

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

Année 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Étude de l'association entre les indices de dysoxie cellulaire et le quotient respiratoire mesuré par calorimétrie indirecte en période postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : étude pilote

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2019 à 16 heures au Pôle Recherche

Par Vincent LIU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Monsieur le Docteur Sébastien PREAU

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

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

FA	Fibrillation auriculaire
Hb	Hémoglobine
DC	Débit cardiaque
IGS II	Indice de gravité simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle
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
mVO₂	Consommation tissulaire en oxygène mesurée par calorimétrie
VCO₂	Production tissulaire en dioxyde de carbone
mVCO₂	Production tissulaire en dioxyde de carbone mesurée par calorimétrie
ΔPCO₂	Gradient veino-artériel de pression partielle en CO ₂
Ca-vO₂	Différence de concentration artério-veineuse en oxygène
QR	Quotient respiratoire
QR mes	Quotient respiratoire calculé
QR Fick	Quotient respiratoire calculé par la méthode de Fick

Table des matières

RESUME	13
INTRODUCTION	15
MATERIELS ET METHODES	21
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	21
A. OBJECTIF PRINCIPAL	21
B. OBJECTIFS SECONDAIRES	21
II. TYPE D'ETUDE	21
III. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET ASPECTS REGLEMENTAIRES	21
IV. PATIENTS ETUDIES	22
A. CRITERES D'INCLUSION	22
B. CRITERES D'EXCLUSION	22
IV. DEROULEMENT DE L'ETUDE	22
A. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS	22
B. DONNEES RECUEILLIES	23
C. VARIABLES BIOLOGIQUES ETUDIEES	25
V. ANALYSE STATISTIQUE	26
RESULTATS	27
I. POPULATION GENERALE	27
A. CARACTERISTIQUES PREOPERATOIRES	27
B. CARACTERISTIQUES OPERATOIRES	28
C. CARACTERISTIQUES POSTOPERATOIRES	31
II. POPULATION SELON SEUIL DE QUOTIENT RESPIRATOIRE	34
A. CARACTERISTIQUES PREOPERATOIRES	34
B. CARACTERISTIQUES OPERATOIRES	36
C. CARACTERISTIQUES POSTOPERATOIRES	37
III. CORRELATION DES INDICES DE DYSOXIE CELLULAIRE AU QUOTIENT RESPIRATOIRE	33
IV. OBJECTIFS SECONDAIRES	33
A. CORRELATION DU QUOTIENT RESPIRATOIRE AUX INDICES DE DYSOXIE CELLULAIRE, SANS FACTEUR TEMPS	33
B. ANALYSE QUALITATIF DE LA MESURE DU QR	39
DISCUSSION	43
CONCLUSION	52
BIBLIOGRAPHIE	53
ANNEXES	59

Résumé

Introduction: Les capacités des indices de dysoxie tissulaire (lactate, ScvO₂, Δ PCO₂, Δ PCO₂/Ca-vO₂) à prédire les complications postopératoires après chirurgie cardiaque sont conflictuelles et les rares études positives ne retrouvent souvent que des performances limitées. La caractérisation plus directe du métabolisme anaérobie par la mesure du quotient respiratoire (QR) par calorimétrie indirecte pourrait représenter une alternative plus pertinente et plus performante que ces variables dérivées. Il n'existe que peu de données concernant la signification du QR et la faisabilité de sa mesure dans ce contexte. L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'association entre Δ PCO₂/Ca-vO₂ et QR. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la relation entre le QR et les autres indices de dysoxie tissulaire ainsi que de déterminer les conditions de mesures optimales du QR.

Matériel et Méthodes: Nous avons conduit une étude clinique prospective, observationnelle, monocentrique, réalisée entre le 1^{er} novembre 2017 et le 28 février 2019 au sein du service de réanimation chirurgicale cardiovasculaire du CHU de Lille, sur une population de patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC et équipés d'un cathéter de Swan-Ganz. Les indices de dysoxie tissulaire (lactate, Δ PCO₂, Δ PCO₂/Ca-vO₂, SvO₂) ainsi que le QR mesuré par calorimétrie indirecte ont été recueillis ou calculés à au moins un des temps suivants : H0, H2, H6, J1 et aux autres temps nécessitant une mesure des paramètres d'oxygénation tissulaire. L'association entre les variables d'intérêt et le QR a été analysée par un test de

corrélation linéaire suivi d'un modèle mixte afin de prendre en compte les mesures répétées.

Résultats : Sur un échantillon de 22 patients inclus, 35 mesures ont été réalisées. Le QR n'était pas linéairement corrélé aux indices de dysoxie tissulaire. Aucune association significative n'était retrouvée après analyse en modèle mixte prenant en compte les mesures répétées. Après dichotomisation de l'échantillon selon un seuil de QR de 0,7 (correspondant au 75^e percentile), aucune différence significative entre les valeurs des indices de dysoxie n'était mise en évidence. Les patients ayant un $QR \leq 0,7$ avaient une durée de séjour en réanimation prolongée. Les valeurs de QR à partir de H6 étaient les plus homogènes autour de la médiane.

Conclusion : En période post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, le QR mesuré par calorimétrie indirecte n'est pas corrélé aux indices de dysoxie tissulaire mesurés par Swan-Ganz, les mesures de QR réalisées après H2 assureraient les meilleurs critères de qualité et d'homogénéité des valeurs mesurées.

Introduction

La chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle est un domaine en pleine expansion, concernant 200 000 patients en Europe (1) et 44 000 patients en France chaque année (2). Cette chirurgie est associée à une morbidité et une mortalité postopératoire particulièrement élevée pouvant atteindre 8% pour les chirurgies valvulaires. L'élargissement des indications à des patients aux comorbidités de plus en plus sévères majore le risque de complication postopératoire et grevant leur pronostic (3).

Le principal déterminant de ces complications postopératoires est la survenue d'une inadéquation entre la demande en oxygène et le transport en oxygène (DO_2) (4). L'utilisation des différentes modalités de monitorages hémodynamiques ont permis d'approcher les déterminants de ces paramètres circulatoires et de les utiliser comme biomarqueurs (5)(6).

Cette inadéquation entre VO_2 et la DO_2 intervient lorsque la chute de cette dernière échappe aux mécanismes de compensations physiologiques parmi lesquels le recrutement microcirculatoire des capillaires, grâce à l'action de médiateurs tels que le monoxyde d'azote inductible (7) et la modulation de l'extraction d'oxygène par l'organisme (ERO_2). En effet, en-dessous d'une valeur critique de DO_2 , l'inadéquation VO_2/DO_2 se traduit par une dysoxie tissulaire dont la phase extrême est la survenue d'un métabolisme anaérobie, à l'origine de la production de lactate (8). Cette situation adaptative se solde par un effondrement de la production énergétique expliquant l'évolution vers la défaillance multiviscérale en l'absence de prise en charge adéquate.

En effet, en condition optimale d'oxygénation, la glycolyse aérobie couplée à la chaîne respiratoire mitochondriale produit, à partir d'une molécule de glucose, 38 ATP et 1694 kJ de chaleur, ainsi que 6 moles de CO_2 sous la forme d' HCO_3^- .

En condition d'anaérobiose, le complexe pyruvate déshydrogénase permettant la décarboxylation oxydative du pyruvate en acétyl-CoA ne peut fonctionner, entraînant l'accumulation de pyruvate. Intervient alors le lactate déshydrogénase, qui, sous l'effet de masse, catalyse le pyruvate en lactate. Ainsi, à partir d'une molécule de glucose, le bilan énergétique sera la formation de 2 ATP et 122 kJ/mol de chaleur.

Le lactate apparaît alors comme un outil probant d'évaluation de l'hypoxie tissulaire résultant de la sévérité de l'inadéquation VO_2/DO_2 et du pronostic, hypothèse confirmée dans de nombreuses études en particulier dans les états de choc septique (9)(10).

La mesure du lactate comporte cependant plusieurs limites. En effet, il fut montré qu'il existe des voies métaboliques aérobies augmentant la valeur du lactate, notamment au sein du muscle squelettique. Cette voie est médiée par l'activation de la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPase}$ en réponse à un stress cathécolaminergique, endogène ou exogène (en particulier en présence d'agents bêta2-mimétiques) (11)(12). De plus, l'hyperlactatémie peut être causée par un défaut d'élimination, plutôt qu'un excès de production, notamment en cas d'hépatopathie associée (13). Finalement, l'hyperlactatémie n'est le reflet que d'un déséquilibre entre production et élimination.

Existe alors un intérêt dans l'utilisation de marqueurs alternatifs au lactate afin de détecter de manière précoce et fiable une anomalie de la DO_2 et /ou de l' ERO_2 .

La SvO₂, représentant la saturation veineuse de l'hémoglobine sur un prélèvement réalisé sur du sang veineux mêlé, au niveau de l'artère pulmonaire, fut étudiée comme marqueur d'oxygénation tissulaire alternatif au lactate (14)(15). Elle correspond au complémentaire de l'extraction en oxygène lorsque la saturation artérielle est normale [$ERO_2 = (SaO_2 - SvO_2) / (SaO_2)$]. Sa valeur dépend ainsi directement des rapports entre transport et consommation de l'oxygène par l'organisme tels que décrit dans l'équation suivante :

$$SvO_2 = SaO_2 - [VO_2 / (DC \times 1,34 \times \text{Hémoglobine})].$$

Ainsi, un réveil anesthésique agité, une fièvre, des frissons ou toute augmentation de la demande métabolique diminuera la SvO₂, tout comme une diminution avérée du DC (16).

La norme de la SvO₂ se situe aux alentours de 70-75%. Habituellement, il est considéré qu'un seuil de 40% signe le seuil d'anaérobiose et l'apparition d'une hyperlactatémie (17). Il existe des situations pathologiques, notamment le choc septique, lors desquelles une valeur élevée de la SvO₂ est associée à un mauvais pronostic, traduisant un état de shunt microcirculatoire et une altération profonde de la perfusion tissulaire (18). La réanimation périopératoire de chirurgie cardiaque peut être concernée par cet état, en raison des anomalies de la coagulation induites par la circulation extracorporelle et la majoration des phénomènes inflammatoires déjà existant dans la défaillance myocardique (19)(20)(21). Il existerait ainsi chez les patients se compliquant en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque, une diminution du transport global en O₂ associée à une malperfusion microcirculatoire (22).

L'intérêt pronostic de la SvO₂ reste inconstant dans la littérature que ce soit dans la population de patients septique (23), après une chirurgie à haut risque (24) ou plus spécifiquement suite à une chirurgie cardiaque (25).

Cette inconstance pourrait être expliquée par certaines limites de la SvO₂. Les débits régionaux sont en effet inhomogènes. La SvO₂ étant le reflet global de l'organisme, sa sensibilité est insuffisante afin de détecter l'apparition d'une DO₂ critique à l'échelle d'un organe donné (26). Il existe également d'éminentes variations interindividuelles de sa valeur, de son interprétation et des valeurs anormalement élevées peuvent être constaté dans des situations de dysoxie sévère (27).

Ainsi d'autres auteurs se sont intéressés à la valeur pronostique des marqueurs dérivés du CO₂, sur l'hypothèse qu'une diminution du débit régional entraînerait une accumulation de CO₂ par défaut de clairance. Cette altération est spécifique d'un mécanisme par diminution de la perfusion tissulaire car lors d'une atteinte purement hypoxique par hypoxémie, le débit intact permet d'épurer le CO₂ malgré le surplus généré par le mécanisme anaérobie (28). Ainsi dans le choc septique, il fut montré qu'une différence veino-artérielle en PCO₂, ou gradient de PCO₂ (Δ PCO₂) de plus de 6 mmHg est associée à une malperfusion tissulaire objectivée et à une augmentation de la mortalité (29). Des techniques de visualisation de la microcirculation ont en effet démontré que l'augmentation de cette différence de PCO₂ est associée à une diminution visuelle de la perfusion microcirculatoire (30)(31).

Dans le domaine de la chirurgie cardiaque, les résultats sont plus conflictuels. Plusieurs auteurs ont rapporté un pouvoir prédictif de la Δ PCO₂ dont certains montraient que la capacité de prédiction du Δ PCO₂ était meilleure que celle de la

ScvO₂ (32)(33). Ces résultats s'opposent à d'autres publications rapportant une absence d'association entre cet indice et le pronostic postopératoire (34).

Notre équipe a récemment publié l'étude prospective observationnelle MicroO₂CEC qui évalua la valeur pronostique de ces 3 biomarqueurs dérivés de l'O₂ et du CO₂ dans la prédiction de la survenue des complications majeures en chirurgie cardiaque après CEC. Nous avons également analysé dans cette étude l'intérêt pronostic du ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$, variable calculée dérivée de QR et dont l'intérêt avait été rapporté dans la population des patients septiques (35).

En effet, le gradient de PCO₂ pourrait être considéré comme une approche de la VCO₂, et la VO₂ pourrait être estimée par la différence du contenu en O₂ (CaO₂ – CvO₂). Ainsi, le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ pourrait permettre d'approcher le QR et de détecter ainsi le seuil d'anaérobiose en pratique clinique (36)(37).

Nos résultats montraient que seul le ΔPCO_2 mesuré à la seconde heure postopératoire était indépendamment associé aux complications majeures postopératoires (CMP), malgré des performances prédictives limitées. De façon inattendue, le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ n'était associé ni en univarié ni en multivarié aux CMP.

Suite à ces performances décevantes et aux résultats discordants dans la littérature, nous nous sommes interrogés d'une part sur l'association réelle entre ces indices de dysoxie tissulaire et le QR, reflet physiologique de l'anaérobiose et d'autre part sur l'intérêt du QR comme marqueur pronostic en routine. Le QR est basé sur l'hypothèse que la VCO₂ diminue moins que la VO₂ dans les conditions

d'anaérobiose en raison du tamponnement des ions H⁺. Ainsi dans cette situation, le rapport VCO_2/VO_2 devrait être augmenté.

La calorimétrie indirecte est le gold standard de la mesure du QR.

Cette technique consiste en une mesure des gaz expirés permettant de recueillir la consommation en O₂ et la production de CO₂ de l'organisme, basée sur l'hypothèse que l'oxygène inhalé est utilisé dans l'oxydation des aliments en générant lors de ce phénomène une certaine quantité de CO₂. La mesure de ce dernier permet de calculer le ratio entre VO_2 et VCO_2 , et par conséquent le QR.

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué la relation entre les indices de dysoxie tissulaire utilisés pourtant en routine au QR mesuré par calorimétrie indirecte. Afin de répondre à cette hypothèse, nous avons réalisé une étude ancillaire de MicroO₂CEC, et avons analysé les patients ayant une mesure concomitante des indices de dysoxie tissulaire et la mesure réelle du QR et de la VO_2 .

Matériels et méthodes

I. Objectifs de l'étude

A. Objectif principal

- Étudier l'association entre $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ et QR.

B. Objectifs secondaires

- Étudier l'association entre ΔPCO_2 , SvO_2 , lactate et QR.
- Décrire les caractéristiques et le pronostic des patients en fonction des seuils de QR prédéfini (seuil correspondant au 75^{ème} percentile et seuil théorique de 1,1).
- Analyse qualitative de la mesure du QR.

Les critères de jugement retenus étaient les valeurs absolues de chacune des variables étudiées.

II. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude clinique pilote, prospective, observationnelle, monocentrique, entre le 1^{er} novembre 2017 et le 28 février 2019 au sein du service de réanimation chirurgicale cardiovasculaire du CHRU de Lille. Un accord fut obtenu du comité d'Éthique de Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) sous le protocole n°IRB 00010254-2016-030. Conformément à la réglementation en vigueur,

une lettre d'information et de demande de non opposition d'utilisation des données recueillies fut envoyée à tous les participants de l'étude ou à leurs proches. L'étude MicroO₂CEC est inscrite sur le site www.clinicaltrial.gov sous la référence NCT03107572.

III. Population de l'étude

A. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients majeurs, ayant bénéficiés d'une chirurgie sous circulation extracorporelle, porteurs d'un cathéter de Swan-Ganz dont le bon positionnement dans l'artère pulmonaire fut vérifié et admis en réanimation pour une ventilation artificielle sur calorimétrie indirecte.

B. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patientes enceintes, les patients sortant d'une l'intervention sous assistance circulatoire, ceux ayant un positionnement incorrect du cathéter de Swan-Ganz, une fiO₂ >60% et une absence de recueil du débit cardiaque et un refus de participation à l'étude.

IV. Déroulement de l'étude

A. Prise en charge des patients

Les patients sont admis au bloc opératoire et une anesthésie générale est réalisée dont les modalités de réalisation sont laissées à l'appréciation de l'équipe médicale en charge. Après insertion du cathéter artériel et du cathéter veineux central, un cathéter de Swan-Ganz (Edwards Lifescience™, Irvine, Californie, USA) est introduit

sous contrôle échographique. Le bon positionnement en sortie d'intervention est vérifié. A l'arrivée en réanimation, le patient bénéficie d'un monitoring du débit cardiaque par l'interface Vigilance II (Edwards Lifescience™, Irvine, Californie, USA) et est placé sous ventilation artificielle sur un respirateur disposant du module de calorimétrie indirecte (Engström Carestation®, Module E-VOVX, General Electrics™, Boston, Massachusetts, USA). Les conditions de qualité de la mesure sont respectées (préchauffage de 30 minutes, patient stable, $fiO_2 < 60\%$, pas d'hémodilution, calibration vérifiée) avant le recueil prospectif des données. Ces dernières sont colligées aux heures protocolisées de prélèvements (H0, H2, H6 et J1 post-opératoire), et lors d'intervention diagnostique et/ou thérapeutique nécessitant le recueil des paramètres d'oxygénation tissulaire.

A. Données recueillies

Les données colligées au bloc opératoire comportaient :

- Caractéristiques anthropométriques : âge, sexe, poids, taille, surface corporelle.
- Principaux antécédents : cardiopathie ischémique, fibrillation atriale, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée ($FE > 50\%$, $E/e' > 12$, e' latéral < 6 cm/s) ou altérée ($FE < 50\%$), diabète, insuffisance rénale chronique, cirrhose.
- Score ASA.
- Créatinémie préopératoire.
- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).

- Type de chirurgie : caractère urgent, remplacement et/ou plastie valvulaire (mitrale, aortique ou pulmonaire), pontage(s) aortocoronarien(s), remplacement de la racine aortique, transplantation cardiaque, assistance mécanique longue durée de type HeartMate III.
- Données peropératoires : durée de chirurgie, durée du clampage aortique, durée de la circulation extracorporelle, nombres de culots globulaires reçus, nadir de l'hématocrite, dose de dobutamine et de noradrénaline.

Les données colligées à H0, H2, H6, J1 et en cas de mesures itératives en réanimation comportaient :

- Données hémodynamiques : PAS, PAD, PAM, PAPS, PAPD, PAPM, PAPO, PVC, FC, débit cardiaque par thermodilution intégrée sur cathéter de Swan-Ganz.
- Valeurs des gaz du sang artériels et veineux sur cathéter de Swan-Ganz, prélevés en simultanés (pH, PaO₂, paCO₂, pvCO₂, HCO₃⁻, SaO₂, SvO₂, lactate) et numération formule sanguine.
- Données calorimétriques : EtO₂, EtCO₂, mVO₂, mVCO₂, fiO₂, QR.
- Données de ventilation mécanique : Volume courant, FR, PEEP, pression de plateau.
- Score SOFA à l'admission.
- Stade AKI (Annexe 1).
- Score IGSII à 24h.

- Nombre de jours sous ventilation mécanique.
- Durée de séjour en réanimation et intrahospitalier.
- Décès en réanimation ou intrahospitalier.

B. Calculs des valeurs dérivés de l'O₂ et du CO₂

Les marqueurs d'oxygénation et de métabolisme tissulaires étudiés furent les suivants :

- Lactate artériel (mmol/L).
- Quotient respiratoire mesuré (QR cal).
- Quotient respiratoire mesurée (QR Fick).
- VO₂ mesurée (mVO₂).
- VO₂ calculée (cVO₂).
- VCO₂ mesurée (mVCO₂).
- SvO₂ (%).
- ΔPCO₂ (mmHg).
- ΔPCO₂/Ca-vO₂ (mmHg/mL).

Les modalités de calculs furent les suivantes :

- **ΔPCO₂** = 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)

- $C_vO_2 = 1,34 \times Hb \text{ (g/mL)} \times ScvO_2 \text{ (\%)} + 0,003 \times PvO_2 \text{ (mmHg)}$
- $VO_2 \text{ (ml/min)} = \text{Débit cardiaque (L/min)} \times (C_aO_2 - C_vO_2) \times 10$

B. Analyse statistique

Les données qualitatives sont décrites par leurs effectifs et en pourcentages. Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart-type et/ou la médiane et l'intervalle interquartile en fonction de leur distribution. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et par le test du Shapiro-Wilk.

Nous avons analysé l'association entre indice de dysoxie tissulaire et QR par un test de corrélation linéaire de Spearman ou Pearson en fonction de la distribution des variables. Afin de tenir compte des données répétées par patient dans l'association entre marqueurs de dysoxie tissulaire et le QR en fonction du temps, nous avons réalisé un modèle linéaire mixte avec un effet aléatoire. L'adéquation du modèle a été vérifiée à l'aide des résidus conditionnels studentisés.

Les comparaisons des proportions sont réalisées au moyen d'un test du χ^2 . Les variables quantitatives étaient décrites par leurs moyennes \pm écart type si leurs distributions étaient normales puis comparées par un test t de Student pour les variables indépendantes

Le seuil de significativité retenu est fixé à 5%. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9,4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille.

Résultats

I. Caractéristiques de la population globale

A. Caractéristiques préopératoires

Durant la période de l'étude, nous avons inclus prospectivement 22 patients dont une majorité d'homme (72%), d'âge moyen de 62 ans. En termes de comorbidités, la population étudiée présentait un antécédent de cardiopathie ischémique dans 43% des cas, avec une FEVG de moins de 50% à l'évaluation préopératoire dans 57% des cas. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique était de 33%. Le score ASA médian était de 3,4 [2,9–3,7]. Les caractéristiques préopératoires supplémentaires des patients inclus sont présentées dans le tableau I.

Tableau I Caractéristiques préopératoires de la population globale

Données préopératoires	
Sexe masculin, n (%)	16 (73)
Poids (kg)	79 (74-90)
Surface corporelle (m²)	1,9 (1,9-2,1)
Age (années)	63 (53-67)
Créatinémie (mg/L)	13 (9-18)
Fraction d'éjection du VG (%)	40 (25-50)
Cardiopathie ischémique, n (%)	9 (43)
FA préopératoire n (%)	6 (29)
Insuffisance cardiaque systolique, n (%)	12 (57)
Diabète, n (%)	5 (24)
Cirrhose, n (%)	1 (5)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	7 (33)
État choc préopératoire, n (%)	6 (3,2)
Score ASA	3,4 (2,9 – 3,7)
<i>Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées par leurs effectifs bruts (pourcentage de l'effectif du groupe). ASA American Society of Anesthesiology physical status, FA fibrillation auriculaire, VG ventricule gauche.</i>	

B. Caractéristiques opératoires

L'indication opératoire majoritaire était le remplacement valvulaire mitral (30%). Cette intervention était associée à une plastie tricuspide pour dilatation de l'anneau dans 66% des cas. 30% des interventions ont également eu lieu dans un contexte

d'urgence chirurgicale. La durée opératoire médiane était de 250 minutes [160-295], avec une durée médiane de CEC de 127 minutes [105-177] et une durée de clampage aortique de 84 minutes [21-126]. Le volume total de remplissage comprenant le priming de la CEC et le volume restitué par Cellsaver® était en médiane de 3000 mL [1687–3650]. Aucun patient ne fut sorti du bloc opératoire sous ECMO veinoartérielle ou veinoveineuse.

Les caractéristiques peropératoires détaillées de la population sont présentées dans le tableau II.

Tableau II Caractéristiques peropératoires de la population de l'étude

Données opératoires	
Urgence chirurgicale, n (%)	6 (27,2)
Chirurgie valvulaire mitrale, n (%)	8 (36,3)
Chirurgie valvulaire aortique, n (%)	3 (13,7)
Chirurgie valvulaire tricuspide, n (%)	4 (18,1)
Chirurgie combinée, n (%)	5 (22,7)
Pontage coronaire, n (%)	3 (13,7)
Chirurgie racine aorte, n (%)	2 (9,1)
Greffe cardiaque, n (%)	1 (5,0)
HeartMate III, n (%)	3 (13,7)
Endocardite infectieuse, n (%)	1 (5,0)
Deux sternotomies ou plus, n (%)	3 (13,7)
Durée chirurgie (minutes)	250 (160-295)
Durée clampage aortique (minutes)	84 (21-126)
Durée CEC (minutes)	130 (108-181)
Culots globulaires (unité)	1 (0-3)
Remplissage peropératoire (mL)	3000 (1687-3650)
Dobutamine (µg/kg/mn)	3 (0-6,7)
Noradrénaline (mg/L)	1 (0,4-3,6)
<i>Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées par leurs effectifs bruts (pourcentage de l'effectif du groupe). CEC : circulation extracorporelle</i>	

C. Caractéristiques de la population en réanimation

Le tableau 3 présente les caractéristiques en réanimation. La durée médiane de séjour en réanimation était de 8,5 jours [1-20] avec une durée de séjour d'hospitalière de 20 jours [13-38]. 3 patients sont décédés avant J7 et 4 patients durant tout le séjour hospitalier, soit un taux de mortalité de 18,1% dans notre population.

Tableau III Caractéristiques pronostiques en réanimation

Données en réanimation	
SOFA J0	10 (8-13)
Score IGS II	45 (33-65)
Stade AKI	
0	2 (11,8)
1	1 (5,8)
2	3 (17,6)
3	11 (64,1)
Épuration extrarénale, n (%)	5 (31,3)
Décès J7, n (%)	3 (13,6)
Décès hospitalier, n (%)	1 (0,4)
Durée d'hospitalisation réanimation (jours)	8,5 (1-20)
Durée de l'hospitalisation (jours)	20 (13-38)
Durée de ventilation invasive (jours)	3 (1-4)

Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe). SOFA Sequential Organ Failure Assessment, IGSII Indice de gravité simplifié II.

Le tableau 4 représente les données biologiques d'évaluation de l'oxygénation tissulaire recueillies en réanimation. La lactatémie médiane était de 2,5 mmol/L [1,6-4,4], le QR de 0,51 [0,40-0,70].

Tableau IV Marqueurs d'oxygénation et de perfusion tissulaire en réanimation

Variabes	Médiane (25^e – 75^e)
Lactate (mmol/L)	2,5 (1,6-4,8)
Quotient respiratoire	0,51 (0,40-0,70)
VO₂ mesurée (mL/mn)	290 (187-406)
VCO₂ mesurée (mL/mn)	143 (117-166)
SvO₂ (%)	72 (61-80)
ΔPCO₂ (mmHg)	8,6 (4,8-9,9)
ΔPCO₂/Ca-vO₂ (mmHg/mL)	1,97(1,15-2,36)
Débit cardiaque (L/mn)	5,2 (4,1-7,2)
Hémoglobine (g/dL)	10,8 (10-11,8)

Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe).
SvO₂ saturation veineuse centrale en oxygène, Δ PCO₂ gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂, Δ PCO₂/Ca-vO₂ gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂/différentielle artério-veineuse concentration en oxygène, Δ CCO₂/Ca-vO₂ gradient veino-artérielle en contenu de CO₂/différentielle artério-veineuse concentration en oxygène.

II. Résultats de l'objectif principal : Association entre $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ et QR

Le $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ n'était pas corrélée au QR dans notre population (coefficient de corrélation r de Spearman à 0,003 ; p=0,96). Ce résultat négatif était confirmé par l'analyse en modèle mixte prenant en compte la répétition des mesures.

III. Objectifs secondaires

A. Corrélation entre le QR et les autres marqueurs de dysoxie cellulaire

Lorsque le paramètre temps de mesure n'est pas pris en compte, aucune corrélation significative n'était retrouvée entre la valeur QR et la lactatémie ainsi qu'entre le QR et le ΔPCO_2 (Tableau XI).

Tableau XI. Étude de la corrélation des marqueurs de dysoxie tissulaire au quotient respiratoire.

<u>Variable</u>	R	p
Lactate (mmol/L)	0,171	0,358
ΔPCO_2 (mmHg)	0,323	0,078
$\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ (mmHg/mL)	0,216	0,251
SvO₂ (%)	0,190	0,315
Débit cardiaque (L/mn)	-0,107	0,579

ΔPCO_2 gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂, $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂/différentielle artérioveineuse concentration en oxygène, $\Delta\text{CCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ gradient veino-artérielle en contenu de CO₂/différentielle artérioveineuse concentration en oxygène.

B. Association entre QR et marqueurs de dysoxie cellulaire, prenant en compte la répétition des mesures dans le temps chez certain patient

Aucune des variables de dysoxie cellulaire n'était alors significativement associée au QR après analyse par un modèle mixte intégrant l'interaction avec les temps de mesure. Une tendance non significative était cependant observée pour ΔPCO_2 (mmHg) ($p=0,16$)

IV. Caractéristiques de la population selon les seuils prédéfinis de QR

La population de l'étude a été comparée en analyse bivariée en fonction d'un seuil prédéfini de QR fixé au 75^e percentile des valeurs de QR (soit $\leq 0,7$ ou $> 0,7$). Les comparaisons prévues pour le seuil théorique de 1,1 n'ont pu être réalisées par défaut d'effectifs (3 patients ayant un QR $> 1,1$).

A. Caractéristiques préopératoires

Il existe des différences dans les caractéristiques préopératoires des 2 groupes. Dans le groupe QR $\leq 0,7$, les patients avaient un poids significativement plus élevé (87,5 [75,7 - 92] vs 74 [71 - 77.2] kg ; $p = 0,02$), une surface corporelle plus grande (2,08 [1,9 - 2,96] vs 1,9 [1,82 - 1,95] m² ; $p = 0,04$) et une prévalence plus élevée d'un état diabétique (5 vs 0 ; $p = 0.04$) (Tableau VI).

Tableau VI Caractéristiques préopératoires dans les sous-groupes de patient défini par un seuil de QR de 0,7

	QR ≤ 0,7 (n=12)	QR > 0,7 (n=8)	p
<u>Données préopératoires</u>			
Sexe masculin, n (%)	9 (45)	5 (25)	0,64
Poids (kg)	87,5 (75,7-92)	74 (71-77,2)	0,02
Surface corporelle (m2)	2,08 (1,90-2,16)	1,90 (1,82-1,95)	0,04
Age (années)	60,0 (49,0-66,7)	67,5 (55,5-79,0)	0,307
Créatinémie (mg/L)	13 (9-17)	10,1 (8,7-21)	0,76
Fraction d'éjection du VG (%)	25,0 (15,0-57,5)	45 (30,0-50,0)	0,282
Cardiopathie ischémique, n (%)	6 (31,6)	3 (15,8)	0,76
FA préopératoire, n (%)	3 (15,8)	2 (10,5)	0,86
Insuffisance cardiaque systolique, n (%)	7 (36,8)	4 (21,1)	0,96
Diabète, n (%)	5 (26,3)	0	0,04
Cirrhose, n (%)	1 (5,3)	0	0,43
Insuffisance rénale chronique, n (%)	5 (26,3)	2 (10,5)	0,57
Score ASA			0,71
3	3 (16,7)	2 (11,1)	
4	9 (50)	4 (22,2)	
<i>Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe). ASA American Society of Anesthesiology physical status, FA fibrillation auriculaire, VG ventricule gauche, ATCD antécédent.</i>			

B. Caractéristiques opératoires

Concernant les caractéristiques opératoires, la seule différence observée concerne l'indication chirurgicale de plastie mitrale, significativement plus élevée dans le groupe QR > 0,7 (0 vs 3 cas ; p = 0,01) (Tableau VII).

Tableau VII Caractéristiques peropératoires

	QR ≤ 0,7 (n=12)	QR > 0,7 (n=8)	p
<u>Données opératoires</u>			
Urgence chirurgicale, n (%)	5 (27,8)	1 (5,6)	0,31
Remplacement valvulaire mitrale, n (%)	5 (27,8)	3 (16,7)	0,25
Remplacement valvulaire aortique, n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)	0,93
Chirurgie valvulaire mitrale, n (%)	0	3 (16,7)	0,01
Chirurgie valvulaire tricuspide, n (%)	3 (16,7)	2 (11,1)	0,28
Pontage coronaire, n (%)	2 (11,1)	1 (5,6)	0,93
Chirurgie racine aorte, n (%)	2 (11,1)	0	0,23
HeartMate III, n (%)	3,0 (16,7)	0	0,13
Durée chirurgie (minutes)	228(70-304)	288 (181-310)	0,75
Durée clampage aortique (minutes)	74 (9-125)	102 (11-126)	0,54
Durée CEC (minutes)	125 (108-175)	152 (30-195)	0,90
Culots globulaires (unité)	0 (0-0)	0.3 (0-1.5)	0,49
Dobutamine (microgrammes/kg/mn)	4,5 (0-10,7)	2,5 (0-6)	0,46
Noradrénaline (mg/L)	2,5 (0,5-3,6)	0,8 (0,4-8,4)	0,76
<i>Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe). CEC : circulation extracorporelle</i>			

C. Caractéristiques postopératoires

Le tableau VIII regroupe les caractéristiques des 2 groupes en réanimation. La durée d'hospitalisation en réanimation montrait une tendance non significative vers un allongement [10,0 (2,0-20,0) vs 3 (1,0-17,8) ; $p = 0,051$] dans le groupe QR > 0,7 comparativement au groupe QR < 0,7. Aucune différence n'était constatée sur la durée de séjour hospitalière [20 (12,3-28,5) vs 20 (2-25), $p = 0,467$] ou sur la durée de ventilation mécanique [1,5 (1,0-23,7) vs. 3 (1,0-6,0) ; $p = 0,387$].

Les données biologiques recueillies sont résumées dans le tableau IX. Le QR médian dans le groupe $\leq 0,7$ était à 0,45 [0,33 – 0,50] et de 0,75 [0,70 – 1,14] dans le groupe > 0,7. Seule la VO_2 était significativement différente entre les groupes, avec une médiane de respectivement 393 mL/mn [290 – 456] et 136 mL/mn [118 – 259] dans les groupes QR $\leq 0,7$ et > 0,7. Les durées de séjours en réanimation et hospitalier étaient plus élevées dans le groupe QR $\leq 0,7$, avec respectivement 14,5 jours [7,7 – 28,2] et 25 jours [4 – 99], contre 1 jour [1 – 4,2] et 13,5 jours [9,2 – 20,5] dans le groupe QR > 0,7. Il existait également une tendance à une assistance respiratoire par ventilation mécanique invasive plus longue dans le groupe QR $\leq 0,7$, avec une durée de 3 jours [2 – 6] contre 1 jour [1 – 2] dans le groupe QR > 0,7, à la limite de la significativité statistique ($p = 0,06$).

Tableau VIII Caractéristiques en réanimation

	QR ≤ 0,7 (n=12)	QR > 0,7 (n=8)	p
<u>Données en réanimation</u>			
SOFA J0	12,5 (7,7-13,2)	9,0 (6,0-13,0)	0,32
Score IGS II	47,5 (42,0-67,2)	40,5 (18,0-71,2)	0,29
Stade AKI			0,56
0	1 (5,6)	1 (5,6)	
1	0	1 (5,6)	
2	2 (10,5)	1 (5,6)	
3	7 (36,8)	3 (15,7)	
Épuration extrarénale, n (%)	4 (21)	1 (5,6)	0,33
Décès J7, n (%)	1 (5,6)	2 (11,1)	0,30
Décès hospitalier, n (%)	1 (5,6)	3 (16,7)	0,10
Durée de séjour en réanimation, (jours)	14,5 (7,7-28,2)	1 (1-4,2)	0,01
Durée de séjour hospitalier, (jours)	25 (14-99)	13,5 (9,2-20,5)	0,04
Durée de ventilation invasive, (jours)	3 (2-6)	1 (1-2)	0,06
<p><i>Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe).</i></p> <p><i>SOFA Sequential Organ Failure Assessment, IGSII Indice de gravité simplifié II.</i></p>			

Tableau IX Marqueurs d'oxygénation et de perfusion tissulaire en réanimation en réanimation

	QR ≤ 0,7 (n=12)	QR > 0,7 (n=8)	p
Lactate (mmol/L)	2,5 (1,7-4,5)	3,3 (1,8-5,2)	0,08
VO ₂ mesurée (mL/mn)	334 (215-474)	191 (115-290)	<0,01
VCO ₂ mesurée (mL/mn)	160 (124-232)	160 (115-295)	0.213
SvO ₂ (%)	74 (70-78)	66 (51-76)	0,141
ΔPCO ₂ (mmHg)	9,1 (6,9-11,1)	8,4 (3,7-11,9)	0,515
ΔPCO ₂ /Ca-vO ₂ (mmHg/mL)	1,99 (1,23-2,46)	2,71 (1,25-3,53)	0,588
Débit cardiaque (L/mn)	5,5 (4,1-7,3)	4,7 (3,5-7,00)	0,070
Hémoglobine (g/dL)	10,8 (9,7-11,8)	10,9 (10,0-11,8)	0,781
<p><i>Les variables quantitatives sont représentées en médiane (intervalle interquartile), les variables qualitatives sont représentées sous forme d'évènements (pourcentage de l'effectif du groupe).</i></p> <p><i>SvO₂ saturation veineuse centrale en oxygène, ΔPCO₂ gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂, ΔPCO₂/Ca-vO₂ gradient veino-artérielle en pression partielle de CO₂/différentielle artério-veineuse concentration en oxygène</i></p>			

Aspect qualitatif de la mesure du QR.

Les différents temps de recueils ainsi que leur fréquence sont regroupés dans le tableau 4. 35 séries de mesures ont pu être effectuées sur les 22 patients de notre population. La majorité des mesures ont eu lieu à l'arrivée du patient dans l'unité

après une heure de calibration (23,7%) et la deuxième heure de prise en charge (31,6%).

Tableau X Temps de recueil des mesures

<u>Temps (heure)</u>	
0	9 (23,7)
2	12 (31,6)
5	1 (2,6)
6	7 (18,4)
10	2 (5,2)
24	6 (15,8)
53	1 (2,6)
<i>Les variables qualitatives sont représentées sous forme d'événement (pourcentage de l'effectif de groupe).</i>	

La proportion de valeur aberrante (définie par une valeur de QR <0,4 correspondant à un métabolisme exclusivement basée sur la néoglucogénèse) relevée était de 14,3 %. Dans notre population de patients screennés, 4,6% avaient des FiO2 supérieur à 60% correspondant à une limite dans l'interprétation de la variable.

La figure 1 décrit les valeurs de QR en fonction des temps de mesures. Les valeurs précoces montraient une variabilité importante autour de la tendance centrale contrairement aux valeurs mesurées après 6 heures.

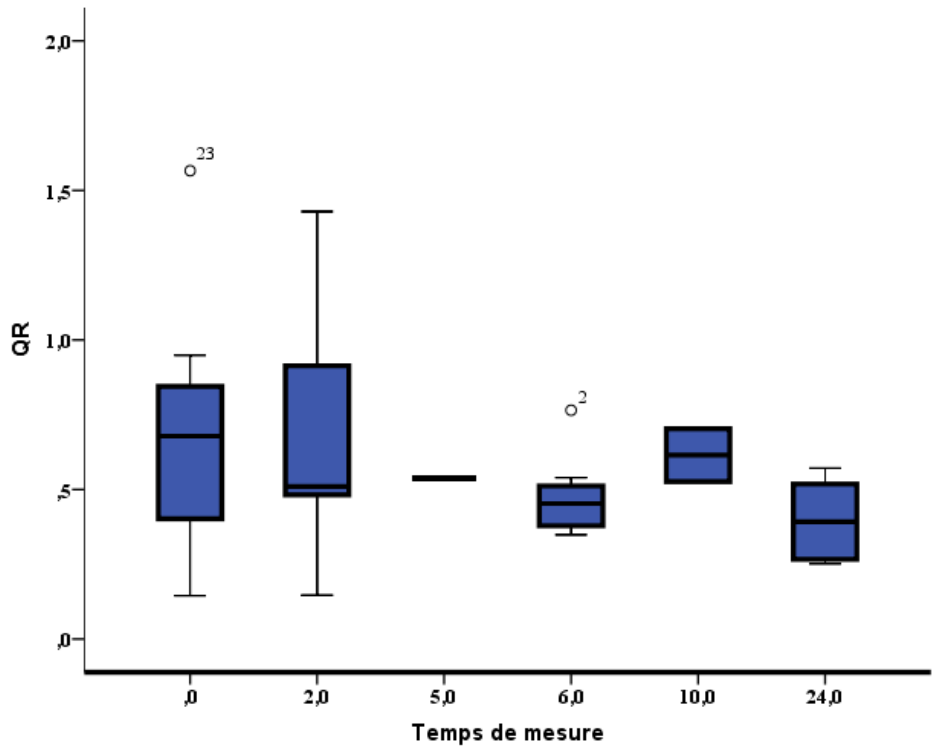


Figure 1. Description des valeurs de QR en fonction des principaux temps de mesure.

La corrélation entre le QR mesurée par calorimétrie et celle calculée par l'équation de Fick est décrite par la figure 2 ($R^2=0,497$, $p<0,01$).

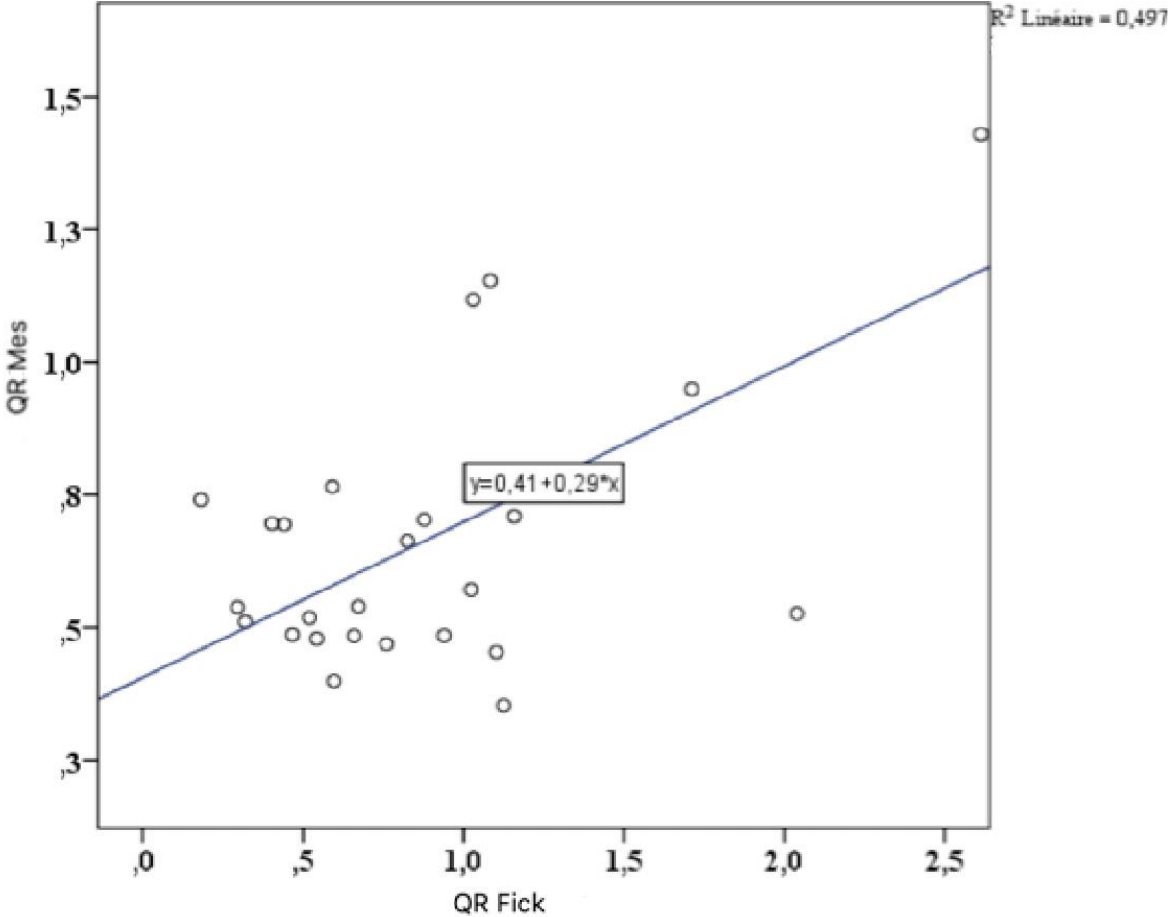


Figure 2. Corrélation entre les valeurs de QR mesurées par calorimétrie et calculés par l'équation de Fick.

Discussion

Les résultats de notre étude montrent qu'en post-opératoire de chirurgie cardiaque dans une population sélectionnée pour sa gravité, le $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ réputé être une dérivée mathématique du QR n'était ni corrélé et ni associé à ce dernier après prise en compte de l'effet temps par un modèle mixte. Le ΔPCO_2 , la SvO_2 et le lactate ne montre aucune association avec le QR en corrélation linéaire et après prise en compte des mesures répétées dans le temps. La durée de séjour en réanimation et intra hospitalier était significativement plus allongée dans le groupe $\text{QR} \leq 0,7$. Une tendance à une durée de séjour ventilation plus prolongée était également constatée dans ce groupe. Les différents paramètres d'évaluation de la dysoxie tissulaire ne sont pas corrélés au QR mesuré par calorimètre indirect.

I. Relation entre $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ et QR dans la littérature

En condition d'effort chez le sujet sain, le seuil d'anaérobiose est détecté par le QR, l'hyperlactatémie apparaissant lorsque sa valeur s'approche de 1. Jusqu'à présent, les travaux effectués en réanimation concernaient surtout le patient septique, les auteurs proposant d'approcher le QR par un équivalent physiologique dérivé de la formule de Fick : le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$. Monkonto-Dessap et al. ont ainsi montré dans une population de patients en choc septique qu'un ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2 > 1,4$ avait la capacité de prédire la présence d'une hyperlactatémie. Les auteurs ont conclu que ce seuil permettait de détecter la survenue d'un mécanisme global anaérobique chez ces patients (38).

Sur la même hypothèse, Monnet et al. ont démontré que durant une insuffisance circulatoire aiguë survenant chez une majorité de patients septiques, l'approche du

QR par la même approximation mathématique ($\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) permettait de prédire la réponse tissulaire au remplissage, par l'observation d'une augmentation de la VO_2 . Ces données furent confirmées par Mallat et al. sur une étude portant sur 60 patients pré-charges dépendants. Cette approximation du QR permettait en effet de détecter avec précision la présence d'une VO_2/DO_2 dépendance, sur la base qu'un patient pré-charge dépendant n'est pas nécessairement VO_2 dépendant, ce dernier ne possédant plus les capacités extractiles nécessaires à une utilisation adéquate de l'oxygène (39).

L'absence d'association entre $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ et QR dans notre étude était donc inattendue au vu de ces résultats initiaux dans la population septique.

Les particularités physiopathologiques de l'hémodynamique macro et microcirculatoire du choc septique constitueraient les limites à l'extrapolation de cette approche en chirurgie cardiaque. En effet, le patient en choc septique subit par définition une altération microcirculatoire importante. L'orage cytokinique induit par l'activation de l'immunité native face au contact antigénique entraîne initialement une vasoplégie importante avec une fuite capillaire massive. S'ajoute à ce phénomène des lésions diffuses de la matrice extracellulaire endothéliale, causant une destruction du glycocalyx. L'œdème interstitiel qui s'ensuit, multifactoriel, en rapport avec la fuite plasmatique, la diminution de la pression oncotique et l'apport de soluté de remplissage, augmente la distance de diffusion de l'oxygène aux tissus (40). Il existe en parallèle des phénomènes de lésions endothéliales directes responsables d'une interruption du flux vasculaire dans certains microcapillaires (41)(42), ainsi que des anomalies de régulation humorale au niveau microcirculatoire diminuant la

vascularisation d'aval (43). La mitochondrie elle-même perd sa capacité extractile, en raison des découplages de la chaîne respiratoire mitochondriale (44).

Ce faisant, la perfusion tissulaire est shuntée, le débit augmentant dans certains territoires et diminuant le temps d'échange vaisseaux-tissus, tandis que le flux est nul dans d'autres zones. La SvO₂ peut être dans ces circonstances prise en défaut, une valeur normale ou supranormale indiquant un shunt important reflétant la gravité de la pathologie septique (45).

De plus, le sepsis peut être responsable d'une diminution drastique de la DO₂ par l'altération de la fonction myocardique, diastolique puis systolique (46).

Dans ce contexte, le ΔPCO₂ sera augmenté, en raison de l'arrêt de la perfusion dans de larges territoires avec un processus anaérobique important, générant une quantité substantielle de CO₂ diffusant de la veine à l'artère. Le rapport ΔPCO₂/Ca-vO₂ sera alors élevé, comme retrouvé dans les articles de la littérature dans la population de patients septiques (38)(39).

Dans le domaine de la chirurgie cardiaque sous CEC, le contact entre le flux sanguin et les éléments constitutifs du circuit, de même que la genèse du débit par la tête de pompe entraînent une activation de la coagulation et de l'inflammation, augmentant les taux sériques des marqueurs de l'inflammation tels que TNFalpha, IL-2 ou IL-6 (47). La persistance de cet état dépend à la fois de la longueur de la procédure et de l'intensité du phénomène d'ischémie-reperfusion (48). Cette physiopathologie complexe est responsable en partie de la défaillance myocardique et/ou multiorganes observée en post-opératoire. Le défaut de protection peropératoire par la cardioplégie, que ce soit en raison d'une hypertrophie concentrique, d'un obstacle

anatomique et d'une intervention longue participe également à l'état de choc lors du sevrage de la circulation extracorporelle. L'intensité de ces modifications reste cependant modeste comparativement au choc septique, une large proportion des patients de chirurgie cardiaque ne présentant pas ou peu de signe persistant de dysoxie tissulaire (35). De ce fait, la mortalité globale dans le choc septique est plus élevée, en raison des nombreux mécanismes de dysfonctions vasculaires et cellulaires précédemment abordés.

II. Indices de dysoxie cellulaire

Dans ce travail, la lactatémie médiane est de 2,3 mmol/L, une valeur relativement peu élevée. La SvO₂ est dans les limites de la normale, tandis que le Δ PCO₂ médian est supérieure au seuil de 6 mmHg habituellement retenu comme indice d'anomalies microcirculatoires, valeurs extrapolées à partir des études concernant une population de patients septiques. Dans le domaine de la chirurgie cardiaque, l'étude MicroO₂CEC a mis en évidence qu'un seuil de Δ PCO₂ à 7,3 mmHg permettait de prédire la survenue de complications majeures post-opératoires, avec une performance limitée (AUC de 0,64 [0,57-0,70] ; p<0,001). Ce seuil pourrait suggérer qu'une valeur supérieure au seuil de 6 mmHg pourrait être nécessaire afin de mesurer les conséquences cliniques d'une anomalie de la microperfusion.

Cette hypothèse est en adéquation avec une étude rétrospective concernant 114 enfants, réalisée par Akamatsu et al. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence entre 2 groupes séparés par un seuil de Δ PCO₂ de 6 mmHg en ce qui concerne la

durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation ou la mortalité (49).

Toujours dans une population pédiatrique, Rhodes et al. ont observé dans une étude rétrospective de 139 enfants opérés d'une chirurgie sous CEC, qu'un gradient de $p\text{CO}_2$ supérieure 7,4 mmHg à l'admission était associé à la mortalité avec un odd-ratio de 1,3 [1,1-1,45] (32), résultat militant en faveur d'un seuil de ΔPCO_2 plus élevé afin d'obtenir une sensibilité suffisante. Ces résultats font émettre l'hypothèse selon laquelle l'intensité des anomalies microcirculatoires doit être suffisamment élevée afin d'être cliniquement significative.

Ainsi, dans une population de patients adultes en post-opératoire de chirurgie cardiaque avec ou sans CEC, Perz et al. ont observé qu'une $\text{SvO}_2 > 77,4\%$ était associé à mauvais pronostic, composé d'un critère composite de la mortalité, de la nécessité d'une ECMO veino-artérielle ou d'un recours à ventilation mécanique de plus de 24h (50). Ce résultat est également favorable de l'existence d'une altération de l'extraction dans cette population. Ces résultats soutiennent l'existence d'une altération hémodynamique prédominante au niveau microcirculatoire après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, mais d'intensité moindre que ceux observés dans le choc septique. Ceci pourrait expliquer l'absence de corrélation entre les indices biologiques de dysoxie cellulaire et le QR mesuré dans notre étude.

Les résultats dans la littérature concernant l'utilisation du ΔPCO_2 dans la population adulte sont contradictoires. Ainsi, Mukai et al. ont montré dans une étude prospective sur 110 patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC, dont le critère de jugement principal était un critère composite comportant la mortalité, l'apparition d'un état de choc, une ré-intervention et l'apparition d'une médiastinite, que le ΔPCO_2

post-opératoire permettait de prédire l'apparition des complications post-opératoires avec une AUC de 0,80 [0,68-0,92], avec un seuil optimal de seulement 5,1 mmHg (51). L'étude MicroO₂CEC que nous avons menée retrouvait certes un cut-off optimal de ΔPCO_2 à 7,3 mmHg, mais avec une performance diagnostique médiocre. Ainsi les indices de dysoxie tissulaire semblent être pris partiellement ou totalement à défaut dans la population de patients opérés d'une chirurgie cardiaque. Ces performances médiocres sont en résonance avec l'absence de corrélation ou d'association de ces indices avec le QR observée dans notre étude. Le QR étant l'approche la plus valide pour diagnostiquer un métabolisme anaérobie.

III. Corrélation entre QR et $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$

Dans notre analyse, l'étude de la corrélation du QR aux valeurs de dysoxie tissulaire en fonction du temps (lactate, ΔPCO_2 , $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$) ne montre pas de résultat statistiquement significatif. Il existe seulement une tendance lorsque le facteur temps n'est pas pris en compte, mais ce résultat ne pourrait être interprété sans cette dimension temporelle car ce sont des mesures répétées dans le temps chez un même patient.

Les caractéristiques préopératoires ne sont pas superposables, mais la faible incidence des différences observées ne retentit probablement pas sur le résultat. La gravité des patients était globalement identique, en témoigne le score médian d'IGSII et de SOFA J0 comparables entre les deux groupes.

Le ratio $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ n'est pas corrélé au QR, alors qu'il est en considéré comme une approche possible dans le choc septique. La réanimation de la défaillance

myocardique en post-opératoire, chez un patient ayant bénéficié de facteurs contribuant à la diminution de sa VO_2 (anesthésie, hypothermie per CEC), explique probablement que le patient se situe dans une zone de VO_2/DO_2 indépendance. La $Ca-vO_2$ est donc probablement que peu modifiée, et comme suggéré précédemment, la sensibilité du ΔPCO_2 pourrait faire défaut.

Dans une étude récente, prospective monocentrique, menée par Abou-Arab et al dans une population de 110 patients en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque avec ou sans CEC, les auteurs concluaient à l'absence de relation entre le $\Delta PCO_2/Ca-vO_2$ et la réponse microcirculatoire à un remplissage, définie par un changement de plus de 15% de la VO_2 calculée par la méthode de Fick (52). D'autres études évaluant l'association du ratio $\Delta PCO_2/Ca-vO_2$ à un devenir péjoratif en post-opératoire de CEC se sont également avérées négatives (35)(51).

IV. Quotient respiratoire

La mesure du QR en continu au lit pourrait être une méthode de surveillance intéressante si elle était effectivement corrélée au mécanisme anaérobie chez des patients en situation de stress. Cette hypothèse est corroborée par les résultats dans la littérature. Dans une étude prospective ayant étudié la corrélation entre les valeurs du QR calculée et la lactatémie dans le cadre d'une chirurgie cardiaque sous CEC, Ranucci et al. ont évalué la capacité pronostique du QR à prédire une hyperlactatémie supérieure à 3 mmol/L et retrouvaient une AUC à 0,80 ; $p < 0,001$ pour un seuil optimal de QR à 1,35 (53). Dans ce travail, la VO_2 mesurée dans la population des patients ayant un lactate > 3 mmol/L était significativement plus basse

dans notre étude, avec une moyenne de 98,5 mL/mn. Les patients de cette cohorte étaient donc dans des états d'authentique bas débit d'origine cardiogénique et/ou hypovolémique, conduisant à un résultat sur le QR en rapport avec cet état de choc. Dans cette même étude, les valeurs du QR furent non pas mesurées, mais calculés selon la méthode de Fick. Plus récemment, l'équipe de Piot et al ont trouvé que dans une population de patients opérés sous CEC, toujours utilisant la méthode des équations de Fick, un seuil de QR de 0,76 permettait de prédire la mortalité avec une AUC de 0,77 ; $p=0,02$ (54).

Dans notre étude, le QR mesuré par calorimétrie indirecte est en médiane de 0,51 [0,40-0,70], Cette valeur est étonnamment peu élevée comparativement à la gravité de la population concernée. Ceci est à mettre en relation avec la VO_2 médiane mesurée à 290 ml/mn. Le transport macrocirculatoire est donc sauvegardé, ce sont donc les anomalies de la microcirculation qui sont responsables du ΔPCO_2 élevé. A noter que la VO_2 médiane du groupe $QR > 0,7$ est de 136 mL/mn [115 - 290], significativement inférieure à la valeur mesurée dans le groupe $QR \leq 0,7$ de 334 mL/mn [215 – 474]. Le QR élevé serait ainsi logiquement en rapport avec un défaut de clairance microcirculatoire dans cet échantillon de patients.

Nous avons également étudié la corrélation entre QR mesurée et QR calculée et avons retrouvé un indice de corrélation linéaire de $R^2 = 0,49$; $p < 0,01$. La corrélation est modérée, et les valeurs absolues ne sont pas superposables.

Les étonnants résultats concernant les durées de séjour en réanimation et intrahospitalier plus allongé dans le groupe $QR \leq 0,7$ sont probablement à mettre en rapport avec le faible nombre de patients inclus, avec un possible biais de sélection.

V. Limites

Notre étude comporte plusieurs limites. La faible population de notre étude est à l'origine d'un manque de puissance statistique mais était prévisible pour une étude exploratoire. Par ailleurs la taille de l'échantillon ne permet pas d'exclure des biais de sélection et le caractère rétrospectif de ce travail est source de biais de confusion. Les contraintes logistiques dans la réalisation pratique de l'étude expliquent en partie le faible nombre de patient inclus mais également le nombre limité de l'étude. En effet la nécessité d'une mesure simultanée des données biologiques, calorimétriques et hémodynamique macrocirculatoire par cathétérisme droit avec thermodilution est à l'origine d'une exigence importante en ressources humaines. Le design observationnel ne permettait que le monitoring des patients ayant une réelle indication à un Swan-Ganz et bénéficiant d'un ventilateur disposant d'une calorimétrie indirecte. De plus, l'approche monocentrique en limite la validité externe. Enfin nous ne pouvons exclure un biais de classement dans la mesure du QR réalisée par calorimétrie indirecte en routine. Nous avons observé une variabilité dans la précision des mesures en fonction de la période de mesure malgré le respect des recommandations analytiques. Il est en effet démontrée que la précision de la mesure du QR par calorimétrie indirecte est soumise à plusieurs écueils en réanimation, en particulier un seuil de $fiO_2 > 60\%$, une variabilité de la fiO_2 pendant la phase de mesure ou encore les fuites sur le circuit de ventilation du stock de CO_2 ou de NO_2 (55). La plupart de ces écueils ont été prise en compte dans nos mesures, cependant la corrélation entre le QR mesuré et calculé n'était que modérée. Ainsi toute étude future utilisant cette variable devra prendre en compte de façon plus agressive ces écueils de mesures éventuels.

A notre connaissance nous avons présenté ici la seule étude comparant les indices de dysoxie tissulaire au QR mesuré par calorimétrie indirecte, avec une analyse approfondie des exigences nécessaires à la réalisation d'une étude prospective interventionnelle sur le sujet.

VI. Conclusion

En conclusion, dans ces résultats préliminaires, le QR mesuré par calorimétrie indirecte n'est pas corrélé aux indices de dysoxie cellulaire dérivés des mesures effectués à partir d'un cathéter de Swan-Ganz, $\Delta\text{PCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ y compris. Au vu des performances médiocres connues des indices de dysoxie tissulaire dans la prédiction du pronostic dans cette population et en raison des mécanismes théoriques de variations du QR ainsi que de l'accessibilité de sa mesure, il existe un intérêt à un travail prospectif confirmant nos résultats préliminaires et étudiant la capacité pronostique du QR mesurée par calorimétrie dans la détection de complications majeures post-opératoires en chirurgie cardiaque mais également dans la population de patient en choc septiques ou les indices de dysoxie tissulaire semblent être plus performants. Cependant les contraintes de mesures spécifiques à son recueil doivent être prises en compte et les temps de mesures tardives (6 à 24 heures) devraient être privilégiés.

Bibliographie

1. Adult Cardiac Database [Internet]. EACTS. [cité 25 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.eacts.org/news/adult-cardiac-database/>
2. Alain P, Yves L, Francis W. LA CHIRURGIE CARDIAQUE EN 2025. :18.
3. PAC - Précis d'anesthésie cardiaque [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre11/saindicetresul.html>
4. PAC - Précis d'anesthésie cardiaque [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.pac4.ch/Chapitre2/Mortalanesth.html>
5. Wolff CB. Normal cardiac output, oxygen delivery and oxygen extraction. *Adv Exp Med Biol.* 2007;599:169- 82.
6. Lim HS. Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization: Oxygen delivery in cardiogenic shock. *Clin Cardiol.* août 2016;39(8):477 - 83.
7. Cauwels A. Nitric oxide in shock. *Kidney Int.* sept 2007;72(5):557 - 65.
8. Dantzker DR, Foresman B, Gutierrez G. Oxygen supply and utilization relationships. A reevaluation. *Am Rev Respir Dis.* mars 1991;143(3):675 - 9.
9. 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 [Internet].* 6 oct 2015 [cité 23 mai 2019];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594907/>
10. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 9 sept 2014;18(5):503.
11. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert P-E. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 5 mars 2005;365(9462):871 - 5.
12. McCarter FD, Nierman SR, James JH, Wang L, King J-K, Friend LA, et al. Role of skeletal muscle Na⁺-K⁺ ATPase activity in increased lactate production in sub-acute sepsis. *Life Sci.* 8 mars 2002;70(16):1875- 88.
13. Sterling SA, Puskarich MA, Jones AE. The effect of liver disease on lactate normalization in severe sepsis and septic shock: a cohort study. *Clin Exp Emerg Med.* 28 déc 2015;2(4):197- 202.
14. Kremzar B, Spec-Marn A, Kompan L, Cerović O. Normal values of SvO₂ as therapeutic goal in patients with multiple injuries. *Intensive Care Med.* janv 1997;23(1):65- 70.

15. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, Falk JL, Weil MH. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* juill 1988;16(7):655- 8.
16. Squara P. Central venous oxygenation: when physiology explains apparent discrepancies. *Crit Care [Internet].* 2014 [cité 23 mai 2019];18(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282012/>
17. Walley KR. Use of Central Venous Oxygen Saturation to Guide Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2011;184(5):514- 20.
18. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. The role of defined events. *Chest.* mars 1993;103(3):900- 6.
19. Warren OJ, Smith AJ, Alexiou C, Rogers PLB, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* avr 2009;23(2):223- 31.
20. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1 juin 1996;61(6):1714- 20.
21. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, Lange M, Dzavik V, Sleeper LA, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Arch Intern Med.* 25 juill 2005;165(14):1643- 50.
22. Tripodaki E-S, Tasoulis A, Koliopoulou A, Vasileiadis I, Vastardis L, Giannis G, et al. Microcirculation and Macrocirculation in Cardiac Surgical Patients. *Crit Care Res Pract [Internet].* 2012 [cité 23 mai 2019];2012. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3374942/>
23. Lee YK, Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Suh GY, Jeon K. Prognostic Value of Lactate and Central Venous Oxygen Saturation after Early Resuscitation in Sepsis Patients. *PLoS ONE [Internet].* 7 avr 2016 [cité 25 mai 2019];11(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4824482/>
24. Pearse RM, Hinds CJ. Should we use central venous saturation to guide management in high-risk surgical patients? *Crit Care.* 2006;10(6):181.
25. 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.* déc 2016;30(6):783- 9.
26. De Santis V, Singer M. Tissue oxygen tension monitoring of organ perfusion: rationale, methodologies, and literature review. *BJA Br J Anaesth.* 1 sept 2015;115(3):357- 65.

27. He H, Long Y, Liu D, Wang X, Tang B. The Prognostic Value of Central Venous-to-Arterial CO₂ Difference/Arterial-Central Venous O₂ Difference Ratio in Septic Shock Patients with Central Venous O₂ Saturation ≥ 80 . *Shock* Augusta Ga. 2017;48(5):551-7.
28. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. oct 2000;89(4):1317-21.
29. Mallat J, Lemyze M, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med.* 4 févr 2016;5(1):47-56.
30. Chua MT, Kuan WS. Venous-to-arterial carbon dioxide differences and the microcirculation in sepsis. *Ann Transl Med* [Internet]. févr 2016 [cité 23 mai 2019];4(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4739999/>
31. 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.
32. Rhodes LA, Erwin WC, Borasino S, Cleveland DC, Alten JA. Central Venous to Arterial CO₂ Difference After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* mars 2017;18(3):228-33.
33. Chen T, Pan T, Luo X, Wang D. High Central Venous-To-Arterial CO₂ Difference is Associated With Poor Outcomes in Patients After Cardiac Surgery: A Propensity Score Analysis. *Shock* [Internet]. 8 mai 2019 [cité 23 mai 2019]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: https://journals.lww.com/shockjournal/Abstract/publishahead/High_Central_Venous_To_Arterial_CO2_Difference_is.97683.aspx
34. Guinot P-G, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference in Patients Undergoing Cardiac Surgery is Not Related to Postoperative Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 2017;31(4):1190-6.
35. Moussa MD, Durand A, Leroy G, Vincent L, Lamer A, Gantois G, et al. Central venous-to-arterial PCO₂ difference, arteriovenous oxygen content and outcome after adult cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* avr 2019;36(4):279-89.
36. Mesquida J, Saludes P, Pérez-Madrugal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, et al. Respiratory quotient estimations as additional prognostic tools in early septic shock. *J Clin Monit Comput.* 1 déc 2018;32(6):1065-72.

37. 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* [Internet]. 3 févr 2016 [cité 23 mai 2019];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740480/>
38. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 1 mars 2002;28(3):272- 7.
39. Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, et al. Lactate and venoarterial 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.* juin 2013;41(6):1412- 20.
40. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care* [Internet]. 2015 [cité 23 mai 2019];19(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308932/>
41. Dhainaut J-F, Shorr AF, Macias WL, Kollef MJ, Levi M, Reinhart K, et al. Dynamic evolution of coagulopathy in the first day of severe sepsis: relationship with mortality and organ failure. *Crit Care Med.* févr 2005;33(2):341 - 8.
42. Levi M, Opal SM. Coagulation abnormalities in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(4):222.
43. Kuhl SJ, Rosen H. Nitric oxide and septic shock. From bench to bedside. *West J Med.* mars 1998;168(3):176- 81.
44. Arulkumaran N, Deutschman CS, Pinsky MR, Zuckerbraun B, Schumacker PT, Gomez H, et al. Mitochondrial Function in Sepsis. *Shock Augusta Ga.* mars 2016;45(3):271 - 81.
45. 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.
46. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced Cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev.* août 2011;7(3):163- 83.
47. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest.* sept 1997;112(3):676- 92.

48. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 févr 2002;21(2):232- 44.
49. Akamatsu T, Inata Y, Tachibana K, Hatachi T, Takeuchi M. Elevated Central Venous to Arterial CO₂ Difference Is Not Associated With Poor Clinical Outcomes After Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass in Children. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* sept 2017;18(9):859- 62.
50. Perz S, Uhlig T, Kohl M, Bredle DL, Reinhart K, Bauer M, et al. Low and « supranormal » central venous oxygen saturation and markers of tissue hypoxia in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Intensive Care Med.* janv 2011;37(1):52- 9.
51. Mukai A, Suehiro K, Kimura A, Funai Y, Matsuura T, Tanaka K, et al. Comparison of the venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio with the venous-arterial CO₂ gradient for the predictability of adverse outcomes after cardiac surgery. *J Clin Monit Comput.* 22 févr 2019;
52. Abou-Arab O, Braik R, Huette P, Bouhemad B, Lorne E, Guinot P-G. The ratios of central venous to arterial carbon dioxide content and tension to arteriovenous oxygen content are not associated with overall anaerobic metabolism in postoperative cardiac surgery patients. *PloS One.* 2018;13(10):e0205950.
53. Ranucci M, Isgrò G, Romitti F, Mele S, Biagioli B, Giomarelli P. Anaerobic Metabolism During Cardiopulmonary Bypass: Predictive Value of Carbon Dioxide Derived Parameters. *Ann Thorac Surg.* 1 juin 2006;81(6):2189- 95.
54. Piot J, Hébrard A, Durand M, Payen JF, Albaladejo P. An elevated respiratory quotient predicts complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: an observational pilot study. *J Clin Monit Comput.* févr 2019;33(1):145- 53.
55. Faisy C, Taylor SJ. Dépense énergétique en réanimation. *Réanimation.* Août 2009;18(6):477-85.

AUTEUR : Nom : LIU

Prénom : Vincent

Date de Soutenance : 18 juin 2019

Titre de la Thèse : Étude de l'association entre les indices de dysoxie cellulaire et le quotient respiratoire mesuré par calorimétrie indirecte en période postopératoire de chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle : étude pilote

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Anesthésie - Réanimation cardiovasculaire

DES + spécialité : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : chirurgie cardiaque, circulation extracorporelle, dysoxie cellulaire, quotient respiratoire, calorimétrie indirecte

Résumé :

Introduction : Les capacités des indices de dysoxie tissulaire (lactate, ScvO₂, ΔPCO₂, ΔPCO₂/Ca-vO₂) à prédire les complications postopératoires après chirurgie cardiaque sont conflictuelles. La caractérisation plus directe du métabolisme anaérobie par la mesure du quotient respiratoire (QR) par calorimétrie indirecte pourrait représenter une alternative plus pertinente et plus performante que ces variables dérivées. L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'association entre ΔPCO₂/Ca-vO₂ et QR. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la relation entre le QR et les autres indices de dysoxie tissulaire ainsi que de déterminer les conditions de mesures optimales du QR.

Matériel et Méthodes : Nous avons conduit une étude clinique prospective, observationnelle, monocentrique, réalisée entre le 1er novembre 2017 et le 28 février 2019 au sein du service de réanimation chirurgicale cardiovasculaire du CHU de Lille, sur une population de patients opérés d'une chirurgie cardiaque sous CEC et équipés d'un cathéter de Swan-Ganz. Les indices de dysoxie tissulaire (lactate, ΔPCO₂, ΔPCO₂/Ca-vO₂, SvO₂) ainsi que le QR mesuré par calorimétrie indirecte ont été recueillis. L'association entre les variables d'intérêt et le QR a été analysée par un test de corrélation linéaire suivi d'un modèle mixte afin de prendre en compte les mesures répétées.

Résultats : Sur un échantillon de 22 patients inclus, 35 mesures ont été réalisées. Le QR n'était pas linéairement corrélé aux indices de dysoxie tissulaire. Aucune association significative n'était retrouvée après analyse en modèle mixte prenant en compte les mesures répétées. Après dichotomisation de l'échantillon selon un seuil de QR de 0,7 (correspondant au 75e percentile), aucune différence significative entre les valeurs des indices de dysoxie n'était mise en évidence. Les patients ayant un QR ≤ 0,7 avaient une durée de séjour en réanimation prolongée. Les valeurs de QR à partir de H6 étaient les plus homogènes autour de la médiane.

Conclusion : En période post-opératoire de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, le QR mesuré par calorimétrie indirecte n'est pas corrélé aux indices de dysoxie tissulaire mesurés par Swan-Ganz, les mesures de QR réalisées après H2 assureraient les meilleurs critères de qualité et d'homogénéité des valeurs mesurées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Monsieur le Docteur Sébastien PREAU

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Mouhamed MOUSSA

Annexe 1

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline OR ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μmol/L) increase	<0.5ml/kg/h for 6–12 hours
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5ml/kg/h for ≥ 12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥ 4.0mg/dL (≥ 353.9 μmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy OR, in patients <18 years, decrease in eGFR to < 35 mL/min per 1.73m ²	<0.3ml/kg/h for ≥ 24 hours OR Anuria for ≥ 12 hours

Stades de la classification AKI, selon la recommandation 2012 de la Kidney Disease
: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney
Injury