



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2014 N°

Evaluation d'un système automatisé
du remplissage vasculaire en boucle fermée
pour l'optimisation hémodynamique
des patients de moyens et hauts risques en chirurgie digestive.

THESE

Présentée

A l'université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 28 Octobre 2014
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

Par

Amandine Bellon

Née le 3 Juin 1983 à Aix-en-Provence

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2013/2014

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chatelain	Pierre	Pédiatrie (surnombre)
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie

Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allouachiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Anatomie
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Hot	Arnaud	Médecine interne
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

Richard	Jean-Christophe	gynécologie médicale
Rossetti	Yves	Réanimation ; médecine d'urgence
Rouvière	Olivier	Physiologie
Saoud	Mohamed	Radiologie et imagerie médicale
Schaeffer	Laurent	Psychiatrie d'adultes
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Wattel	Eric	Neurologie
		Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliant	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulangier	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Tissot	Etienne	Chirurgie générale
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques

Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Cellier	Colette	Biochimie et biologie moléculaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel-Coing-Boyat	Barbara	Médecine et santé au travail
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret Poncin	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Buzluca Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Charrière	Sybil	Nutrition
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie (stag.)
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence (stag.)
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques (stag.)
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Figon	Sophie
Lainé	Xavier

Les certitudes de la science médicale ne sont jamais que des certitudes.

Norbert Bensaïd. Psychanalyste français.

Nul ne peut se prétendre médecin s'il ne connaît les bases de l'astrologie.

Hippocrate. Médecin et scientifique.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont 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.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A mes maîtres

A Monsieur le Professeur Vincent Piriou : Je me souviens avec émotion de mon premier semestre à Lyon Sud et des nombreux autres, dans ce département où l'on se sent comme chez soi et où le compagnonnage de notre Art tient au cœur de tous. J'ai pu y apprécier notamment votre accessibilité et l'intérêt que vous portez à vos internes dans la vie professionnelle comme personnelle. Merci pour votre investissement quotidien pour les conditions de travail et la formation de vos équipes. Merci de me faire l'honneur de présider ce Jury de Thèse et de juger ce travail, en espérant que vous pourrez y trouver un intérêt pour la prise en charge de vos patients.

A Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lehot : Du haut de mon troisième semestre au B16, j'ai pu découvrir votre professionnalisme et votre passion pour la littérature médicale, ainsi que l'attention particulière que vous portez à la formation théorique et pratique des internes d'anesthésie-réanimation. Merci d'avoir accepté sans hésitations de juger ce travail avec votre grande expertise.

A Monsieur le Professeur Dominique Chassard : Bien que vous ne vous en souveniez pas, j'ai passé de nombreux lundi soir en garde sous votre responsabilité. J'ai pu y apprécier votre sens critique, vos connaissances, votre calme et votre intérêt pour l'expertise médicale, mais aussi votre passion pour l'enseignement et la pédagogie ainsi que votre sens de l'équité du temps de sommeil ! C'est avec grand plaisir que je rejoins votre équipe en Novembre. En espérant vous apporter satisfaction. Merci d'avoir accepté de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Marc Lilot : Je te remercie grandement pour l'opportunité que tu m'as offerte, au détour d'une partie de petits trains, de travailler sur un projet si novateur et intéressant. C'est avec plaisir que j'ai réalisé ce travail avec toi. Merci pour ta disponibilité malgré ton emploi du temps chargé, tes réponses nocturnes et ta relecture attentive et pertinente. Merci pour ta pédagogie et ton positivisme. En espérant que ce travail t'apportera satisfaction. Je suis heureuse de poursuivre ce projet.

Aux nombreux médecins, que j'ai eu le plaisir de côtoyer au cours de toutes ces années d'étude, pour m'avoir transmis leurs goûts de la médecine et du compagnonnage.

A Manu, à qui je dédie cette thèse, pour toutes ces années passées ensemble à me supporter, à me soutenir tout au long de ces études, ces préparations de concours, de thèse, ces lendemains de garde grincheux et ces retours de soirées trop alcoolisés. Pour sa patience exemplaire, pour sa richesse de cœur si rare et cette sensibilité d'âme si profonde. Mais aussi pour son intelligence qui m'a ouverte à tant de domaines. Pour les projets accomplis et les futurs, pour cette vision un peu atypique du futur qui nous uni...

A ma Famille,

A ma mère, pour son amour un peu bourru mais absolu, pour son sens de la persévérance, sa droiture, son intelligence et sa résistance dans l'adversité, que j'admire. J'espère avoir hérité de certaines de tes qualités!! Merci d'être là en chaque circonstance et pour ton soutien, notamment ces dernières années.

A ma petite sœur, ma crapulette, pour les souvenirs tendres que je garde de notre enfance : les soirées à parler dans le lit gigogne, les Tip Tap Top, les rires et les restaurants à domicile, pour la femme brillante que tu es devenue, pour ta sensibilité exacerbée. J'espère que tu trouveras auprès de Fabrice tout le bonheur que tu souhaites.

A Papa, qui évidemment me manque, tu vois je ne fais pas de pédiatrie...Enfin presque.

A Pageo et Nanou, qui ont été pour moi un refuge, un petit cocon où il fait bon venir se faire chouchouter. Pour votre jeunesse et votre vivacité d'esprit que j'admire.

A Mémé, à mes oncles, mes tantes, mes cousins, leurs moitiés et les marmots. Pour toutes ces années partagées, ces souvenirs de vacances, ses sapins de Noël garnis, ces éclats de voix et ces brouhahas aux accents du Sud qui me manquent tant.

A la famille de Manu, et notamment à Jacques et Isa qui m'ont accueillie comme une des leurs avec leur bonté et leur ouverture, aux marmots que j'ai eu le plaisir de voir grandir et se transformer en de si beaux adultes. Pour tous ces moments partagés.

A mes amis, pour l'amitié qu'ils me confient, mais plus particulièrement :

A ma petite Femme, pour son intuitivité, sa richesse et sa passion, pour ces années passées côte à côte sur les bancs de la fac, pour les pissenlits de Beauvezer et ce soleil qui revient toujours. Pour l'amitié qui nous lie malgré la distance, et mes coups de fils épars. J'attends chacune de nos prochaines vacances avec hâte !

A Caro et Delphine, pour avoir grandi avec moi, pour nos fous rires et nos histoires de cœur. Pour leur présence et leur affection à chaque étape difficile mais aussi pour nos premières vacances à St Jean et les autres, ces détours en R5 et ces centaines d'heures de potins. Pour votre amitié indéfectible, votre grand cœur et votre gaîté. J'espère être aussi présente que ce que vous l'êtes pour moi, même si j'en doute ...

A gros Stef, pour ces soirées d'externats au Maxi et les kebabs de 5h, mais surtout à Stéphane pour sa sensibilité et sa richesse si bien cachée, à cet ami avec qui j'ai passé tant d'années à grandir, celui qui même en l'absence total de contact pendant des mois est toujours présent. J'espère que tu sais que la réciprocité est vraie !

A Benjo, pour sa vision du monde et de l'Homme, pour ces souvenirs de coloc, pour ces soirées de grat et pour son cœur toujours ouvert et généreux !

A Pierrot, pour son accueil qui m'a permis de rendre mon arrivée à Lyon si douce, pour le 86, pour son nez, pour les loyers impayés jamais réclamés et pour son amitié quémendée autour d'une flamenkuche.

A Naoual, pour sa sensibilité, sa vivacité d'esprit et ses discussions philosophiques (puis aussi ma sus pubienne ;)

A Caro Kirigol tant ! Pour son bonheur, son étonnement perpétuel et enfantin et ses chants du Queyras. A son Binbichou d'amour : pour sa simplicité de vie et sa constante bonhomie.

A Priscilla, à la Gamine, à Guirou, sa jolie voie et ses compliments perpétuels sur ma générosité, à Mauricette, Gars Yo, Mikaca, Caloche et tous leurs marmots, à Charpillon pour sa vision si décalée du monde ! Merci pour tous ces moments passés ensemble ces 6 dernières années ! A Caco et Chris .

Au bressans : A Shaft pour la tectonique et son entrain joyeux, pour sa simplicité, et son regard altruiste sur les autres. A Briçounet pour sa coolitude, sa désinvolture et sa générosité, et à sa douce, pour son rire et leurs engagements pour un monde meilleur ! A la marquise des smarties, pour son innocence et sa gaîté, pour nos souvenirs de Bali et sa simplicité. A Deb et Abdel l'américain, à Nath et Simon, à Léa et Jérôme, et tous leurs marmots, pour leurs différences qui m'ont enrichie, pour leur motivations et leur entrains, leur patience et leurs sourires, pour les soirées nombreuses et heureuses organisées chez chacun malgré vos emplois du temps si chargés. Pour ces vacances au ski. J'espère que le lien se maintiendra malgré le départ de certains !! A Flo B. pour ces heures bénies pleines de n'importe quoi !

A Raphaël et aux siens, pour son enseignement et son excentricité mais aussi son amitié qui m'est chère malgré la rareté de nos entrevues.

A Yok et Steph, puis Emma pour leur optimisme forcenée et leur bonne humeur permanente !

A Jeannot, pour son grain de folie, son sourire permanent, ses coups de sonnette à l'improviste et nos séances de grimpe. Puis aussi pour les travaux !

Aux Lilots et leurs petites poupées. A Marco qui a été un des premiers à m'accueillir à Lyon, en me faisant sortir pour aller grimper, pour son optimiste et ses encouragements permanents.

A Flo pour ses sourires ravissants et sa franchise.

Aux premiers à m'avoir accueilli à Lyon : à Mariette et son optimisme débordant, et à Davy qui ne râle plus pour son four et pour son relativisme.

A mes cointernes qui ont rempli ces années de rires et de soutien, et plus particulièrement à Nono et sa perchitude qui le rend si intéressant, à Aurélie pour ses rires et son patrouillage qui nous a sauvé, à mimi l'ourson bougon, à Black Minou pour sa désinvolture et sa gaieté chronique, à Romain et Fx. A Lolo pour la finesse de son humour et son admiration pour Desproges, à Pierre pour Taulignan et pour ces 3 mois de cafés, de rires et de glandouille, et à Pavlak qui me fait tant rire et qui a le cœur sur la main, à Benjamin, à Toinou, à Marie pour enseignement et sa bonté sans faille, et à tous les autres que j'oublie et que j'ai pu croiser, comme Charly, Agnés, Remy et Paminou, .

Aux Nancéens : Djay, Djang et Matou, pour leur amitié sincère, leurs folies individuelles et toutes nos vacances.

A Pierre-Yves Petit, pour sa pédagogie, son paternalisme bienveillant et l'investissement qu'il met dans notre formation. Mais aussi pour ces qualités humaines que j'ai tant apprécié.

Au SAIHL pour les efforts constants pour l'amélioration de nos conditions de travail et nos loisirs.

L'utilisation périopératoire des protocoles d'optimisation hémodynamique chez les patients à moyens et hauts risques améliore la morbidité et diminue la durée d'hospitalisation. Cependant, malgré l'existence de recommandations, l'application des protocoles d'optimisation hémodynamique reste faible. Ainsi, dans l'optique d'accroître leur application et grâce à la validation scientifique de nombreux outils de monitorages continus mini invasifs basés sur les indices de précharge dépendance, une équipe a développé un système d'automatisation du remplissage vasculaire en boucle fermée : le LIR™. Après une phase de tests en études de simulation et en expérimentations animales, le développement du système en est aux essais cliniques préliminaires. Nous réalisons la première étude randomisée sur ce système, en comparant les paramètres hémodynamiques obtenus par une optimisation du remplissage vasculaire automatisée par le LIR™ et une optimisation manuelle par l'anesthésiste.

Matériel et méthode : Le Système LIR™ a été présenté aux anesthésistes, puis les patients de moyens et hauts risques opérés d'une chirurgie abdominale majeure ont été inclus à partir de Novembre 2013 après acceptation du CPP et obtention des consentements. Le critère d'inclusion principal était le monitoring peropératoire du débit cardiaque (QC) par Vigiléo-EV1000™, les critères d'exclusion étaient ceux de non applicabilité des variations du volume d'éjection systolique (SSV). Les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe « Closed Loop » avec une optimisation du remplissage automatisée et un groupe « Contrôle » optimisé manuellement par l'anesthésiste selon les pratiques habituelles du service. Une perfusion continue en cristalloïdes (3ml/kg/h) était conseillée, et il n'existait aucune restriction transfusionnelle ou médicamenteuse. Le LIR™ administrait uniquement des bolus de colloïdes (Plasmion®) et l'anesthésiste pouvait l'interrompre. Le critère de jugement principal était le QC moyen et les autres critères analysés étaient les données hémodynamiques, l'utilisation du LIR™ et l'existence de complications.

Résultats : Nous présentons ici les résultats préliminaires des quinze premiers patients inclus. Les données démographiques, les durées d'intervention et les pertes sanguines n'étaient pas différentes. Cependant, les données hémodynamiques initiales étaient supérieures dans le groupe « Closed Loop ». Nos résultats montrent que le LIR™ a permis de maintenir un QC moyen similaire (C : 4.33 ± 1.15 vs CL : 4.92 ± 1.48 L/min), avec une PAM moyenne similaire (C : 67 ± 9 vs CL : 73 ± 9 mmHg) pour le même volume de remplissage total : colloïdes (1.42 ± 0.73 vs 2.44 ± 1.88 ml/kg/h) et cristalloïdes (6.81 ± 2.5 vs 5.94 ± 4.86 ml/kg/h). Il était noté une moindre variabilité du Δ PP dans le groupe « Closed Loop » (coefficient de variation : C : 34[33-35] vs CL : 18[16-19]) et une plus grande variabilité de la FC et de l'IC dans le groupe « Closed Loop ». Il n'existait pas de majoration des complications avec l'utilisation du LIR™.

Conclusion: Notre étude randomisée monocentrique chez les patients de moyens et hauts risques au cours de chirurgies digestives majeures montre que la gestion automatisée du remplissage vasculaire par le LIR™ peut être à la fois réalisable et efficace même exportée loin du centre constructeur académique californien et après un temps de formation restreint des anesthésistes. Les paramètres hémodynamiques obtenus par le LIR™ semblent au minimum comparables à ceux engendrés par une gestion manuelle du remplissage vasculaire guidée par le Vigiléo-EV1000™. L'objectif premier d'une technologie telle que celle-ci est d'assister l'équipe anesthésique dans sa tâche d'optimisation hémodynamique. Ce système ne remplacera pas l'anesthésiste au bloc opératoire mais pourrait lui libérer du temps précieux pour une réévaluation régulière de sa stratégie d'optimisation hémodynamique selon les objectifs fixés en termes de perfusion tissulaire.

Table des matières

I-	Première partie	13
1.	Les systèmes d'automatisation en boucle fermée.....	13
2.	L'optimisation hémodynamique et son monitoring.....	16
2.1.	Les monitorages continus et automatisés de la précharge dépendance en anesthésie	16
2.2	L'optimisation hémodynamique	23
3.	Le système LIR : Learning intravenous resuscitator™	36
4.	Les études déjà publiées sur le LIR™ et leurs résultats.....	41
4.1.	Première étude : « Evaluation of a novel closed-loop fluid administration system based on dynamic predictors of fluid responsiveness: an in silico simulation study » J. Rinehart.	42
4.2	Deuxième étude: « Intraoperative stroke volume optimization using stroke volume, arterial pressure, and heart rate : closed-loop (learning intravenous resuscitator) versus anesthesiologists” J. Rinehart.	47
4.3	Troisième étude : "Closed Loop fluid administration compared to anesthesiologist management for hemodynamic optimization and resuscitation during surgery : an in vivo study » J. Rinehart.	50
4.4	Quatrième étude “First closed-loop goal directed fluid therapy during surgery: a pilot study”J. Rinehart.	54
II-	Deuxième partie : Etude « Closed Loop »	55
1.	Matériel et Méthode:.....	56
2.	Résultats :	61
3.	Discussion :	77
4.	Conclusion :	86
	Bibliographie.....	87

LISTE DES ABREVIATIONS :

BIS™ : bispectral index

CGR : concentré de globules rouges

CO₂ : dioxyde de carbone

EEG : électro encéphalogramme

ETO : échographie trans œsophagienne

ETT : échographie trans thoracique

FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

GDFT : goal directed fluid therapy

Hb : hémoglobine

HEA : hydroxyéthylamidons

Ht : hématocrite

IC : index cardiaque

IDM : infarctus du myocarde

IMC : indice de masse corporelle

ITV : intégrale temps vitesse

IV : intra veineuse

LIR™ : learning intravenous resuscitator

OAP : œdème aigu du poumon

PA : pression artérielle

PAPo : pression artérielle pulmonaire d'occlusion

PEA : potentiels évoqués auditifs

PEP : pression expiratoire positive

PFC : plasma frais congelé

PID : proportionnelle intégrale dérivée

PVC : pression veineuse centrale

QC : débit cardiaque

RVS : résistances vasculaires systémiques

SFAR : société française d'anesthésie et de réanimation

SG : sonde de Swan Ganz

SVI : volume systolique indexé

SvO₂ : saturation veineuse en oxygène

SVV : stroke volume variation

VES : volume d'éjection systolique

VM : ventilation mécanique

VPP ou Δ PP : variation de pression pulsée

VPN : valeur prédictive négative

VT : volume courant

VTDG : volume télédiastolique global

VVC : voie veineuse centrale

L'utilisation périopératoire des protocoles d'optimisation hémodynamique chez les patients à moyen et haut risques améliore la morbimortalité et diminue la durée d'hospitalisation. Le développement des indices dynamiques de précharge dépendance et la généralisation des monitorages mini invasifs du débit cardiaque ont permis un pas en avant sur l'optimisation hémodynamique en facilitant leur réalisation. Cependant, malgré l'existence de recommandations (1-3), l'application des protocoles d'optimisation hémodynamique reste faible (4). Ainsi, dans l'optique d'accroître leur application, la prochaine étape, qui semble être un objectif réalisable à court terme, consisterait à automatiser le remplissage vasculaire au cours de ces protocoles d'optimisation hémodynamique. Cela est à présent possible grâce à la validation scientifique croissante des monitorages hémodynamiques mini invasifs. Cette automatisation pourrait permettre de libérer l'anesthésiste de la tâche manuelle du remplissage pour le laisser se concentrer sur la réévaluation de l'indication même de ce remplissage. On pourrait espérer de ces systèmes une meilleure stabilité des paramètres hémodynamiques et de la perfusion tissulaire, car une automatisation ne souffrirait pas de la variabilité inter-individuelle de prise en charge, ni de retards thérapeutiques dus au manque d'attention. Ainsi, dans l'optique d'accroître l'application des protocoles d'optimisation hémodynamique, et grâce à la validation scientifique de nombreux outils de monitorages continus mini invasifs basés sur les indices de précharge dépendance, une équipe du centre académique d'Irvine aux Etats-Unis a mis au point un système automatisé d'administration du remplissage vasculaire basé sur l'analyse multiparamétrique d'indices hémodynamiques : le Learning Intravenous Resuscitator, ou LIR™. Après une phase de tests en études de simulation, puis d'expérimentations animales, le développement en est aux essais cliniques préliminaires. Nous avons testé ce système au centre hospitalier et universitaire de Pierre Bénite à Lyon, hors de son centre constructeur, au cours de la première étude randomisée.

Dans la première partie de ce travail nous réaliserons un état des lieux bibliographique sur les systèmes d'automatisation et l'optimisation hémodynamique via les monitorages mini invasifs de précharge dépendance. Puis, dans la deuxième partie, nous exposerons les résultats préliminaires de l'étude « Closed Loop » : première étude randomisée comparant le remplissage vasculaire réalisé par un système automatisé en boucle fermée à celui réalisé par des anesthésistes selon les pratiques habituelles du service guidées d'un Vigiléo-EV1000™.

I- Première partie

1. Les systèmes d'automatisation en boucle fermée.

De nos jours, l'automatisation par des systèmes de régulation par rétrocontrôle en boucle fermée ou en boucle semi ouverte est ubiquitaire, présent dans la vie quotidienne, comme pour la gestion des climatisations ou des thermostats de fours électriques mais également dans des domaines plus techniques comme l'aérospatiale et les systèmes d'autopilotage.

Les bénéfices d'une automatisation bien pensée sont très net (5) : libération de tâches autrefois manuelles, gain de temps pour la productivité et meilleure stabilité des paramètres régulés. En effet, ces systèmes ne subissent pas les manques d'attention, les éléments distractifs, les retards de prise en compte de mesures et les temps de calcul manuels. Ils analysent les mesures en temps réel et appliquent les actions préprogrammées immédiatement. L'ensemble de ces avantages libère du temps précieux au décideur qui dicte en temps réel les cibles à atteindre par le système d'automatisation. Les deux éléments déterminant l'efficacité de tels systèmes sont les variables monitorées en feedback, qui se doivent d'être pertinentes et valides, et la qualité de l'algorithme de contrôle. De manière générique un système en boucle fermée simplifié à l'extrême se conforme à la figure 1.

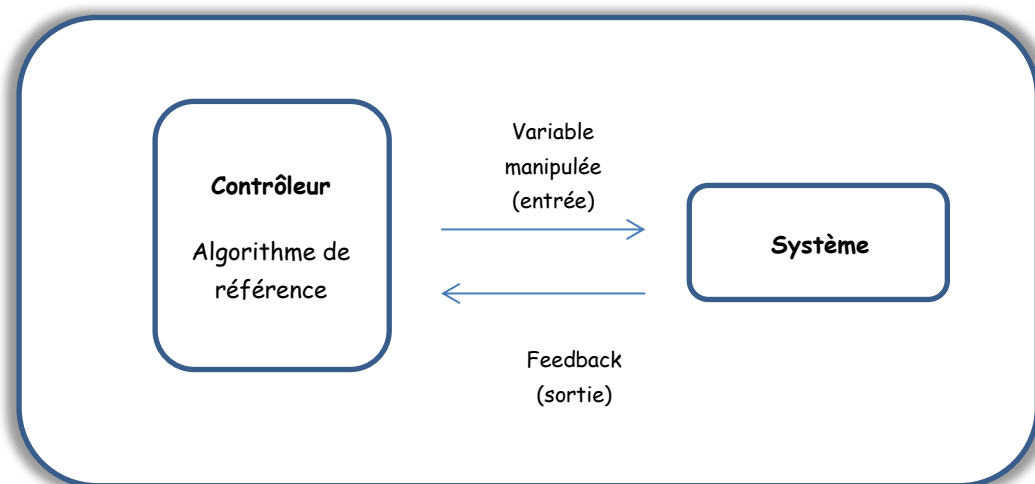


Figure 1 : Schéma générique d'un système en boucle fermée.

Il existe de nombreux types de contrôleurs pour réguler les systèmes en boucle fermée qui ont chacun des bénéfices, des limites et une fiabilité propres. Ils peuvent s'associer entre eux pour aboutir à des algorithmes plus complexes. Les plus fréquents sont :

- Les contrôleurs Proportionnelle Intégrale Dérivée (PID) qui sont les plus répandus dans le milieu industriel. Ils permettent d'effectuer une régulation en boucle fermée d'une grandeur physique.

- Les contrôleurs « Model Based », qui sont des systèmes de commande prédictive, c'est-à-dire qu'ils prédisent une réponse en se basant sur un modèle défini puis l'observe et utilisent cette nouvelle information pour améliorer le prochain processus. Ceci leur permet de s'affranchir d'une variabilité importante (notamment inter patient) et d'améliorer au fur et à mesure la robustesse du modèle. C'est ce genre de contrôleurs qui est majoritairement utilisé pour les systèmes de contrôle de l'hypnose et de la curarisation.

- Les contrôleurs « Rules-based » qui servent à analyser des variables quantitatives et/ou qualitatives selon un schéma « Si-Alors » afin d'aboutir à une action multiconditionnée et qui ont déjà été testé pour des systèmes d'automatisation de l'hypnose.

- Et les régulateur « artificial neural networks » ou ANNs, de plus grande complexité, dont le fonctionnement mime celui du réseau neuronal, avec de nombreuses variables d'entrée et de sorties et qui comportent un algorithme adaptatif capable d'apprendre au cours du processus.

L'apparition des systèmes automatisés en médecine n'est pas récente et permet à la fois une meilleure stabilité des paramètres contrôlés, comme pour les pompes à insuline à débit continu automatisées en boucle fermée via un capteur enzymatique sous-cutané (6). Elle permet aussi de prendre une décision et d'effectuer un soin en l'absence de l'expert médical notamment dans les cas d'urgences vitales. Ainsi, les exemples les plus parlants de boucle fermée en médecine sont les pacemakers et les défibrillateurs automatiques qui prennent des décisions thérapeutiques sans aucune validation manuelle externe. De nombreux autres systèmes sont présents dans le monde de la santé, et notamment en anesthésie, avec cependant des résultats plus ou moins concluants.

En terminologie technique, l'anesthésiste lui-même constitue avec le patient un système en boucle fermée, mais ici le régulateur est humain. Ainsi, dès les années 70, des

articles (5) ont rapporté des tentatives d'automatisation en boucle fermée pour la curarisation, basée sur l'utilisation de curamètres guidant l'administration de curare en perfusions continues ou en bolus. En ce qui concerne l'hypnose, depuis les années 80, apparaissent régulièrement des systèmes de sédation en boucle fermée, basés autrefois sur l'électro-encéphalogramme ou les potentiels évoqués auditifs et actuellement sur le bispectral index™ (BIS). Ils contrôlent des anesthésiques intraveineux (IV), du propofol principalement, ou inhalés, et on retrouve principalement des boucle de type PID. Des systèmes d'automatisation pour l'analgésie peropératoire, via l'administration d'opiacés, basés sur le pouls et la pression artérielle (PA), ont été testés mais ils restent peu valides, compte tenu de nombreux facteurs interférant avec ces deux variables hémodynamiques au cours d'une anesthésie. Le remplissage vasculaire bien conduit impacte le pronostic des patients d'anesthésie et de réanimation. Une autre perspective très attrayante serait donc la mise au point de systèmes d'automatisation en boucles fermées pour le remplissage vasculaire. Ainsi, en 2008, un appareil de remplissage automatisé en boucle fermée avec un régulateur de type PID, basé sur la diurèse horaire (7), a été testé sur des modèles animaux puis humains chez des grands brûlés, et s'est montré plus efficace en termes de stabilité de la diurèse horaire que le remplissage basé sur le protocole du service.

Cependant, malgré le bénéfice certain d'une automatisation dans le secteur de la santé pour l'application de certains traitements ou pour la surveillance des patients, les systèmes d'automatisation en boucle fermée ont du mal à émerger en médecine, car le frein principal reste la variabilité inter patients et la complexité de la physiologie humaine où de nombreux paramètres sont interdépendants. En effet, en l'absence de variable valide pour émettre un feedback, il est impossible d'établir un algorithme fiable. Il est évident qu'un système idéal en boucle fermée doit comporter plusieurs impératifs, dont le principal est la validité et la pertinence de la variable à contrôler. Grâce à l'avènement depuis une quinzaine d'années des indices de précharge dépendance, et à leur validité scientifique, s'ouvre la voie pour l'élaboration de nouvelles technologies d'automatisation en boucle fermée pour le remplissage vasculaire basées sur ces indices dynamiques.

2. L'optimisation hémodynamique et son monitoring

Le maintien d'un débit cardiaque adapté aux besoins cellulaires périopératoires est un angle majeur de la prise en charge anesthésique. Les conséquences délétères d'une gestion hémodynamique non optimisée ne sont plus à démontrer tant sur la morbidité, que sur la durée d'hospitalisation et sur le coût pour le système de santé (5). Le débit cardiaque dépend du volume d'éjection systolique et donc indirectement de la notion de volémie du patient. Par conséquent, les sociétés savantes française et européenne recommandent actuellement (1-3) d'optimiser le statut hémodynamique périopératoire des patients, en posant la bonne indication de remplissage vasculaire et en la réévaluant régulièrement. Depuis le début des années 2000, grâce aux indices dynamiques de précharge dépendance, nous sommes capables de détecter avec beaucoup plus de pertinence qu'auparavant les patients capables d'augmenter leur débit cardiaque (QC) en réponse à une expansion volémique, avant même d'avoir réalisé une épreuve de remplissage.

2.1. Les monitorages continus et automatisés de la précharge dépendance en anesthésie

2.1.1 Rappels

La précharge est une notion purement physiologique et correspond à la tension des fibres myocardiques en télédiastole. Cependant, c'est une notion non mesurable en pratique clinique. On extrapole souvent en considérant le volume télédiastolique du VG comme indice de la précharge du VG.

La précharge dépendance est la capacité à transformer une augmentation de précharge ventriculaire en augmentation de QC. Elle dépend donc de la position du patient sur la courbe de Frank Starling qui unit le volume d'éjection systolique (VES) à la précharge, en tenant compte de la fonction biventriculaire (figure2).

La loi de Frank et Starling explique que la force de contraction d'une fibre myocardique dépend de son étirement en télédiastole. Ainsi, en extrapolant également à l'ensemble des

fibres myocardiques réunies, plus le volume télédiastolique du VG est élevé et plus le VES du VG sera élevé, jusqu'à un certain point limite d'étirement de la fibre myocardique. La courbe de Frank et Starling relate de ce phénomène physiologique et précise le VES selon le volume télédiastolique du VG ou précharge cardiaque. Cette courbe est composée d'une partie ascendante, zone de précharge dépendance dans laquelle le VG pourra transformer une augmentation de précharge ventriculaire en augmentation de QC. Cette partie ascendante évolue progressivement dans le haut de la courbe vers une zone de plateau, de précharge indépendance, dans laquelle le VG ne pourra transformer une augmentation de précharge ventriculaire en augmentation de QC. Entre ces deux zones se situe la zone de précharge intermédiaire ou zone grise. La fonction VG modifie l'ampleur de la courbe de Frank et Starling, et évolue sur la courbe selon ses conditions de charge.

L'état de précharge dépendance est donc lié à la notion de réponse au remplissage, définie classiquement par une augmentation de 15% du QC après expansion volémique de 500ml (8).

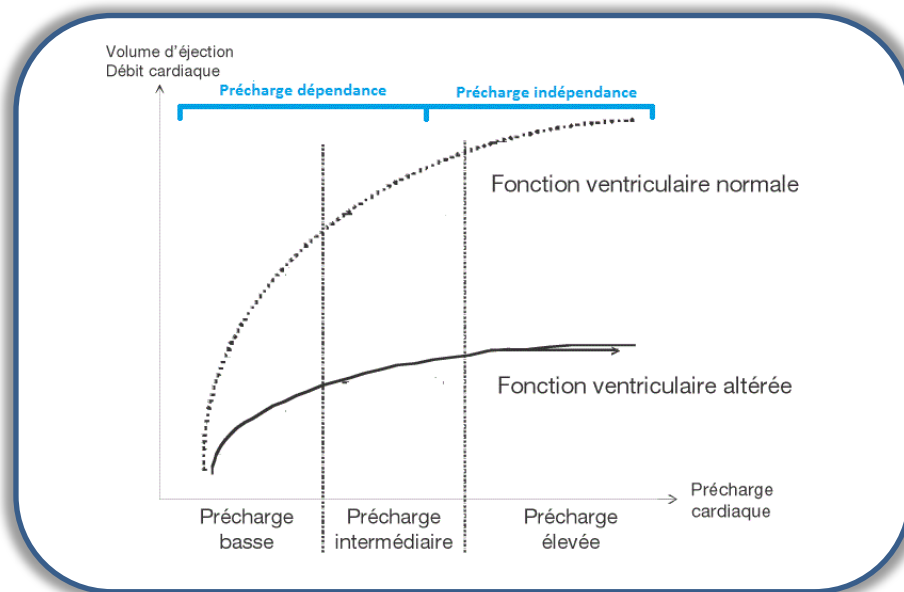


Figure 2: Courbe de Franck Starling : relation QC-précharge (SFAR 2007)

Les indices de précharge (dit statiques) sont des outils indirects pour évaluer la précharge. Ils sont soit invasifs tels que la pression veineuse centrale (PVC), la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) mesurée par la sonde de Swan Ganz (SG) et le calcul du volume intracardiaque (VTDVG) par le PiCCO™ (Pulsion Medical Systems, Munich, Allemagne). Soit non invasifs telles que la mesure télédiastolique des ventricules et

l'évaluation du profil mitral à l'échocardiographie trans thoracique. Cependant, excepté dans les valeurs extrêmes, ces indices statiques sont souvent mis à défaut. Ils ne prédisent une réponse à l'expansion volémique de 500ml que dans 50% des cas, car ils ne tiennent pas compte de la fonction et morphologie ventriculaires. Ils ne doivent plus être utilisés pour évaluer *a priori* la précharge dépendance (8).

Les indices dynamiques de précharge, ou de précharge dépendance, permettent quant à eux d'évaluer la précharge dépendance et reposent sur le principe des interactions cardio-pulmonaires.

2.1.2 Les principaux indices dynamiques de précharge

Les indices dynamiques de précharge sont basés sur les variations du VES induites par les variations des conditions de charge des ventricules en raison des modifications de pression intra thoracique au cours du cycle ventilatoire en ventilation invasive en pression positive. En effet, une forte variabilité respiratoire du VES (>12%) est un des meilleurs critères de prédiction de la réponse au remplissage (9). Cependant le VES est difficilement mesurable en continu dans la pratique quotidienne, mais ses variations peuvent être extrapolées par les indices dynamiques de précharge.

Les indices dynamiques obtenus par voie invasive :

❖ La variation respiratoire de la pression artérielle pulsée : VPP ou ΔPP

Décrite depuis les années 80, la VPP est calculée à partir de la courbe de PA invasive selon la formule suivante : $VPP = [P_{Pmax} - P_{Pmin}] / ([P_{Pmax} - P_{Pmin}] / 2) \times 100$, et peut être calculée manuellement, ou de façon automatisée (figure 3).

Elle est directement proportionnelle aux variations du VES et possède une spécificité et une sensibilité pour déterminer l'état de précharge dépendance de plus de 90% (10-17). Le seuil de réponse au remplissage correspond à une $VPP \geq 13\%$, sachant qu'il existe une zone grise entre 9 et 12%, qui ne permet pas de prédire avec fiabilité l'état de précharge dépendance de chaque patient.

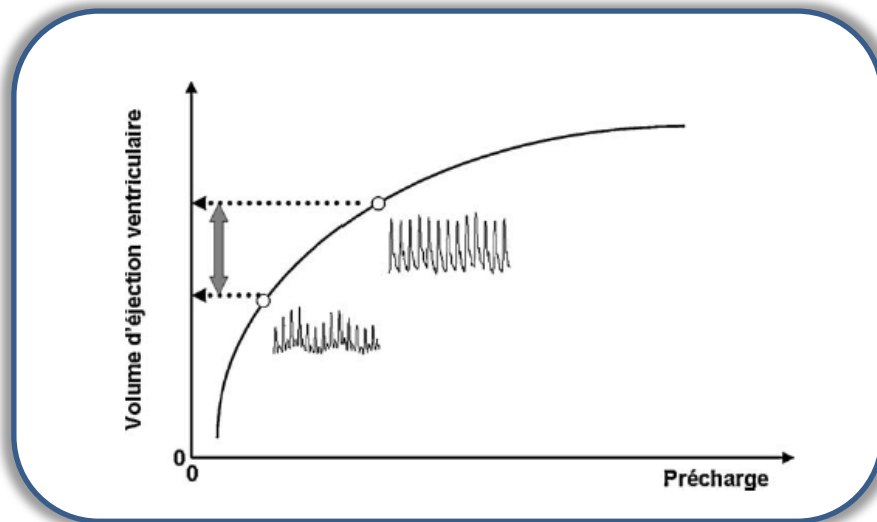


Figure 3 : Représentation du ΔPP en fonction de l'état de précharge. Issue des AFAR 2010 (18)

Afin d'obtenir une meilleure performance de cet indice, il convient de s'assurer de la qualité de la courbe de PA et de minimiser la distance entre le cathéter artériel et la tête de pression.

❖ Variation respiratoire de l'estimation du VES par l'analyse de l'onde pouls

Cet indice est calculé notamment par les systèmes PiCCO™, Vigiléo™ (Edwards Lifescience, Irvine, CA, Etats-Unis) et LiDCO™ (LiDCO Ltd, Cambridge, Royaume-Uni), mais sa validité est tributaire de l'exactitude de la « mesure » du VES, et donc de la qualité de l'algorithme d'extrapolation et de la mise en place du système technique.

Les indices dynamiques obtenus par voie non invasive :

❖ Variation respiratoire de l'amplitude de l'onde de pléthysmographie : ΔPOP ou ΔPP_{pleth}

Il existe une forte corrélation entre les variations du ΔPP et du ΔPOP et son utilisation permet de prédire la réponse au remplissage de façon similaire au ΔPP , en utilisant une valeur seuil à 15% (19,20).

❖ Variation respiratoire du VES à l'écho-doppler cardiaque ou transœsophagien

En échographie trans-thoracique (ETT) on utilise les variations de l'intégrale temps-vitesse (ITV) sous aortique (Δ ITV) et en échographie trans-œsophagienne (ETO) les variations de la vitesse maximale aortique (Δ V_{peak}) avec un seuil à 12%, qui possède de très bonnes valeurs prédictives négative (VPN) et positive pour prédire un état de précharge dépendance (21).

2.1.3 Les limites communes aux principaux indices dynamiques de précharge.

Les indices de précharge dépendance reposant sur les interactions cardio pulmonaires, ils ne peuvent s'appliquer que dans certaines conditions. Pour qu'ils soient interprétables, le patient doit être en rythme cardiaque sinusal (22), sous anesthésie générale en ventilation mécanique régulière avec une pression positive et sans effort inspiratoire (23), le thorax clos (14,24), avec un volume courant (VT) entre 7 et 10ml/kg de poids idéal, une pression expiratoire positive (PEP) entre 0 et 5 cmH₂O, un I/E < 3.6, avec une PA relativement stable et sans défaillance ventriculaire droite. En cas de pression intra abdominale haute et notamment de pneumopéritoine (25,26), les indices de précharge dépendance doivent être analysés de manière réservée, car ils ont alors une valeur prédictive plus faible.

Le Δ POP quant à lui présente une limitation supplémentaire car il est sensible aux variations de tonus vasomoteur qui est en partie inhibé au cours de l'anesthésie générale (27) ; il nécessite donc une sédation profonde.

De nombreux autres indices dynamiques ont été développés et permettent de s'affranchir de certaines limitations des indices issus des variations du VES, notamment de l'arythmie, tel que les variations du diamètre des veines caves, le « respiratory systolic variation test » (RSVT) et le Temps d'éjection systolique aortique corrigé (TejC), mais leurs performances sont moindres ou leur réalisation moins aisée. On ne doit pas oublier de citer le test du lever de jambe, bien que peu applicable en anesthésie, et le test d'occlusion télé expiratoire qui permettent, eux aussi, d'évaluer l'état de précharge dépendance (28).

2.1.4 Les principaux monitorages continus mini et non invasifs de la précharge dépendance, et leurs limites spécifiques

La plupart des systèmes mini invasifs sont basés sur l'analyse du contour de l'onde de pouls combinée avec des données biométriques et démographiques des patients, ils sont peu opératoire dépendant et très simples à utiliser.

❖ Le système Vigiléo™

Le système Vigiléo-FloTrac™ permet, via un algorithme propriétaire, à partir de l'analyse du contour de l'onde de pouls d'un cathéter artériel, de monitorer en continu le QC et les variations respiratoires du VES (SVV). Cependant, les données de la littérature sont assez discordantes sur sa validité concernant l'obtention d'une valeur fiable du QC. Ainsi, selon les publications, sa comparaison à la thermodilution transpulmonaire peut être décevante (29) ou présenter un bon agrément (30). Au demeurant, sa capacité à prédire l'état de précharge dépendance est bonne lorsque l'on utilise un seuil de $SVV \geq 10\%$ (18,31-39).

Il est important de noter que selon Cannesson M. (30) le SVV du Vigiléo™ dépend uniquement des données démographiques et du ΔPP et ne constitue pas, en soi, une mesure différente du ΔPP mais juste une extension.

❖ Le système PiCCO™

Le système PiCCO™ est basé sur la thermodilution transpulmonaire (principe de Stewart Hamilton) et sur l'analyse de contour de l'onde de pouls via une voie veineuse centrale (VVC) en territoire cave supérieur et un cathéter artériel spécifique (PulsioCath™), fémoral de préférence. Il mesure le QC, les résistances vasculaires systémiques (RVS), l'eau pulmonaire extra vasculaire, ainsi que 2 indices dynamiques : les variations respiratoires du VES estimé et la VPP. Il est largement validé en anesthésie et en réanimation, aussi bien sur le monitoring du DC que de la précharge dépendance (10-12,14,40-42), et ses performances sur la thermodilution transpulmonaire sont comparables à celles de la thermodilution artérielle pulmonaire (29). Il nécessite toutefois une calibration régulière, ne détecte pas les artefacts et son algorithme n'est pas complètement connu.

❖ *Le système LiDCO™*

Le système LiDCO™, dont le fonctionnement est basé sur une VVC et un cathéter artériel non spécifique, permet la mesure discontinue du QC après calibration, par une technique de dilution transpulmonaire de faible quantité de Lithium, et permet d'évaluer l'état de précharge dépendance en analysant les variations du contour de l'onde de pouls (Système PulseCO™). Il présente des performances comparables à la thermodilution artérielle pulmonaire pour la mesure du QC (29) et une très bonne validité en ce qui concerne les indices de précharge dépendance. Cependant il possède des contre-indications propres à l'injection de lithium (poids < 40kg, grossesse, traitement par lithium). Le LiDCO rapid™ est basé sur le même principe mais ne nécessite pas de calibration.

❖ *L'algorithme d'Aboy ou VPP*

C'est un algorithme libre de droit, actuellement incorporé dans les moniteurs Phillips, qui ne nécessite pas de matériel spécifique et qui calcule la VPP en le moyennant sur 4 cycles à partir d'un cathéter artériel. Il est capable de détecter les artefacts et son seuil prédictif pour le remplissage est de 13%. Cependant il existe une zone grise entre 9 et 13% car 25% des patients situés dans cette zone ne sont pas en état de précharge dépendance (43).

❖ *La variabilité respiratoire du débit aortique au doppler œsophagien*

Le monitoring continu en ETT ou en ETO du QC étant difficile, et compte tenu du fait que le débit de l'aorte descendante correspond à environ 70% du QC, les indices cardiaques ont été extrapolés au doppler œsophagien. Ainsi la variabilité respiratoire du débit aortique, possède une bonne validité pour identifier l'état de précharge dépendance avec un seuil à 18% (8). Mais le doppler œsophagien reste très opérateur dépendant et soumis aux artefacts, notamment lors de l'utilisation du bistouri électrique.

❖ *Le PVI™: Pleth variability index*

Il permet de monitorer en continu et de manière non invasive le Δ POP, via un algorithme propriétaire, en se basant sur les variations de l'indice de perfusion (rapport partie constante/partie pulsatile) (18). Les études retrouvent une forte corrélation au Δ POP et un seuil de précharge dépendance à 14% en anesthésie et à 20% en réanimation. La différence étant due aux phénomènes vasomoteurs persistant sous sédation légère, ce qui rend son utilisation plus discutable en réanimation.

Enfin, il existe d'autres outils de monitoring, tel que le Volume View™ (Edwards Lifesciences, USA) basé sur la thermodilution transpulmonaire et l'analyse du contour de l'onde de pouls, mais peu utilisé et qui doit encore être validé, même si les résultats semblent bien corrélés aux données de la thermodilution pulmonaire artérielle (43). Ainsi que bien d'autres systèmes basés notamment sur la bioimpédance et la bioréactance. La multiplication des monitorages continus de la précharge dépendance et leurs validations scientifiques croissantes contribuent à favoriser l'application de l'optimisation hémodynamique.

2.2 L'optimisation hémodynamique

Les indicateurs, historiquement utilisés par les anesthésistes pour le remplissage vasculaire tels que la PA, le FC, et la diurèse, sont des mauvais indicateurs de la volémie et de la perfusion tissulaire. La réalisation empirique du remplissage en se basant sur des données comme l'âge ou la notion de pertes insensibles majeures n'est pas souhaitable pour les chirurgies et patients à hauts risques. En effet cela ne reflète pas la complexité des situations cliniques rencontrées et peut aboutir à une surcharge volémique ou à une hypoperfusion occulte. Ainsi, il y a près de 40 ans, Shoemaker et coll ont introduit la notion d'optimisation hémodynamique et de titration du remplissage vasculaire via la notion de « goal fluid directed therapy » (GFDT), ou protocole du remplissage vasculaire basé sur des objectifs clairs en français, en démontrant une diminution de la mortalité (44).

Actuellement les protocoles d'optimisation hémodynamique basés sur le QC sont recommandés en France (1), au Royaume-Uni (2) et en Europe (3) car ils montrent des bénéfices en termes de morbidité pour les patients chirurgicaux de risques moyens et élevés. Le but des protocoles d'optimisation est de titrer le remplissage vasculaire afin que le VES rejoigne le plateau de la courbe de Franck Starling et s'y maintienne tout au long de l'intervention (1). Les objectifs d'un protocole d'optimisation sont considérés dans la littérature comme atteints lorsque le VPP est inférieur à 13% ou lorsque l'index cardiaque (IC) est supérieur à 2.5 L/min/m² pendant plus de 85% de temps opératoire (45).

Historiquement basé sur la thermodilution via des sondes de Swan Ganz (SG), qui restent le gold standard pour le monitoring du QC mais dont les indications sont limitées

compte tenu de leur invasivité, les protocoles d'optimisation hémodynamique peropératoire se sont répandus depuis 20 ans avec l'avènement d'outils de monitorages de moins en moins invasifs se basant sur le QC évalué par doppler œsophagien, sur l'analyse de contour de l'onde de pouls ou sur les indices de précharge dépendance. Il existe une très grande variété de protocoles d'optimisation hémodynamique, tant sur les choix du monitoring, que des objectifs à atteindre et des moyens employés. En pratique, chaque centre réalise souvent ses propres protocoles d'optimisation hémodynamique en se basant sur les recommandations mais aussi sur le type de monitoring à disposition de l'équipe anesthésique.

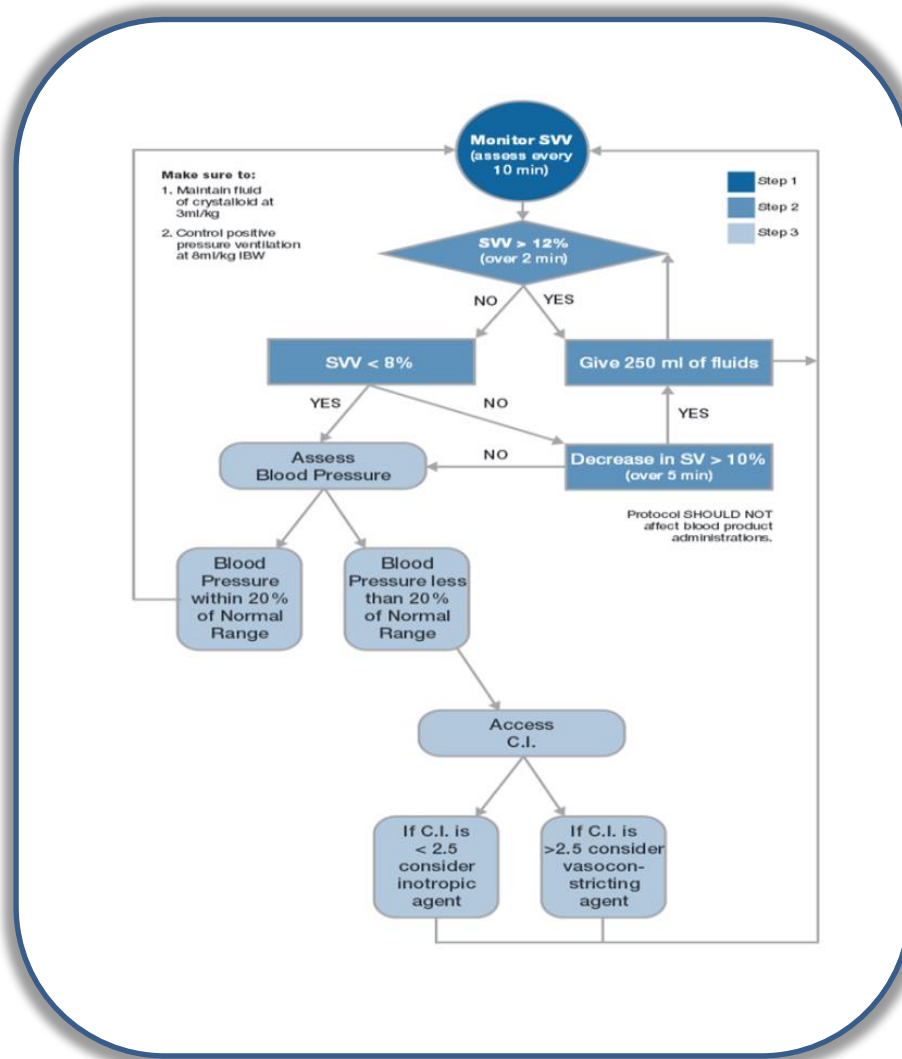


Figure 4 : Schéma d'un protocole d'optimisation du remplissage vasculaire.

La société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) recommande pour les patients à hauts risques depuis 2013 (1) de titrer le remplissage vasculaire en se guidant de la mesure continue des variations respiratoires du VES, ou des autres indices de précharge

dépendance en retenant une valeur de 13% pour l'indication de remplissage et une valeur entre 9 et 13% pour réaliser un test de remplissage de 250 ml afin d'évaluer l'état de précharge dépendance. Il est bien précisé de ne pas se fier à la valeur absolue du VES mais à sa variation respiratoire ou à son augmentation après remplissage. La SFAR invite, si besoin, au monitoring de la saturation veineuse en oxygène (SvO₂) avec un objectif >73%, et à contrôler l'absence de d'hyperlactatémie (<2 mmol/L).

2.2.1 Optimisation hémodynamique et pronostic

Bien qu'utilisés depuis des décennies, les protocoles d'optimisation hémodynamique ont mis longtemps à être acceptés en pratique clinique mais aussi par les sociétés savantes, car les études randomisées publiées montrant une amélioration du pronostic portaient sur des petits effectifs et principalement au cours de chirurgies digestives ou orthopédiques. Actuellement, il est largement démontré que les patients à hauts et moyens risques tirent un bénéfice net de ces protocoles qui diminuent la morbidité postopératoire, la durée du séjour et le coût pour le système de santé (1). Au cours des 4 dernières années, 4 grandes méta-analyses portant sur le devenir des patients lors de l'utilisation de protocoles d'optimisation hémodynamique ont été publiées.

La première, publiée en 2011 par Hamilton et coll (46), porte sur 29 études randomisées (4805 patients) publiées au cours des 30 dernières années et compare le devenir des patients entre un protocole d'optimisation hémodynamique et les pratiques habituelles de remplissage au cours des chirurgies à risques moyens et élevés. Elle conclut à une réduction de la mortalité (OR 0,48 [0,33–0,78] p :0.0002) et des complications chirurgicales (OR 0,43 [0,34–0,53] p :0.0001) pour le groupe interventionnel. L'analyse en sous-groupes, réalisée afin d'individualiser les conduites thérapeutiques et diagnostiques les plus performantes, montre une réduction significative de la mortalité lors de l'utilisation d'une Swan Ganz, d'objectifs supranormaux ($Do_2 > 600 \text{ ml/min/m}^2$), ou lors de l'adjonction d'inotropes. Il en est de même lorsque et de l'IC ou de la SvO₂ sont utilisés comme objectifs du protocole. Il existe une réduction de la morbidité et des complications dans tous les sous-groupes. Un récapitulatif des résultats de cette méta-analyse est présenté par la figure 5.

statistiquement moins fréquentes (31,5% vs 41,6%; RR:0,77[95% IC, 0,71-0,83]) avec une diminution de l'incidence des infections postopératoires (21,8% vs 25,4%; RR:0,81[95% IC,0,69-0,95]) et de la durée de séjour (réduction moyenne de 0,79 jour [95% IC, 0,96-0,62]). Bien que cette analyse ne conclue pas à une réduction significative de la mortalité intra hospitalière à 28 et à 30 jours (4,9% vs 6,5%; RR :0,82 [95%IC, 0,67-1,01]), ni de la mortalité à 180 jours (8,3% vs 10,3%; RR :0,86 [95%IC,0,74-1,00]), le graphique de la mortalité cumulative (figure 6) montre cependant une nette tendance, qui laisse présager un bénéfice en termes de mortalité pour ces patients.

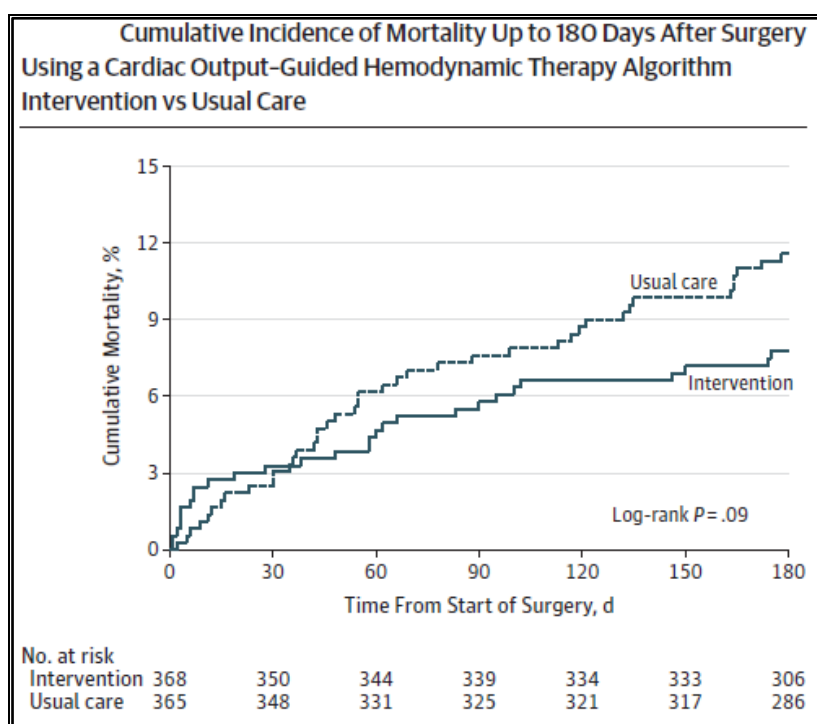


Figure 6 : Mortalité cumulative à 180 jours de la méta-analyse de Pearse.

Une quatrième méta-analyse (49), publiée en 2008, portant sur les études randomisées publiées depuis 1970 et utilisant uniquement le doppler œsophagien pour le protocole d'optimisation et incluant au total 910 patients, conclue à une réduction significative de deux jours sur la durée d'hospitalisation (-2.17j, 95%IC:-3.16 à -1.17; p<0.0001), à un gain de presque deux jours sur la reprise du transit après une chirurgie digestive (-1,65j; 95%IC[-1,83;-1,46] p<0.00001) et à une réduction significative des complications et de la morbidité postopératoires (OR 0,37, 95%IC: 0,27 à 0,50; p<0.00001).

D'autres méta-analyses et études (50) montrent la réduction des complications telles que l'insuffisance rénale aiguë, les infarctus du myocarde, les détresses respiratoires et les

infections du site opératoire. Cependant, elles ne mettent pas en évidence de diminution statistiquement significative de la mortalité, bien qu'elles retrouvent fréquemment une tendance.

2.2.2. Optimisation hémodynamique et monitorages continus de précharge dépendance :

Il existe actuellement une multitude de monitorages et d'objectifs hémodynamiques disponibles et encore plus de combinaisons possibles. Ce qui a été démontré depuis trente ans concernant l'amélioration de la morbidité, l'a été principalement en utilisant la SG et le doppler œsophagien. Ces résultats ne peuvent être généralisés, ni aux indices de précharge dépendance, ni à tous les types de monitorages continus compte tenu de leurs manques de concordance possible avec le gold standard (43). Leur utilité au cours des protocoles d'optimisation doit encore être validée (43). Dans cette optique, de nombreuses études publiées depuis le début des années 2000 analysent les bénéfices des protocoles d'optimisation hémodynamique basés sur les indices de précharge dépendance via les nouveaux outils de monitoring continu de la précharge dépendance. Même si les résultats semblent indiquer un bénéfice en comparaison du remplissage empirique, le niveau de preuve reste encore faible en comparaison de la SG ou du doppler œsophagien (1), car les études sont souvent de faible effectif et monocentrique. Cependant, on retrouve dans la littérature de plus en plus d'études multicentriques à plus fort effectif, renforçant peu à peu la validité des protocoles d'optimisation hémodynamique basés sur ces nouveaux monitorages (48).

Une étude intéressante de Ramsingh et coll (43), tente de résumer la complexité du choix du système de monitoring en fonction de la validité scientifique, de l'invasivité et des preuves disponibles concernant l'amélioration de la morbidité lors de leur utilisation pour des protocoles d'optimisation hémodynamique avec le tableau suivant (tableau I).

Tableau I : Monitorages cardiaques et leurs avantages et inconvénients respectifs (43).

Available cardiac output monitoring systems with their respective advantages and disadvantages						
Technology	System	Invasiveness	Mechanism	Advantages	Disadvantages	Outcome studies
Pulmonary artery catheter	Vigilance	+++	Thermodilution	Gold standard for continuous/intermittent cardiac output monitoring. Allows measuring pulmonary pressures and mixed venous oxygen saturation.	No dynamic parameters of fluid responsiveness. Provides cardiac output information every few minutes.	-
Calibrated pulse contour analysis	PICCO plus	++	Transpulmonary thermodilution + pulse contour analysis	Continuous cardiac output monitoring. Central venous oxygen saturation with specific device. Good accuracy.	Remains significantly invasive. Requires a specific femoral artery catheter.	0
	VolumeView	++	Transpulmonary thermodilution + pulse contour analysis	Continuous cardiac output monitoring. Central venous oxygen saturation with specific device. Good accuracy.	Remains significantly invasive. Requires a specific femoral artery catheter.	0
	LiDCO plus	+	Lithium dilution	Continuous cardiac output monitoring.		+
Uncalibrated pulse contour analysis	FloTrac	+	Pulse wave analysis	Continuous cardiac output monitoring. Mini-invasive, self-calibration systems.	Accuracy of cardiac output has been a concern. Sensitive to changes in vasomotor tone. Requires a specific arterial pressure sensor.	+
	LiDCO Rapid	+	Pulse wave analysis	Continuous cardiac output monitoring. Mini-invasive, self-calibration systems. Can be used with any arterial line and arterial pressure sensor.	Not enough validation studies.	0
	Pulsioflex	+	Pulse wave analysis	Continuous cardiac output monitoring. Mini-invasive, self-calibration systems. Can be used with any arterial line and arterial pressure sensor.	No validation study.	0
	PRAM	+	Pulse wave analysis	Continuous cardiac output monitoring. Mini-invasive, self-calibration systems.	Not enough validation studies. Requires a specific arterial kit.	0
	Nexfin	0	Non-invasive pulse wave analysis	Continuous cardiac output monitoring. Completely non-invasive, self-calibration system.	Not enough validation study. Motion artifact.	0
Ultrasound	Cardio Q	0+	Doppler ultrasound	Less invasive than arterial-based systems, qualifies for billable monitoring in the USA.	Requires frequent manipulation for proper position, significant potential for user variability.	+++
	USCOM	0	Suprasternal ultrasound	Non-invasive cardiac output measurement.	Intermittent. Operator dependent.	0
Bioreactance	NiCOM	0	Bioreactance	Non-invasive continuous cardiac output monitoring.	Few validation studies. Many limitations.	0
Endotracheal bioimpedance	ECOM	+	Bioimpedance	Mini-invasive and continuous cardiac output monitoring.	Few validation studies. Requires a specific arterial kit and a specific endotracheal tube.	0
Thoracic bioimpedance	BioZ	0	Bioimpedance	Non-invasive cardiac output measurement.	Many negative studies in the critical care setting.	0

0, None; 0+, very slight; + slight; ++, intermediate; +++, severe. PICCO plus, Pulsion Medical Systems, Irving, TX, USA; VolumeView, Edwards, Irvine, CA, USA; LiDCO plus, LiDCO Ltd, London, UK; FloTrac, Edwards, Irvine, CA, USA; LiDCO Rapid, LiDCO Ltd, London, UK; Pulsioflex, Pulsion Medical Systems, Irving, TX, USA; PRAM, Multiple Suppliers; Nexfin, BMEye, Amsterdam, Netherlands; Cardio Q, Deltex Medical Limited, Chichester, West Sussex, UK; USCOM, Uscom, Sydney, Australia; NiCOM, Cheetah Medical, Tel Aviv, Israel; ECOM, ConMed, Irvine, CA, USA; BioZ, CardioDynamics, San Diego, CA, USA.

Ramsingh conclut surtout que, plus que le type de monitoring, c'est la validité du protocole d'optimisation ainsi que son adaptabilité aux comorbidités des patients qui influence réellement le pronostic. Une autre revue, de Lobo et coll, publiée dans Critical Care en 2013 (51) résume aussi les différentes publications sur le sujet (tableau II).

Tableau II : Monitorages, objectifs et outcomes (51)

Goals of therapy, monitors and main outcomes		
Variable	Monitor	Reported clinical effects [references]
Dynamic indices of fluid responsiveness		
Corrected flow time	TED	Decrease LOS or complications [22,24,28], increase LOS [61,62]
Stroke volume	TED, Vigileo FloTracsystem™, LiDCOrapid™	Decrease LOS or complications [23-28]
Pulse pressure variation	Multiparametric monitor, LiDCOrapid™	Decrease LOS and complications [30]
Plethysmography variability index	Plethysmography	None [31]
Stroke volume variation	Vigileo/FloTracsystem™, LiDCOrapid™	Decrease LOS and complications [32]
Systolic pressure variation	PiCCOplus™	None [33]
Flow indices		
Oxygen delivery	PAC, LiDCOplus™, Vigileo/FloTracsystem™	Decrease mortality [35-38], decrease complications [35-38,64,65,68], none [66]
Cardiac index	PAC	Decrease complications [39], none [40-43]
Indices of adequacy of perfusion		
Venous oxygen saturation	PAC	None [52]
Oxygen extraction ratio	Blood gas	Decrease complications [53]
<small>LiDCOplus™, LiDCO system (LiDCO Ltd, London, UK); LiDCOrapid™, LiDCO system (LiDCO); LOS, length of stay; PAC, pulmonary artery catheter; PiCCOplus™, PiCCO system (Pulsion Medical Systems AG, Munich, Germany); TED, transesophageal Doppler; Vigileo, Vigileo system (Edwards, Irvine, CA, USA).</small>		

A la revue de la littérature actuellement disponible sur le sujet, il n'est pas si simple, pour un centre donné, de choisir parmi l'arsenal disponible, l'outil de monitoring des indices de précharge dépendance le plus adapté à ses patients. Il est donc très difficile d'établir un « gold standard » pour les protocoles d'optimisation hémodynamique, même si l'on peut probablement conclure à un bénéfice pour les patients. Cependant l'utilisation d'un monitoring hémodynamique quel qu'il soit n'améliore pas *per se* le pronostic des patients. C'est l'ajustement d'une stratégie hémodynamique basée sur un protocole qui entraîne une action bénéfique et impacte sur la durée d'hospitalisation et la morbimortalité.

Le Vigiléo™ est l'outil de monitoring qui est utilisé pour l'étude « Closed Loops » en accompagnement du système de régulation du remplissage en boucle fermée : le LIR™. En effet, le doppler œsophagien, bien que lourdement validé au cours des protocoles d'optimisation, est opérateur dépendant, présente des pertes du signal fréquentes et subit les artefacts comme le bistouri électrique. Cela explique que les constructeurs du LIR™ se soient tournés vers d'autres monitorages, moins validés scientifiquement que le doppler en ce qui concerne l'amélioration du pronostic, mais dont la qualité du signal est bien plus stable. Car un bon algorithme d'automatisation est basé sur une variable d'entrée fiable et validée. Le tableau III, issu d'un article en cours de publication (52), résume les études prospectives

randomisées mono et multicentriques comparant les outcomes entre des protocoles d'optimisation hémodynamique réalisés via le FloTrac-Vigileo™ et le remplissage laissé à la discrétion de l'anesthésiste selon les habitudes du service. Elle permet de conclure, que même si le débat n'est pas tranché quant à la fiabilité de la mesure du QC par le Vigileo™, son utilisation se montre bénéfique au cours des protocoles d'optimisation hémodynamique basés sur la VPP et le SSV.

Tableau III : Récapitulatif des études sur l'optimisation hémodynamique basée sur le Vigileo™ (52)

Goal Directed Therapy With Vigileo-FloTrac™ System							
Author	Year	Patients	Sample Size	Timing	Goals of therapy	Intervention	Results (compared with control group)
Kapoor	2008	Cardiac surgery	27	Postoperative	CI 2.5-4.2 mL/min/m ² , SVI 35-60 mL/beat/m ²	Fluids, inotropes, and vasodilators	Decreased ICU stay Decreased length of hospital stay Decreased ventilation time
Mayer	2010	Abdominal surgery	60	Intraoperative	SVRI 1500-2500 dynes/s/cm ⁵ /m ² DO ₂ l 450-600 mL/min/m ² , ScvO ₂ >70%, SVV <10% CI >2.5 mL/min/m ² , MAP >65 mmHg	Fluids and inotropes	Decreased length of hospital stay Decreased postoperative complications
Cecconi	2011	THA surgery	40	Intraoperative	SVI >35 mL/beat/m ² , SVV <12% Achievement of maximum SV DO ₂ l >600 mL/min/m ²	Fluids and inotropes	Decreased postoperative complications
Benes	2012	Abdominal surgery	120	Intraoperative	SVV <10%, CI >2.5 mL/min/m ²	Fluids and inotropes	Lower lactate levels Decreased postoperative complications
Wang	2012	Liver transplantation	50	Intraoperative	SVV <10%, urine output >0.5 mL/kg/h MAP decrease <20%	Fluids, inotropes, and diuretics	No significant differences in postoperative AKI, 30-day and 1-year survival rates
Scheeren	2013	High risk surgery	52	Intraoperative	SVV <10%	Fluids	Decreased postoperative complications
Ramsingh	2013	Abdominal surgery	38	Intraoperative	SVV <12%	Fluids	Faster return of gastrointestinal function Higher quality of gastrointestinal recovery scores
Zhang	2013	Thoracic surgery	60	Intraoperative	SVV 9-11% CI >2.5 L/min/m ²	Fluids and inotropes	Increased PaO ₂ /FIO ₂ ratio at the end of OLV Decreased intubation time Decreased postoperative complications

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; CI, cardiac index; DO₂l, oxygen delivery index; FIO₂, inspired fraction of oxygen; ICU, intensive care unit; MAP, mean arterial pressure; OLV, one lung ventilation; PaO₂, partial pressure of oxygen in arterial blood, ScvO₂, central venous oxygen saturation; SV, stroke volume; SVI, stroke volume index; SVRI, systemic vascular resistance index; SVV, stroke volume variation; THA, total hip arthroplasty.

Bien que le débat du type de monitoring optimal ne soit pas tranché, de nombreuses questions subsidiaires se posent aussi concernant les protocoles d'optimisation hémodynamique : A quelles populations de patients doivent-ils s'appliquer ? Avec quel type de soluté ? Avec ou sans l'adjonction d'amines dans l'algorithme décisionnel ? Avec une stratégie plutôt libérale ou restrictive ? Pour beaucoup de ces questions nous avons déjà des réponses partielles, mais qui demandent à être validées à plus grande échelle avant d'être recommandées par les sociétés savantes.

2.2.3 A quelle population de patients les appliquer?

Les recommandations françaises proposent une titration du remplissage pour les patients à haut risques (1) en fonction du Score Portsmouth-POSSUM, mais aussi ceux dont le terrain ou la nature même de leur intervention, les exposent à un risque accru de complications postopératoires. Les patients à hauts risques représentent 5% des opérés mais 80% des décès et ont été définis par plusieurs études portant sur les protocoles d'optimisation hémodynamique par les critères suivants (4) :

- Pathologies cardiaque ou respiratoire compliquées d'une limitation fonctionnelle,
- Chirurgie carcinologique élargie avec suture gastrique,
- Age >70 ans, avec limitation d'au moins une grande fonction,
- Sepsis (hémocultures positives ou foyer infectieux),
- Défaillance respiratoire ($\text{PaO}_2 < 8\text{kPa}$ avec une $\text{FiO}_2 > 40\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 20\text{ kPa}$ ou ventilation mécanique > 48h),
- Complication abdominale aiguë (pancréatite, perforation, saignement gastro-intestinal)
- Insuffisance rénale aiguë,
- Chirurgie d'anévrisme de l'aorte abdominale,
- Cancer multi métastatique.

Pour les patients à moyens risques, la définition n'est pas consensuelle (53). En ce qui concerne l'optimisation hémodynamique, ils sont définis par une étude fondatrice fréquemment reprise (48). Ils bénéficient eux aussi d'une amélioration de leurs pronostics grâce aux protocoles d'optimisation hémodynamique. Une étude randomisée (54) a aussi évalué les protocoles d'optimisation hémodynamique basés sur le SVV chez des patients à bas et moyens risques lors de chirurgies abdominales majeures. Elle conclue à un retour du transit plus rapide et des scores de rétablissements plus hauts pour les patients optimisés. Les bénéfices existent donc pour les populations à bas et moyens risques mais la question se pose sur la légitimité de la mise en place d'un monitoring invasif, ayant des complications potentielles. Les protocoles d'optimisation doivent donc être individualisés et correspondre au type de chirurgie et aux comorbidités notamment rénales, cardiaques et pulmonaires (55) et il semble actuellement justifié de les réserver aux patients de hauts et moyens risques.

2.2.4 Quel type de solutés utiliser ?

S'il convient de discuter des quantités du remplissage vasculaire, il convient aussi de discuter du type de soluté de remplissage au cours de ces protocoles d'optimisation hémodynamique. Est-il préférable d'utiliser un colloïde ou un cristalloïde ? Les colloïdes de synthèse sont théoriquement censés diminuer le volume de remplissage et l'œdème interstitiel, en préservant ainsi l'intégrité des anastomoses digestives. Même si les contre-indications des hydroxyéthylamidons (HEA) de nouvelle génération ont été élargis, ils restent toutefois utilisables en peropératoire, bien que non recommandés chez les insuffisants rénaux et en cas de trouble de la coagulation. Les HEA sont le soluté de remplissage le plus utilisé au cours des différents protocoles d'optimisations hémodynamiques actuellement publiés (56). Yates et coll (57), ont donc décidé de comparer au cours d'une étude randomisée prospective monocentrique, réalisée sur 202 patients de moyens à hauts risques en chirurgie colorectale, les effets du même protocole d'optimisation hémodynamique réalisé à l'aide d'un LiDCO Rapid™, en utilisant des cristalloïdes ou des HEA 6% (130/0,4 Volulyte®, Fresenius Kabi, Allemagne). Ils concluent que malgré un volume de remplissage moindre [3175 (2000–3700) vs 1875 (1500–3000) ml, p :0,001] et une balance liquidienne plus faible à J1 pour le groupe HEA [+4226 (3251–5779) vs +3610 (2443–4519) ml, p :0,001], il n'existe pas de diminution des complications ni d'amélioration de la reprise du transit à J5 [HEA :30% vs 32% (cristalloïdes) OR : 0,96 (0,52–1,77)], ni de différence en termes d'utilisation de vasopresseurs. Une deuxième étude de méthodologie similaire ne retrouve pas de différence entre les deux groupes (58). Sur les modèles animaux l'utilisation de colloïdes au cours de protocoles d'optimisation augmente la microcirculation et la perfusion tissulaire comparativement aux cristalloïdes (59).

Parmi les colloïdes de synthèse, les HEA sont opposés aux gélatines, plus allergisantes mais sans risques de stockage des molécules de haut poids moléculaire non filtrées par le rein (60). Les gélatines diminueraient l'agrégation plaquettaire et l'activité du facteur Willebrand, bien que les conséquences cliniques semblent limitées. Elles sont aussi utilisées au cours de protocoles d'optimisation hémodynamiques (53), mais il n'existe pas d'étude comparative entre les deux types de solutés au cours des protocoles d'optimisation hémodynamique. La réponse n'est certes pas univoque concernant le type de soluté et le débat loin d'être tranché dans la littérature. Certains auteurs conseillent de remplacer les pertes sanguines par des cristalloïdes et de réaliser les bolus d'optimisation avec des colloïdes (61). Les recommandations britanniques (62) conseillent quant à elles une utilisation de solutés balancés (colloïdes et

cristalloïdes) en peropératoire afin d'éviter l'acidose hyperchlorémique imputable à de trop fortes doses de NaCl. Dans cette optique, le Plasmion® et le Volulyte® permettent une diminution de l'acidose hyperchlorémique, car leurs solvants sont des solutions balancées proches du Ringer Lactate®, contrairement à celui du Voluven® qui est du NaCl 0,9% (63).

2.2.5 Avec ou sans amines dans l'algorithme ?

Il ressort des méta-analyses (46,51) que l'amélioration du devenir est plus marquée avec l'utilisation d'amines notamment de dopamine à faible doses : réduction de 50% de la mortalité à 28 jours et de la durée d'hospitalisation (64). Cependant, l'utilisation de dopamine, censée améliorer la perfusion capillaire, est aussi pourvoyeuse d'une augmentation des IDM et des complications cardio-vasculaires à J1 (+1.4%) (48). La dopamine est rarement utilisée en Europe exceptée chez l'enfant. Certains centres proposent des protocoles incluant des amines lorsque la PAM est toujours faible et qu'il n'existe plus de réponse au remplissage, avec au choix de la noradrénaline ou de la dobutamine en fonction de l'IC (figure 4). De nombreuses études utilisent des amines au cours de leurs protocoles en fonction de l'IC et démontrent un bénéfice pour le patient en termes de morbidité.

2.2.6 Remplissage Libéral ou restrictif ?

La seule certitude actuelle est qu'une stratégie de remplissage vasculaire trop libérale est néfaste (55). Ainsi selon les dernières recommandations sur la prise en charge périopératoire des chirurgies colorectales (65), un remplissage vasculaire excessif n'est pas recommandé. Au sein de la littérature les avis divergent entre les stratégies « restrictives » ou « conventionnelles ». La principale difficulté rencontrée par les experts pour l'analyse des données est qu'il n'existe pas la même définition des termes « restrictif » et « libérale » dans la littérature. Les méta-analyses comparant ces stratégies (66,67) peinent à mettre en évidence la supériorité d'une stratégie par rapport à l'autre, mais Vahardan et coll (67) concluent qu'un apport équilibré, c'est-à-dire ni restrictif ni excessif, réduit la durée de séjour (3,44 j [IC 95 % : 4,36– 0,54]) et le taux de complications (OR 0,59 [IC 95 % : 0,44–0,81]). Certaines études ne trouvent pas de différence entre les stratégies « restrictives » et « conventionnelles » (68,69), d'autres (66,70) retrouvent une diminution de la durée de séjour et du taux des

complications postopératoires chez les patients bénéficiant de la stratégie « restrictive ». Certaines études (55,71) concluent que les protocoles d'optimisation hémodynamiques sont supérieurs aux stratégies « libérales » en termes morbidité, mais qu'il n'existe pas de supériorité entre une stratégie restrictive et les protocoles d'optimisation.

Au cours des protocoles d'optimisation on peut distinguer d'une part un débit basal de cristalloïdes balancés pour compenser le jeûne, la diurèse et les pertes insensibles par perspiration, et d'autre part les bolus d'optimisation hémodynamique qui compensent les pertes sanguines. Pendant longtemps les pertes insensibles au cours des chirurgies abdominales majeures ont été surestimées (55) et évaluées jusqu'à 10ml/kg/h. Cependant, Lamke et coll (72) les évaluent entre 0.5 à 1 ml/kg/h même au cours des chirurgies gastriques. La définition du volume adéquat du remplissage basal n'est pas univoque, mais il semble logique qu'un débit basal proche des pertes insensibles soit souhaitable afin de maintenir une balance hydrique avec un bilan entrées-sorties idéalement nul ou légèrement positif (67,71).

Une notion importante concernant les protocoles d'optimisation est le timing de ce remplissage. En effet Noblet et coll (73) ont montré au cours d'une étude sur l'optimisation hémodynamique basée sur le doppler œsophagien pour des chirurgies de résection colorectale, que la morbidité était diminuée comparativement au groupe contrôle alors que le volume de remplissage peropératoire était le même mais que l'administration était plus précoce dans le groupe GDFT où 50% du remplissage vasculaire était réalisé dans le premier quart de l'intervention. Cela laisse présager de l'importance d'un timing précoce dans l'administration du remplissage, car il pourrait prévenir l'hypoperfusion périphérique occulte périopératoire source d'ischémie digestive, de translocation bactérienne et d'inflammation systémique qui s'installe avant même que les paramètres hémodynamiques standard (PA, FC, SpO₂) ne s'altèrent.

A l'étude de la littérature scientifique, les protocoles d'optimisation hémodynamique ont démontré, de manière significative, leur efficacité sur la morbidité, et il existe une tendance nette sur la diminution de la mortalité. Plus que le type de monitoring, c'est la validité du protocole d'optimisation ainsi que son adaptabilité aux comorbidités des patients qui influence réellement le pronostic. Cependant, l'application des protocoles d'optimisation

hémodynamique reste faible malgré l'existence de recommandations et l'importance des preuves scientifiques concernant les bénéfices attendus. Ainsi, au cours d'une étude de pratiques professionnelles (4) au sein des grandes institutions européennes et américaines, Canesson et coll montrent que seulement 18% des services possèdent un protocole d'optimisation hémodynamique des patients à hauts risques, et que le QC n'est monitoré que chez 34% des patients à hauts risques. En effet, l'application de protocoles demande du temps médical et infirmier et requiert un effort d'adaptation préalable à son succès car elle nécessite de l'attention, une charge de travail supplémentaire ainsi que le dépassement des réticences psychologiques au changement.

Or, une notion importante à prendre en compte quant à l'importance de l'application des protocoles d'optimisation, est que, selon Khuri et al (74), la réduction de morbidité périopératoire aurait probablement des effets à long terme sur la survie et la qualité de vie des patients. En effet, il est démontré que les patients présentant des complications per et post opératoire et retournant à domicile présentent une espérance de vie réduite (75). Ainsi, dans l'optique d'accroître l'application des protocoles d'optimisation hémodynamique et grâce à la validation scientifique de nombreux outils de monitorages continus mini invasifs basés sur les indices de précharge dépendance, Rinehart, Canesson et leurs équipes ont développé le LIR™ ou Learning Intravenous Resuscitator™, au sein département d'anesthésie et de l'institut universitaire d'Irvine, en Californie aux Etats-Unis.

3. Le système LIR : Learning intravenous resuscitator™

Il s'agit d'un système automatisé de remplissage vasculaire et d'optimisation hémodynamique en boucle fermée, basé sur la PA invasive, la fréquence cardiaque, les indices de précharge dépendance (variation du VES ou VVS, VPP) et sur la mesure du QC. Il réalise le remplissage vasculaire, via une pompe automatisée, par un soluté dont le choix est laissé à la discrétion de l'anesthésiste. Il peut se baser pour l'optimisation sur le VVS et le QC, ou sur le VES et le QC lorsque les indices de précharge dépendance ne peuvent être utilisés (5,76,77).

Il est composé :

- d'un logiciel fonctionnant sur ordinateur portable, avec un écran de contrôle (Figure 8) permettant de faire les réglages du système, de suivre l'évolution des données hémodynamiques et de faire des bolus supplémentaires ou de stopper le remplissage en cas de désaccord avec les thérapeutiques entreprises par le logiciel,

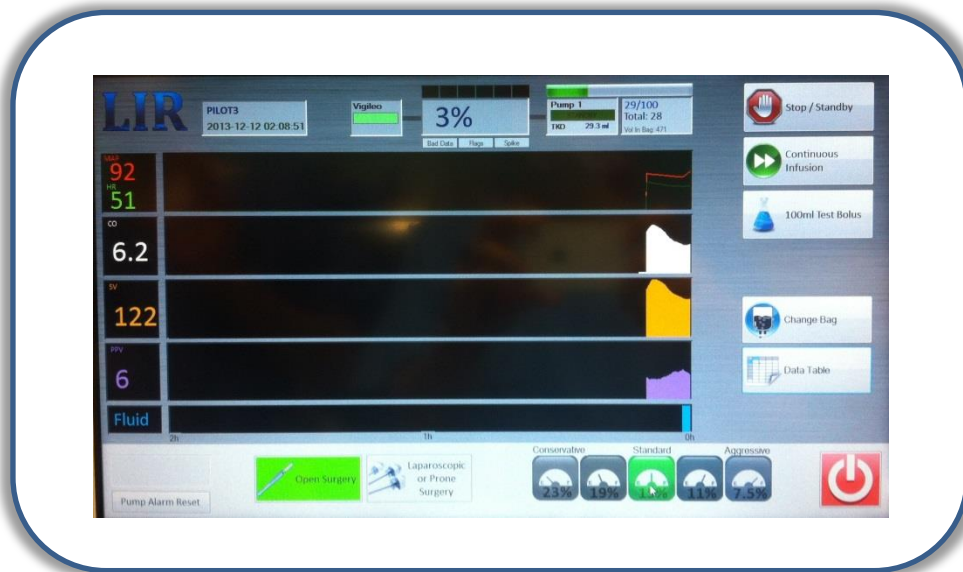


Figure 8 : Ecran de contrôle du LIR™.

- et d'une pompe volumétrique qui réalise les bolus de remplissage vasculaire à la demande du LIR™, de type Q-Core Sapphire™.

Il se connecte à un outil de monitoring continu des indices de préchage dynamique et/ou du QC comme le Vigiléo™, le LiDCCO™, ou le PiCCO™ (figure 9).

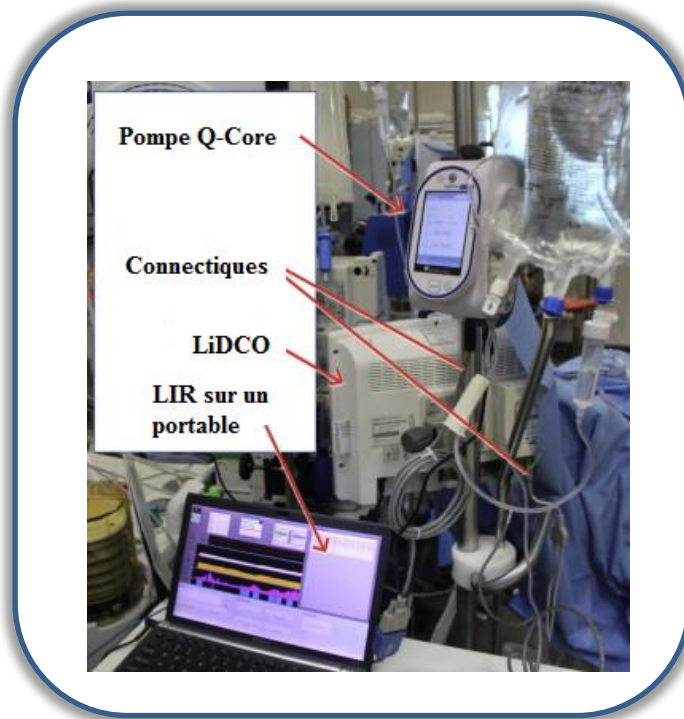


Figure 9 : Installation du LIR™ et de la pompe volumétrique au bloc opératoire.

Le logiciel du LIR™ est construit sur un algorithme avec une commande de type prédictif et de type adaptatif, dont le fonctionnement exact est breveté et confidentiel. L'algorithme réalise une l'analyse multi paramétrique d'indices hémodynamiques afin d'évaluer l'indication d'un remplissage et de commander sa réalisation à la pompe de remplissage volumétrique Q-Core™.

Pour la partie prédictive de l'algorithme, le LIR™ utilise une base de données (76, 78) contenant les données hémodynamiques de 414 patients avant et après un remplissage de 500 ml en 20 minutes qui étaient considérés comme répondeur si le QC augmentait d'au moins 15% (en ETO, SG ou PiCCOplus™). Le LIR™ compare les données hémodynamiques du patient (VPP, QC, PAM, FC) à cette base de données afin de prédire la probabilité de réponse au remplissage et le pourcentage escompté d'augmentation du QC (Δ QC) suite au remplissage. Si le pourcentage prévu est faible, il ne réalise pas de bolus, s'il est important il réalise un remplissage, et s'il est dans la zone grise, c'est-à-dire qu'il considère qu'il ne peut pas prédire l'état de précharge dépendance et le Δ QC, il réalise une épreuve de remplissage via un bolus afin de constater son efficacité sur l'augmentation du QC. Comme il comporte aussi une partie adaptative dans son algorithme, le LIR™ analyse l'efficacité de ses actions, il modifiera donc son comportement pour les prochains bolus et abaissera ou augmentera son

seuil de délivrance en fonction de la réponse au bolus. Ainsi, si le patient n'était pas répondeur lors du bolus, le LIR™ modifie son arbre décisionnel pour augmenter son seuil inférieur de zone grise et s'il est répondeur, il minore son seuil de précharge dépendance (Figure 10).

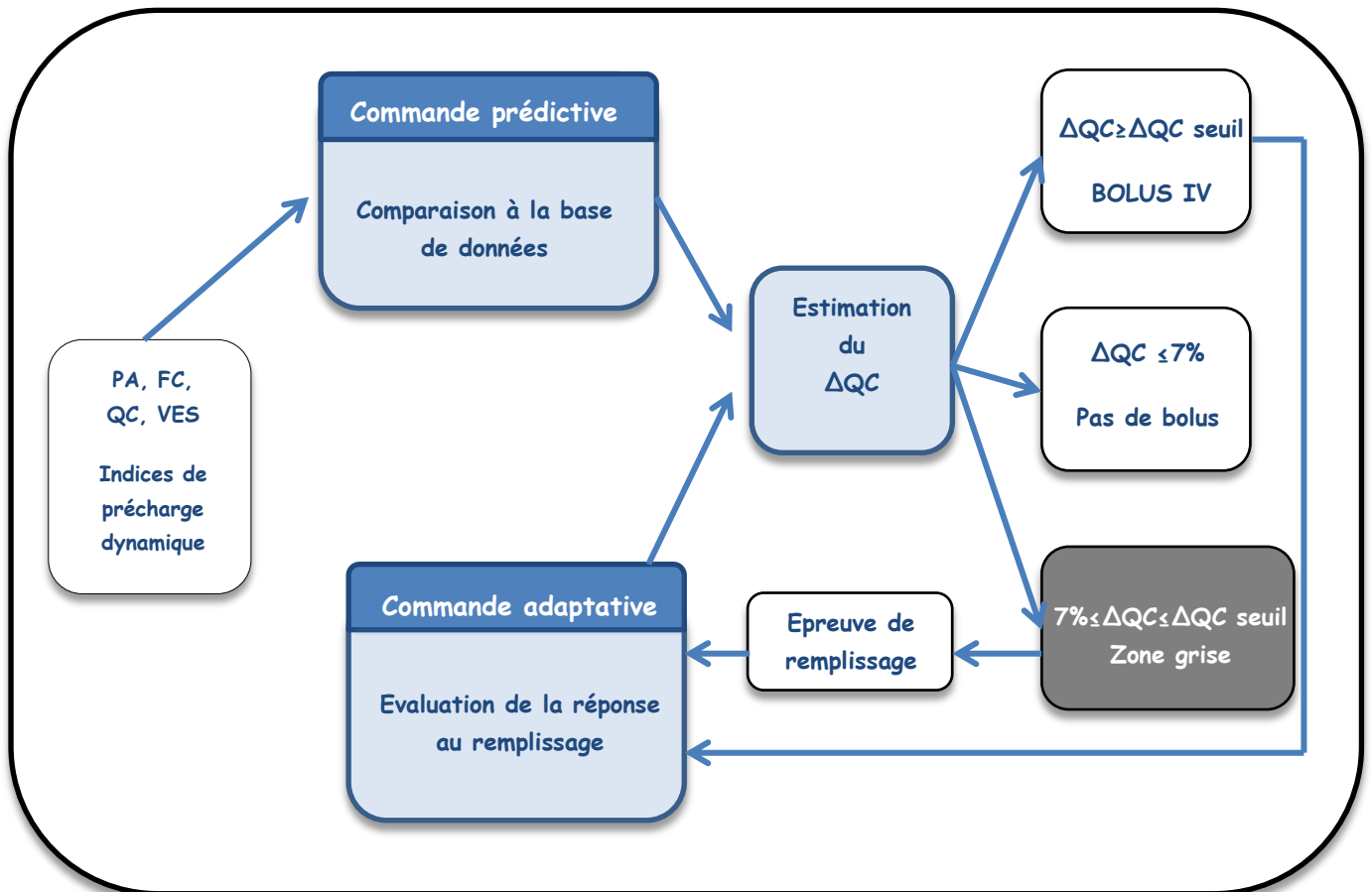


Figure 10 : Schéma simplifié du fonctionnement du LIR.

Initialement fixé par les constructeurs au cours des premières études, le seuil de délivrance des bolus (ΔQC seuil) est actuellement prescrit par l'anesthésiste qui peut choisir entre une stratégie de remplissage plutôt libérale ou plutôt restrictive en fonction des comorbidités du patient ou de la chirurgie. En pratique, l'anesthésiste fixe à partir de quel pourcentage d'augmentation du QC (ΔQC) prédit par le LIR™, la machine doit réaliser un bolus (figure 11).

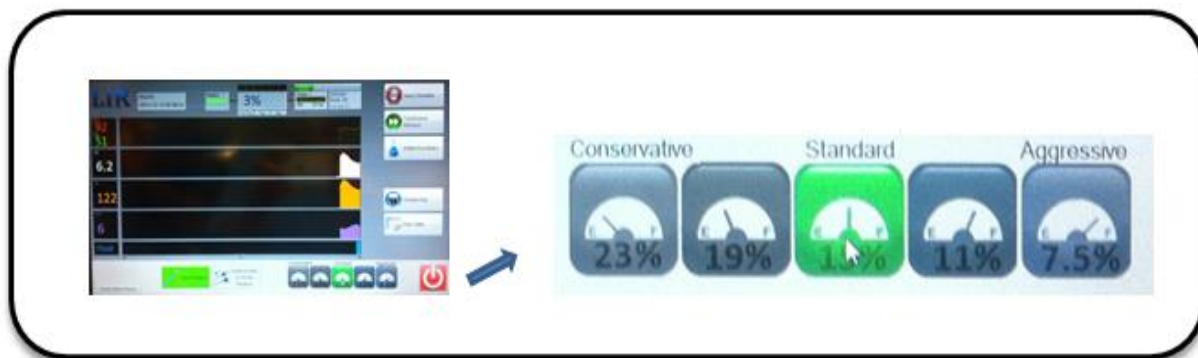


Figure 11 : Ecran du LIR™ pour le choix de la stratégie de remplissage (Δ QC seuil)

L'algorithme du LIR™ prévoit aussi une adaptation lors de la réalisation d'une cœlioscopie, car l'hyperpression intra abdominale majore le risque de faux positifs lors de l'utilisation d'un seuil à 13% du Δ PP. *De facto*, le Δ PP ou le SVV sont traités 3 à 4 points en dessous de leur valeur rapportée. Ainsi lorsque le bouton « laparoscopie » est enclenché un Δ PP enregistré à 11% sera traité par l'algorithme comme un Δ PP à 7-9%.



Figure 12 : Ecran du LIR pour le choix du type de voie chirurgicale

Mais le LIR™ est aussi conçu pour qu'en l'absence des indices de précharge dépendance (arythmie, etc.) il puisse réaliser une optimisation hémodynamique en se basant sur la valeur du QC et de son amélioration, car près de 60% des patients présentent une limitation à l'utilisation des indices de précharge dépendance en peropératoire (4). Dans ce cas, le LIR™ est alors dès le départ considéré comme en zone grise, sans possibilité de disposer de notion de précharge dépendance. Il est donc dès le début en modèle adaptatif, c'est-à-dire qu'il réalise un bolus (dont le volume dépend des caractéristiques fixées au début de l'étude, mais la plupart du temps il s'agit de « mini fluid challenge » de 100ml) et observe son effet sur le QC et le VES. Le LIR™ poursuivra les remplissages tant que le QC continuera à augmenter au-dessus de la valeur seuil fixée (Δ QC seuil). Lorsque le QC

n'augmente plus assez le LIR™ cesse le remplissage jusqu'à ce que le VES décroisse à nouveau ou que d'autres paramètres hémodynamiques (FC, PAM, QC, RVS) lui indiquent le besoin d'une épreuve de remplissage.

Afin de permettre à l'anesthésiste en charge du patient de réaliser un remplissage supplémentaire, le LIR™ dispose d'une touche permettant de réaliser un bolus de 100 mL sur prescription médicale, ainsi qu'une touche permettant l'arrêt du LIR™ en cas de désaccord avec le protocole d'optimisation hémodynamique entrepris par le LIR™ (Figure 13).

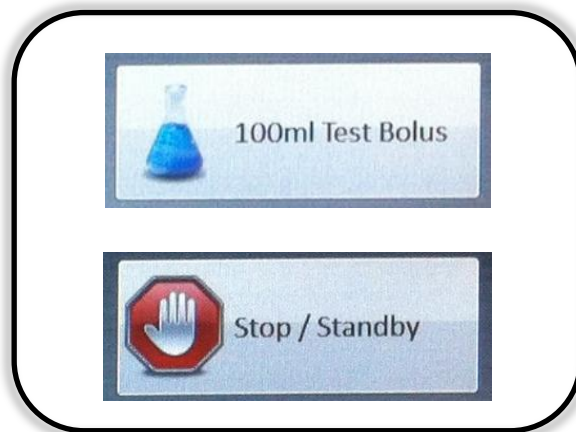


Figure 13: Bouton permettant la réalisation de bolus de 100ml et l'arrêt du protocole d'optimisation hémodynamique du LIR™.

4. Les études déjà publiées sur le LIR™ et leurs résultats.

Depuis 2011, 4 études sur le LIR™ ont été publiées par l'équipe de Rinehart et Cannesson (Département d'anesthésie et université de Californie, Irvine, Californie, USA) : d'abord des études préliminaires en simulation et en expérimentations animales, puis une étude en situation clinique.

4.1. Première étude : « Evaluation of a novel closed-loop fluid administration system based on dynamic predictors of fluid responsiveness: an in silico simulation study » J. Rinehart.

Publiée en 2011 dans Critical Care (76) l'équipe a évalué le système LIR™ au cours d'ateliers de simulation avec des scénarii d'hémorragies peropératoires. L'étude rapporte 3 phases différentes : la première testant le LIR™ seul, la deuxième comparant le LIR™ à 20 anesthésistes et la troisième testant le LIR™ sans indices dynamiques de précharge.

❖ Première évaluation du LIR : LIR vs absence de management.

Cette phase avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de base du LIR™ et la réalité des *scenarii* d'hémorragies. Le simulateur, dont les caractéristiques des « sujets » étaient randomisées (poids, taille, données hémodynamiques), informait le LIR™ des données hémodynamiques (FC, PAS, PAD, QC et VPP), et le LIR™ réalisait ou non des bolus de remplissage. Le scénario durait 2h30 et l'hémorragie démarrait 30 minutes après le début de l'expérience.

Trois *scenarii* étaient testés : une hémorragie modérée (perte de 500ml en 1h30), une hémorragie moyenne (1500ml sur 1h30) et une hémorragie massive (2000 ml en 20 minutes). Chaque scénario était testé 20 fois avec le LIR™ et 20 fois sans le LIR™ et, dans tous les cas, le « sujet » recevait une perfusion basale de 200mL/h de cristalloïdes.

Les résultats montraient :

- Des données hémodynamiques comparables au départ entre les différents groupes (FC, PA, QC).
- Au cours de l'hémorragie modérée : l'absence de différence sur les données hémodynamique finales, mais un remplissage plus important pour le groupe managé par le LIR™ (300 vs 653 ml en moyenne).
- Au cours des hémorragies moyennes et massives : une différence statistiquement significative en termes de FC, de PAM et de QC finaux en faveur de la gestion hémodynamique réalisée par le LIR™ (tableau IV).

- Que le LIR™ réalisait une administration très précoce du remplissage, avant même que le QC, la PAM, ou la FC évoquent une hypovolémie. Ainsi dans le groupe de l'hémorragie massive, le LIR™ initiait son remplissage à 7±2 minutes, alors que les paramètres hémodynamiques ne variaient de 10% que plus tardivement (à 13±3 minutes, pour la FC, à 14±4 minutes pour le QC, et à 16±3 minutes pour la PAM). Il était intéressant de noter aussi que le LIR ne remplissait pas trop le « sujet », et qu'une fois le QC optimisé, le LIR™ cessait son remplissage, ce qui apportait des données supplémentaires concernant la sécurité du système.

Tableau IV : Données hémodynamiques finales au cours des différents scénarii.

	No intervention (n = 20)	Closed-loop management (n = 20)	P value
Massive hemorrhage			
Fluid given (ml)	300 ± 0	3,420 ± 117	
HR (beats/min)	141 ± 29	76 ± 8	< 0.001
MAP (mm Hg)	59 ± 26	91 ± 6	< 0.001
CO (L/min)	3.2 ± 1.8	6.4 ± 0.9	< 0.001
Moderate hemorrhage			
Fluid given (ml)	300 ± 0	1,543 ± 54	
HR (beats/min)	119 ± 32	73 ± 9	< 0.001
MAP (mm Hg)	76 ± 10	88 ± 7	< 0.005
CO (L/min)	5.0 ± 1.1	6.9 ± 0.8	< 0.001
Mild hemorrhage			
Fluid given (ml)	300 ± 0	653 ± 44	
HR (beats/min)	77 ± 10	72 ± 9	0.08
MAP (mm Hg)	85 ± 7	87 ± 8.8	0.3
CO (L/min)	6.6 ± 1.0	6.5 ± 1.0	0.73

Data are presented as mean ± SD. CO, cardiac output; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure.

❖ LIR™ versus anesthésistes

La deuxième phase de cette étude s'attachait à évaluer le LIR™ en comparaison aux anesthésistes puis à évaluer les anesthésistes assistés du LIR™. L'atelier de simulation durait 1 heure et consistait en la gestion d'une hémorragie massive (2000ml de pertes sanguines en 20 minutes). Chaque scénario a été testé 20 fois et les effets de 4 types de management ont été évalués :

- Un groupe sans aucun management,
- un groupe managé uniquement par le LIR™, via un remplissage par cristalloïdes,

- un groupe managé par un anesthésiste, qui pouvait choisir parmi les thérapeutiques suivantes : cristalloïdes, 10 mg d'éphédrine, 100 mg de phényléphrine, ou 50µg de fentanyl,
- et un groupe managé par les mêmes anesthésistes une semaine plus tard, mais avec une subtilité supplémentaire : à l'insu des médecins, la perfusion des cristalloïdes était gérée uniquement par le LIR™ et seule était prise en compte par le simulateur la prescription des autres thérapeutiques (éphédrine, phényléphrine, fentanyl).

Les données hémodynamiques basales des « sujets » simulés étaient issues d'une base de données et randomisées. Le même *scénario* était donné à tous les médecins : « *vous prenez en charge une patiente de 40 ans, pour une tumeur du pelvis avec des valeurs biologiques normales et un taux d'hématocrite à 39% au début d'intervention ; la chirurgie dure depuis 1 heure et l'anesthésie est sans complications* ». Le simulateur leur communiquait sur l'écran de monitoring la fréquence respiratoire, la PA, la saturation, le QC et la VPP. Les médecins pouvaient poser des questions et les réponses de l'équipe étaient standardisées. L'hémorragie commençait 15 minutes après le début du scénario et durait 20 minutes. L'anesthésiste n'était prévenu que le patient perdait beaucoup de sang que 5 minutes après le début de l'hémorragie, puis n'était prévenu que 5 minutes après la fin de l'hémorragie que le saignement était sous contrôle, ce qui semble assez proche de la réalité clinique.

L'étude concluait à :

- Des données hémodynamiques initiales similaires dans les 4 groupes.
- Une intervention significativement plus précoce du LIR™ (16 vs 21.5 min), et un volume de remplissage plus important réalisé par le LIR™ (2 675 vs 1 968 ml).
- L'absence de différence de PAM entre les groupes excepté celui sans management bien évidemment (figure 15).
- A une stabilité du QC plus importante ainsi qu'un QC minimum, final et moyen plus élevé lorsque le remplissage était réalisé par le LIR™ comparativement à la gestion par les anesthésistes seuls (figure 16 et tableau V).
- Et à une diminution des doses de vasopresseurs lorsque l'anesthésiste était assisté du LIR™ (tableau VI).

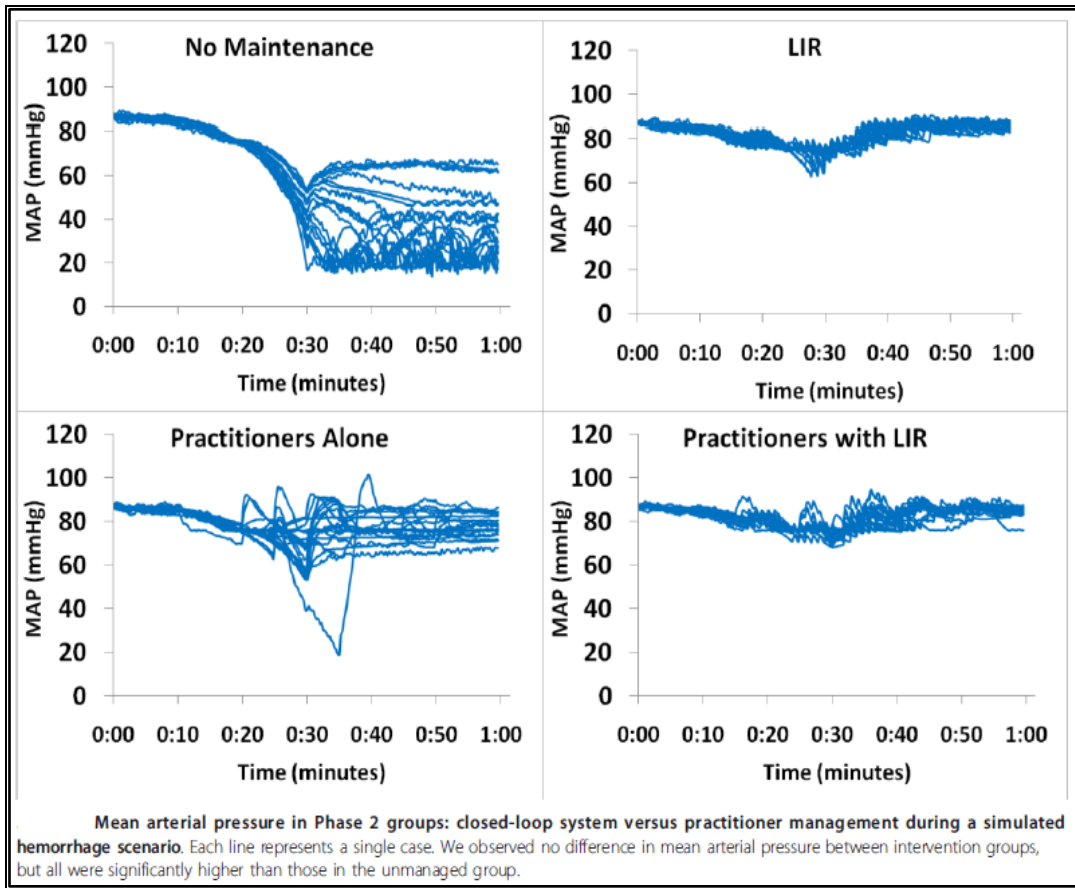


Figure 15 : Evolution de la PAM selon les différents types de management.

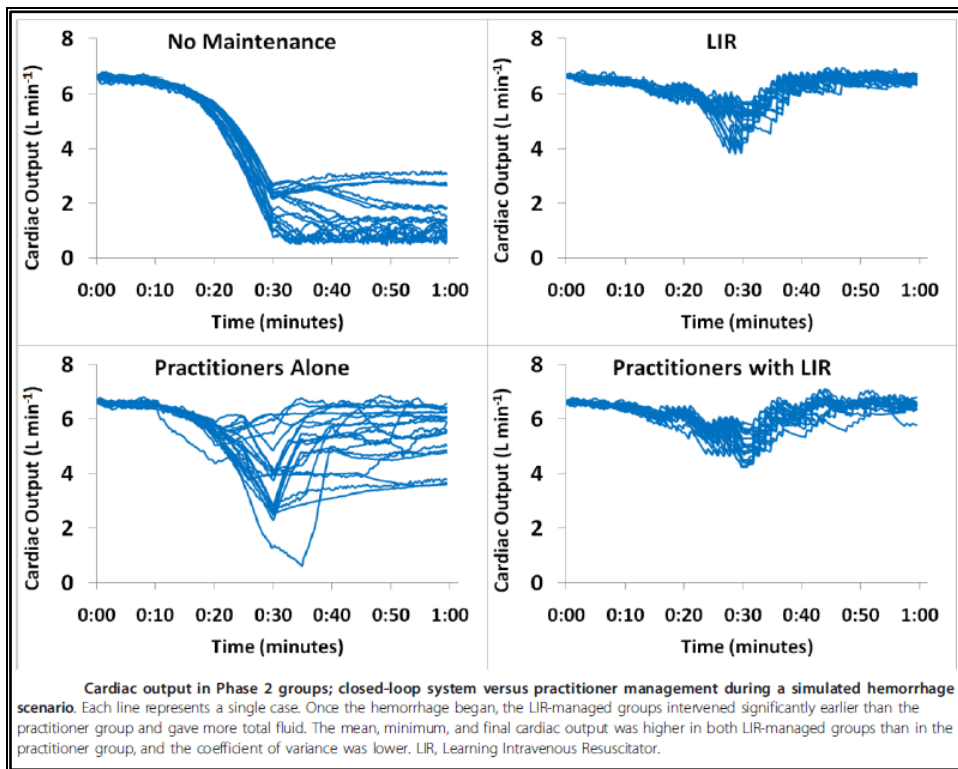


Figure 16 : Evolution du QC selon les différents types de management.

Tableau V : Remplissage et données hémodynamiques selon le type de management.

Fluid management: anesthesiologists versus closed loop				
	No management (1)	Anesthesiologist managed (2)	Anesthesiologist, pressors; closed-loop, fluids (3)	Closed-loop managed (4)
Time window until the application of first bolus from start of hemorrhage (min)	-	21.5 ± 5.6 ^a	15.6 ± 1.1	16.0 ± 1.3
Total fluid given (ml)	-	1,968 ± 644 ^a	2,875 ± 275	2,675 ± 244
Mean arterial pressure (mm Hg)	61 ± 6.9	76 ± 4.2	79 ± 2.0	79 ± 1.1
Mean cardiac output (L/min)	3.8 ± 0.4	5.2 ± 0.6 ^a	5.8 ± 0.2 ^b	5.9 ± 0.2 ^b
Minimum cardiac output (L/min)	1.4 ± 0.8	3.6 ± 1.3 ^a	4.8 ± 0.5 ^b	4.8 ± 0.4 ^b
Final cardiac output (L/min)	1.7 ± 0.9	4.8 ± 1.5 ^a	5.6 ± 0.5 ^b	5.7 ± 0.4 ^b
Cardiac output during case, coefficient of variance (%)	89 ± 29	36.7 ± 23 ^a	16.6 ± 9 ^b	16.3 ± 8 ^b

n = 20 in each group. Data are reported as mean ± standard deviation. ^a*P* < 0.05 versus groups 2, 3, and 4. ^b*P* < 0.05 versus groups 1 and 4.

Tableau VI : Utilisation des vasopresseurs par les anesthésistes, avec et sans le LIR™

Ephedrine and phenylephrine use in Phase 2 of the study		
	Ephedrine (mg)	Phenylephrine (µg)
No management	0 ± 0	0 ± 0
LIR alone	0 ± 0	0 ± 0
Practitioners alone	0 ± 0	100 ± 132 ^a
Practitioners with LIR	0.3 ± 1.1 ^b	40 ± 94 ^b

Data are presented as mean ± SD. ^a*P* < 0.05 for practitioners alone versus LIR alone. ^b*P* < 0.05 for practitioners with LIR versus practitioners alone. LIR, Learning Intravenous Resuscitator.

❖ **LIR™ avec un ΔPP en condition de bruit et d'artéfact**

La dernière partie de cette étude visait à évaluer le LIR™ lorsque le ΔPP était biaisé ou fluctuant, donc avec un indicateur de précharge dépendance imprécis, afin d'évaluer le degré de dépendance du LIR™ au ΔPP.

Le ΔPP pouvait être soit normal, soit biaisé de ± 5%, soit fluctuant de ± 5%, ou soit les deux à la fois. C'est-à-dire qu'au final le ΔPP rapporté au LIR™ pouvait être différent de ± 10 % du ΔPP du « sujet » et que le LIR™ allait réaliser son remplissage en fonction du faux ΔPP alors que le « sujet » simulé allait répondre hémodynamiquement en fonction du « vrai ΔPP ». Le scénario testé cette fois-ci était un scénario hémorragique de 2h avec une perte de 1000 ml qui débutait 30 minutes après le début de l'expérience, scénario volontairement différent de celui de l'hémorragie massive afin de sensibiliser le test, car des variations importantes du ΔPP auraient masqué des petites différences.

Les résultats montraient :

- L'absence de différence significative en termes de QC initial, moyen et final, ainsi qu'en termes de remplissage vasculaire (timing du premier bolus et volume).

- Une tendance à la fluctuation du QC plus importante dans les groupes « biaisés » comparés au groupe dont le ΔPP était juste (coefficient de variance du QC $7.0 \pm 3.2\%$ vs $5.4 \pm 1.3\%$, $p : 0.06$).

- Une différence de volume de remplissage entre les groupes de seulement 75 ml.

Le LIR fonctionne donc sans avoir besoin d'une valeur hautement prédictive du ΔPP , et en cas d'utilisation avec des artefacts ou des bruits parasites, son utilisation s'avère plutôt sécurisée.

Cette étude concluait que le LIR était capable de réaliser un remplissage vasculaire peropératoire automatisé et augmentait les performances des médecins lors de ces simulations. Il s'agit donc de conclusions très encourageantes pour l'avenir du LIRTM, cependant il existait un biais important concernant cette étude, car c'est la même base de données (la plus grande disponible actuellement) qui a été utilisée pour établir les réponses du simulateur en fonction du ΔPP , et qui avait été utilisée pour construire l'algorithme du LIRTM. Cependant, la troisième partie de l'étude permet de démontrer, en introduisant des biais de $\pm 10\%$, que les résultats prometteurs du LIRTM ne dépendent pas uniquement de l'utilisation de cette même base de données.

4.2 Deuxième étude: « Intraoperative stroke volume optimization using stroke volume, arterial pressure, and heart rate : closed-loop (learning intravenous resuscitator) versus anesthesiologists” J. Rinehart.

La deuxième étude (77), publiée en 2012, comparait les performances du LIRTM à celles d'anesthésistes au cours d'ateliers de simulation d'hémorragies peropératoire, mais cette fois-ci sans que le LIRTM ne dispose des indices de précharge dépendance. Son algorithme ne fonctionnait qu'avec le monitoring du QC, de la PAM et de la FC, sans l'aide du VPP et du VVS, comme décrit précédemment, c'est à dire qu'il observait les effets d'un bolus test (100ml) et ajustait ses décisions en conséquence. Trois types de gestion du

remplissage vasculaire étaient comparés : pas de management, gestion par le LIR™ et gestion par l'anesthésiste (20 participants). Chaque *scenario* était testé 20 fois. Les données hémodynamiques de départ du simulateur étaient randomisées, puis diminuées de 15%, afin de correspondre un peu plus à la réalité (les patients arrivant à jeun et souvent dans un état hémodynamique non optimal). Les données du « patient » transmises aux anesthésistes et au LIR™ comprenaient la FC, la PA, la saturation, le CO₂ expiré, le VES et le QC.

Le *scenario* durait 1h30 et correspondait à des pertes sanguines de 1200ml sur 30 minutes (40ml/minute) à partir de 30 minutes de simulation. Le scénario suivant était conté « *vous prenez en charge un homme de 30 ans pour une chirurgie orthopédique où des pertes sanguines modérées sont attendus* ». Là aussi l'équipe chirurgicale ne prévenait l'anesthésiste que 5 minutes après le début et la fin du saignement. Les médecins pouvaient utiliser les thérapeutiques suivantes : colloïdes, cristalloïdes, éphédrine, phényléphrine et fentanyl. Le LIR™ réalisait son protocole de remplissage avec des colloïdes en bolus et une perfusion continue de cristalloïdes (volumes non précisés).

Les résultats montraient:

- Des paramètres hémodynamiques évidemment plus bas (exceptée la FC) dans le groupe sans management comparativement aux deux autres groupes.
- Un volume de remplissage statistiquement plus important dans le groupe LIR™ (2.172± 323ml vs 1.907±366ml) que dans le groupe anesthésistes (tableau VII).
- Une capacité du LIR™ à maintenir des paramètres hémodynamiques statistiquement meilleurs comparativement aux anesthésistes, avec une PAM, un VES, un QC moyen et final plus élevés, une FC plus basse, ainsi qu'un QC plus stable (figure 17).

Tableau VII : Données hémodynamiques selon le type de management.

Anesthesiologists Versus Closed-Loop (LIR) Management of Simulated Hemorrhage Using SV, HR, and MAP Alone			
	Anesthesiologist Managed	Closed-Loop Managed	No Management
Total fluid given (mL)	1,907 ± 366	2,172 ± 323*	0 ± 0†
Mean MAP (mmHg)	77 ± 8	86 ± 1*	57 ± 26†
Mean HR (beats/min)	86 ± 16	75 ± 4*	141 ± 53†
Mean SV (mL)	48 ± 17	76 ± 6*	31 ± 27†
Mean CO (L/min)	3.9 ± 1.2	5.7 ± 0.2*	3.1 ± 2.1†
Minimum CO (L/min)	2.1 ± 0.4	4.4 ± 0.6*	0.7 ± 0.2†
Coefficient of variation of CO (%)	30.4	2.8*	68.8†
Final CO (L/min)	4.3 ± 1.1	5.8 ± 0.8*	0.8 ± 0.1†

NOTE. Data are reported as the mean ± standard deviation.
 *p < 0.05 compared with group 1.
 †p < 0.05 compared with groups 1 and 2.

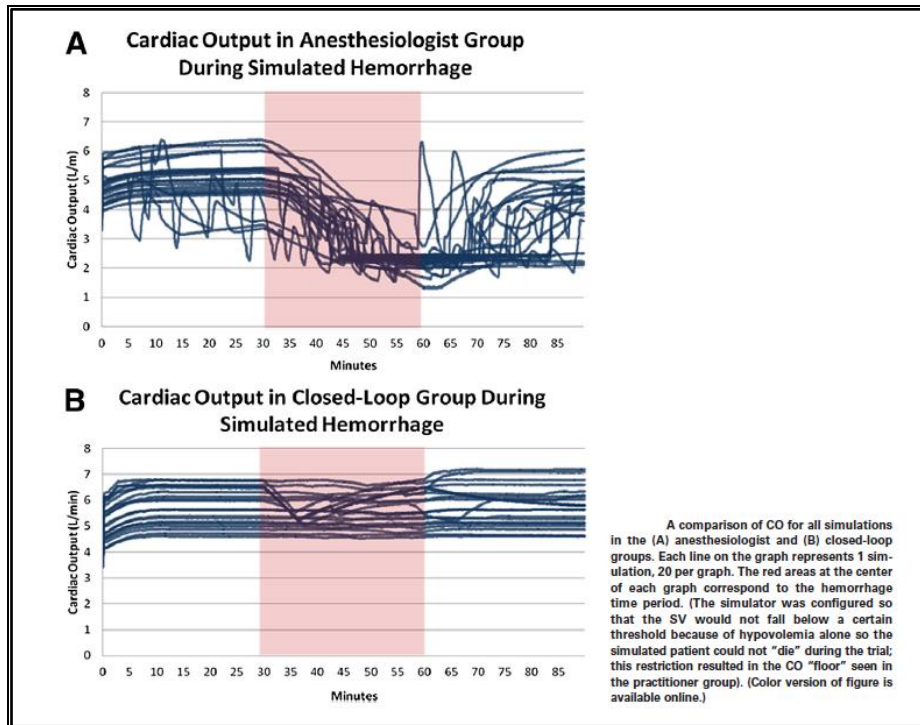


Figure 17 : Evolution du QC en fonction du temps et des différents managements.

Au cours de l'étude était notée une différence dans le timing de l'administration des fluides : les anesthésistes commençaient leur remplissage à débit constant puis l'accéléraient lors de l'hypotension, alors que le LIR™ réalisait 2 phases de remplissage : une dès le début de la prise en charge, pour l'optimisation hémodynamique, puis une deuxième peu après le début de l'hémorragie (Figure 18).

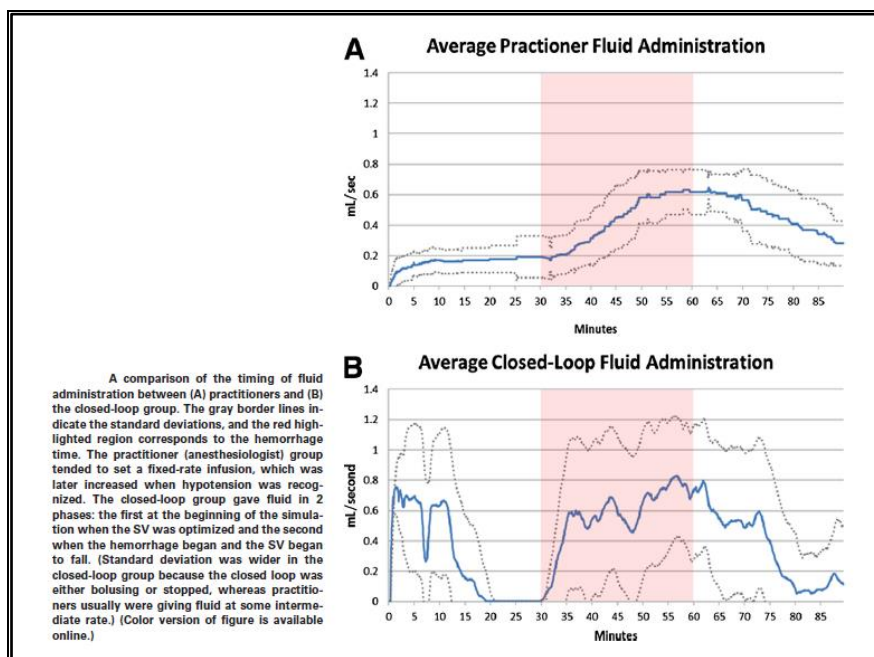


Figure 18 : Remplissage moyen en fonction du temps selon le type de management.

Cette étude permet de conclure que le LIR™ fonctionne aussi sans indices de précharge dépendance, et qu'il maintient aussi dans ces conditions un QC plus haut et plus stable comparativement aux anesthésistes au cours de simulation d'hémorragies peropératoires. Au final cette étude nous permet de valider l'utilisation du LIR™ lorsque les indices de précharge dépendance ne peuvent être utilisés. Mais elle permet de constater que le LIR™ permet surtout d'optimiser le timing du remplissage, sans attendre les possibles effets délétères dus à l'hypoperfusion périphérique. En effet, on sait, qu'à volume constant, il existe des conséquences en termes de morbidités selon le timing de l'administration d'un remplissage vasculaire (73,79). Une notion importante dans cette étude est qu'elle permet de s'affranchir du biais dû à l'utilisation de la même base de données pour le LIR™ et pour le simulateur qui pouvait rendre les résultats trop congruents dans la précédente étude.

4.3 Troisième étude : "Closed Loop fluid administration compared to anesthesiologist management for hemodynamic optimization and resuscitation during surgery: an in vivo study » J. Rinehart.

La troisième étude (56), publiée en 2013 dans *Anesthesia-Analgesia*, a été réalisée in vivo sur un modèle animal de choc hémorragique et comparait les performances hémodynamiques d'un remplissage vasculaire géré par le LIR™ à celui géré par des anesthésistes. Seize cochons de race Yorkshire (poids : 55-70kg) ayant jeûnés toute une nuit, avait été prémédiqués par kétamine IM et Xalazine, puis l'induction était réalisée au phénobarbital et au fentanyl. Ils étaient ensuite intubés, ventilés en ventilation mécanique (VT : 10ml/kg, I/E : 1/2, FiO₂ :50%) et l'entretien de l'anesthésie était réalisé par de l'isoflurane, du fentanyl et du rocuronium. Les cochons étaient équipés d'une sonde de SG, connectée à un moniteur Vigilance II™ (Edwards Lifesciences), d'un cathéter artériel connecté à un moniteur de PA invasif lui-même relié à un LiDCO rapid™, et le débit urinaire était mesuré par un URINFO™ (Flowsense LTD, Misgav, Israel). Le LIR™ était relié au LiDCO Rapid™.

Le LiDCO rapid™ n'étant pas conçu pour les modèles animaux, il avait été calibré en utilisant la SG. Le scénario était réalisé en 5 phases dont 2 hémorragiques (figure 19). Le

prélèvement sanguin était réalisé via un cathéter artériel et les cochons étaient randomisés selon le type de management du remplissage soit dans le groupe « LIR® » soit dans le groupe « anesthésiste ». Les cochons des deux groupes bénéficiaient en plus d'une perfusion de basale de 3ml/kg/h de cristalloïdes.

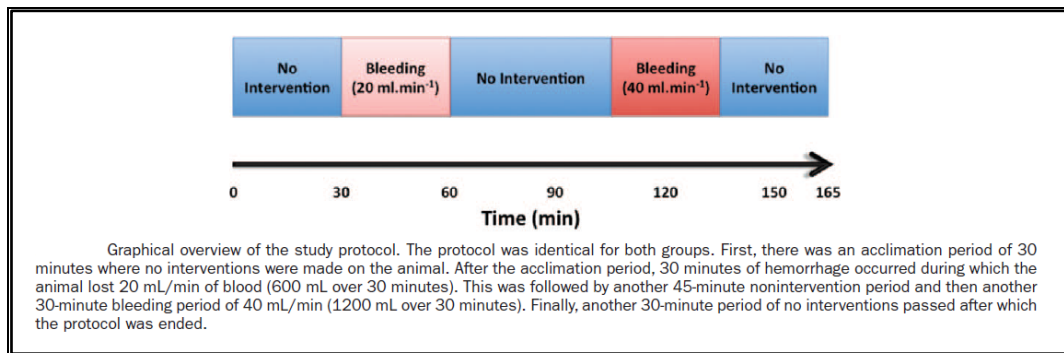


Figure 19 : Schéma des phases du protocole hémorragique.

Dans le groupe anesthésistes, un médecin, habitué au sein de son département aux protocoles d'optimisation hémodynamique, et naïf de l'étude, était placé derrière les champs opératoires une fois l'installation terminée, et ne pouvait voir que les données hémodynamiques. Il était invité à prendre en charge « *un jeune homme de 18 ans pour une chirurgie abdominale ouverte* » et pouvait utiliser des colloïdes, des cristalloïdes, du fentanyl, de l'éphédrine, de la phényléphrine et transfuser si besoin. Il ne voyait pas le saignement, mais s'il posait la question, on lui précisait l'existence ou non d'une hémorragie active, et des bilans biologiques étaient réalisables à sa demande.

Dans le groupe LIR™ le remplissage était réalisé par des bolus de colloïdes jusqu'à un maximum de 33ml/kg (comme dans la majorité des protocoles d'optimisation publiés) puis alternativement par des cristalloïdes et des colloïdes tous les litres. Un bilan comprenant un dosage du taux d'hémoglobine (Hb) et du taux d'hématocrite (Ht) était réalisé toute les 45 minutes, et en cas de constatation d'un taux d'Hb < 7d/dL, un technicien remplaçait le liquide de remplissage par des concentrés de globules rouges (CGR).

Les résultats montraient (tableau VIII) :

- Un IC et un SVI (LiDCO™ et SG) statistiquement plus élevé dans le groupe LIR™ (3,7 [3,4–4,1] vs 3,5 [3,2–3,9]; p < 0,0005 et 40 [34–45] vs 36 [31–38]; p < 0,0005).
- Une FC plus basse dans le groupe LIR™.

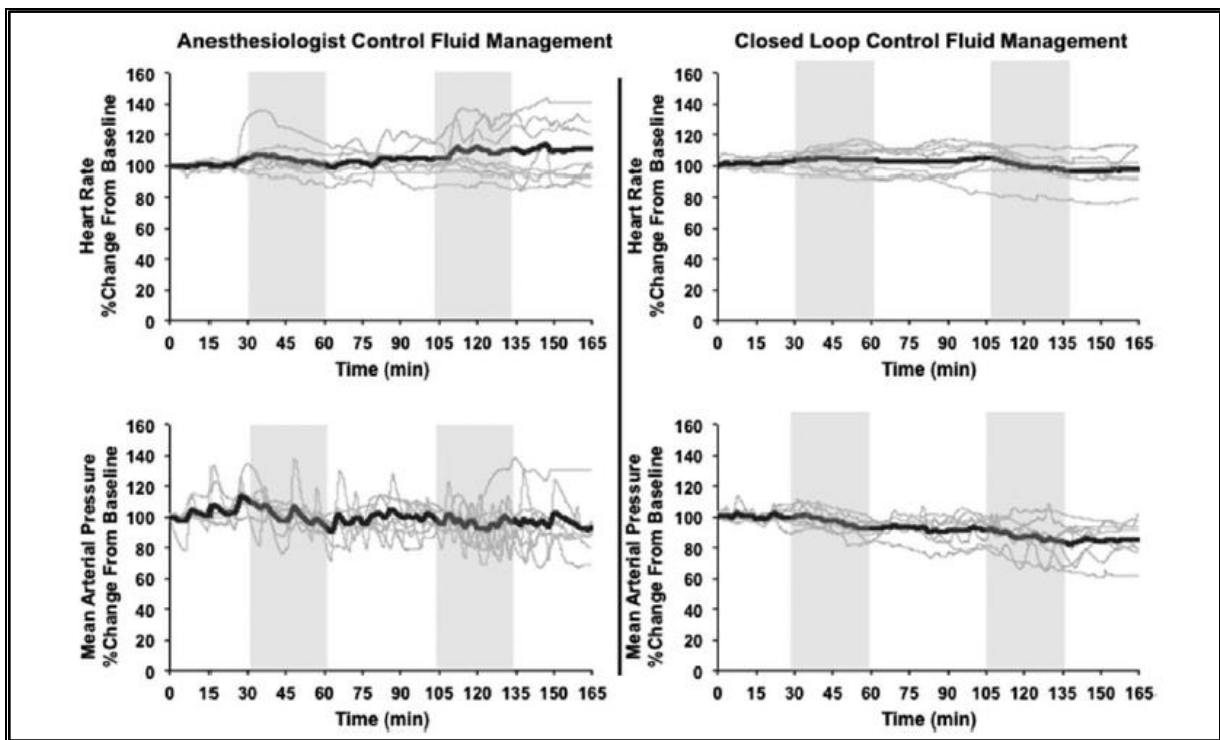
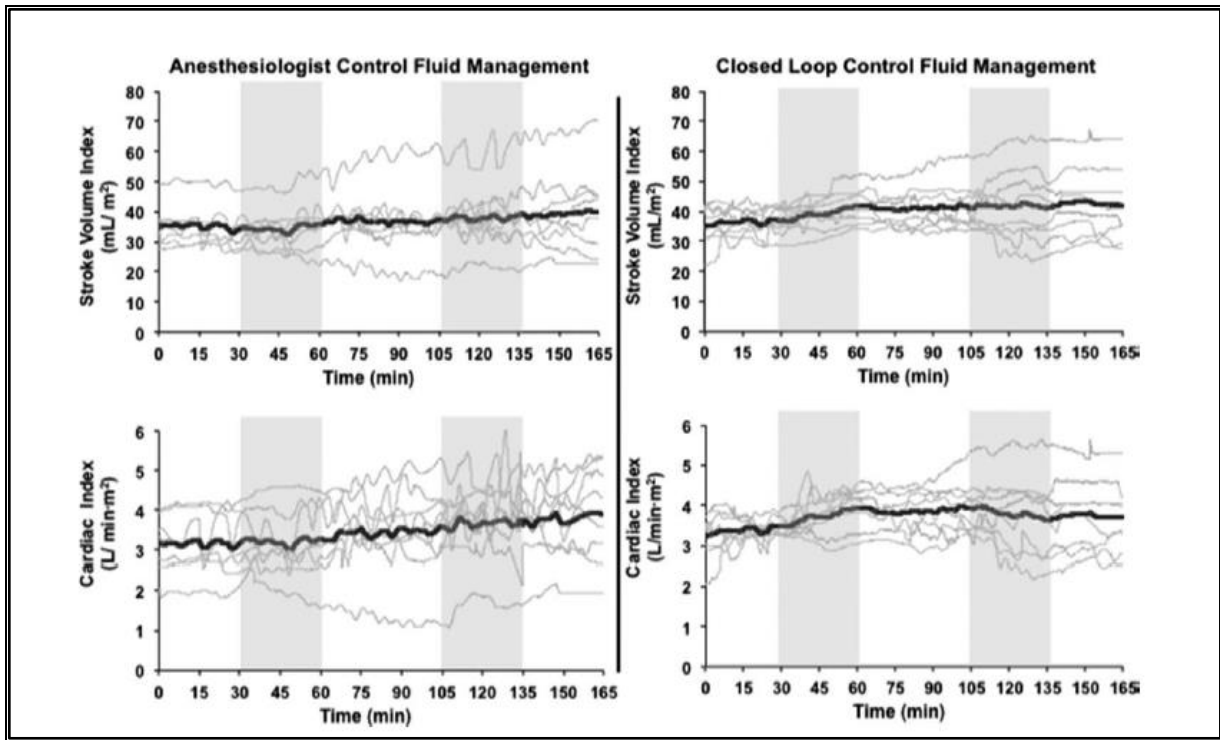
- Un coefficient de variance de l'IC et du SVI plus bas dans le groupe LIR™ (11% [10%–16%] vs 22% [18%–23%]; p= 0,02 et 11% [8%–16%] vs 17% [13%–21%]; p = 0,04), ainsi qu'une tendance visuelle à une plus grande stabilité de la PAM et de la FC à l'analyse des courbes dans le groupe LIR™ (figure 20).

- Pas de différence en termes de volume de remplissage.

Tableau VIII : Résumé des résultats selon le type de management.

Table 3. Summary of Overall Results for Anesthesiologist Practitioner and Closed-Loop Fluid Management Groups				
	Overall hemodynamic results			
	Anesthesiology practitioner	Closed-loop	GEE P value for group effect	95% Wald confidence interval
HR (bpm)	95 [91-97]	92 [89-93]	0.001	1.4-5.9
CI _L (L/min)	3.5 [3.2-3.9]	3.7 [3.4-4.1]	<0.0005	-0.5 to -0.2
CI _{SS} (L/min)	3.3 [3.2-3.9]	3.8 [3.2-4.7]	<0.0005	-0.4 to -0.2
SVI _L (mL)	36 [31-38]	40 [34-45]	<0.0005	-5.9 to -3.1
SVI _{SS} (mL)	37 [34-41]	39 [37-52]	<0.0005	-7.0 to -4.1
MAP (mmHg)	83 [81-85]	84 [80-90]	0.58	-3.0 to 1.7
CVP (mmHg)	16 [16-17]	16 [15-17]	0.15	-0.3 to 2.0
PPV (%)	24 [18-29]	20 [18-22]	0.001	1.5-6.3
UF (mL/min)	6.0 [2.0-11.1]	10.0 [5.6-14.7]	0.04	-2.5 to 0.2
	Overall fluid administration			
	Anesthesiology practitioner	Closed-loop	Mann-Whitney P value	95% Hodges-Lehmann confidence interval
Total fluid given (mL)	3253 [2735-3926]	3685 [3230-4418]	0.28	-1650 to 430
Crystalloid given (mL)	954 [747-1913]	500 [500-1319]	0.23	-740 to 1600
Colloid given (mL)	966 [546-1426]	1661 [747-2869]	0.19	-2840 to 140
Blood given (mL)	741 [600-895]	728 [571-1105]	1.00	-450 to 340

Data are reported as median [25%-75%]. Boldface values are statistically significant.
HR = heart rate; CI_L = LIDCO cardiac index; CI_{SS} = Swan-Ganz cardiac index; SVI_L = LIDCO stroke volume index; SVI_{SS} = Swan-Ganz stroke volume index; MAP = mean arterial pressure; CVP = central venous pressure; PPV = pulse pressure variation; UF = urine flow rate; GEE = generalized estimating equation.



Each line represents 1 case, with 1 bold line representing the average of all the cases. Data are shown as absolute values. The gray regions in the graphs highlight hemorrhage periods.

Figure 20 : Paramètres hémodynamiques en fonction du temps, chaque ligne représente un patient, et la ligne noire représente la moyenne de ces patients

4.4 Quatrième étude “First closed-loop goal directed fluid therapy during surgery: a pilot study” J. Rinehart.

La dernière étude, publiée dans les annales françaises d’anesthésie réanimation en 2014 (45), rapporte la première utilisation en clinique du système LIR™, sur 12 patients dans deux centres différents. Un à Irvine (CA,USA) au cours de chirurgies hépatobiliaires avec un monitoring par Vigiléo EV-1000™, et un à Paris à la Pitié Salpêtrière au cours de chirurgies de l’aorte monitorées par un LiDCO Rapid™. L’objectif principal de cette étude était de vérifier en clinique les capacités du LIR™ à effectuer un protocole d’optimisation hémodynamique, ce qui était défini comme plus de 85% du temps opératoire passé en condition de précharge indépendance, à savoir un SVV inférieur à 13% ou un IC ≥ 2.5 l/min/m². Les critères d’exclusions étaient l’arythmie, un indice de masse corporelles (IMC)>35, une fraction d’éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40% ou une insuffisance cardiaque droite.

L’anesthésie était réalisée à Paris au propofol, associé à du rémifentanyl et de l’atracurium, et les patients étaient en ventilation mécanique contrôlée pour un VT entre 6 et 8ml/kg de poids idéal, avec un I/E : 1/2. A Irvine l’induction était réalisée au propofol et fentanyl puis l’entretien au sevoflurane et fentanyl, la ventilation mécanique était réglée pour un VT entre 8 et 10 ml/kg/poids idéal, et un I/E : 1/2. L’analgésie postopératoire était réalisée via un cathéter de péridurale injecté 30 minutes avant la fin de l’intervention.

Le LIR™ fonctionnait en mode prédictif et adaptatif. Une perfusion basale de cristalloïdes à 5ml/kg/h était en place et le LIR™ réalisait des bolus de Voluven® (Fresenius Kabi, Francfort, Allemagne) de l’induction au début de la phase de réveil. La gestion d’une possible transfusion était laissée à la discrétion de l’anesthésiste et les données hémodynamiques étaient enregistrées toutes les 2 minutes.

Les résultats montraient que :

- Le LIR™ maintenait un IC moyen de 3.2 ± 0.8 l/min/m².
- Le LIR™ était capable de réaliser un protocole d’optimisation hémodynamique car 100% des patients présentaient un état de précharge indépendance pendant plus de 85% du temps opératoire, et en moyenne 91% du temps.

- Tous les patients avaient présenté des diurèses peropératoires entre 1.1 et 1.5ml/kg/h, et étaient extubés en fin d'intervention, ils avaient passé une nuit en SIPO et 7 jours en hospitalisation en moyenne.
- L'anesthésiste n'avait jamais eu besoin d'interrompre de LIR™, ce qui semble être un argument pour la sécurité de ce système d'automatisation.

Tableau IX : paramètres hémodynamiques des patients.

Case haemodynamic data.							
Case	HR (bpm)	MAP (mmHg)	CI (l/min/m ²)	SVI (ml/m ²)	SVV (%)	% SVV < 8	% SVV < 13
Paris1	50 ± 6	88 ± 11	3.3 ± 0.3	66 ± 4	9 ± 11	61	76
Paris2	65 ± 8	85 ± 13	2.4 ± 0.6	36 ± 6	8 ± 7	65	88
Paris3	48 ± 5	79 ± 7	2.0 ± 0.3	42 ± 4	8 ± 5	52	94
Paris4	69 ± 5	81 ± 8	3.5 ± 0.3	50 ± 4	6 ± 3	81	97
Paris5	58 ± 3	85 ± 14	2.6 ± 0.4	45 ± 7	12 ± 12	18	74
UCI1	67 ± 6	80 ± 21	2.6 ± 0.4	39 ± 5	6 ± 2.7	71	99
UCI2	76 ± 9	72 ± 10	3.7 ± 0.7	49 ± 7	7 ± 4	65	97
UCI3	74 ± 13	77 ± 11	4.7 ± 1.2	63 ± 15	7 ± 3	73	97
UCI4	73 ± 7	75 ± 9	2.6 ± 0.3	37 ± 5	7 ± 3	55	93
UCI5	66 ± 6	95 ± 11	4.4 ± 0.7	66 ± 9	5 ± 2	91	100
UCI6	68 ± 16	96 ± 17	3.9 ± 1.1	57 ± 14	9 ± 4	38	86
UCI7	72 ± 11	74 ± 10	3.2 ± 1.0	45 ± 9.5	7.5 ± 4	59	90

HR: heart rate; MAP: mean arterial pressure; CI: cardiac index; SVI: stroke volume index; % SVV < 8%: percentage of the case spent with an SVV value less than 8%; % SVV < 13%: percentage of the case spent with a SVV value less than 13%.

II- Deuxième partie : Etude « Closed Loop »

Les études précédemment citées démontrent la capacité du LIR™ à réaliser l'administration automatisée d'un remplissage vasculaire en boucle fermée, ainsi que sa capacité à assister l'anesthésiste pour les protocoles d'optimisation du remplissage au cours de chirurgies lourdes chez des patients à moyen et haut risques. Le LIR™ permet une réduction des FC et VVES et une meilleure stabilité hémodynamique au cours d'ateliers de simulation et d'expérimentations animales. Afin de valider le LIR™ en pratique clinique, nous avons entrepris la première étude prospective, randomisée, en chirurgie abdominale majeure chez les patients à moyens et hauts risques, dans le but d'évaluer l'impact d'un remplissage optimisé par le LIR™ sur les indices hémodynamiques en le comparant à une optimisation manuelle du remplissage.

1. Matériel et Méthode:

Nous avons réalisé une étude randomisée monocentrique afin de comparer la gestion du remplissage vasculaire au cours d'un protocole d'optimisation hémodynamique par le LIR™ et la gestion manuelle réalisée par des anesthésistes suivant les pratiques habituelles du service basées sur l'utilisation d'un Vigiléo-EV1000™.

Après acceptation du protocole de recherche par le comité de protection des personnes de Lyon Sud Est 3 le 15 Octobre 2013, nous avons inclus à partir de Novembre 2013, les patients opérés d'une colectomie (cœlioscopie ou laparotomie), d'une gastrectomie, d'une chirurgie pelvienne étendue ou d'une pancréatectomie au sein du centre hospitalo-universitaire de Pierre Bénite, Hospices Civils de Lyon, France. Chaque patient était informé oralement du protocole d'étude par l'anesthésiste au cours d'un entretien individuel et avait la possibilité de refuser. En cas d'accord un consentement écrit était signé.

Les critères d'inclusion étaient :

- un âge supérieur à 18 ans,
- un score ASA entre 2 et 4,
- une chirurgie prévue en décubitus dorsal (colectomie, gastrectomie, chirurgie pelvienne étendue ou pancréatectomie),
- et l'utilisation d'un cathéter artériel et d'un monitoring du QC

Les critères d'exclusion étaient :

- une limitation à l'utilisation des indices de précharge dépendance (arythmie, pacemaker, hypertension artérielle pulmonaire, $VT < 7$ ml/kg de poids idéal, ventilation spontanée programmée),
- une contre-indication au Plasmion®
- une chirurgie en urgence ou devant comporter une chimiothérapie intra-péritonéale,
- un refus,
- les patients sous une sauvegarde de justice ou non affilié à la sécurité sociale,
- une grossesse.

Deux groupes étaient définis selon le type de gestion du remplissage vasculaire : un groupe « contrôle » dont le remplissage était réalisé manuellement selon les habitudes du service et un groupe « Closed Loop » dont le remplissage était géré par le LIR™. La randomisation était effectuée le matin de l'intervention à l'aide d'enveloppes opaques numérotées attribuées selon

une grille de randomisation préétablie par une assistante de recherche clinique ne faisant pas partie des investigateurs de l'étude. Les investigateurs réalisant l'anesthésie différaient de l'équipe ayant participé à l'élaboration du LIR™ et de l'étude « Closed Loop » afin de minimiser les biais. Les anesthésistes du centre hospitalier universitaire de Pierre Bénite avaient bénéficié d'une réunion d'information d'une heure portant sur le mode de fonctionnement du LIR™, son installation et sur les études préalablement publiées. Un médecin référent, ayant déjà utilisé le LIR™ dans sa structure conceptrice : le département d'anesthésie du centre médical d'Irvine en Californie, était présent lors des trois premières utilisations du LIR™ afin de répondre aux questions de l'anesthésiste et de l'assister pour la mise en place ou l'utilisation du LIR™ si besoin.

Protocole d'anesthésie :

L'anesthésie générale était laissée à la discrétion de l'anesthésiste en charge du patient et réalisée avec une induction par voie IV au propofol (2 à 5mg/kg) et au rémifentanyl (0.15 à 0.5 µg/kg/min) ou au sufentanyl (0.2 à 0.4 µg/kg) associés à de la kétamine à dose anti-NMDA (0.2mg/kg), puis suivie d'un entretien IV (propofol), ou inhalatoire (desflurane ou sévoflurane) associé à une analgésie peropératoire par du remifentanyl ou du sufentanyl, et à une curarisation en cas de demande chirurgicale. Si besoin, la mise en place d'une analgésie par cathéter de péridurale était réalisée avant l'induction et injectée selon les prescriptions de l'anesthésiste avec une dose test de 3 ml de lidocaïne 2% adrénalinée réalisée lors de la pose puis avec de la ropivacaïne 1 à 2mg/mL. Comme alternative certains anesthésistes utilisent aussi de la lidocaïne IV. Il n'existait aucune limitation thérapeutique ou transfusionnelle. Les patients étaient ventilés en ventilation contrôlée en mode volume, avec un volume courant compris entre 7 et 8 ml/kg de poids idéal calculé selon la formule de Devine (Femme : $0.89 \times (\text{taille}(\text{cm}) - 152.4) + 45.4$; Homme : $0.89 \times (\text{taille}(\text{cm}) - 152.4) + 49.9$), avec une PEP ≤ 5 cm H₂O, et une fréquence respiratoire ajustée afin de maintenir une pression télé-expiratoire en CO₂ (PetCO₂) entre 30 et 40 cmH₂O.

Les patients étaient équipés après l'induction d'un cathéter artériel radial ou fémoral relié à un monitoring continu Vigiléo-EV1000™, de deux voies veineuses périphériques, d'une sonde urinaire et optionnellement d'une VVC posée sous échographie en territoire cave supérieur en fonction du délai estimé de reprise d'une alimentation entérale.

Protocole de remplissage et configuration du LIR:

Les deux groupes bénéficiaient d'un monitoring du QC et de la précharge dépendance par un Vigiléo™ récemment révisé par le service biomédical et il était conseillé un débit basal continu de 3ml/kg/h de cristalloïdes (Ringer Lactate®).

Le groupe contrôle bénéficiait d'un remplissage par des cristalloïdes (NaCl 0.09% ou Ringer Lactate®) et/ou du Plasmion®, selon les données du Vigiléo™ et les prescriptions de l'anesthésiste. Dans le service, il n'existe pas de protocole d'optimisation hémodynamique rédigé pour les patients opérés d'une chirurgie digestive, mais les anesthésistes ont l'habitude d'utiliser les indicateurs de précharge dépendance et la mesure du QC via le Vigiléo™ depuis plus de cinq ans pour optimiser leurs remplissages ou poser l'indication d'un support hémodynamique par amines, en se basant sur les recommandations de la SFAR. Dans le groupe « contrôle », le LIR™ était branché au Vigiléo™ par un port USB afin de recueillir de façon informatisée les données hémodynamiques toutes les deux secondes.

Le groupe « Closed Loop » bénéficiait d'un remplissage par le LIR™. Le logiciel du LIR™ fonctionnait sur un ordinateur portable à écran tactile qui était connecté au Vigiléo™ par un port USB afin de recueillir les données hémodynamiques (FC, VES, PAM, VPP, SVV, QC) et à la pompe volumétrique Q-Core Sapphire™ par un câble électronique afin de lui faire réaliser le remplissage vasculaire via des bolus de 100ml de Plasmion® délivrés sur 6 minutes. Le LIR™ était configuré en mode prédictif et adaptatif, et le « Δ QC seuil », c'est-à-dire le pourcentage d'augmentation du QC estimé par le LIR™ à partir duquel le LIR™ réalise un remplissage, était fixé par l'anesthésiste en début d'intervention. Il pouvait choisir entre 5 seuils : 7.5%, 11%, 15%, 19% et 23% en fonction d'un choix d'une stratégie plutôt restrictive ou libérale. L'anesthésiste n'avait pas interdiction de réaliser un remplissage en parallèle du LIR™ s'il l'estimait nécessaire, mais on lui conseillait d'éviter si possible. L'anesthésiste indiquait au LIR™ en cours d'intervention s'il s'agissait d'une chirurgie par coelioscopie le moment de l'insufflation et de l'exsufflation. A chaque bolus réalisé par le LIR™ l'anesthésiste était prévenu par un signal sonore et un affichage sur l'écran de contrôle. Tous les 500 mL le LIR™ informait l'anesthésiste de la nécessité de mise en place d'une nouvelle poche de soluté et une validation était nécessaire pour la poursuite du protocole. Ce système a été mis en place afin de sécuriser le protocole pour que l'anesthésiste soit bien conscient du volume de remplissage réalisé par le LIR™. Pour des raisons de sécurité l'anesthésiste pouvait arrêter le LIR™ à tout moment en cas de désaccord avec le remplissage vasculaire réalisé.

Recueil des données et analyses

Le critère de jugement principal était le débit cardiaque moyen au cours de l'intervention.

Les autres paramètres recueillis et comparés étaient:

- les caractéristiques des patients: âge, sexe, score ASA, taille, poids, poids idéal, antécédents, prise d'un traitement (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, bêta bloquants, anti agrégeant plaquettaire), et de l'intervention : voie chirurgicale, durée de l'anesthésie, présence d'une analgésie péridurale, VT peropératoire rapporté au poids idéal,
- les paramètres hémodynamiques peropératoires (FC, PAM, VES, VPP, VVES, DC, RVS), enregistrés toutes les 2 secondes par le logiciel du LIR™ dans les 2 groupes,
- les caractéristiques du remplissage : volume et type (Plasmion®, cristalloïdes, albumine) préopératoire (de l'induction et à la mise en place du Vigiléo™), peropératoire et total, le volume de transfusion en CGR et en plasma frais congelé (PFC), les pertes sanguines, la diurèse, la prescription d'un traitement diurétique peropératoire, de vasopresseurs, ou d'antihypertenseurs,
- les suites postopératoires des patients : durée d'hospitalisation en réanimation ou USC et totale, durée de reprise du transit, d'une alimentation orale liquide et solide, l'existence de complications postopératoires, et données biologiques suivantes en préopératoire et à J1 (taux d'Hb, plaquettes, urémie, créatinémie, natrémie, chlorémie).

Le recueil des données s'effectuait à l'aide d'un cahier d'observation individuel. Les données peropératoires étaient remplies par l'anesthésiste en charge du patient le jour de l'intervention, puis les patients étaient suivis par une assistante de recherche clinique chargée de récolter les données au cours de l'hospitalisation et qui n'était pas impliquée dans le processus de soins des patients.

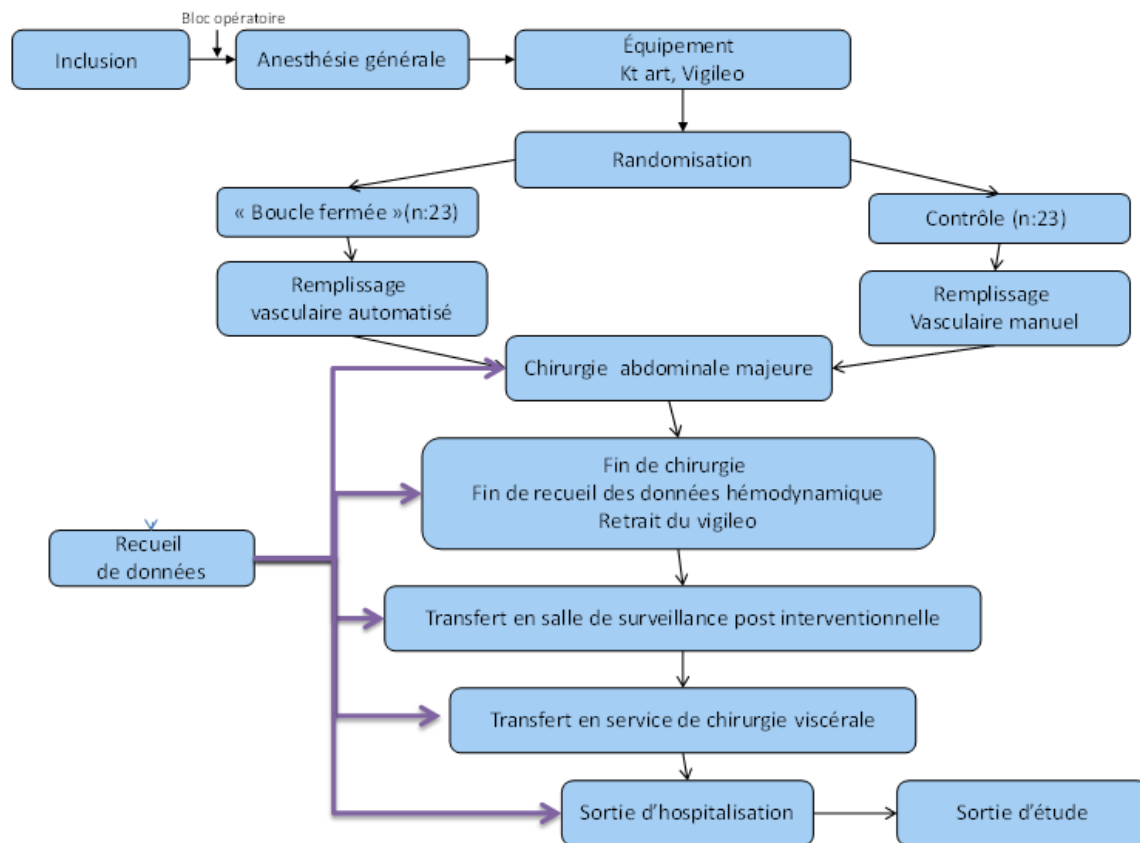


Figure 21 : Schéma du protocole de l'étude « Closed Loop »

En considérant que le QC moyen à la fin de la chirurgie sera de 5.8 +/- 1 L/min dans le groupe contrôle selon l'estimation faite sur l'étude de référence de Gan et al (80), et en considérant qu'une différence entre les deux groupes de 1 L/min en termes de QC serait significative. Le calcul de puissance a montré que nous devrions inclure 23 patients dans chaque groupe, soit un total de 46 patients, pour un risque alpha de 5 %, une puissance (risque beta) de 80 %, et un pourcentage d'attribution de 20%.

Le test de normalité utilisé était Kolmogorov Smirnov, et les tests de comparaisons étaient des tests t de Student, de Mann Whitney ou des tests exact de Fisher selon le type de variable et de normalité. L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Medcalc version 9.6.4.0 (MedCalc, Mariakerke, Belgique). Les coefficients de variance (CoV) pour la PAM, le QC, l'IC la VPP et la FC ont été calculé comme précédemment indiqué (56), comme le ratio de la déviation standard à sa propre moyenne, calculé pour chaque patient et comparé en groupe complet selon un test de Mann-Whitney (XLstat Pro, Addinsoft). L'expression des résultats est en moyenne ± déviation standard ou en médiane [1^{er}-3^{ème} quartile] selon la

distribution pour les variables quantitatives, et en nombre (proportion) pour les variables qualitatives.

2. Résultats :

Actuellement 17 patients ont été inclus et seulement 15 ont achevé l'étude sur les 46 patients nécessaires. Deux patients ont été exclus en per protocole compte tenu d'une thoracotomie et d'un problème technique au cours de l'utilisation du LIR™ (problème de connectique et de recueil de données entre le Vigiléo™ et le LIR™). La durée de l'étude a donc été prolongée, et nous exposons au cours de cette thèse les résultats préliminaires portant sur les 15 premiers patients ayant été inclus dans l'étude.

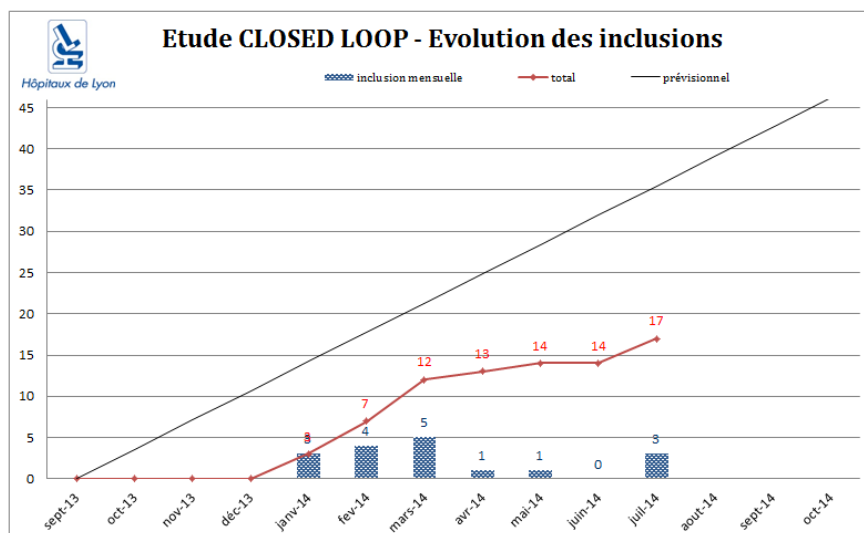


Figure 22 : Evolution des inclusions depuis Septembre 2013

Les résultats sont exprimés par les tableaux suivants, et l'analyse statistique réalisée n'est pas présentée dans ces tableaux compte tenu du manque de pertinence d'une analyse statistique alors que le nombre de sujets nécessaires n'est pas atteint.

Tableau X: Caractéristiques des patients et des chirurgies.

	Contrôle	Closed Loop
Nombre de sujet	7	8
Age (années)	68 ± 15	59 ± 14
Poids (kg)	71 ± 19	67 ± 18
Taille (cm)	162 ± 12	163 ± 9
Poids idéal théorique(kg)	55 ± 13	56 ± 10
Sexe masculin	3 (43%)	2 (25%)
Score ASA		
ASA 2	4 (57%)	7 (87,5%)
ASA 3	3 (43%)	1 (12.5%)
Antécédents		
HTA	4 (57%)	4 (50%)
Coronaropathie	0	0
Cardiopathie	0	0
Traitements		
IEC/ARAII	1 (14%)	3 (37.5%)
BB	2 (28%)	2 (25%)
AAP	2 (28%)	0
Laparotomie	5 (71%)	7 (87,5%)
Cœlioscopie	2 (28%)	1 (12.5%)
APD	5 (71%)	5 (62,5%)
VT per op (ml/kg poids idéal)	8 [8-8]	8 [7-8]

Moyenne ± écart-type ; nombre (proportion) ; ASA : American Society of Anesthesiologists ; HTA : hypertension ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARAII : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; BB : bêta bloquant ; AAP : anti agrégant plaquettaire ; APD : analgésie péridurale,

Tableau XI : Données peropératoires.

	Contrôle	Closed Loop
Infusion de base de cristalloïdes (ml/h)	3	3
Remplissage pré op (RL®) (nb de patient)	4 (57%)	3 (37.5%)
Volume du remplissage pré op (ml)	190±213	162±233
Vol tot Plasmion®	547 ± 302	750 ± 447
Vol tot Plasmion® (ml/kg/h)	1,42±0,73	2,44±1,88
Vol tot cristalloïdes (ml)	2 792 ± 1 423	1 890 ± 1 179
Vol tot cristalloïdes (ml/kg/h)	6,81±2.5	5,94±4.86
CGR	0	0
PFC	0	0
Albumine	0	0
Vol tot remplissage per op(ml)	3 339±1 438	2 640±1 400
Vol tot remplissage per op (ml/kg/h)	8,24±2,67	8,38±6,26
Vol total de remplissage pré et per op (ml)	3 529±1 494	2 802±1 553
Pertes sanguines totales (ml/kh/h)	1,07±0,8	1,08±0,8
Diurèse (ml/kg/h)	1,3 ± 0,9	0,8 ± 0,6
Diurétique peropératoire	0	0
Bilan ES pré+per op (ml/kg/h)	5,01±2,75	5,3±6,3
Ephédrine (mg)	30 ± 13	20 ± 22
Ephédrine (nb de patient)	7 (100%)	6 (75%)
Phényléphrine (en nb de patient)	2 (28%)	2 (25%)
Atropine	0	0
Adrénaline	0	0
Noradrénaline	0	0
Dobutamine	0	0
Anti HTA (nb de patient)	0	2 (25%)
Durée anesthésie (min)	361 ± 120	301 ± 114

Moyenne ± écart type ; nombre (proportion) ; Pré op : préopératoire ; RL :Ringer Lactates® ; Vol tot : volume total ; CGR : concentré de globules rouges ; PFC : plasma frais congelé ; Bilan ES : bilan entrés-sorties ; HTA : hypertension.

Tableau XII: Données hémodynamiques moyennes de chaque groupe.

	Contrôle	Closed Loop
FC initiale	59 ± 6	80 ± 18
FC finale	65 ± 6	83 ± 17
FC min	49 ± 10	59 ± 12
FC max	87 ± 14	107 ± 23
FC moyenne	67 ± 7	80 ± 16
PAM initiale	60 ± 3	80 ± 17
PAM finale	66 ± 10	66 ± 8
PAM min	47 ± 6	45 ± 8
PAM max	96 ± 14	113 ± 20
PAM moyenne	67 ± 9	73 ± 9
QC initial	3,60 ± 0,56	4,58 ± 1,09
QC final	4,18 ± 0,63	4,76 ± 1,87
QC min	2,27 ± 0,71	2,27 ± 0,46
QC max	6,35 ± 1,93	7,96 ± 2,82
QC moyen	4,33 ± 1,15	4,92 ± 1,48
IC initial	2,13 ± 0,62	2,68 ± 0,59
IC final	2,43 ± 0,61	2,78 ± 1,06
IC min	1,35 ± 0,5	1,34 ± 0,32
IC max	3,65 ± 0,92	4,68 ± 1,74
IC moyen	2,51 ± 0,61	2,87 ± 0,78
RVS initiales	1364 ± 207	1394 ± 182
RVS finales	1215 ± 301	1314 ± 521
RVS min	849 ± 208	827 ± 222
RVS max	2811 ± 1102	2937 ± 824
RVS moyennes	1183 ± 308	1367 ± 282

	Contrôle	Closed Loop
VES initial	59 ± 10	62 ± 23
VES final	61 ± 10	60 ± 22
VES min	36 ± 14	30 ± 6
VES max	90 ± 29	99 ± 27
VES moyen	63 ± 17	65 ± 21
VPP initiale	10 ± 8	9 ± 3
VPP finale	7 ± 3	8 ± 5
VPP min	2 ± 1	2 ± 1
VPP max	19 ± 5	23 ± 7
VPP moyenne	8 ± 2	9 ± 3

Moyenne ± écart type ; FC : fréquence cardiaque ; QC : débit cardiaque ; IC : index cardiaque ; RVS : résistances vasculaires systémiques ; VES : volume d'éjection systolique ; VPP : variation de la pression pulsée ; min : minimale ; max : maximale.

Tableau XIII : Coefficient de variation des paramètres hémodynamiques en pourcentages.

	Contrôle	Closed Loop
FC	8[7-9]	17[15-22]
PAM	12[11-14]	8[7-15]
IC	14[12-15]	20[18-24]
QC	12[11-14]	18[15-19]
VPP	34[33-35]	18[16-19]

Cov : médiane [1q-3q]

Les figures suivantes (23 à 40) montrent l'évolution au cours du temps des différents paramètres hémodynamiques de chaque patient, et de la moyenne pour chaque groupe.

Figure 23 et 24:

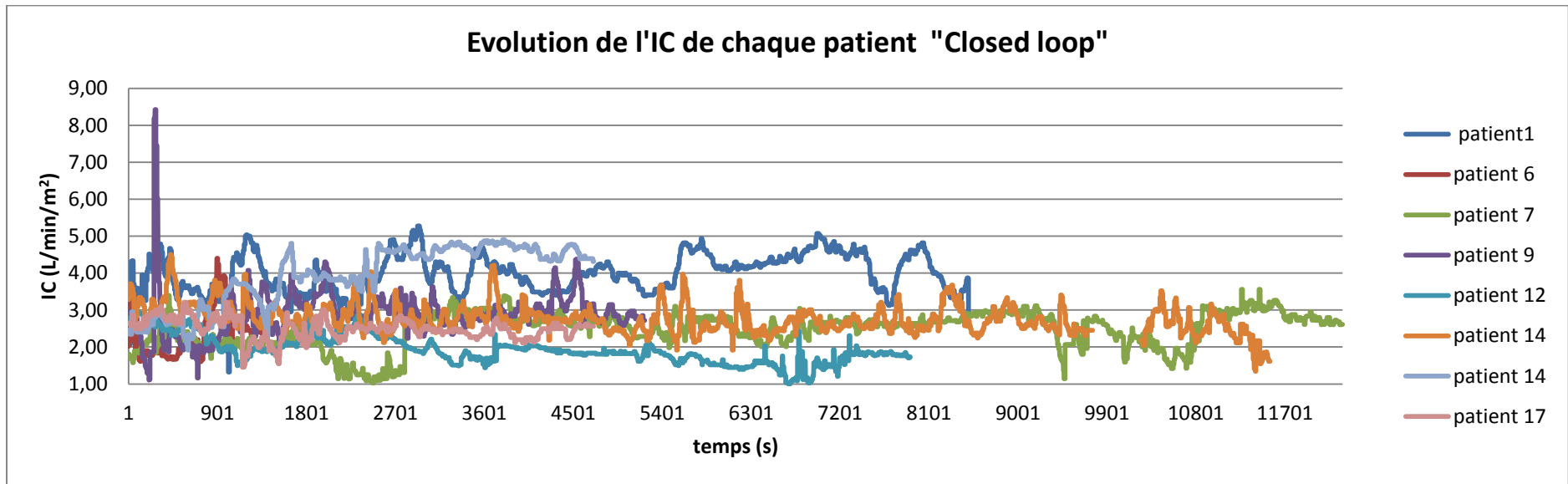
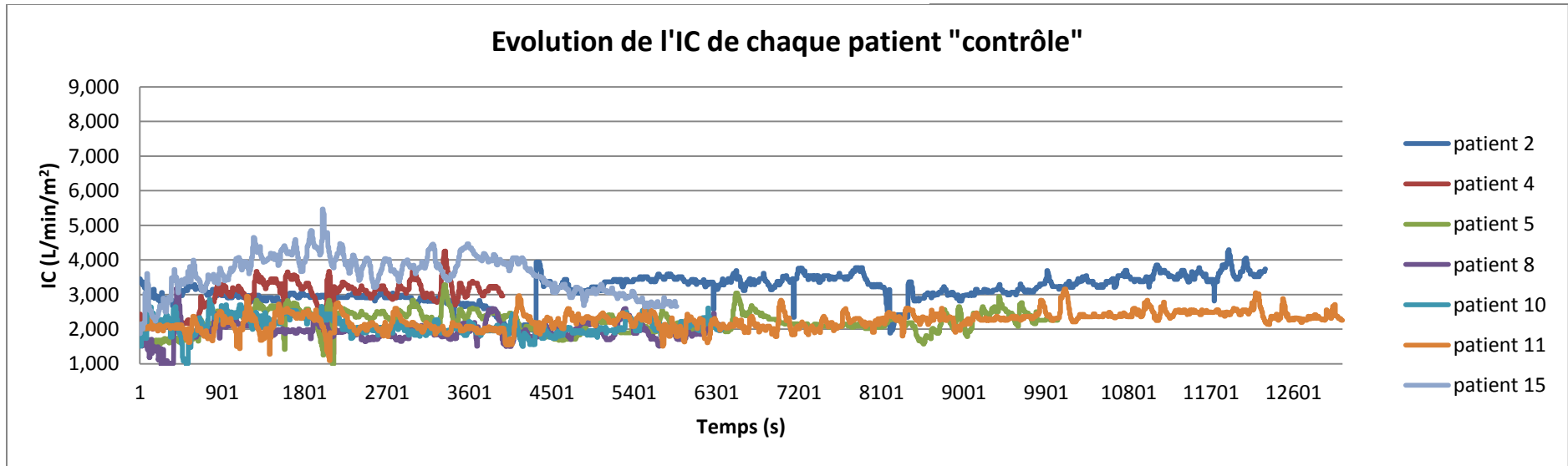


Figure 25 et 26

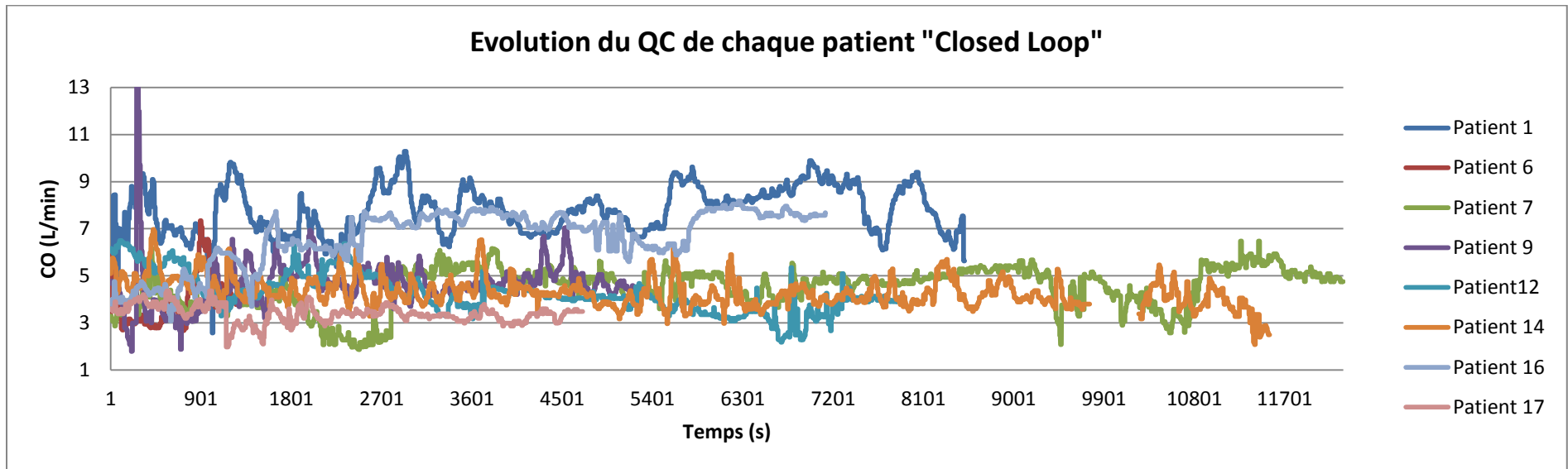
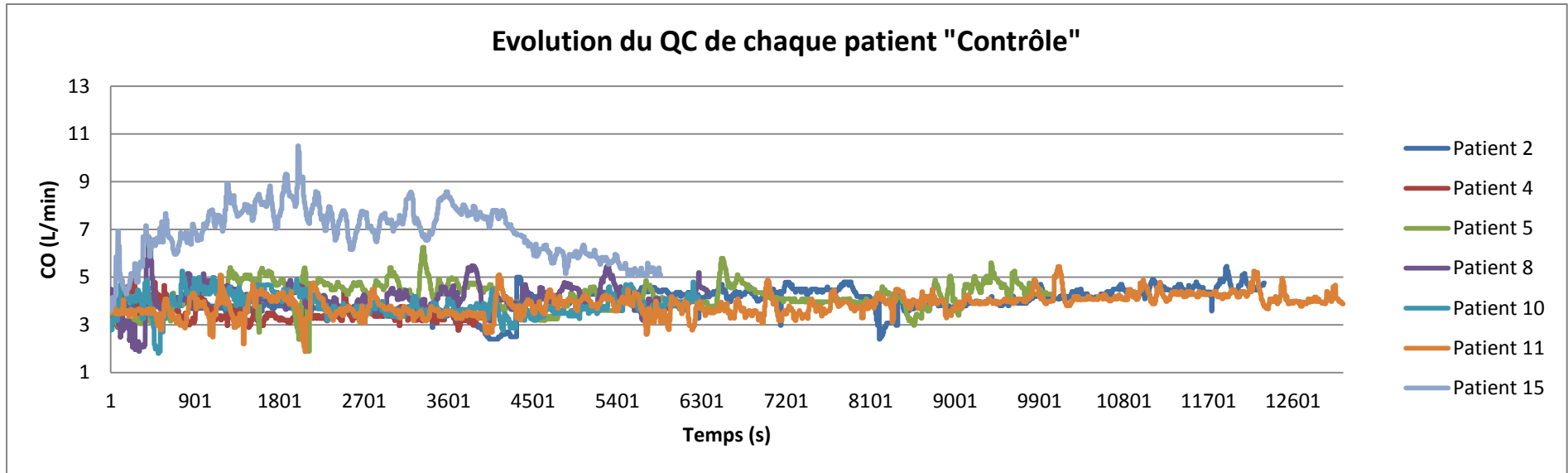


Figure 27 et 28

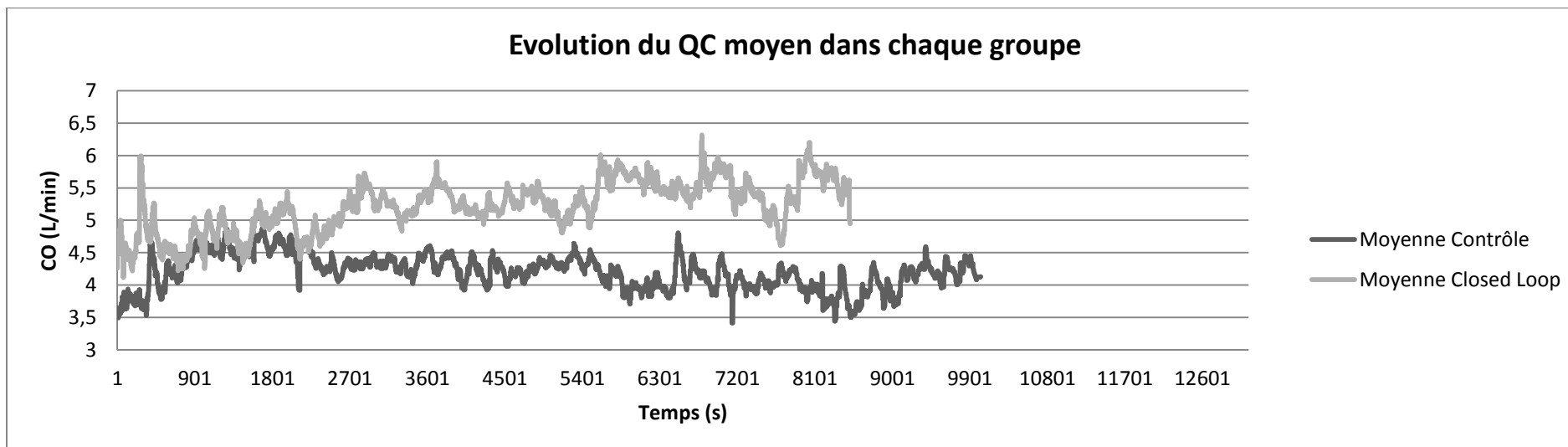
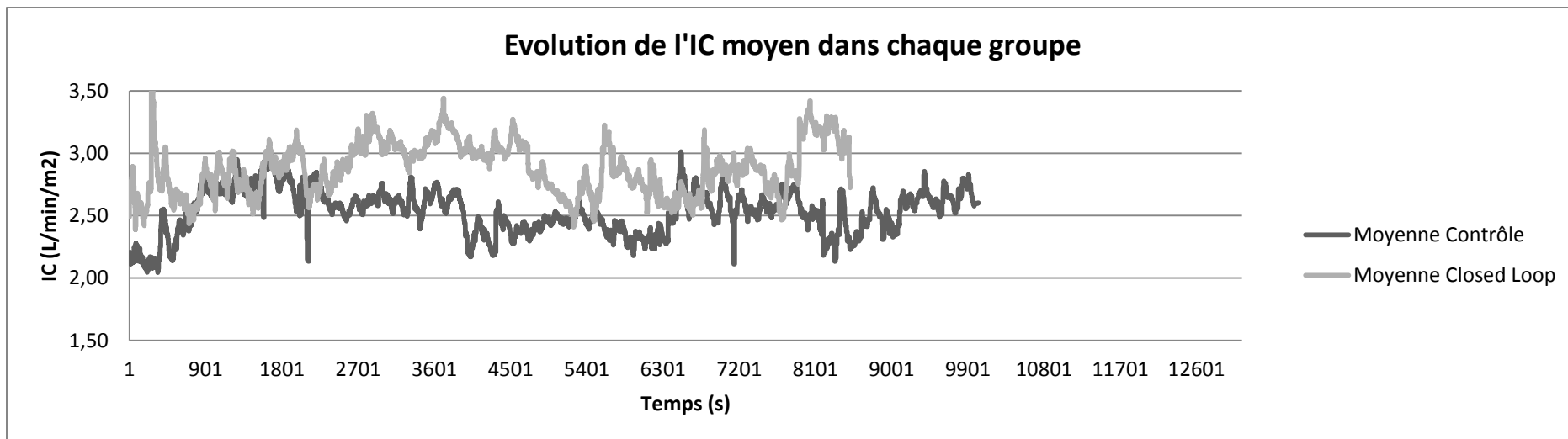


Figure 29 et 30

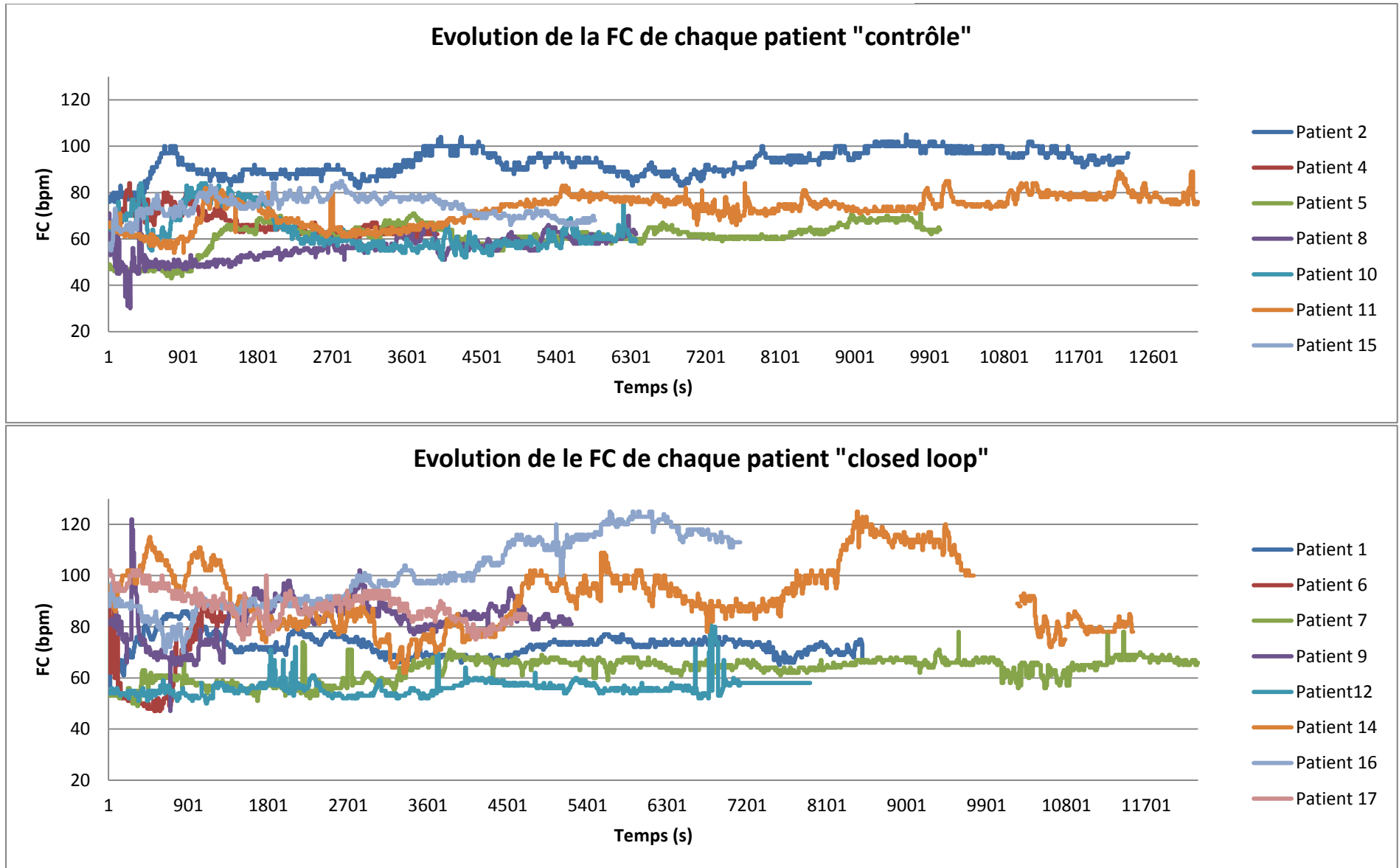


Figure 31 et 32

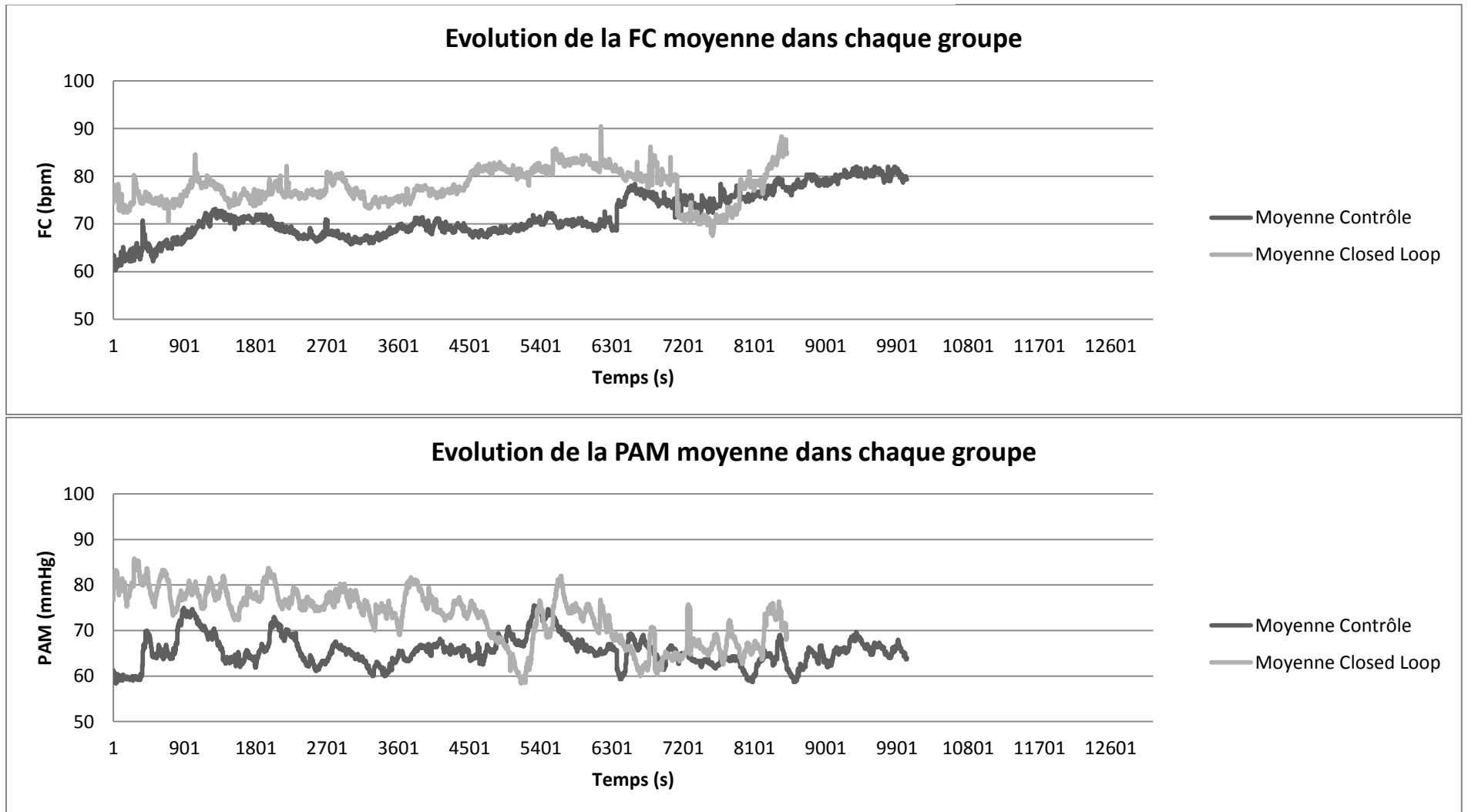


Figure 33 et 34

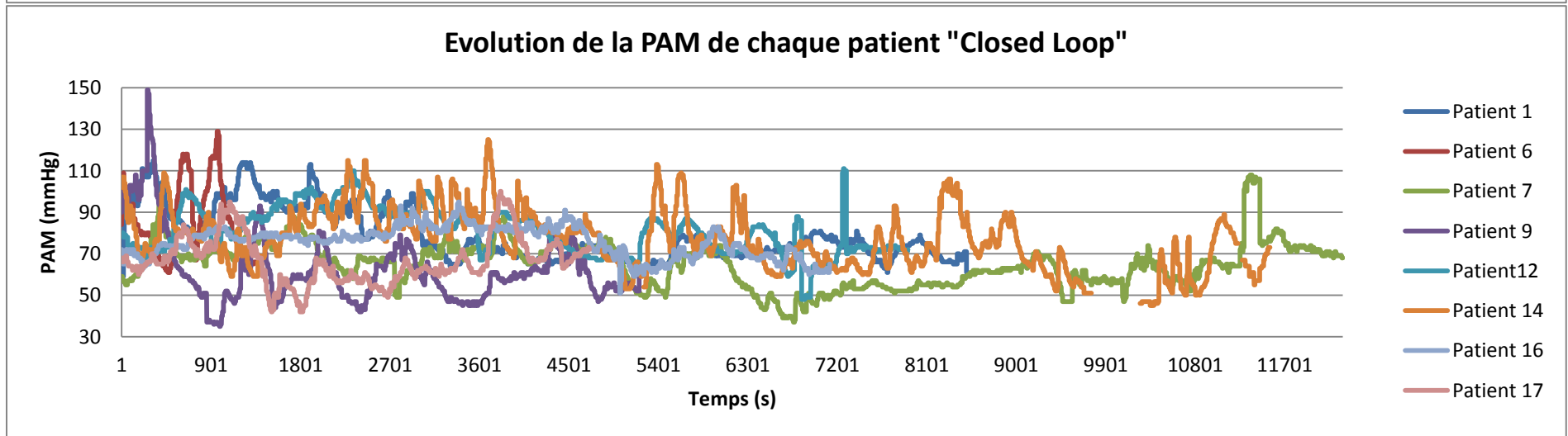
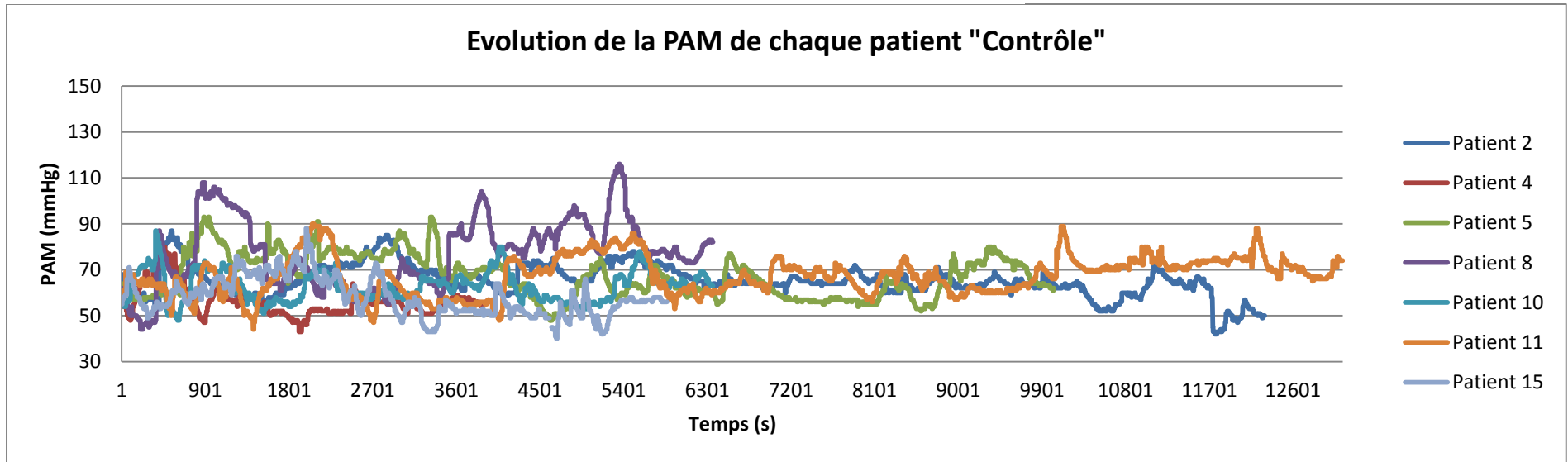


Figure 35 et 36

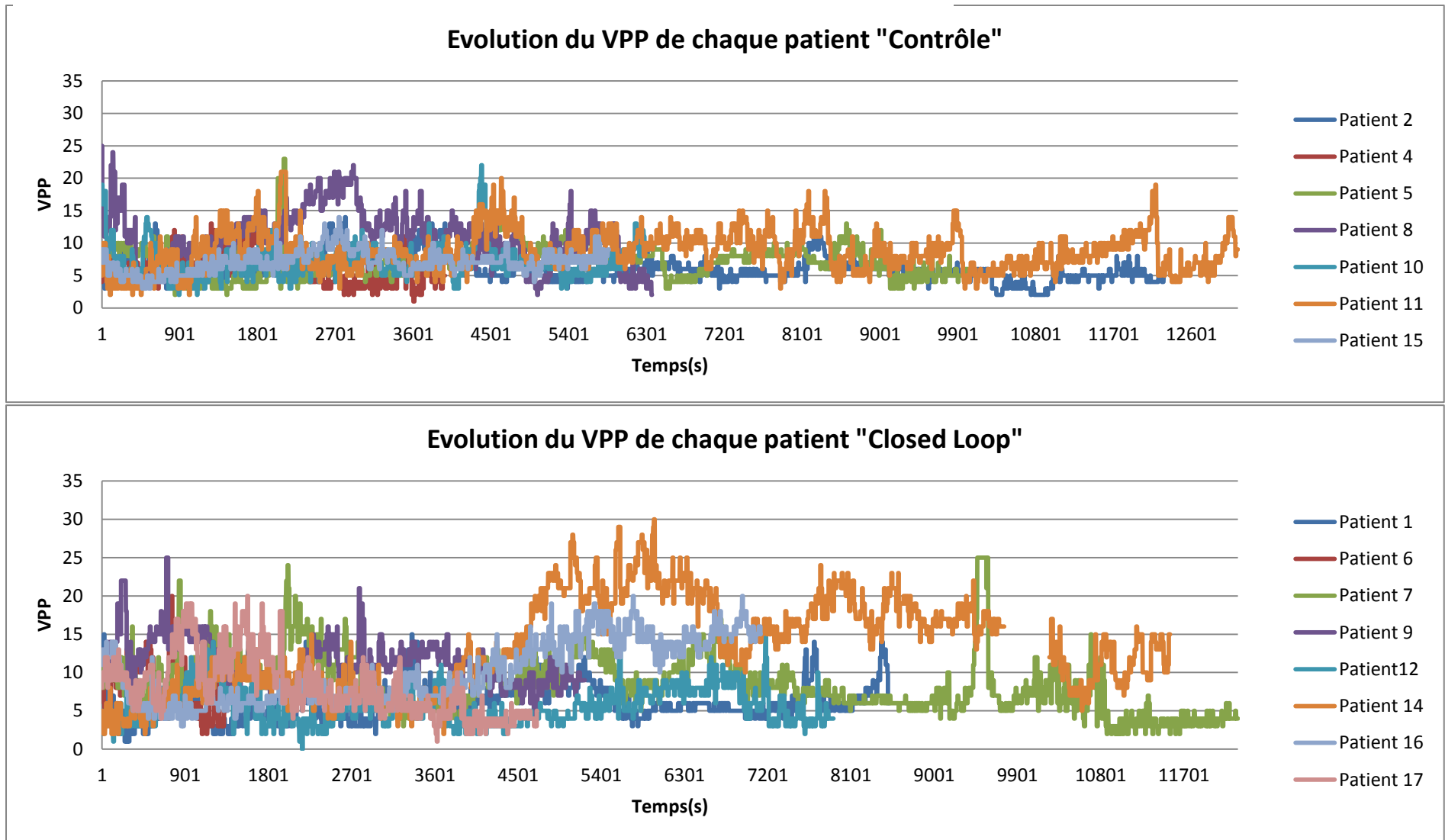


Figure 37 et 38

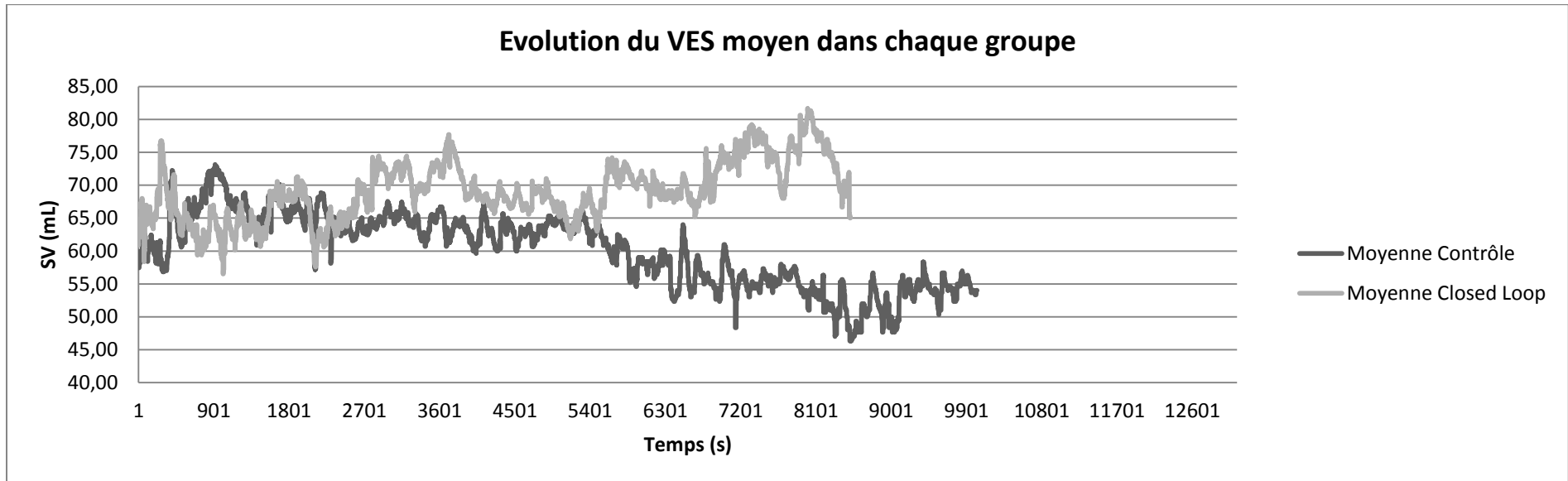
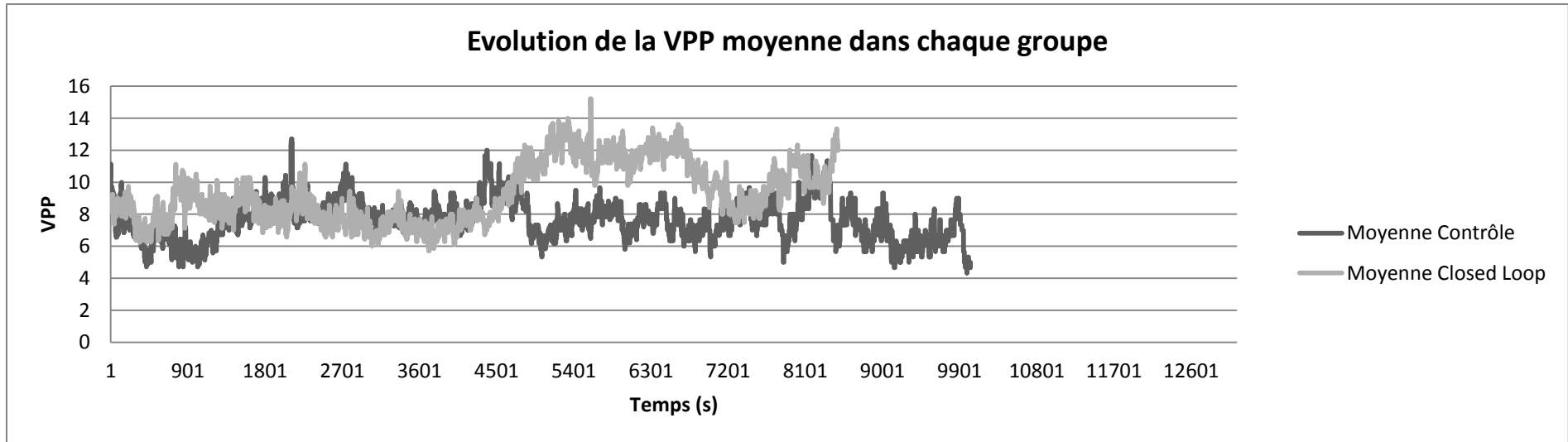
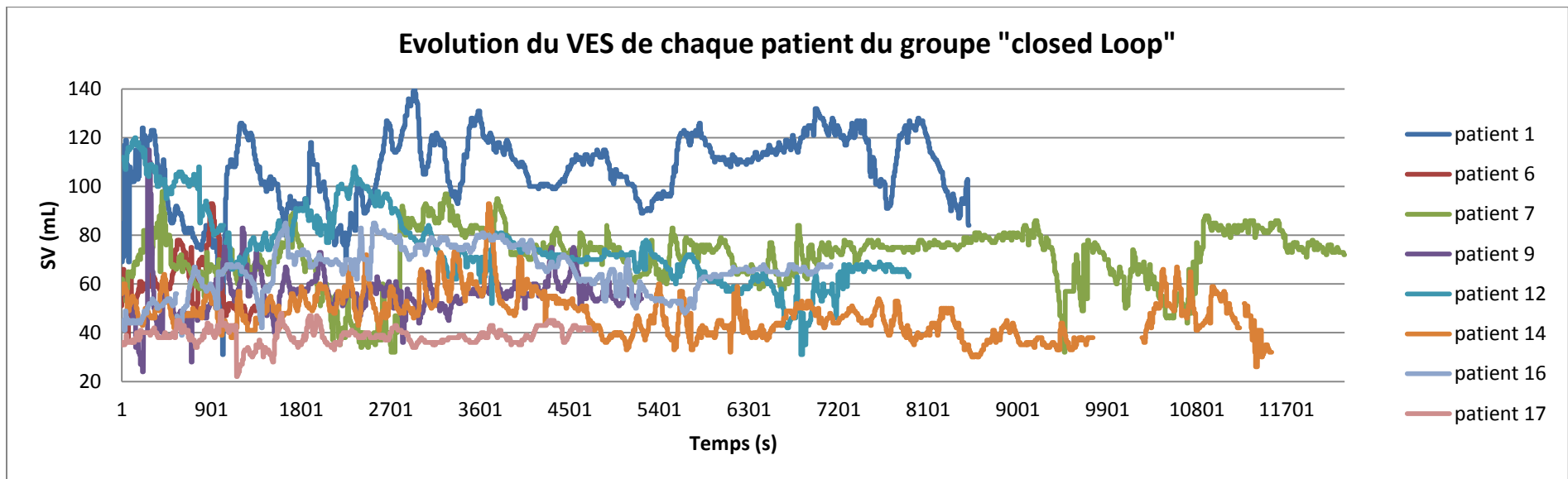
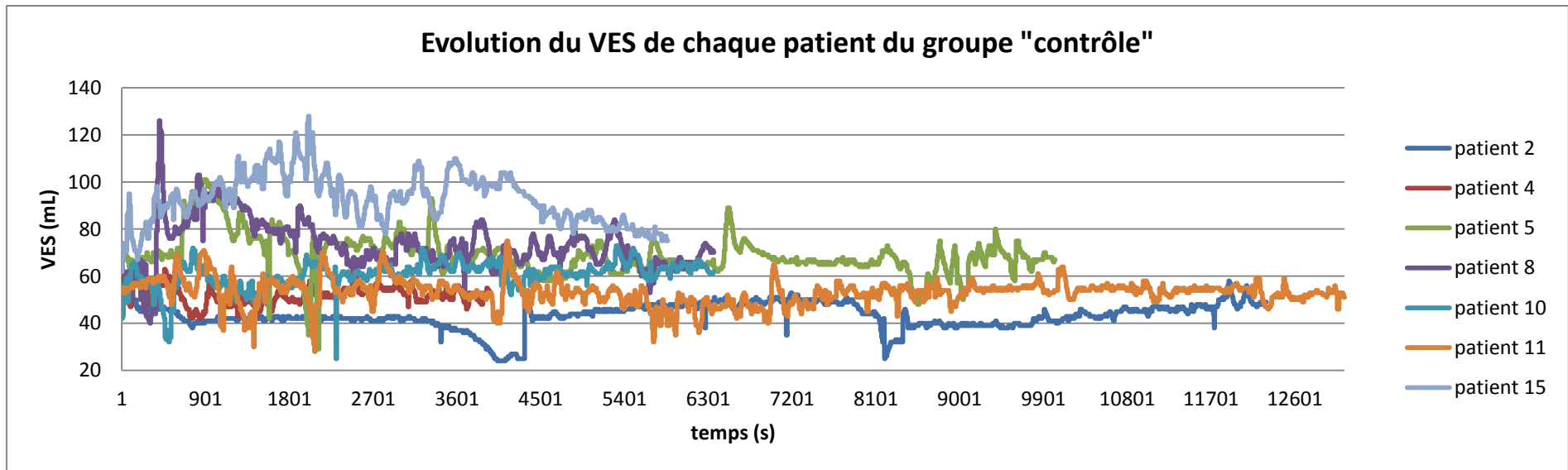


Figure 39 et 40



Caractéristiques de données du LIR :

Pour tous les patients du groupe « Closed Loop » l'objectif fixé par les anesthésistes au système LIR™ pour l'administration d'un remplissage vasculaire était une amélioration attendue de 15% du QC (Δ QC seuil). Le nombre de bolus moyen de 100 mL délivré par le LIR était de 8 ± 4 , avec un nombre minimum de 0 bolus et un maximum de 13. Le LIR™ a été stoppé complètement au cours d'une chirurgie, pour le patient 14, afin de reprendre la main sur la gestion et de réaliser un remplissage par 1000ml de Ringer Lactate® manuellement devant une hypotension et la demande chirurgicale de ne pas utiliser d'amines sur une chirurgie de lambeau pelvien. Pour le patient 12, deux bolus ont été réalisés par le MAR par inadvertance en branchant le LIR™, et pour le patient 16, deux bolus de 100 mL ont été réalisés manuellement après 20 et 30 minutes de mise en route du LIR™ devant une « hypovolémie » selon l'anesthésiste, avec toutefois un Δ PP à 5 et à 6 lors des bolus manuels. Pour le patient 17, la tubulure de la pompe est restée clampée sans que l'alarme de pression de la pompe ne soit détectée par l'anesthésiste, 400ml de bolus de Plasmion® ont donc été administrés par le LIR™, mais reçus *a posteriori* par le patient.

Tableau XIV : Données sur l'utilisation du LIR™

	Seuil de remplissage	Nombre de bolus délivrés par le LIR	Intervention du MAR	Bolus réalisé par le MAR	Arrêt du LIR
Patient 1	15%	4	-	-	-
Patient 6	15%	0	-	-	-
Patient 7	15%	13	-	-	-
Patient 9	15%	9	-	-	-
Patient 12	15%	4	Oui	2	-
Patient 14	15%	12	Oui	-	Oui
Patient 16	15%	8	Oui	2	-
Patient 17	15%	10	-	-	-

Tableau XV : Evolution des paramètres biologiques entre le préopératoire et J1.

	Contrôle	Closed Loop
Hb préop	133 ± 13	130 ± 14
Hb J1	113 ± 6	109 ± 18
Pq préop	252 ± 52	286 ± 61
Pq J1	207 ± 56	260 ± 113
Na préop	140 ± 1	138 ± 3
Na J1	140 ± 2	139 ± 2
Cl préop	107 ± 2	104 ± 2
Cl J1	110 ± 4	108 ± 2
Créat préop	69 ± 18	71 ± 20
Créat J1	74 ± 21	73 ± 30
Urée préop	6 ± 3	6 ± 2
Urée j1	5 ± 1	5 ± 2

Moyenne ± écart type ; Hb : hémoglobine ; Pq : plaquettes ; Na : natrémie ; Cl : chlorémie ; Créat : créatinémie ; Urée : urémie.

Tableau XVI : Données sur la morbidité

	Contrôle	Closed Loop
Nombre de patients	7	8
Durée hospitalisation (j)	22 ± 16	15 ± 11
Durée USC/réa (j)	1 [0-4]	0 [0-5]
Reprise du transit (j)	10 ± 12	5 ± 3
Reprise alimentaire liquide (j)	11 ± 14	5 ± 4
Reprise alimentaire solide (j)	11 ± 13	6 ± 6

Moyenne ± écart type ; médiane [1IQ-3IQ]

Concernant les complications, dans aucun des groupes il n'y eu de décès, de décompensation cardiaque, d'IDM, d'OAP, de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral, de pneumopathie, ou d'insuffisance rénale. Les complications retrouvées sont résumées par le tableau suivant, et les complications autres étaient une hémorragie digestive haute et une oxygéo-dépendance postopératoire dans le groupe «Closed Loop » et un épisode de gastroparésie dans le groupe « contrôle ».

Tableau XVII : complications postopératoire

	Contrôle	Closed loop
Fistule digestive	1	1
Transfusion postop	0	1
Choc septique	2	1
Autre	1	2

3. Discussion :

Concernant les données hémodynamiques et le remplissage

Cette analyse intermédiaire est préliminaire. En effet, nous présentons ici un collectif de patients de moins de la moitié de l'effectif calculé *a priori* pour montrer une différence statistique en faveur du meilleur QC moyen dans le groupe boucle fermée. Il s'agit donc d'une observation de notre cohorte, sans signification statistique actuelle, qui n'a pas la prétention de prédire des résultats similaires pour une autre population semblable à celle présentée. Il ne s'agit donc que d'observations, qui au mieux évoquent des tendances, et qui nécessitent la poursuite de cette étude afin d'être confirmées.

Concernant l'interprétation des résultats de cette étude, les deux groupes ne semblent pas comparables en termes de paramètres hémodynamiques initiaux avec une PAM, une FC, un QC, et un IC initiaux en moyenne plus élevés dans le groupe « Closed loop » que dans le groupe « Contrôle ». La constatation d'un QC moyen plus important dans le groupe « Closed Loop » (C: $4,33 \pm 1,15$ vs CL: $4,92 \pm 1,48$ L/min) d'une FC moyenne (C: 67 ± 7 vs CL: 80 ± 18 bpm), d'une PAM moyenne (C: 67 ± 9 vs CL: 73 ± 9 mmHg) et d'un IC moyen (C: $2,51 \pm 0,61$ vs CL: $2,87 \pm 0,78$ L/min/m²) supérieurs dans le groupe « Closed Loop » ne nous permet donc pas de conclure à une différence. Cependant, les données hémodynamiques obtenues par le LIR™ sont au minimum comparables à celles de groupe « Contrôle » optimisé manuellement par les anesthésistes guidés du Vigiléo™. Ces premiers résultats montrent donc que la gestion automatisée du remplissage vasculaire par le LIR™ en chirurgie abdominale, en dehors du centre constructeur et après un temps de formation restreint des anesthésistes, peut être à la fois réalisable et efficace, et que son utilisation ne rallonge par la durée de l'anesthésie (C: 361 ± 120 vs CL: 301 ± 114 min). L'utilisation du LIR™ ne permet pas constater d'épargne en termes de volume de remplissage (C: $8,24 \pm 2,67$ vs CL: $8,38 \pm 6,26$ ml/kg/h). Cependant elle permet l'utilisation d'une proportion plus importante de colloïdes (C: 17% vs CL: 29%).

Les études précédentes (56,76,77) montrent que le LIR™ procure une meilleure stabilité hémodynamique, nous sommes donc intéressé de savoir à l'issue de l'étude si ces résultats s'appliqueront également. En l'état de notre analyse nous constatons dans le groupe « Closed Loop » une plus grande variabilité peropératoire de la FC et de l'IC lors de l'analyse visuelle des courbes (figures 23 et 29), où les paramètres sont plus dispersés et variables dans

le temps. Ces observations sont confirmées par l'analyse des coefficients de variation qui sont plus importants dans le groupe « Closed Loop » pour la FC (C: 8[7-9] vs CL: 17[15-22]), et l'IC (C: 14[12-15] vs CL: 20[18-24]) mais moindre pour la PAM (C: 12[11-14] vs CL: 8[7-15]). Cependant, les modèles précédemment étudiés étaient des modèles hémorragiques (simulation, expérimentation animales) où le retard de remplissage est rapidement visualisé, il se peut donc que cette différence soit due à l'absence d'épisode hypovolémique brutal au cours de notre étude. Concernant le ΔPP , le coefficient de variation est plus faible dans le groupe « Closed Loop » (C: 34[33-35] vs CL: 18[16-19]), avec un ΔPP moyen semblable dans les deux groupes (C: 8 ± 2 vs CL: 9 ± 3), ce qui évoque des variations moins importantes de l'état de précharge dépendance lors de la gestion du remplissage vasculaire par le LIR™.

Concernant le LIR et sa gestion

Concernant le LIR™ et la gestion de ses objectifs, on observe que pour tous les patients les anesthésistes ont utilisé un objectif de remplissage avec un ΔQC seuil à 15% car c'est le seuil défini par de nombreuses études pour définir l'état de précharge dépendance (8), et que cela évite la maximisation inutile du QC ; mais l'on peut se demander si l'adaptabilité aux comorbidités du patient a bien été respectée. Il s'agit possiblement de l'absence de patient nécessitant une adaptation de l'objectif (insuffisance rénale ou cardiaque) ou d'un effet dû à la découverte du LIR™. On peut penser qu'une fois l'appréhension de la découverte dépassée, les anesthésistes manipuleront les objectifs de remplissage du LIR™ avec plus de facilité.

Concernant son utilisation, on constate 3 interventions manuelles : la réalisation de bolus de Plasmion® sur le LIR chez deux patients (2 bolus chez le patient 12 par erreur d'utilisation de la machine et 2 bolus manuels sur les 8 réalisés chez le patient 16, devant une hypovolémie peropératoire), ainsi qu'un arrêt définitif afin de reprendre la gestion en manuelle et de réaliser un remplissage d'1L de Ringer Lactate® devant la demande chirurgicale d'une hypervolémie et du non recours aux amines, chez un patient hypotendu, pour une chirurgie avec un lambeau afin de vasculariser « au mieux » le lambeau. Cependant, après avis pris auprès des anesthésistes, ils sont généralement en accord avec la stratégie de remplissage du LIR™. Concernant l'erreur d'administration, il s'agit certainement d'un effet dû à la découverte du matériel, mais concernant les 2 bolus manuels du patient 16 justifiés par une hypovolémie selon l'anesthésiste alors que le ΔPP était de 6 et 5 %, il s'agit alors d'une

divergence d'avis entre la machine et l'Homme. Cela met en évidence que l'anesthésiste possède une vision bien plus globale de la situation, avec la notion d'un saignement actif ou d'un clampage vasculaire imminent, qui lui permet d'anticiper l'hypovolémie contrairement à la machine qui ne détecte la précharge dépendance qu'une fois installée.

On note toutefois pour le patient 17 un souci technique de clampage de la tubulure, détecté tardivement (malgré l'existence d'une alarme d'occlusion sur la pompe), avec 400ml de Plasmion® administré *a posteriori* par la pompe. Le LIR™ aurait donc réalisé uniquement 6 bolus et non 10. Cela nous incite encore à rappeler l'importance de la supervision d'un anesthésiste pour toutes procédures. Pour ce patient on note aussi un remplissage manuel important par des cristalloïdes (17ml/kg/h) en plus du débit basal à 3ml/kg/h. Le protocole proposé n'a donc pas été respecté, mais il ne s'agit pas d'un protocole strict, en cas de désaccord avec le LIR™ l'anesthésiste peut intervenir à tout moment sans restriction. A l'analyse du cas du patient 17, on note sur les deux premiers tiers d'intervention une hypotension initiale, un faible IC et un faible VES, autour de 40ml, stable, qui n'augmentera que peu au cours de l'intervention malgré ce remplissage important du LIR™ et de l'anesthésiste, avec un patient en état de précharge dépendance. On peut conclure que la gestion de la volémie par le LIR™ était légitime sur les deux premiers tiers. Cependant sur le dernier tiers d'intervention, ce patient n'était plus en état de précharge dépendance ($\Delta PP < 9\%$), avec un IC bas (entre 2.12 et 3.10 ml/min/m²), et une bonne PAM mais le remplissage par cristalloïdes de l'anesthésiste a été poursuivi, et l'on pourrait discuter effectivement la gestion de l'optimisation hémodynamique dans ce cas précis. L'analyse de ce cas montre la difficulté à faire appliquer un protocole d'optimisation, même manuel au sein d'un centre universitaire. Cette constatation pourrait inciter à la mise en place d'un protocole écrit ainsi qu'à une évaluation des pratiques professionnelles afin d'optimiser les conduites (81).

Nous pouvons nous poser la question d'exclure ce patient de l'étude devant une gestion de l'optimisation du remplissage réalisée par l'anesthésiste et non par le LIR™. Dans ce cas en réalisant une sous analyse, il existe dans le groupe « Closed Loop » une épargne en termes de volume de remplissage de cristalloïdes (C: 6,81±2,5 vs CL: 4,35±2 ml/kg/h) et en termes de volume total de remplissage (C: 8,24±2,67 vs CL: 6,33 ±2,54 ml/kg/h), ainsi qu'un bilan entrées-sorties moins positif (C: 5,01±2,75 vs CL: 3,26±2,77ml/kg/h), et donc une stratégie de remplissage effectivement plus restrictive dans le groupe « Closed Loop ». Cette stratégie du LIR™, si elle se confirmait, pourrait être bénéfique pour le patient. En effet, une

stratégie liquidienne restrictive a montré sa capacité à diminuer la morbidité et la durée de séjour en chirurgie digestive (82). Cette stratégie reste débattue (65,67) et il paraît raisonnable que l'équipe anesthésique adapte de façon contextuelle et multiparamétrique la meilleure stratégie pour un patient individualisé. Ceci souligne une fois de plus l'importance de la décision médicale d'adapter la stratégie liquidienne périopératoire pour chaque patient et en temps réel. L'automatisation avec l'aide d'un système tel que le LIR™ pourrait permettre d'appliquer avec fiabilité les objectifs décidés en temps réel par l'équipe médicale.

Le LIR™ calcul *a priori* le bénéfice escompté pour le patient (Δ QC), et ne réalise le remplissage qu'après « certitude » d'un bénéfice en termes de QC pour le patient, cela évite le surremplissage par des bolus test répétitifs et permet de poursuivre une stratégie plus restrictive en limitant la maximisation inutile du QC. Car une notion importante est la différence entre l'optimisation et la maximisation du QC dans la notion d'optimisation hémodynamique. En effet, le but recherché est l'adéquation entre la demande métabolique et le QC. Le fait de choisir un seuil à 15% d'augmentation du QC après un remplissage comme définition de la précharge dépendance, et donc comme seuil pour les protocoles d'optimisation hémodynamique, permet de ne pas être dans un but de maximalisation inutile du QC (77). Un des risques de la maximalisation du QC est celui d'une surcharge hydrique secondaire à une expansion volémique plus importante pour un bénéfice moindre. Le fait que le LIR™ soit capable de suivre un protocole de remplissage plus restrictif permet probablement de tendre plus vers l'optimisation que vers la maximisation du QC, mais d'autres études seront nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

La stratégie plus restrictive réalisée par le LIR™ pourrait expliquer la constatation de coefficients de variation de la FC et de l'IC plus importants dans le groupe « Closed Loop ». Le LIR™ pourrait permettre un respect de la variabilité inter patient plus grande en évitant de se baser sur un objectif chiffré fixe d'IC, de PAM ou de FC comme le pratiquent les anesthésistes depuis des décennies. En effet, les anesthésistes conduisent leurs protocoles d'optimisation avec des bornes chiffrées, dont les objectifs peuvent changer en fonction des nouvelles recommandations ou publications (1), et ont souvent du mal à adapter leurs pratiques (81). Ainsi, il y a moins de 10 ans, l'optimisation du remplissage vasculaire était basé sur des valeurs absolues de PVC, de PAM, de SvO₂ et d'IC (83). Actuellement, la SFAR recommande d'optimiser le remplissage non pas sur la valeur absolue du VES, mais bien sur ses variations (1). Or il est souvent difficile de remettre en cause sa conduite thérapeutique et de changer ses pratiques. Le LIR™ a l'avantage de ne pas subir de réticences psychologiques

à la remise en question et d'être constant dans ses pratiques, en effectuant une tâche simple avec des objectifs clairs en accords avec les dernières recommandations. De plus, le LIR™ est capable d'utiliser un algorithme multimodal et réévalue en continu ses calculs d'estimation du Δ QC escompté. Il fait ainsi probablement varier plus aisément son seuil de remplissage que l'anesthésiste et pourrait laisser possiblement plus s'exprimer les différences physiologiques entre chaque patient grâce à la partie adaptative de son algorithme qui limiterait le nombre de bolus test dans la zone grise.

Concernant les complications

En ce qui concerne la morbidité, ces résultats préliminaires ne montrent pas d'augmentation des complications postopératoires avec l'utilisation du LIR™, ce qui nous laisse présager de sa sécurité d'utilisation. En effet, dans le groupe « Contrôle » la durée d'hospitalisation est de 22 ± 16 jours vs 15 ± 11 jours dans le groupe « Closed Loop » (2 patients avec des complications multiples dans chaque groupe). Respectivement, dans les groupes « Contrôle » et « Closed Loop » on note une durée de reprise du transit à 10 ± 12 jours vs 5 ± 3 jours, une durée de reprise d'une alimentation solide à 11 ± 14 vs 5 ± 4 jours et celle d'une alimentation liquide à 11 ± 13 vs 6 ± 6 jours. Mais cette différence actuelle peut être simplement due à la plus grande proportion de patient ASA 3 dans le groupe « Contrôle » (43% vs 12,5%). La tentation est grande d'espérer une différence de morbidité entre les deux groupes à la fin des inclusions, cependant, cette étude n'a pas été conçue dans ce but, et seule une étude randomisée de plus grande envergure permettrait de conclure à un avantage. Il est fort probable qu'une telle différence ne puisse pas être mise en évidence en comparant le LIR™ à une équipe experte. Cependant, il se pourrait que dans les structures moins habituées à l'exercice de l'optimisation du remplissage vasculaire, ou celles dont les pratiques professionnelles ne sont ni évaluées, ni remises en questions pour être optimisées, le LIR™ puisse apporter une aide supplémentaire au respect des recommandations d'optimisation hémodynamique. En effet Cannesson et col (4) ont montré que 66% des opérés ne bénéficiaient pas de protocoles d'optimisation alors qu'ils le devraient.

Les limites de l'étude

Cette thèse a bien évidemment des limites, la principale est qu'il s'agit uniquement de résultats partiels dont on ne peut tirer de conclusions, mis à part sur la faisabilité d'un

remplissage automatisé en boucle fermée, sur l'exportabilité du LIR™ en dehors de sa structure conceptrice et sur sa facilité d'utilisation. La deuxième limite est que les 2 groupes ne semblent pas comparables en termes de paramètres hémodynamiques initiaux, ce qui ne permet pas tirer de conclusions, mais juste de visualiser des tendances. On peut espérer que la poursuite de l'étude permettra de rendre les deux groupes comparables et de conclure sur le critère de jugement principal.

En ce qui concerne le protocole de l'étude « Closed Loop », toujours en cours au CHLS, la limite principale est son caractère monocentrique, mais d'autres limites sont déjà existantes. Premièrement, les limites du LIR™ sont dépendantes des limites du monitoring hémodynamique auquel il est relié. On peut se poser la question de la pertinence du choix d'un monitoring par Vigiléo-EV1000™, qui n'est pas le plus validé par la communauté scientifique en ce qui concerne la valeur du débit cardiaque (29), plutôt qu'un monitoring par le LiDCO™ ou le PiCCO™, dont la mesure du QC est mieux corrélée à la SG. Cependant son utilisation diminue statistiquement la morbidité au cours des protocoles d'optimisation hémodynamique basé sur le ΔVP et le SSV (52), et le but du LIR™ est d'être facilement exportable dans les structures réalisant ces chirurgies à risques, afin d'augmenter l'application des protocoles d'optimisation hémodynamique. Le LIR™ se doit donc d'être testé avec les monitorages hémodynamiques les plus fréquemment employés au sein de nos blocs opératoires. Cependant le but intrinsèque du LIR™ est de relier les données hémodynamiques transmises à une action thérapeutique immédiatement en accord avec les objectifs fixés par l'équipe médicale. Le LIR™ ne prends donc pas en considération les biais liés au monitoring. Le LIR™ doit donc être testé avec tous les outils de monitorages hémodynamiques mini invasifs, et l'on ne peut extrapoler nos résultats à ceux qui seraient obtenu avec d'autres monitorages hémodynamiques. Deuxièmement, le protocole de remplissage n'est pas complètement strict : les anesthésistes n'ont pas interdiction de remplir en parallèle du LIR™, mais on leur demande de ne pas le faire sans argument. Or 2 patients inclus dans le groupe « Closed Loop » ont été remplis manuellement avec des cristaalloïdes, et notamment un avec un volume important de 17ml/kg/h pour lequel le protocole est loin d'être suivi. Nous pouvons donc probablement nous poser la question du besoin d'une sous analyse après son exclusion. Cependant il est important de ne pas méconnaître ce cas afin de reconnaître la réalité des interactions entre l'équipe médicale et le système automatisé et de les considérer comme éventualités avant de tirer les conclusions sur l'utilisation même du LIR™, sa sécurité

et ses limites. La troisième limite de ce protocole d'étude est l'absence de recueil du moment exact de l'administration des bolus dans le groupe « contrôle ». On ne pourra donc pas visualiser s'il existe une différence de timing du remplissage entre les deux groupes, contrairement aux premières études réalisées sur le LIR™. En effet, ces études montrent une optimisation hémodynamique plus précoce avec le LIR™ qu'avec un remplissage manuel par l'anesthésiste (77). Or certains auteurs ont démontré qu'une optimisation hémodynamique plus précoce diminue la morbidité en chirurgie digestive, pour un volume constant (73) et diminue la mortalité au cours des chocs septiques (99). Car ce timing précoce évite l'hypoperfusion périphérique occulte périopératoire et la dette tissulaire en oxygène, source d'ischémie digestive et d'inflammation systémique (84) qui s'installe avant même que les paramètres hémodynamiques habituels ne décroissent.

Les limites et perspectives du LIR

Il est attrayant de penser compte tenu des résultats des précédentes études (notamment la 76), que le LIR™ est plus constant dans son management que l'être humain, car il ne souffre pas de la variation interpersonnelle des pratiques. En effet il ne subit ni la fatigue, ni la distraction, ni le stress. Cependant, même si le LIR™ semble à présent capable de réaliser un protocole d'optimisation du remplissage vasculaire, de nombreuses limitations concernant son utilisation sont présentes : comment réagit-il lorsque les indices de précharge dépendance ne sont plus valables (passage en ACFA au cours de l'intervention, efforts inspiratoires), ou si le QC change brusquement, notamment en cas d'IDM peropératoire, d'embolie (gazeuse, cruorique, ou amniotique) ou de clampage vasculaire ? Il est évident qu'un appareil tel que celui-ci n'est pas fait pour se substituer à l'anesthésiste qui possède une vision anticipatrice que la machine ne peut avoir. Le LIR™ doit permettre à l'anesthésiste de se libérer de la tâche manuelle du remplissage, pour le laisser se concentrer sur une réévaluation régulière de sa stratégie d'optimisation hémodynamique en vérifiant l'aboutissement des objectifs en termes de perfusion tissulaire.

De plus d'autres améliorations sont possibles pour le LIR™ : par exemple il ne choisit que les quantités à perfuser et non le type de soluté à perfuser. Or le LIR™ peut être utilisé avec plusieurs type de fluides (CGR, cristalloïdes, colloïdes, etc.), une prochaine étape dans le développement du LIR™ pourrait consister en l'incorporation d'un détecteur d'anémie de

type Massimo™, ou d'un système d'alarme prévenant après un volume de remplissage prédéfini (en mL/kg) afin d'alerter l'anesthésiste sur le besoin transfusionnel et l'inciter à remplacer le soluté de remplissage par des CGR. Il pourrait être aussi utile de proposer un système d'alarme avertissant l'anesthésiste que l'IC est insuffisant et que le patient est en état de précharge indépendance depuis une durée prédéfinie, afin de l'inciter à revoir sa stratégie (diagnostique et thérapeutique), car même si cela semble évident la décision n'est pas toujours prise, comme nous avons pu le voir avec l'analyse du patient 17.

Une fois la sécurité du LIR établie ainsi que sa capacité à réaliser une optimisation du remplissage vasculaire, d'autres perspectives de recherche s'ouvrent :

Actuellement le LIR™ a été testé sur l'être humain avec des indices de précharge dépendance, il faut désormais tester son efficacité sans les indices de précharge dépendance lorsque l'algorithme ne se base que sur les variations du VES, car actuellement près de 60% des patients présentent une limitation peropératoire à l'utilisation des indices dynamiques(4).

Il faudra évidemment réaliser une étude à plus grande échelle, multicentrique, randomisée pour objectiver ou non l'impact du LIR™ sur la morbidité.

Un certain nombre d'études (43,55) montrent une amélioration de la morbidité en appliquant un protocole d'optimisation hémodynamique en peropératoire mais aussi durant les premières heures postopératoires. Il va de soi que si le LIR™ est au moins aussi efficace que l'anesthésiste, il mérite d'être testé sur une durée plus longue. Le LIR™ pourrait donc être utilisé au-delà du bloc opératoire en accompagnant le patient sous la prescription médicale de l'anesthésiste en SSPI et en USC. Ceci embrasserait les objectifs actuels d'optimisation hémodynamique périopératoire avec une réflexion anticipée sur la trajectoire du patient au cœur de nos systèmes hospitaliers. Le LIR™ pourrait aussi trouver sa place au sein des services de réanimation où le temps imparti à chaque patient et à l'optimisation hémodynamique est plus restreint qu'en anesthésie, car c'est certainement chez ces patients de réanimations qui nécessitent une optimisation continue qu'un outil permettant l'obtention d'un QC stable et optimal pourrait impacter la morbimortalité. Dans notre étude le LIR™ réalise des bolus de 100ml dans un but d'optimisation hémodynamique peropératoire, mais il est intéressant de penser qu'il pourrait être utilisable pour la réanimation des états de choc notamment hémorragiques en phase aiguë avec un volume de bolus plus important (500ml) comme au cours des études de simulation et animales (56,77), ce qui pourrait permettre au clinicien de se concentrer sur d'autres objectifs tels que le diagnostic et l'équipement du

patient. L'automatisation du remplissage vasculaire en est à ses prémices, mais les domaines d'applications dans lesquels il pourrait être utile sont vastes, et ne l'on attend une validation au sein des protocoles d'optimisation hémodynamique peropératoire avant d'étendre le champ de recherche clinique.

4. Conclusion :

Nous avons testé le premier système d'automatisation du remplissage vasculaire en boucle fermée (le LIR™) basé sur l'analyse multiparamétrique d'indices hémodynamiques. Notre étude randomisée monocentrique chez les patients de moyens et hauts risques au cours de chirurgies digestives majeures montre que la gestion automatisée du remplissage vasculaire par le LIR™, peut être à la fois réalisable et efficace même exportée loin du centre constructeur académique californien après un temps de formation restreint des anesthésistes. Les paramètres hémodynamiques obtenus semblent au minimum comparables à ceux engendrés par une gestion manuelle du remplissage vasculaire (groupe contrôle) guidée par le Vigiléo-EV1000™. Nous escomptons que ces tendances soient confirmées au terme des inclusions de tous les patients programmés pour l'étude. Que ce système soit associé à une supériorité du débit cardiaque moyen est une hypothèse qui pourra probablement être étayée à l'issue de cette étude. L'objectif premier d'une technologie telle que celle-ci est d'assister l'équipe anesthésique dans sa tâche d'optimisation hémodynamique par le remplissage vasculaire peropératoire. L'anesthésiste avec une vision globale anticipatrice fixera les objectifs hémodynamiques que la machine s'astreindra à obtenir pour lui. Ce système ne remplacera pas l'anesthésiste au bloc opératoire mais pourrait lui libérer du temps précieux pour une réévaluation régulière de sa stratégie d'optimisation hémodynamique selon les objectifs fixés en termes de perfusion tissulaire. L'automatisation du remplissage vasculaire permettrait, au mieux, de susciter un questionnement et un intérêt pour la protocolisation des stratégies périopératoires dans un but d'évaluation puis d'optimisation des pratiques professionnelles.

Le Président de la thèse,

Pr V. Piriou



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le - 8 OCT. 2014

VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est

Professeur Jérôme ~~E. THIENNE~~



VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



Bibliographie

- 1/ Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013 ; 32 (10) : e151-158.
- 2/ NICE draft guidance on cardiac output monitoring device published for consultation. 2011 May 4th, 2011; Available from: <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/DraftGuidanceOnCardiacOutputMonitoringDevice.jsp>.
- 3/ European Society of Anaesthesiology - Perioperative Goal-Directed Therapy Protocol Summary. 2013 February 13th, 2014; Available from: http://html.esahq.org/patientsafetykit/resources/downloads/05_Checklists/Various_Checklists/Perioperative_Goal_Directed_Therapy_Protocols.pdf.
- 4 / Cannesson M, Peste G, Ricks C, Hoefft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Critical Care* 2011 ; 15 : R197.
- 5/Rinehart J, Liu N, Alexander B, Cannesson M. Closed-Loop Systems in Anesthesia : Is There a Potential for Closed-Loop Fluid Management and Hemodynamic Optimization? *Anesthesia Analgesia* 2012 ; 114 (1) : 130-143.
- 6/ Renard E, Place J, Cantwell M, Chevassus H, Palerm CC. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 121-127.
- 7/ Hoskins SL, Elgjo GI, Lu J, Ying H, Grady JJ, Herndon DN et al. Closed-loop resuscitation of burn shock. *J BurnCare Res* 2006 ; 27 : 377-385.
- 8/Candela D, Muller L, De La Coussaye J-E, Lefrant J-Y. Évaluation de la volémie. Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007 ; Les Essentiels Elsevier Masson SAS : 497-520.
- 9/ Teboul J.L. Recommandations d'experts de la SRLF. Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire. *Réanimation* 2004 ; 13 : 255-263.
- 10/ Hofer CK, Stenn A, Weibel L, Zollinger A. Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care* 2008 ; 12 : R82.
- 11/ Rex S, Brose S, Metzelder S, Huneke R, Schalte G, Autschbach R, et al. Prediction of fluid responsiveness in patients during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2004 ; 93 : 782-788.
- 12/ Reuter DA, Felbinger TW, Kilger E, Schmidt C, Lamm P, Goetz AE. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by online monitoring of left-ventricular stroke volume variations. Comparison with aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002 ; 88 : 124-126.
- 13/ Reuter DA, Felbinger TW, Schmidt C, Kilger E, Goedje O, Lamm P, et al. Stroke volume variations for assessment of cardiac responsiveness to volume loading in mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2002 ; 28 : 392-398.
- 14/ Reuter DA, Goepfert MS, Goresch T, Schmoeckel M, Kilger E, Goetz AE. Assessing fluid responsiveness during open chest conditions. *Br J Anaesth* 2005 ; 94 : 318-323.
- 15/ Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2004 ; 21 : 132-138.
- 16/ Hofer CK, Muller SM, Furrer L, Klaghofer R, Genoni M, Zollinger A. Stroke volume and pulse pressure variation for prediction of fluid responsiveness in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2005 ; 128 : 848-854.
- 17/ Perner A, Faber T. Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006 ; 50 : 1068-1073.
- 18/ Cannesson M, Desebbe O, Piriou V, Lehot J-J. Monitoring continu et automatisé de la précharge dépendance en anesthésie et en réanimation : intérêts et limites. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010 ; 29 : 452-463.
- 19/Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, et al. Respiratory Variations in Pulse Oximetry Plethysmographic Waveform Amplitude to Predict Fluid Responsiveness in the Operating Room. *Anesthesiology* 2007 ; 106 : 1105-1111.


- 20/Natalini G, Rosano A, Taranto M, et al. Arterial versus plethysmographic dynamic indices to test responsiveness for testing fluid administration in hypotensive patients: a clinical trial. *Anesth Analg* 2006 ; 103 : 1478-1484.
- 21/Feissel M, Michard F, Mangin I, et al. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001 ; 119 : 867-873.
- 22/ Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 419-428.
- 23/ Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K. Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients : a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 2005 ; 33: 2757-2762.
- 24/ de Waal EE, Rex S, Kruitwagen CL, Kalkman CJ, Buhre WF. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit Care Med* 2009 ; 37: 510-515.
- 25/ Høiseeth LØ, Hoff IE, Myre K, Landsverk SA, Kirkebøen KA. Dynamic variables of fluid responsiveness during pneumoperitoneum and laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 ; 56 (6) : 777-786.
- 26/ Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 (1) : 163-171.
- 27/ Shelley KH, Murray WB, Chang D. Arterial-pulse oximetry loops : a new method of monitoring vascular tone. *J Clin Monit* 1997 ; 13 : 223-228.
- 28/ Cannesson M. Arterial pressure variation and goal-directed fluid therapy. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 ; 24 (3) : 487-497.
- 29/Ouattara A, Breant V, Benomar B. Monitoring peropératoire du débit cardiaque. Les essentiels. 50ème Congrès national d'Anesthésie réanimation. Editions Elsevier 2008 ; les essentiels : 295-307.
- 30/ Mayer J, Boldt J, Mengistu A, Röhm K, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial *Crit Care* 2010 ; 14 (1) : R18.
- 31/ Manecke GR. Edwards FloTrac sensor and Vigileo monitor: easy, accurate, reliable cardiac output assessment using the arterial pulse wave. *Expert Rev Med Devices* 2005 ; 2: 523-527.
- 32/Cannesson M, Attof Y, Rosamel P, Joseph P, Bastien O, Lehot JJ. Comparison of FloTrac cardiac output monitoring system in patients undergoing coronary artery bypass grafting with pulmonary artery cardiac output measurements. *Eur J Anaesthesiol* 2007 ; 24 (10) : 832-839.
- 33/Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Vallet A, Cochard JF, Revel P, et al. Cardiac output measurement in patients undergoing liver transplantation: pulmonary artery catheter versus uncalibrated arterial pressure waveform analysis. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 1480-1486.
- 34/Compton FD, Zukunft B, Hoffmann C, Zidek W, Schaefer JH. Performance of a minimally invasive uncalibrated cardiac output monitoring system (FloTrac/ Vigileo) in haemodynamically unstable patients. *Br J Anaesth* 2008 ; 100: 451-456.
- 35/Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, van Hout N. Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 2007 ; 99 : 337-342.
- 36/ Biais M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 2009 ; 101: 735-737.
- 37/ Cannesson M, Musard H, Desebbe O, Boucau C, Simon R, Henaine R, et al. The ability of stroke volume variations obtained with Vigileo/FloTrac system to monitor fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2009 ; 108 : 513-517.
- 38/De Waal EE, Rex S, Kruitwagen CL, Kalkman CJ, Buhre WF. Stroke volume variation obtained with FloTrac/Vigileo fails to predict fluid responsiveness in coronary artery bypass graft patients. *Br J Anaesth* 2008 ; 100 : 725-726.
- 39/Khwannimit B, Bhurayanontachai R. Prediction of fluid responsiveness in septic shock patients: comparing stroke volume variation by FloTrac/Vigileo and automated pulse pressure variation. *Eur J Anaesthesiol* 2012 ; 29 (2) : 64-69.

- 40/ Snygg J, Bech-Hanssen O, Lonn L, Andersson B, Aneman A. Fluid therapy in acute myocardial infarction: evaluation of predictors of volume responsiveness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 ; 53 : 26–33.
- 41/Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Laule S, Prasser C, Keyl C. Continuously assessed right-ventricular end-diastolic volume as a marker of cardiac preload and fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Crit Care* 2005 ; 9 : R226–233.
- 42/ Marx G, Cope T, McCrossan L, Swaraj S, Cowan C, Mostafa SM, et al. Assessing fluid responsiveness by stroke volume variation in mechanically ventilated patients with severe sepsis. *Eur J Anaesthesiol* 2004 ; 21 : 132–138.
- 43/ Ramsingh D, Alexander B, Cannesson M. Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? *Clinical review: Critical Care* 2013; 17 ; 208.
- 44/ Wilms H, Mittal A, Haydock MD, Van Den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy : Rating of evidence for goals and monitoring methods. *Critical Care* 2014; 29 (2) : 204–209.
- 45/ Rinehart J, Le Manach Y, Douiri H, Lee C, Lilot M, Le K, et al. First closed-loop goal directed fluid therapy during surgery : a pilot study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014 ; 33 (3) : e35-41.
- 46/ 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) : 1392-1402.
- 47/ Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, Ball J, Grounds RM, Rhodes A et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients : a meta-analysis, *Br. J. Anaesth* 2014 : 112 (4) ; 648-659.
- 48/ 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 ; 21 (311) : 2181-2190.
- 49/ Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving perioperative outcomes: fluid optimization with the esophageal Doppler monitor, a metaanalysis and review. *J Am Coll Surg* 2008 ; 207 : 935-941
- 50/ Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 2013 ; 111(4) : 535-548.
- 51/ Lobo S.M, de Oliveira NE. Clinical review: what are the best haemodynamic targets for noncardiac surgical patients? *Crit Care* 2013 ; 17 (2) : 210.
- 52/ Xa 67 : Suehiro K, Katsuaki Tanaka K, Matsuura T, Funao T, Yamada T, et al. The Vigileo-FloTrac™ System : Arterial Waveform Analysis for Measuring Cardiac Output and Predicting Fluid Responsiveness : A Clinical Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* Available online 11 July 2014
- 53/ Boyd O, Jackson N. Clinical Review: How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Critical Care* 2005 ; 9 : 390-396.
- 54/ Ramsingh DS, Sanghvi C, Gamboa J, Cannesson M. Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2013 ; (27) : 249-257.
- 55/ Della Rocca G, Vetrugno L, Tripi G, Deana C, Barbariol F, Pompei L. Liberal or restricted fluid administration : are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiol* 2014 ; 14 : 62.
- 56/ Xa47: Rinehart J, Lee C, Canales C, Kong A, Kain Z, Cannesson M. Closed-loop fluid administration compared to anesthesiologist management for hemodynamic optimization and resuscitation during surgery: an in vivo study. *Anesth Analg.* 2013 ; 117 (5) : 1119-1129.
- 57/ Yates DRA, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJT. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. Department of Anaesthesia, York Teaching Hospital NHS Foundation Trust, York, UK *Br. J. Anaesth.* 2014 ; 112 (2) : 281-289.
- 58/ Senagore AJ, Emery T, Luchtefeld M, Kim D, Dujovny N, Hoedema R. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum* 2009 ; 52 : 1935-1940.

- 59/ Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson CH, Kurz A, Hildebrand L. Goal directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 496-504.
- 60/ Roquilly A, Asehnoune K, Rozec B, Lejus C, Blanloeil Y. Utilisation des colloïdes artificiels en anesthésie et en réanimation. 2009 ; In : SFAR éditions. 51ème Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier.
- 61/ Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. Liberal“ vs restrictive“ perioperative fluid therapy – a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009 ; 53 : 843-851.
- 62/ Powell-Tuck J, Gosling P, Lobo DN, et al. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP). London: NHS National Library of Health. http://www.ics.ac.uk/downloads/2008112340_GIFTASUP%20FINAL_31-10-08.pdf (accessed 11 January 2009).
- 63/ Guidet B, Soni N, Rocca GD, Kozek S, Vallet B, Annane D, James M. A balanced view of balanced solutions. *Crit Care*. 2010 ; 14 : 325.
- 64 / Pearse RM, Belsey JD, Cole JN, Bennett ED. Effect of dopexamine infusion on mortality following major surgery : individual patient data meta-regression analysis of published clinical trials. *Crit Care Med*. 2008 ; 36 (4) : 1323-1329.
- 65/ Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, Groupe de travail de la Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR) et de la Société française de chirurgie digestive (SFCD). Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014 ; 33 : 370–384.
- 66/ Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, Koch M, Weigand MA, Weitz J. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009;96:331–41.
- 67/ Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc* 2010;69:448–98.
- 68/ MacKay G, Fearon K, McConnachie A, Serpell MG, Molloy RG, O'Dwyer PJ, et al. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006;93:1469–74.
- 69/ Abraham-Nordling M, Hjern F, Pollack J, Prytz M, Borg T, Kressner U. Randomized clinical trial of fluid restriction in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99:186–91.
- 70/ Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intra-abdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25–32
- 71/ Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SÅ, Hansen B et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth* 2012 ; 109 (2) : 191-199.
- 72/ Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. *Acta Chir Scand*. 1977;143(5):279-84.
- 73/ Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF : Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006 ; 93 (9):1069-1076.
- 74/ Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ. Participants in the VA National Surgical Quality Improvement Program. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005 ; 24 :326–341.
- 75/ Head J, Ferrie JE, Alexanderson K, Westerlund H, Vahtera J, Kivimäki M. Diagnosis-specific sickness absence as a predictor of mortality: the Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2008 ; 337:1469.
- 76/ Rinehart J, Alexander B, Le Manach Y, Hofer CK, Tavernier B, et al. Evaluation of a novel closed-loop fluid administration system based on dynamic predictors of fluid responsiveness: an in silico simulation study. *Critical Care* 2011; 15 : R278
- 77/Rinehart J, Chung E, Canales C, Cannesson M. Intraoperative stroke volume optimization using stroke volume, arterial pressure, and heart rate: closed-loop (learning intravenous resuscitator) versus anesthesiologists. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 ; 26 (5):933-939.

- 78/ Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology*. 2011 ; 115 (2):231-241
- 79/ Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1368-1377.
- 80/ Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002 ; 97:820-826.
- 81/ ANAES Service des recommandations et références professionnelles. Efficacité des méthodes de mise en œuvre des recommandations médicales.2000 ; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/effimeth.pdf>
- 82/ Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiologie* 2005 ; 103 : 25-32.
- 83/ Vallet B, Robin E, Lebuffe G, Tavernier B. Optimisation hémodynamique : quels objectifs ? Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Conférences d'actualisation 2007 ; Elsevier Masson SAS : 159-171.
- 84/ Pearse RM, Holt PJ, Grocott MP. Managing perioperative risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. *BMJ* 2011 ; 343 : d5759.



 06 01 99 75 70

contact@imprimerie-mazenod.com

www.thesesmazenod.fr

Bellon Amandine :

Evaluation d'un système automatisé du remplissage vasculaire en boucle fermée pour l'optimisation hémodynamique des patients de moyens et hauts risques en chirurgie digestive.

Nbf : 91 ill : 40 tab :17

Th. Méd : Lyon n°

L'utilisation péri-opératoire des protocoles d'optimisation hémodynamique chez les patients à moyens et hauts risques améliore la morbidité et diminue la durée d'hospitalisation. Cependant, malgré l'existence de recommandations, l'application des protocoles d'optimisation hémodynamique reste faible. Ainsi, dans l'optique d'accroître leur application et grâce à la validation scientifique de nombreux outils de monitorages continus mini-invasifs basés sur les indices de précharge dépendance, une équipe a développé un système d'automatisation du remplissage vasculaire en boucle fermée : le LIR™. Après une phase de tests en études de simulation et en expérimentations animales, le développement du système en est aux essais cliniques préliminaires. Nous réalisons la première étude randomisée sur ce système, en comparant les paramètres hémodynamiques obtenus par une optimisation du remplissage vasculaire automatisée par le LIR™ et une optimisation manuelle par l'anesthésiste.

Matériel et méthode : Le Système LIR™ a été présenté aux anesthésistes, puis les patients de moyens et hauts risques opérés d'une chirurgie abdominale majeure ont été inclus à partir de Novembre 2013 après acceptation du CPP et obtention des consentements. Le critère d'inclusion principal était le monitoring peropératoire du débit cardiaque (QC) par Vigiléo-EV1000™, les critères d'exclusion étaient ceux de non applicabilité des variations du volume d'éjection systolique (SSV). Les patients étaient randomisés en 2 groupes : un groupe « Closed Loop » avec une optimisation du remplissage automatisée et un groupe « Contrôle » optimisé manuellement par l'anesthésiste selon les pratiques habituelles du service. Une perfusion continue en cristalloïdes (3ml/kg/h) était conseillée, et il n'existait aucune restriction transfusionnelle ou médicamenteuse. Le LIR™ administrait uniquement des bolus de colloïdes (Plasmion®) et l'anesthésiste pouvait l'interrompre. Le critère de jugement principal était le QC moyen et les autres critères analysés étaient les données hémodynamiques, l'utilisation du LIR™ et l'existence de complications.

Résultats : Nous présentons ici les résultats préliminaires des quinze premiers patients inclus. Les données démographiques, les durées d'intervention et les pertes sanguines n'étaient pas différentes. Cependant, les données hémodynamiques initiales étaient supérieures dans le groupe « Closed Loop ». Nos résultats montrent que le LIR™ a permis de maintenir un QC moyen similaire (C : 4.33 ± 1.15 vs CL : 4.92 ± 1.48 L/min), avec une PAM moyenne similaire (C : 67 ± 9 vs CL : 73 ± 9 mmHg) pour le même volume de remplissage total : colloïdes (1.42 ± 0.73 vs 2.44 ± 1.88 ml/kg/h) et cristalloïdes (6.81 ± 2.5 vs 5.94 ± 4.86 ml/kg/h). Il était noté une moindre variabilité du Δ PP dans le groupe « Closed Loop » (coefficient de variation : C : 34[33-35] vs CL : 18[16-19]) et une plus grande variabilité de la FC et de l'IC dans le groupe « Closed Loop ». Il n'existait pas de majoration des complications avec l'utilisation du LIR™.

Conclusion: Notre étude randomisée monocentrique chez les patients de moyens et hauts risques au cours de chirurgies digestives majeures montre que la gestion automatisée du remplissage vasculaire par le LIR™ peut être à la fois réalisable et efficace même exportée loin du centre constructeur académique californien et après un temps de formation restreint des anesthésistes. Les paramètres hémodynamiques obtenus par le LIR™ semblent au minimum comparables à ceux engendrés par une gestion manuelle du remplissage vasculaire guidée par le Vigiléo-EV1000™. L'objectif premier d'une technologie telle que celle-ci est d'assister l'équipe anesthésique dans sa tâche d'optimisation hémodynamique. Ce système ne remplacera pas l'anesthésiste au bloc opératoire mais pourrait lui libérer du temps précieux pour une réévaluation régulière de sa stratégie d'optimisation hémodynamique selon les objectifs fixés en termes de perfusion tissulaire.

Mots clés : remplissage vasculaire, automatisation, optimisation hémodynamique

Jury :
Président : Monsieur le Professeur Vincent Piriou
Membres : Monsieur le Professeur Jean-Jacques Lehot
Monsieur le Professeur Dominique Chassard
Monsieur le Docteur Marc Lilot

Date de soutenance : 28 Octobre 2014

Adresse de l'auteur : 26 cours Eugénie, 69003 Lyon,
amandinebellon@gmail.com