FACULTÉ DE MÉDECINE
Henri Warembourg

Université de Lille

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

La pression télé-expiratoire en CO_2 ($PetCO_2$) peropératoire est-elle un facteur prédictif de mortalité postopératoire en chirurgie générale?

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2021
à 16h00 au Pôle Formation
Par Fanny FOLTZER

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Assesseurs :
Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN
Monsieur le Docteur Pierre-Yves DELANNOY

Directeur de thèse :
Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Avertissement

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

TABLE DES MATIÈRES

Avertissement **3**
TABLE DES MATIÈRES **4**
ABRÉVIATIONS ET UNITÉS **5**
RÉSUMÉ **6**
ABSTRACT **14**
INTRODUCTION **16**
a) Historique 8
b) Rappels physiopathologiques 9
c) Pratiques actuelles 12
d) Objectifs de l'étude 15
MATÉRIEL ET MÉTHODE **16**
a) Population étudiée 16
b) Critère de jugement principal 16
c) Recueil des données 17
d) Analyses statistiques 19
RÉSULTATS **21**
DISCUSSION **30**
BIBLIOGRAPHIE **35**
ANNEXES **37**
a) Annexe 1 37
b) Annexe 2 38
c) Annexe 3 39
d) Annexe 4 39

ABRÉVIATIONS ET UNITÉS

$PaCO_2$ = Pression artérielle en CO_2

$PetCO_2$ (End Tidal CO_2) = Pression de fin d'expiration (télé-expiratoire) en CO_2

ml = millilitres

BPCO = Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

ACR = Arrêt Cardio Respiratoire

RACS = Récupération d'Activité Cardiaque Spontanée

mmHg = millimètre de mercure

PMA = Procréation Médicalement Assistée

CCAM = Classification Commune des Actes Médicaux

PMO = Prélèvement Multi Organes

PMSI = Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

DIANE = Dossier Informatisé d'ANEsthésie

CPP = Comité de Protection des Personnes

CNIL = Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

OR = Odds Ratio

(score) ASA = American Society Of Anesthesiologists

CHU = Centre Hospitalier Universitaire

PA = Pression artérielle

PAM = Pression artérielle moyenne

SFAR = Société Française d'Anesthésie Réanimation

RÉSUMÉ

Contexte : Au cours de l'anesthésie générale, les recommandations actuelles visent une normo- ou légère hypocapnie per opératoire. Ces pratiques pourraient être remises en question car l'hypocapnie s'accompagne d'effets indésirables et l'hypercapnie modérée d'effets potentiellement favorables. Deux études rétrospectives reposant sur de faibles effectifs ont rapporté une association entre $PetCO_2$ peropératoire (basse) et mortalité postopératoire. L'objectif de ce travail est de rechercher, au sein d'une large population de patients opérés, s'il existe une association entre $PetCO_2$ peropératoire et mortalité postopératoire.

Méthodes : Étude observationnelle rétrospective monocentrique menée au CHU de Lille. Ont été inclus les patients âgés d'au moins 16 ans, opérés entre le 1er Janvier 2010 et le 31 Décembre 2019, d'une chirurgie générale non ambulatoire, sous anesthésie générale avec intubation et ventilation mécanique pour une durée d'au moins 90 minutes. Les facteurs de risque de mortalité postopératoire et la mortalité postopératoire hospitalière ont été recueillis grâce à l'entrepôt de données DIAGnosTIC. Les données peropératoires ont été recueillies entre l'incision et la fermeture, le dossier DIANE enregistrant une valeur de ces variables mesurées en continu toutes les trente secondes.

Résultats : 118 256 patients ont été inclus. Le taux de mortalité hospitalière était de 1,0 %. La $PetCO_2$ moyenne différait de 2mmHg entre les patients vivants à l'issu de leur séjour et les patients qui allaient décéder (respectivement 34 ± 3 et 32 ± 4mmHg ; $p<0,001$). En analyse multivariée, la valeur de $PetCO_2$ peropératoire constitue un facteur prédictif indépendant de mortalité postopératoire hospitalière. (OR : 0,91 [0,88-0,93] ; $p<0,001$).

Conclusion : Des valeurs basses de $PetCO_2$ peropératoire sont associées à une augmentation de la mortalité postopératoire en chirurgie non cardiaque. Le mécanisme explicatif (différence de ventilation et/ou de gradient $Pa\text{-}etCO_2$) reste à déterminer.

Mots clés : $PetCO_2$, peropératoire, mortalité postopératoire, gradient $Pa\text{-}etCO_2$

ABSTRACT

Background: During general anesthesia, current recommendations are for normo- or mild hypocapnia intraoperatively. These practices could be questioned because hypocapnia is accompanied by adverse effects and moderate hypercapnia by potentially favorable effects. Two retrospective studies based on small numbers have reported an association between intraoperative EtCO2 (low) and postoperative mortality. The aim of this study is to investigate, in a large population of operated patients, whether there is an association between intraoperative EtCO2 and postoperative mortality.

Methods: Monocentric retrospective observational study conducted at the University Hospital of Lille. Patients aged at least 16 years, operated on between January 1 2010, and December 31 2019, for non-ambulatory general surgery, under general anesthesia with intubation and mechanical ventilation for at least 90 minutes were included. Postoperative mortality risk factors and in-hospital postoperative mortality were collected using the DIAGnosTIC data warehouse. Intraoperative data were collected between incision and closure, with the DIANE record recording a value for these variables measured continuously every 30 seconds.

Results: 118,256 patients were included. The in-hospital mortality rate was 1.0%. Mean EtCO2 differed by 2mmHg between patients alive at the end of their stay and those who would die (34 ± 3 and 32 ± 4mmHg respectively; $p<0.001$). In multivariate analysis, the intraoperative EtCO2 value was an independent predictor of in-hospital postoperative mortality. (OR: 0.91 [0.88-0.93]; $p<0.001$).

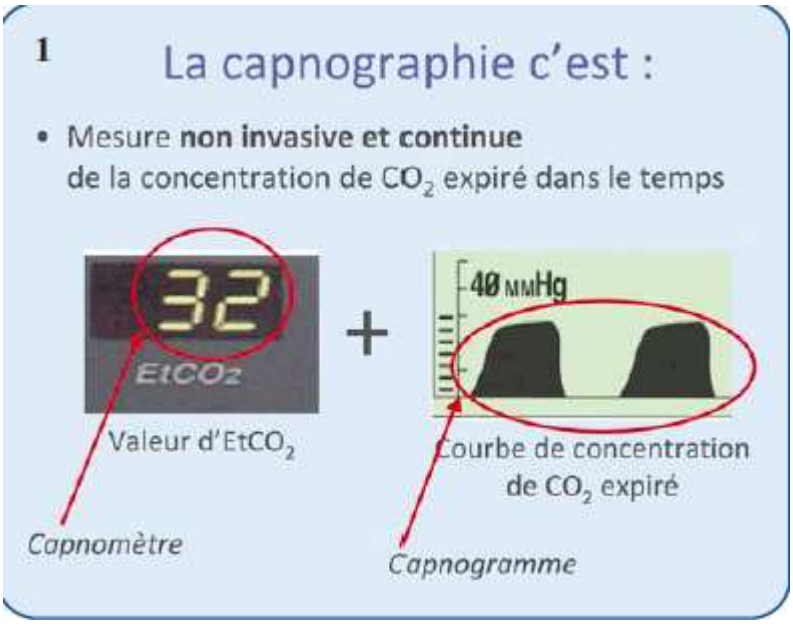
Conclusion: Low intraoperative EtCO2 values are associated with increased postoperative mortality in non-cardiac surgery. The explanatory mechanism (difference in ventilation and/or Pa-andCO2 gradient) remains to be determined.

Key words: $EtCO_2$, intraoperative, postoperative mortality, $PaCO_2$-$etCO_2$ gradient

INTRODUCTION

a) Historique

La pratique de l'anesthésie réanimation s'inscrit dans le cadre général de la santé publique régi par le décret du 26 mars 1992 et de la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. En complément, notre pratique est régie par le décret numéro 94-1050 du 5 Décembre 1994 [1] qui rend obligatoire un monitorage per opératoire minimum (Article D. 712-44) parmi lequel figure la capnographie (analyse qualitative sous forme de courbe des variations de concentration en CO_2 des gaz respiratoires inhalés et exhalés) ou capnométrie (analyse quantitative sous forme de valeur) [2].



La Revue des SAMU - Médecine d'Urgence - 2012 - 73 à 76

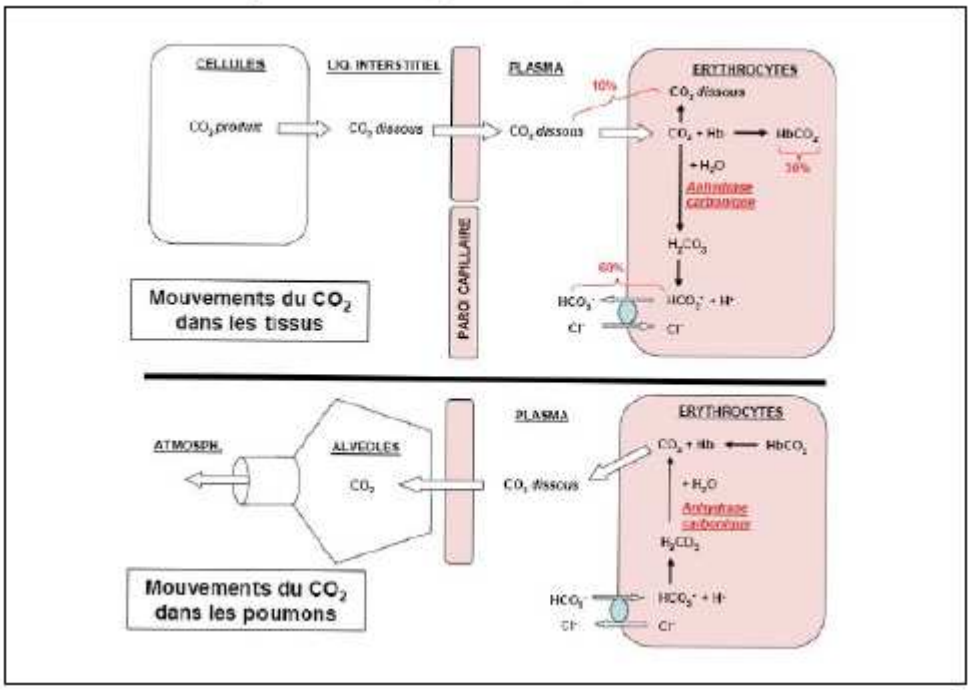
Les applications de la capnographie sont multiples, et son utilisation au bloc opératoire remonte au début des années 1970, bien avant qu'elle ne soit rendue obligatoire par le décret du 5 Décembre 1994.

b) Rappels physiopathologiques

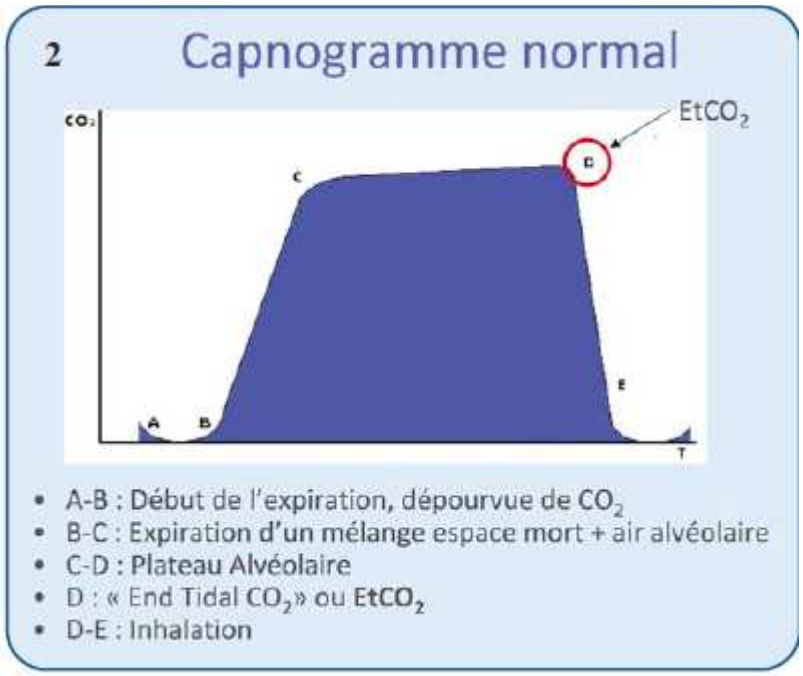
Le CO_2 dépend de trois facteurs qui sont: le métabolisme qui produit du CO_2, la circulation qui le transporte et la ventilation qui permet son élimination.

En réalité le CO_2 est transporté dans le sang sous deux formes: dissoute, minoritaire (5 à 10% du CO_2 transporté) à raison de 3mL pour 100mL de sang. C'est cette forme dissoute qui sera éliminée par la respiration. La deuxième forme de transport du CO_2 est la forme combinée, majoritaire; liée à l'hémoglobine d'une part, qui représente 20 à 30% de la forme combinée; et sous forme de bicarbonate (HCO_{3-}) d'autre part, qui représente 60 à 70% de la forme combinée. Ces deux formes combinées sont éliminées par les systèmes hépatiques et rénaux [3].

Résumé du transport et du trajet du CO_2



Au cours de l'anesthésie générale, l'oxygénation et l'épuration du CO_2 sont le plus souvent assurées à l'aide d'un ventilateur mécanique et la capnographie est le *gold standard* pour le monitorage de la ventilation. Les réglages de cette ventilation déterminent donc de façon prépondérante la pression artérielle en gaz carbonique ($PaCO_2$), résultante de l'équilibre entre la production endogène de CO_2 par le patient, et son élimination par la ventilation alvéolaire assurée par le ventilateur mécanique à la place du patient au cours de cette anesthésie générale. C'est ce CO_2 éliminé donc expiré qui est mesuré par la $PetCO_2$, correspondant à la pression télé- expiratoire en CO_2 (end tidal= fin d'expiration en anglais).



La Revue des SAMU - Médecine d'Urgence - 2012 - 73 à 76

Pour régler les déterminants de la ventilation alvéolaire (volume courant et fréquence respiratoire ou le produit des deux donnant le volume minute), les valeurs initiales sont adaptées aux caractéristiques anthropométriques du patient, puis sont

ajustées à partir de la mesure continue de la $PetCO_2$. Cette dernière est en effet le reflet de la $PaCO_2$, avec une différence physiologique ($Pa\text{-}etCO_2$) de l'ordre de 3 à 5 mmHg [2-4].

Et pour cause, dans un poumon idéal, l'air inspiré étant dépourvu de CO_2, la $PaCO_2$ serait égale à la concentration expirée moyenne en CO_2. Cependant, un poumon, même sain, comporte ce que l'on appelle un espace mort. Ce dernier est divisé en espace mort anatomique, liés à toutes les voies aériennes ne participant pas aux échanges gazeux, incluant la sonde d'intubation et les différents raccords ; et un espace mort alvéolaire qui est constitué des alvéoles qui sont plus ventilées que perfusées, quelle qu'en soit la raison. Ainsi, plus l'espace mort est grand, plus la $PaCO_2$ et la $PetCO_2$ différent. Le gradient physiologique de 3 à 5 mmHg peut atteindre 10 voire 30 mm Hg dans toutes les situations pathologiques entraînant une augmentation de l'espace mort. Néanmoins, la $PetCO_2$ a l'avantage d'être disponible immédiatement, contrairement à la $PaCO_2$ qui nécessite un prélèvement sanguin artériel.

On comprend alors que l'interprétation de la $PetCO_2$ doit donc tenir compte de plusieurs paramètres: le métabolisme, la circulation, la barrière alvéolo-capillaire, la ventilation, et des éventuelles défaillances de l'équipement.

Toute variation doit être interprétée rapidement car elle permet la détection précoce des évènements et incidents critiques peropératoires (déconnexion du ventilateur, extubation accidentelle, obstruction de la sonde d'intubation, problème de

ventilateur, pneumothorax, embolie graisseuse ou gazeuse, instabilité hémodynamique, arrêt cardiaque).

Facteurs jouant sur la $PetCO_2$	Elévation de la $PetCO_2$	Diminution de la $PetCO_2$
Métabolisme	-Douleur -Hyperthermie (maligne)	-Analgésie/sédation -Hypothermie
Circulation	Augmentation du débit cardiaque	-Arrêt cardiaque -Embolie -Hypovolémie brutale
Ventilation	-Insuffisance respiratoire -Pathologie obstructive -Dépression ventilatoire	-Hyperventilation alvéolaire -Bronchospasme -Mucosités dans le circuit
Défaillance de l'équipement	-Valve expiratoire défectueuse -Espace mort mécanique trop important -Chaux sodée saturée (ré inhalation de CO_2)	-Fuite sur le circuit -Obstruction partielle des tuyaux

c) Pratiques actuelles

Les recommandations classiques visent une $PetCO_2$ autour de 32-35 mmHg, de façon à obtenir une normo- ou légère hypocapnie per opératoire [2-5], dans le but de supprimer l'effort respiratoire et diminuer les besoins en agents sédatifs et myorelaxants au cours de l'anesthésie générale.

Ces pratiques pourraient être remises en question [4-8]. En effet, d'un point de vue physiopathologique, l'hypocapnie s'accompagne d'effets indésirables : augmentation des résistances des voies aériennes et dysfonction pulmonaire, altération de la contractilité cardiaque et arythmies, mais surtout vasoconstriction périphérique et myocardique avec majoration des besoins et oxygène, hypercoagulabilité et aussi diminution du débit sanguin cérébral qui pourrait favoriser la survenue de confusion postopératoire. A l'inverse, l'hypercapnie modérée a des effets potentiellement

favorables : augmentation de l'index cardiaque et de la perfusion tissulaire et cérébrale, meilleure délivrance en oxygène aux tissus. Ceci pourrait se traduire par une diminution des infections et une meilleure cicatrisation.

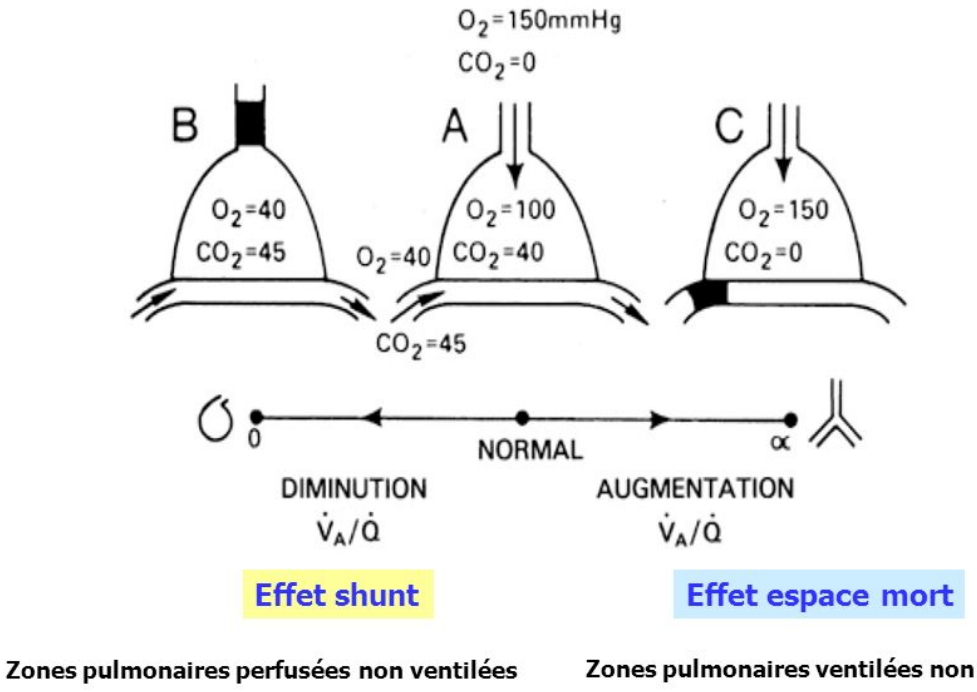
Aussi, lors de la réanimation d'un ACR, la $PetCO_2$ est un des paramètres les plus simples et informatifs [9,10]. Il permet de confirmer l'intubation endotrachéale et de détecter précocement la survenue d'une RACS. De plus, il a une valeur pronostique car une valeur < 10mmHg après 20 minutes de RCP bien conduite est un facteur de mauvais pronostic de survie post ACR, participant à la décision de mettre fin à la réanimation d'un ACR réfractaire, après prise en compte d'autres paramètres cliniques et paracliniques.

En lien avec ces éléments physiopathologiques, deux études rétrospectives, l'une en chirurgie abdominale, l'autre en chirurgie générale, ont rapporté une association entre $PetCO_2$ peropératoire (basse) et durée de séjour (augmentée), mais aussi mortalité postopératoire [11,12].

Cependant, ces deux études reposaient sur des effectifs relativement modestes pour ce type d'analyse (respectivement 3421 et 5317 patients), n'envisageaient pas certains facteurs confondants potentiels et/ou rapportaient des valeurs moyennes de $PetCO_2$ relativement basses (31 mmHg pour Wax *et al*.) et possiblement non révélatrices des pratiques actuelles.

Enfin, en s'appuyant sur l'hypothèse d'un lien entre $PaCO_2$ et pronostic postopératoire, elles négligent la possibilité d'une dissociation entre $PetCO_2$ et $PaCO_2$. En effet, comme expliqué plus haut, une $PetCO_2$ basse peut coexister avec une $PaCO_2$ normale, voire élevée (gradient Pa-etCO_2 augmenté) dès lors que l'on assiste à diminution de débit cardiaque ainsi qu'en cas de bronchospasme, ou chez

un patient présentant une BPCO ou une obésité [2-5]. En particulier, en cas de diminution du débit cardiaque secondaire par exemple à une hypovolémie absolue (saignement) ou relative (anesthésie), une partie des alvéoles est ventilée mais non perfusée, majorant alors l'espace mort alvéolaire, qui ne participe pas aux échanges gazeux et ne permet pas l'élimination du CO_2 endogène véhiculé par la circulation



L'association statistique rapportée entre $PetCO_2$ peropératoire et morbi-mortalité postopératoire dans les deux études actuellement publiées sur ce sujet pourrait donc traduire un lien entre instabilité hémodynamique peropératoire (et non pas $PaCO_2$) et complications postopératoires, l'hypotension artérielle peropératoire étant clairement associée de façon indépendante aux complications postopératoires [13].

Aucune étude prospective n'a encore, à notre connaissance, testé l'hypothèse d'une relation causale entre $PaCO_2$ ou $PetCO_2$ peropératoire et mortalité. Cette hypothèse semble encore trop fragile (hormis des valeurs très basses et non recommandées) et nécessite d'être davantage étayée sur des données rétrospectives issues de grandes cohortes de patients.

d) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce travail est donc de rechercher, au sein d'une large population de patients opérés, s'il existe une association entre $PetCO_2$ peropératoire et mortalité postopératoire.

En cas d'association effective, un premier objectif sera de vérifier que cette association est indépendante de facteurs confondants habituellement liés aux complications postopératoires. Le deuxième objectif sera de préciser si le lien avec la mortalité concerne la $PaCO_2$ (effets délétères de l'hypocapnie) ou plutôt seulement la $PetCO_2$ (témoin de conditions hémodynamiques moins physiologiques). Ce travail présente la méthodologie mise au point pour essayer de répondre à l'ensemble de ces questions, mais ne rapporte que les résultats de la première partie du projet.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, monocentrique, menée au CHU de Lille.

a) Population étudiée

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été calqués sur ceux de l'étude EuSOS-Lille [14]. Ont ainsi été inclus les patients âgés d'au moins 16 ans, opérés de chirurgie non cardiaque, non neurochirurgicale, non obstétricale, ne rentrant pas dans le cadre de la PMA, hors prise en charge de brûlure, et avec exclusion de la chirurgie ambulatoire, entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2019. Les chirurgies dans le cadre des PMO ont également été exclues.

Nous avons intégré deux critères supplémentaires obligatoires pour l'inclusion, à savoir que la chirurgie soit menée sous anesthésie générale avec intubation trachéale (pour garantir la validité de la mesure de la $PetCO_2$), et d'une durée d'anesthésie supérieure ou égale à 90 minutes (pour la même raison et pour la pertinence du lien avec le critère de jugement).

Lorsque les patients étaient opérés plusieurs fois lors d'un même séjour, il n'était retenu que la première intervention par séjour.

b) Critère de jugement principal

Mortalité hospitalière.

c) Recueil des données

Les données ont été extraites à partir de la base de données de santé « DIAGnosTIC » rassemblant les données PMSI (diagnostic et actes), les données péri-opératoires d'anesthésie issues du dossier d'anesthésie informatisé DIANE, et les données du dossier patient informatisé SILLAGE [15]. Nous avons recueilli les données couvrant une période de 10 ans, du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2019.

Cette étude n'entrant pas dans le cadre de la recherche impliquant la personne humaine, elle n'a pas été soumise à un CPP. L'entrepôt DIAGnosTIC est déclaré à la CNIL depuis sa constitution (N° DEC20140415-1148). Aucun fichier nominatif supplémentaire n'a été constitué pour cette étude.

1. Facteurs de risque de mortalité

Nous avons recueilli les paramètres définis dans l'étude EuSOS comme facteurs de risque indépendants de mortalité postopératoire avec un Odds Ratio significatif. Ces paramètres sont en particulier l'âge, le sexe, le poids, le score ASA (1-2 vs 3-4-5), la chirurgie haut risque vs bas risque et risque intermédiaire, la chirurgie urgente.

Comme dans l'étude EuSOS, la gradation du type de chirurgie en haut risque vs risque intermédiaire ou bas a été faite en accord avec la classification de Lee qui décrit une chirurgie à risque majeur comme : une chirurgie thoracique, intra-péritonéale ou vasculaire supra-inguinale et suivie d'une durée d'hospitalisation attendue d'au moins deux jours. L''identification de la chirurgie à haut risque a été menée grâce au codage des actes CCAM un par un. Les critères haut risque et

risque intermédiaire ont été regroupés. Lorsqu'un séjour hospitalier comportait plusieurs actes de risques différents, le risque le plus élevé était retenu. Concernant la durée de séjour qui entre dans la classification de Lee, nous sommes partis du constat que toutes les chirurgies classées à haut risque seraient suivies d'une durée d'hospitalisation d'au moins deux jours.

Le relevé du score ASA a été assuré grâce à l'outil informatique de recueil de données péri-opératoire DIANE utilisé au CHU de Lille qui prévoit la cotation systématique de ce score. Les caractéristiques anthropométriques des patients ont également été recueillies grâce à ce logiciel.

Pour la chirurgie urgente, deux méthodes complémentaires ont été appliquées pour les différencier des chirurgies programmées. Ainsi les interventions urgentes correspondaient aux interventions pour les patients dont le score ASA était complété par la lettre "U" signifiant urgence. De plus, les interventions se déroulant le week-end ainsi que celles débutant entre 18h et 7h du matin étaient également classées comme urgentes. Seules les interventions se déroulant les jours fériés, considérées donc comme urgentes, n'ont pas pu être identifiées par cette méthodologie.

2. Paramètres per opératoires

Les données peropératoires concernant la $PetCO_2$ et la pression artérielle ont été recueillies entre l'incision (ou début d'intervention chirurgicale) et la fermeture (ou, si non identifiée, 30 minutes avant le réveil ou la sortie de salle d'intervention).

Le dossier DIANE enregistre une valeur de ces variables mesurées en continu toutes les 30 secondes.

Ainsi ont été relevées la $PetCO_2$ (valeur moyenne par patient), la pression artérielle moyenne (valeur moyenne peropératoire par patient), la durée d'intervention.
Les valeurs extrêmes ou incohérentes, probablement dûes à des artefacts lors du débranchement du respirateur par exemple, ont été transformées en données manquantes. Nous avons ainsi exclu arbitrairemenr toutes les valeurs de $PetCO_2$ inférieures à 10mmHg.

3. Paramètres post opératoires

La mortalité hospitalière a été recueillie grâce aux données PMSI, le décès correspondant au code numéro 9 du mode de sortie du séjour.

d) Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard, les variables qualitatives par la fréquence et le pourcentage. Les valeurs de $PetCO_2$ ont été exprimées en moyenne et écart type ainsi qu'en quartiles.
La population a été divisée en deux groupes : le groupe patients vivants à l'issu du séjour hospitalier, et le groupe patients décédés lors du séjour.

La $PetCO_2$ moyenne dans les deux groupes a été comparée grâce à un test t de Welch en analyse bivariée pour la $PetCO_2$ exprimée en valeur quantitative (moyenne et écart type). La survenue des décès en fonction de la $PetCO_2$ a également été

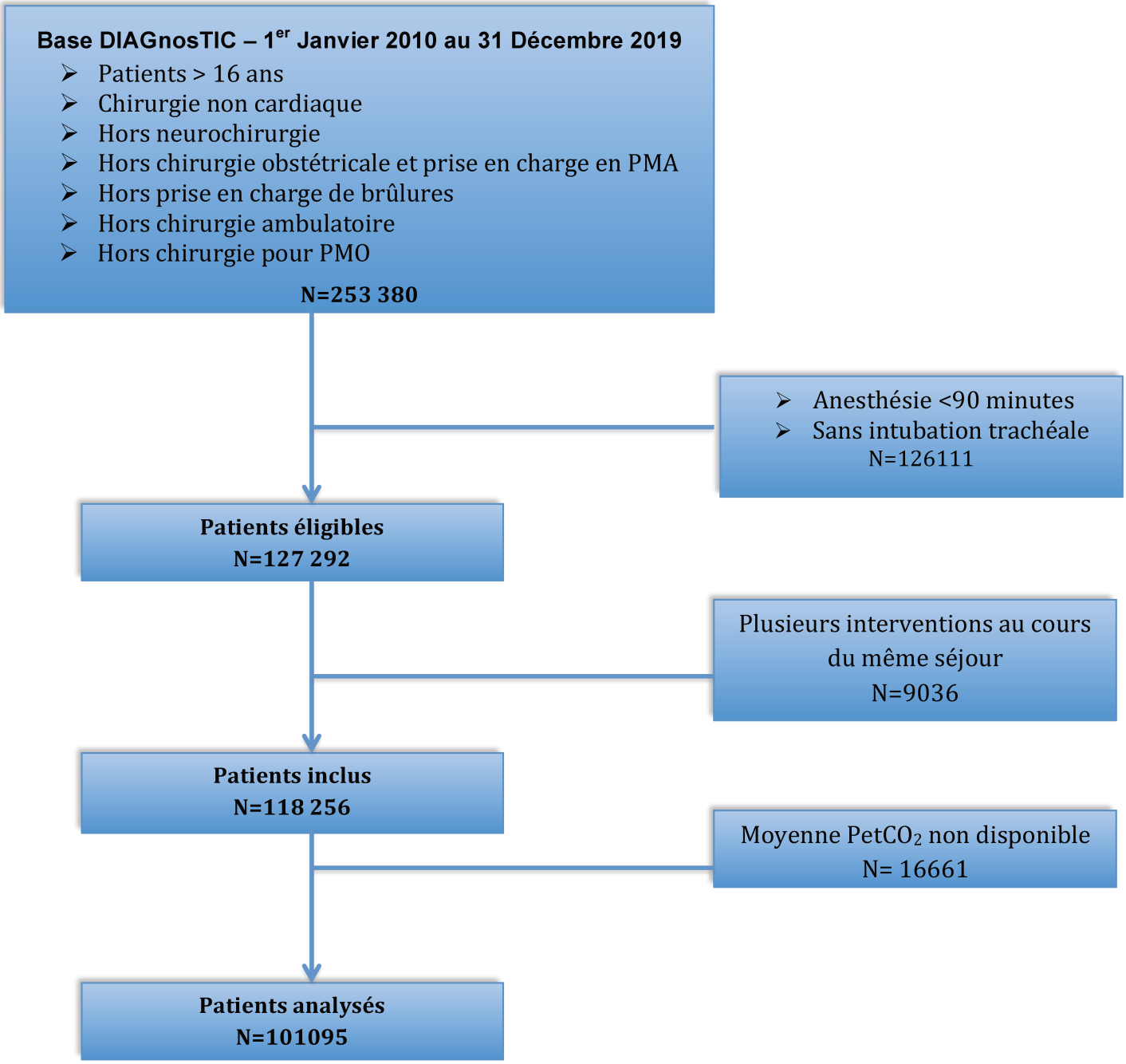
décrite et analysée selon la répartition des valeurs de $PetCO_2$ en quartiles grâce à un test du Chi^2.

Nous avons ensuite appliqué une régression logistique pour faire une analyse multivariée de la mortalité hospitalière incluant comme variables explicatives les facteurs considérés a priori d'intérêt [âge, sexe, score ASA, chirurgie à haut risque (oui ou non), chirurgie urgente (oui ou non)] et la $PetCO_2$. Les résultats pour chaque variable ont été exprimés par le rapport de cote, ou *odds ratios* (OR), avec son intervalle de confiance à 95%. Le seuil de signification statistique était fixé à $P<0,05$. L'analyse multivariée a d'abord été menée avec la $PetCO_2$ (en valeur quantitative), l'OR étant alors exprimé par mmHg, puis avec la $PetCO_2$ répartie en quartiles, avec les OR exprimés en référence au quartile des valeurs de $PetCO_2$ les plus élevées.

RÉSULTATS

Au cours de la période allant du 1er Janvier 2010 au 31 décembre 2019, 253 380 interventions de chirurgie générale ont été pratiquées chez des patients âgés d'au moins 16 ans, au CHU de Lille. Après application des critères d'exclusion, la cohorte s'élève à 118256 patients dont 101595 analysés (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



Les caractéristiques épidémiologiques des patients et les données peri-opératoires sont retranscrites dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques et données péri opératoires

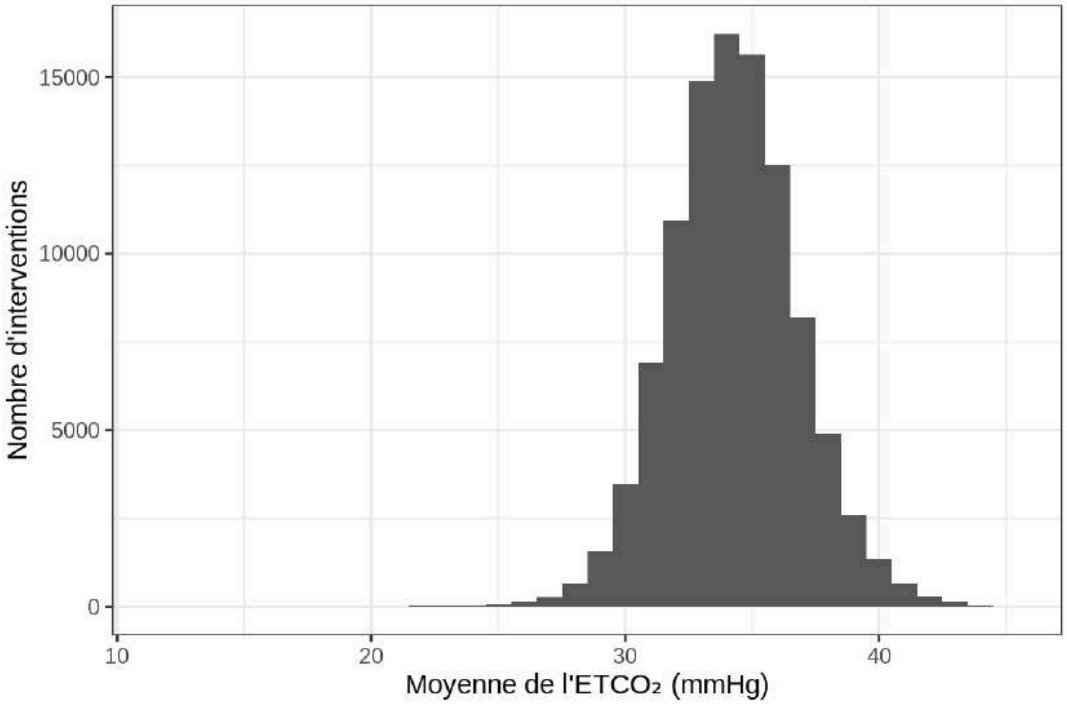
Caractéristiques des patients et données péri opératoires (*N=118256*)	
Sexe féminin*	62107 (52,5)
Sexe masculin	56143 (47,5)
Age (années)	52 (18)
Poids (kg)	77 (22,4)
Taille (cm)	169 (11)
IMC	27 (6,8)
Score ASA	
1	40867 (34,6)
2	53662 (45,4)
3	22354 (18,9)
4	1212 (1)
5	122 (0,1)
Risque chirurgical selon classification de Lee	
Haut (%)	27861 (23,6)
Intermédiaire et bas (%)	90395 (76,4)
Chirurgies urgentes	15828 (13,4)
Durée d'intervention (min)	147 (570)
$PetCO_2$ moyenne (mmHg)	34 (3)
PAM moyenne (mmHg)	81 (11)
Durée de séjour (jours)	7 (11)
Mortalité	1222 (1)

Résultats exprimés en moyenne (DS) ou en nombre (%); IMC : Indice de Masse Corporelle ; (score) ASA : American Society of Anesthesiologists ; $PetCO_2$: Pression de fin d'expiration en CO_2 ; PAM : Pression artérielle moyenne ; mmHg : millimètres de mercure.

*Données manquantes, n=6

Notre cohorte comportait une légère majorité de femmes (52,5%), l'âge moyen était de 52 ans. Les classes ASA 1 et 2 représentaient 80% des patients (respectivement 34,6% et 45,4%). La $PetCO_2$ était de 34 ± 3 mmHg, la PAM de 81 ± 11 mmHg, et la mortalité hospitalière de 1,0%. La répartition des valeurs de $PetCO_2$ est représentée dans la figure 2.

Figure 2 : Répartition des valeurs de $PetCO_2$

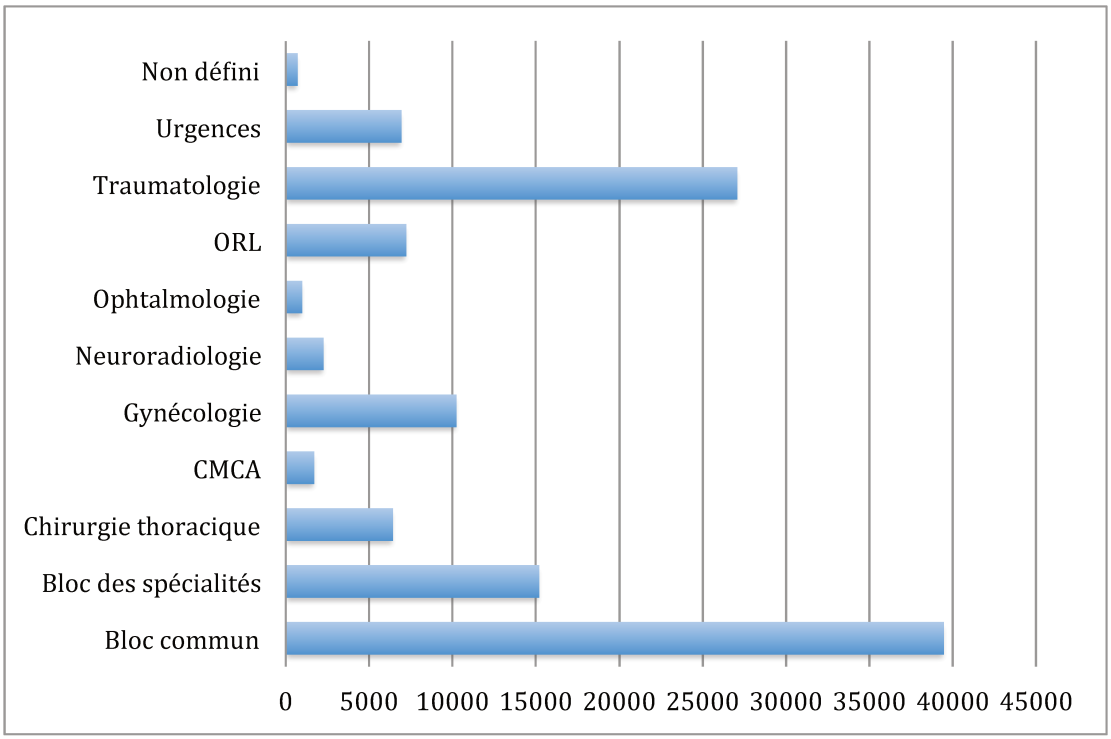


Le détail des inclusions par année et par chirurgie figurent dans le tableau 2 et la figure 3, respectivement.

Tableau 2 : Détail des inclusions rétrospectives par année *N=118256*

Année	Effectif	Proportion de la cohorte (%)
2010	11292	9,5
2011	12018	10,2
2012	12039	10,2
2013	12381	10,5
2014	12674	10,7
2015	12877	10,9
2016	11624	9,8
2017	11525	9,7
2018	11427	9,7
2019	10399	8,8

Figure 3 : Répartition des interventions par spécialités



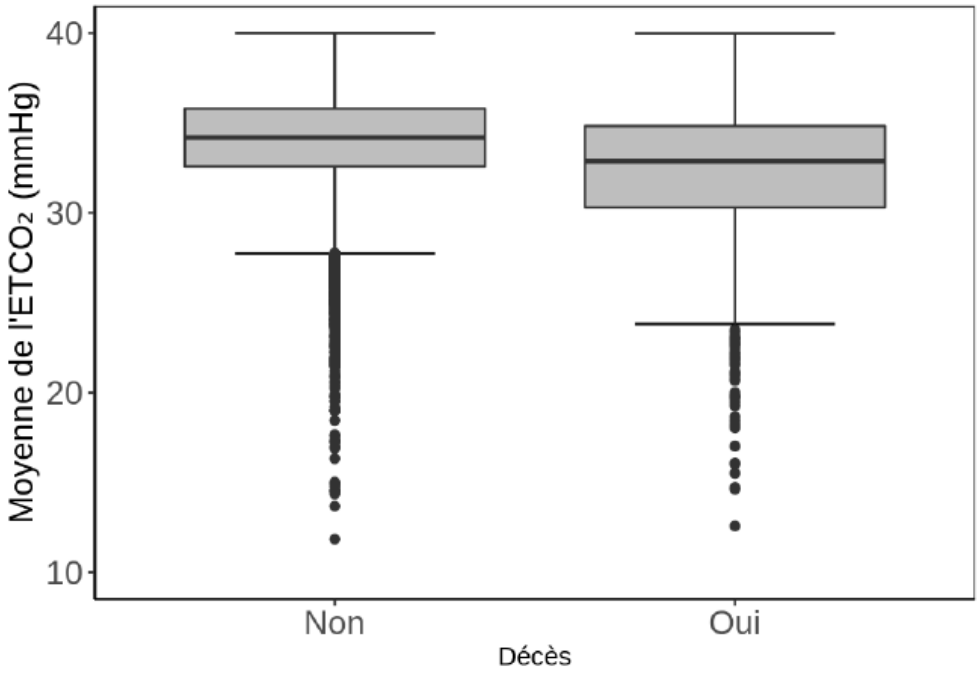
CMCA= Centre Médico Chirurgical ambulatoire ; ORL= Oto Rhino Larynogologie
« Traumatologie » inclut chirurgie orthopédique ; Bloc commun : chirurgie générale, abdominale et endocrinienne ; Bloc des spécialités : chirurgie plastique, maxillo-faciale et otologique.

L'analyse bivariée de la $PetCO_2$ a porté sur 101 595 patients (16 661 patients avec données manquantes, soit 14% des patients). Dans cette analyse, la $PetCO_2$ per opératoire est significativement plus basse dans le groupe de patients décédés en postopératoire comparé aux patients non décédés, avec des valeurs de $PetCO_2$ moyennes à 32 mmHg et 34 mmHg respectivement ($p<0,001$) (Tableau 3 et figure 4). La mortalité était également différente en fonction de la répartition par quartiles de $PetCO_2$ ($P<0,001$), comme rapporté dans le Tableau 4.

Tableau 3 : $PetCO_2$ moyenne (mmHg) en fonction du devenir du patient
N=101595

	Effectif	$PetCO_2$ (IC95%)	Ecart-type
Patients vivants	100612	34,3 (34,2-34,3)	2,6
Patients décédés	983	32,3 (32-32,6)	4,3

Figure 4 : Comparaison de la $PetCO_2$ entre les patients vivants et les patients décédés



Le diagramme montre la médiane (ligne horizontale) et l'IQR (25e-75e percentile) (boîte). Les moustaches indiquent les données les plus basses situées à moins de 1,5 IQR du quartile inférieur et les données les plus hautes situées à moins de 1,5 IQR du quartile supérieur. Les données situées en dehors de 1,5 IQR du quartile supérieur ou inférieur sont représentées par des points.

Tableau 4 : Mortalité en fonction de la $PetCO_2$ peropératoire (répartition en quartiles, exprimée en mmHg)

	Q1 [13,7-32,6]	Q2 [32,6-34,1]	Q3 [34,1-35,8]	Q4 [35,8-44,8]
Nombre de décès, (%)	195 (1,04)	137 (0,73)	124 (0,66)	92 (0,49)

L'analyse multivariée a été menée sur 74873 patients car 43383 patients ont été exclus en raison d'au moins une variable manquante. La $PetCO_2$ est significativement associée à la mortalité postopératoire après ajustement sur les facteurs prédictifs de décès postopératoire (OR 0,91 [0,88-0,93] ; p<0,001) (tableau 5). En répétant l'analyse en introduisant la $PetCO_2$ décrite par quartiles, on observe que les 1er et 2e quartiles (les valeurs les plus basses) sont associés à une mortalité plus élevée que le 4e quartile, de façon indépendante des autres facteurs de risque introduits dans l'analyse (tableau 6).

Tableau 5: Analyse multivariée de la $PetCO_2$ comme facteur prédictif de mortalité postopératoire *N=74873*

Variables	OR (IC 95%)	P
Âge	1,05 (1,04-1,05)	<0,001
Sexe masculin	1,55 (1,25-1,92)	<0,001
Poids	0,99 (0,99-1,00)	<0,001
Taille	1 (0,99-1,01)	0,523
ASA 2	2,85 (1,68-4,84)	<0,001
ASA 3	9,13 (5,38-15,5)	<0,001
ASA 4	23,30 (12,67-42,95)	<0,001
ASA 5	47,45 (13,43-167,63)	<0,001
Chirurgie en urgence	3,26 (2,68-3,97)	<0,001
$PetCO_2$ moyenne	0,91 (0,88-0,93)	<0,001
PAM moyenne	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Durée de chirurgie	1,00 (1,00-1,00)	0,180
Chirurgie à haut risque	6,26 (5,12-7,64)	<0,001

Tableau 6 : Analyse multivariée de la $PetCO_2$ (en quartiles) comme facteur prédictif de mortalité postopératoire

Variables	OR (IC 95%)	P
Âge	1,05 (1,04-1,05)	<0,001
Sexe masculin	1,50 (1,21-1,87)	<0,001
Poids	0,99 (0,98-0,99)	<0,001
Taille	1,00 (0,99-1,01)	0,637
ASA 2	2,86 (1,68-4,85)	<0,001
ASA 3	9,30 (5,49-15,77)	<0,001
ASA 4	24,19 (13,16-44,46)	<0,001
ASA 5	65,20 (19,23-221,02)	<0,001
Chirurgie en urgence	3,45 (2,84-4,20)	<0,001
$PetCO_2$ moyenne		
Q1 [13,7-32,6]	1,57 (1,20-2,05)	<0,001
Q2 [32,6-34,1]	1,37 (1,03-1,80)	<0,028
Q3 [34,1-35,8]	1,31 (0,99-1,73)	<0,059
PAM moyenne	0,97 (0,96-0,98)	<0,001
Durée de chirurgie	1,00 (1,00-1,00)	0,176
Chirurgie à haut risque	6,15 (5,04-7,51)	<0,001

DISCUSSION

Nous avons mis en évidence dans cette étude qu'une $PetCO_2$ peropératoire basse est un facteur prédictif indépendant de mortalité post opératoire en chirurgie générale ; un taux de décès deux fois supérieur pour des valeurs de $PetCO_2$ comprises entre 13,7 et 32,6mmHg (1^{er} quartile) est observé par rapport à des valeurs comprises entre 35,8 et 44,8mmHg ($4^{ème}$ quartile).

La mortalité dans notre étude est de 1%, inférieure à celle décrite dans l'étude EuSOS [14]. Cependant ce chiffre reste dans les échelles de mortalité retrouvée dans plusieurs pays tels que la Finlande, l'Estonie, l'Islande ou la Norvège. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette différence. La première est que dans l'étude EuSOS, 24% des interventions ont été réalisées en urgence contre 13,5% dans notre étude ; or le caractère urgent de la chirurgie est un facteur indépendant de mortalité postopératoire clairement identifié dans l'étude EuSOS ainsi que dans notre étude. De plus, nous avons ici étudié la mortalité hospitalière car la base de données Sillage ne nous donnait accès qu'aux événements du séjour. Cependant, d'après Dony *et al*, qui ont étudié la mortalité à 30 jours et ont rapporté un taux de mortalité de 3,3%, un tiers des décès postopératoires peuvent être manqués si l'on s'intéresse uniquement aux données hospitalières. Ceci pourrait expliquer ce taux relativement bas de mortalité retrouvé dans notre étude comparé à celle de Dony *et al* [12], car la durée de séjour moyenne dans notre étude est de 7 jours. De plus, le fait qu'ils se soient intéressés à la mortalité à 30 jours pourrait expliquer le fait que l'OR pour la $PetCO_2$ soit de 1,99 dans leur étude contre 0,95 dans la notre.

Dans cette même étude de Dony *et al*, la chirurgie en urgence représentait 1,8% des interventions, bien inférieur aux 13,5% de notre cohorte, et le caractère urgent de la chirurgie ne représentait pas un facteur prédictif indépendant de mortallité postopératoire. Néanmoins, il n'est pas décrit la manière dont sont individualisées les chirurgies urgentes et la comparaison de nos résultats sur ce critère semble alors délicate.

Les autres facteurs prédictifs de mortalité postopératoire identifiés dans notre étude qui sont l'âge, le sexe masculin, le poids (bas), le score ASA, le caractère urgent de la chirurgie, le risque chirurgical selon la classification de Lee, et la PAM sont en parfaite cohérence avec ceux retrouvés dans les autres études sur le sujet [12,14].

Nous n'avons pas classé les interventions se déroulant les jours fériés comme des interventions urgentes, car la méthodologie ne nous le permettait pas, mais nous sommes partis du principe que cela ne représentait qu'une infime partie des nombreuses interventions analysées. De même l'administration peropératoire de bicarbonates n'a pas été individualisée car anecdotique à notre sens.

La $PetCO_2$ moyenne retrouvée dans notre étude est de 34mmHg. Ceci est en adéquation avec une étude multicentrique observationnelle récente montrant que les pratiques ont peu évolué au cours des 10 dernières années : la $PetCO_2$ moyenne en chirurgie générale est passée de 33 [31-35] mmHg (médiane [interquartile] en 2008 à 35 [33-38] mmHg en 2016 [16]. Nous avons choisi de ne pas retenir de seuil à priori permettant de distinguer hypo et hypercapnie car il n'a, à notre connaissance, pas été clairement identifié dans la littérature. Néanmoins lorsque l'on s'intéresse

aux valeurs de $PetCO_2$ exprimées en quartiles, on observe que le quartile le plus haut comprend des valeurs entre 35,8 et 44,8mmHg. Ceci est tout à fait cohérent avec le seuil de 35mmHg utilisé par Dony *et al*. [12] pour distinguer hypo et hypercapnie, et le chiffre de 40mmHg considéré comme $PetCO_2$ « normale » par Way et Hill [5]. De futures études restent néamoins nécessaires pour déterminer le seuil optimal de $PetCO_2$ peropératoire.

Nous n'avons pas étudié la ventilation minute pendant la période chirurgicale dans les deux groupes de patients, pour savoir si l'association entre $PetCO_2$ basse et mortalité est plutôt le fait d'une ventilation plus importante ou d'une diminution du débit cardiaque, et donc une augmentation du gradient Pa-$etCO_2$, ce qui pourrait être suggéré par la moyenne des PAM per-chirurgie qui elle aussi est associée avec la mortalité dans l'analyse multivariée.

Bien que la $PetCO_2$ soit généralement correlée à la $PaCO_2$, il est possible que certains patients dans notre étude aient des valeurs de $PetCO_2$ non représentatives de leur $PaCO_2$. La plupart des patients n'ayant pas de cathéter artériel, nous n'avons pas mesuré la $PaCO_2$ permettant le calcul du gradient Pa-$etCO_2$. Cependant, un gradient Pa-$etCO_2$ supérieur à 8-10mmHg en peropératoire est un facteur prédictif de mortalité chez les patients traumatisés [17].

Néanmoins ceci reflète les pratiques courantes car peu de patients en chirurgie générale (non cardiaque et hors neurochirurgie intracrânienne) bénéficient de la pose d'un cathéter artériel en peropératoire. De plus, ce cathéter est souvent utilisé pour la mesure continue de pression artérielle plus que pour des prélèvements sanguins itératifs, sauf en cas de saignement important ou autres complications peropératoires.

Dony *et al* ont tenté d'apporter un élément de réponse à cette question et n'ont pas retrouvé de différence de PAM entre deux groupes de patients ; un groupe « hypocapnie » ($PetCO_2$ moyenne peropératoire entre 20 et 34mmHg) et un groupe « hypercapnie » ($PetCO_2$ moyenne peropératoire entre lien entre 35 et 49mmHg) [12].

Par ailleurs, la PAM moyenne dans notre étude est de 80mmHg, ce qui suggère une bonne gestion hémodynamique des patients en per opératoire dans notre centre.

Le caractère monocentrique de cette étude en fait sa limite principale, à cause d'un potentiel biais de type "effet centre", bien que le nombre de patients analysés soit conséquent et représentatif de la diversité chirurgicale. La généralisation de nos résultats sur le plan national demeure néanmoins délicate.
De plus, nous n'avons pas exclu les interventions sous coelioscopie et laparoscopie. Or l'insufflation de CO_2 peut constituer un biais potentiel. Une analyse complémentaire doit être réalisée après exclusion de ces interventions.

Le recueil de données via la cotation informatique offre l'avantage d'être simple et reproductible. En revanche, la précision de ce recueil dépend de la cotation de la part du personnel médical. Ceci pourrait expliquer un taux relativement élevé de données manquantes (14%). Malgré tout, la période d'inclusion de dix années a permis de constituer une cohorte de patients bien plus importante que dans les principales études de référence sur le sujet [11,12] avec de fait une puissance statistique bien supérieure.

CONCLUSION

En conclusion, une diminution même minime de $PetCO_2$ per opératoire est associée à une augmentation de la mortalité postopératoire hospitalière. Le seuil optimal de $PetCO_2$ peropératoire est encore à ce jour non clairement défini. De même, le mécanisme explicatif, à savoir une ventilation différente, un gradient $Pa\text{-}etCO_2$ différent, ou les deux à la fois, reste encore à spécifier pour pouvoir tenir compte de ce nouveau constat dans nos pratiques quotidiennes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la santé publique. Journal Officiel numéro 284; 1994.

2. Pili-Floury S, Devaux B, Samain E. Le monitorage au bloc opératoire. In: SFAR, Eds. Conférence d'actualisation. 47e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 2005. p. 335-51.

3. Ortega R, Connor C, Kim S, Djang R, Patel K. Monitoring Ventilation with Capnography. N Engl J Med 2012; 367:e27.

4. Hans GA, Sottiaux TM, Lamy ML, Joris JL. Ventilatory management during routine general anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2009; 26:1-8.

5. Way M, Hill GE. Intraoperative End-Tidal Carbon Dioxide Concentrations: What Is the Target? Anesthesiol Res Pract 2011; 2011:1-3.

6. Akça O. Optimizing the intraoperative management of carbon dioxide concentration. Curr Opin Anaesthesiol 2006; 19:19-25.

7. Golparvar M, Saghaei M, Matin G. Effects of intra-operative end-tidal carbon dioxide levels on the rates of post-operative complications in adults undergoing general anesthesia for percutaneous nephrolithotomy: A clinical trial. Adv Biomed Res 2014; 3:84.

8. Mutch WAC, El-Gabalawy R, Girling L, Kilborn K, Jacobsohn E. End-Tidal Hypocapnia Under Anesthesia Predicts Postoperative Delirium. Front Neurol 2018; 9:678.

9. Rayehpelardy F, Quoirin E, Adnet F. La capnographie en préhospitalier: intérêts et limites. Réanimation 2006; 15:546-51.

10. Poon KM, Lui CT, Tsui KL. Prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients by 3-min end-tidal capnometry level in emergency department. Resuscitation 2016; 102:80-4.

11. Wax DB, Lin H-M, Hossain S, Porter SB. Intraoperative carbon dioxide management and outcomes. Eur J Anaesthesiol 2010; 27:819-23.

12. Dony P, Dramaix M, Boogaerts JG. Hypocapnia measured by end-tidal carbon dioxide tension during anesthesia is associated with increased 30-day mortality rate. J Clin Anesth 2017; 36:123-6.

13. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. Br J Anaesth 2018; 121:706-21.

14. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. The Lancet 2012; 380:1059-65.

15. Lamer A, Jeanne M, Ficheur G, Marcilly R. Automated Data Aggregation for Time-Series Analysis : Study Case on Anaesthesia Data Warehouse. Stud Health Technol Inform. 2016 ; 221 : 102-6.

16. Akkermans A, van Waes JAR, Thompson A, Shanks A, Peelen LM, Aziz MF, et al. An observational study of end-tidal carbon dioxide trends in general anesthesia. Can J Anesth Can Anesth 2019; 66:149-60.

17. Tyburski JG, Carlin AM, Harvey EHS, Steffes C, Wilson RF. End-Tidal CO2-Arterial CO2 Differences: A Useful Intraoperative Mortality Marker in Trauma Surgery. J Trauma Inj Infect Crit Care 2003; 55:892-7.

ANNEXES

a) Annexe 1

Monitorage minimal rendu obligatoire par le décret du 5 Décembre 1994 et recommandé par la SFAR.

Paramètres	Équipement
Contrôle continu de :	
Rythme cardiaque	Électrocardioscope
Saturation du sang en O_2	Oxymètre de pouls
Débit en O_2 du mélange inhalé	Débitmètre à O_2
Fraction inspirée en oxygène	Analyseur d'O_2
Surveillance de :	
Pression artérielle non invasive ou	Sphygomanomètre ou brassard automatisé
Pression artérielle invasive	Transducteur de pression et scope
Contrôle continu (si intubation trachéale) de :	
Débits ventilatoires	Spiromètre ou débitmètre
Pressions ventilatoires	Manomètre
Concentration de CO_2 expiré	Capnomètre

Il est précisé dans le décret que le matériel doit permettre l'administration de gaz et vapeurs anesthésiques, ce qui conduit la SFAR à recommander la mesure des concentrations inspirées et expirées des agents anesthésiques par inhalation.

b) Annexe 2

Indications du monitorage invasif de la pression artérielle

Bénéfice attendu du monitorage	Indications
Prélèvements sanguins itératifs	Chirurgie prolongée (carcinologique), neurochirurgie Chirurgie thoracique (gaz du sang)
Variations hémodynamiques brutales	Chirurgie majeure, notamment hémorragique Clampage aortique Chirurgie du phéochromocytome Chirurgie cardiaque
Contrôle précis de la PA indispensable	Coronaropathies ou cardiopathies sévères Hypertension artérielle sévère Chirurgie carotidienne, neurochirurgie Hypotension contrôlée
Mesure non-invasive impossible	Circulation extracorporelle Atteinte des membres étendues
Évaluation de la réponse au remplissage vasculaire (Δ PP)	Chirurgie exposant à des variations importantes de volémie

c) Annexe 3

Classification de Lee sur le risque chirurgical

TABLEAU III

Évaluation du risque lié à la chirurgie. La chirurgie est considérée à risque faible, moyen ou élevé selon l'incidence attendue de complications cardiaques graves à 30 jours. D'après [7]

Low-risk: < 1%	*Intermediate-risk: 1-5%*	*High-risk: > 5%*
Superficial surgery	*Intraperitoneal: splenectomy, hiatal hernia repair, cholecystectomy*	*Aortic and major vascular surgery*
Breast	*Carotid symtomatic (CEA or CAS)*	*Open lower limb revascularization or amputation or thromboembolectomy*
Dental	*Peripheral arterial angioplasty*	*Duodeno-pancreatic surgery*
Endocrine: thyroid	*Endovascular aneurysm repair*	*Liver resection, bile duct surgery*
Eye	*Head and neck surgery*	*Oesophagectomy*
Reconstructive	*Neurological or orthopaedic: major (hip and spine surgery)*	*Repair of perforated bowel*
Carotid asymptomatic (CEA or CAS)	*Urological or gynaecological: major*	*Adrenal resection*
Gynaecology: minor	*Renal transplant*	*Total cystectomy*
Orthopaedic: minor (meniscectomy)	*Intrathoracic: non-major*	*Pneumonectomy*
Urological: minor (transurethral resection of the prostate)		*Pulmonary or liver transplant*

CAS : carotid artery stenting ; CEA : carotid endarterectomy.

(entre en compte dans le score de Lee à 6 items)

d) Annexe 4

SCORE ASA	
Etat de santé du patient	**Score**
Patient sain, en bonne santé, C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.	1
Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.	2
Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraine pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante	3
Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)	4
Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale	5

AUTEUR : Nom : FOLTZER **Prénom :** Fanny

Date de soutenance : 17 septembre 2021 à 16h.

Titre de la thèse : La pression télé-expiratoire en CO_2 ($PetCO_2$) peropératoire est-elle un facteur prédictif de mortalité postopératoire en chirurgie générale?

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : DES d'Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : $PetCO_2$, per opératoire, mortalité post opératoire, gradient Pa-$etCO_2$

Résumé :

Contexte**:** Au cours de l'anesthésie générale, les recommandations visent une normo- ou légère hypocapnie peropératoire. Ces pratiques pourraient être remises en question car, l'hypocapnie s'accompagne d'effets indésirables et l'hypercapnie modérée d'effets potentiellement favorables. Deux études rétrospectives reposant sur de faibles effectifs ont rapporté une association entre $PetCO_2$ peropératoire (basse) et mortalité postopératoire. L'objectif de ce travail est de rechercher, au sein d'une large population de patients opérés, s'il existe une association entre $PetCO_2$ peropératoire et mortalité postopératoire.

Méthode**:** Etude observationnelle rétrospective monocentrique au CHU de Lille. Étaient inclus les patients âgés d'au moins 16 ans opérés entre le 1er Janvier 2010 et le 31 Décembre 2019, d'une chirurgie générale non ambulatoire sous anesthésie générale avec intubation et ventilation mécanique pour une durée d'au moins 90 minutes. Les facteurs de risque de mortalité postopératoire et la mortalité postopératoire hospitalière ont été recueillis grâce à l'entrepôt de données DIAGnosTIC. Les données per opératoires ont été recueillies entre l'incision et la fermeture.

Résultats **:** 118 256 patients ont été inclus. Le taux de mortalité hospitalière était de 1%. La $PetCO_2$ différait de 2mmHg entre les patients vivants à l'issu de leur séjour et les patients qui allaient décéder (respectivement 34 ± 3 et 32 ± 4mmHg ; $p<0,001$). La $PetCO_2$ peropératoire constituait un facteur prédicitf indépendant de mortalité postopératoire hospitalière. (OR : 0,91 [0,88-0,93] ; $p<0,001$).

Conclusion **:** Des valeurs basses de $PetCO_2$ peropératoire sont associées à une augmentation de la mortalité postopératoire en chirurgie générale. Le seuil optimal de $PetCO_2$ ainsi que le rôle du gradient Pa-$etCO_2$ restent à déterminer.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Emmanuel ROBIN

Monsieur le Docteur Pierre-Yves DELANNOY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER