG, Kim JH. Central limit theorem : the cornerstone of modern statistics. Korean journal of anesthesiology. 2017 ;70(2) :144.
- [8] Squara P, Cecconi M, Rhodes A, Singer M, Chiche JD. Tracking changes in cardiac output : methodological considerations for the validation of monitoring devices. In : Applied Physiology in Intensive Care Medicine 1. Springer ; 2012. p. 209–216.
- [9] Cecconi M, Dawson D, Grounds R, Rhodes A. Lithium dilution cardiac output measurement in the critically ill patient : determination of precision of the technique. Intensive care medicine. 2009 ;35(3) :498–504.

- [10] Monnet X, Persichini R, Ktari M, Jozwiak M, Richard C, Teboul JL. Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Critical care*. 2011;15(4) :R204.
- [11] Jozwiak M, Mercado P, Teboul JL, Benmalek A, Gimenez J, Dépret F, et al. What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect ? *Critical Care*. 2019;23(1) :116.
- [12] Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients : Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Archives of Surgery*. 1973;106(5) :630–636.
- [13] Shoemaker WC, Appel PL, Waxman K, Schwartz S, Chang P. Clinical trial of survivors' cardiorespiratory patterns as therapeutic goals in critically ill postoperative patients. *Critical care medicine*. 1982;10(6) :398–403.
- [14] Shoemaker WC, Czer LS. Evaluation of the biologic importance of various hemodynamic and oxygen transport variables : which variables should be monitored in postoperative shock ? *Critical care medicine*. 1979;7(9) :424–431.
- [15] 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(1) :R18.
- [16] Ratti F, Cipriani F, Reineke R, Catena M, Paganelli M, Comotti L, et al. Intraoperative monitoring of stroke volume variation versus central venous pressure in laparoscopic liver surgery : a randomized prospective comparative trial. *HPB*. 2016;18(2) :136–144.
- [17] Kaufmann K, Stein L, Bogatyreva L, Ulbrich F, Kaifi J, Hauschke D, et al. Oesophageal Doppler guided goal-directed haemodynamic therapy in thoracic surgery-a single centre randomized parallel-arm trial. *BJA : British Journal of Anaesthesia*. 2017;118(6) :852–861.
- [18] guideline NG180 N. Perioperative care in adults. *Methods*. 2020.
- [19] Michard F, Giglio M, Brienza N. Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods : impact on fluid management and postoperative outcome. *BJA : British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(1) :22–30.
- [20] Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. In : *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. vol. 32; 2013. p. e151–8.
- [21] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock : 2016. *Intensive care medicine*. 2017;43(3) :304–377.

- [22] Thiele RH, Durieux ME. Arterial waveform analysis for the anesthesiologist : past, present, and future concepts. *Anesthesia & Analgesia*. 2011 ;113(4) :766–776.
- [23] Fellahi JL, Gayat E. Optimisation hémodynamique péri-opératoire-Stratégies et protocoles. Arnette ; 2019.
- [24] Ahmad T, Beilstein CM, Aldecoa C, Moreno RP, Molnár Z, Novak-Jankovic V, et al. Variation in haemodynamic monitoring for major surgery in European nations : secondary analysis of the EuSOS dataset. *Perioperative Medicine*. 2015 ;4(1) :8.
- [25] Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery. *New England Journal of Medicine*. 2018 ;378(24) :2263–2274.
- [26] Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Critical care medicine*. 2009 ;37(3) :951–956.
- [27] Biais M, Larghi M, Henriot J, de Courson H, Sesay M, Nouette-Gaulain K. End-expiratory occlusion test predicts fluid responsiveness in patients with protective ventilation in the operating room. *Anesthesia & Analgesia*. 2017 ;125(6) :1889–1895.
- [28] Biais M, Lanchon R, Sesay M, Le Gall L, Pereira B, Futier E, et al. Changes in stroke volume induced by lung recruitment maneuver predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients in the operating room. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017 ;126(2) :260–267.
- [29] Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, Monnet X, Kulkarni AP, Teboul JL. The changes in pulse pressure variation or stroke volume variation after a “tidal volume challenge” reliably predict fluid responsiveness during low tidal volume ventilation. *Critical care medicine*. 2017 ;45(3) :415–421.
- [30] Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness : a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2016 ;42(12) :1935–1947.
- [31] Biais M, de Courson H, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, et al. Mini-fluid challenge of 100 ml of crystalloid predicts fluid responsiveness in the operating room. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017 ;127(3) :450–456.
- [32] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The lancet*. 1986 ;327(8476) :307–310.

- [33] Critchley LA, Critchley JA. A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *Journal of clinical monitoring and computing*. 1999;15(2) :85–91.
- [34] Peyton PJ, Chong SW. Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care : a meta-analysis of accuracy and precision. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2010;113(5) :1220–1235.
- [35] Michard F. Thinking outside the (cardiac output) box. *Critical care medicine*. 2012;40(4) :1361–1362.
- [36] Hapfelmeier A, Cecconi M, Saugel B. Cardiac output method comparison studies : the relation of the precision of agreement and the precision of method. *Journal of clinical monitoring and computing*. 2016;30(2) :149–155.
- [37] Critchley LA, Yang XX, Lee A. Assessment of trending ability of cardiac output monitors by polar plot methodology. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2011;25(3) :536–546.
- [38] Fischer MO, Diouf M, de Wilde RB, Dupont H, Hanouz JL, Lorne E. Evaluation of cardiac output by 5 arterial pulse contour techniques using trend interchangeability method. *Medicine*. 2016;95(25).
- [39] Lorne E, Diouf M, de Wilde RB, Fischer MO. Assessment of interchangeability rate between 2 methods of measurements : an example with a cardiac output comparison study. *Medicine*. 2018;97(7).
- [40] Fischer MO, Joosten A, Desebbe O, Boutros M, Debroczi S, Broch O, et al. Interchangeability of cardiac output measurements between non-invasive photoplethysmography and bolus thermodilution : A systematic review and individual patient data meta-analysis. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2020;39(1) :75–85.
- [41] Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, Cochart JF, Revel P, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation : pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;106(5) :1480–1486.
- [42] Biais M, Mazocky E, Stecken L, Pereira B, Sesay M, Rouillet S, et al. Impact of systemic vascular resistance on the accuracy of the pulsioflex device. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;124(2) :487–493.
- [43] Metzelder SM, Coburn M, Stoppe C, Fries M, Simon TP, Reinges MH, et al. Accuracy and precision of calibrated arterial pulse contour analysis in patients with subarachnoid hemorrhage requiring high-dose vasopressor therapy : a prospective observational clinical trial. *Critical Care*. 2014;18(1) :R25.

- [44] Monnet X, Anguel N, Naudin B, Jabot J, Richard C, Teboul JL. Arterial pressure-based cardiac output in septic patients : different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Critical Care*. 2010;14(3) :R109.
- [45] Lorne E, Fischer MO. Interchangeability of cardiac output measurements between oesophageal Doppler and pulse contour analysis is dependent on stroke volume. Elsevier ; 2019.
- [46] Jacquet-Lagrèze M, Izaute G, Fellahi JL. Diagnostic accuracy studies : the methodologic approach matters! *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2017;127(4) :728–729.
- [47] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy : the STARD initiative. *Radiology*. 2003;226(1) :24–28.
- [48] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015 : an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *Clinical chemistry*. 2015;61(12) :1446–1452.
- [49] Odor PM, Bampoe S, Cecconi M. Cardiac Output Monitoring : Validation Studies—how Results Should be Presented. *Current Anesthesiology Reports*. 2017;7(4) :410–415.
- [50] Georges D, de Courson H, Lanchon R, Sesay M, Nouette-Gaulain K, Biais M. End-expiratory occlusion maneuver to predict fluid responsiveness in the intensive care unit : an echocardiographic study. *Critical Care*. 2018;22(1) :32.
- [51] Le Manach Y, Hofer CK, Lehot JJ, Vallet B, Goarin JP, Tavernier B, et al. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac output during volume expansion in the perioperative period? *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2012;117(6) :1165–1174.
- [52] Michard F, Chemla D, Teboul JL. Applicability of pulse pressure variation : how many shades of grey?. Springer ; 2015.
- [53] 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(1) :94–96.
- [54] Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid ResponsivenessA “Gray Zone” Approach. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2011;115(2) :231–241.
- [55] Mallat J, Meddour M, Durville E, Lemyze M, Pepy F, Temime J, et al. Decrease in pulse pressure and stroke volume variations after mini-fluid chal-

- lenge accurately predicts fluid responsiveness. *British journal of anaesthesia*. 2015;115(3) :449–456.
- [56] Lachin JM. The role of measurement reliability in clinical trials. *Clinical trials*. 2004;1(6) :553–566.
- [57] Sørensen JB. The use and misuse of the coefficient of variation in organizational demography research. *Sociological methods & research*. 2002;30(4) :475–491.

A Obtention de la formule du LSC

On considère une indication d'un appareil de mesure fondée sur n mesures. Chaque mesure est décrite par une variable aléatoire X suivant une loi normale de moyenne μ et d'écart-type σ , $\mathcal{N}(\mu, \sigma^2)$. L'indication est décrite par la variable aléatoire $X_n = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n X_k$ qui suit la loi $\mathcal{N}(\mu, \frac{\sigma^2}{n})$. On peut définir le coefficient d'erreur comme $CE = \frac{\sigma}{\mu\sqrt{n}}$. L'indication suit alors la loi $\mathcal{N}(\mu, CE^2 \times \mu^2)$. Le coefficient d'erreur est considéré constant pour l'appareil de mesure sur toute la gamme de mesure.

Le LSC de l'appareil de mesure est donné par le plus petit écart entre deux indications permettant de discriminer deux mesurandes. Pour le déterminer, on considère deux mesurages indépendants donnant deux indications indépendantes décrites par les variables aléatoires $X_{n,1}$ et $X_{n,2}$ de moyennes μ_1 et μ_2 mais de coefficient d'erreur identique. La différence entre les deux mesurages suit la loi :

$$\mathcal{N}(\mu_1 - \mu_2, CE^2 \times (\mu_1^2 + \mu_2^2))$$

On teste l'hypothèse $\mathcal{H}_0$ que les deux moyennes μ_1 et μ_2 sont identiques.

$$\mathcal{H}_0 : \mu_1 = \mu_2$$

$$\mathcal{H}_1 : \mu_1 \neq \mu_2$$

Sous $\mathcal{H}_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu$:

$$\frac{X_{n,1} - X_{n,2}}{\sqrt{2} \times CE \times \mu} \sim \mathcal{N}(0, 1)$$

et donc, au risque 5%, on accepte $\mathcal{H}_0$ si, et seulement si :

$$-1.96 \times \sqrt{2} \times CE \times \mu \leq X_{n,1} - X_{n,2} \leq +1.96 \times \sqrt{2} \times CE \times \mu$$

Si on pose :

$$LSC = 1.96 \times \sqrt{2} \times CE$$

On a :

$$-LSC \times \mu \leq X_{n,1} - X_{n,2} \leq +LSC \times \mu$$

Inversement, les mesurandes μ_1 et μ_2 sont différents si, et seulement si :

$$|X_{n,1} - X_{n,2}| > LSC \times \mu$$

On voit donc que le LSC détermine les bornes de l'intervalle délimitant les valeurs des indications se rapportant au même mesurande dans 95% des cas. Si deux indications ont une différence supérieure au LSC du niveau μ , alors celles-ci se rapportent à deux mesurandes différents.

B 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.

Évaluation du plus petit changement significatif des paramètres dérivés de l'analyse du contour de l'onde de pouls

Introduction : Plusieurs procédures utilisées pour déterminer la précharge-dépendance (« Minifluid » challenge, manœuvre de recrutement alvéolaire, pause télé-expiratoire, lever de jambes passif) sont considérées positives quand de petites variations dans l'index cardiaque (IC), le volume d'éjection systolique indexé (VEI), ou la variation respiratoire du volume d'éjection systolique (VVE) ou de la pression pulsée (VPP) sont notées. L'analyse du contour de l'onde de pouls permet une estimation en continu et en temps-réel de ces paramètres. Pour utiliser ces procédures avec l'analyse du contour de l'onde de pouls, la connaissance du changement minimal devant être mesuré par un appareil pour reconnaître un changement réel d'un paramètre (plus petit changement significatif ou least significant change, LSC) doit être étudiée. Le but de cette étude est d'évaluer le LSC de l'IC, du VEI, de la VVE et de la VPP en utilisant l'analyse du contour de l'onde de pouls (ProAQT[®], Pulsion Medical System, Germany).

Méthodes : Dans cette étude observationnelle, nous avons inclus 50 patients sous ventilation mécanique au bloc opératoire subissant une intervention de neurochirurgie. L'IC, le VEI, la VVE et la VPP obtenus en utilisant le ProAQT[®] (Pulsion Medical System, Germany) ont été enregistrés toutes les 12 s pendant des périodes de stabilité hémodynamique de 15 min. Les LSC ont été calculés chaque minute.

Résultats : Les LSC diffèrent de manière statistiquement significatives chaque minute pour l'IC, le VEI, la VVE et la VPP ($p < 0.001$). Les LSC varient de 1,3 à 0,7% pour l'IC, de 1,3 à 0,8% pour le VEI, de 10 à 4,9% pour la VPP et de 10,8 à 4,3% pour la VVE.

Conclusion : Cette étude suggère que l'analyse du contour de l'onde de pouls est capable de détecter des variations rapides et de faible intensité pour l'IC et le VEI, mais l'interprétation des petits changements rapides des VVE et VPP doivent être prudentes.

Evaluation of least significant changes of pulse contour analysis-derived parameters

Background : Many maneuvers assessing fluid responsiveness (minifluid challenge, lung recruitment maneuver, end-expiratory occlusion test, passive leg raising) are considered as positive when small variations in cardiac index, stroke volume index, stroke volume variation or pulse pressure variation occur. Pulse contour analysis allows continuous and real-time cardiac index, stroke volume, stroke volume variation and pulse pressure variation estimations. To use these maneuvers with pulse contour analysis, the knowledge of the minimal change that needs to be measured by a device to recognize a real change (least significant change) has to be studied. The aim of this study was to evaluate the least significant change of cardiac index, stroke volume index, stroke volume variation and pulse pressure variation obtained using pulse contour analysis (ProAQT[®], Pulsion Medical System, Germany).

Methods : In this observational study, we included 50 mechanically ventilated patients undergoing neurosurgery in the operating room. Cardiac index, stroke volume index, pulse pressure variation and stroke volume variation obtained using ProAQT[®] (Pulsion Medical System, Germany) were recorded every 12 s during 15-min steady-state periods. Least significant changes were calculated every minute.

Results : Least significant changes statistically differed over time for cardiac index, stroke volume index, pulse pressure variation and stroke volume variation ($p < 0.001$). Least significant changes ranged from 1.3 to 0.7% for cardiac index, from 1.3 to 0.8% for stroke volume index, from 10 to 4.9% for pulse pressure variation and from 10.8 to 4.3% for stroke volume variation.

Conclusion : To conclude, the present study suggests that pulse contour analysis is able to detect rapid and small changes in cardiac index and stroke volume index, but the interpretation of rapid and small changes of pulse pressure variation and stroke volume variation must be done with caution.

Thèse de doctorat en médecine
Spécialité : Anesthésie-Réanimation

Keywords : Pulse contour, Stroke volume, Pulse pressure variation, Stroke volume variation, Precision

Mots clés : Contour de l'onde de pouls, Volume d'éjection systolique, Variation de la pression pulsée, Variation du volume d'éjection systolique, Précision

U.F.R. des sciences médicales, Université de Bordeaux
146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex
