



HAL
open science

**Capacité des variations de l'Analgesia Nociception Index
à identifier une réponse à un remplissage vasculaire de
250 ml de cristaalloïdes au bloc opératoire . Étude
REVANI**
Benjamin Abel

► **To cite this version:**

Benjamin Abel. Capacité des variations de l'Analgesia Nociception Index à identifier une réponse à un remplissage vasculaire de 250 ml de cristaalloïdes au bloc opératoire . Étude REVANI. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03382353

HAL Id: dumas-03382353

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03382353>

Submitted on 18 Oct 2021

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

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

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2021

Thèse n°3126

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité : Anesthésie-Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 octobre 2021

Par **Benjamin, Florian ABEL**

Né le 5 juillet 1992 à Schœlcher (972)

**Capacité des variations de l'Analgesia Nociception Index à identifier une
réponse à un remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïdes au bloc
opératoire – Étude REVANI**

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Grégoire CHADEFaux

Rapporteur de thèse :

Monsieur le Docteur Thomas GODET

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS

Président

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA

Juge

Monsieur le Professeur Hadrien ROZE

Juge

Monsieur le Docteur Éric VERCHERE

Juge

Monsieur le Docteur Grégoire CHADEFaux

Directeur de thèse

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS,

PU-PH d'Anesthésie-Réanimation – CHU Bordeaux

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de m'avoir proposé ce travail.

Merci d'accompagner chacun d'entre nous dans nos projets, de votre investissement au sein de l'ensemble de la communauté que représente l'anesthésie-réanimation. Votre précieuse expertise dans le domaine de l'hémodynamique et la pédagogie dont vous faites preuve est admirable. Merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler à vos côtés. Soyez assuré de mon plus profond respect, je m'efforcerai d'être à la hauteur.

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA,

PU-PH d'Anesthésie-Réanimation – CHU Bordeaux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre engagement dans l'enseignement et en tant que coordinateur de cette spécialité. Votre pédagogie et votre volonté constante d'améliorer la formation des jeunes médecins anesthésiste-réanimateur est exemplaire. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

Monsieur le Professeur Hadrien ROZE,

PU-PH d'Anesthésie-Réanimation – CHU Bordeaux

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ces cours dispensés, votre expertise dans le domaine de la ventilation est précieuse. Merci de partager votre passion pour l'Anesthésie-Réanimation. Veuillez recevoir mon plus profond respect et ma plus grande gratitude.

Monsieur le Docteur Éric VERCHERE,

Chef de service de Neuro-Anesthésie-Réanimation – CHU Bordeaux

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury. Travailler à vos côtés dans le service aura été un véritable tournant pour moi. Merci d'entretenir cet excellent mélange de rigueur et de bienveillance. La Neuro-Anesthésie-Réanimation semble tellement simple à tes côtés. Sois assuré de mon plus profond respect, je m'efforcerai d'être à la hauteur.

Monsieur le Docteur Grégoire CHADEFaux,

CCA Anesthésie-Réanimation des urgences – CHU Bordeaux

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, de ton implication et de ton soutien. Merci pour ta disponibilité, ta bonne humeur au lit du malade et tes précieux conseils. Merci de m'avoir transmis ces connaissances si précieuses. Et enfin merci de m'avoir accompagné comme tu l'as fait. Sois assuré de mon plus profond respect.

Au rapporteur de thèse,

Monsieur le Docteur Thomas GODET,

Je vous remercie d'avoir accepté de rapporter ce travail si rapidement. Merci pour ces précieuses corrections. Soyez assuré de ma plus sincère reconnaissance.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	12
TABLE DES FIGURES	13
ABREVIATIONS	15
INTRODUCTION	17
1. OPTIMISATION HEMODYNAMIQUE AU BLOC OPERATOIRE	17
1.1. BENEFICES DE L’OPTIMISATION HEMODYNAMIQUE	17
1.2. NOTIONS DE PHYSIOPATHOLOGIE.....	19
1.3. PRINCIPES D’OPTIMISATION HEMODYNAMIQUE : AVANTAGES ET INCONVENIENTS	22
2. BALANCE ORTHOSYPATHIQUE / PARASYMPATHIQUE	24
2.1. DE LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE A L’ARYTHMIE SINUSALE RESPIRATOIRE	24
2.2. BALANCE ORTHOSYPATHIQUE/PARASYMPATHIQUE ET <i>ANALGESIA NOCICEPTION INDEX</i>	26
3. OBJECTIFS DE L’ETUDE : SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET DEBIT CARDIAQUE	29
ARTICLE ORIGINAL	30
ABSTRACT (234 WORDS).....	32
INTRODUCTION.....	33
MATERIAL AND METHODS	35
<i>Ethics approval.....</i>	<i>35</i>
<i>Patients</i>	<i>35</i>
<i>Anaesthesia protocol.....</i>	<i>35</i>
<i>Hemodynamic monitoring</i>	<i>35</i>
<i>ANI monitor.....</i>	<i>36</i>
<i>Study Design.....</i>	<i>36</i>
<i>Statistical analysis</i>	<i>36</i>
RESULTS	38
<i>Patients</i>	<i>38</i>
<i>Effects of volume expansion</i>	<i>38</i>
<i>Diagnosis performance of fluid responsiveness.....</i>	<i>38</i>
DISCUSSION	40
CONCLUSIONS	43
REFERENCES.....	44
FIGURE LEGENDS.....	49
DISCUSSION	57
CONCLUSION.....	65
BIBLIOGRAPHIE	66
ANNEXES	80
SERMENT D’HIPPOCRATE	81

Table des figures

Figure 1. Risque de morbidité péri-opératoire en fonction de la volémie selon Bellamy *et al.*

(1)

Figure 2. Illustration de la relation de Franck-Starling entre le VES et la précharge ventriculaire.

Figure 3. Algorithme d'optimisation hémodynamique basée sur les changements du volume d'éjection systolique. Recommandations SFAR 2013 (30).

Figure 4. Moniteur ANI *v1* (Mdoloris Medical Systems[®], Loos, France)

Figure 5. Surfaces générées par les motifs respiratoires du moniteur ANI (2)

ARTICLE ORIGINAL

Table 1. Characteristics of all patients (n=75) and patients included in analysis (n=69).

Table 2. Haemodynamic and ANI variables before and after fluid challenge in positive (n=36) and negative fluid challenge (n=68)

Table 3. Diagnostic Performance of PPV, SVV and change in ANIm

Figure 1. Flow chart (VE: Volume expansion).

Figure 2. Receiver operating characteristics (ROC) curves evaluating the ability of baseline PPV and SVV, and of changes in Analgesia Nociceptive Index (ANI) to detect an increase in stroke volume $\geq 10\%$ following a volume expansion of 250 ml saline 0.9%.

Figure 3. Conditional values of the area under the receiver operating characteristic curve (ROC) generated to test the ability changes in Analgesia Nociceptive Index (ANI) to detect an increase in stroke volume $\geq 10\%$ following a volume expansion of 250 ml saline 0.9% according to

- a) Mean Analgesia Nociceptive Index (ANIm) before volume expansion
- b) Remifentanil dose regimen (TIVA, $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)

Continuous line shows the mean area under the receiver operating characteristics curve and dotted lines show the 95% confidence interval

Abréviations

AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

ANI : *Analgesia nociception index*

ANi : *Analgesia nociception index* instantané

ANIm : *Analgesia nociception index* moyenne

ASC : Aire sous la courbe

AUC : *Area under curve*

BF : Basses fréquences

BIS : Index bispectral

BPM : Battements par minute

CaO₂ : Concentration artérielle en oxygène

DO₂ : Transport artériel en oxygène

DC : Débit cardiaque

ECG : Electrocardiogramme

EtCO₂ : Fraction expirée en CO₂

ETO : Échocardiographie transœsophagienne

FC : Fréquence cardiaque

HF : Hautes fréquences

HRV : *Heart rate variability* (voir VFC)

IP : Indice de perfusion

LBNP : *Lower body negative pressure*

PAM : Pression artérielle moyenne

PVI : *Pleth variability index*

RCF : Rythme cardiaque fœtal

RV : Remplissage vasculaire

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SNA : Système nerveux autonome

SNPS : Système nerveux parasympathique

SNOS : Système nerveux orthosympathique

SpO₂ : Saturation pulsée en oxygène

TPS : Tonus parasympathique

VG : Ventricule gauche

VES : Volume d'éjection systolique

VESi : Volume d'éjection systolique indexé

VFC : Variabilité de la fréquence cardiaque

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

VTDVG : Volume télédiastolique du ventricule gauche

Δ ANi : Variation de l'*analgesia nociception index* instantanée

Δ ANIm : Variation de l'*analgesia nociception index* moyen

Δ PP : Variation respiratoire de la pression pulsée

Δ VE : Variation respiratoire du volume d'éjection systolique

Δ VES : Variation du volume d'éjection systolique au cours d'un remplissage vasculaire

Introduction

1. Optimisation hémodynamique au bloc opératoire

1.1. Bénéfices de l'optimisation hémodynamique

En 2012, on estimait à plus de 300 millions le nombre d'actes chirurgicaux réalisés chaque année dans le monde, et ce chiffre est en constante augmentation (3). En dépit d'interventions de plus en plus lourdes et de patients de plus en plus fragiles, la mortalité en lien avec l'anesthésie a considérablement diminué ces dernières années (4,5). La morbi-mortalité péri-opératoire est dépendante de nombreux facteurs dont certains sont désormais bien établis.

A partir des années 1980, des études ont mis en évidence une réduction de cette morbi-mortalité en optimisant l'hémodynamique. En 1985, les travaux de Schultz *et al.* révélaient une réduction significative de mortalité (2,9% contre 29%) chez des patients âgés opérés d'une fracture de hanche en corrigeant les paramètres physiologiques (notamment hémodynamique et respiratoire) *via* un monitoring hémodynamique par cathétérisme de l'artère pulmonaire (6). De même, Bland *et al.* ont analysé les données de 220 patients à haut risque de complications post-opératoires et ont retrouvé une mortalité post-opératoire importante des patients dont le transport artériel en oxygène ou l'index cardiaque n'était pas optimisé (7). Ces travaux ont depuis été confirmés par ceux de Shoemaker *et al.* (8–10) qui sera l'un des premiers à élaborer un algorithme d'optimisation hémodynamique chez des patients à haut risque de complications péri-opératoires (11).

C'est ainsi qu'un nouveau concept a progressivement émergé, appelé « *Goal Directed Therapy* », né de la volonté d'optimiser l'apport tissulaire en oxygène de manière individualisée afin d'améliorer le pronostic des patients en période péri-opératoire (12–14).

1.2. Notions de physiopathologie

Le transport artériel en oxygène dépend de la concentration artérielle en oxygène et du débit cardiaque selon la formule :

$$DO_2 = DC \times CaO_2$$

DO_2 : Transport artériel en oxygène

DC : Débit cardiaque représenté par le produit du volume d'éjection systolique (VES) par la fréquence cardiaque (FC) – $DC = VES \times FC$

CaO_2 : Concentration artérielle en oxygène ; dépend de la saturation artérielle en oxygène et du taux d'hémoglobine

L'optimisation hémodynamique revient à maintenir une perfusion tissulaire suffisante dont les deux déterminants macrocirculatoires sont le débit cardiaque et la pression artérielle moyenne (PAM). Des études récentes suggèrent qu'une hypotension artérielle ($PAM < 55\text{mmHg}$) per-opératoire, même de courte durée, est associée à des dysfonctions d'organes en période post-opératoire en particulier neurologique, rénale et myocardique (15,16).

Cependant, la pression artérielle est une variable finement régulée : en cas d'hypovolémie, elle peut ainsi rester dans des valeurs normales alors même qu'il existe une chute du débit cardiaque et donc une altération de la perfusion tissulaire. C'est pourquoi certains auteurs se sont appliqués à optimiser l'état hémodynamique per-opératoire en s'appuyant sur le monitoring du débit cardiaque *via* la surveillance du VES (17,18). Ce dernier dépend de la précharge (représentée par le volume télédiastolique du ventricule gauche), de l'inotropisme (contractilité du myocarde ; indépendante des conditions de charge) et de la post-charge (représentée par les forces s'opposant à l'éjection du ventricule en systole).

Les variations de la volémie, dont les effets délétères ont largement été étudiés dans la littérature, représentent une situation pathologique très fréquente au bloc opératoire. D'une part, l'hypovolémie augmente le risque d'hypoperfusion tissulaire et de défaillance multiviscérale, comme l'ont montré plusieurs auteurs à l'instar des travaux de MG Mythen *et al.* (12,19,20). D'autre part, la surcharge peut entraîner un œdème pulmonaire et/ou périphérique par augmentation du travail cardiaque (1,21,22). Ces situations sont pourvoyeuses de complications post-opératoires augmentant la durée d'hospitalisation et la morbi-mortalité (23,24).

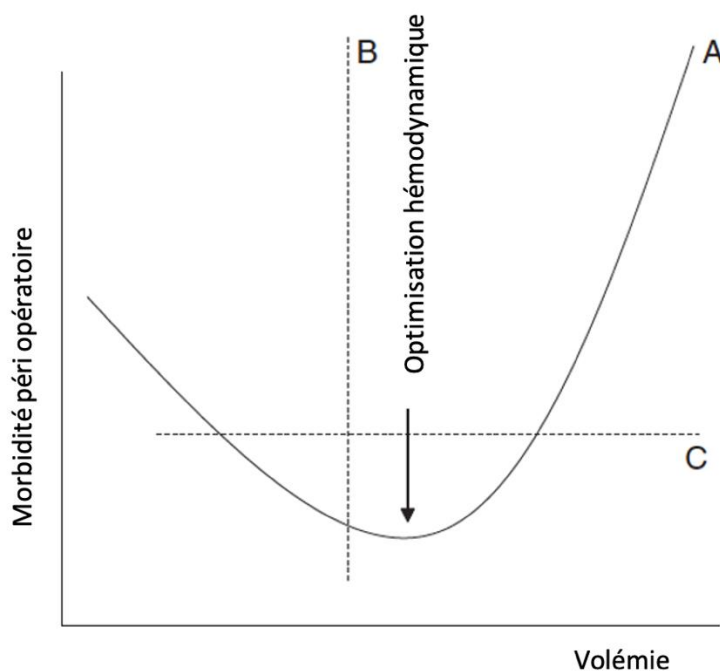


Figure 1. Risque de morbidité péri-opératoire en fonction de la volémie selon Bellamy *et al.*

(1). La courbe A représente le risque de morbidité péri-opératoire en fonction de la charge liquidienne. La ligne pointillée B sépare les groupes de patients selon une attitude dite restrictive / libérale tandis que la ligne pointillée C sépare les groupes de patients optimisés/non optimisés.

En cas d'hypovolémie, la première mesure souvent réalisée est une épreuve de remplissage vasculaire (RV) dans le but de maximaliser le VES. Physiologiquement, l'administration de fluide revient à augmenter le volume « contraint », ce qui a pour effet d'augmenter le débit cardiaque par majoration du retour veineux, à condition que les ventricules cardiaques soient non défailants et en situation de précharge-dépendance. Cette dernière notion est représentée par la loi de Frank-Starling (Otto Frank en 1885, Ernest Starling en 1914) qui stipule qu'un muscle isolé se contracte d'autant plus puissamment qu'il est au préalable lesté d'un poids plus important. Autrement dit, la force contractile du ventricule gauche (VG) dépend de la tension des fibres myocardiques en fin de diastole, proportionnelle au volume télédiastolique du VG (VTDVG). Cette relation entre le VES et la précharge ventriculaire, représentée par la Figure 2, atteint un certain plateau à partir duquel une majoration du VTDVG n'induit plus d'augmentation du VES.

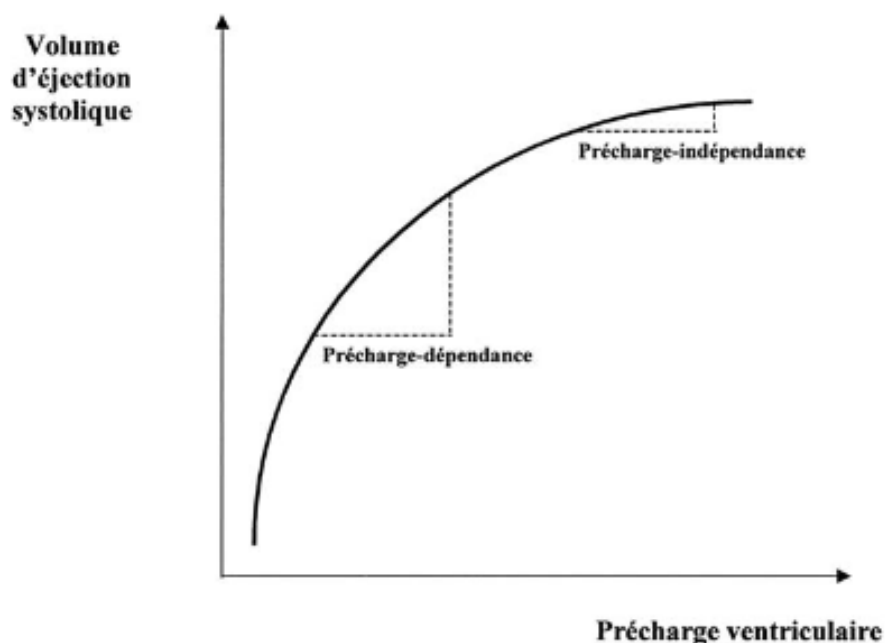


Figure 2. Illustration de la relation de Frank-Starling entre le VES et la précharge ventriculaire.

1.3. Principes d'optimisation hémodynamique : avantages et inconvénients

Actuellement, deux stratégies sont classiquement identifiées pour évaluer cette précharge-dépendance.

La première, basée sur la prédiction de la réponse au remplissage *via* les indices dits « dynamiques » s'appuie sur les interactions cœur-poumon lors de la ventilation mécanique. Bien qu'elle ait fait ses preuves depuis des années (25,26), elle présente de nombreuses limites et est actuellement mise en défaut depuis l'utilisation généralisée de stratégies de ventilation dites protectrices (à bas volume courant entre 6 et 8ml.kg⁻¹ de poids idéal théorique). En 2011, Maguire *et al.* ont mis en lumière cette applicabilité limitée dans une étude nord-américaine de grande ampleur où sur 12 308 procédures, seules 23% avaient les critères de monitoring de la variation respiratoire de la pression pulsée (ΔPP) (27). La faible valeur informative des indices « statiques » de précharge, telles la pression veineuse centrale ou la pression artérielle pulmonaire d'occlusion, a conduit progressivement à l'adoption de ces indices dynamiques (28,29).

La seconde stratégie repose sur la titration du RV et du monitoring de ses effets. L'algorithme le plus utilisé (Figure 3), basé sur l'administration de 250 ml de cristalloïdes ou colloïdes sur 10 minutes, est celui actuellement recommandé par la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) (30). L'expansion volémique est poursuivie jusqu'à ce que le VES n'augmente plus et est réitérée s'il décroît. Le patient est dit « répondeur » si l'épreuve de RV a entraîné une augmentation du VES d'au moins 10% et « non-répondeur » dans le cas inverse. La généralisation de cette stratégie est entravée à la fois par la nécessité d'un monitoring invasif (capteur artériel, sonde de Doppler œsophagien, cathétérisme de l'artère pulmonaire, etc.) mais aussi par l'administration de bolus « inutiles » potentiellement

pourvoyeurs de surcharge. En effet, environ un tiers seulement des expansions volémiques sont positives d'où l'intérêt d'un monitoring (31,32).

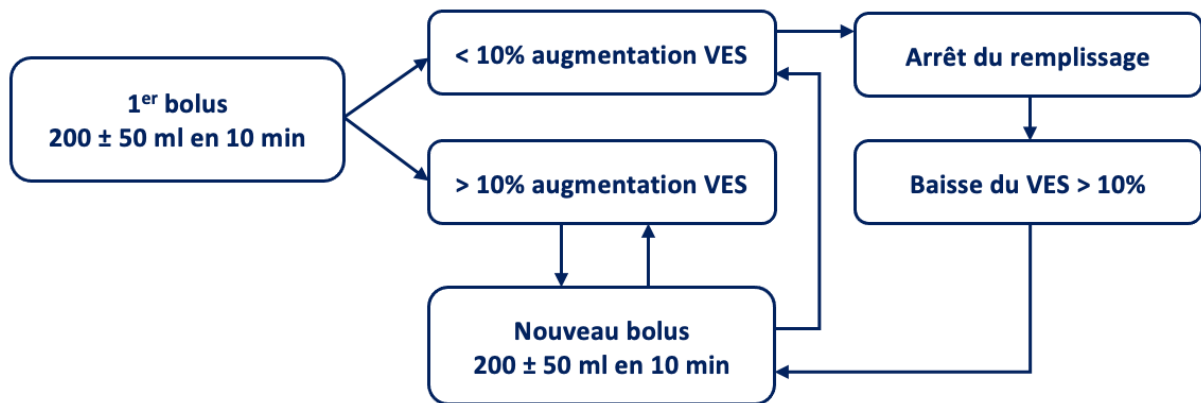


Figure 3. *Algorithme d'optimisation hémodynamique basée sur les changements du volume d'éjection systolique. Recommandations SFAR 2013 (30).*

2. Balance orthosympathique / parasymphathique

2.1. De la variabilité de la fréquence cardiaque à l'arythmie sinusale respiratoire

La survenue d'une hypovolémie relative ou absolue entraîne, par la diminution du retour veineux systémique, une chute du VES. En réponse, il existe une stimulation orthosympathique et une levée du frein parasymphathique. En situation physiologique, l'inversion de cette balance se traduit notamment par une réactivité cardiovasculaire (augmentation de la fréquence cardiaque, vasoconstriction artérielle et veineuse) ainsi que par une activation du système rénine-angiotensine (33). Ainsi, la réalisation d'une expansion volémique en situation d'hypovolémie entraîne une inversion de la balance sympathovagale. Le système nerveux autonome (SNA), primordial dans le contrôle de l'homéostasie, est donc impacté par toute situation d'hypovolémie. Bien qu'il soit composé de deux systèmes à la fois antagonistes et complémentaires qui présentent une organisation fonctionnelle, des centres régulateurs, des neurotransmetteurs et des récepteurs propres, il existe en permanence des interactions complexes entre ces deux pôles responsables de l'équilibre sympathovagal au niveau de chaque organe et notamment au niveau du cœur (34).

Étudiée depuis le milieu du XX^{ème} siècle, la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC), dérivée des données de l'électrocardiogramme (ECG), a émergé comme étant une mesure simple, fiable et non invasive de l'influence du système neuro-végétatif au niveau du nœud atrial. Elle est la résultante de l'interaction entre de nombreux réflexes homéostatiques comprenant notamment l'interaction cœur-poumon, la pression artérielle, les résistances vasculaires systémiques ou encore l'état du baroréflexe (35). Son analyse trouve plusieurs applications notamment en cardiologie (36,37), en diabétologie (38) ou encore en psychiatrie (39). Son rationnel physiologique s'appuie sur le fait que les fluctuations à court terme du

rythme cardiaque reflètent l'influence des effets du SNA sur le nœud sinusal (36). Autrement dit, alors même que la fréquence cardiaque est stable, le temps entre deux battements cardiaques, à savoir l'intervalle R-R sur l'ECG, varie dans le temps. Le tachogramme est la courbe qui affiche ces fluctuations de la fréquence cardiaque, exprimée en battements par minute (BPM), en fonction du temps. Ces fluctuations, liées à la brève levée du tonus parasympathique (TPS) à chaque cycle respiratoire, se traduisent sur l'ECG par un raccourcissement de l'intervalle R-R lors de l'inspiration : c'est l'arythmie sinusale respiratoire. En effet, au cours de l'inspiration, il existe une augmentation de la pression intra-thoracique détectée par différents mécanorécepteurs. Ce signal, transmis aux noyaux parasympathiques du tronc cérébral, entraîne une accélération de la FC par inhibition brève et rapide du TPS. Ces variations sont davantage observées chez le nouveau-né à terme chez qui il existe une hyperréactivité vagale physiologique.

Il existe différentes méthodes d'analyse de ces fluctuations de la FC. La plus ancienne et la plus répandue, du domaine temporel, est une méthode géométrique ou statistique qui consiste à déterminer la FC à tout instant t . La deuxième, plus récente et plus précise, est une méthode mathématique basée sur la fréquence qui mesure la fluctuation cyclique des intervalles R-R en effectuant une analyse spectrale (40,41). L'analyse spectrale, réalisée le plus souvent par « transformée de Fourier » est un procédé mathématique complexe permettant de distinguer plusieurs composantes fréquentielles. Chez l'Homme, les variations hautes fréquences (HF) sont liées uniquement au TPS. Les fluctuations basses fréquences (BF) sont sous l'influence des systèmes ortho et parasympathiques. Cette technique nécessite néanmoins des enregistrements longs et n'est adaptée que pour des états stationnaires, ce qui limite son utilisation au bloc opératoire.

2.2. Balance orthosympathique/parasympathique et *Analgesia Nociception Index*

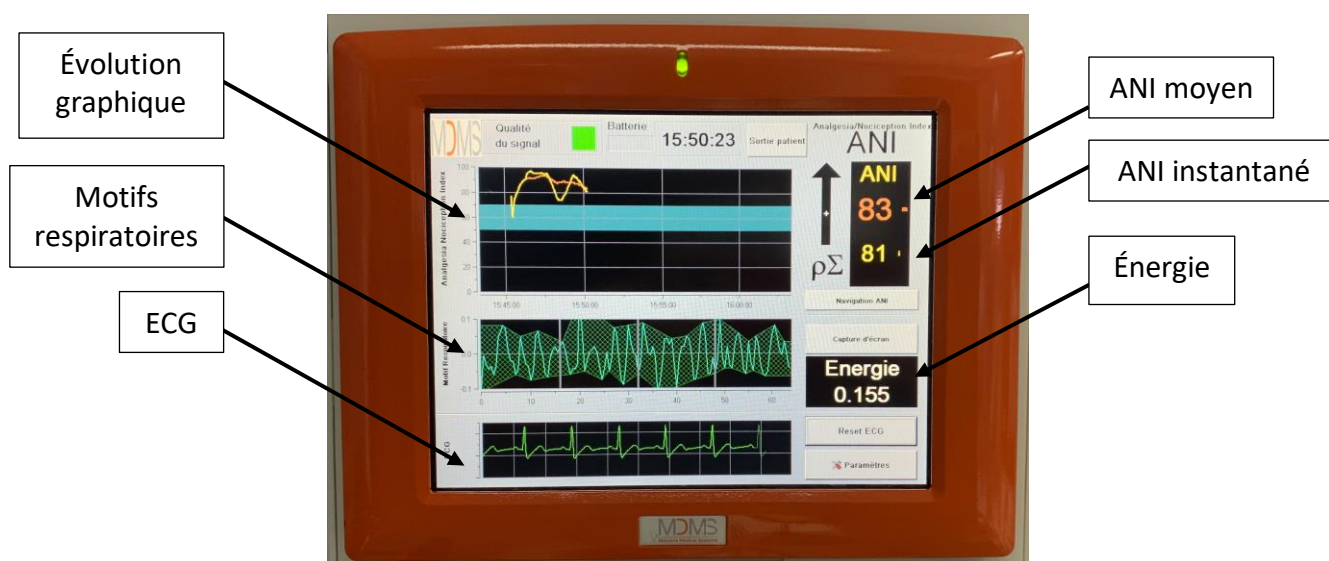


Figure 4. Moniteur ANI v1 (Mdoloris Medical Systems®, Loos, France)

Récemment développée, l'*Analgesia Nociception Index* (ANI) fournie par le moniteur PhysioDoloris®, permet une analyse non spectrale de la VFC obtenue par une autre méthode, la décomposition en ondelettes. Celle-ci réalise une analyse continue du contenu fréquentiel du signal ECG permettant de construire une série R-R par le calcul des intervalles de temps entre chaque onde R. Elle utilise l'arythmie sinusale respiratoire pour mesurer la « quantité relative » de TPS.

L'évaluation de la composante parasympathique est réalisée après filtrage, normalisation et rééchantillonnage de la série R-R, en mesurant la surface générée par les cycles respiratoires (42). En cas de TPS prédominant, chaque inspiration induit une brève accélération de la fréquence cardiaque et une diminution concomitante de l'intervalle R-R, ce qui se traduit par une large variabilité sur le tracé RR filtré (fluctuations hautes fréquences ou HF entre 0,15 et 0,4 Hz). A l'inverse, si le TPS décroît et/ou que le tonus sympathique augmente, la fréquence cardiaque augmente mais l'effet respiratoire sur l'intervalle R-R

diminue, ce qui se traduit par un tracé R-R filtré présentant peu de variabilité (fluctuations basses fréquences ou LF entre 0,04 et 0,15 Hz). Le filtrage de la série R-R permet d'afficher la surface d'influence de la ventilation dans la série R-R appelée « motifs respiratoires » (Figure 4). Plus la surface mesurée est grande, plus le TPS est important.

L'énergie représente la puissance spectrale totale (hautes et basses fréquences). Autrement dit, c'est la quantité d'information incluse dans le signal de la VFC et elle indique la fiabilité de l'index ANI calculé. Les valeurs décrites par le constructeur sont 0,05 et 2,5. En dehors de ces bornes, les valeurs d'ANI ne reflètent pas le SNA et sont le témoin d'interférences (Exemples : utilisation du bistouri électrique, utilisation de drogues sympatholytiques).

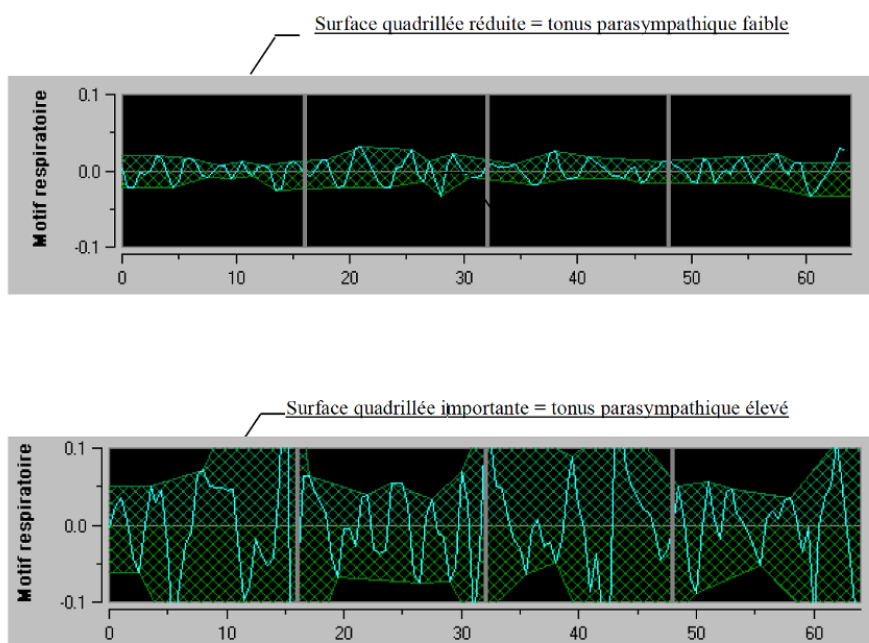


Figure 5. Surfaces générées par les motifs respiratoires du moniteur ANI (2)

L'ANI est exprimé sous forme de deux indices s'échelonnant de 0 à 100 :

- L'ANI moyen (ANIm) est une valeur moyennée sur les 4 dernières minutes

- L'ANI instantané (ANI_i) est une valeur moyennée sur une période plus courte de 80 secondes, chaque mesure élémentaire étant réalisée sur 64 secondes.

Cet indice représente la quantité relative de TPS par rapport au sympathique. Une valeur d'ANI proche de 100 correspond à un TPS prédominant tandis qu'une valeur proche de 0 correspond à une prédominance du tonus sympathique. Les valeurs de l'ANI s'interprètent comme une mesure du risque qu'un sujet anesthésié présente une réactivité hémodynamique lors d'une stimulation nociceptive (augmentation de fréquence cardiaque ou de pression artérielle de 20% par rapport à une référence) dans les 10 minutes qui suivent la diminution de l'ANI en dessous d'une valeur donnée (2,43).

Les seuils prédictifs actuellement reconnus sont :

- Entre 50-70 : la survenue d'un épisode de réactivité hémodynamique dans les 10 minutes suivantes est peu probable ;
- Inférieur à 50 : la survenue d'un épisode de réactivité hémodynamique dans les 10 minutes suivantes très probable.

En revanche, l'ANI n'est pas interprétable dans les situations où (42):

- la régulation du SNA est perturbée, comme dans la dysautonomie (alcoolisme chronique, diabète avancé, etc.),
- les interactions cœur-poumons ne sont pas stables (apnée, variation du volume courant durant les mesures, etc.),
- il existe des anomalies au niveau du nœud sinusal, comme lors d'arythmies, de prise de bêtabloquants, de présence d'un pacemaker ou lors de l'utilisation d'agents inotropes (atropine, éphédrine, etc.).

3. Objectifs de l'étude : système nerveux autonome et débit cardiaque

Aujourd'hui, l'ANI est principalement utilisé au bloc opératoire pour le monitoring de la balance nociception-antinociception. En effet, une stimulation nociceptive en cas d'analgésie insuffisante induit une activation du système orthosympathique et une levée du frein parasympathique donc, une baisse du paramètre ANI. Le monitoring par ANI connaît un véritable succès ces dernières années avec un nombre croissant de publications précisant son intérêt dans le monitoring de la nociception en per-opératoire chez l'adulte (43–46) et l'enfant (47,48) ou en post-opératoire (49–51).

Dans notre étude, l'utilisation originale de l'ANI a été détournée afin d'analyser la réponse du système nerveux végétatif à un remplissage vasculaire. En effet, partant du fait que les modifications hémodynamiques induites par une expansion volémique entraînent une mise en jeu des systèmes para et orthosympathique, l'analyse de la VFC permettant une évaluation continue du TPS, peut s'avérer utile pour distinguer les patients répondeurs (c'est à dire ceux qui augmentent leur VES de 10% ou plus) des patients non-répondeurs à un remplissage vasculaire.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la capacité de l'ANI à prédire une réponse au remplissage vasculaire en le détournant de son utilisation principale.

Article original

Ability of the Analgesia Nociception Index variations to identify a response to a volume expansion of 250 ml of crystalloids in the operating room

(REVANI)

A prospective observational study

AUTHORS: Hugues de Courson^{1,2}, Grégoire Chadeaux¹, Benjamin Abel¹, Delphine Georges¹, Eric Verchere¹, Matthieu Biais^{1,3}

ADRESS AND AFFILIATION

1. Bordeaux University Hospital, Department of Anaesthesiology and Critical Care, Bordeaux, France
2. Université de Bordeaux, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, UMR 1219, Bordeaux Population Health Research Center, CHU Bordeaux, Bordeaux, France
3. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U1034, Biology of Cardiovascular Diseases, Pessac, France

CORRESPONDING AUTHOR

Pr Matthieu BIAIS, Service d'Anesthésie-Réanimation, Groupe Hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba Léon – 33000 Bordeaux.

Mail : matthieu.biais@chu-bordeaux.fr

Tel: +33 5 57 82 10 19

CLINICAL TRIAL REGISTRATION: [NCT04223414](#)

ACKNOWLEDGEMENTS: Authors thank Laure Estève for technical support

WORD AND ELEMENT COUNTS: Abstract 234 words, Introduction 329 words, Discussion 799 words. Three figures and three tables.

RUNNING TITLE: Changes in Analgesia Nociception Index to assess fluid responsiveness

KEYWORDS: Analgesia Nociception Index, Cardiac Output, Volume expansion, Non-invasive, Operating Room

FUNDING STATEMENT: This work was supported by institutional funds.

DECLARATION OF INTERESTS: Pr. Biais received honoraria from Edwards Lifesciences (Irvine, California), and Pulsion Medical System (Munich, Germany), for lectures. The other authors declare no competing interests.

ABSTRACT (234 words)

Background: Analgesia Nociception Index (ANI) is a device based on R-R interval analysis for nociception balance evaluation using heart rate variability. The autonomic nervous system is directly affected by load changes as hypovolemia. The aim of the present study was to determine whether changes in ANI are able to track volume expansion induced increases in stroke volume (SV).

Methods: This prospective and observational study included mechanically ventilated patients undergoing neurosurgery and benefiting from SV monitoring. Exclusion criteria were cardiac dysfunction, arrhythmia, beta-blockade therapy and dysautonomia. SV was optimized using 250ml fluid challenge of crystalloids. Positive fluid challenges were defined as a SV increase of 10% or more from baseline. Changes in SV and medium ANI (ANIm) were recorded before and 4 to 5 minutes after volume expansion.

Results: Overall, 104 volume expansion (36 positives and 68 negatives) fluid challenges were performed in sixty-nine patients. Change in ANIm > 5 predicted fluid responsiveness with a sensitivity of 68.4% (95% CI: 67.4 to 69.5%) and a specificity of 51.2% (95% CI: 50.1 to 52.3%). The area under the receiver operating characteristic curve was 0.546 (95% CI: 0.544 to 0.549) and seemed influenced by remifentanil dosage and baseline ANI value.

Conclusions: Changes in ANIm induced by fluid challenge seem not able to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing neurosurgery in operating room. Further studies including patients receiving no or limited opioid might be relevant.

INTRODUCTION

Perioperative hemodynamic optimization is based on stroke volume (SV) maximalization to increase tissue oxygen delivery. Even if hemodynamic optimization reduces post-operative morbidity and mortality^{1,2}, a fluid overload could lead to pulmonary or peripheral oedema and its related side effects.^{3,4} Challenge for physician is thus to accurately screen subjects who will respond to fluid administration by increasing SV. Predicting fluid responsiveness using dynamic indices based on heart-lung interactions during mechanical ventilation is nowadays severely limited by the widespread use of low-tidal ventilation strategies in the operating room.⁵⁻⁸ Thus, fluid titration by performing volume expansion and monitoring its effect on SV is the most appropriate. This strategy is currently recommended by the French Society of Anesthesiologists⁹ and the National Institute for Clinical Excellence.¹⁰ Regardless of the approach¹¹, hemodynamic optimization needs to monitor SV which requires the use of invasive or semi-invasive¹² devices that limit their spread in daily practice. This highlights the need for the development of less invasive tools.

Analysis of the heart rate variability, based on electrocardiogram analysis and more specifically on RR interval variations during respiratory cycle, is now recognized as a simple, reliable and noninvasive tool for the evaluation of the balance between sympathetic and parasympathetic activity.¹³⁻¹⁵ MetroDoloris® developed the Analgesia Nociception Index (ANI) based on RR analysis.^{16,17} Mostly used as a monitoring of analgesia¹⁸⁻²², some studies have employed it in the field of hemodynamic²³ for example as a predictor of arterial hypotension following spinal anesthesia.²⁴⁻²⁷ Indeed, sympathetic tone is directly influenced by volemia by an increase of sympathetic stimulation and a parasympathetic withdrawal in case of hypovolemia.²⁸ The autonomic system is therefore directly affected by load changes.

Then, monitoring sympathetic tone and its change could theoretically allow to track load change during volume expansion.

The aim of the present study was to determine whether changes in ANI could detect fluid responsiveness following a volume expansion of 250ml of crystalloids in the operating room.

MATERIAL AND METHODS

Ethics approval

Ethical approval for this study (Ethical Committee N° ID-RCB: 2019-A01949-48) was granted by the Comité de Protection des Personnes Ile de France X, France, on 14th November 2019 (Pr P. Casassus). According to the French laws ²⁹, written information was given during medical consultation before anesthesia and oral consent was obtained from all patients.

Trial Registration: This study was registered on ClinicalTrials.gov: [NCT04223414](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04223414)

Patients

This was a prospective, observational study conducted in a tertiary University Hospital from January 2020 to June 2020. Inclusion criteria were patients older than 18 yr, scheduled for neurosurgery, equipped with radial arterial catheter and cardiac output monitor. Exclusion criteria included emergency surgery, cardiac dysfunction, arrhythmia, beta-blockade therapy use, pacemaker, intracranial hypertension, pregnancy, dysautonomia and decline to participate.

Anaesthesia protocol

All patients received total intravenous anesthesia achieved by target-controlled infusion of propofol and remifentanyl. Non-depolarizing neuromuscular blocking agent (atracurium) was left to the discretion of the attending physician. Patients were mechanically ventilated in volume control mode (tidal volume of 6-8ml.kg⁻¹ of ideal bodyweight; positive end expiratory pressure was set between 6 and 8cmH₂O).

Hemodynamic monitoring

Before the induction of anaesthesia, patient monitoring included non-invasive blood pressure, pulse oximetry, ECG. Immediately after the induction of anaesthesia, a radial artery catheter

was inserted and was connected to the bedside monitor for invasive arterial pressure monitoring and also linked to a specific transducer (ProAQT™, Maquet, Rastatt, Germany) for SV, cardiac output, pulse pressure variations and stroke volume variations monitoring.

ANI monitor

ANI monitor v1 (Metrodoloris™, Lille, France) was directly connected to ECG monitor allowing heart rate analysis. ANI is expressed as two indices ranging from 0 to 100: the mean ANI (ANIm) is the ANI value averaged over the last 4 minutes and the instantaneous ANI (ANi) is averaged over a shorter period of 60 seconds. An ANI value close to 100 corresponds to a predominantly parasympathetic tone while a value close to 0 corresponds to a predominantly sympathetic tone. The physician in charge of anesthesia was not aware of the value of the ANI and did not use it to perform the anesthesia.

Study Design

Fluid challenge was performed at the discretion of the physician following standard recommendations^{9,10} and consisted in the infusion of 250ml of crystalloid (0.9% saline) over 10 minutes. Data were collected just before and 4-5 minutes after fluid infusion. Bolus or change in vasopressor dosage and modification of ventilatory parameters or anesthesia drugs dosage and were not allowed during fluid infusion. Several fluid challenges could be performed for the same patient depending on the previous increase of SV by more than 10% or at the discretion of the physician according to recommendations.

Statistical analysis

Response to volume expansion was defined as an increase in SV of 10% or more. We hypothesized a proportion of 30% of responders to fluid challenge.³⁰ In order to detect an

area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) ≥ 0.76 with a power of 90% and an alpha value of 0.05, a minimum of 56 subjects was required ³¹.

Quantitative variables were described by mean (standard deviation) or median (interquartile range) according to their distribution. Qualitative data were described by their count (percentage). Data collected before and after volume expansion were compared using, according to the distribution, a paired Student *t*-test or a paired Mann-Whitney test. Relationship between ANIm and SV variation was assessed using a linear correlation. Diagnostic performance of change in ANI to diagnose fluid responsiveness were estimated by receiver operating characteristic curves, the AUROC and their confidence interval (CI). We tested the diagnostic performance of changes in ANI during volume expansion according to remifentanyl dose regimen and baseline ANI value according to the Faraggi's method. ³² Because of repeated fluid challenges, CIs were estimated by using an individual Bootstrap method with 1000 replications. Best cut-off value was the one maximizing the Younden index (sensitivity + specificity - 1). A p-value less than 0.05 was considered as significant. All analysis were performed using R Development Core Team (<http://www.R-project.org>), version R 4.0., accessed June 2020).

RESULTS

Patients

Among the 75 included patients, 2 were excluded because of beta-blocking medication use (Figure 1). One hundred and eighteen volume expansions were performed, of which 14 were excluded mainly because of the use of bolus of vasopressors during volume expansion. Overall, 104 volume expansion (36 positive and 68 negative) fluid challenges were performed in 69 patients. Table 1 summarizes the characteristics of patients.

Effects of volume expansion

The Table 2 summarizes the hemodynamic, ventilatory and ANI variables according to positive or negative fluid challenge. Heart rate, pulse pressure variation and stroke volume variation decreased significantly after the fluid challenge in both groups. Stroke volume and the ANIm value increased in the positive and negative fluid challenge.

Diagnosis performance of fluid responsiveness

Diagnostic performance of PPV, SVV and changes in ANI to predict fluid responsiveness are shown in Table 3. AUCROC generated for changes in ANIm to detect a stroke volume increase of 10% or more following volume expansion was 0.546 (95% CI, 0.544 - 0.549) (Figure 2). Best threshold was 5 % corresponding to a sensitivity of 68.4 % (95% CI, 67.4 – 69.5) and a specificity of 51.2 %. (95% CI; 50.1 – 52.3).

Diagnosis performance of changes in ANI to predict fluid responsiveness seemed different according to baseline ANI values and remifentanil dose regimen and seemed not influenced by propofol dose regimen (Figure 3). The ability of changes in ANI to detect fluid responsiveness showed an improving trend when concentrations of remifentanil decreased. In

the same way, high initial ANI values appear to alter the diagnostic performance of changes in ANI.

DISCUSSION

This study suggests that ANIm variations following a volume expansion of 250ml of crystalloids are not able to diagnose fluid responsiveness in neurosurgical patients ventilated with low tidal volume in operating room. Diagnosis performance of ANIm variations seems influenced by remifentanyl dose.

Nowadays, even if beneficial impact of perioperative hemodynamic optimization is demonstrated, it is rarely performed in daily practice because of the need of stroke volume monitoring devices. The whole challenge is to develop easy to use and non-invasive monitoring. Dynamic parameters seemed promising but fails to properly diagnosis fluid responsiveness as confirmed in our study. More recently, use of End-Tidal CO₂ variations following volume expansion in mechanically ventilated subject was also studied but failed to diagnosis fluid responsiveness.³³

According to previous studies, the use of heart rate variability (HRV) analysis seemed promising. For example, in 2010, Ryan *et al.* studied HRV as a marker of hypovolemia in 101 healthy volunteers experimentally immersed in a hypovolemic situation using the lower body negative pressure technique.³⁴ The authors found a strong correlation between changes in HRV markers and changes in cardiac output, although they were unable to find a correlation between changes in HRV and the depth of hypovolemia. These results were replicated by the work of Lin's team who studied the effects of changes in blood volume induced by standardized maneuvers on 26 healthy volunteers.³⁵ The performance of a "head-up tilt test" mimicking hypovolemia led to a decrease in HRV, while a passive leg-raising maneuver induced an increase of HRV. In 2015, Elstad *et al.* replicated the experience in 10 healthy volunteers placed in hypovolemic situations according to spontaneous and assisted ventilation.³⁶ In spontaneous ventilation, variations in HRV made it possible to detect a hypovolemic situation (AUCROC=0.81) and under assisted ventilation, experimental

hypovolemia situations also led to changes in HRV (AUCROC=0.76). In a different way, Hanss^{24,25} and colleagues reported in the 2000's that HRV predicts severe hypotension after administration of regional (spinal anesthesia for elective cesarean delivery) or general anesthesia.²⁶ They conclude that the HRV analysis would be useful in identifying patients at risk of severe arterial hypotension during spinal anaesthesia. While these analyses of HRV require software for data collection and processing, ANI has emerged in the field of anaesthesia as being easy to use and was first designed to prevent hemodynamic variations following a nociceptive phenomenon. In 2016, Boselli *et al.* took an interest in the hemodynamic reactivity using dynamic variations of ANI: a decrease of ANI by more or equal to 19% in 1 minute has a high probability (AUCROC = 0.90) to predict an increase by more than 20% in heart rate and/or systolic blood pressure within the next 5 minutes.³⁷

Our work is one of the first to look at variations in ANI following a change in hemodynamics and differs by including mechanically ventilated and under general anesthesia subjects which corresponds more to real life contrarily of previous cited studies. Indeed, population included was similar in terms of fluid responsiveness than the works of Mac Donald *et al.*, who in their sub study of OPTIMISE Trial, reported only 28.6% of volume expansion that increase the stroke volume¹¹ and Biais *et al.*, found 32% of positive fluid challenge in their study.³⁰

The poor diagnostic performance of ANI variations is probably related to general anesthesia. Firstly, we showed that remifentanil dose influenced AUCROC, which make sense as using opioid during anesthesia is partly for controlling sympathetic response to surgical stimulus. In our study, the ANIm value before initiation of fluid challenge was 74 [59 – 86], probably indicating opioid overpregnation. The area under the ROC curve decreases for high initial ANIm values and high remifentanil concentrations (Figure 3). ANIm values did not influence the anaesthesia protocol and were independently assessed in the data analysis. Secondly, propofol may also affects this response as demonstrated in many studies showing that

propofol significantly decreases sympathetic nervous system (SNS) activity as well as its ability to respond to hypovolemia.^{38,39} In the present study, propofol did not seem to have an impact on the diagnostic abilities of ANI variations to identify fluid responsiveness.

Present work has some limitations. First, this monocentric study including patients undergoing neurosurgery in operating room did not include patients with arrhythmia or with pacemaker, right or left heart failure or beta-blocker treatment which limits extrapolation of findings. Secondly, cardiac output was monitored by using pulse contour analysis with initial autocalibration without external calibration that cannot be effective in situation of vasoplegia or other change in vascular resistance. However, Monnet *et al.* concluded that ProAQT/PulsioFlex[®] (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) was reliable for tracking fluid-induced changes in cardiac index.⁴⁰

In view of our results, it would be interesting to carry out a study including a different population, less or not impregnated with opioids (opioid-free anesthesia, awake patients).

CONCLUSIONS

Our study suggests that ANI monitoring is not able to detect the hemodynamic response to volume expansion of 250ml of crystalloid in mechanically ventilated patients under general anaesthesia in seemed impacted by remifentanil dose regimen and baseline ANI values.

REFERENCES

1. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A: A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112:1392–402
2. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, Grocott MPW, Ahern A, Griggs K, Scott R, Hinds C, Rowan K, OPTIMISE Study Group: Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014; 311:2181–90
3. Bellamy MC: Wet, dry or something else? *Br J Anaesth* 2006; 97:755–7
4. Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen MMG: Perioperative fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations. *Ann Surg* 2016; 263:502–10
5. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F: The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18:584
6. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A: Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care* 2011; 15: R197
7. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant J-Y, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin J-E, Pereira B, Jaber S, IMPROVE Study Group: A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med* 2013; 369:428–37
8. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, Abreu MG de, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P:

- Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2013; 118:1307–21
9. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B: Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2013; 32: e151-158
 10. NICE National Institute for Health and Care Excellence: Perioperative care in adults 2020:30
 11. MacDonald N, Ahmad T, Mohr O, Kirk-Bayley J, Moppett I, Hinds CJ, Pearse RM: Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the OPTIMISE trial. *Br J Anaesth* 2015; 114:598–604
 12. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B: Measurement of the nociceptive balance by Analgesia Nociception Index and Surgical Pleth Index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2015; 81:480–9
 13. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84:482–92
 14. Goldberger JJ: Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1999; 276:H1273–80
 15. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, Sulla A, Lazzerini S: Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:2073–9
 16. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R: Monitoring the nociception level: a multi-parameter approach. *J Clin Monit Comput* 2013; 27:659–68
 17. Boselli E, Jeanne M: Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2014; 112:936–7

18. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J: Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. 2006 Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2006:4303–6
doi:10.1109/IEMBS.2006.260494
19. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B: Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:289–94
20. Sesay M, Robin G, Tauzin-Fin P, Sacko O, Gimbert E, Vignes J-R, Liguoro D, Nouette-Gaulain K: Responses of heart rate variability to acute pain after minor spinal surgery: optimal thresholds and correlation with the numeric rating scale. *J Neurosurg Anesthesiol* 2015; 27:148–54
21. Reimer P, Máca J, Szturz P, Jor O, Kula R, Ševčík P, Burda M, Adamus M: Role of heart-rate variability in preoperative assessment of physiological reserves in patients undergoing major abdominal surgery. *Ther Clin Risk Manag* 2017; 13:1223–31
22. Daccache G, Caspersen E, Pegoix M, Monthé-Sagan K, Berger L, Fletcher D, Hanouz J-L: A targeted remifentanil administration protocol based on the analgesia nociception index during vascular surgery. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; 36:229–32
23. Haney MF, Wiklund U: Can heart rate variability become a screening tool for anesthesia-related hypotension? *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:1289–91
24. Hanss R, Bein B, Ledowski T, Lehmkuhl M, Ohnesorge H, Scherkl W, Steinfath M, Scholz J, Tonner PH: Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology* 2005; 102:1086–93
25. Hanss R, Bein B, Weseloh H, Bauer M, Cavus E, Steinfath M, Scholz J, Tonner PH: Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology* 2006; 104:537–45

26. Hanss R, Renner J, Ilies C, Moikow L, Buell O, Steinfath M, Scholz J, Bein B: Does heart rate variability predict hypotension and bradycardia after induction of general anaesthesia in high risk cardiovascular patients? *Anaesthesia* 2008; 63:129–35
27. Bishop DG, Cairns C, Grobbelaar M, Rodseth RN: Heart rate variability as a predictor of hypotension following spinal for elective caesarean section: a prospective observational study. *Anaesthesia* 2017; 72:603–8
28. Duranteau J, Richard C: Bénéfices attendus du remplissage vasculaire. *Réanimation* 2004; 13:268–72
29. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, A Roberts J, Granier S, Dupeyron A, Bazin JE: French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018; 37:607–14
30. Biais M, Courson H de, Lanchon R, Pereira B, Bardonneau G, Griton M, Sesay M, Nouette-Gaulain K: Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology* 2017; 127:450–6
31. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT: Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology* 2010; 112:1023–40
32. Faraggi D: Adjusting receiver operating characteristic curves and related indices for covariates. *J R Stat Soc Ser Stat* 2003; 52:179–92
33. Courson H de, Chauvet J, Le Gall L, Georges D, Boyer P, Verchère E, Nouette-Gaulain K, Biais M: Utility of changes in end-tidal carbon dioxide after volume expansion to assess fluid responsiveness in the operating room: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2020; 125:672–9
34. Ryan KL, Rickards CA, Ludwig DA, Convertino VA: Tracking central hypovolemia with ECG in humans: cautions for the use of heart period variability in patient monitoring. *Shock* 2010; 33:583–9

35. Lin PC, Chang CC, Hsu HY, Hsiao TC: Frequency Domain Analysis for Assessing Fluid Responsiveness by Using Instantaneous Pulse Rate Variability. *Int J Adv Comput Sci Appl* 2016; 7:229–33
36. Elstad M, Walløe L: Heart rate variability and stroke volume variability to detect central hypovolemia during spontaneous breathing and supported ventilation in young, healthy volunteers. *Physiol Meas* 2015; 36:671–81
37. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B: Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput* 2016; 30:977–84
38. Neukirchen M: *Sympathetic Nervous System* 2008; 109:19
39. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP: Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; 76:725–33
40. Monnet X, Vaquer S, Anguel N, Jozwiak M, Cipriani F, Richard C, Teboul J-L: Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2015; 114:235–43

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Flow chart (VE: Volume expansion).

Figure 2. Receiver operating characteristics (ROC) curves evaluating the ability of baseline PPV and SVV, and of changes in Analgesia Nociceptive Index (ANI) to detect an increase in stroke volume $\geq 10\%$ following a volume expansion of 250 ml saline 0.9%.

Figure 3. Conditional values of the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) generated to test the ability changes in Analgesia Nociceptive Index (ANI) to detect an increase in stroke volume $\geq 10\%$ following a volume expansion of 250 ml saline 0.9% according to

- a) Mean Analgesia Nociceptive Index (ANIm) before volume expansion
- b) Remifentanil dose regimen ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)
- c) Propofol dose regimen ($\text{mcg}\cdot\text{ml}^{-1}$)

Continuous line shows the mean area under the receiver operating characteristics curve and dotted lines show the 95% confidence interval

Figure 1.

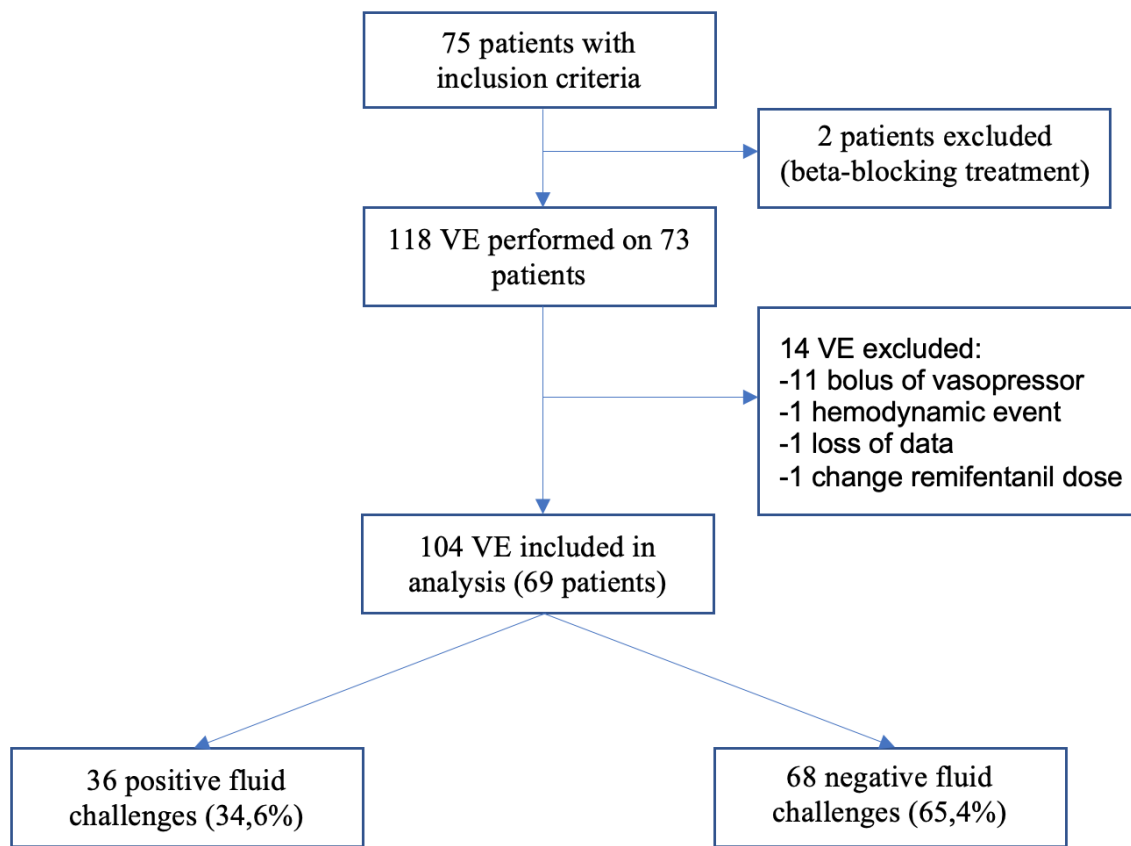


Figure 2.

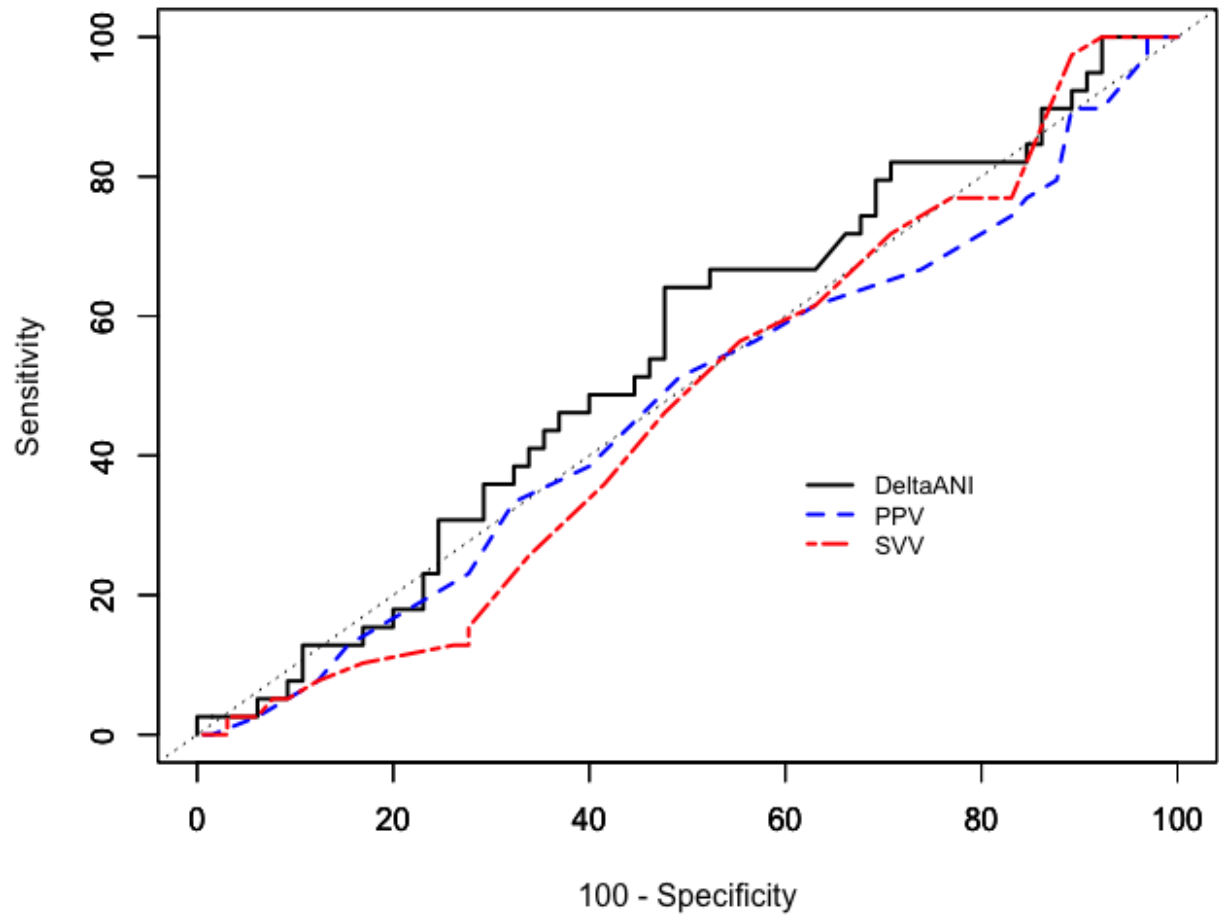


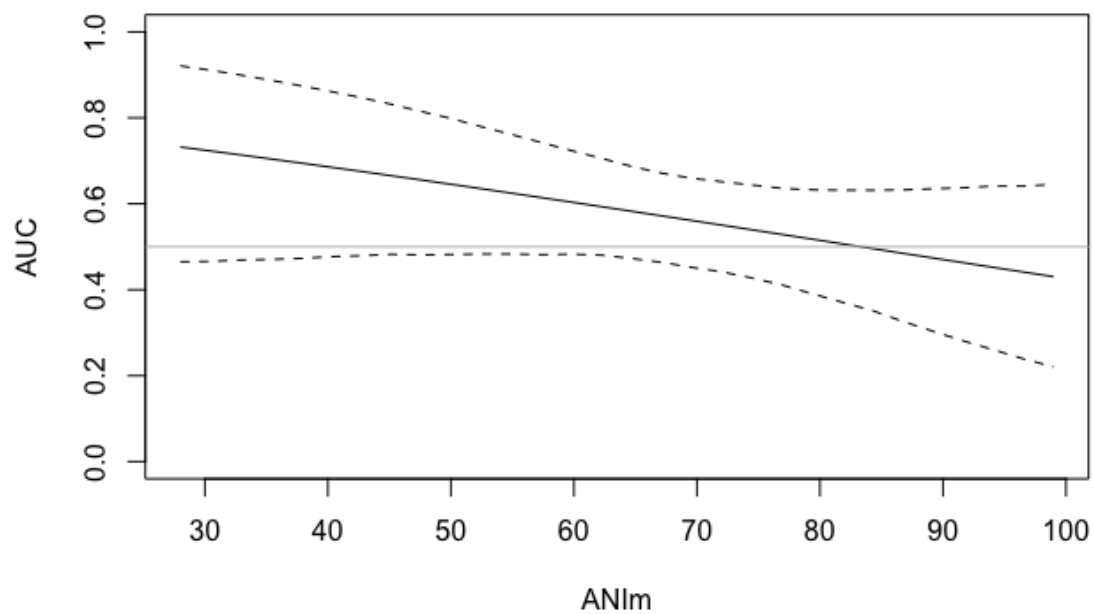
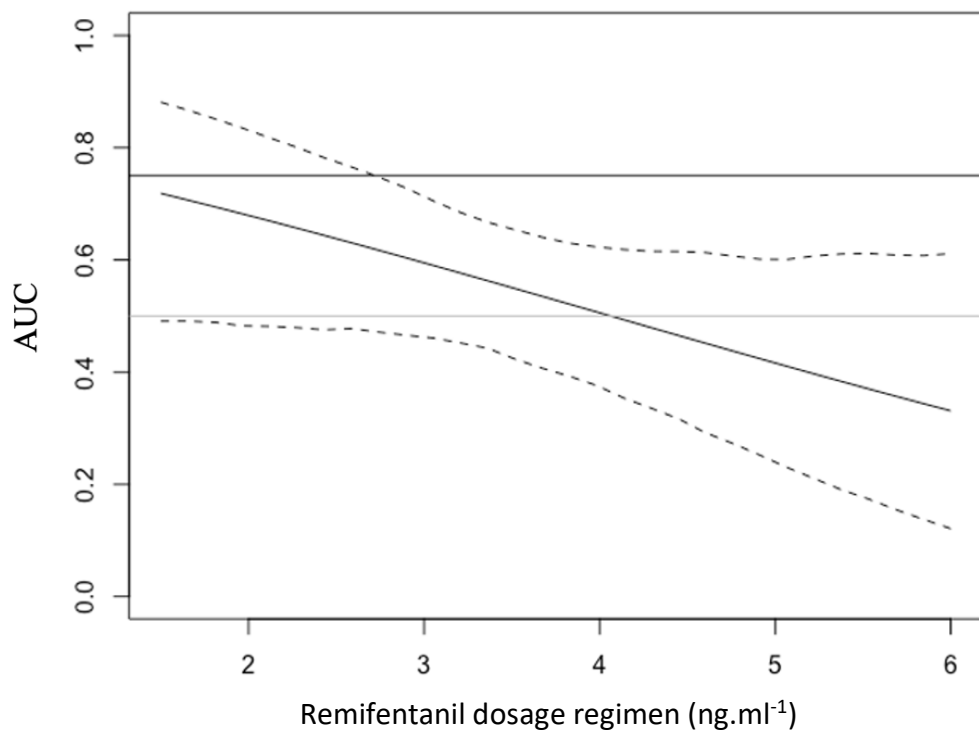
Figure 3.**Figure 3A.****Figure 3B.**

Figure 3C.

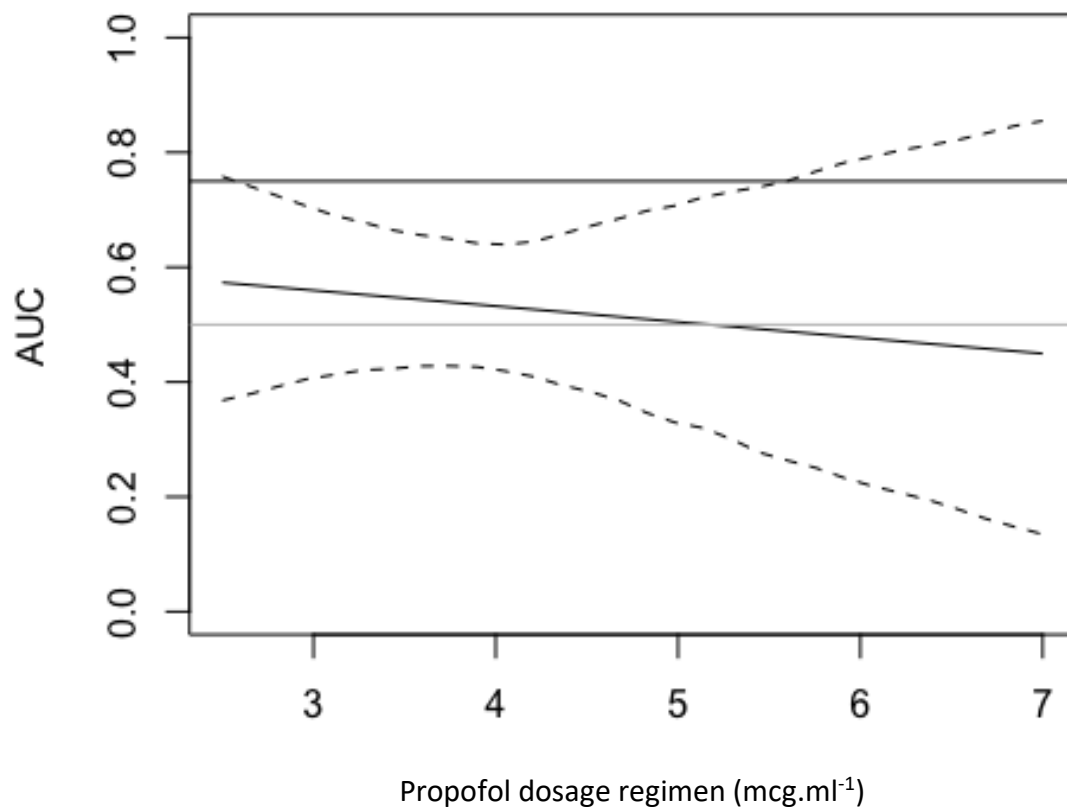


Table 1. Characteristics of patients included in analysis (n=69).

Characteristics	
Age, yr	57 (14)
Sex, Female, n (%)	35 (51)
Sex, Male, n (%)	34 (49)
ASA physical status (%)	
1	1 (2)
2	21 (30)
3	47 (68)
BMI, kg.m⁻²	26 (5)
Ideal body weight, kg	62 (7)
Comorbidities	
Chronic hypertension	11 (16)
Diabetes	1 (1)
Tabacco	21 (30)
Alcohol consumption	5 (7)
Stable cardiovascular disease	3 (4)
Stable pulmonary disease	13 (19)
Treatment, n (%)	
Antihypertensive	11 (16)
Including CEI/ARBs	10 (15)
Position, n (%)	
Supine position	46 (67)
Partial lateral decubitus	23 (33)
Surgery, n (%)	
Brain tumor	58 (84)
Aneurysm	6 (9)
Others	5 (7)
Length of surgery, h	3 (1)
Tidal volume of ideal body weight (ml.kg⁻¹)	7.2 (0.7)
Ventilatory frequency (cycles.min⁻¹)	14 [12 – 1]
PEEP (cmH₂O)	6 [5 – 6]
Number of patients receiving	
1 fluid challenge, n	41
2 fluid challenges, n	19
3 fluid challenges, n	6
4 fluid challenges, n	3

Values are mean (standard deviation), median [25-75% interquartile range] or number (%) as appropriate.

ACEi, Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor; ARBs,

Angiotensin Receptor Blockers

T0: baseline

T1: 4-5 min after the end of volume expansion

Table 2. Haemodynamic and ANI variables before and after fluid challenge in positive (n=36) and negative fluid challenge (n=68)

	Before volume expansion		After volume expansion		p-value
Heart rate (beat.min⁻¹)					
Negative fluid challenges	72	[64 – 81]	71	[60 – 79]	< 0.001
Positive fluid challenges	67	[62 – 73]	62	[58 – 70]	< 0.001
Mean arterial pressure (mmHg)					
Negative fluid challenges	69	[57 – 77]	67	[57 – 78]	0.807
Positive fluid challenges	67	[60 – 71]	68	[61 – 73]	0.210
Stroke volume (ml)					
Negative fluid challenges	38	[34 – 53]	40	[36 – 55]	< 0.001
Positive fluid challenges	37	[33 – 43]	43	[38 – 48]	< 0.001
Cardiac output (l.min⁻¹)					
Negative fluid challenges	2.8	[2.3 – 3.7]	2.9	[2.3 – 3.8]	0.222
Positive fluid challenges	2.5	[2.0 – 3.1]	2.9	[2.3 – 3.3]	< 0.001
PPV (%)					
Negative fluid challenges	12	[8 – 15]	9	[7 – 13]	< 0.001
Positive fluid challenges	11	[9 – 17]	8	[6 – 11]	< 0.001
SVV (%)					
Negative fluid challenges	14	[11 – 20]	12	[9 – 16]	< 0.001
Positive fluid challenges	14	[11 – 17]	9	[8 – 12]	< 0.001
Remifentanil dose (ng.ml⁻¹)					
Negative fluid challenges	4.0	[3.0 – 4.6]	4.0	[3.0 – 4.6]	-
Positive fluid challenges	3.5	[2.7 – 4.0]	3.5	[2.7 – 4.0]	-
Propofol dose (µg.ml⁻¹)					
Negative fluid challenges	4.0	[3.8 – 5.0]	4.0	[3.8 – 5.0]	-
Positive fluid challenges	3.7	[3.1 – 4.0]	3.7	[3.1 – 4.0]	-
ANI mean (n)					
Negative fluid challenges	70	[54 – 82]	77	[58 – 86]	0.019
Positive fluid challenges	69	[62 – 84]	79	[66 – 91]	0.005

Positive fluid challenge defined as a stroke volume increase ≥ 10%. Values are median (25th to 75th percentile). ANI: Analgesia Nociceptive Index, PPV, pulse pressure variations; SVV, Stroke volume variations.

Table 3. Diagnostic Performance of PPV, SVV and change in ANIm

	AUC [95%CI]	Best Thresho ld (%)	Specificity [95%CI]	Sensitivity [95%CI]	PV+ [95%CI]	PV- [95%CI]	LR+ [95%CI]	LR- [95%CI]	Youden Index	P value
ΔANIm	0.546 [0.544 - 0.549]	5.0	0.512 [0.501 - 0.523]	0.684 [0.674 - 0.695]	0.468 [0.464 - 0.473]	0.751 [0.746 - 0.757]	1.499 [1.476 - 1.522]	0.568 [0.556 - 0.580]	0.164	ref
SVV	0.528 [0.525 - 0.531]	7.5	0.361 [0.347 - 0.374]	0.797 [0.785 - 0.810]	0.440 [0.436 - 0.444]	0.817 [0.809 - 0.825]	1.332 [1.312 - 1.353]	0.414 [0.395 - 0.432]	0.082	0.339
PPV	0.541 [0.539 - 0.544]	27.5	0.615 [0.600 - 0.630]	0.539 [0.526 - 0.553]	0.488 [0.482 - 0.494]	0.711 [0.706 - 0.717]	1.722 [1.668 - 1.775]	0.695 [0.683 - 0.707]	0.031	0.285

ΔANIm: change in ANI following volume expansion; CI: Confidence Interval; SV: Stroke volume; PPV: Pulse Pressure variation; SVV: Stroke Volume Variation.

AUC: Area Under Curve; ANI: Analgesia Nociceptive Index; PV+: Positive Predictive Value; PV-: Negative Predictive Value; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio

Discussion

Cette étude, réalisée au bloc opératoire de neurochirurgie chez des patients majeurs sous anesthésie générale et en ventilation protectrice suggère que les variations de l'ANIm, après une expansion de volume de 250ml de cristalloïdes, ne sont pas capables de prédire une réponse au remplissage vasculaire.

Aujourd'hui, même si l'impact bénéfique de l'optimisation hémodynamique au bloc opératoire est clairement démontré, en particulier par l'optimisation du retour veineux à travers un remplissage vasculaire, celle-ci est trop peu réalisée en pratique en raison de la nécessité de dispositifs invasifs et/ou coûteux (52). La balance bénéfiques/risques de ces derniers est discutable et n'est probablement pas en faveur pour des chirurgies à risque faible / intermédiaire ou encore de courte durée.

Un des défis actuels majeur consiste à développer des méthodes de prédiction au remplissage, fiable et non invasif, notamment en se servant des dispositifs couramment utilisés en pratique (ECG, SpO₂, pression artérielle non invasive, fraction expirée en CO₂ (EtCO₂)). En effet, d'une part, les indices dynamiques, tels la variation respiratoire de la pression pulsée (ΔPP) ou du volume d'éjection systolique (ΔVES) ou encore le ΔVES en Doppler œsophagien, sont actuellement mis en défaut depuis l'utilisation généralisée de stratégies de ventilation dites protectrices (à bas volume courant) au bloc opératoire, comme l'a confirmé notre étude (53,54). D'autre part, les outils permettant un monitoring hémodynamique plus avancé telle la thermodilution artérielle pulmonaire (Swan Ganz®) ou transpulmonaire (PICCO®, Volume View Set®) ou encore l'échocardiographie transœsophagienne (ETO) ne sont pas anodins du fait de leur caractère invasif limitant leur

utilisation en pratique courante. Récemment, l'analyse des variations du CO₂ endotrachéal à la suite d'une épreuve de remplissage vasculaire chez un sujet sous ventilation mécanique a également été étudiée par l'équipe de De Courson *et al.* mais n'a pas permis de diagnostiquer une réponse au remplissage vasculaire (55).

Par ailleurs, en terme de réponses aux remplissages vasculaires, la population incluse dans notre étude était similaire par rapport aux travaux de MacDonald *et al.* qui, dans leur étude ancillaire de l'essai OPTIMISE, ont rapporté seulement 28,6% de remplissage vasculaire augmentant le volume d'éjection systolique (32) et 32% pour l'équipe de Biais *et al.* (56). Comme évoqué en introduction, l'administration de fluides en excès est délétère au même titre qu'une attitude restrictive. Plusieurs auteurs ont ainsi mis en exergue l'intérêt d'un *mini fluid challenge*, permettant d'éviter un remplissage vasculaire inutile d'abord en réanimation avec les travaux de Muller *et al.* (57) mais également au bloc opératoire (56). C'est pourquoi le développement de monitoring non invasif du VES reste un challenge à l'image de l'index de variabilité pléthysmographique ou *Pleth Variability Index* (PVI) ou encore plus récemment de l'indice de perfusion (IP) exploitant les données de l'oxymètre de pouls.

Dès les années 1960, plusieurs études se sont intéressées à l'analyse de la VFC afin d'évaluer l'activité du SNA. Déjà en 1965, Hon et Lee remarquaient que les changements au niveau de l'intervalle R-R chez les fœtus pouvaient prédire une détresse fœtale avant même que la fréquence cardiaque elle-même ne soit altérée (58,59). De fait, les équipes obstétricales, à travers le monitoring du rythme cardiaque fœtal (RCF), surveillent cette activité du SNA marquée par les épisodes de décélérations/accélérations. Quelques années plus tard, différents auteurs ont développé des techniques statistiques et mathématiques

d'analyse de la VFC (60,61). Mais c'est à partir du début du 21^{ème} siècle que certains auteurs ont commencé à exploiter ce concept afin d'analyser le SNA dans différentes situations hémodynamiques. En effet, cette technique, non invasive, se base sur une analyse de l'ECG, indispensable à toute surveillance anesthésique depuis le décret du 5 décembre 1994 concernant la pratique de l'anesthésie en France.

En 2010, à l'image du travail de Ward *et al.*(62), Ryan *et al.* ont étudié la VFC comme marqueur de l'hypovolémie chez 101 volontaires sains, placés expérimentalement en situation d'hypovolémie en appliquant une pression négative dans la partie inférieure du corps (63). Cette dernière entraînait une réduction progressive du volume d'éjection systolique tandis que la pression artérielle ne changeait que de façon minime et tardive, illustrant les mécanismes compensateurs notamment *via* l'activation du système nerveux orthosympathique (SNOS). Les auteurs ont trouvé une forte corrélation entre les changements des marqueurs de la VFC et les changements du débit cardiaque moyen ($|r| \geq 0.87$), bien qu'ils n'aient pu trouver de corrélation entre les changements de la VFC et la profondeur de l'hypovolémie ($|r| \leq 0.49$). Ces résultats ont été reproduits par les travaux de l'équipe de Lin qui a analysé l'effet des changements de volémie induits par des manœuvres standardisées sur 26 volontaires sains (64). Cette étude utilisait une analyse du domaine fréquentiel mettant en lumière une nouvelle gamme de très haute fréquence (ou *Very High Frequency* -VHF- entre 0,4 et 0,8 Hz). Cette dernière était diminuée lors de la réalisation d'un "*head-up tilt test*" mimant l'hypovolémie et augmentée lors d'une manœuvre passive d'élévation des jambes. Mais l'interprétation des indices dynamiques est limitée aux patients sous ventilation mécanique. C'est pourquoi, en 2015, Elstad *et al.* ont reproduit l'expérience chez 10 volontaires sains placés en situation d'hypovolémie en ventilation spontanée et assistée (65). Que ce soit en ventilation spontanée (AUC=0,81) ou en ventilation assistée (AUC=0,76), les situations expérimentales

d'hypovolémie entraînaient des modifications de la VFC. En 2005, *Hanss* et ses collègues ont rapporté que la VFC prédit une hypotension artérielle sévère après réalisation d'une rachianesthésie chez 41 parturientes pour des césariennes programmées (66,67). Un an plus tard, il décide d'exploiter ces données afin de guider la réalisation, ou non, d'un remplissage vasculaire pour prévenir une hypotension artérielle sévère après rachianesthésie (68).

En 2006, *Logier et al.* ont dessiné l'ébauche de ce que sera le moniteur ANI en exploitant la variabilité sinusale respiratoire (VRS) *via* de nouveaux algorithmes d'analyse de l'intervalle R-R (69). Trois ans plus tard commencent à apparaître les premières études dans l'évaluation de la nociception au cours d'une anesthésie générale à travers l'utilisation de l'ANI. En 2009, *Jeanne et al.* ont montré une diminution significative des oscillations HF (c'est-à-dire une diminution du TPS) suite à une stimulation chirurgicale chez 49 adultes sous anesthésie générale (70). Un an plus tard, la même équipe présentait le moniteur ANI PhysioDoloris® développé par Metrodoloris Medical System® (Lille, France) (42) et plusieurs équipes se sont par la suite intéressées par la suite aux capacités de ce nouveau monitoring à prédire une réactivité hémodynamique, témoin d'un déséquilibre entre le système ortho et parasympathique et assimilée à une analgésie insuffisante (43,44,51,71).

Cependant, les performances diagnostiques de l'ANI restent floues sans véritable « valeur seuil » établie. En 2014, *Jeanne et al.* ont donc cherché à déterminer les seuils prédictifs de l'ANI pour détecter une réactivité hémodynamique définie par une augmentation de 20% de la FC ou de la pression artérielle systolique, chez 27 patients sous anesthésie générale intraveineuse totale. Non seulement l'ANI décroît de façon significative dans les 5 minutes précédant le changement hémodynamique mais l'analyse de la courbe ROC retrouve un seuil optimal de 63 avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 80% et 88%

(AUC =0,92) (72). L'année suivante, l'équipe de *Boselli* a suggéré qu'une valeur d'ANI inférieure à 55 avait une sensibilité et une spécificité respectivement de 88% et 83% de prédire une réaction hémodynamique dans les 5 minutes (AUC = 0,88 ; IC_{95%} [0,83-0,92]) (73). En 2016, les mêmes auteurs se sont intéressés à la réactivité hémodynamique en utilisant cette fois ci les variations dynamiques de l'ANI (Δ ANI). Ainsi, une chute de l'ANI de 19% en 1 minute permettrait de prédire une augmentation de 20% de la FC ou de la pression artérielle systolique dans les 5 minutes qui suivent (AUC = 0,90 ; IC_{95%} [0,87-0,92]) (74). Une diminution de l'ANI aurait ainsi une forte probabilité de prédire une réaction hémodynamique et ces différentes études ont suggéré qu'une valeur d'ANI entre 50 et 70 rend peu probable sa survenue dans les 10 minutes (43,51,74). Ce sont les valeurs cibles actuellement reconnues. Ces résultats illustrent le grand intérêt que peut présenter la VFC dans le monitoring hémodynamique au cours de l'anesthésie générale et renforcent l'intérêt de notre étude, exploitant les données de l'ANI basées sur l'analyse de la VRS.

Notre travail diffère de ceux déjà réalisés en incluant un large échantillon de remplissages vasculaires chez des sujets sous anesthésie générale au bloc opératoire sous ventilation mécanique. Cela correspond davantage à la réalité contrairement aux études précédemment citées.

Dans notre étude, la mauvaise performance diagnostique des variations de l'ANI est probablement liée aux différents agents anesthésiques et notamment à l'utilisation d'opiacés comme le montre l'influence de la dose de rémifentanil sur l'aire sous la courbe (ASC) ROC. L'utilisation d'opioïdes en anesthésie sert en partie à contrôler la réponse sympathique au stimulus chirurgical et il y a peu, *Susano et al.* retrouvaient une corrélation significative entre les valeurs de l'ANI et les différentes concentrations de rémifentanil (R=0,959, P=0,01) (75).

Bien que récemment remis en question (76), il est admis depuis longtemps en neurochirurgie, que la sensation douloureuse est limitée à la dure-mère, comme en atteste la réalisation de chirurgie intracrânienne chez des patients éveillés. Toutefois, une anesthésie générale profonde est souvent requise devant la nécessité d'une immobilité stricte. Dans notre étude, les valeurs de l'ANIm (74 ; EI [59 – 86]) étaient donc parfois d'emblée supérieures aux valeurs décrites dans la littérature, témoin d'une probable surimprégnation en opioïdes. Enfin, la surveillance de la profondeur d'anesthésie notamment par le monitoring de l'index bispectral (BIS) n'a pas été réalisée dans cette étude.

Ensuite, très largement utilisé en anesthésie, le propofol peut aussi affecter cette réponse. Déjà dans les années 1990, des études ont cherché à analyser l'effet de l'administration d'agents anesthésiques (77) ou de la stimulation chirurgicale sur la VFC (35). De nombreuses études ont par la suite démontré que le propofol diminuait significativement l'activité du SNOS ainsi que sa capacité à répondre à l'hypovolémie (78,79).

Bien que la force de cette étude soit d'inclure un large échantillon d'expansions volémiques dans une pratique quotidienne, il est important de souligner quelques limites.

Premièrement, cette étude monocentrique réalisée au bloc opératoire chez des patients majeurs de neurochirurgie n'incluait pas les individus ayant un pacemaker ou souffrant d'arythmie, une insuffisance cardiaque ou un traitement bêtabloquant, limitant l'extrapolation des résultats à la population générale. Il est important de souligner que la prévalence de la fibrillation atriale, arythmie la plus fréquente dans le monde, était estimée en 2015 à environ 3% de la population générale âgée de 20 ans ou plus (80,81) et jusqu'à 10% des patients de soins intensifs ou de réanimation (82) et davantage encore après chirurgie cardiaque. En outre, l'induction anesthésique constitue l'une des périodes à risque d'hypovolémie

potentiellement pourvoyeuse d'utilisation d'inotropes (atropine, éphédrine) rendant ininterprétables les données de l'ANI.

Deuxièmement, le débit cardiaque a été monitoré en utilisant l'analyse du contour de l'onde de pouls artériel avec une auto-calibration initiale sans calibration extrinsèque qui peut être mis en défaut lors d'une modification des résistances vasculaires en particulier la vasoplégie. En effet, on distingue actuellement deux types de monitoring de l'onde de pression artérielle. Premièrement, celui avec une calibration par la mesure initiale du DC effectuée par thermodilution (le plus souvent), permet par la suite une estimation de celui-ci en analysant le contour de l'onde de pouls artériel. Deuxièmement, celui sans calibration dont le VES est déterminé en fonction d'un « facteur d'autocalibration » établi à partir de données biométriques (âge, sexe, poids et taille), de l'hémodynamique et d'une description mathématique et statistique de l'onde de PA. L'aspect de cette dernière dépend du VES et cette interaction découle des caractéristiques de l'arbre artériel selon le modèle de Windkessel décrit par le physiologiste Otto Frank au XIX^{ème} siècle (83). Cependant, bien que l'estimation du VES en valeur absolue soit discutable, Monnet *et al.* ont conclu que ProAQT/PulsioFlex[®] (Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) était fiable pour suivre les changements de l'index cardiaque induits par les épreuves de remplissage vasculaire (84,85).

Bien que les variations d'ANI n'ont pas permis de prédire une réponse au remplissage vasculaire, ses performances diagnostiques semblaient fortement influencées par la dose de rémifentanil et la valeur initiale de l'ANI, suggérant ainsi que d'autres études pourraient être menées sur une population peu ou non imprégnée en opioïdes (patients éveillés, anesthésie sans opioïde, etc.). Ainsi, l'analyse de la VFC et de la variabilité sinusale respiratoire apparaît prometteuse dans l'évaluation du SNA en Anesthésie-Réanimation. Encore actuellement, de

nouvelles études émergent notamment dans les unités de soins intensifs exploitant les caractéristiques de l'ANI afin d'évaluer la balance du SNA (86,87).

Conclusion

Cette étude suggère que le monitoring ANI n'est pas capable de diagnostiquer la réponse à une expansion volumique de 250ml de cristalloïdes chez des patients de neurochirurgie ventilés mécaniquement en salle d'opération. Il sera probablement intéressant de reproduire ces résultats chez des sujets non ou peu imprégnés en opioïdes.

Bibliographie

1. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*. 2006 Dec;97(6):755–7.
2. MetroDoloris. Moniteur ANI PhysioDoloris - Manuel Utilisateur. 2010.
3. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *The Lancet*. 2015 Apr;385:S11.
4. Haller G, Laroche T, Clergue F. Morbidity in anaesthesia: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011 Jun;25(2):123–32.
5. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology*. 2006 Dec;105(6):1087–97.
6. Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, Raciti A, Krishnamurthy S. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma*. 1985 Apr;25(4):309–16.
7. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med*. 1985 Feb;13(2):85–90.
8. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal

and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988 Nov;16(11):1117–20.

9. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988 Dec;94(6):1176–86.

10. Shoemaker WC, Wo CC, Thangathurai D, Velmahos G, Belzberg H, Asensio JA, et al. Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *World J Surg.* 1999 Dec;23(12):1264–70; discussion 1270-1271.

11. Shoemaker WC, Patil R, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport patterns for outcome prediction, therapeutic goals, and clinical algorithms to improve outcome. Feasibility of artificial intelligence to customize algorithms. *Chest.* 1992 Nov;102(5 Suppl 2):617S-625S.

12. Mythen MG, Webb AR. Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1995 Apr;130(4):423–9.

13. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg.* 2005 Apr;100(4):1093–106.

14. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009 Nov;103(5):637–46.

15. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013 Sep;119(3):507–15.
16. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KGM, Kalkman CJ, Kappelle LJ, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology*. 2012 Mar;116(3):658–64.
17. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011 Jun;112(6):1392–402.
18. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014 Jun 4;311(21):2181–90.
19. Mythen MG, Webb AR. Intra-operative gut mucosal hypoperfusion is associated with increased post-operative complications and cost. *Intensive Care Med*. 1994 Feb;20(2):99–104.
20. Mythen MG, Webb AR. The role of gut mucosal hypoperfusion in the pathogenesis of post-operative organ dysfunction. *Intensive Care Med*. 1994 Mar;20(3):203–9.
21. Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Kruk MR, Mythen MMG. Perioperative

fluid utilization variability and association with outcomes: considerations for enhanced recovery efforts in sample US surgical populations. *Ann Surg.* 2016 Mar;263(3):502–10.

22. Møller AM, Pedersen T, Svendsen PE, Engquist A. Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: the impact of excess fluid balance. *Eur J Anaesthesiol.* 2002 Jan;19(1):57–62.

23. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003 Nov;238(5):641–8.

24. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2002 May 25;359(9320):1812–8.

25. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*: *Crit Care Med.* 2009 Sep;37(9):2642–7.

26. Benes J, Giglio M, Brienza N, Michard F. The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* 2014 Oct 28;18(5):584.

27. Maguire S, Rinehart J, Vakharia S, Cannesson M. Technical communication: respiratory variation in pulse pressure and plethysmographic waveforms: intraoperative

applicability in a North American academic center. *Anesth Analg*. 2011 Jan;112(1):94–6.

28. Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):691–9.

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

30. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 Oct;32(10):e151-158.

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*. 2017 Sep;127(3):450–6.

32. MacDonald N, Ahmad T, Mohr O, Kirk-Bayley J, Moppett I, Hinds CJ, et al. Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the OPTIMISE trial. *Br J Anaesth*. 2015 Apr;114(4):598–604.

33. Duranteau J, Richard C. Bénéfices attendus du remplissage vasculaire. *Réanimation*.

2004 Jun;13(4):268–72.

34. Samii K, Fourcade O, Geeraerts T, Minville V. *Traité d'anesthésie et de réanimation*. Lavoisier. Paris; 2014.
35. Latson TW, O'Flaherty D. Effects of surgical stimulation on autonomic reflex function: assessment by changes in heart rate variability. *Br J Anaesth*. 1993 Mar;70(3):301–5.
36. Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1999 Apr 1;276(4):H1273–80.
37. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation*. 1992 Jun;85(6):2073–9.
38. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac Denervation in Diabetes. *BMJ*. 1973 Dec 8;4(5892):584–6.
39. Li Z, Snieder H, Su S, Ding X, Thayer JF, Treiber FA, et al. A longitudinal study in youth of heart rate variability at rest and in response to stress. *Int J Psychophysiol*. 2009 Sep;73(3):212–7.
40. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991 Aug;84(2):482–92.

41. Marsac J. Variabilité de la fréquence cardiaque: un marqueur de risque cardiométabolique en santé publique. *Bull Académie Natl Médecine*. 2013 Jan;197(1):175–86.
42. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010 Aug;1194–7.
43. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012 Aug;26(4):289–94.
44. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013 Jun;110(6):1024–30.
45. Daccache G, Jeanne M, Fletcher D. The Analgesia Nociception Index: Tailoring Opioid Administration. *Anesth Analg*. 2017 Jul;125(1):15–7.
46. Le Gall L, David A, Carles P, Leuillet S, Chastel B, Fleureau C, et al. Benefits of intraoperative analgesia guided by the Analgesia Nociception Index (ANI) in bariatric surgery: An unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019 Feb;38(1):35–9.

47. Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero M-J, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin A-L, et al. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth*. 2018 Aug;121(2):462–8.
48. Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallée L, Cuisset J-M, Logier R. Assessment of Procedural Pain in Children Using Analgesia Nociception Index: A Pilot Study. *Clin J Pain*. 2016 Dec;32(12):1100–4.
49. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2013 Oct;111(4):627–9.
50. Szentel JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI ®) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2015 Apr;114(4):640–5.
51. Boselli E, Jeanne M. Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. *Br J Anaesth*. 2014 May;112(5):936–7.
52. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care Lond Engl*. 2011 Aug 15;15(4):R197.
53. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al.

A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):428–37.

54. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, et al. Protective Mechanical Ventilation during General Anesthesia for Open Abdominal Surgery Improves Postoperative Pulmonary Function. *Anesthesiology*. 2013 Jun 1;118(6):1307–21.

55. de Courson H, Chauvet J, Le Gall L, Georges D, Boyer P, Verchère E, et al. Utility of changes in end-tidal carbon dioxide after volume expansion to assess fluid responsiveness in the operating room: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2020 Nov;125(5):672–9.

56. 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 Sep 1;127(3):450–6.

57. Muller L, Toumi M, Bousquet P-J, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, et al. An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):541–7.

58. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1963 Nov 15;87:814–26.

59. Electrophysiology TF of the ES. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996 Mar;93(5):1043–65.

60. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973 Jan;16(1):17–32.
61. Luczak H, Laurig W. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973 Jan;16(1):85–97.
62. Ward KR, Tiba MH, Ryan KL, Filho IPT, Rickards CA, Witten T, et al. Oxygen transport characterization of a human model of progressive hemorrhage. *Resuscitation*. 2010 Aug;81(8):987–93.
63. Ryan KL, Rickards CA, Ludwig DA, Convertino VA. Tracking central hypovolemia with ECG in humans: cautions for the use of heart period variability in patient monitoring. *Shock*. 2010 Jun;33(6):583–9.
64. Lin PC, Chang CC, Hsu HY, Hsiao TC. Frequency Domain Analysis for Assessing Fluid Responsiveness by Using Instantaneous Pulse Rate Variability. *Int J Adv Comput Sci Appl*. 2016 Feb;7(2):229–33.
65. Elstad M, Walløe L. Heart rate variability and stroke volume variability to detect central hypovolemia during spontaneous breathing and supported ventilation in young, healthy volunteers. *Physiol Meas*. 2015 Apr 1;36(4):671–81.
66. Hanss R, Bein B, Ledowski T, Lehmkuhl M, Ohnesorge H, Scherkl W, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1086–93.

67. Hanss R, Bein B, Weseloh H, Bauer M, Cavus E, Steinfath M, et al. Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):537–45.
68. Hanss R, Bein B, Francksen H, Scherkl W, Bauer M, Doerges V, et al. Heart rate variability-guided prophylactic treatment of severe hypotension after subarachnoid block for elective cesarean delivery. *Anesthesiology*. 2006 Apr;104(4):635–43.
69. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. 2006 Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2006 Aug;4303–6.
70. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Int Conf*. 2009 Sep;1840–3.
71. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation: ANI to predict haemodynamic changes. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Jan;58(1):74–9.
72. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain*. 2014 Dec;30(12):1084–8.
73. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of

hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2015 Mar;81(3):288–97.

74. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput.* 2016 Dec;30(6):977–84.

75. Susano MJ, Vide S, Ferreira AD, Amorim P. Effects of varying remifentanyl concentrations on Analgesia Nociception Index[®] under propofol: an observational study. *J Clin Monit Comput.* 2021 Feb;35(1):199–205.

76. Fontaine D, Almairac F, Santucci S, Fernandez C, Dallel R, Pallud J, et al. Dural and pial pain-sensitive structures in humans: new inputs from awake craniotomies. *Brain J Neurol.* 2018 Apr 1;141(4):1040–8.

77. Galletly DC, Buckley DHF, Robinson BJ, Corfiatis T. Heart rate variability during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1994 Feb;72(2):219–20.

78. Neukirchen M, Kienbaum P. Sympathetic nervous system: evaluation and importance for clinical general anesthesia. *Anesthesiology.* 2008 Dec;109(6):1113–31.

79. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic Responses to Induction of Anesthesia in Humans with Propofol or Etomidate. *Anesthesiology.* 1992 May 1;76(5):725–33.

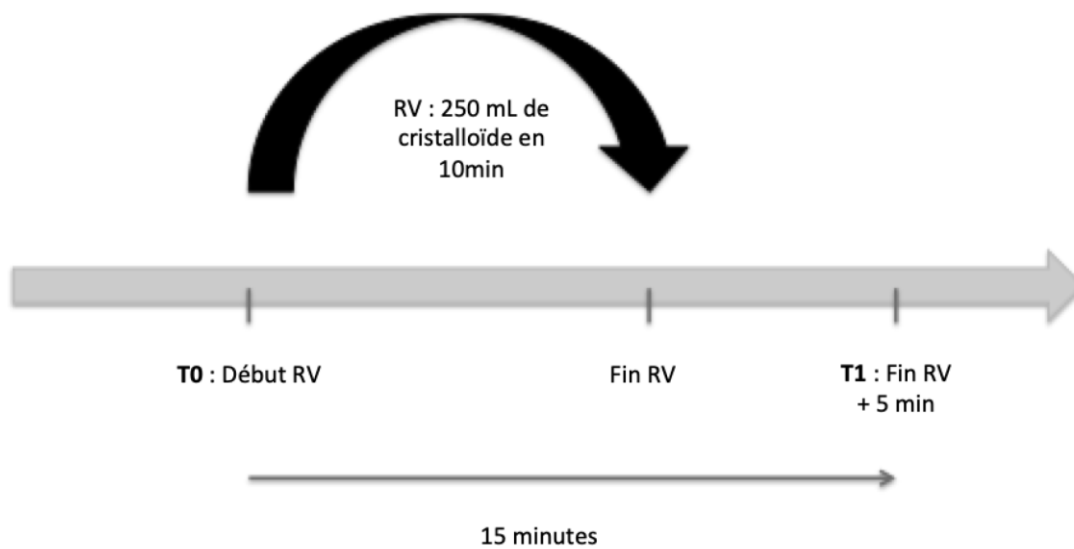
80. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1–88.
81. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015 Jan 21;4(1):e001486.
82. Seguin P, Signouret T, Laviolle B, Branger B, Mallédant Y. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):722–6.
83. Tavernier B, Fischer MO, Lorne E, Fellahi JL. Monitoring du débit cardiaque en anesthésie : quelles techniques? Quelles limites? *SFAR*; 2013.
84. 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 Jun;14(3):R109.
85. Monnet X, Vaquer S, Anguel N, Jozwiak M, Cipriani F, Richard C, et al. Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2015 Feb;114(2):235–43.
86. Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Galluccio F, Yamak Altinpulluk E, Ergonenc T,

El Sayed Allam A, et al. Is the heart rate variability monitoring using the analgesia nociception index a predictor of illness severity and mortality in critically ill patients with COVID-19? A pilot study. *PloS One*. 2021 May 20;16(3):e0249128.

87. Boselli E, Fatah A, Ledochowski S, Allaouchiche B. ANI and BIS variations in supine and prone position during closed-tracheal suction in sedated and myorelaxed ICU patients with severe COVID-19: A retrospective study. *J Clin Monit Comput*. 2020 Nov 6.

Annexes

ANNEXE 1 : SCHEMA DU PROTOCOLE



RV : Remplissage vasculaire

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 et 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 de circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le 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. »

Capacité des variations de l'Analgesia Nociception Index à identifier une réponse à un remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïdes au bloc opératoire – Étude REVANI

Introduction : L'Analgesia Nociception Index (ANI) est un dispositif basé sur l'analyse de l'électrocardiogramme représentant la balance sympathique/parasympathique. Le système nerveux autonome est affecté par les variations de volémie avec en cas d'hypovolémie une stimulation orthosympathique compensatoire et une levée du frein parasympathique, ceci pouvant être en théorie détecté par l'ANI. L'objectif de cette étude était de déterminer si les variations de l'ANI permettaient de diagnostiquer une réponse au remplissage vasculaire au bloc opératoire.

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle prospective au CHU de Bordeaux de janvier à juin 2020. Était inclus tout patient majeur, bénéficiant d'une neurochirurgie programmée en décubitus dorsal équipé d'un cathéter artériel avec indication du monitoring du volume d'éjection systolique (VES) et pour lequel était indiqué un remplissage vasculaire. Étaient exclus les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'arythmie, de maladie dysautonomique ou traités par bêtabloquants. Les patients étaient placés sous anesthésie générale et en ventilation mécanique protectrice. L'épreuve de remplissage consistait en l'administration de 250 ml de cristalloïdes et était définie comme positive lors d'une augmentation de plus de 10% du VES. Les performances diagnostiques de la réponse au remplissage par l'ANI moyen (ANIm) étaient évaluées par l'aire sous la courbe ROC (AUC ROC). L'influence de la dose de rémifentanyl sur les performances diagnostiques étaient également évaluées.

Résultats : Au total, 104 remplissages vasculaires ont été réalisés (dont 34,6 % positifs) chez 69 patients. Une variation de plus 5% de l'ANIm permettait d'identifier une réponse au remplissage avec une sensibilité de 68,4% (IC_{95%}, 67,4-69,5%) et une spécificité de 51,2% (IC_{95%}, 50,1-52,3%). L'AUC ROC était de 0,546 (IC_{95%}, 0,544-0,549). Les performances diagnostiques de l'ANIm s'amélioraient lorsque les cibles de rémifentanyl diminuaient.

Conclusion : Les variations de l'ANIm sont insuffisantes pour diagnostiquer la réponse au remplissage vasculaire au bloc opératoire. D'autres travaux devront confirmer ces résultats notamment dans des populations sans morphinique.

Ability of the Analgesia Nociception Index variations to identify a response to a volume expansion of 250 ml of crystalloids in the operating room (REVANI)

Background: Analgesia Nociception Index (ANI) is a device based on R-R interval analysis for nociception balance evaluation using heart rate variability. The autonomic nervous system is directly affected by load changes as hypovolemia. The aim of the present study was to determine whether changes in ANI are able to track volume expansion induced increases in stroke volume (SV).

Methods: This prospective and observational study included mechanically ventilated patients undergoing neurosurgery and benefiting from SV monitoring. Exclusion criteria were cardiac dysfunction, arrhythmia, beta-blockade therapy and dysautonomia. SV was optimized using 250 ml fluid challenge of crystalloids. Positive fluid challenges were defined as a SV increase of 10% or more from baseline. Changes in SV and medium ANI (ANIm) were recorded before and 4 to 5 minutes after volume expansion.

Results: Overall, 104 volume expansion (36 positives and 68 negatives) fluid challenges were performed in sixty-nine patients. Change in ANIm > 5 predicted fluid responsiveness with a sensitivity of 68.4% (95% CI: 67.4 to 69.5%) and a specificity of 51.2% (95% CI: 50.1 to 52.3%). The area under the receiver operating characteristic curve was 0.546 (95% CI: 0.544 to 0.549) and seemed influenced by remifentanyl dosage and baseline ANI value.

Conclusions: Changes in ANIm induced by fluid challenge seem not able to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing neurosurgery in operating room. Further studies including patients receiving no or limited opioid might be relevant.

Discipline: Anesthésie-Réanimation

Keywords: Analgesia Nociception Index, Cardiac Output, Volume expansion, Non-invasive, Operating Room

Mots clés: Analgesia Nociception Index, Débit cardiaque, Remplissage vasculaire, Non-invasif, Bloc opératoire

UFR: UFR des sciences médicales, Université de Bordeaux, 146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex