



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison de la valeur pronostique des indices de dysoxie cellulaire
en période postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle**

Etude MicroO₂CEC

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2017 à 18h
au Pôle Recherche

Par Arthur DURAND

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Monsieur le Professeur Fabio TACCONE

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Mouhamed MOUSSA

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACFA	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
ASA	American society of Anesthesiologists Physical status score
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
AUC	Area Under the Curve
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CEC	Circulation extracorporelle
CMP	Complication majeure postopératoire
CO₂	Dioxyde de carbone
DC	Débit cardiaque
DO₂	Délivrance artérielle en oxygène
ECLS	Extracorporeal life support
ERO₂	Extraction tissulaire en oxygène
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
Hb	Hémoglobine
IC	Index cardiaque
IGS II	Indice de gravité simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle
JX	Jour X
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
OAP	Œdème aigu pulmonaire
O₂	Dioxygène
PDH	Pyruvate déshydrogénase
SaO₂	Saturation artérielle en oxygène
ScvO₂	Saturation veineuse centrale en oxygène

SFAR	Société Française d'Anesthésie Réanimation
SIRS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SvO₂	Saturation veineuse en oxygène
VO₂	Consommation tissulaire en oxygène
ΔPCO₂	Gradient veino-artériel de pression partielle en CO ₂
ΔCv-aCO₂	Différentiel de contenu veino-artériel en CO ₂
Ca-vO₂	Différence de concentration artério-veineuse en oxygène

Table des matières

RESUME	7
INTRODUCTION	9
MATERIELS ET METHODES	13
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	13
A. OBJECTIF PRINCIPAL	13
B. OBJECTIFS SECONDAIRES	13
II. TYPE D'ETUDE	13
III. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET ASPECTS REGLEMENTAIRES	14
IV. PATIENTS ETUDIES	14
A. CRITERES D'INCLUSION	14
B. CRITERES D'EXCLUSION	14
IV. DEROULEMENT DE L'ETUDE	15
A. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS	15
B. DONNEES RECUEILLIES	15
C. DEFINITION DES COMPLICATIONS MAJEURES POSTOPERATOIRES	16
D. VARIABLES BIOLOGIQUES ETUDIEES	17
E. ORGANISATION GENERALE DE L'ETUDE	18
V. ANALYSE STATISTIQUE	19
A. CALCUL A PRIORI DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES	19
B. METHODE D'ANALYSE	19
RESULTATS	21
I. POPULATION ETUDIEE	21
A. CARACTERISTIQUES PREOPERATOIRES	22
B. CARACTERISTIQUES OPERATOIRES	23
C. CARACTERISTIQUES POSTOPERATOIRES	25
D. TYPOLOGIE DES COMPLICATIONS MAJEURES POSTOPERATOIRES	27
II. VALEUR PRONOSTIQUE DES INDICES DERIVES DU CO₂ A H₂	28
III. OBJECTIFS SECONDAIRES	30
A. COMPARAISON DES MARQUEURS D'OXYGENATION ET PERFUSION TISSULAIRE	30
B. VALEUR COMBINEE DES INDICES BIOLOGIQUES D'OXYGENATION ET PERFUSION	31
C. IMPACT DE LA CINETIQUE DES BIOMARQUEURS D'OXYGENATION ET PERFUSION	33
D. CORRELATION DES INDICES DERIVES DU CO ₂ AUX FACTEURS PRONOSTIQUES PERIOPERATOIRES	34
E. FACTEURS INDEPENDANTS DE SURVENUE DE CMP	36
DISCUSSION	37
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	46
ANNEXES	51

RESUME

Introduction

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) est une chirurgie à haut risque de complications majeures postopératoires (CMP). Celles-ci sont en partie liées à une dysoxie cellulaire, fréquente dans cette situation. Les biomarqueurs dérivés du CO₂ (ΔPCO_2 et $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) peu étudiés dans ce contexte apportent des informations complémentaires sur la qualité de la perfusion et du métabolisme énergétique et pourraient représenter des alternatives au lactate et à la SvO₂ concernant la prédiction de survenue de CMP. Notre objectif principal est de déterminer la valeur pronostique des biomarqueurs dérivés du CO₂ mesurés à 2 heures postopératoires sur la survenue d'une CMP dans les 2 jours.

Matériel et Méthodes :

Cette étude prospective, observationnelle, monocentrique a inclus des patients adultes opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC. La recherche de CMP a été effectuée quotidiennement pendant les 7 premiers jours postopératoires. Des bilans biologiques systématiques ont été réalisés à H0, H2, H6 et J1 postopératoires et comportaient au minimum une hémoglobinémie, un gaz artériel et veineux cave supérieur réalisés de façon synchrone. Les variables d'intérêt, lactate, ScvO₂, ΔPCO_2 , $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ ont alors été recueillies ou calculées. Leurs aires sous la courbe (AUC) pour la prédiction des CMP ont été obtenues d'après le tracé d'une courbe ROC et comparées entre elles par un test de Delong, le risque alpha a été fixé à <0,05.

Résultats :

Parmi les 330 patients inclus, 186 (56%) ont présenté au moins une CMP à J2. La ΔPCO_2 et la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ à H2 prédisent de manière significative la survenue d'une CMP dans les 2 jours avec des AUC [IC 95%] respectives à 0,64 [0,57-0,7] ($p<0,001$) et à 0,59 [0,52-0,65] ($p<0,05$). Une $\Delta\text{PCO}_2 > 7,2$ mmHg prédit la survenue d'une CMP à J2 avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 50%. La capacité de prédiction de CMP des indices dérivés du CO₂ est comparable à celle du lactate ($p=0,57$) et supérieure à celle de la ScvO₂ ($p<0,001$). Chez les patients avec un lactate > 2 mmol/L, la capacité de prédiction de la ΔPCO_2 de CMP est augmentée

avec une AUC [Intervalle de confiance 95%] à 0,69 [0,57-0,8] ($p < 0,05$). La ΔPCO_2 est le seul facteur indépendant biologique associé à la survenue de CMP ($p < 0,05$).

Conclusion :

Les indices dérivés du CO_2 représentent une alternative au lactate pour prédire la survenue de CMP en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC. Cependant la force de prédiction de tous ces biomarqueurs demeure médiocre. Bien que la combinaison de ces différents marqueurs semble augmenter leur pouvoir prédictif, nous ne saurons recommander leur utilisation dans la prédiction de CMP.

INTRODUCTION

La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) a connu un important essor au décours des 20 dernières années, cette procédure concernant au CHRU de Lille, environ 1300 patients par an. Les gestes réalisés sont principalement représentés par les pontages aortocoronariens (46,7%), le remplacement valvulaire (46,3%), ces 2 procédures pouvant être de plus en plus souvent combinées (1). Malgré l'amélioration des pratiques la chirurgie cardiaque reste une chirurgie lourde, grevée d'une importante mortalité évaluée à 2% pour les pontages aortocoronariens et à 4,4% pour les chirurgies valvulaires (2). Les complications majeures postopératoires (CMP) de fréquence estimée entre 15 et 40% des patients (3) alourdissent également le pronostic. La survenue postopératoire de CMP et de défaillance d'organe est associée à la mortalité, à la durée et au coût du séjour hospitalier (4). Ces CMP sont de physiopathologie complexe et multifactorielle. Cependant un lien fort existe entre la survenue de CMP et l'hypoxie tissulaire. Ainsi en cas d'hypoxie et de métabolisme anaérobie, les fonctions cellulaires sont d'abord ralenties, puis secondairement altérées générant une dysfonction d'organe. Cette hypoxie est secondaire à l'altération de la délivrance en oxygène (DO₂) périopératoire. En chirurgie cardiaque les contraintes hémodynamiques en lien avec la chirurgie, les effets pro-inflammatoires de la CEC responsables d'un SIRS, l'ischémie reperfusion, les variations thermiques et volémiques expliquent en partie cette physiopathologie complexe (5). Tous ces éléments sont responsables d'une potentielle atteinte et dysfonction myocardique (6), macrocirculatoire, et microcirculatoire (7,8) responsables de l'altération de la DO₂ et d'un trouble de l'oxygénation cellulaire périopératoire. De plus les nombreuses comorbidités de patients de plus en plus âgés et dont la fonction cardiaque basale peut être altérée en préopératoire sensibilisent la survenue de CMP (9).

Il paraît donc fondamental de maintenir un niveau de disponibilité en oxygène aux cellules suffisant pour leur fonctionnement aérobique en période périopératoire. L'optimisation de la DO₂ en périopératoire a été démontrée comme un élément central de l'amélioration du pronostic des patients et de la diminution des CMP en chirurgie à haut risque (10) ainsi qu'en chirurgie cardiaque (11,12). Le diagnostic et la prise en charge précoce de l'hypoxie tissulaire sont donc des enjeux majeurs de la

prise en charge thérapeutique. Pour évaluer cette inadéquation, plusieurs marqueurs pronostiques que nous allons décrire ont été étudiés.

Cain (13) et Schumacker (14) ont décrit les bases fondamentales du couplage entre oxygénation et perfusion tissulaire. La consommation en oxygène (VO_2) semble longtemps indépendante de la DO_2 . Lorsque la DO_2 passe sous le seuil dit de DO_2 critique, dépassant les capacités d'adaptation de l'extraction tissulaire en oxygène (ERO_2), la VO_2 diminue induisant un métabolisme anaérobie. L'hyperlactatémie est un marqueur classique de la mise en jeu d'un métabolisme anaérobie. Sa valeur pronostique est robuste et reconnue car démontrée à la phase initiale du choc septique (15), en période postopératoire de chirurgie à haut risque non cardiaque (16) et de chirurgie cardiaque (17,18). Dans ce contexte, l'hyperlactatémie et l'altération de sa clairance semblent fortement associées aux CMP (19,20). Pour autant l'hyperlactatémie comporte de nombreuses limites à son interprétation. Celle-ci peut avoir de multiples autres origines surtout à distance de l'agression initiale (21), résultant d'un métabolisme aérobie par intensification de la glycolyse, d'un stress adrénérgique (22), d'une inhibition de la pyruvate déshydrogénase (PDH), ou d'une baisse de la clairance hépatique et musculaire par altération du cycle de Cori (23). Par ailleurs, la production de lactate peut également être adaptative pour fournir un substrat énergétique alternatif au glucose pour les neurones par exemple (24). Ainsi la lactatémie se définit comme la résultante entre les différents modes de production (anaérobie et aérobie) et son élimination rendant son interprétation parfois complexe. De plus l'hyperlactatémie seule ne permet pas de discerner le mécanisme de l'anaérobiose.

Pour harmoniser la DO_2 à la VO_2 , l'organisme dispose de deux modalités adaptatives que sont l'augmentation de la DO_2 et l'accroissement de l' ERO_2 . En cas de diminution de la DO_2 avec un débit cardiaque inadéquat, l' ERO_2 augmente par recrutement microcirculatoire et la saturation veineuse mêlée en oxygène (SvO_2) diminue de façon adaptative. La SvO_2 représente l'inverse de l' ERO_2 soit la quantité d'oxygène non extraite au niveau tissulaire et reflète la conjonction de plusieurs déterminants que sont surtout le débit cardiaque mais aussi la VO_2 , le taux d'hémoglobine et la SaO_2 . La valeur basale au repos de la SvO_2 se situe entre 65 et 75%, est anormalement basse lorsqu'elle est inférieure à 60% au repos, par mise en

jeu de la réserve d'extraction tissulaire en oxygène. A l'inverse celle-ci peut être de façon pathologique anormalement élevée lorsqu'elle est supérieure à 80% et peut être soit secondaire à une augmentation de la DO₂ soit à une diminution de la capacité d'ERO₂ par dysfonction microcirculatoire. Il s'agit d'un marqueur pronostique éprouvé faisant partie intégrante de la pratique courante et des recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » (25). Sa valeur pronostique quant à la survenue de dysfonctions d'organes postopératoires a été évaluée dans la chirurgie à haut risque (26) et après une chirurgie cardiaque (27). De plus Balzer *et al.* ont démontré l'impact pronostique majeur d'une ScvO₂ supranormale (>80%) en postopératoire de chirurgie cardiaque, corrélée à une mortalité hospitalière et des CMP supérieures au groupe avec une ScvO₂ basse (<60%) (28). Néanmoins, la SvO₂ n'est disponible que de façon invasive par la pose d'un cathéter artériel pulmonaire, qui fait l'objet de débat quant à son intérêt chez les patients de réanimation (29). La Saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) recueillie de façon plus simple en territoire cave supérieur est une approximation de la SvO₂. Cependant elles n'ont pas toujours une évolution corrélée (30). La valeur de la SvO₂ reste par ailleurs mise en défaut au décours des états de choc distributifs (avec dysfonction microcirculatoire) où sa valeur peut être faussement normale par phénomène de shunt microcirculatoire et de dysfonctionnement de l'ERO₂ (31). Ainsi la SvO₂ et la ScvO₂ sont mises en défaut par la dysfonction microcirculatoire fréquente dans ces situations pathologiques et ne sont pas de bons reflets du métabolisme aérobie.

Au vu des nombreuses limites des indices précédents, la recherche de nouveaux marqueurs biologiques d'adéquation de l'oxygénation et de la perfusion tissulaire reste donc un enjeu majeur. D'autres indices ont été évalués, avec attrait principalement pour les indices dérivés du CO₂.

Au décours d'une altération de la perfusion tissulaire, celle-ci s'accompagne d'une diminution de la clairance tissulaire en CO₂, avec pour conséquence et de façon schématique une élévation du gradient de concentration en CO₂ entre le tissu et le sang artériel. L'augmentation de ce gradient a été démontrée comme spécifique d'un mécanisme ischémique à l'hypoxie par diminution du débit afférant sur modèle expérimental canin. A l'inverse d'un mécanisme hypoxémique à l'hypoxie où celui-ci

restait stable (32). Cette relation a également été retrouvée à l'échelle systémique, cependant la différence veino-artérielle de pression partielle en CO₂ (ΔPCO_2), plus accessible en pratique quotidienne a été prise comme approximation de la différence veino-artérielle en contenu en CO₂ ($\Delta\text{Cv-aCO}_2$). Ainsi il a été démontré à VO₂ et VCO₂ stables une relation non linéaire entre la ΔPCO_2 et le débit cardiaque (33,34). L'augmentation de la ΔPCO_2 semble également prendre en compte la fonction microcirculatoire d'épuration du CO₂. Comme récemment démontré dans le choc septique, un seuil de $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg était associé à une altération de la perfusion microcirculatoire objectivée par la technique de vidéomicroscopie (35,36). Au sein d'une étude ancillaire de l'étude « MicroO₂CEC », nous avons également retrouvé une corrélation significative entre la ΔPCO_2 mesurée à H2 postopératoire et la réactivité microcirculatoire évaluée par la technique du NIRS avec test d'occlusion vasculaire (37). L'évaluation microcirculatoire reste à l'heure actuelle difficile en pratique courante, nécessitant des techniques non accessibles en routine (38), ainsi la ΔPCO_2 pourrait être un substitut potentiel aux techniques plus complexes. La ΔPCO_2 se place donc comme un élément d'adéquation de la perfusion macro et microcirculatoire.

D'autre part, en situation d'hypoxie, la diminution de la VO₂ est associée à une diminution de la production aérobie de CO₂. A l'inverse, il existe une production anaérobie de CO₂ dans le même temps secondairement au tamponnement par les bicarbonates des ions hydrogènes produits en excès par accélération de la glycolyse anaérobie. De ce fait, la production totale de CO₂ (VCO₂) en situation d'hypoxie est moins réduite que la VO₂, et le ratio VCO₂/VO₂ ou quotient respiratoire augmente. Le rapport $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ quant à lui représente un nouvel indicateur de métabolisme anaérobie dépendant du flux et dérivé approximatif et simplifié du quotient respiratoire (39).

Peu de données sont disponibles pour déterminer la valeur pronostique des indices dérivés du CO₂ en période périopératoire de chirurgie cardiaque. Aucune étude ne compare la valeur pronostique des indices d'oxygénation et de perfusion tissulaire au sein de cette population de patients particuliers. Nous avons donc voulu tester le pouvoir de prédiction des indices d'oxygénation et perfusion tissulaire issus du CO₂ sur la survenue d'une CMP dans les 48h postopératoires de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.

MATERIELS ET METHODES

I. Objectifs de l'étude

A. Objectif principal

Analyser la capacité prédictive des indices de perfusion et d'oxygénation tissulaire dérivés du CO₂ (Δ PCO₂ et Δ PCO₂/Ca-vO₂) mesurés à H2 sur la survenue jusqu'à J2 d'une CMP.

B. Objectifs secondaires

- Comparer le pouvoir prédictif des indices d'oxygénation tissulaire (lactate, ScvO₂, Δ PCO₂ et Δ PCO₂/Ca-vO₂) à H2 sur la survenue de CMP jusqu'à J2.
- Rechercher le meilleur seuil prédictif pour les indices dérivés du CO₂ (Δ PCO₂ et Δ PCO₂/Ca-vO₂).
- Évaluer la cinétique des différents marqueurs d'oxygénation et perfusion tissulaire en fonction du temps dans les 24 premières heures postopératoires.
- Évaluer la capacité prédictive de CMP à J2 des clairances des biomarqueurs entre H2 et H0.
- Analyser la capacité prédictive de CMP à J2 de la Δ PCO₂ chez les patients en métabolisme anaérobie (lactate ou Δ PCO₂/Ca-vO₂ augmenté).
- Rechercher les facteurs prédictifs de survenue d'une CMP à J2.

II. Type d'étude

Il s'agit d'une étude clinique humaine, prospective, observationnelle, monocentrique réalisée entre le 01 juin 2016 et le 31 janvier 2017. Elle a été menée au sein du service de Réanimation chirurgicale cardiovasculaire, Hôpital Cardiologique, Institut Cœur-Poumon, CHRU Lille. Une inscription sur le site www.clinicalTrial.gov a également été réalisée sous la référence NCT03107572. Le promoteur de l'étude était le CHRU de Lille.

III. Considérations éthiques et aspects réglementaires

Cette étude a reçu l'accord du Comité d'Éthique de Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) de la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) (protocole CEEA n°IRB 00010254 – 2016 - 030) (**Annexe 1**), qui a exclu la nécessité d'un consentement écrit et signé. Une lettre d'information était délivrée à l'ensemble des patients éligibles lors de la convocation en consultation d'anesthésie avec recherche systématique d'une non opposition à l'utilisation de leurs données conformément aux recommandations du CERAR. Une déclaration du traitement informatique des données nominatives est enregistrée auprès de la CNIL sous la référence DEC2015-136 (**Annexe 2**).

IV. Patients étudiés

A. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients âgés d'au moins 18 ans, assurés sociaux, opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC, admis en réanimation en postopératoire, porteurs au minimum d'un cathéter artériel ainsi que veineux central en position cave supérieure.

B. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients ayant une insuffisance hépatocellulaire décompensée, une insuffisance rénale chronique dialysée, en cours de grossesse, sous mesure de protection judiciaire et ceux refusant de participer à l'étude. Les patients sortant de bloc opératoire sous assistance circulatoire (ECLS), avec malposition du cathéter veineux central (autre que veine cave supérieure ou oreillette droite) et ceux pour lesquels il existe un manque de données biologiques (≥ 4 gaz du sang artériel ou veineux) étaient également exclus.

IV. Déroulement de l'étude

A. Prise en charge des patients

La démarche anesthésique, la procédure chirurgicale et la prise en charge en réanimation ont été laissées à l'appréciation de l'équipe médico-chirurgicale en charge du patient selon les procédures habituelles de l'établissement (**Annexe 3**).

L'inclusion du patient dans l'étude a été réalisée à son entrée au bloc opératoire et complétée dans le service de réanimation cardiovasculaire immédiatement après la chirurgie. Les données ont été recueillies de façon prospective jusqu'au 7^{ème} jour postopératoire.

B. Données recueillies

Les données anamnestiques pré et peropératoires colligées au bloc opératoire comprenaient :

- Caractéristiques anthropométriques : âge, sexe, poids, taille.
- Principaux antécédents : cardiopathie ischémique, valvulaire et son type, autre cardiopathie (congénitale), ACFA, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée (FE>50%, E/E'>12, E' latérale< 6 m/s) ou altérée (FE<50%), diabète, bronchite chronique obstructive (BPCO), hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique, immunodépression, artériopathie des membres inférieurs (AOMI), état de choc.
- Score ASA et EuroSCORE II
- Créatinémie préopératoire
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)
- Amines préopératoires (noradrénaline, dobutamine) et posologie
- Type de chirurgie et indication chirurgicale
- Données peropératoires : durée de la chirurgie, durée de la CEC et du clampage aortique, volume de remplissage peropératoire total, volume de Cellsaver®, hémocrite la plus basse, amines peropératoires, transfusion peropératoire.

Après l'arrivée en réanimation, les données collectées ont été les suivantes :

- Valeurs des gaz du sang artériel et veineux centraux cave supérieur (pH, PCO₂, PO₂, HCO₃₋, SO₂). Le taux d'hémoglobine et la lactatémie artérielle ont été également recueillis à H0, H2, H6 et J1
- Position du cathéter sur la radiographie thoracique (oreillette droite, veine cave supérieure ou autre)
- Données hémodynamiques (FC, PAS, PAD, PAM, PP) et présence d'amines vasoactives à H0, H2, H6 et J1.
- La valeur quotidienne du score SOFA, du volume de remplissage vasculaire, de la diurèse, de la balance hydrique, de la dose d'amines vasoactives, de la transfusion en unité globulaire.
- Reprise chirurgicale (cardiaque ou extracardiaque)
- Le score IGSII mesuré dans les 48 premières heures.
- Survenue quotidienne d'une complication majeure postopératoire (cf-infra)
- Assistance circulatoire (ECMO veino-artérielle, ballon contre pulsion intraaortique, Impella)
- Durée du séjour en réanimation, en surveillance continue, de la ventilation invasive, de la ventilation non invasive, de l'oxygénothérapie à haut débit nasal, d'assistance circulatoire, de support par noradrénaline ou dobutamine, d'épuration extrarénale.

En cas de transfert dans le service de chirurgie avant J7, la survenue d'une CMP entre le jour de la sortie de réanimation et J7 a été colligée avant la sortie du patient de l'hôpital.

C. Définition des complications majeures postopératoires (CMP)

Les CMP ont été recueillies tous les jours entre J0 (à partir de la deuxième heure) et J7.

Le critère de jugement composite contenait toutes CMP définies ici :

- Rénale : insuffisance rénale stade KDIGO 2 et 3 (diurèse ou créatininémie) (40).
- Respiratoire : insuffisance respiratoire aigüe postopératoire définie par une hypoxémie avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ou une $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg en air ambiant et le recours à une ventilation mécanique invasive, non invasive ou à de l'oxygénothérapie à haut débit nasal.
- Hémodynamique :
 - o Infarctus du myocarde défini par un doublement des troponines en période postopératoire associé à au moins un des critères suivants : un sus décalage du segment ST localisé à un territoire coronaire et/ou une anomalie de la cinétique segmentaire à l'échocardiographie.
 - o Défaillance circulatoire définie par un SOFA score hémodynamique ≥ 2 sur une durée postopératoire de plus de 2 heures.
 - o Choc cardiogénique postopératoire défini par une dysfonction cardiaque avec une baisse de la FEVG et/ou de la fonction ventriculaire droite récente ou l'aggravation d'une dysfonction cardiaque préexistante avec signes d'hypoperfusion tissulaire, nécessité d'administration d'inotropes positifs ou d'une assistance circulatoire postopératoire.
- Neurologique : accident vasculaire cérébral défini par l'apparition de signes de focalisation neurologiques avec confirmation par une imagerie cérébrale, coma avec score de Glasgow < 8 , délirium postopératoire persistant, ou crise convulsive.
- Choc hémorragique défini par un saignement postopératoire supérieur à 500 ml en association avec une insuffisance circulatoire ($\text{PAS} < 90$ mmHg et/ou $\text{PAM} < 65$ mmHg et signes d'hypoperfusion tissulaire) avec ou sans polytransfusion définie par la transfusion de plus de 4 unités globulaires avec ou sans plasma frais congelés.
- Sepsis ou choc septique
- Décès et reprise chirurgicale (cardiaque ou extracardiaque).

D. Variables biologiques étudiées

N'ont été prises en compte que les gazométries réalisées sur automate ABL800 Flex, Radiometer (Radiometer Medical ApS Brønshøj, Denmark) au centre de biologique du CHRU de Lille, sous la responsabilité d'une biologiste. Les

gazométries issues d'appareils délocalisés n'ont pas été prises en compte dans notre étude.

Les variables biologiques d'oxygénation et de perfusion tissulaire étudiées ont été issues de gaz du sang artériel et/ou veineux central :

- Lactate artériel (mmol/L)
- Saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) (%)
- Différence de pression veino-artérielle en CO₂ (Δ PCO₂) (mmHg)
- Δ PCO₂/Différentielle de contenu artériovoineux en oxygène (Ca-vO₂) (mmHg/mL)

Ces indices sont calculés selon les équations suivantes :

- Δ PCO₂ = P_vCO₂ (mmHg) - P_aCO₂ (mmHg)
- Ca-vO₂ (mL) = C_aO₂ - C_vO₂ avec
 - o C_aO₂ = 1.34 × Hb (g/ml) × SaO₂ (%) + 0.003 × PaO₂ (mmHg)
 - o C_vO₂ = 1.34 × Hb (g/ml) × ScvO₂ (%) + 0.003 × PvO₂ (mmHg)

E. Organisation générale de l'étude

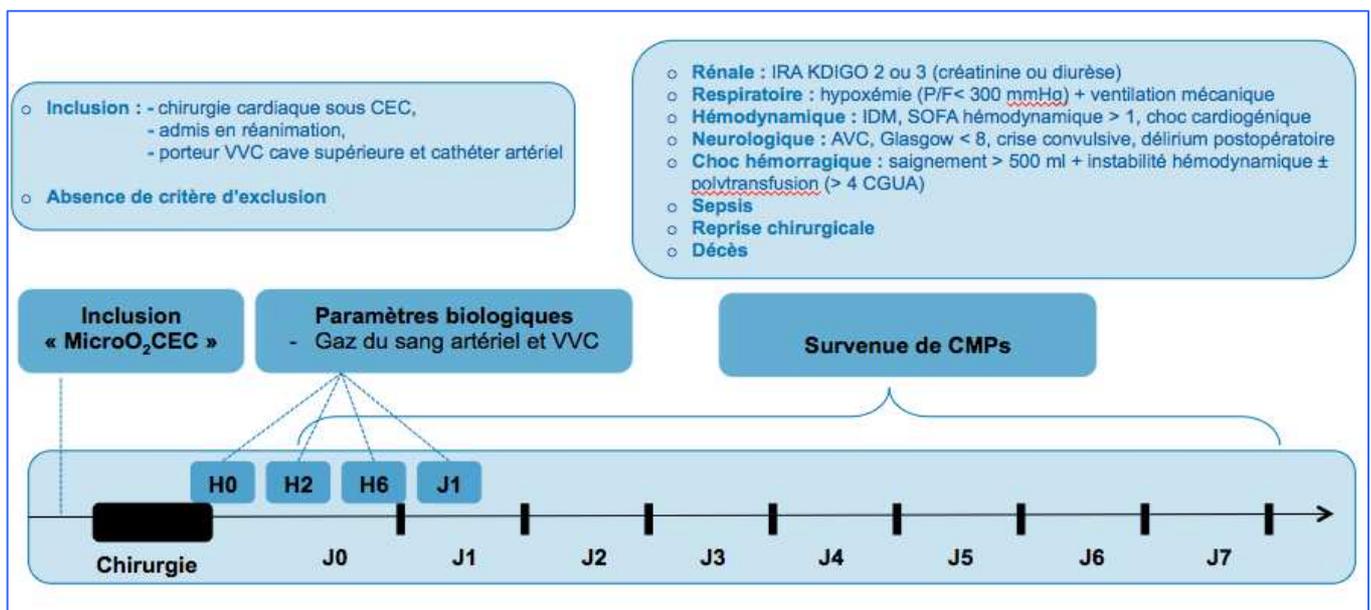


Figure 1. Organisation générale de l'étude

V. Analyse statistique

A. Calcul a priori du nombre de sujets nécessaires

L'analyse du nombre de sujets nécessaires a été réalisée après inclusion de 100 patients et recueil de la prévalence des CMP en accord avec l'équipe de biostatistique du CHRU de Lille. La prévalence de survenue des CMP dans les 7 jours postopératoires était de 40%. La valeur minimale théorique de l'aire sous la courbe ROC (AUC) estimée a priori pour le lactate et la ScvO₂ était de 0,8 [0,75-0,85]. Nous avons admis qu'une différence d'AUC inférieure à 0,1 correspondait à un pouvoir diagnostique insuffisant. En considérant un risque de première espèce de 0,05 et un test unilatéral, le nombre de patients à inclure a été estimé à 300 pour obtenir une puissance de 90%. 330 patients étaient inclus pour tenir compte d'un taux de 10% d'absence de données biologiques ou de sortie de l'étude.

B. Méthode d'analyse

a) *Analyse descriptive uni et bivariée*

L'analyse de la distribution des variables a été réalisée au moyen d'un test de Kolmogorov-Smirnov. La population étudiée a été dichotomisée en 2 groupes, le groupe contrôle sans CMP à J2 et le groupe avec CMP à J2. Tous les tests statistiques sont bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%. Les variables qualitatives ont été décrites sous forme de leur proportion et de pourcentage de chaque modalité. Les comparaisons des proportions sont réalisées au moyen d'un test du Chi². Les variables quantitatives étaient décrites par leurs moyennes ± écart type si leurs distributions étaient normales puis comparées par un test t de Student pour variables indépendantes. En cas de distribution non Gaussienne, elles ont été décrites par leurs médianes [25^{ème} – 75^{ème} percentiles] et les comparaisons étaient réalisées par un test de Mann-Whitney. Les cinétiques des différents marqueurs d'oxygénation et perfusion tissulaire en fonction du temps étaient comparées par une analyse des variances pour mesures répétées (ANOVA).

b) *Analyse du pouvoir prédictif des indices d'oxygénation*

L'analyse du pouvoir prédictif des paramètres d'oxygénation a été déterminée par la mesure d'une aire sous la courbe (AUC) obtenue d'après le tracé d'une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics). Pour chacune de ces variables, les seuils

optimaux étaient déterminés par maximisation de l'indice de Youden (Sensibilité + spécificité-1). Pour ce seuil, les performances diagnostiques des variables étaient évaluées par leur sensibilité \pm IC 95%, leur spécificité \pm IC 95%, leur valeur prédictive (VP) positive et négative, et par leur rapport de vraisemblance (RV) positif et négatif. Les AUC ainsi obtenues étaient comparées entre elles d'après la méthode non paramétrique de DeLong et al (41).

c) Calcul de la zone d'indécision du test ou "Zone Grise".

Nous avons défini la zone grise d'après la méthode de Coste *et al.* (42). La borne supérieure g_{up} correspond à la plus petite valeur de ΔPCO_2 associée à un RVP $>$ au RVP minimal prédéfinie. La borne inférieure g_{low} correspond à la plus grande valeur de ΔPCO_2 associée à un RVN inférieur au RVN minimal prédéfini. Le RVP minimal correspond à la valeur associée à une probabilité post-test de 80% d'avoir une CMP et le RVN minimal correspond à une probabilité post-test de moins de 20% de ne pas avoir de CMP.

d) Analyse multivariée

Afin de préciser les facteurs prédictifs indépendants de survenue d'une CMP à J2 un modèle d'analyse multivariée incluant comme variable dépendante la CMP à J2 et comme variables explicatives tous les indices d'oxygénation et toutes les variables mesurées avant H2 ayant une différence significative ($p < 0,05$) entre les 2 groupes de patients. En cas de colinéarité, la variable la plus pertinente a été conservée dans le modèle. Un modèle de régression logistique a été construit sans puis avec sélection des variables par la méthode pas à pas ascendante ou descendante. Le modèle le mieux calibré d'après le test de Hosmer-Lemeshow a été retenu.

e) Logiciels utilisés

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisées sur les logiciels IBM SPSS Statistics Version 22 (SPSS Inc, Chicago, III), Microsoft Excel version 14.5.8 et XLSTAT (Addinsoft SARL New York USA). Les représentations graphiques ont été réalisées avec les logiciels SPSS version 22 et GraphPad 6 (GraphPad Software Inc. La Jolla, USA).

RESULTATS

I. Population étudiée

Parmi les 360 patients proposés à l'inclusion dans notre étude 30 patients (8,3%) ont été exclus. Le détail des exclusions est précisé dans le diagramme des flux de l'étude (**Figure II**). Aucun événement indésirable n'a été constaté sur l'ensemble des inclusions.

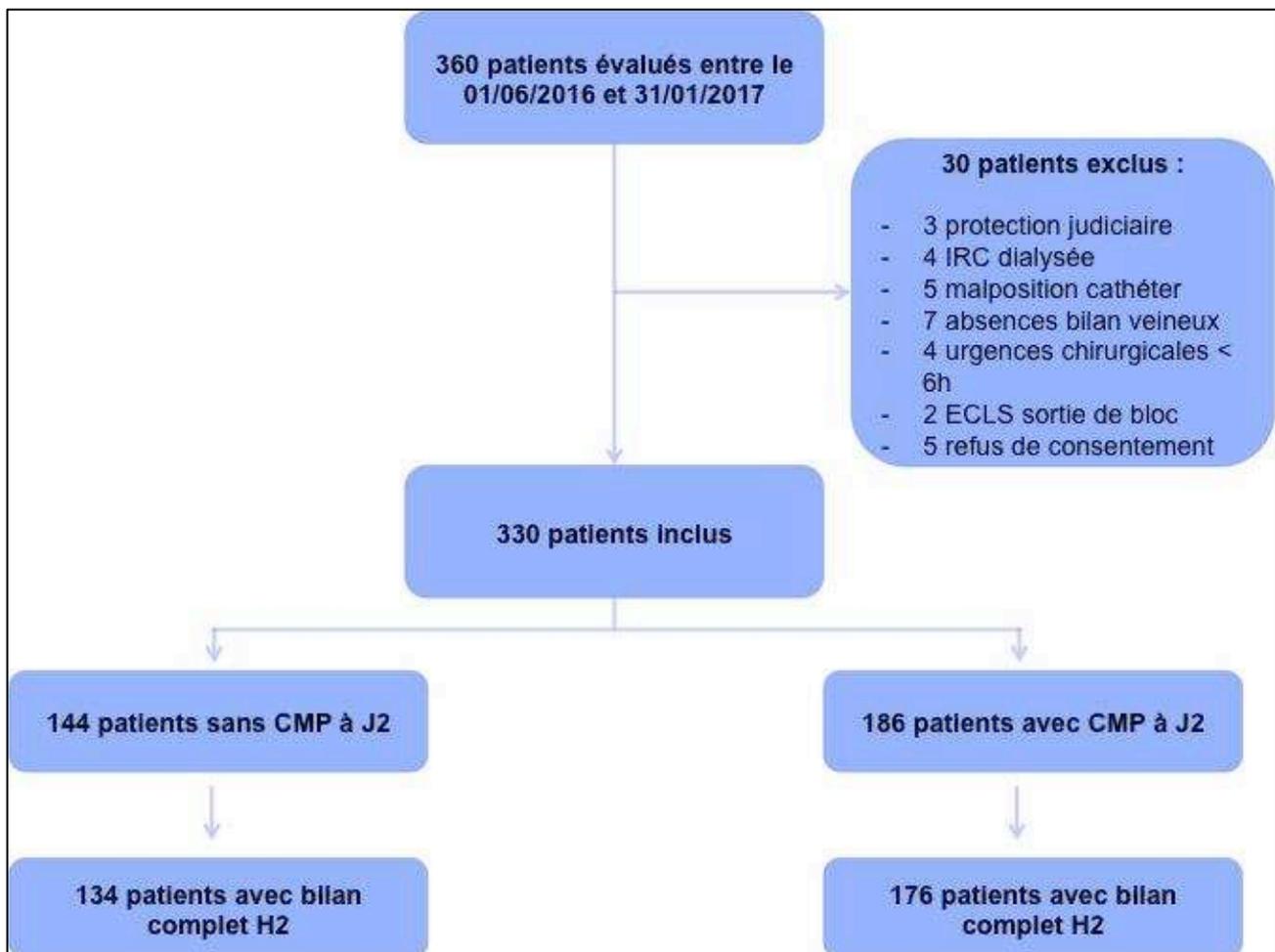


Figure II Diagramme des flux de l'étude *MicroO₂CEC*

A. Caractéristiques préopératoires

Au total 330 patients, dont une majorité d'hommes (72%), d'âge moyen de 64 ± 12 années ont été inclus. Cent quarante-quatre patients (44%) n'ont pas présenté de CMP avant J2. Les principales comorbidités cardiaques sont une cardiopathie ischémique dans 54% des cas, une cardiopathie valvulaire dans 56% des cas, une dysfonction systolique du ventricule gauche dans 18% des cas, une ACFA chez 16% des patients. Sur le plan extracardiaque, 13% de la population présentent une insuffisance rénale chronique. Les scores pronostiques préopératoires retrouvent un score ASA à $2,9 \pm 0,5$ et un EuroSCORE II à $3,2 \pm 5\%$.

Les caractéristiques cliniques générales préopératoires comparées des 2 groupes de patients sont synthétisées dans le **Tableau I**.

Tableau I Caractéristiques préopératoires des patients avec ou sans CMP à J2.

	Patients sans CMP à J2 (n=144)	Patients avec CMP à J2 (n=186)	P
Données préopératoires			
Sexe Masculin	102 (71)	136 (73)	0,6
Indice de masse corporelle (kg/m ²)	27 ± 4,4	28 ± 4,8	< 0,001
Age (années)	63 ± 14	65 ± 11	0,115
Clairance Créatinine (mL/min/1,73m ²)	85 ± 21	78 ± 24	< 0,05
Fraction d'éjection du VG (%)	60 ± 9,3	56 ± 15	< 0,05
Cardiopathie ischémique	79 (55)	100 (54)	0,8
ATCD Cardiopathie valvulaire	71 (49)	114 (61)	< 0,05
Insuffisance Aortique	20 (14)	38 (20)	0,1
Insuffisance Mitrale	16 (11)	42 (22)	< 0,05
Rétrécissement Aortique	36 (25)	49 (26)	0,8
Rétrécissement Mitrale	3 (2,1)	13 (7)	< 0,05
ACFA préopératoire	12 (8)	41 (22)	< 0,001
Insuffisance cardiaque systolique	17 (12)	42 (23)	0,01
Insuffisance cardiaque diastolique	25 (17)	29 (16)	0,7
Diabète	34 (27)	53 (29)	0,3
Broncho-pneumopathie obstructive	13 (9)	15 (8)	0,7
Hypertension artérielle	88 (61)	115 (62)	0,9
Dyslipidémie	67 (46)	89 (48)	0,8
Insuffisance rénale chronique	10 (7)	32 (17,2)	< 0,05
État choc préopératoire	1 (1)	6 (3,2)	< 0,05
Score ASA	2,8 ± 0,4	3,1 ± 0,5	< 0,001
EuroSCORE II (%)	1,7 ± 1,4	4,2 ± 7	< 0,001

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne ± écart type, les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe).

ASA American Society of Anesthesiology physical status, ACFA arythmie complète en fibrillation auriculaire, VG ventricule gauche, ATCD antécédent.

B. Caractéristiques opératoires

La chirurgie a eu lieu en urgence > 6h (au décours de la même hospitalisation que le diagnostic) dans 19% des cas. Celle-ci consiste pour 50% des patients en une chirurgie valvulaire, pour 49% des patients en une chirurgie coronarienne, et se trouve dans 29% des cas combinée. Les durées opératoires moyennes sont de 219 ± 90 minutes pour la chirurgie et de 106 ± 44 min pour la durée de CEC. Sur le plan hémodynamique, la fréquence cardiaque moyenne en dehors de la CEC est de 71 ± 12 bpm et la PAM non invasive moyenne en dehors de la CEC est à 75 ± 11 mmHg.

Le volume total de remplissage incluant l'amorçage de la CEC est de 3653 ± 980 mL.

Les caractéristiques peropératoires comparées des 2 groupes de patients sont synthétisées dans le **Tableau II**.

Tableau II Caractéristiques opératoires des patients avec ou sans CMP à J2.

	Patients sans CMP à J2 (n=144)	Patients avec CMP à J2 (n=186)	P
Données opératoires			
Urgence chirurgicale	13 (9)	50 (27)	< 0,001
Seconde chirurgie cardiaque	7 (5)	16 (9)	0,2
Remplacement valvulaire	51 (36)	87 (47)	< 0,05
Plastie valvulaire	14 (10)	14 (7,5)	0,4
Type de valve opérée			
Mitrale	14 (10)	39 (21)	< 0,05
Aortique	48 (34)	63 (34)	0,9
Pulmonaire	4 (3)	1 (0)	0,1
Tricuspide	5 (3)	17 (9)	< 0,05
Pontage coronaire	72 (50)	89 (48)	0,6
Chirurgie racine aorte	16 (11)	33 (18)	0,1
Grefe cardiaque	0 (0)	6 (3)	< 0,05
Endocardite infectieuse	1 (1)	11 (6)	< 0,05
Geste combiné	26 (18)	70 (38)	< 0,001
Durée chirurgie (minutes)	199 ± 52	233 ± 109	< 0,001
Durée clampage aortique (minutes)	67 ± 29	86 ± 39	< 0,001
Durée CEC (minutes)	92 ± 35	116 ± 48	< 0,001
Hématocrite minimum per CEC (%)	24 ± 4,1	24 ± 5,2	0,9
Transfusion (nombre d'unités)	0,2 ± 0,7	0,6 ± 1,2	< 0,001
Volume cellsaver peropératoire (mL)	599 ± 207	657 ± 291	< 0,05
Remplissage peropératoire (mL)	3513 ± 854	3760 ± 1057	< 0,05
Fréquence cardiaque moyenne (/minutes)	69 ± 11	72 ± 13	< 0,05
PAM Moyenne peropératoire (mmHg)	76 ± 11	74 ± 11	0,19
Durée anesthésie (minutes)	288 ± 168	329 ± 208	0,05

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne ± écart type, les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements/effectif (pourcentage).

CEC circulation extracorporelle, PAM pression artérielle moyenne.

C. Caractéristiques postopératoires

Concernant les scores pronostiques postopératoires, le SOFA maximal quotidien est de $4 \pm 2,6$ à J0, de $2 \pm 2,8$ à J1 et de $2,4 \pm 3,2$ à J2. Le score IGSII maximal des 48 heures est de 29 ± 13 . Quarante-sept pourcent de la population présentent au moins une CMP à J0, 40% à J1 et 31% à J2. Celles-ci sont plus souvent multiples qu'uniques (**Annexe 4**). Les durées d'hospitalisation moyennes en réanimation et à l'hôpital sont respectivement de 60 ± 75 heures et de 14 ± 12 jours. Au total 3 patients sont décédés dans les 48 heures et 9 patients durant leur séjour hospitalier soit une mortalité hospitalière à 2,7%.

Concernant les paramètres d'oxygénation et de perfusion tissulaire, l'évolution des valeurs sériques moyennes dans la population est représentée en **Annexe 5**. Dans notre population globale à H2 postopératoire, la lactatémie moyenne est de $2,1 \pm 1,3$ mmol/L, la ScvO₂ de $71 \pm 8\%$, la Δ PCO₂ de $8,5 \pm 3$ mmHg et la Δ PCO₂/Ca-vO₂ à $2,2 \pm 1$ mmHg/mL. La cinétique du lactate retrouve une valeur pic à H6, nous retrouvons une cinétique ascendante du Δ PCO₂ entre H0 et H6 puis celle-ci tend vers la normalisation à J1.

Les caractéristiques postopératoires comparées des 2 groupes de patients sont synthétisées dans les **Tableaux III et IV**.

Tableau III Caractéristiques pronostiques postopératoires des patients avec ou sans CMP à J2.

	Patients sans CMP à J2 (n=144)	Patients avec CMP à J2 (n=186)	P
Données pronostiques postopératoires			
SOFA J0	3 ± 1,3	5 ± 2,9	< 0,001
SOFA J1	0,4 ± 0,7	3,3 ± 3,2	< 0,001
SOFA J2	0,4 ± 1,6	3 ± 3,3	< 0,001
Score IGS II	21 ± 7,6	35 ± 13	< 0,001
Remplissage J0 (mL)	669 ± 601	1118 ± 952	< 0,001
Balance hydrique J0 (mL)	554 ± 676	1132 ± 1036	< 0,001
Remplissage J1 (mL)	382 ± 56	649 ± 57	< 0,05
CMP J0	0 (0)	156 (84)	< 0,001
CMP J1	0 (0)	132 (71)	< 0,001
CMP J2	0 (0)	102 (55)	< 0,001
CMP J3-J7	6 (4)	74 (40)	< 0,001
Décès J7	0 (0)	8 (4)	< 0,05
Décès hospitalier	0 (0)	9 (5)	< 0,05
Durée d'hospitalisation réanimation (heures)	23 ± 11,4	89 ± 89,2	< 0,001
Durée de l'hospitalisation (jours)	12 ± 0,9	17 ± 7,1	< 0,001
Durée de ventilation invasive (heures)	4 ± 3,5	18 ± 42	< 0,001
Durée de ventilation non invasive (heures)	0,8 ± 2,4	7,8 ± 10,4	< 0,001

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne ± écart type, les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif).

SOFA Sequential Organ Failure Assessment, IGSII Indice de gravité simplifié II, CMP complications majeures postopératoires.

Tableau IV Données biologiques postopératoires des patients avec ou sans CMP à J2.

	Patients sans CMP à J2 (n=144)	Patients avec CMP à J2 (n=186)	P
Marqueurs d'oxygénation et de perfusion tissulaire			
Lactate (mmol/L)			
H0	1,8 ± 0,7	2,3 ± 1,4	< 0,001
H2	1,8 ± 0,8	2,4 ± 1,5	< 0,001
H6	2,1 ± 1	2,5 ± 1,7	< 0,05
J1	1,7 ± 0,7	2,3 ± 1,9	< 0,001
ScvO₂ (%)			
H0	73 ± 8	72 ± 9	0,1
H2	73 ± 7,6	69 ± 8,3	< 0,05
H6	70 ± 7,8	68 ± 9,4	< 0,05
J1	70 ± 7,1	68 ± 8,4	0,06
ΔPCO₂ (mmHg)			
H0	7,1 ± 2,8	7,6 ± 3	0,1
H2	7,8 ± 3	9,2 ± 3,2	< 0,001
H6	8,8 ± 3	9,2 ± 3	0,3
J1	8,1 ± 2,8	9 ± 3,2	< 0,05
ΔPCO₂/Ca-vO₂ (mmHg/mL)			
H0	2,1 ± 0,9	2,2 ± 1,1	0,5
H2	2,1 ± 1	2,3 ± 1	0,05
H6	2 ± 0,7	2,2 ± 1	0,3
J1	2,2 ± 1	2,4 ± 1,2	0,2
Autres données biologiques à H2			
PvCO ₂ (mmHg)	49,4 ± 5,9	50,5 ± 5,9	0,1
PaCO ₂ (mmHg)	42,1 ± 5,7	41,1 ± 6	0,1
Hémoglobine (g/dL)	11,8 ± 1,5	11,7 ± 1,7	0,6
SaO ₂ (%)	98,3 ± 1,4	97,5 ± 1,9	< 0,001
PaO ₂ (mmHg)	125 ± 26,7	117,2 ± 37	< 0,05
PvO ₂ (mmHg)	44,8 ± 6,6	43 ± 6,3	< 0,05

Les variables quantitatives sont représentées en moyenne ± écart type.

ScvO₂ saturation veineuse centrale en oxygène, ΔPCO₂ gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂, ΔPCO₂/Ca-vO₂ veino-artérielle en pression partielle de CO₂/différentielle artério-veineuse concentration en oxygène, Pv/aCO₂ pression veineuse/artérielle en CO₂, Pa/vO₂ pression artérielle/veineuse en oxygène.

D. Typologie des complications majeures postopératoires

Les CMP à J2 correspondent à une défaillance hémodynamique dans 58% des cas, respiratoire dans 51% des cas, rénale dans 34% des cas, neurologique dans 11% des cas. Nous retrouvons un sepsis dans 15% des cas, une reprise

chirurgicale dans 15% des cas, un choc hémorragique dans 9% des cas. La mortalité à J2 est de 2% dans ce groupe (**Tableau V**).

Tableau V Typologie des complications du groupe de patients avec CMP à J2.

Patients avec CMP à J2 (n=186)	
Défaillance rénale (KDIGO > 1)	63 (34)
Défaillance hémodynamique	107 (58)
Défaillance circulatoire (SOFA HD > 1)	104 (56)
Choc cardiogénique	51 (27)
Infarctus du myocarde	15 (8)
Défaillance respiratoire	95 (51)
Atélectasie	87 (47)
OAP	11 (6)
Pneumopathie infectieuse	20 (11)
SDRA	12 (6)
Défaillance neurologique	21 (11)
Accident vasculaire cérébral	7 (4)
Déliirium	13 (7)
Coma (Glasgow score < 8)	5 (3)
Sepsis	28 (15)
Choc hémorragique	16 (9)
Reprise chirurgicale	27 (15)
Décès	3 (2)

Les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif). KDIGO Kidney Disease Improving Global Outcomes, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, CMP complications majeures postopératoires, OAP Oedème aigu pulmonaire.

II. Valeur pronostique des indices dérivés du CO₂ à H2

Sur les 330 patients inclus, 310 patients possèdent des valeurs de ΔPCO_2 à H2, 134 dans le groupe contrôle sans CMP et 176 dans le groupe avec CMP. La ΔPCO_2 moyenne à H2 dans le groupe contrôle de $7,8 \pm 3$ mmHg est différente du groupe avec CMP à $9,2 \pm 3,2$ mmHg ($p < 0,001$). La distribution des ΔPCO_2 par groupe est représentée en **Annexe 6**. La ΔPCO_2 peut prédire de façon statistiquement significative la survenue d'une CMP avant J2 avec une AUC à 0,64 [0,57-0,7] ($p < 0,001$) (**Figure IV**). Pour un seuil optimal à 7,2 mmHg déterminé par la maximalisation de l'indice de Youden, ce test possède une bonne sensibilité à 77% mais spécificité médiocre à 50%. Pour ce seuil la valeur prédictive positive (VPP) est à 67% et négative (VPN) à 63%. Le rapport de vraisemblance positif (RVP) est retrouvé à 1,5 et négatif (RVN) à 0,5 (**Tableau VI**). Le tableau de contingence pour le seuil de 7,2 mmHg ainsi que les seuils correspondant à une sensibilité et une

spécificité de 90% sont représentés en **Annexe 7**. Pour une sensibilité et une spécificité de 90% 214 patients soit 69% de la population, sont compris entre les 2 seuils. La zone grise de la ΔPCO_2 dont les bornes sont [3,9-15,1] mmHg comprend 285 patients soit 92% de la population étudiée.

Dans notre population de 330 patients, 308 ont des résultats complets pour le calcul du ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, 134 dans le groupe contrôle et 174 dans le groupe CMP. Nous retrouvons une tendance à des $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ moyens plus élevés à H2 dans le groupe avec CMP avec des valeurs respectives de $2,3 \pm 1$ mmHg/mL contre $2,1 \pm 1$ mmHg/mL ($p=0,057$). La distribution des ratios $\Delta\text{PCO}_2/\text{CavO}_2$ par groupe est représentée en **Annexe 6**. Le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ semble également pouvoir prédire de façon significative la survenue d'une CMP avant J2 avec une AUC de 0,59 [0,52-0,65] ($p<0,05$) (**Figure IV**). Pour un seuil optimal évalué par la maximalisation de l'indice de Youden à 1,6 mmHg/mL, ce test possède une bonne sensibilité à 80% mais une médiocre spécificité à 39%. Les RVP et RVN sont de 1,3 et 0,5 respectivement (**Tableau VI**). Le tableau de contingence pour le seuil de 1,6 mmHg/mL ainsi que les seuils correspondant à une sensibilité et une spécificité de 90% sont représentés en **Annexe 8**. Pour une sensibilité et une spécificité de 90% 223 patients soit 72% de la population sont compris entre les 2 seuils.

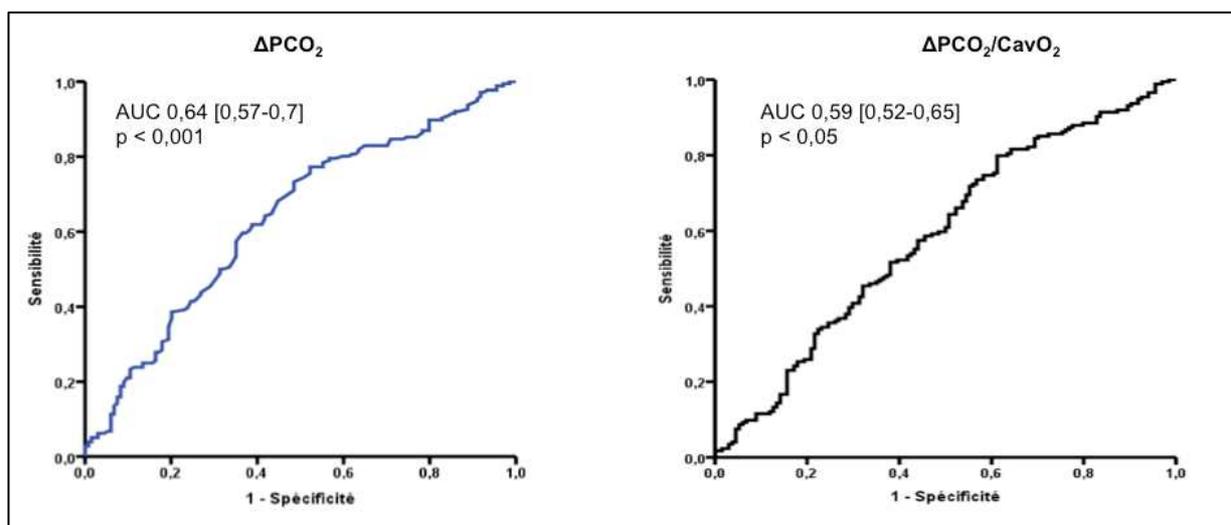


Figure IV Courbe ROC des indices dérivés du CO₂ mesurés à H2 concernant la survenue de CMP avant J2.

Tableau VI AUC et détermination des meilleurs seuils pour les indices dérivés du CO₂ mesurés à H2.

	AUC ROC [IC 95%]	P	Seuil optimal	Se	Sp	VPP	VPN	RVP	RVN
ΔPCO₂ (mmHg)	0,64 [0,57-0,7]	< 0,001	7,2	77	50	67	63	1,5	0,5
			4,9	90					
			11,5		90				
ΔPCO₂/Ca-vO₂ (mmHg/mL)	0,59 [0,52-0,65]	< 0,05	1,6	80	39	63	61	1,3	0,5
			1,3	90					
			3,3		90				

AUC Aire sous la courbe, ROC receiver operating characteristics, seuil optimal déterminé selon la maximalisation de l'indice de Youden, Sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) sont exprimés en pourcentage, rapport de vraisemblance positif (RVP) et négatif (RVN).

III. Objectifs secondaires

A. Comparaison des marqueurs d'oxygénation et perfusion tissulaire à H2

L'aire sous la courbe ROC du lactate à H2 est statistiquement significative à 0,61 [0,55-0,67] (p<0,001). Pour un seuil optimal de lactate > 2 mmol/L, nous retrouvons une sensibilité médiocre à 44% mais une bonne spécificité à 74%. L'aire sous la courbe ROC de la ScvO₂ est statistiquement inférieure à 0,5 (p<0,05). (Tableau VII – Annexe 9).

Tableau VII AUC et détermination des meilleurs seuils pour le lactate et la ScvO₂ mesurés à H2 concernant la survenue de CMP à J2.

Variable	AUC	IC [95%]	P
Lactate (mmol/L)	0,61	[0,55-0,67]	< 0,001
ScvO₂ (%)	0,41	[0,34-0,47]	< 0,05

AUC Aire sous la courbe, ROC receiver operating characteristics, seuil optimal déterminé selon la maximalisation de l'indice de Youden, ScvO₂ saturation veineuse centrale en oxygène Sensibilité (Se), Spécificité (Sp) sont exprimés en pourcentage.

La comparaison des courbes ROC par la méthode de Delong ne retrouve pas de différence significative de capacité de prédiction de survenue de CMP entre les indices dérivés du CO₂ et le lactate. A l'inverse la ScvO₂ semble inférieure aux autres indices d'oxygénation et perfusion en terme de prédiction de survenue de CMP (p <0,001) (**Tableau VIII**).

Tableau VIII Comparaison des AUC des paramètres d'oxygénation et de perfusion tissulaire à H2 par la méthode de Delong.

	Lactate		ScvO ₂		ΔPCO ₂		ΔPCO ₂ /Ca-vO ₂	
	Dif	p	Dif	p	Dif	p	Dif	p
Lactate			0,206	<0,001	-0,025	0,57	0,024	0,58
ScvO₂	-0,206	<0,001			-0,230	<0,001	-0,181	<0,001
ΔPCO₂	0,025	0,57	0,230	<0,001			0,049	0,054
ΔPCO₂/Ca-vO₂	-0,024	0,58	0,181	<0,001	-0,049	0,054		

Dif Différence d'AUC, p significatif si < 0,05.

B. Valeur combinée des indices biologiques d'oxygénation et perfusion tissulaire

a) Chez les patients avec hyperlactatémie (>2mmol/L)

Dans notre population 116 patients présentent une lactatémie > 2 mmol/L à H2. Dans ce sous groupe de patients, le pouvoir prédictif des biomarqueurs dérivés du CO₂ semble augmenter, certes de façon modérée. Les aires sous la courbe ROC sont ainsi respectivement pour la ΔPCO₂ et le ΔPCO₂/Ca-vO₂ de 0,69 [0,57-0,8] et de 0,63 [0,5-0,74] (**Figure V, Tableau IX**).

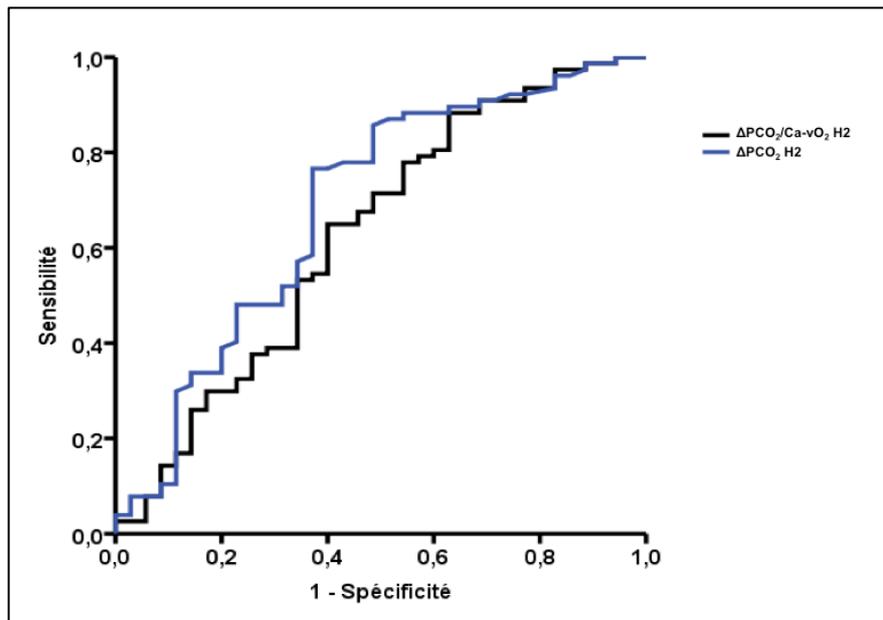


Figure V Courbes ROC du ΔPCO_2 et du $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ concernant la survenue de CMP à J2 chez les patients avec hyperlactatémie > 2 mmol/L à H2.

Le seuil optimal est évalué à 7,9 mmHg pour le ΔPCO_2 avec une sensibilité augmentée à 77% pour une spécificité à 63%. Concernant le $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ le seuil optimal retenu est à 1,6 mmHg/mL soit une sensibilité à 88% mais une spécificité toujours médiocre à 37% (**Tableau IX- Annexe 10**).

Tableau IX AUC et détermination des meilleurs seuils pour les indices dérivés du CO₂ chez les patients avec hyperlactatémie > 2 mmol/L à H2.

Variable	AUC	IC [95%]	P
ΔPCO_2 (mmHg)	0,69	[0,57-0,8]	< 0,05
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ (mmHg/mL)	0,63	[0,5-0,74]	< 0,05

AUC Aire sous la courbe, ROC receiver operating characteristics, ΔPCO_2 différentielle veino-artérielle de pression partielle en CO₂, $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ différentielle veino-artérielle de pression partielle / différentiel artério-veineux contenu en oxygène.

b) Chez les patients avec ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ augmenté (> 1,6 mmHg/mL)

Dans notre population, 221 patients présentent à H2 un ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 1,6$ mmHg/mL. Dans ce sous groupe la valeur prédictive de survenue de CMP du lactate et du ΔPCO_2 ne change pas par rapport à la population globale, avec des AUC respectives significatives de 0,62 [0,54-0,69] (p<0,05) et 0,59 [0,51-0,67] (p<0,05) (**Figure VI, Tableau X, Annexes 11**).

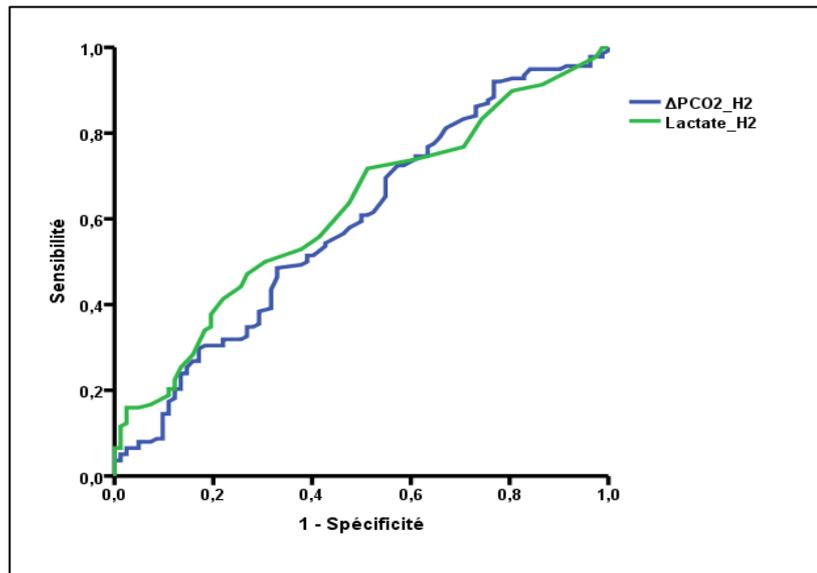


Figure VI Courbes ROC du lactate et du ΔPCO_2 concernant la survenue de CMP à J2 chez les patients avec un ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 1,6$ mmHg/mL.

Tableau X AUC et détermination des meilleurs seuils pour le lactate et la ΔPCO_2 chez les patients avec $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 1,6$ mmHg/mL.

Variable	AUC	IC [95%]	P
Lactate (mmol/L)	0,62	[0,54-0,69]	< 0,05
ΔPCO_2 (mmHg)	0,59	[0,51-0,67]	< 0,05

AUC Aire sous la courbe, ROC receiver operating characteristics, ΔPCO_2 différentielle veino-artérielle de pression partielle en CO₂.

C. Impact de la cinétique des biomarqueurs d'oxygénation et perfusion

Les indices d'oxygénation et de perfusion tissulaire sont des indices dynamiques dont la valeur semble changer en fonction des différents temps de recueil dans la population globale et dans les 2 groupes de patients (**Annexes 5 et 12**). Ces constatations d'évolution sérique des biomarqueurs, nous ont amené à nous intéresser à la valeur prédictive des clairances des biomarqueurs entre H2 et H0. La clairance des différents biomarqueurs évaluée entre H2 et H0 n'améliore pas la capacité de prédiction de survenue de CMP à J2 (**Tableau XI**).

Tableau XI Valeur pronostique des clairances de biomarqueurs entre H2 et H0.

Variable	AUC	IC [95%]	P
ΔPCO_2 H2-H0	0,57	[0,5-0,64]	<0,05
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ H2-H0	0,53	[0,46-0,6]	0,4
Lactate H2-H0	0,51	[0,44-0,58]	0,7
ScvO ₂ H2-H0	0,47	[0,45-0,58]	0,2

AUC Aire sous la courbe, ROC receiver operating characteristics, IC[95%] intervalle de confiance à 95%, ΔPCO_2 différentielle veino-artérielle de pression partielle en CO₂, $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ différentielle veino-artérielle de pression partielle / différentiel artério-veineux contenu en oxygène, ScvO₂ saturation veineuse centrale en oxygène.

D. Corrélation des indices dérivés du CO₂ aux facteurs pronostiques périopératoires

Les indices dérivés du CO₂ sont corrélés à bon nombre de paramètres pronostiques périopératoires. Ainsi par exemple, la ΔPCO_2 est corrélée de façon significative à la durée de clampage aortique ($p < 0,05$), aux scores SOFA à J0 ($p < 0,001$) et J1 ($p < 0,05$). Le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ semble lui corrélé à un plus grand nombre de paramètres pronostiques périopératoires. Cependant le nombre et la force d'association reste globalement inférieurs à ceux du lactate (**Tableau XII**).

Tableau XII Corrélation de Pearson des indices biologiques d'oxygénation et perfusion aux données pronostiques périopératoires

	ΔPCO_2		$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$		Lactate	
	r	p	r	p	r	p
Données préopératoires						
Euroscore II	0,09	0,1	0,24	< 0,001	0,24	< 0,001
Score ASA	0,08	0,2	0,09	0,1	0,28	< 0,001
Données peropératoires						
Durée CEC (minutes)	0,1	0,07	0,16	< 0,05	0,27	< 0,001
Durée clampage aortique (minutes)	0,13	< 0,05	0,17	< 0,05	0,24	< 0,001
Noradrénaline (mg/h)	0,06	0,3	0,2	< 0,001	0,22	< 0,001
Données postopératoires						
Hémodynamiques :						
PAS H2 (mmHg)	-0,17	< 0,05	-0,07	0,2	-0,1	0,07
PAD H2 (mmHg)	-0,04	0,5	-0,1	0,06	-0,03	0,6
FC H2 (bpm)	-0,04	0,5	0,12	< 0,05	0,08	0,1
Biologiques :						
Lactate H2 (mmol/L)	0,13	< 0,05	0,13	< 0,05		
ScvO ₂ H2 (%)	-0,33	< 0,001	0,41	< 0,001	0,03	0,6
ΔPCO_2 H2 (mmHg)			0,56	< 0,001	0,13	< 0,05
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ H2 (mmHg/mL)	0,56	< 0,001			0,13	< 0,05
Pronostiques :						
SOFA J0	0,19	< 0,001	0,18	< 0,05	0,35	< 0,001
SOFA J1	0,13	< 0,05	0,14	< 0,05	0,42	< 0,001
SOFA J2	0,02	0,7	0,16	< 0,05	0,3	< 0,001
Score IGS II	0,17	< 0,05	0,19	< 0,001	0,28	< 0,001
Durée VMI (heures)	0,06	0,3	0,19	< 0,001	0,16	< 0,05
Durée NA (heures)	0,05	0,4	0,18	< 0,001	0,24	< 0,001
Durée hospitalisation réanimation (heures)	0,06	0,3	0,22	< 0,001	0,19	< 0,001
Durée séjour hospitalier (jours)	0,04	0,5	0,16	< 0,05	0,11	0,08

r Coefficient de corrélation de Pearson, p valeur significative $p < 0,05$.

ASA American society of anesthesiologist, IGSII Indice de gravité simplifiée II, PAS/PAD pression artérielle systolique, diastolique, SOFA Sequential Organ Failure Assessment, NA noradrénaline, VMI ventilation mécanique invasive.

E. Facteurs indépendants de survenue de CMP

L'association des facteurs prédictifs de l'analyse univariée permet de déterminer en analyse multivariée les facteurs prédictifs de survenue de CMP. Ainsi l'IMC, l'EuroSCORE II, la durée de CEC, le remplissage à J0 et la ΔPCO_2 sont associés à la survenue de CMP à J2 ($p < 0,05$) (**Tableau XIII**).

Tableau XIII Facteurs prédictifs de survenue de CMP en analyse multivariée

	OR	IC [95%]	P
IMC	1,1	1,05-1,2	<0,001
EuroSCORE II	1,2	1,1-1,4	0,006
Durée CEC	1,1	1,02-1,2	0,007
Urgence chirurgicale	0,5	0,2-1,1	0,07
ΔPCO_2 H2	1,2	1,03-1,3	0,01
Remplissage J0	1,1	1,01-1,1	<0,05

Modèle logistique incluant les variables avec une valeur de $p < 0,05$, Sélection des variable par la méthode pas-à-pas ascendante, après élimination des variables colinéaires les moins pertinentes; Ajustement du modèle: R² (Nagelkerke) = 0,31; Test de Hosmer-Lemeshow: $X^2 = 4,7$; 8 degrés de liberté, $p = 0,79$.

OR odd ratio, IC[95%] intervalle de confiance à 95%, IMC indice de masse corporelle, CEC circulation extracorporelle, ΔPCO_2 différentielle veino-artérielle de pression partielle en CO₂.

DISCUSSION

D'après les résultats de cette étude, la ΔPCO_2 ainsi que le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ prédisent de façon significative la survenue de CMP à J2 dans notre population de patients opérés d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Les AUC respectives sont de 0,64 [0,57-0,7] ($p < 0,001$) et 0,59 [0,52-0,65] ($p < 0,05$). Le pouvoir de prédiction reste donc modéré mais équivalent à celui du lactate (AUC 0,61 [0,55-0,67] $p < 0,001$). Dans notre population la ScvO_2 apparaît comme inapte pour prédire la survenue de CMP. Les indices dérivés du CO_2 possèdent une bonne sensibilité respectivement de 77% [70-82] et 80% [73-85], alors que le lactate est quant à lui plus spécifique (Spécificité à 74% [66-81]). Les RVP sont respectivement de 1,5 et 1,3, les RVN sont tous deux à 0,5. La combinaison de marqueurs semble être intéressante chez les patients avec une lactatémie > 2 mmol/L. A l'inverse l'utilisation de la cinétique des indices d'oxygénation et perfusion tissulaire ne semble pas augmenter leur valeur prédictive. En analyse multivariée la ΔPCO_2 à H2 est le seul paramètre biologique associé de façon significative à la survenue d'une CMP avant J2.

La ΔPCO_2 a été étudiée comme marqueur pronostique en chirurgie cardiaque dans plusieurs études de faible puissance souvent rétrospectives ou sur faible échantillon de patients. Dans l'une de ces études, qui concernait une cohorte de 30 pontages aortocoronariens, pour un seuil arbitraire > 7 mmHg à 30 minutes postopératoire, les auteurs retrouvaient une augmentation du taux de CMP comportant la dysfonction cardiaque, rénale, les arythmies et la ventilation mécanique prolongée (43). Nos résultats sont également confortés d'un point de vue physiopathologique par l'étude d'Habicher *et al.*, qui retrouvait sur une cohorte de 25 patients une élévation plus marquée des cytokines proinflammatoires (TNF- α , IL6) dans le groupe de patients avec des ΔPCO_2 élevées. Ce groupe était également caractérisé par des durées de ventilation et d'hospitalisation en réanimation plus prolongées (44). Ces résultats prometteurs n'ont pas été confirmés dans une cohorte rétrospective de plus grande envergure (45). Ici sur une base de donnée rétrospective de 220 patients, les auteurs retrouvaient de façon inattendue et pour un seuil arbitraire de $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg à H6 postopératoire, une diminution de la mortalité ainsi que des scores SOFA dans le groupe de patients avec $\Delta\text{PCO}_2 > 6$

mmHg. Les valeurs moyennes à H6 postopératoire des ΔPCO_2 étaient différentes de celles de notre étude, respectivement de $7,3 \pm 2,7$ mmHg dans l'étude de Morel *et al.*, contre 9 ± 3 mmHg dans notre étude ($p < 0,001$). A noter que dans cette étude les résultats des investigations sur la valeur prédictive de la ΔPCO_2 n'étaient pas non plus stratifiés sur la qualité de la perfusion et la gravité de l'atteinte macro et microcirculatoire.

Contrairement à nos observations, la valeur pronostique de la ΔPCO_2 a été démontrée avec d'excellentes performances prédictives intrinsèques et extrinsèques dans 2 autres contextes nosologiques que sont le choc septique et la chirurgie non cardiaque à haut risque. Le choc septique correspond à la situation pathologique la plus étudiée. A la phase initiale du choc septique, une $\Delta\text{PCO}_2 > 6$ mmHg est associée à plus de 2 fois plus de risque de défaillance d'organe et de mortalité (46). Il est ici important de noter que l'inflammation systémique et le choc distributif sont des éléments physiopathologiques communs entre le choc septique et certaines situations postopératoires de chirurgie cardiaque avec CEC (6,47,48). Cependant ces 2 entités diffèrent notamment en terme débit cardiaque et l'importance du choc distributif modulant la qualité de la perfusion tissulaire dans ces 2 situations. Le sepsis réanimé est caractérisé par un débit cardiaque supra physiologique à l'inverse de la plupart des patients postcardiotomie. D'autre part la dysfonction microcirculatoire peut diverger dans ces situations et sera discutée par la suite. La ΔPCO_2 a également été étudiée par une équipe Lilloise en postopératoire de chirurgie non cardiaque à haut risque. Robin *et al.*, ont en effet démontré dans une cohorte de 115 patients à haut risque la capacité robuste de prédiction de survenue de CMP avec une AUC \pm [IC 95%] à $0,86 \pm [0,77-0,95]$ (49). La définition des CMP était proche de celle réalisée dans notre étude. La différence de force de prédiction pourrait ici être expliquée par le profil des patients inclus. Parmi ceux-ci, on retrouve 33% d'état de choc à l'inclusion, 21 % de sepsis préopératoire. Au sein des CMP observées dans cette étude, 49% étaient d'origine septique. La gravité élevée de ces patients et la part importante de sepsis périopératoire peut expliquer ces résultats.

La ΔPCO_2 , et ses variations dans le temps restent donc d'interprétation plus complexe après chirurgie cardiaque avec CEC. Il existe une hétérogénéité de l'activité inflammatoire systémique selon le type de chirurgie, la durée de CEC et la

pathologie d'indication chirurgicale. La ΔPCO_2 pourrait ici résulter des contraintes peropératoires, pendant et après la CEC, associées à celles en rapport avec l'état hémodynamique au moment de la mesure. Cependant, dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la ΔPCO_2 à H2 et la durée de CEC ou le recours à la noradrénaline en peropératoire contrairement au lactate artériel mesuré de façon synchrone. La ΔPCO_2 sur cathéter artériel pulmonaire ou sur cathéter veineux central semble corrélée de façon forte au débit cardiaque chez les patients de réanimation médicale, son augmentation traduisant une baisse du débit de perfusion (34). Plusieurs auteurs ont tenté de retrouver une corrélation similaire de la ΔPCO_2 avec les paramètres macrocirculatoires dans la population de patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Les résultats sont plus discutés que chez les patients de réanimation médicale. Ariza *et al.* (50), furent les premiers à démontrer au début des années 1990, dans une cohorte de 10 patients postcardiotomie une corrélation inverse entre l'index cardiaque et la ΔPCO_2 issue du sang veineux mêlé. Ces données ont par la suite été confirmées à plus grande échelle (45,51). Dans une étude visant à rechercher les facteurs influençant la ΔPCO_2 en chirurgie cardiaque, sur une cohorte de 140 patients tous monitorés par un cathéter artériel pulmonaire, les auteurs ont recherché les éléments de corrélation à la ΔPCO_2 . L'index cardiaque était ici inversement corrélé à la ΔPCO_2 avec un coefficient de corrélation à -0,27 ($p < 0,001$) (51). A l'inverse Cavaliere *et al.* n'ont pas retrouvé ce lien entre ΔPCO_2 et paramètres macrocirculatoires dans une cohorte de 30 pontages aorto-coronariens (43). Ces résultats qui semblent divergents et les forces de corrélation inférieures aux patients médicaux en choc septique pourraient être expliqués par plusieurs éléments. D'une part la dysfonction microcirculatoire, élément clé de la perfusion tissulaire est de fréquence variable en postopératoire de chirurgie cardiaque. Elle dépend de la gravité des patients, de la conduite et durée de CEC, ainsi que du sevrage de celle-ci (7). A l'inverse elle est quasi constante dans le choc septique avec une grande hétérogénéité de perfusion (52,53). Cette dysfonction microcirculatoire est rarement monitorée en période périopératoire de chirurgie cardiaque. La ΔPCO_2 a été évaluée comme reflet de la fonction microcirculatoire en postopératoire de chirurgie cardiaque. En considérant le débit cardiaque macrocirculatoire comme adéquat lorsque la ScvO₂ était supérieure à 70%, des auteurs ont retrouvé dans un sous groupe rétrospectif de 25 patients de chirurgie cardiaque qu'une ΔPCO_2 élevée (>8 mmHg) était associée à une

hypoperfusion globale et microcirculatoire splanchnique (54). Dans une étude ancillaire de « MicroO₂CEC » portant sur 52 patients nous avons retrouvé une corrélation entre la StO₂ basale et certains paramètres dérivés du test d'occlusion vasculaire et la Δ PCO₂ (37). Ces éléments étayent une corrélation entre la Δ PCO₂ et l'altération de la réactivité microcirculatoire en postopératoire de chirurgie cardiaque. Le second élément pouvant expliquer ces résultats divergents est physiologique. La relation liant le débit cardiaque et la Δ PCO₂, basée sur l'équation de Fick, n'est pas linéaire. La Δ PCO₂ semble alors d'autant plus élevée chez les patients avec un débit cardiaque très bas, potentiellement les plus graves. Ce mécanisme est encore plus important en anaérobiose, car la diminution de la VCO₂ décale la relation vers la gauche et demande donc des débits cardiaques encore plus bas pour enregistrer une élévation significative de la Δ PCO₂ (55). Enfin comme démontré dans un travail pionnier de Ruokonen *et al.* (56) en chirurgie cardiaque la Δ PCO₂ semble être associée de façon plus forte à une variation de la perfusion splanchnique que périphérique. Dans ce travail, les auteurs retrouvaient une meilleure corrélation de la Δ PCO₂ systémique à la Δ PCO₂ et au débit de perfusion splanchnique que fémoral périphérique.

Notre étude est à notre connaissance la première à s'intéresser à la valeur pronostique du ratio Δ PCO₂/Ca-vO₂ dans une population de patients en chirurgie cardiaque. Ici nous retrouvons une capacité significative de prédiction à H2 postopératoire de survenue de CMP avec une AUC médiocre à 0,59 [0,52-0,65]. Avec un seuil à 1,6 mmHg/mL, la sensibilité de détection de ce test à 80% reste par ailleurs séduisante au prix d'une mauvaise spécificité à 39% et de nombreux faux positifs. Une étude chinoise s'est intéressée à la lumière des données publiées dans le sepsis (57), à évaluer la valeur du ratio Δ PCO₂/Ca-vO₂ pour la prédiction d'une augmentation de VO₂ suite à une augmentation de la DO₂ en chirurgie cardiaque. Sur 72 patients répondeurs au remplissage (augmentation de la DO₂ > 10%), un ratio Δ PCO₂/Ca-vO₂ > 1,6 mmHg/mL était prédictif d'une augmentation de la VO₂ avec une sensibilité de 69% et une spécificité de 87,5% (58). Ces données étoffent le résultat de plusieurs études soulignant le fait que la réponse en terme de DO₂ (monitorage du débit cardiaque) est probablement insuffisante pour l'objectif de réponse en terme de VO₂ chez les patients précharge-dépendants, y compris en chirurgie cardiaque. Concernant sa valeur pronostique, cet indice a pour le moment

été principalement étudié dans les états de choc septiques, où il a été démontré une supériorité par rapport au lactate dans le diagnostic d'un métabolisme anaérobie et le mauvais devenir des patients (59,60).

Au total, les marqueurs dérivés du CO₂ possèdent individuellement la capacité à H2 postopératoire de prédire la survenue de CMP dans les 48 heures. Cependant la force pronostique isolée semble plutôt modérée, et amène à proposer la combinaison de marqueurs pour améliorer leur pouvoir prédictif. Ces résultats attestent par ailleurs de la complexité physiopathologique de survenue de CMP particulière à la chirurgie cardiaque avec CEC ne pouvant probablement être réduit qu'à un marqueur.

Nous avons retrouvé que la combinaison de marqueurs biologiques d'oxygénation et perfusion tissulaire ne permettait d'améliorer la capacité pronostique des indices dérivés du CO₂ que dans certaines situations. Dans le groupe de patients les plus graves, ici défini par une hyperlactatémie à H2 > 2 mmol/L, la performance de ces marqueurs s'avère modérément accrue. En considérant les performances intrinsèques de la Δ PCO₂ et celle du lactate il semble plus cohérent de les définir respectivement comme un test de dépistage et de confirmation. Ce faisant nous pouvons améliorer significativement les RVP et RVN par l'association de ces 2 marqueurs. L'utilisation des clairances des biomarqueurs reste ici décevante, pouvant être expliquée par un temps trop court entre les 2 mesures (H0 et H2) ou à l'inverse une cinétique beaucoup plus rapide de variation des indices dérivés du CO₂. L'utilisation de la cinétique du lactate comme facteur pronostique a été rapportée par de nombreux travaux, que ce soit dans le choc septique à la phase initiale (61,62) ou au décours de la période postopératoire (63). Ces données ne sont pas retrouvées dans notre étude, s'attachant à la population particulière de chirurgie cardiaque.

Notre travail comporte par ailleurs de nombreuses limites discutées ci-dessous :

- Les limites sont tout d'abord physiologiques. Les biomarqueurs dérivés du CO₂ utilisés en pratique courante (ΔPCO_2 et $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) ne sont que des approximations respectives de la différence de contenu veino-artérielle en CO₂ (Cv-aCO_2) et du quotient respiratoire. Ceux-ci sont par ailleurs modulés par de nombreux autres facteurs métaboliques (pH, température, taux d'hémoglobine, SaO₂ et pK apparent) (60). La relation liant la Cv-aCO_2 et la ΔPCO_2 est non linéaire mais curvilinéaire. De plus la désoxyhémoglobine possède une affinité accrue pour le CO₂ ainsi que les protons responsables de l'effet dit « Haldane » et peut également moduler l'association entre la Cv-aCO_2 et la ΔPCO_2 (64). Le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ est une approche également simplifiée du quotient respiratoire (VCO_2/VO_2) et comporte également de nombreux écueils de simplification relatés dans une récente revue (39).
- Les limites de ces biomarqueurs sont également techniques, leur calcul nécessite la réalisation de gaz artériel et veineux de façon concomitante. La réalisation à des temps asynchrones peut aboutir à de fausses conclusions. D'autre part des erreurs analytiques ont également été décrites suite à la réalisation de dosage sur différents appareils de mesures ou l'utilisation de la biologie délocalisée. Pour cette raison nous n'avons tenu compte dans ce travail que des dosages issus de prélèvements envoyés au centre de biologie du CHRU de Lille et non réalisés de façon délocalisée. De plus il a été décrit une reproductibilité médiocre des résultats de gazométrie pouvant affecter les valeurs des indices dérivés du CO₂ (65). Le dosage biologique était ici réalisé à H2 postopératoire, période au cours de laquelle le patient pouvait être en cours de sevrage ventilatoire. L'impact de variations rapides de la PaCO₂ au décours du sevrage ventilatoire avec le passage en aide inspiratoire peut également impacter la valeur des différents gradients veino-artériels (66). L'approximation des mesures sur cathéter veineux central n'est également pas toujours bien corrélée aux valeurs sur cathéter veineux pulmonaire (30). Nous avons comparé les résultats selon la localisation du cathéter sur la radiographie thoracique (veine cave supérieure ou oreillette droite), nous n'avons pas retrouvé de différence significative.

- La définition et les types de CMP sélectionnées peuvent également avoir influencé nos résultats. Dans notre étude nous avons choisi de définir les CMP selon les recommandations de la STS (Society of Thoracic Surgery) de 2009 (67,68) mais actualisées pour augmenter la capacité de discrimination des CMP. En effet nous avons donc mieux défini la notion d'insuffisance rénale aiguë adaptée de la classification KDIGO (69), de plus les notions de défaillance respiratoire, hémodynamique ont été simplifiées, ce qui peut expliquer en partie la forte prévalence des CMP dans notre population (>50%). Cependant le groupe de patients avec CMP présente bien une augmentation des durées de séjour en réanimation et de mortalité. Par ailleurs, le lien physiopathologique peut être fort entre la survenue d'une hypoxie et certaines complications de notre étude comme l'insuffisance rénale, le délirium mais peut par contre paraître plus ténu quant à la survenue d'un choc hémorragique, d'une reprise chirurgicale ou d'une défaillance respiratoire. Cependant l'analyse secondaire de ces différentes défaillances isolées n'améliore pas de façon majeure la capacité prédictive des indices d'oxygénation et de perfusion tissulaire. Nous avons choisi de façon arbitraire la date de J2 postopératoire pour l'analyse de la prédiction de CMP. En effet l'anomalie d'oxygénation ou de perfusion tissulaire objectivée à H2 peut principalement retentir sur la fonction d'organes dans les 48 heures suivantes à l'inverse d'un délai plus long, par exemple à J7 où de nombreux facteurs confondants peuvent expliquer la survenue d'une CMP. Enfin certaines CMP comme la défaillance vasculaire pouvaient être présentes dès la sortie du bloc opératoire et avant H2. Dans ces cas, la CMP pouvait précéder l'évaluation de l'oxygénation et de la perfusion tissulaire à H2.
- D'un point de vue méthodologique, nous souhaitions initialement l'inclusion consécutive de tous les patients admis dans notre centre. Cependant pour des raisons de disponibilité médicale pour le recueil, les inclusions ont été réalisées en 2 temps. Entre le 01/06/2016 et 15/09/2016 265 patients ont été inclus parmi les 307 patients incluables, soit une perte de données de 16%. Les patients non inclus correspondaient majoritairement aux urgences > 6h opérés la nuit, le weekend ou les jours fériés. La seconde phase a été réalisée entre le 15/11/2016 et le 30/01/2017 où 65 patients ont été inclus aléatoirement. Enfin nous retrouvons 20 données manquantes pour

la ΔPCO_2 à H2 (soit 6% des patients inclus) et 22 pour le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ à H2 (soit 7% des patients inclus).

- Dans notre centre, le monitoring invasif du débit cardiaque n'est pas systématique et donc non disponible chez la plupart des patients inclus. Les indices d'oxygénation et de perfusion sont utilisés en routine par une partie de l'équipe en relation aux publications décrites dans le sepsis et la chirurgie digestive à haut risque. Ces éléments ont pu impacter les performances observées des biomarqueurs.
- Enfin le caractère monocentrique de l'étude limite sa validité externe.

Les résultats de ce travail amènent à considérer avec une certaine réserve non seulement la place des indices dérivés du CO₂ mais également celle du lactate et de la ScvO₂ dans la prédiction de survenue de CMP après une chirurgie cardiaque. Cependant ce travail conduit à plusieurs hypothèses.

Dans ce travail, nous n'apportons pas de réponse sur l'association entre les indices dérivés du CO₂ et la qualité de la perfusion ou la gravité des patients au moment du recueil. La moindre valeur pronostique de ces indices chez les patients de chirurgie cardiaque comparativement aux autres pathologies comme le sepsis par exemple nécessite des investigations supplémentaires pour préciser les mécanismes physiopathologiques impliqués. Notre travail ne permet par ailleurs pas non plus de conclure sur la place de ces indices dans l'algorithme de prise en charge thérapeutique postopératoire visant à la normalisation l'oxygénation tissulaire. La combinaison des indices d'oxygénation et de perfusion tissulaire reste une piste ouvrant à de meilleures perspectives. Une étude randomisée comparant une stratégie de réanimation basée sur les indices dérivés du CO₂ et/ou leur combinaison avec le lactate et la ScvO₂ à une stratégie classique basée sur le lactate ou la ScvO₂ seul est indispensable pour affirmer l'intérêt de ces biomarqueurs.

CONCLUSION

La recherche de marqueurs simples, prédictifs de survenue de CMP reste indispensable en chirurgie cardiaque, au vu de l'incidence élevée des CMP à plus de 50% dans notre population. Cette étude est la plus importante cohorte prospective analysant l'utilité des indices dérivés du CO₂ dans la prédiction de CMP après chirurgie cardiaque avec CEC. Les résultats de ce travail confirment la capacité significative de prédiction de ces indices, à l'image des résultats des études publiées au décours du choc septique ou de la chirurgie à haut risque non cardiaque. Cependant les forces de prédiction de ces indices sont beaucoup moins pertinentes dans notre population. Elles ne permettent pas de recommander une large utilisation de ces biomarqueurs dans la prédiction de survenue d'une CMP dans une population non sélectionnée de chirurgie cardiaque. D'autres études sont indispensables pour comprendre les mécanismes physiopathologiques particuliers à cette population et pour évaluer l'intérêt de l'utilisation de ces indices dans le cadre d'algorithme de réanimation postopératoire.

Bibliographie

1. Nashef SAM, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr;41(4):734-744-745.
2. Yap C-H, Reid C, Yii M, Rowland MA, Mohajeri M, Skillington PD, et al. Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Apr;29(4):441-446.
3. Rahmanian PB, Kröner A, Langebartels G, Özel O, Wippermann J, Wahlers T. Impact of major non-cardiac complications on outcome following cardiac surgery procedures: logistic regression analysis in a very recent patient cohort. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Aug;17(2):319-326-327.
4. Stoppe C, McDonald B, Benstoem C, Elke G, Meybohm P, Whitlock R, et al. Evaluation of Persistent Organ Dysfunction Plus Death As a Novel Composite Outcome in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jan;30(1):30-8.
5. McBride WT, McBride SJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 1998 Feb;11(1):15-22.
6. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Jul 29;
7. De Backer D, Dubois M-J, Schmartz D, Koch M, Ducart A, Barvais L, et al. Microcirculatory alterations in cardiac surgery: effects of cardiopulmonary bypass and anesthesia. *Ann Thorac Surg.* 2009 Nov;88(5):1396-403.
8. Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Feb;29(1):85-93.
9. Curiel-Balsera E, Mora-Ordoñez JM, Castillo-Lorente E, Benitez-Parejo J, Herruzo-Avilés A, Ravina-Sanz JJ, et al. Mortality and complications in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Crit Care.* 2013 Aug;28(4):397-404.
10. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest.* 1988 Dec;94(6):1176-86.
11. Pölonen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000 May;90(5):1052-9.
12. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2013 Apr;110(4):510-7.
13. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977 Feb;42(2):228-34.
14. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 1987;13(4):223-9.
15. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care.* 2015;3:39.

16. Almeida SLS, Amendola CP, Horta VM, Sousa E, Gusmão CAB, Silva Júnior JM, et al. Hyperlactatemia at ICU admission is a morbid-mortality determinant in high risk non-cardiac surgeries. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006 Dec;18(4):360–5.
17. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, Rhodes A, Vincent J-L, Osawa EA, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Aug;146(2):455–60.
18. Renew JR, Barbara DW, Hyder JA, Dearani JA, Rivera M, Pulido JN. Frequency and outcomes of severe hyperlactatemia after elective cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Mar;151(3):825–30.
19. Lenkin PI, Smetkin AA, Hussain A, Lenkin AI, Paramov KV, Ushakov AA, et al. Continuous Monitoring of Lactate Using Intravascular Microdialysis in High-Risk Cardiac Surgery: a Prospective Observational Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2016 Oct 3.
20. Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A, et al. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth*. 2012 Apr;26(2):174–8.
21. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014;18(5):503.
22. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock*. 2008 Oct;30(4):417–21.
23. Cori CF. Mammalian Carbohydrate Metabolism. *Physiological Reviews*. 1931 Apr 1;11(2):143–275.
24. Pellerin L. How astrocytes feed hungry neurons. *Mol Neurobiol*. 2005 Aug;32(1):59–72.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165–228.
26. Boyle MS, Bennett M, Keogh GW, O'Brien M, Flynn G, Collins DW, et al. Central venous oxygen saturation during high-risk general surgical procedures-relationship to complications and clinical outcomes. *Anaesth Intensive Care*. 2014 Jan;42(1):28–36.
27. Laine GA, Hu BY, Wang S, Thomas Solis R, Reul GJ. Isolated high lactate or low central venous oxygen saturation after cardiac surgery and association with outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013 Dec;27(6):1271–6.
28. Balzer F, Sander M, Simon M, Spies C, Habicher M, Treskatsch S, et al. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care*. 2015;19:168.
29. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators. *JAMA*. 1996 Sep 18;276(11):889–97.
30. Gasparovic H, Gabelica R, Ostojic Z, Kopjar T, Petricevic M, Ivancan V, et al. Diagnostic accuracy of central venous saturation in estimating mixed venous saturation

- is proportional to cardiac performance among cardiac surgical patients. *J Crit Care*. 2014 Oct;29(5):828–34.
31. De Backer D, Durand A, Donadello K. Microcirculation Alterations in Patients With Severe Sepsis: *Clinical Pulmonary Medicine*. 2015 Jan;22(1):31–5.
 32. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol*. 2000 Oct;89(4):1317–21.
 33. Lebuffe G, Kipnis E, Robin E, Vallet B. Hémodynamique péri-opératoire : « oxygénation tissulaire globale ou régionale ». *MAPAR*. 2011;135–44.
 34. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):818–22.
 35. Naumann DN, Midwinter MJ, Hutchings S. Venous-to-arterial CO₂ differences and the quest for bedside point-of-care monitoring to assess the microcirculation during shock. *Ann Transl Med*. 2016 Jan;4(2):37.
 36. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez WF, Bautista-Rincón DF, Valencia JD, Madriñán HJ, et al. Can venous-to-arterial carbon dioxide differences reflect microcirculatory alterations in patients with septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42:211–21.
 37. Durand Arthur MM. Intérêt diagnostique des variables microcirculatoires dans la survenue de complications postopératoires en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle et corrélation aux marqueurs de perfusion tissulaire : Étude pilote. En cours de soumission.
 38. De Backer D, Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Dec;28(4):441–51.
 39. Ospina-Tascón GA, Hernández G, Cecconi M. Understanding the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio. *Intensive Care Med*. 2016 Feb 12;
 40. CKD EVALUATION & MANAGEMENT | KDIGO [Internet]. [cited 2016 Oct 11]. Available from: <http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>
 41. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
 42. Coste J, Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int J Epidemiol*. 2003 Apr;32(2):304–13.
 43. Cavaliere F, Martinelli L, Guarneri S, Varano C, Rossi M, Schiavello R. Arterial-venous PCO₂ gradient in early postoperative hours following myocardial revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1996 Oct;37(5):499–503.
 44. Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke K-D, Sander M. Central Venous-Arterial pCO₂ Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients With Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):646–55.

45. Morel J, Grand N, Axiotis G, Bouchet JB, Faure M, Auboyer C, et al. High veno-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Monit Comput.* 2016 Dec;30(6):783–9.
46. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(6):R294.
47. Håkanson E, Svedjeholm R, Vanhanen I. Physiologic aspects in postoperative cardiac patients. *Ann Thorac Surg.* 1995 Feb;59(2 Suppl):S12-14.
48. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine.* 2013;369(9):840–51.
49. Robin E, Futier E, Pires O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Crit Care.* 2015;19:227.
50. Ariza M, Gothard JW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO₂ gradient as indices of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. *Intensive Care Med.* 1991;17(6):320–4.
51. Takami Y, Masumoto H. Mixed venous-arterial CO₂ tension gradient after cardiopulmonary bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2005 Sep;13(3):255–60.
52. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014 Jan 1;5(1):73–9.
53. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4:S13-19.
54. Habicher M, von Heymann C, Spies CD, Wernecke K-D, Sander M. Central Venous-Arterial pCO₂ Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients With Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):646–55.
55. Meddour M, Lemyze M, Tronchon L, Thévenin D, Mallat J. Utilité de la différence veinoartérielle en dioxyde de carbone dans la prise en charge du choc septique. *Méd Intensive Réa.* 2017 Mar 1;26(2):102–10.
56. Ruokonen E, Soini HO, Parviainen I, Kosonen P, Takala J. Venous-arterial CO₂ gradient after cardiac surgery: relation to systemic and regional perfusion and oxygen transport. *Shock.* 1997 Nov;8(5):335–40.
57. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venous-arterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013 Jun;41(6):1412–20.
58. Du W, Long Y, Wang X-T, Liu D-W. The Use of the Ratio between the Venous-arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation. *Chin Med J.* 2015 May 20;128(10):1306–13.

59. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schavvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(3):272–7.
60. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec;6(1):10.
61. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care.* 2015;3:39.
62. Vincent J-L, Quintairos E Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2016 Aug 13;20(1):257.
63. Ibrahim WA, Ahmed AS. Serial estimations of blood lactate predict postoperative outcome in cancer patients undergoing head and neck surgeries. *Egyptian Journal of Anaesthesia.* 2013 Apr;29(2):149–54.
64. Teboul J-L, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med.* 2016 Feb 11;
65. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, et al. Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(3):e415.
66. Mallat J, Mohammad U, Lemyze M, Meddour M, Jonard M, Pepy F, et al. Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO₂ difference in stable septic shock patients. *Annals of Intensive Care.* 2017 Mar 20;7(1):31.
67. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1 Suppl):S23-42.
68. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1 Suppl):S2-22.
69. Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PLoS ONE.* 2014;9(5):e98028.

ANNEXES

Annexe 1 : Demande d'accord du comité d'éthique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR)



Paris, le 14 Avril 2016

M. Mouhamed MOUSSA

Nos Réf. : IRB 00010254 - 2016 - 030

Monsieur,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé : «Comparaison de la valeur pronostique des indices de dysoxie cellulaire en période postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle»

Cette étude, prospective et observationnelle, ne soulève pas de problème éthique particulier et ne relève pas du domaine d'application de la réglementation régissant les recherches biomédicales, au sens de l'Article L.1121-1-1 et l'Article R.1121-3.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement des différentes données et informations, il vous appartient de vous renseigner sur les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL.

Veillez agréer, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées.

Le Responsable du Comité d'éthique pour
la recherche en Anesthésie-Réanimation
Pr. JE. BAZIN

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'JE. BAZIN', written in a cursive style.

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris
www.sfar.org
contact : cerar@sfar.org

Annexe 2 : Demande d'accord de la commission national de l'informatique et des libertés (CNIL).



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC2015-136

Alexis GRZES
Directeur
Délégation du Système
d'Information

Guillaume DERAEDT
Responsable Sécurité du
Système d'Information

Secrétariat
Tél. : 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Correspondant Informatique et Libertés du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité « **Evaluation comparée des valeurs diagnostiques et pronostiques des indices d'oxygénation tissulaire après une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle.** », mis en œuvre en 2016, a bien été déclaré par **MOUSSA Mouhamed**.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale auprès du Correspondant Informatique et Liberté du CHRU de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Déclaration enregistrée le : 21/09/2016
Sous la référence : DEC2015-136

Fait à LILLE, le mercredi 21 septembre
2016

	<p>Guillaume Deraedt CHRU de Lille Responsable de la sécurité du Système d'Information Correspondant Informatique et Liberté Tel: 03 20 44 41 00</p>
--	--

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage - rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 3 : Procédures habituelles de service de prise en charge des patients en réanimation :

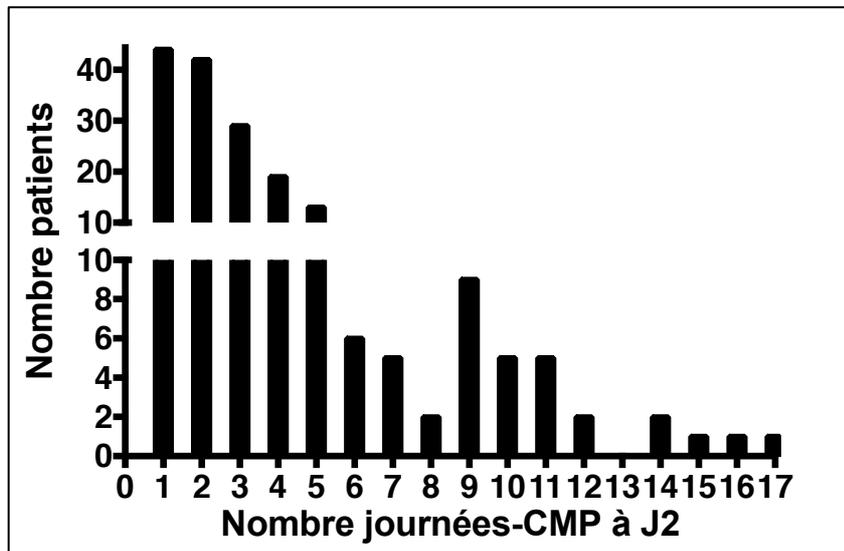
En postopératoire, la prise en charge est basée sur les procédures habituelles du service. Celle-ci est centrée sur

- L'optimisation hémodynamique basée sur l'administration de soluté de remplissage, d'amines vasoactives et de transfusion de culots globulaires guidée par un monitoring hémodynamique et des paramètres d'oxygénation tissulaire (ScvO₂, lactate).
- Le monitoring hémodynamique systématique comprend : une mesure invasive de la pression artérielle (Seldicath, Plastimed, Le Plessis Bouchard, France) , de la pression veineuse centrale (cathéter multilumières, Arrow, Wayne, Pennsylvania, USA ou PreSep catheter avec oxymétrie, Edwards Lifesciences, Irvine, California, USA), de la saturation veineuse centrale en oxygène. La réalisation d'une échocardiographie postopératoire est réalisée de façon ciblée. Le cathéter veineux central est placé en territoire cave supérieur donc l'extrémité était positionnée dans la veine cave supérieure ou à l'entrée de l'oreillette droite, ceci étant vérifié à la radiographie thoracique.
- Par ailleurs un monitoring supplémentaire peut être décidé par le médecin en charge en fonction de la gravité du patient ou de la morbidité liée à l'intervention. Ce monitoring peut comprendre :
 - Un monitoring continu du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire par système PiCCO®
 - Un cathéter de Swan-Ganz avec débit cardiaque continu
- La gestion du risque hémorragique est guidée par la réalisation de mesures répétées du temps de prothrombine (TP), de céphaline activée (TCA), du taux de plaquette, de l'hémoglobine et du fibrinogène (dès le retour de bloc, à la seconde, sixième et 24^e heure)
- Le sevrage ventilatoire est réalisé selon un protocole de sevrage précoce en adéquation avec l'évolution postopératoire en l'absence de saignement majeur ou d'hypothermie.
- La prise en charge de l'insuffisance rénale est centrée sur la prévention de l'insuffisance rénale dès la phase préopératoire. Les antidiabétiques oraux sont systématiquement arrêtés 48 heures avant la chirurgie. Les explorations

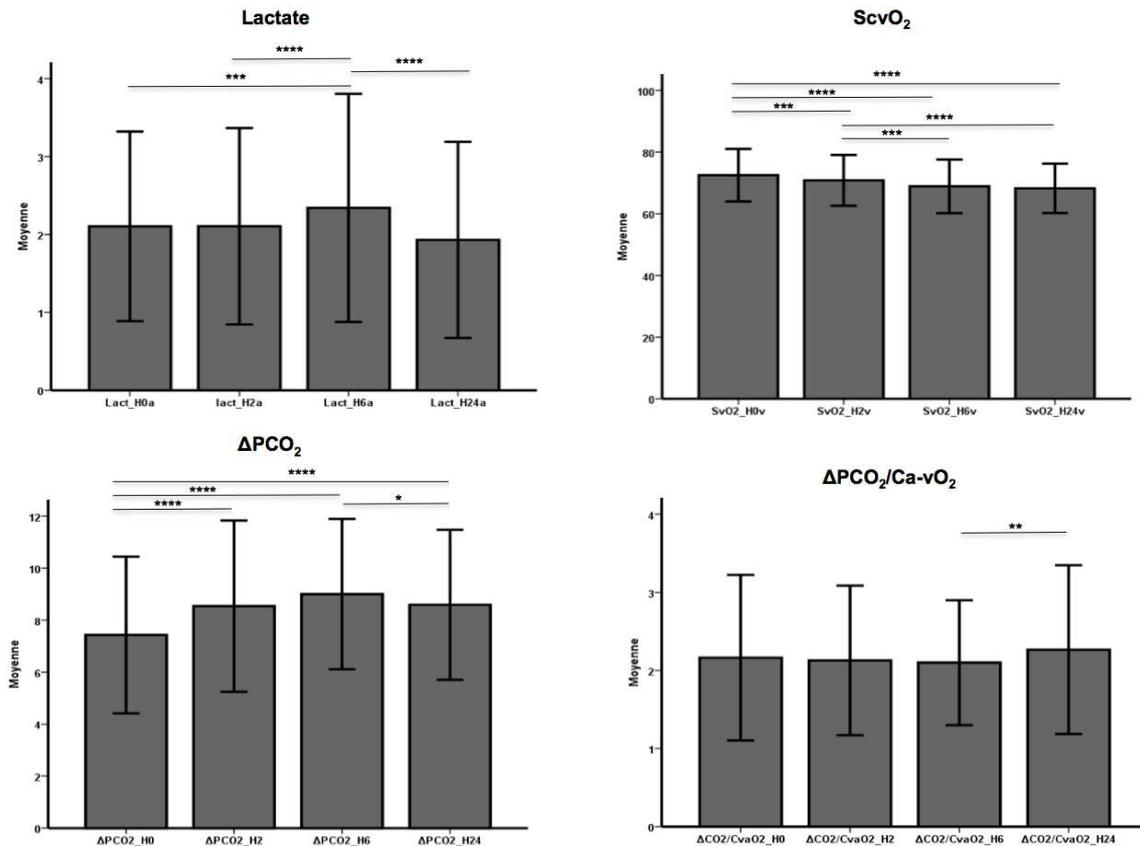
nécessitant l'injection de produits de contraste iodé sont évitées. Les autres agents néphrotoxiques seront également évités dans la mesure du possible. La gestion de l'insuffisance rénale est basée sur les recommandations KDIGO.

- Surveillance paraclinique postopératoire des 24 premières heures. Elle est basée sur une série de prélèvements selon un protocole de service éventuellement ajusté par le médecin en charge du patient. Ce prélèvement comprend:
 - A l'admission en réanimation : Gazométrie artérielle et veineuse centrale (GDSa et GDSv), lactatémie, calcémie, kaliémie, une numération sanguine et une exploration de la coagulation avec une mesure du temps de thrombine (TP), du temps de céphaline activé (TCA), du temps de thrombine (TT) et du fibrinogène. Électrocardiogramme (ECG) et radiographie du thorax.
 - A deux heures de l'admission en réanimation : GDSa et GDSv, lactatémie, calcémie, kaliémie, une numération sanguine et TP, TCA, TT et fibrinogène. Une mesure de la troponine hypersensible, de CPK.
 - A 6 heures de l'admission en réanimation : GDSa et GDSv, lactatémie, une numération sanguine et TP, TCA, TT et fibrinogène. Une mesure de la troponine Hs du CPK, ionogramme sanguin et urinaire, urée et créatininémie sanguine et urinaire.
 - A 24 heures ou le lendemain matin de l'intervention : GDSa et GDSv, une numération sanguine et TP, TCA, TT et fibrinogène. Une mesure de la troponine Hs du CPK, ionogramme sanguin et urinaire, urée et créatininémie sanguine et urinaire. Un bilan hépatique avec ASAT, ALAT, bilirubine totale et conjuguée. Mesure de la phosphatase alcaline, albuminémie, protéine, calcémie et phosphatémie. Réalisation d'une radiographie du thorax, ainsi que d'un ECG.

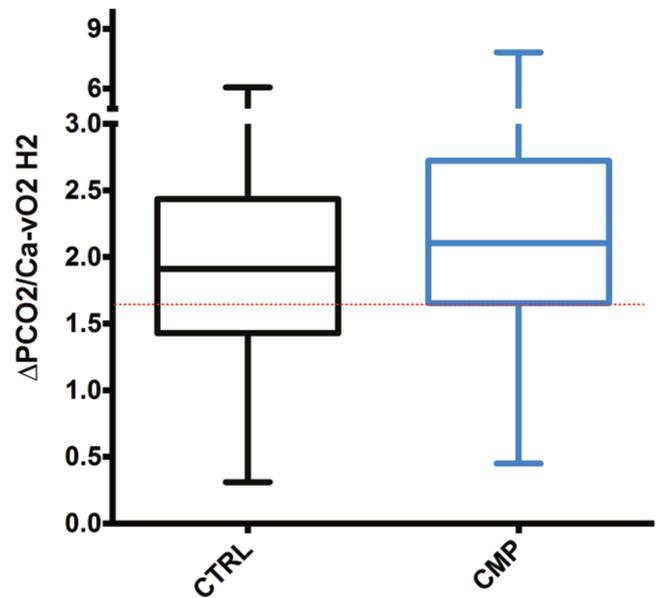
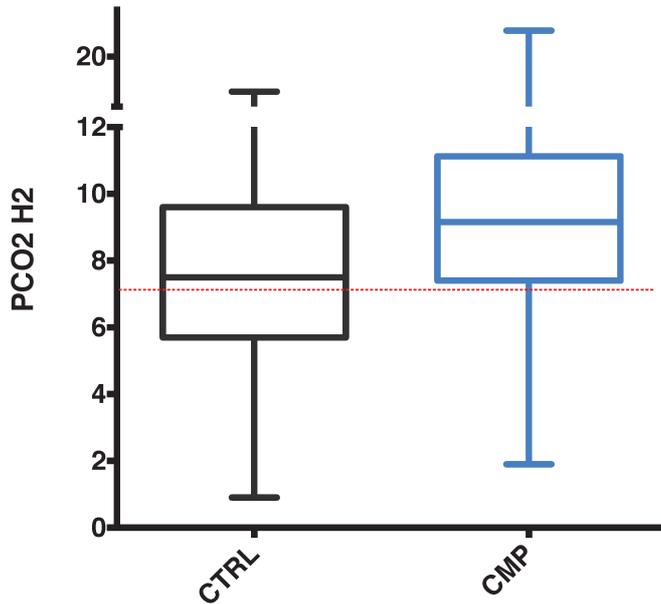
Annexe 4 : Répartition quantitative des CMP par jour et par patient à J2 postopératoire.



Annexe 5 : Évolution des marqueurs d'oxygénation et perfusion tissulaire en fonction du temps de recueil dans la population globale. *p<0,05, *p<0,001, ****p<0,0001.**



Annexe 6: Répartition des indices dérivés du CO₂ mesurés à H2 par groupe de patients.



Répartition des ΔPCO₂ selon le groupe
 Médiane, [25°-75°] percentile, valeur maximale et minimal.
 Le trait rouge correspond au seuil de 7,2 mmHg

Répartition des ΔPCO₂/CavO₂ selon le groupe
 Médiane, [25°-75°] percentile, valeur maximale et minimal.
 Le trait rouge correspond au seuil de 1,6 mmHg/mL

Annexe 7 : Table de contingence pour la ΔPCO₂ à H2.

	CTRL	CMP	Total
ΔPCO ₂ > 7,2 mmHg	67	136	203
ΔPCO ₂ < 7,2 mmHg	67	40	107
Total	134	176	310

	CTRL	CMP	Total
ΔPCO ₂ > 11,5 mmHg	14	41	55
4,9 < ΔPCO ₂ < 11,5	97	117	214
ΔPCO ₂ < 4,9 mmHg	23	18	41
Total	134	176	310

Annexe 8 : Table de contingence pour la $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ à H2.

	CTRL	CMP	Total
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 1,6 \text{ mmHg/mL}$	81	140	221
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 < 1,6 \text{ mmHg/mL}$	53	34	87
Total	134	174	308

	CTRL	CMP	Total
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 3,3 \text{ mmHg/mL}$	16	20	36
$1,3 < \Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 < 3,3$	90	133	223
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 < 1,3 \text{ mmHg/mL}$	28	21	49
Total	134	174	308

Annexe 9 : Seuils optimaux des indices d'oxygénation et perfusion tissulaire de prédiction de CMP à J2 dans la population générale.

	Seuil optimal	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
Lactate (mmol/L)	2	44	74	69	51	1,7	0,7
	1	90					
	2,8		90				
ScvO₂ (%)	73	35	47	46	36	0,7	1,4
	59	90					
	82		90				
ΔPCO_2 (mmHg)	7,2	77	50	67	63	1,5	0,5
	4,9	90					
	11,5		90				
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ (mmHg/mL)	1,6	80	39	63	61	1,3	0,5
	1,3	90					
	3,3		90				

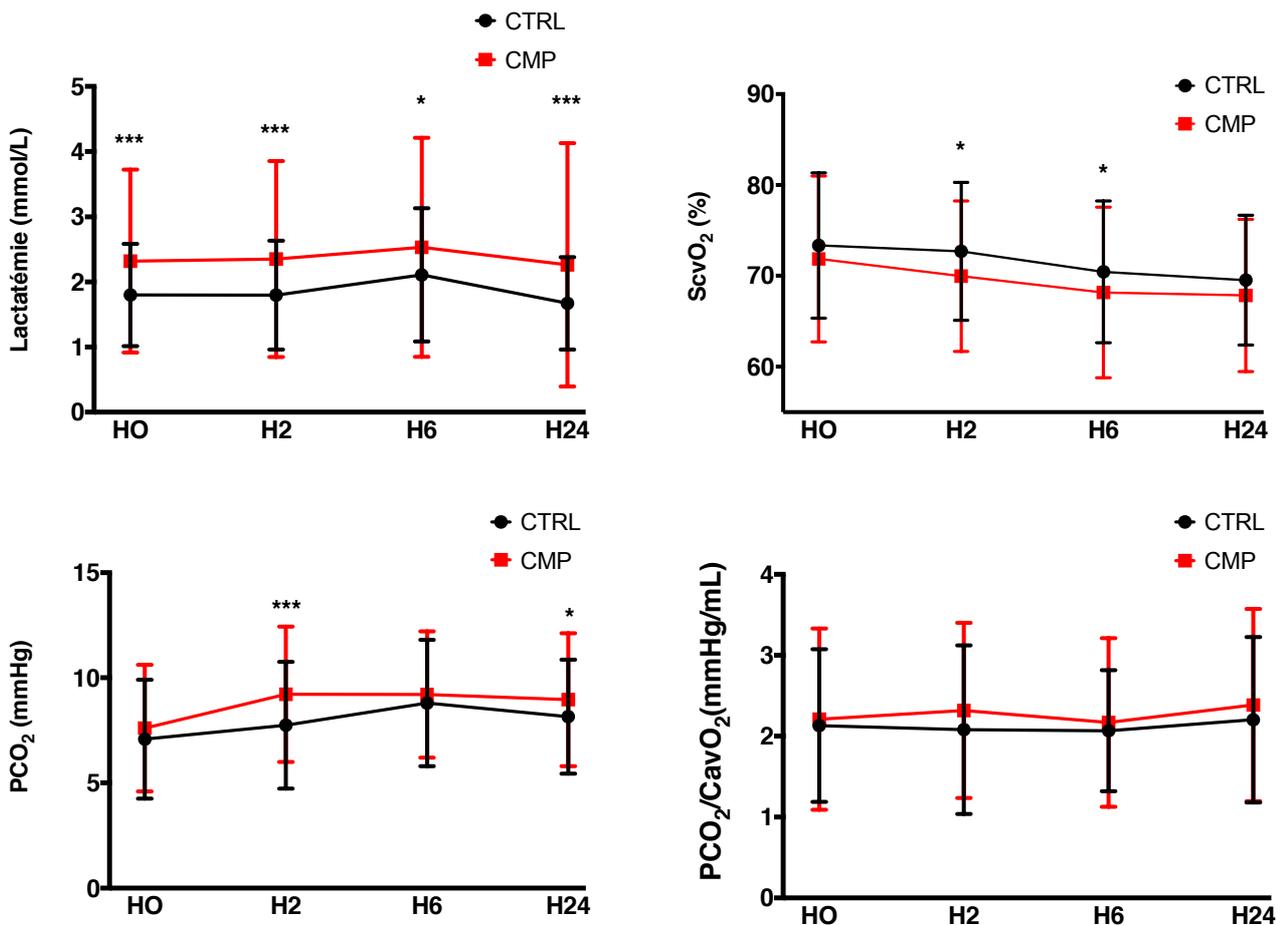
Annexe 10 : Seuils optimaux des indices dérivés du CO₂ de prédiction de survenue de CMP dans la population de patients avec hyperlactémie > 2 mmol/L

	Seuil optimal	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
ΔPCO_2 (mmHg)	7,9	77	63	83	56	2,1	0,4
	5	90					
	13,7		90				
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ (mmHg/mL)	1,6	88	37	76	61	1,4	0,3
	1,4	90					
	3,2		90				

Annexe 11 : Seuils optimaux du lactate et de la ΔPCO₂ dans la population de patients avec ΔPCO₂/Ca-vO₂ > 1,6 mmHg/mL.

	Seuil optimal	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	RVP	RVN
Lactate (mmol/L)	1,5	71	49	70	50	1,4	0,6
	1,1	90					
	4,9		90				
ΔPCO ₂ (mmHg)	9,8	50	67	72	44	1,5	0,7
	7	90					
	12,6		90				

Annexe 12: Évolution des marqueurs d'oxygénation et perfusion tissulaire en fonction du temps de recueil dans la population globale. Comparaison des 2 groupes à chaque temps.



AUTEUR : Nom : DURAND	Prénom : Arthur
Date de Soutenance : 30 mai 2017	
Titre de la Thèse : Comparaison de la valeur pronostique des indices de dysoxie cellulaire en période postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : <i>Etude MicroO₂CEC</i>.	
Thèse - Médecine - Lille 2016	
Cadre de classement : Anesthésie - Réanimation	
DES + spécialité : Anesthésie - Réanimation	
Mots-clés : Indices de dysoxie cellulaire, ΔPCO₂, complications majeures postopératoires, chirurgie cardiaque	
Résumé :	
<p>Introduction : La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC) est une chirurgie à haut risque de complications majeures postopératoires (CMP). Celles-ci sont en partie liées à une dysoxie cellulaire, fréquente dans cette situation. Les biomarqueurs dérivés du CO₂ (ΔPCO₂ et ΔPCO₂/Ca-vO₂) peu étudiés dans ce contexte apportent des informations complémentaires sur la qualité de la perfusion et du métabolisme énergétique et pourraient représenter des alternatives au lactate et à la SvO₂ concernant la prédiction de survenue de CMP. Notre objectif principal est de déterminer la valeur pronostique des biomarqueurs dérivés du CO₂ mesurés à 2 heures postopératoires sur la survenue d'une CMP dans les 2 jours.</p>	
<p>Matériel et Méthodes : Cette étude prospective, observationnelle, monocentrique a inclus des patients adultes opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC. La recherche de CMP a été effectuée quotidiennement pendant les 7 premiers jours postopératoires. Des bilans biologiques systématiques ont été réalisés à H0, H2, H6 et J1 postopératoires et comportaient au minimum une hémoglobinémie, un gaz artériel et veineux cave supérieur réalisés de façon synchrone. Les variables d'intérêt, lactate, ScvO₂, ΔPCO₂, ΔPCO₂/Ca-vO₂ ont alors été recueillies ou calculées. Leurs aires sous la courbe (AUC) pour la prédiction des CMP ont été obtenues d'après le tracé d'une courbe ROC et comparées entre elles par un test de Delong, le risque alpha a été fixé à <0,05.</p>	
<p>Résultats : Parmi les 330 patients inclus, 186 (56%) ont présenté au moins une CMP à J2. La ΔPCO₂ et la ΔPCO₂/Ca-vO₂ à H2 prédisent de manière significative la survenue d'une CMP dans les 2 jours avec des AUC [IC 95%] respectives à 0,64 [0,57-0,7] (p<0,001) et à 0,59 [0,52-0,65] (p<0,05). Une ΔPCO₂ > 7,2 mmHg prédit la survenue d'une CMP à J2 avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 50%. La capacité de prédiction de CMP des indices dérivés du CO₂ est comparable à celle du lactate (p=0,57) et supérieure à celle de la ScvO₂ (p<0,001). Chez les patients avec un lactate > 2 mmol/L, la capacité de prédiction de la ΔPCO₂ de CMP est augmentée avec une AUC [Intervalle de confiance 95%] à 0,69 [0,57-0,8] (p<0,05). La ΔPCO₂ est le seul facteur indépendant biologique associé à la survenue de CMP (p<0,05).</p>	
<p>Conclusion : Les indices dérivés du CO₂ représentent une alternative au lactate pour prédire la survenue de CMP en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC. Cependant la force de prédiction de tous ces biomarqueurs demeure médiocre. Bien que la combinaison de ces différents marqueurs semble augmenter leur pouvoir prédictif, nous ne saurons recommander leur utilisation dans la prédiction de CMP.</p>	
Composition du Jury :	
Président : Monsieur le Professeur Benoit Tavernier	
Assesseurs : Monsieur le Professeur Éric Kipnis – Monsieur le Professeur Fabio Taccone – Monsieur le Docteur Emmanuel Robin	
Directeur : Monsieur le Docteur Mouhamed Moussa	

