



HAL
open science

Optimisation hémodynamique individualisée par la mesure indirecte du quotient respiratoire en chirurgie majeure non cardiaque

Stéphane Bar

► **To cite this version:**

Stéphane Bar. Optimisation hémodynamique individualisée par la mesure indirecte du quotient respiratoire en chirurgie majeure non cardiaque. Médecine humaine et pathologie. Université de Picardie Jules Verne, 2021. Français. NNT : 2021AMIE0086 . tel-03986875

HAL Id: tel-03986875

<https://theses.hal.science/tel-03986875>

Submitted on 13 Feb 2023

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

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



Thèse de Doctorat

*Mention Biologie Santé
Spécialité Cardiologie - Hémodynamique*

présentée à l'*Ecole Doctorale en Sciences Technologie et Santé (ED 585)*

de l'Université de Picardie Jules Verne

par

Stéphane BAR

pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Picardie Jules Verne

Optimisation hémodynamique individualisée par la mesure indirecte du quotient respiratoire en chirurgie majeure non cardiaque

Soutenue le 10 décembre 2021, après avis des rapporteurs, devant le jury d'examen :

M. Jean-Louis Gérard, PU-PH, Université de Caen Normandie
M. Dan Longrois, PU-PH, Université Paris-Diderot
M. Pierre-Grégoire Guinot, PU-PH, Université de Bourgogne
M. Yazine Mahjoub, PU-PH, Université de Picardie Jules Verne
M. Hervé Dupont, PU-PH, Université de Picardie Jules Verne

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse



REMERCIEMENTS

Je remercie

Le professeur Jean-Louis Gérard, Rapporteur : Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Vous m'avez remis un prix lors du congrès de la SFAR il y a 4 ans. Depuis, chacun de nos échanges ont été très constructifs. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Le professeur Dan Longrois, Rapporteur : Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Je suis très honoré de vous compter parmi ce jury et ravi que vous apportiez votre expertise à ce sujet. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Le professeur Pierre-Grégoire Guinot, Examineur : Tu me fais l'honneur de juger ce travail en tant qu'examineur et je t'en remercie. Ces travaux n'auraient jamais vu le jour sans toi ! Tu as cru en moi dès le début et maintenant j'avance encore grâce à toi. Merci de m'avoir inculqué toute cette démarche scientifique. Je sais ce que je te dois !

Le professeur Yazine Mahjoub, Examineur : Tu me fais l'honneur de juger ce travail en tant qu'examineur et je t'en remercie. Nous nous connaissons depuis de nombreuses années. Travailler et échanger avec toi a toujours été une source d'inspiration pour moi.

Le professeur Hervé Dupont, Directeur de thèse : Je vous remercie pour votre encadrement, votre grande rigueur scientifique et votre disponibilité. Merci de m'avoir permis d'avancer auprès de vous, toujours dans une excellente transmission de « maître » à « élève ». Travailler à vos côtés est une véritable chance et un honneur. Cela ne fait que commencer.

Le professeur Jean-Marc Regimbeau, Directeur de l'unité de recherche Simplification des Soins chez les Patients Complexes (SSPC) : Vous m'avez accueilli au sein de votre unité de recherche et je vous en remercie. Nos discussions et nos échanges ont toujours été passionnés et constructifs. Nous avons su nous trouver sur de nombreux projets communs et l'avenir en sera encore riche.

A Florine, mon roc, ma raison, mon amour, sans qui rien de tout cela ne serait possible.

A Julia et Capucine, mes anges, ma vie.

A ma mère et mon père pour le soutien sans faille.

A ma sœur et à mon frère malgré l'éloignement.

A Matthieu D. pour l'amitié sincère.

A Matthieu M. pour être là en toutes circonstances.

A Volker, numéro 1.

A Osama pour ces longs échanges scientifiques.

A tous ceux qui ont dû se sacrifier un jour pour me permettre d'avancer ce travail et tant d'autres...

SOMMAIRE

Abréviations/ Sigles	7
PARTIE I : Préambule.....	11
PARTIE II : Etat des connaissances.....	12
1 Transport artériel en oxygène et consommation d'oxygène.....	12
1.1 Transport de l'oxygène (TaO ₂).....	12
1.2 La consommation d'oxygène (VO ₂).....	13
1.3 Relation TaO ₂ /VO ₂	13
2 Métabolisme de l'O ₂ et du CO ₂	14
2.1 Diffusion tissulaire de l'O ₂ et du CO ₂	14
2.2 Métabolisme aérobie	15
2.3 Métabolisme anaérobie.....	16
3 Transport du CO ₂	18
3.1 Transport sanguin du CO ₂	18
3.2 Facteurs déterminants de la PaCO ₂	19
3.3 Relation PCO ₂ /CCO ₂	20
3.4 Elimination du CO ₂	20
4 Optimisation hémodynamique	21
4.1 Généralités.....	21
4.2 Pour quels patients et pour quelles chirurgies ?	23
4.3 Maximalisation du TaO ₂	24
4.4 Maximalisation du VES	25
4.5 Monitoring des interactions cardiorespiratoires.....	28
4.6 La lactatémie	31
4.6.1 Diagnostic : Causes d'hyperlactatémie	31
4.6.2 Intérêt pronostique de la mesure de la lactatémie.....	31
4.6.3 Thérapeutique : Utiliser la baisse de la lactatémie comme objectif thérapeutique.....	32
4.6.4 Déterminants de l'hyperlactatémie en chirurgie majeure.....	33
4.7 Optimisation de la pression artérielle.....	34
4.8 Saturation veineuse en oxygène	36
4.8.1 Utilisation au cours du sepsis	37
4.8.2 Utilisation au bloc opératoire	38
4.8.3 Limites de la surveillance de SVO ₂ /ScVO ₂ :.....	38
4.9 Paramètres dérivés du CO ₂	40
4.9.1 Principe physiologique	40
4.9.2 Utilisation du gapCO ₂ au bloc opératoire chez les patients à haut risque	42
4.9.3 Limite d'utilisation des paramètres dérivés du CO ₂	43
4.10 Mesure du CO ₂ régional	44
5 Cas particulier de la chirurgie par voie d'abord laparoscopique.....	46
5.1 Conséquences hémodynamiques.....	46

5.2	Conséquences respiratoires	48
5.3	Conséquences métaboliques	48
5.4	Conséquences liées à la position	49
5.5	Conséquences de l'exsufflation.....	49
6	Quotient respiratoire.....	50
6.1	Quotient Respiratoire (QR) et Respiratory Exchange Ratio (RER).....	50
6.2	Evaluation de la capacité fonctionnelle préopératoire.....	51
6.3	Applications en nutrition.....	53
6.4	Evaluation de l'adéquation TaO_2/VO_2	55
6.4.1	Bases théoriques.....	55
6.4.2	Approche de Fick inversée.....	56
6.4.3	Limite de l'approche de Fick.....	60
6.4.4	Approche par analyses des gaz.....	62
6.4.5	Analyse simplifiée du RER par le respirateur d'anesthésie	62
6.4.5.1	Mesure des fractions en O_2	62
6.4.5.2	Mesure du CO_2 sur l'appareil d'anesthésie.....	63
6.4.5.3	Mesure en circuit semi-ouvert.....	64
6.4.5.4	Mesure en circuit fermé.....	65
6.4.5.5	Méthode d'analyse à chaque cycle respiratoire.....	65
6.4.5.6	Simplification du calcul du RER à partir de l'équation de Sikes	65
6.4.6	Limites à la mesure des fractions inspirés et expirés.....	67
6.4.7	Evaluation de l'adéquation TaO_2/VO_2 par analyse des gaz.....	68
6.4.7.1	Utilisation de la VO_2	68
6.4.7.2	Utilisation du RER	69
PARTIE III :	Travaux de recherche	70
1	Evaluation de la mesure non invasive du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie ouverte majeure non cardiaque.	71
2	Evaluation de la mesure non invasive du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie par laparoscopie.....	72
3	Validation de la mesure non invasive du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie majeure non cardiaque : Etude randomisée, contrôlée et multicentrique en ouvert.....	74
4	Déterminants de l'hyperlactatémie peropératoire chez les patients hémodynamiquement optimisés en chirurgie majeure non cardiaque.	76
PARTIE IV :	Synthèse et perspectives	77
1	Synthèse globale.....	77
2	Place du RER dans un algorithme de prise en charge	77
3	La mesure du RER en continue du préopératoire au post-opératoire.....	79
4	Utilisation d'autres objectifs dans l'optimisation hémodynamique	81
PARTIE V :	Bibliographie.....	84

Abréviations/ Sigles

ASA : American Society of Anesthesiology

AT : Anaerobic threshold

ATP : Adénosine Triphosphate

Ca-vO₂ : Différence artérioveineuse en oxygène

CaO₂ : Concentration artérielle en oxygène

CvO₂ : Concentration veineuse en oxygène

CaCO₂ : Concentration artérielle en CO₂

CEC : Circulation extracorporelle

CvCO₂ : Concentration veineuse en CO₂

Cv-aCO₂ : Différence veino-artérielle en CO₂

Dc : Débit cardiaque

ErO₂ : Extraction en oxygène

Fc : Fréquence cardiaque

FprvO₂ : concentration en O₂ du gaz sortant de la valve de surpression

FR : Fréquence respiratoire

FeO₂ : Fraction expirée en oxygène

FeCO₂ : Fraction expirée en CO₂

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

FiCO₂ : Fraction inspiré en CO₂

FsgO₂ : concentration en O₂ du gaz frais source

GapPCO₂ : Gradient veino-artériel en CO₂

GDT : Goal Directed Therapy

Hb : Hémoglobine

HbO₂ : Oxyhémoglobine

HVM : Handheld Vital Microscopes

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide

PaCO₂ : pression partielle artérielle en CO₂

PAD : Pression artérielle diastolique

PAM : Pression artérielle moyenne

PaO₂ : pression partielle artérielle en oxygène

PAS : Pression artérielle systolique

PetCO₂ : Pression de CO₂ en fin d'expiration

PIA : Pression intra-abdominale

PmvCO₂ : pression partielle en CO₂ du sang veineux mêlé

PvO₂ : pression partielle veineuse en O₂

PvCO₂ : pression partielle veineuse en CO₂

RCRI : Revised Cardiac Risk Index

RER : Respiratory exchange ratio

RFE : Recommandation formalisée d'expert

RVS : Résistances vasculaires systémiques

QR : Quotient respiratoire

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigu

SvO₂ : saturation veineuse en oxygène

ScvO₂ : Saturation veineuse centrale en oxygène

SOFA : Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment

TaO₂ : Transport artériel en oxygène

TNM : Tumor, Node, Metastasis

V_{CO_2} : Production de CO_2

V_e : volume expiratoire

VES : Volume d'éjection systolique

V_i : Volume inspiratoire

VO_2 : Consommation d'oxygène

VO_{2max} : consommation maximale en oxygène

VPP : Variation de la pression artérielle pulsée

V_{prv} : Débit sortant par la valve de surpression

V_{sg} : Débit de gaz frais

V_t : Volume courant

VVE : Variation du VES du ventricule gauche

2,3 DPG : 2,3 Diphosphoglycérate

Liste des publications

Articles publiés en rapport avec la thèse

1. Bar S, Fischer M-O. Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. *J Thorac Dis.* juill 2019;11(S11):S1568-73 (revue de la littérature).
2. Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(37):1050-7 (article).
3. Bar S, Santarelli D, de Broca B, Abou Arab O, Leviel F, Miclo M, et al. Predictive value of the respiratory exchange ratio for the occurrence of postoperative complications in laparoscopic surgery: a prospective and observational study. *J Clin Monit Comput.* 2020;35(4):849-58 (article).
4. Bar S, Boivin P, El Amine Y, Descamps R, Moussa M, Abou Arab O, et al. Individualized hemodynamic optimization guided by indirect measurement of the respiratory exchange ratio in major surgery: study protocol for a randomized controlled trial (the OPHIQUE study). *Trials.* déc 2020;21(1):958 (article).
5. Bar S, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Dupont H, Guinot P-G. Risk factors and determinants of intraoperative hyperlactatemia in major non-cardiac surgery. *J Clin Anesth.* 1 juin 2021;110359 (lettre).

PARTIE I : Préambule

Ce manuscrit se composera en trois parties principales

1- Un état des connaissances rappellera les bases de physiologie et de physiopathologie en rapport avec nos travaux de recherche.

2- Une deuxième partie détaillera nos différents travaux en les justifiant, en décrivant les matériels et méthodes utilisés et en exposant nos résultats.

3- Une troisième partie fera la synthèse des différents travaux et tracera les perspectives à notre travail de thèse.

PARTIE II : Etat des connaissances

1 Transport artériel en oxygène et consommation d'oxygène

1.1 Transport de l'oxygène (TaO₂)

L'oxygène est transporté dans le sang sous 2 formes (1):

- Oxygène dissous (environ 0,003 ml/mmHg de PaO₂) qui représente 1,5 % de l'oxygène transporté mais qui est indispensable à la diffusion tissulaire et à la captation pulmonaire de l'oxygène (2).
- Oxygène lié à l'hémoglobine qui assure la majorité du TaO₂. Chaque molécule d'hémoglobine est capable de transporter 4 molécules d'O₂ (1).

L'oxygène combiné à l'hémoglobine (Hb) se calcule selon la formule :

$$\mathbf{HbO_2 = SaO_2 \times Kh \times Hb}$$

Kh est le pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine qui représente le volume d'O₂ que peut fixer

1 g d'hémoglobine = 1,34 ml d'O₂/g d'Hb.

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène dépend des conditions environnantes et de la présence de modulateurs (3):

- En cas d'acidose et d'augmentation de CO₂, de 2,3 Diphosphoglycérate (2,3 DPG) ou de la température, l'affinité de l'oxygène pour l'Hb diminue (effet Bohr permettant une libération de l'O₂ aux tissus périphérique).
- En cas d'alcalose et de diminution de CO₂, de 2,3 DPG ou de la température ; l'affinité de l'oxygène pour l'Hb augmente (effet Haldane permettant une captation de l'O₂ au niveau des capillaires pulmonaires) (4).

Au total, le contenu sanguin en O₂ est la somme de la fraction d'oxygène dissoute et liée à l'hémoglobine :

Contenu artériel en O₂ (CaO₂) = (SaO₂ x 1.34 x Hb) + (0.003 x PaO₂)

L'O₂ dissout contribuant peu à la valeur de CaO₂, on obtient donc :

$$\mathbf{CaO_2 = SaO_2 \times 1.34 \times Hb}$$

Le TaO_2 est le produit du CaO_2 par le débit cardiaque (Dc) :

$$TaO_2 = CaO_2 \times Dc = SaO_2 \times 1.34 \times Hb \times Dc$$

Si une situation d'hypoxie tissulaire survient lors d'une diminution du TaO_2 par baisse de la CaO_2 (HbO_2 ou SaO_2), on parlera alors d'hypoxie hypoxémique.

Si une situation d'hypoxie tissulaire survient lors d'une diminution du TaO_2 par baisse du Dc , on parlera alors d'hypoxie ischémique (5).

1.2 La consommation d'oxygène (VO_2)

La VO_2 peut être calculée par l'application du principe de Fick (6,7):

$$VO_2 = Dc \times (CaO_2 - CvO_2)$$

Avec CvO_2 = Contenu veineux en O_2

L'extraction en O_2 (ErO_2) est définie comme la fraction d'oxygène transporté qui est consommée par les tissus (égale à environ 30% en conditions physiologiques) (7):

$$ErO_2 = VO_2 / TaO_2 = (CaO_2 - CvO_2) / CaO_2$$

1.3 Relation TaO_2/VO_2

En situation physiologique, la VO_2 est indépendante du TaO_2 car les apports en O_2 excèdent les besoins en oxygène des tissus mais également grâce à la capacité de l'organisme à adapter son extraction d'oxygène en cas de diminution du TaO_2 (l' ErO_2 peut augmenter jusqu'à environ 60-70%).

Lorsque le TaO_2 diminue au-dessous d'un certain seuil (TaO_2 critique), les capacités d'extraction sont dépassées, la VO_2 devient dépendante de la diminution du TaO_2 (VO_2/TaO_2 dépendance) et apparaît un métabolisme anaérobie avec production de lactate (Figure 1) (8,9).

La valeur de TaO_2 critique peut être plus élevée chez les patients en état de choc septique du fait d'une altération de l' ErO_2 .

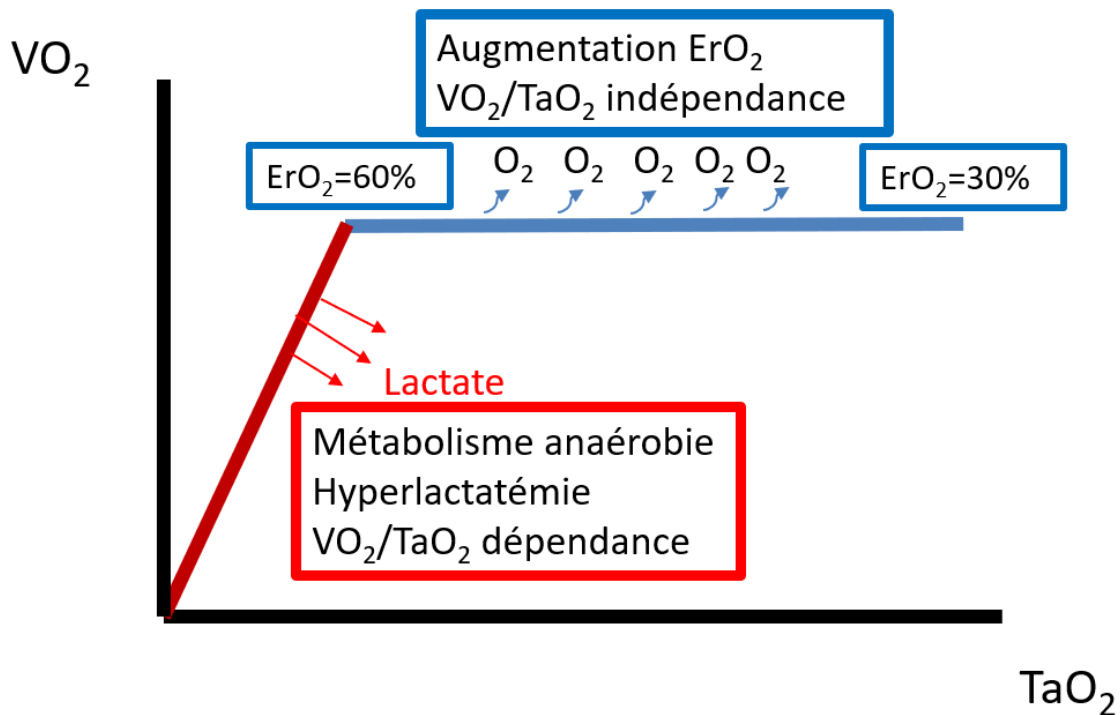


Figure 1. Relation entre consommation et transport artériel en O_2 . ErO_2 = Extraction en O_2 ; TaO_2 = Transport artériel en O_2 ; VO_2 = consommation en O_2 .

2 Métabolisme de l' O_2 et du CO_2

2.1 Diffusion tissulaire de l' O_2 et du CO_2

L'oxygène diffuse passivement par gradient de concentration du compartiment sanguin de la microcirculation vers le compartiment cellulaire et les mitochondries. Cette diffusion dépend (1):

- Du gradient de concentration entre les capillaires sanguins et la cellule
- De la distance entre capillaire et les cellules

Le CO_2 produit, issu du métabolisme aérobie ou anaérobie, augmente en concentration dans le cytosol jusqu'à 40-45 mmHg, et diffuse par gradient de concentration vers les capillaires, augmentant la pCO_2 à 40 mmHg du côté artériel et à environ 46 mmHg du côté veineux (10).

2.2 Métabolisme aérobie

Par définition, il s'agit du métabolisme qui nécessite l'utilisation d'O₂ afin de produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP doit être produit en permanence, car ses stocks dans les cellules ne couvrent les besoins énergétiques de base que pendant quelques minutes.

Les cellules utilisent trois voies métaboliques pour produire de l'ATP : la glycolyse, le cycle de Krebs et la phosphorylation oxydative. Tous les nutriments (glucides, lipides et protides) contribuent à la formation d'ATP (2 molécules d'ATP formés lors de la glycolyse) via un dénominateur commun : le pyruvate. 90% du pyruvate formé est réduit en lactate dans le compartiment glycolytique du cytoplasme (11). Dans le compartiment oxydatif (mitochondrie), le lactate est oxydé en pyruvate qui est capté par la mitochondrie, lui-même converti en acétylcoenzyme A pour alimenter le cycle de Krebs (2 molécules d'ATP formés) (12) puis la phosphorylation oxydative via la chaîne respiratoire (34 molécules d'ATP formés) (13).

Les électrons transférés au cours de ces réactions sont pris en charge par des « transporteurs » comme le NADH (Nicotinamide adénine dinucléotide). Lors de la glycolyse, du NAD⁺ est réduit en NADH. Le NADH est réoxydé en NAD⁺ au niveau de la chaîne respiratoire lors de la phosphorylation oxydative. Au total, l'oxydation d'une molécule de glucose produit 38 molécules d'ATP (Figure 2) (13).

Le CO₂ est produit par les cellules principalement lors du cycle de Krebs. Lors de ces réactions chimiques successives, l'énergie stockée par l'intermédiaire des liaisons carbonées réduites des graisses, sucres et protéines est libérée à la suite d'une série de réactions concourant à la formation de CO₂.

En condition aérobie, la production de CO₂ dans les cellules par le cycle de Krebs est directement reliée à la VO₂ selon l'équation suivante : $V_{CO_2} = QR \times VO_2$, où QR représente le Quotient Respiratoire. La valeur du QR dépend de la nature des substrats énergétiques principalement utilisés par les cellules (14,15).

Ainsi, la production aérobie de CO₂ peut augmenter par :

- augmentation du métabolisme oxydatif (augmentation de VO₂) avec un QR constant,
- modification d'un régime alimentaire par un régime riche en hydrates de carbone avec une VO₂ constante (augmentation de QR).

A l'inverse, les anesthésiques locaux sont responsables d'une diminution de la synthèse d'ATP. Deux mécanismes d'action des anesthésiques locaux ont été décrits au niveau des phosphorylations oxydatives mitochondriales afin d'expliquer ce phénomène : un effet découplant entre la consommation d'O₂ et la synthèse d'ATP et une inhibition directe de certains complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire mitochondriale, avec comme conséquence une diminution de la synthèse d'ATP par l'ATP-synthétase (16).

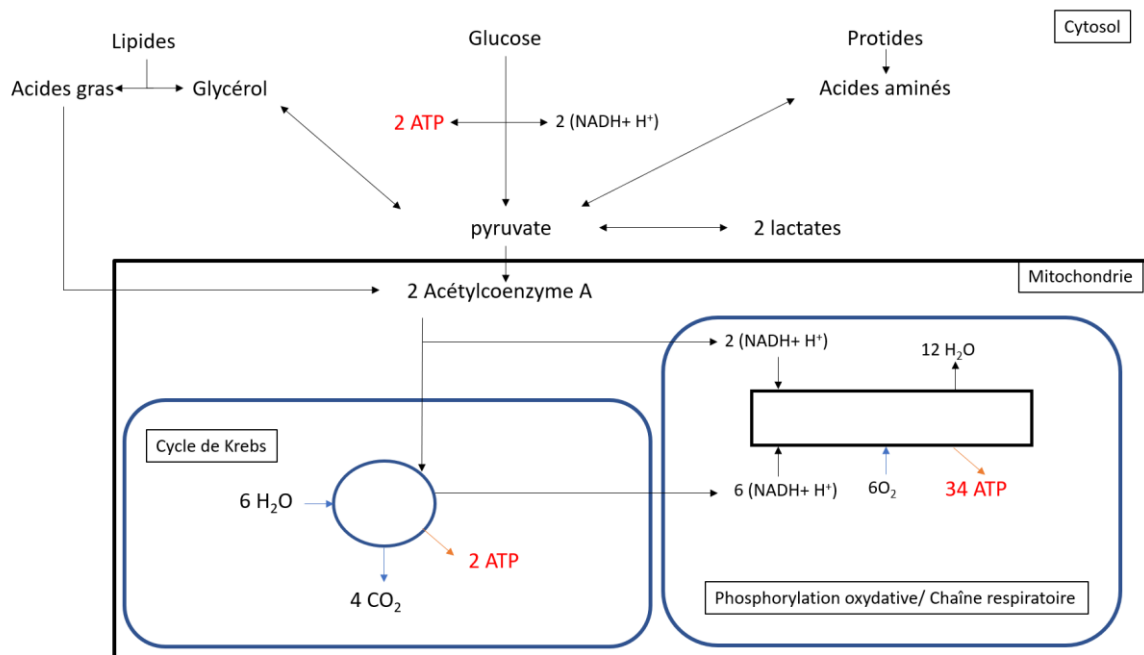


Figure 2. Métabolisme aérobie. NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide.

2.3 Métabolisme anaérobie

Par définition, l'hypoxie bloque la phosphorylation oxydative mitochondriale, de sorte que la synthèse d'ATP et la ré-oxydation du NADH sont inhibées. L'augmentation du NADH entraîne :

- l'inhibition des autres voies métaboliques du pyruvate (pyruvate déshydrogénase, ...)
 - l'accélération de la réduction du pyruvate en lactate par la lactate déshydrogénase (LDH)
- selon la réaction suivante : $\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{Lactate} + \text{NAD}^+$.

Cette conversion permet de régénérer du NAD^+ , permettant la production d'ATP par la glycolyse « anaérobie », production qui reste cependant nettement moins efficace sur un plan énergétique (2 ATP vs 36 ATP) (13,17). Il est important de considérer que la modification du potentiel oxydo-réducteur induite par l'augmentation du rapport NADH/NAD active la transformation du pyruvate en lactate et élève par conséquent le rapport pyruvate/lactate (Figure 3).

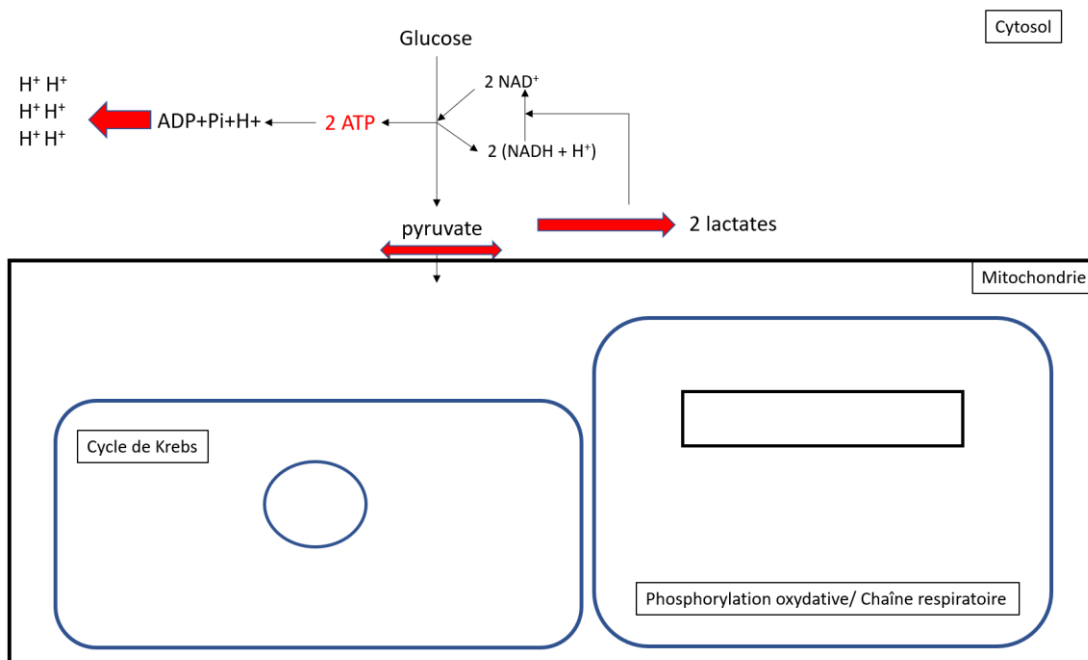


Figure 3. Métabolisme anaérobie.

La « libération brute de H^+ » résulte de la somme de toutes les réactions cellulaires libérant l'ion H^+ (par exemple : les réactions ATPase,...), qui sont contrebalancées par les réactions métaboliques consommant cet ion (par exemple : lactate déshydrogénase (LDH) ,... appelés «tampon métabolique»). Ainsi, l'équilibre entre la « libération brute de H^+ » et les réactions chimiques consommant du H^+ aboutit à la «libération nette de H^+ ». Fait intéressant,

l'hydrolyse de l'ATP a été proposée comme la source la plus importante d'ions H⁺ lors d'un exercice intense ou d'une ischémie prolongée (18,19).

La production de CO₂ d'origine anaérobie serait liée au tamponnement des ions H⁺, associés à la production de l'acide lactique, par les bicarbonates selon la réaction (Figure 4):

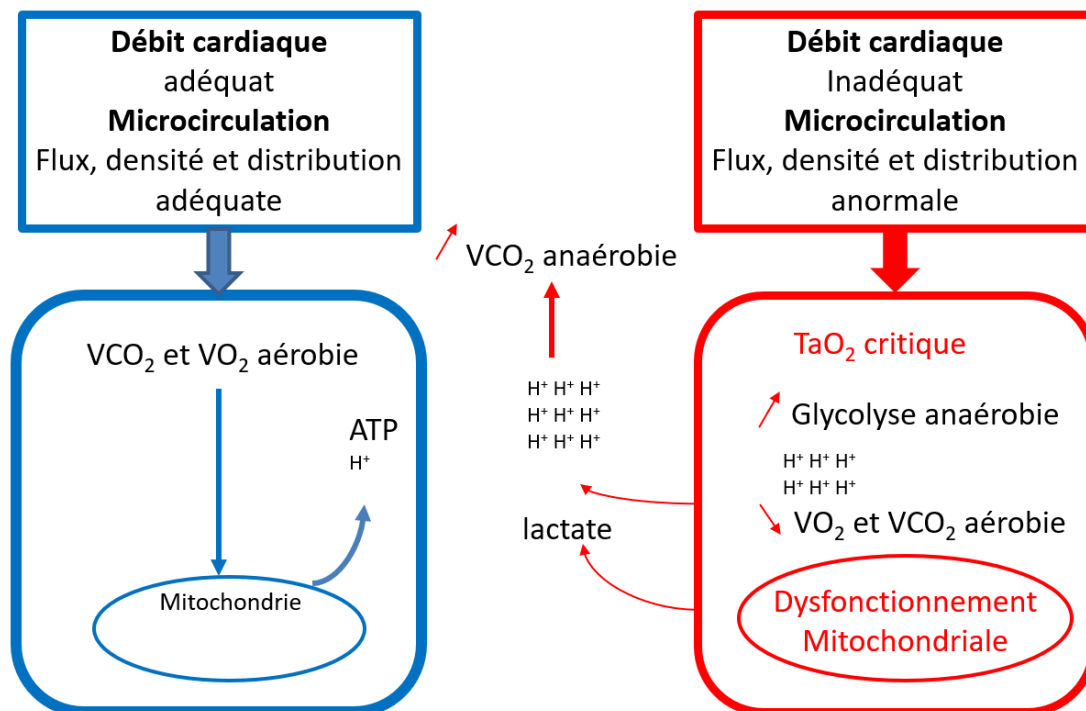


Figure 4. Majoration de la production de CO₂ d'origine anaérobie en cas d'hypoxie tissulaire. TaO₂= Transport artériel en O₂ ; VCO₂= production de CO₂ ; VO₂= consommation d'O₂.

3 Transport du CO₂

3.1 Transport sanguin du CO₂

Le CO₂ est transporté dans le sang de 3 manières :

- Le CO₂ dissous.

La pression partielle en CO₂ dans le sang artériel est de 5.3 kPa (soit 2.5 ml de CO₂ dissous pour 100 ml de sang) et de 6.1 kPa dans le sang veineux mêlé. Le CO₂ est environ 15 à 20 fois plus soluble dans le sang que l'O₂. La part de CO₂ dissous représente 5 % du CO₂ artériel et 10 % du CO₂ veineux (10).

- Le CO₂ tamponné par l'acide carbonique et sous forme de bicarbonates.

L'anhydrase carbonique, situé dans le cytosol des érythrocytes, catalyse la réaction d'addition d'une molécule d'eau sur une molécule de CO₂ afin de produire l'acide carbonique (20,21):



L'anion bicarbonate formé diffuse en dehors de l'érythrocyte par un transporteur HCO₃⁻/Cl⁻ et une partie des ions H⁺ se lie à l'hémoglobine, favorisant la libération d'oxygène.

La part de CO₂ tamponnée sous forme de bicarbonates représente 90 % du CO₂ artériel et 60 % du CO₂ veineux (10,22).

- Le CO₂ lié aux protéines.

Cette proportion est faible (5% du CO₂ artériel et 30 % du CO₂ veineux) mais compte pour un tiers de la différence artérioveineuse en CO₂.

La répartition entre ces 3 formes de CO₂ dépend de (10):

- La SaO₂
- Des conditions acido-basiques (effet Bohr/Haldane)

3.2 Facteurs déterminants de la PaCO₂

- La production de CO₂ (VCO₂) : en relation étroite avec la VO₂ par le biais du quotient respiratoire (QR=VCO₂/VO₂).
- La ventilation alvéolaire (VA) : une augmentation de la VCO₂ chez un patient incapable d'augmenter sa VA (hyperthermie maligne et patient sous anesthésie), une intoxication aux opiacés qui entraîne une diminution de la fréquence respiratoire ou une fatigue respiratoire associée à une diminution de la ventilation minute sont toutes des situations qui augmenteront la PaCO₂.

- L'espace-mort : Tout nouvel espace-mort diminuera la ventilation alvéolaire pour une même ventilation minute et donc augmentera la $PaCO_2$ (embolie pulmonaire...) (23).

3.3 Relation PCO_2/CCO_2

La relation entre la PCO_2 et le contenu en CO_2 (CCO_2) est complexe car l'aspect de la courbe n'est pas linéaire mais incurvée (24). L'aspect de cette relation dépend de : la température, de l'hématocrite, du pH, du taux érythrocytaire de 2,3-Diphosphoglycérate ... (cf. fixation O_2 à l'hémoglobine ci-dessus) (4).

Lorsque la SaO_2 diminue, le CCO_2 augmente pour une PCO_2 donnée car le taux d' $HbCO_2$ est plus élevée (effet Haldane). De même, en cas d'acidose métabolique, la courbe de relation PCO_2/CCO_2 est décalée vers le bas, de sorte que la PCO_2 soit plus haute pour un CCO_2 donnée (Figure 5) (4).

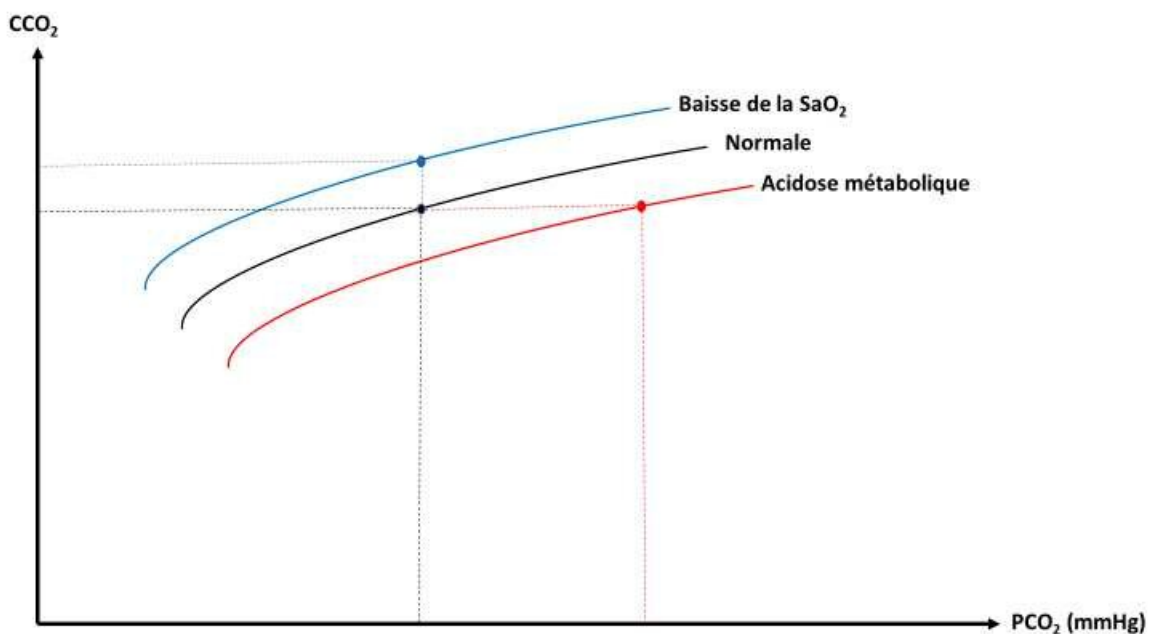


Figure 5. Relation pCO_2/CCO_2 . CCO_2 = Contenu en CO_2 ; PCO_2 = pression partielle en CO_2 ; SaO_2 = saturation artérielle en O_2 .

3.4 Elimination du CO_2

Les trois formes de CO₂ sont transportées par le flux sanguin vers la circulation pulmonaire et éliminées par la ventilation alvéolaire. La diffusion passive des capillaires vers les alvéoles élimine le CO₂, en fonction de la différence de tension du gaz entre les deux espaces (effet Haldane). Le CO₂ diffusé peut sembler relativement faible : un CO₂ veineux mixte de 46 mmHg et un CO₂ artériel de 40 mmHg, ce qui signifie que seule une chute dérisoire de 6 mmHg de la pression partielle se produit dans la circulation pulmonaire.

4 Optimisation hémodynamique

4.1 Généralités

Environ 300 millions d'interventions chirurgicales sont pratiquées dans le monde chaque année (25). Le taux de mortalité liée à l'anesthésie en France a été divisée par 10 de nos jours (1/10 000 interventions). Cette amélioration pourrait être liée à une meilleure observance des médecins aux recommandations de bonne pratique et à l'amélioration des prises en charge anesthésiques (26).

L'étiologie de la morbi-mortalité périopératoire est plurifactorielle mais il est reconnu que toute intervention chirurgicale majeure est responsable d'une diminution de l'extraction en O₂ et d'une augmentation de la VO₂, qui lorsqu'elle n'est pas compensé par une augmentation du TaO₂ de manière adéquate, entraîne une dette en oxygène au niveau des tissus périphérique et donc une hypoperfusion tissulaire (27,28). Celle-ci est un facteur déterminant de la morbi-mortalité périopératoire (29).

Au cours des 30 dernières années, de nombreux travaux ont été menés sur l'optimisation hémodynamique peropératoire des patients opérés de chirurgies dites « majeures » (concept de « goal directed therapy » (GDT) en anglais). Le principe de cette démarche est l'utilisation précoce de différentes thérapeutiques (expansion volumique, transfusion en dérivés sanguins, amines vasopressives, inotropes) « ciblant » des objectifs hémodynamiques prédéfinis

(pression artérielle, ScvO₂, débit cardiaque...) dans les suites d'une agression physiologique (chirurgie, sepsis,..)

Diverses méta-analyses ont démontrés une réduction de la morbi-mortalité par l'utilisation de cette stratégie :

- Heyland et al (1996) : Diminution de la mortalité si mise en place de la maximalisation du TaO₂ en préopératoire (30).
- Shoemaker et al. (2002) : Diminution de mortalité significative seulement pour les patients à haut risque bénéficiant d'une prise en charge thérapeutique précoce avec objectifs supra-normaux de TaO₂ (31).
- Hamilton et al. (32) et Gurgel et al. (33) (2011) : Diminution de la morbi-mortalité postopératoire.
- Brienza et al. (2009) : Diminution de l'incidence d'insuffisance rénale aigue postopératoire chez les patients à risques (34).
- Giglio et al. (2009) : Diminution de l'incidence des complications gastro-intestinales en post-opératoire (35).
- Dalfino et al. (2011) : Diminution du taux d'infections post-opératoires (36).
- La plus récente : Zatloukal et al. (2019) : Diminution de la durée du séjour postopératoire, du nombre de complications et de la mortalité (37).

Cependant, les preuves disponibles actuellement sont extrêmement hétérogènes en raison de l'intervalle de temps important entre chaque essai contrôlé (rendant peu comparables les groupes contrôles), des différentes durées de l'optimisation pendant la période périopératoire, des nombreuses technologies de monitoring et des nombreux objectifs de traitement utilisés (38,39). Cette hétérogénéité entourant ce concept rend plus difficile l'établissement d'une base solide de preuves pour confirmer son efficacité globale (40).

Ainsi, en raison de toutes ces limites, certaines études récentes de grande ampleur ne retrouvent plus de bénéfices à l'application d'une stratégie de « goal directed therapy » au cours de la période périopératoire (41–43). La plus importante d'entre elles, l'étude

OPTIMISE, un essai randomisé incluant plus de 700 patients à haut risque en chirurgie digestive majeure, n'a pas démontré que l'utilisation d'un algorithme d'optimisation hémodynamique guidé par la mesure du débit cardiaque permettait de réduire la survenue d'un critère de jugement composite de complications et de mortalité à 30 jours par rapport à un groupe contrôle (réduction du risque relatif absolu = 6,8% (IC 95% : -0,3% à 13,9%, P = 0,07) (41). Ces études retrouvaient également que la « sur-maximalisation » du TaO₂ pourrait être délétère après admission en soins intensifs (44) ou chez des patients sains (risque élevé de surcharge volémique) (43).

4.2 Pour quels patients et pour quelles chirurgies ?

Selon la recommandation formalisée d'expert (RFE) de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation de 2013 « Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire », l'optimisation hémodynamique doit être réalisée chez les patients chirurgicaux considérés « à haut risque » : « Par patients à haut risque, nous entendons les patients qui, de par leur terrain ou la nature même de leur intervention, sont exposés à un risque accru de complications post-opératoires » (45). La définition d'un patient à « haut risque » est difficile et non consensuelle. Certains scores, comme le score POSSUM permettent de définir un risque de mortalité post-opératoire grâce à des paramètres démographiques, cliniques, biologiques et peropératoires (46). Cependant, le nombre de données qu'il requiert et sa tendance à surestimer ou sous-estimer la mortalité dans certaines populations le rendent difficilement applicable en routine. Le score ASA (American Society of Anesthesiology) est le plus simple et le plus utilisé depuis de nombreuses années pour prédire à la fois la mortalité et morbidité post-opératoire et ses performances sont très bonnes (47). Le score de Lee ou Revised Cardiac Risk Index (RCRI) recommandé par l'ESC/ESA dans l'évaluation préopératoire des patients ayant une pathologie cardiaque et devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque a montré une association linéaire

avec la mortalité post-opératoire (48). Un RCRI supérieur ou égale à 2 définit le risque cardio-vasculaire opératoire comme étant élevé (49).

Une autre approche serait d'évaluer la capacité fonctionnelle préopératoire des patients par l'utilisation de tests cardiopulmonaires pour l'évaluation des performances physiologiques. Ces tests permettent une mesure objective de la capacité à l'effort, qui est un marqueur prédictif des complications postopératoires et de la mortalité (50) (cf infra).

Concernant les patients à faible ou moyen risque, soit en raison de leur propres comorbidités ou en raison de la nature de l'intervention chirurgicale, il apparaît que l'optimisation hémodynamique peut également leur être bénéfique (51,52). Cependant, les avantages qu'il peuvent en tirer semblent avoir moins d'impact que pour les patients à « haut risque » (52).

Concernant les chirurgies à haut risques, Pearse et al ont défini ce type de chirurgie comme une intervention présentant un risque de mortalité supérieur à 5% (53). Ce critère a été utilisé par la majorité des études portant sur la « goal directed therapy ». Ces chirurgies représentent jusqu'à 35% de la totalité des interventions chirurgicales et concernent notamment les chirurgies hépato-pancréatiques, gastro-intestinales et vasculaires (54). Le score d'Apgar chirurgical, très simple d'utilisation, permet également de prédire la morbidité et la mortalité post-opératoire et a fait l'objet de nombreuses validations dans des indications chirurgicales variées (55,56).

Après avoir défini quels étaient les patients ciblés par une stratégie d'optimisation hémodynamique, l'un des points les plus difficile est de fixer des objectifs hémodynamiques cibles fiables, clairs, simples et reproductibles.

Nous allons passer en revue les différents objectifs qui ont été étudiés pour cette stratégie.

4.3 Maximalisation du TaO₂

L'intérêt pour la GDT fut concomitant avec le développement du monitoring par cathétérisme artériel pulmonaire de Swan-Ganz. Au milieu des années 80, Shoemaker et al., en monitorant les paramètres hémodynamiques reflétant la qualité de l'oxygénation tissulaire sur une cohorte de 220 patients bénéficiant d'une chirurgie « à haut risque », ont montré que le groupe des patients « survivants » présentaient, pendant les 24 premières heures, des valeurs d'index cardiaque, de TaO_2 et de VO_2 supérieures à des valeurs dites normales (puisque retrouvées classiquement chez des sujets sains) (57). Par la suite, cette même équipe a montré, au sein du même type de population, que la dette en O_2 était significativement plus importante et plus prolongée chez les patients décédés par rapport aux survivants (58). Une étude randomisée et contrôlée de la même équipe, a finalement démontré qu'un groupe de patients pris en charge avec des objectifs de maximalisation du TaO_2 avait une réduction significative de la mortalité postopératoire (59). Une autre étude randomisée avec recours aux beta 2 mimétiques afin de maximaliser le TaO_2 retrouvera également le même résultat (60).

Cependant, d'autres études retrouvaient un effet néfaste de la maximalisation du TaO_2 par l'utilisation de dobutamine : majoration de la mortalité et de la morbidité cardiaque chez des patients qui étaient incapables d'atteindre les valeurs de TaO_2 cibles (61,62).

4.4 Maximalisation du VES

La maximalisation du volume d'éjection systolique est une autre possibilité pour optimiser le statut hémodynamique des patients en période peri-opératoire. Mythen et al. ont été les premiers à démontrer que le remplissage peropératoire guidé par la mesure du VES par doppler œsophagien, réduisait l'incidence d'hypoperfusion de la muqueuse intestinale (évalué par tonométrie gastrique) (63).

Le rationnel physiologique est de maximaliser le débit cardiaque par un remplissage vasculaire afin de maximaliser le TaO_2 . En utilisant la courbe de fonction cardiaque décrite par Frank et Starling, celle-ci peut être construite en mesurant le débit et ses variations en réponse à des épreuves de remplissage (64). Quand la valeur maximale du VES est atteinte, il faut arrêter

le remplissage pour éviter toute congestion et ne reprendre les apports que lorsque le débit redescend en dessous de cette valeur maximale (45).

Cet aspect est très bien illustré par Bellamy qui, dans un éditorial paru en 2006, considérait que le patient serait bénéficiaire d'un apport volémique progressif jusqu'à atteindre un point critique au-delà duquel tout remplissage ne ferait qu'augmenter la morbi-mortalité (65). Le concept selon lequel il existe un optimum ou un «sweet spot» (ou un «sweet range») dans l'administration de liquide est étayé par des observations récentes dans de grandes cohortes chirurgicales montrant une association claire entre les limites supérieures et inférieures de l'administration de liquides et les complications postopératoires (66) (Figure 6).

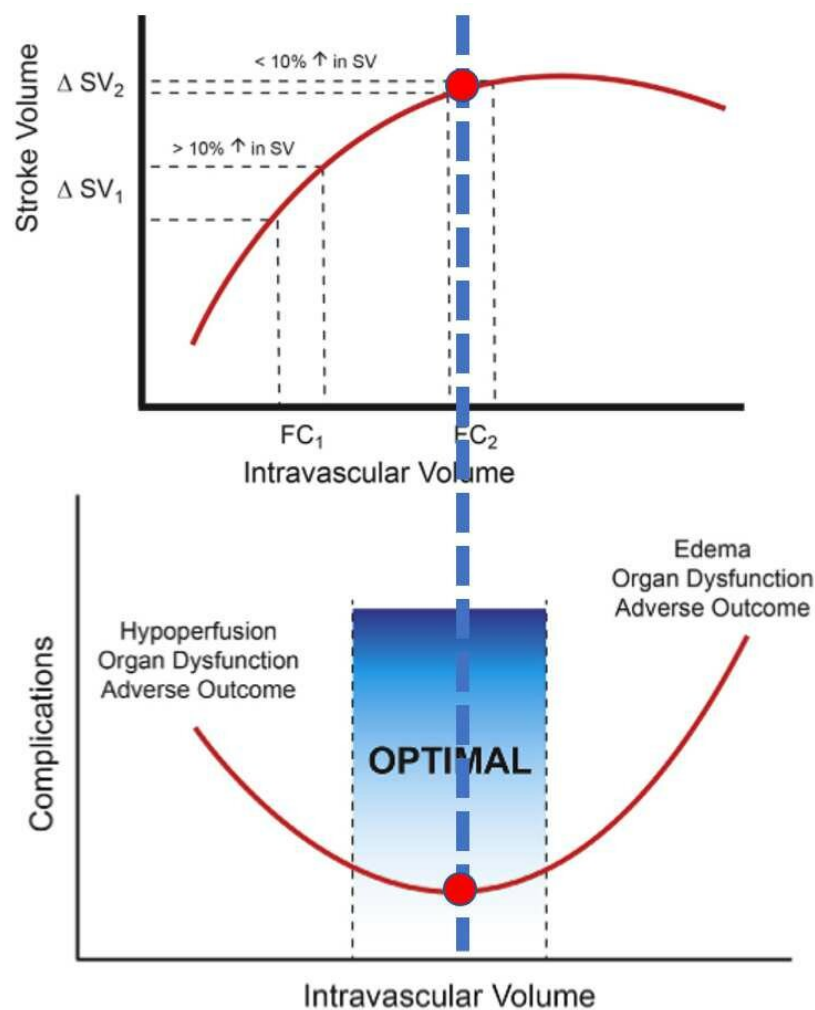


Figure 6. Aspect de courbe de fonction cardiaque décrite par Frank-Starling et de courbe en U de Bellamy. Le point rouge sur les figures représente le point de volémie optimale à atteindre au cours de l'administration des fluides. FC = Fluid Challenge, ΔSV = variation du stroke volume après fluid challenge. Illustration issue de Bellamy MC. *Wet, dry or something else?* *Br J Anaesth.* 2006;97(6):755-7.

Récemment, une étude retrospective incluant plus de 35 000 patients opérés d'une chirurgie majeure non cardiaque confirmait que les apports liquidiens peropératoire insuffisants ou excessifs étaient associés à une augmentation des complications post-opératoires et de la durée de séjour à l'hôpital (aspect de courbe en U de Bellamy) (67).

Une méta-analyse regroupant les études réalisées au bloc opératoire, visant à maximaliser le débit cardiaque par remplissage vasculaire en utilisant un monitoring par doppler œsophagien met en évidence un effet bénéfique en termes de morbidité post-opératoire (68).

Ce niveau de preuve élevé a conduit la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation et le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) à officiellement recommander cette pratique (45,69). L'algorithme de prise en charge recommandé par la SFAR précise le seuil de 10 % comme valeur définissant l'augmentation significative du VES après remplissage vasculaire (Figure 7). Il est également recommandé de répéter ces épreuves de remplissage pour réévaluer régulièrement le VES et ceci surtout lors des séquences d'instabilité hémodynamique. Enfin les auteurs proposent une réduction du volume perfusé en fonction du terrain et notamment si le risque d'intolérance est élevé (insuffisance cardiaque ou respiratoire, surcharge hydrosodée...), ainsi qu'un volume d'épreuve de 10 à 20 ml/kg chez l'enfant en fonction du terrain et de l'état hémodynamique.

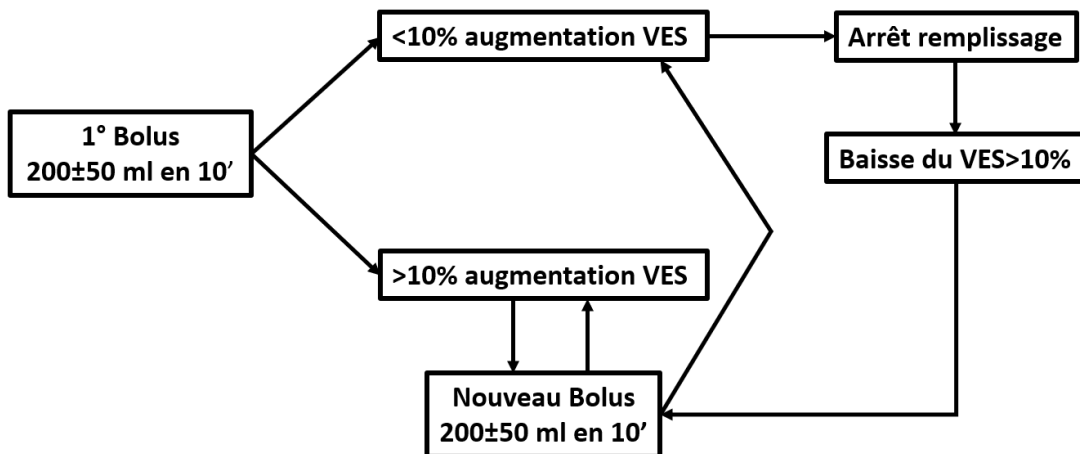


Figure 7. Titration du remplissage guidé par le monitoring de la variation du volume d'éjection systolique (VES).

4.5 Monitoring des interactions cardiorespiratoires

Lors de l'insufflation en ventilation mécanique en pression positive, les effets suivants se produisent :

- Une augmentation du VES du ventricule gauche
- Une diminution du VES du ventricule droit
- Une augmentation du retour veineux gauche
- Une diminution du retour veineux droit
- Une diminution de la contrainte pariétale du VG
- Une augmentation des pression artérielle pulmonaire.

Ainsi les indices dynamiques évaluent la précharge dépendance du VES en utilisant les interactions cardio-pulmonaires induites par la ventilation pulmonaire (70).

Ils comprennent les indices suivants :

- Variation de la pression artérielle pulsée (VPP ou delta-PP en %) :

$$VPP = (PP_{\max} - PP_{\min}) / (PP_{\max} + PP_{\min}) / 2 * 100$$

- Variation du VES du ventricule gauche (VVE en %, même formule que VPP).

Si les 2 ventricules « travaillent » sur la partie ascendante de la courbe de Frank-Starling, les variations de précharge induites par la ventilation entraînent des variations importantes du VES quantifiées par les indices dynamiques. Il a ainsi été proposé de « situer », selon la valeur de l'indice, un patient sur une zone de précharge-dépendance ou de plateau de précharge-indépendance (71). De ce concept résulte la notion de valeur seuil de l'indice, qui correspond à la valeur au-delà de laquelle le débit cardiaque du patient augmenterait en réponse à un remplissage vasculaire. Même si le seuil de 13% a été identifié à partir des premières publications, cette valeur doit être encadré par une zone grise avec 2 bornes : une supérieure au-delà de laquelle la précharge dépendance est hautement probable et une inférieure en deçà de laquelle la précharge-indépendance est hautement probable (72).

En corollaire, maximaliser le débit cardiaque au bloc opératoire pourrait donc s'effectuer en minimalisant ces indices dynamiques. Peu d'études se sont intéressées à ces outils au bloc opératoire. Certaines équipes retrouvaient une diminution des complications post-opératoires, de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital dans un groupe optimisé par minimisation des indices dynamiques (cible de VPP < 10% ou de VVE < 10 ou 12%) par rapport à un groupe contrôle (73–75). Une autre équipe ne retrouvait pas de différence concernant la durée de la ventilation mécanique, la durée du séjour en réanimation, à l'hôpital, et le nombre de complications postopératoires dans un groupe guidé par indice dynamique par rapport à un groupe contrôle (76). Cependant, dans cette dernière étude, l'optimisation au sein du groupe contrôle aboutissait également à une diminution des indices dynamiques pouvant expliquer l'absence de différence statistiquement significative.

Trois conditions de validité sont indispensables pour utiliser ces indices :

- Rythme cardiaque sinusal régulier
- Ventilation mécanique contrôlée sans déclenchement du respirateur

- Monitoring continu de la courbe de pression artérielle (VPP) ou du VES (VVE).

Des situations peuvent modifier la valeur seuil de l'indice dynamique sans contre-indiquer formellement son utilisation, soit en majorant ce seuil (dysfonction cardiaque droite, hyperpression intra-abdominale), soit en diminuant ce seuil (Volume courant < 8 ml/kg, dysfonction cardiaque gauche, faible compliance pulmonaire, ratio $F_c/FR < 3,6$) (72).

4.6 La lactatémie

La lactatémie peut être présentée comme un marqueur biologique diagnostique, pronostique et thérapeutique notamment lors des états de choc.

4.6.1 Diagnostic : Causes d'hyperlactatémie

Décrite par Woods et Cohen, la classification habituelle des hyperlactatémies acquises distingue deux grandes catégories selon l'existence ou non d'une hypoxie tissulaire (77).

Le type A correspond à des hyperlactatémies dues à un défaut d'oxygénation tissulaire avec surproduction de lactate (états de choc, anémie sévère, hémoglobine déficiente, hypoxémie sévère, asphyxie, inflammation, intoxication au cyanure).

Le type B est dû en général à un défaut du métabolisme du lactate :

- B1 : maladies de système (insuffisance hépatique, diabète sucré, cancers, alcalose, inflammation) ;
- B2 : intoxication (biguanide, fructose, éthanol, méthanol, éthylène glycol, salicylates, cyanure, paracétamol) ;
- B3 : augmentation des besoins en oxygène (état de mal convulsif, exercice physique intense).

Cette classification, utile sur le plan didactique, présente plusieurs inconvénients. Premièrement, elle ne fait pas apparaître la glycolyse accélérée, important mécanisme de production du lactate. Deuxièmement, elle laisse à penser que chacune des deux classes correspond à un mécanisme physiopathologique particulier. La réalité est plus complexe et une même pathologie (par exemple le choc septique) associe simultanément et/ou successivement au moins 2 ou 3 mécanismes d'hyperlactatémie (hypoxie, glycolyse accélérée et baisse de la clairance).

4.6.2 Intérêt pronostique de la mesure de la lactatémie.

La valeur de la lactatémie associée à un risque réel de surmortalité fait toujours débat (78). Casserly et al. ont analysé les données de plus de 28 000 patients inclus dans la *Surviving Sepsis Campaign database* (79). En utilisant un modèle de régression logistique ajusté sur la mortalité, cette étude suggère que seules des valeurs de lactatémie > 4 mmol/L augmenteraient le risque de mortalité de façon significative. D'un autre côté, dans une étude multicentrique totalisant plus de 170 000 mesures de lactate provenant de 7 155 patients de réanimation, Nichol et al. ont montré qu'une hyperlactatémie même modérée (> 0.7 mmol/L) était associée à une surmortalité (80). Au final, les dernières recommandations (2016) concernant le sepsis proposent d'utiliser une lactatémie > 2 mmol pour définir l'hyperlactatémie et une lactatémie > 4 mmol/L pour définir une hyperlactatémie sévère (78).

Lors de la prise en charge du choc hémorragique, l'hyperlactatémie est reconnue comme un marqueur pronostic depuis les années 60 (81). Plusieurs études ont confirmé le lien entre mortalité et hyperlactatémie après un traumatisme majeur ainsi que l'association entre hyperlactatémie persistante de plus de 24 heures et dysfonctions d'organes (82,83).

En période postopératoire, l'hyperlactatémie est un facteur de mauvais pronostic en chirurgie vasculaire majeure (84), en chirurgie cardiaque (85–88) et en chirurgie abdominale majeure (89,90). La plupart de ces études s'intéressait à la mortalité à 1 mois ou à 3 mois. Quelques études ont retrouvé une association entre la lactatémie post-opératoire et la mortalité à long terme (1 an), mais celle-ci ne concernait que la chirurgie cardiaque (88), aortique (87) et la transplantation hépatique (91).

4.6.3 Thérapeutique : Utiliser la baisse de la lactatémie comme objectif thérapeutique.

En 2004, Nguyen et al. ont mis en évidence que la baisse de la lactatémie (pourcentage de diminution entre H0 et H6) était un facteur indépendant de mortalité pour des patients admis aux urgences. Ces auteurs ont utilisé le terme de « *lactate clearance* » (92).

Plusieurs algorithmes inspirés de celui de Rivers et al. ont utilisé la baisse de la lactatémie comme objectif thérapeutique (93). Jansen et al. ont mené un essai contrôlé et randomisé incluant 348 patients hospitalisés en réanimation avec une lactatémie initiale $>$ à 3 mmol/L (94). L'objectif thérapeutique à atteindre était une baisse d'au moins 20% de la lactatémie toutes les 2 heures (sur les 8 premières heures), en suivant un algorithme d'optimisation hémodynamique. Le groupe « baisse de lactate 20% » recevait 500 ml de remplissage vasculaire de plus que le groupe contrôle ($2,7 \pm 2$ litres vs $2,2 \pm 1,7$ litres ; $p= 0,01$) et avait un taux de mortalité ajusté diminué (OR = 0,61 [IC95% : 0,43-0,87]). Une méta-analyse récente de 7 essais randomisés retrouvait que la clairance du lactate est supérieure à la ScvO₂ seule comme objectif de réanimation au cours de la prise en charge des chocs septiques en termes de mortalité, durée de séjour, durée de ventilation mécanique et score APACHE-2. Le taux optimal ou souhaité de clairance du lactate est toujours controversé. Pour guider la réanimation et normaliser les taux de lactate chez les patients, il peut être utile de répéter les mesures de lactate toutes les 2 heures jusqu'à ce que le patient ait atteint une clairance du lactate de 10% ou plus (95).

Concernant le bloc opératoire, une seule étude randomisée comparant un groupe de patients dont la prise en charge est guidée par cet objectif thérapeutique à un groupe contrôle dans les premières heures post-opératoires de chirurgie cardiaque est retrouvée dans la littérature. Celle-ci ne retrouve pas de différence en termes de complications post-opératoires à J28 entre les 2 groupes. La durée de séjour en réanimation était même plus élevée dans le groupe guidé par le lactate par rapport au groupe contrôle (96).

4.6.4 Déterminants de l'hyperlactatémie en chirurgie majeure

L'étude des facteurs de risque d'hyperlactatémie périopératoire a surtout été traité chez les patients en chirurgie cardiaque. L'hyperlactatémie présente une distribution bimodale au cours de ce type de chirurgie (« précoce » pendant ou peu de temps après le début de la circulation extracorporelle (CEC) et « tardive » dans les 4 à 24 heures suivantes du séjour en

unité de soins intensifs postopératoires) (4). De multiples facteurs ont été identifiés comme favorisant le développement d'une hyperlactatémie en chirurgie cardiaque : Hypoxie tissulaire (85), usages de catécholamines exogènes (97), hyperglycémie (97), contenu de la solution utilisé pour le « priming » de la CEC (98), longue durée de CEC (99), hémodilution (100), créatininémie élevée (99) et présence d'une endocardite infectieuse (99).

En chirurgie non-cardiaque, une augmentation marquée des valeurs de lactatémie en peropératoire a été décrite (101). Cette augmentation ne correspondait pas à une diminution de la pression artérielle moyenne ou de l'index cardiaque, mais semblait être en corrélation avec une diminution de la VO_2 peropératoire.

Peu d'études ont évalués les facteurs de risque de développement d'une hyperlactatémie en chirurgie majeure non-cardiaque. 4 facteurs ont été retrouvés :

- L'obésité ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) qui est le facteur le plus retrouvé (102–104)
- La durée opératoire (103)
- Le sexe masculin (102)
- Le stade TNM (Tumor, Node, Metastasis) avancée (102,104).

4.7 Optimisation de la pression artérielle

Les organes possèdent une capacité d'auto-régulation. Lorsque la pression artérielle reste dans les limites de l'autorégulation d'un organe, sa perfusion reste préservée. Lorsque celle-ci sort des limites de l'autorégulation, l'hypotension est responsable d'une inadéquation entre apport en oxygène et consommation d'oxygène, entraînant une hypoperfusion tissulaire. Cependant, l'intervalle de pression au sein duquel a lieu le phénomène d'auto-régulation est variable en fonction de l'organe considéré et du patient. Les patients âgés et/ou avec des comorbidités cardio-vasculaires ont une altération du phénomène d'auto-régulation avec un seuil inférieur de pression plus élevé (105).

Les organes particulièrement sensibles à l'hypotension artérielle dans le contexte périopératoire sont le rein, le cœur et le cerveau. À partir de larges cohortes observationnelles,

l'hypotension opératoire est démontrée comme associée à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë post-opératoire (106–108), ainsi que de lésions ischémiques myocardiques (109–111) et cérébrales (112,113), à une mortalité plus importante à 30 jours et à 1 an (114–116). Selon une revue de la littérature récente, les risques de lésions d'organes augmentent pour des pressions artérielles moyennes <65-60 mm Hg (117). Ce risque augmente avec la durée et la profondeur de l'hypotension artérielle. L'hypotension artérielle au cours de la période post opératoire a récemment fait l'objet d'un consensus qui rapporte une association entre une PAS < 90 mmHg et la survenue de lésions d'organes (118). Les auteurs suggèrent ce seuil comme objectif thérapeutique chez les patients avec des pressions artérielles préopératoires normales. Ce seuil serait plus élevé chez les patients hypertendus. D'autres études ont également suggéré l'utilisation de seuil tensionnel plus élevé (PAM entre 80 et 95 mmHg) pour les patients à risque serait associé à une diminution de l'incidence de l'IRA postopératoire (119). Il n'existe donc pas de définition consensuelle de l'hypotension artérielle periopératoire.

L'utilisation de seuils tensionnels relatifs introduit la notion d'objectifs individualisés. En 2014, l'«American College of Cardiology» et l'«American Heart Association» (ACC/AHA) ont proposé d'individualiser la prise en charge des patients ayant des comorbidités (120). L'étude INPRESS portant sur 298 patients à risques de complications postopératoires et bénéficiant d'une chirurgie majeure d'une durée supérieure à 2 heures, démontre la supériorité d'une telle stratégie de prise en charge tensionnelle individualisée, consistant en l'administration précoce de noradrénaline afin de maintenir une PAS à +/-10% de la valeur de référence, par rapport à une prise en charge traditionnelle (administration d'éphédrine pour une PAS < 80 mmHg ou une chute de pression artérielle systolique de plus de 40%) (121).

La principale question repose sur la valeur de la pression artérielle qui est à retenir comme référence. Dans l'étude INPRESS, cette mesure était enregistrée par une infirmière de bloc opératoire la veille de la chirurgie, alors que le patient était en décubitus dorsal.

Récemment, Saugel et al ont démontré les éléments suivants (122):

- il n'y a qu'une faible corrélation entre la valeur de PAM en pré-induction et la pression artérielle moyenne diurne.

- La différence entre la valeur de PAM en pré-induction et la pression artérielle moyenne diurne variait considérablement selon les individus. Les valeurs PAM en pré-induction représentent donc souvent une hypertension situationnelle induite par un stress préopératoire ou une anxiété.

- les PAM post-induction et peropératoires les plus basses étaient inférieures à la pression artérielle moyenne nocturne la plus basse.

- La différence entre la PAM nocturne la plus basse et une pression artérielle moyenne de 65 mmHg variait considérablement selon les individus.

4.8 Saturation veineuse en oxygène

La mesure de la Saturation Veineuse en oxygène (SvO_2) permettrait d'évaluer l'adéquation entre le TaO_2 et la VO_2 . En effet, comme nous l'avons vu, si une diminution du TaO_2 survient, les cellules peuvent continuer à fonctionner de manière adéquate en métabolisme aérobie du fait de l'augmentation de l' ErO_2 . Cette augmentation de l' ErO_2 entraîne une diminution de la SvO_2 .

Admettant que l' ErO_2 peut être exprimée selon la formule suivante :

$$ErO_2 = VO_2/TaO_2 = (SaO_2 - SVO_2)/SaO_2$$

La SvO_2 est donc égale à :

$$SaO_2 - (VO_2/DC \times Hb \times 1,34)$$

Il y a donc 4 déterminants principaux de la SvO_2 : La SaO_2 , l' Hb , la VO_2 et le Dc .

De manière simplifiée, si la SaO₂ est égale à 100% on peut exprimer la SvO₂ comme suit :

$$SvO_2 = 1 - ErO_2$$

La SvO₂ est mesurée au niveau de l'artère pulmonaire (sang veineux mêlé). Cette mesure nécessite la mise en place d'un cathéter de Swan-Ganz, dont l'utilisation n'est actuellement pas fréquente (123). Une estimation de la SvO₂ peut être faite par la mesure de la saturation centrale veineuse en oxygène (ScVO₂) à partir d'un cathéter central situé dans la veine cave supérieure. Cette mesure a été popularisée depuis le travail clé de Rivers en 2001 (93). La ScVO₂ reflète l'équilibre des apports et de la VO₂ de la partie supérieure du corps et néglige donc le sang issu de la veine cave inférieure (VCI) et du sinus coronaire. La saturation du sang veineux de la VCI est habituellement plus élevée que celle de la VCS alors que celle du sinus coronaire est voisine de 35%. Au total, la ScVO₂ est habituellement supérieure d'environ 5 % à la SvO₂ mais les variations de la SVO₂ et de la ScVO₂ sont habituellement parallèles expérimentalement (124). En clinique, une étude comparant l'évolution de la ScVO₂ et de la SvO₂ retrouvait une différence moyenne de 7 % mais une évolution similaire dans 90 % des cas (125). Les facteurs modifiant la différence entre la ScVO₂ et la SvO₂ sont l'hypocapnie (126) et l'augmentation de l'ErO₂ (127).

Concernant les seuils, chez un humain jeune, sain et conscient soumis à une hémodilution normovolémique, il faut atteindre des niveaux de TaO₂ égaux à 50% de la valeur basale avant de voir apparaître une diminution de la VO₂ et une SvO₂ critique d'environ 60% (avec une ErO₂ de 40%) (128).

4.8.1 Utilisation au cours du sepsis

Dans l'étude de Rivers, l'objectif thérapeutique était l'obtention dans les 6 h suivant l'admission d'une ScVO₂ > à 70 %. Celui-ci a été associée à une réduction très significative de la mortalité (93). Ces résultats ont été retrouvés dans des études non randomisés du type «

avant-après » (129–131). Cependant, ces résultats sont issus principalement d'une seule étude prospective dont la méthodologie a été critiquée. D'autres études récentes n'ont pas retrouvé des résultats similaires (132–134), confirmés par une méta analyse (135). Ces études ont inclus des patients en réanimation et non pas aux urgences et la prise en charge était donc moins précoce que dans l'étude initiale de Rivers et les patients des groupes contrôle étaient déjà partiellement stabilisés et optimisés à l'arrivée en réanimation. De plus, les essais les plus récents incluaient des patients moins gravement malades (taux de lactate de base inférieurs et mortalité plus faible dans le groupe contrôle). La «surviving sepsis campaign» ne recommande plus l'utilisation de protocoles basés sur un objectif de ScvO₂ dans ses dernières recommandations (136).

4.8.2 Utilisation au bloc opératoire

En chirurgie majeure non cardiaque, une baisse de la ScVO₂ a été associée aux complications post-opératoires dans une étude de cohorte avec une valeur seuil de 64 % (137). Une optimisation hémodynamique guidée par la ScVO₂ a montré une diminution des complications postopératoires (138). En postopératoire, une baisse de la ScVO₂ a été décrit comme prédictif de complications postopératoires avec une valeur seuil à 73 % (139).

En chirurgie cardiaque, une autre étude avait montré, sur un large effectif, que le maintien d'une SVO₂ > 70 % diminuait la mortalité (140).

Au total, les données concernant l'optimisation péri opératoire basée sur la ScVO₂/SvO₂ sont limitées et cette technique ne semble pouvoir être valable que chez les patients les plus à risque (141). Aucune étude n'a montré une diminution de la mortalité lors de l'optimisation hémodynamique basée sur la ScVO₂ ou la SVO₂ chez des patients en bas débit ou lors d'état de choc hémorragique.

4.8.3 Limites de la surveillance de SVO₂/ScVO₂ :

La $ScVO_2/SVO_2$ est la moyenne des saturations veineuses des différents territoires dont les capacités d'extraction sont très variables : elle reflète donc un équilibre « global ».

Une élévation de la $ScVO_2$ au cours du sepsis est probablement secondaire à un trouble de l'extraction de l'oxygène expliquant une augmentation de mortalité. Un résultat similaire a été retrouvé après chirurgie cardiaque (142,143).

De plus, un chiffre de $ScVO_2/SVO_2$ nécessite une interprétation : ce résultat dépend, comme nous l'avons vu, de la VO_2 , et donc dépend de facteurs comme la sédation (144). Elle dépend également de la SaO_2 et l'existence d'une hyperoxie artérielle en augmentant l' O_2 dissous, ce qui entraîne une augmentation de la SvO_2 (145).

4.9 Paramètres dérivés du CO₂

4.9.1 Principe physiologique

Comme le CO₂ est beaucoup plus soluble que l'O₂, il représente un marqueur plus sensible de l'hypoxie tissulaire (146).

Selon l'équation de Fick, l'élimination du CO₂ (VCO₂) est égale au produit de la différence entre le contenu veineux en CO₂ (CvCO₂) et du contenu en CO₂ du sang artériel (CaCO₂) par le Dc :

$$VCO_2 = Dc \times (CvCO_2 - CaCO_2).$$

Admettant une association linéaire entre le contenu en CO₂ et la pression partielle en CO₂, le gapPCO₂ peut être exprimé comme suit (147):

$$\text{gapPCO}_2 = k \times VCO_2 / Dc$$

où k est le coefficient pseudo-linéaire supposé linéaire.

Ainsi, une augmentation du gapPCO₂ pourrait être lié à 2 phénomènes :

- une augmentation de la production de CO₂
- une diminution du débit cardiaque.

Une relation curvilinéaire inverse a été par ailleurs décrite entre le gapPCO₂ et le Dc (148) et de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation inverse entre le débit cardiaque et le GapPCO₂ (149–153). Le gapPCO₂ pourrait donc représenter un marqueur de l'adéquation du flux sanguin au cours de états de choc.

Au total, le gapPCO₂ varie en fonction de la capacité du débit sanguin à épurer le CO₂ produit par les tissus ; il s'agit du phénomène de « wash out ».

En 2000, B. Vallet et al. ont voulu infirmer l'hypothèse que le gapPCO₂ augmentait lorsque la VO₂ descendait au-dessus de la TaO₂ critique. Pour cela, ils ont isolé la circulation des muscles de la cuisse postérieure gauche de treize chiens. L'artère fémorale gauche était

perfusée à partir de l'artère fémorale droite et le débit était contrôlé par une pompe à galets. Le sang recueilli à partir de la veine fémorale gauche était recueilli dans un réservoir connecté à la veine fémorale controlatérale. Les chiens ont été séparés en deux groupes ; « hypoxie ischémique » (HI) pour lesquels la TaO_2 était diminuée par une baisse du débit sanguin et un groupe « hypoxie hypoxémique » (HH) pour lequel la TaO_2 était diminuée par une baisse de la FiO_2 . Dans le groupe HI, il était constaté une augmentation du $GapPCO_2$ (le prélèvement veineux étant issu du réservoir) qui n'était pas retrouvé dans le groupe HH. La mesure du quotient respiratoire (VCO_2 / VO_2) mesurée à partir des gaz expirés augmentait dans les deux groupes, mais plus précocement et avant la TaO_2 critique dans le groupe HH. Les auteurs ont donc conclu que dans le groupe HH, le débit cardiaque était suffisant pour éliminer le CO_2 produit : phénomène de « wash out ». Le $gapPCO_2$ ne pouvait donc pas être considéré comme un marqueur d'hypoxie tissulaire (5) (Figure 8).

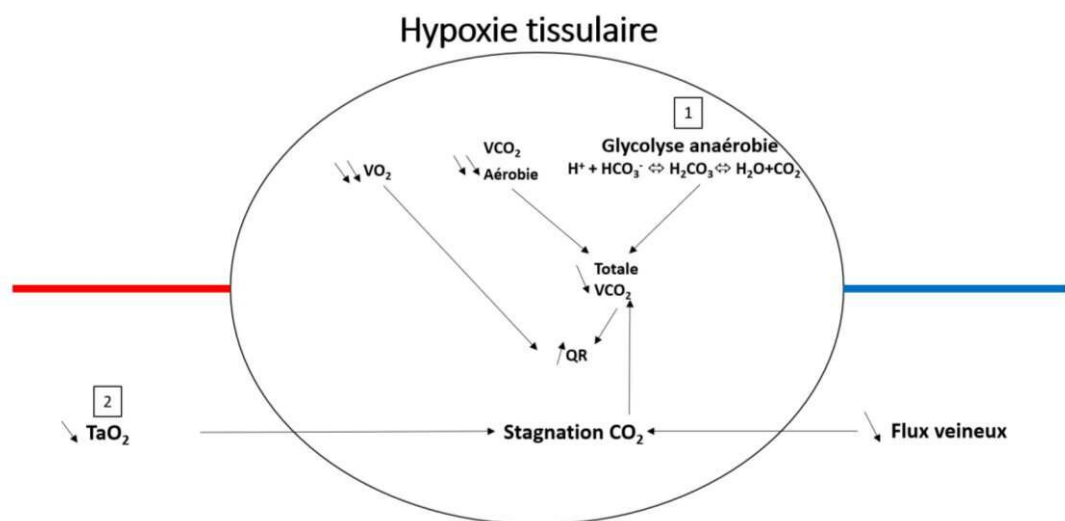


Figure 8. En cas de survenue d'une hypoxie tissulaire, il existe une diminution de la VO_2 et de la VCO_2 d'origine aérobie. L'augmentation de la VCO_2 d'origine anaérobie (1) est insuffisante seule pour entraîner une moindre diminution de la VCO_2 totale. Le débit cardiaque doit être diminué (hypoxie ischémique (2)) afin de permettre la stagnation du CO_2 au niveau des tissus et ainsi entraîner une moindre diminution de la VCO_2 totale. QR = quotient respiratoire ; TaO_2 = Transport artériel en O_2 ; VCO_2 = production de CO_2 ; VO_2 = consommation d' O_2 .

D'autres auteurs ont montré que l'augmentation du $gapPCO_2$ pourrait être le reflet d'anomalies microcirculatoires. L'analyse prospective de la microcirculation sublinguale par

vidéomicroscopie SDF (sidestream darkfield imaging) de soixante-quinze patients en état de choc septique, montrait chez les patients ayant un gapPCO₂ élevé une moindre proportion de petits vaisseaux perfusés, une plus basse densité capillaire fonctionnelle, un score MFI (microvascular flow index) et un index hétérogénéité plus élevés (154).

Lors de la phase initiale de prise en charge des patients en état de choc septique, de nombreuses publications ont mis en évidence une association entre une valeur élevée du gapPCO₂ et un mauvais pronostic (148,150,155–162). La combinaison de ces derniers paramètres avec la ScvO₂ ou le lactate peut améliorer la capacité prédictive (150). Plusieurs études ont également montré un meilleur pronostic chez les patients présentant une diminution du gapPCO₂ (148,150,155–165). L'utilisation du gapPCO₂ a été recommandée par la société européenne de médecine en soins intensifs en tant que guide thérapeutique dans les états de choc (faible niveau de recommandation, niveau II) (166). La plupart des publications ont fixé une valeur seuil supérieure à 6 cmH₂O.

Théoriquement, il faudrait utiliser pour ce calcul la pression partielle en CO₂ du sang veineux mêlé (PmvCO₂), recueillie grâce à un cathéter artériel pulmonaire. Cependant, l'utilisation du cathéter artériel pulmonaire n'étant plus courante, l'usage de la pression partielle veineuse centrale en CO₂ (PvCO₂), via un cathéter veineux central au niveau du territoire cave supérieur, s'est révélée être un substitut acceptable à la PmvCO₂ (153,167).

4.9.2 Utilisation du gapCO₂ au bloc opératoire chez les patients à haut risque

Quelques études se sont intéressées à ce marqueur en chirurgie non cardiaque. En neurochirurgie, une étude prospective a montré la relation inverse entre le gapPCO₂ et le Dc sans évaluer le pronostic (168).

Une étude rétrospective en chirurgie abdominale majeure a démontré que le gapPCO₂ était le seul marqueur associé avec les complications septiques postopératoires (alors que la ScVO₂ restait normale) (169). Ces résultats ont été confirmés dans une étude prospective qui

retrouvait également une habilité à prédire les complications postopératoires supérieure à la mesure de la lactatémie (170).

Enfin, une étude rétrospective a démontré l'association entre le gapPCO₂ et la mortalité (171).

A ce jour, aucune étude n'a évalué l'intérêt d'un protocole d'optimisation hémodynamique basé sur la mesure du gapPCO₂ pour diminuer les complications postopératoires après chirurgie non cardiaque.

Concernant la chirurgie cardiaque, plusieurs études aux résultats contradictoires ont été réalisés.

Plusieurs études ont démontré l'association entre le gapPCO₂ à l'admission en réanimation et les complications postopératoires. Mais celles-ci ne trouvaient pas d'association avec le Dc ou la lactatémie (172–174). Chez les patients ayant une ScVO₂ normale, un gapPCO₂ élevé a été associé aux complications postopératoires, à un taux de lactate élevé et à une mauvaise perfusion splanchnique (175).

Une étude rétrospective retrouvait, après ajustement des facteurs confondants, que le GapPCO₂ était indépendamment associé à la mortalité (176).

Cependant, d'autres études ne retrouvent pas cette association entre gapPCO₂ élevé et complications postopératoires, les autres paramètres de perfusion tissulaire et la clairance du lactate (177,178).

4.9.3 Limite d'utilisation des paramètres dérivés du CO₂

En période postopératoire de chirurgie cardiaque, l'augmentation de la fréquence respiratoire était associée à une augmentation du gapPCO₂ (178). Ces résultats ont également été retrouvés chez des patients en état de choc septique (179). L'hypothèse invoquée était que l'augmentation de la fréquence respiratoire était à l'origine d'une augmentation de la VO₂ en

rapport avec une augmentation de la VCO_2 elle-même responsable d'une augmentation du $gapPCO_2$.

L'hyperoxie a également été montré comme entraînant une augmentation significative du $gapPCO_2$ en rapport avec une augmentation de la pCO_2 veineuse (180).

Dans des modèles animaux, il a été montré qu'une baisse du TaO_2 par anémie isovolémique ou par hémodilution isovolémique était associé à une augmentation du $gapPCO_2$ (181,182).

L'hypothermie associé au délai de transport des gaz du sang artériel et veineux a également été montré comme majorant le $gapPCO_2$ (183).

4.10 Mesure du CO_2 régional

Comme tous les objectifs d'optimisation précédemment décrits sont des paramètres hémodynamiques globaux, le risque qu'une hypoperfusion tissulaire locale passe inaperçue n'est pas nul. Il est également difficile de savoir si les interventions destinées à optimiser la circulation globale (principalement le remplissage vasculaire et les inotropes) sont également efficaces au niveau régional. Par analogie avec la mesure du $gapPCO_2$, des mesures de valeurs régionales de PCO_2 au niveau gastrique, sublinguale, vésicale et transcutanée ont été évaluées.

Nous avons donc mené une revue de littérature s'intéressant la mesure du CO_2 régional pour l'évaluation de l'adéquation de la perfusion tissulaire (184).

L'estomac est facile d'accès et peut être utilisé pour détecter l'hypoperfusion gastrique et l'ischémie splanchnique (Figure 9). La PCO_2 gastrique a été montré comme associé à la morbi-mortalité en soins intensifs et au bloc opératoire (185).

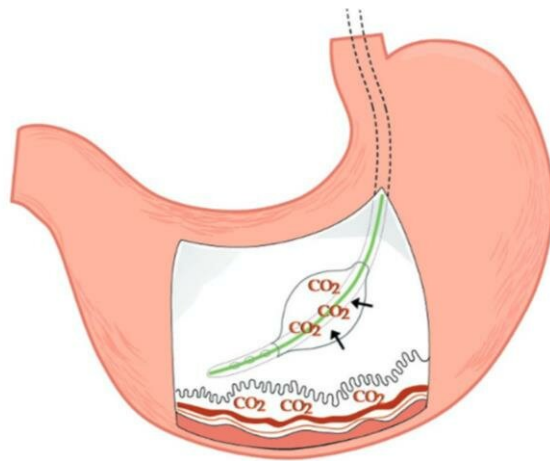


Figure 9. Mesure de la PCO₂ gastrique. Illustration issue de Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. 4(5):13 (186).

La vascularisation sublinguale a suscité un intérêt significatif car elle reflète les modifications pathologiques observés lors d'un choc septique. La mesure du CO₂ sublingual offre un moyen d'évaluer la microcirculation chez ces patients (187).

Dans l'ensemble, le gapPCO₂ tissulaire semble être plus performants que les paramètres systémiques, ouvrant la voie à son utilisation comme cible de réanimation chez les patients en choc septique.

Au cours l'optimisation hémodynamique en chirurgie majeure, seul le gapPCO₂ gastrique a été montré comme associé aux complications post-opératoires et des études complémentaires seront nécessaires.

5 Cas particulier de la chirurgie par voie d'abord laparoscopique

La chirurgie laparoscopique est devenue le standard pour de nombreuses interventions: la cholécystectomie, l'appendicectomie, la colectomie, le by-pass gastrique, la sleeve gastrectomie et l'hystérectomie étant parmi les plus pratiquées (188). Le développement de cette chirurgie dite « mini-invasive » a permis une diminution de la morbidité et de la mortalité, ainsi que des taux d'infections et des séjours hospitaliers (189). De plus, la réduction du traumatisme pariétal lié à la laparoscopie permet de préserver la réponse immunitaire, diminuant potentiellement le risque de complications infectieuses et de dispersion tumorale (190).

Cependant, l'insufflation de CO₂ nécessaire à cette technique ainsi que la mise en position déclive spécifique entraînent des modifications hémodynamiques, respiratoires et métaboliques que nous allons détailler.

5.1 Conséquences hémodynamiques

La chirurgie laparoscopique commence par la mise en place intra-abdominale de l'aiguille d'insufflation ou du trocart, suivie de l'insufflation de la cavité abdominale au dioxyde de carbone (CO₂) jusqu'à l'obtention d'une pression intra-abdominale (PIA) de 12 à 15 mmHg (191). Le CO₂ est un gaz idéal pour le pneumopéritoine en raison de sa faible combustibilité et de sa grande solubilité dans le sang, ce qui diminue le risque d'embolie gazeuse (0,0014 % - 0,6 %) (192–195). Les deux principaux composants de l'insufflation de CO₂, qui ont un impact sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et rénal, sont l'augmentation de la pression intra-abdominale et l'hypercapnie (196,197). Des études humaines et animales ont démontré que les conséquences hémodynamiques d'une augmentation de la pression intra-abdominale sont secondaires à des réponses mécaniques et neurohormonales (198). Une pression intra-abdominale élevée peut entraîner (1) une compression de la veine cave inférieure, (2) une compression de l'aorte, (3) une diminution du

débit sanguin splanchnique, (4) une diminution du débit sanguin rénal et (5) un déplacement du diaphragme (199). L'augmentation initiale du retour veineux entraîne une augmentation précoce du débit cardiaque à une pression d'insufflation de 5 mm Hg chez les animaux normovolémiques, mais à mesure que cette pression augmente, le retour veineux et le débit cardiaque diminuent (196). L'augmentation initiale du retour veineux est secondaire à la compression du système vasculaire splanchnique, qui déplace le volume sanguin vers le système veineux central (200). Au fur et à mesure que la pression intra-abdominale augmente, le retour veineux vers le cœur diminue en raison de la compression de la veine cave inférieure et du regroupement du sang veineux dans les extrémités inférieures. De plus, les débits sanguins artériels hépatiques et veineux portaux diminuent également, ce qui réduit encore le débit sanguin splanchnique et redistribue le volume sanguin dans le système veineux central, contribuant ainsi à l'élévation soutenue de la PIA (201).

Le débit cardiaque varie lorsque la pression intra-abdominale augmente pendant l'insufflation abdominale. Bien que la tendance générale soit une réduction du Dc lorsque la pression intra-abdominale est >15-20 mm Hg, une réponse biphasique se produit avec une augmentation précoce du débit cardiaque secondaire à une augmentation de la précharge, suivie d'une réduction du débit cardiaque en raison d'une diminution ultérieure du retour veineux et d'une augmentation de la postcharge (194,200,202,203).

Le pneumopéritoine augmente la pression artérielle moyenne (PAM) et les résistances vasculaires systémiques (RVS) (204). Des études menées chez des personnes en bonne santé ont démontré une augmentation abrupte de la RVS et de la PAM dans les 5 premières minutes de l'insufflation abdominale, causée par la compression de l'aorte abdominale et les effets neuroendocriniens (199,204). Une réduction du débit sanguin rénal, secondaire à la compression mécanique des artères rénales due à l'augmentation de la pression intra-abdominale et à la diminution du débit cardiaque, stimule la libération de rénine (204). Les élévations de la rénine et de l'aldostérone sont en corrélation temporelle avec une augmentation de la PAM (204).

5.2 Conséquences respiratoires

L'insufflation abdominale a un impact sur la fonction pulmonaire. Lorsque la pression intra-abdominale augmente, le diaphragme est déplacé vers le haut, ce qui est exacerbé dans la position de Trendelenburg (194). Des études ont démontré une réduction de la compliance pulmonaire avec une augmentation des pressions de crête et de plateau des voies aériennes ainsi qu'une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle, ce qui peut prédisposer à une inadéquation ventilation-perfusion, entraînant une hypoxémie (191,192,194,205).

Le gaz d'insufflation, le CO₂, diffuse au niveau sanguin, augmentant la pression partielle circulante du CO₂ dans les 5 minutes suivant l'insufflation abdominale chez des personnes en bonne santé (194). Une augmentation de la fréquence ventilatoire est nécessaire pour favoriser l'expiration du CO₂ et maintenir la pression partielle du CO₂ dans la plage normale ou proche de celle-ci (192,206).

5.3 Conséquences métaboliques

Concernant la VO₂, certains auteurs retrouvaient une augmentation de celle-ci après insufflation (207,208) alors que d'autres équipes retrouvaient des résultats contradictoires (209,210). Deux hypothèses ont été avancées pour expliquer cette augmentation de VO₂ : premièrement, une augmentation de la VO₂ pourrait être en rapport avec l'hypermétabolisme lié à l'agression chirurgicale et à l'insufflation elle-même. En effet, comme nous l'avons vu, une élévation per opératoire de la rénine, de l'aldostérone et du cortisol après insufflation et mise en position de Trendelenburg a été décrite (204,211,212). Deuxièmement, une augmentation de la VO₂ pourrait être due à la vasoconstriction périphérique provoquée lors de la laparoscopie par réponse neuro-humorale. La cœlioscopie générant une activation du système sympathique occasionnant la libération de catécholamines vasopressives (204), la vasoconstriction engendrerait une redistribution du flux sanguin et par conséquent une meilleure perfusion tissulaire à l'origine d'une augmentation de la VO₂ (213,214).

5.4 Conséquences liées à la position

La position de Trendelenburg ou de Trendelenburg inversé permet une visualisation optimale du champ opératoire. La position de Trendelenburg est nécessaire pour la visualisation de l'abdomen inférieur et du pelvis lors des interventions gynécologiques ou urologiques, tandis que la position de Trendelenburg inversée est utilisée pour les chirurgies de l'abdomen supérieur.

Dans la position de Trendelenburg, le diaphragme et le contenu de l'abdomen se déplacent vers le haut, ce qui réduit la compliance pulmonaire et augmente les pressions des voies aériennes. Alors que la compliance pulmonaire est diminuée, la position de Trendelenburg augmente le retour veineux et la pression capillaire pulmonaire, ce qui empêche la baisse du débit cardiaque après l'insufflation abdominale (191,202,212). La réponse neuroendocrinienne à la position de Trendelenburg est caractérisée par une augmentation des niveaux de noradrénaline et une augmentation du plasma NT-proANP (N-terminal proatrial natriuretic peptide), ce qui suggère un étirement auriculaire accru causé par l'augmentation du retour veineux (212).

La position de Trendelenburg inversée produit des modifications respiratoires favorables mais des modifications hémodynamique défavorables (215). En plus de l'augmentation de la PIA par l'insufflation, la position de la tête en haut diminue le retour veineux, ce qui réduit la pression capillaire pulmonaire et le débit cardiaque (191,202,212,216). Les niveaux de noradrénaline plasmatique sont élevés par la position de Trendelenburg inversée, ce qui augmente les résistances vasculaires systémique et réduit davantage le débit cardiaque (212).

5.5 Conséquences de l'exsufflation

L'exsufflation et l'élimination du CO₂ de l'abdomen sont les dernières phases de ce type de chirurgie. Malgré l'exsufflation, les besoins en ventilation minute restent élevés, car jusqu'à 120 L de CO₂ peuvent rester stockés dans l'organisme. Le CO₂ est éliminé par les

poumons et l'excrétion rénale de protons (217). Chez les personnes en bonne santé, les paramètres hémodynamiques reviennent à la ligne de base immédiatement après l'exsufflation, alors que chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire, les modifications peuvent persister pendant une heure (205,218). Chez les patients âgés atteints de maladie cardiovasculaire, l'exsufflation a été associée à une augmentation de la fréquence cardiaque (FC), du débit cardiaque, de la fraction d'éjection du ventricule gauche et à une diminution des résistances vasculaires systémiques (218,219).

6 Quotient respiratoire

6.1 Quotient Respiratoire (QR) et Respiratory Exchange Ratio (RER)

Le quotient respiratoire (QR) est défini comme le rapport entre la quantité de CO₂ produite par le métabolisme et la consommation en oxygène :

$$QR = VCO_2 / VO_2$$

Il s'agit d'un nombre sans dimension utilisé dans le calcul de la consommation énergétique de base. Cette mesure est effectuée directement au niveau des tissus et nécessite des prélèvements de gaz du sang au niveau de cathéter artériel et veineux.

Classiquement, le seuil d'anaérobiose est fixé à 0,95-1 (220).

Le « Respiratory Exchange Ratio » (RER) mesure, quant à lui, le volume de CO₂ expiré et le volume d'O₂ consommé au niveau des voies aériennes et ne nécessite pas de procédures invasives (221).

A partir de cette page, nous parlerons de RER quand nous désignerons une mesure du QR par analyse des gaz expirés et inspirés et nous parlerons du QR si cette mesure se réfère à une analyse des gaz du sang artériels et veineux.

L'intérêt de la mesure des échanges gazeux a été développé au sein de 3 domaines en anesthésie-réanimation :

- L'évaluation de la capacité fonctionnelle préopératoire
- L'évaluation des apports nutritionnels en réanimation
- L'évaluation de l'adéquation TaO_2/VO_2

6.2 Evaluation de la capacité fonctionnelle préopératoire

La capacité fonctionnelle évalue la possibilité d'un patient à réaliser un effort. Elle dépend notamment de la fonction cardiaque, pulmonaire et musculo-squelettique.

L'évaluation de la capacité fonctionnelle en anesthésie revêt une importance grandissante, non seulement dans le cadre de l'évaluation du patient à risque cardiaque, mais aussi dans le contexte de la pré-habilitation.

Les tests cardiopulmonaires d'effort constituent le gold standard pour l'évaluation des performances physiologiques. Ces tests sont réalisés la plupart du temps sur un cycloergomètre et permettent une mesure objective de la capacité à l'effort, qui a été montré comme étant un marqueur prédictif des complications postopératoires et de la mortalité (222,223). Il s'agit d'une information objective de la fonction cardiaque pulmonaire et musculaire. Lorsque ces tests sont réalisés, ils mesurent la VO_2 , la VCO_2 et permettent de déterminer le seuil d'anaérobiose (AT : Anaerobic Threshold) et la VO_2 maximale atteinte par le patient (VO_{2peak}). Lorsque les patients réalisent un effort, la consommation en oxygène (VO_2) augmente linéairement lors de cet effort jusqu'à atteindre un plateau maximal où elle se stabilise malgré l'augmentation de l'effort. Cette inflexion de la courbe de VO_2 correspond

à la consommation d'oxygène maximale (VO_{2peak}). Comme nous l'avons vu, la VO_2 est limitée par la capacité du système cardiovasculaire à transporter l'oxygène. La courbe de VCO_2 présente à un moment donné une inflexion liée à la surproduction de CO_2 d'origine anaérobie et celle-ci devient alors supérieure à celle de la VO_2 : ce moment correspond, quant à lui, au seuil d'anaérobiose (50).

La morbi-mortalité postopératoire après chirurgie colorectale a été évaluée par de nombreuses études en fonction de la VO_{2peak} et du seuil d'anaérobiose mesurés lors des tests cardiopulmonaires préopératoires. Un seuil d'anaérobiose de 11 ml/kg/min a été retrouvé dans la plupart des études. Il permet de prédire les complications postopératoires après chirurgie colorectale avec une sensibilité de 78 % et une spécificité de 71 %. Wilson et al. ont retrouvé un seuil d'anaérobiose $\leq 10,9$ ml/kg/min pour prédire la mortalité à J90 après chirurgie abdominale avec un risque relatif égal à 6,8 (95% CI : 1,6-29,5). Le seuil d'anaérobiose correspondait au facteur ayant le risque relatif le plus élevé pour prédire la mortalité des patients (224). De plus, ce seuil d'anaérobiose de 11 ml/kg/min, a été retrouvé par de nombreux autres études, quelle que soit la chirurgie (225): urologique (226) ; pancréatique (227), hépatique (228) et aortique (229). En ce qui concerne la VO_{2peak} , le seuil est situé entre 15 et 18 ml/kg/min avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 72% pour prédire les complications postopératoires après chirurgie colorectale (230). Une revue générale récente datant de 2016 a évalué l'utilité des tests cardio-pulmonaires pour prédire les complications post opératoire après chirurgie digestive (231). Les auteurs retiennent ces examens sont utiles pour prédire les complications et stratifier les patients, notamment en chirurgie digestive (chirurgie hépatique, colorectale et pancréatique). Par ailleurs, le seuil d'anaérobiose était plus performant que la VO_{2peak} pour la plupart des chirurgies pour prédire les complications post opératoires.

A travers ces tests cardiopulmonaires, il est également possible de préciser des parcours spécifiques pour les patients afin de leur proposer après la chirurgie, soit de retourner directement dans les services de chirurgie, soit de transiter par les unités de

surveillance continue ou de réanimation afin de pouvoir améliorer leur pronostic postopératoire (232).

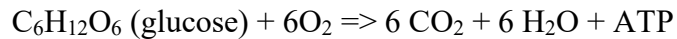
En France, ces tests sont peu employés du fait de leur complexité, de la méconnaissance des professionnels de santé pour leur intérêt, de leur coût, et des difficultés d'accès pour les réaliser. L'utilisation de ces test cardiopulmonaires devrait connaître un essor important dans l'avenir par les programmes de pré-habilitation afin de pouvoir évaluer au mieux la capacité fonctionnelle des patients et de leur proposer les parcours de soins les plus adaptés (233).

6.3 Applications en nutrition

Les principes thermodynamiques font que toutes énergies créées par des réactions chimiques sont transformées en chaleur (234). En mesurant cette chaleur produite par un individu au repos et dans des conditions de neutralité thermique, on peut en déduire l'énergie produite par son métabolisme, c'est ce qu'on appelle la Dépense Energétique (DE). C'est le principe utilisé par la méthode de la calorimétrie « directe » (235). Cependant, cette méthode nécessite d'isoler le malade dans une enceinte étanche, ce qui est incompatible avec la réanimation.

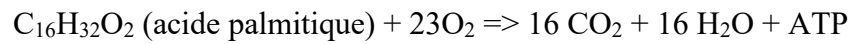
La synthèse de l'ATP est couplée avec l'oxydation des nutriments et il existe donc un rapport étroit entre la consommation en oxygène et la synthèse d'ATP. Dans la mesure où les réserves en oxygène du corps humain sont quasi nulles, la quantité d'oxygène (VO_2) consommée à un moment donné est le reflet précis de la synthèse d'ATP dans les tissus à cet instant. La calorimétrie indirecte détermine la DE en mesurant la différence entre la quantité d'oxygène inspirée et expirée en O_2 , ce qui représente la VO_2 . La calorimétrie indirecte permet également d'obtenir VCO_2 (et le RER) qui est également un déterminant de la DE (236). La mesure du RER peut ainsi fournir des informations sur le type de substrat énergétique utilisé :

Pour le catabolisme des glucides, le RER est de 1 :



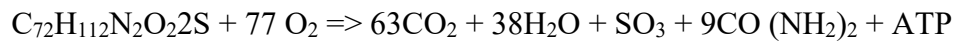
$$\text{RER} = 6\text{CO}_2 / 6 \text{O}_2 = 1$$

Pour le catabolisme des lipides, le RER est d'environ 0,7 :



$$\text{RER} = 16 \text{CO}_2 / 23 \text{O}_2 = 0,7$$

Pour le catabolisme des protéines, le RER est d'environ 0,82 :



$$\text{RER} = 63 \text{CO}_2 / 77 \text{O}_2 = 0,82$$

Les techniques d'analyse de gaz sont des mesures en continu et non invasifs (237).

Cette technique utilisant principalement la calorimétrie indirecte est majoritairement réalisée sur des circuits en ventilation dite « ouverte ». Dans ce type de circuit, les analyseurs de gaz requièrent la mesure précises des concentrations inspirés et expirés en O₂ et CO₂. Si les volume inspiratoire (Vi) et expiratoire (Ve) sont mesurés, les consommations en O₂ et production de CO₂ peuvent être facilement calculés au moyen des formules suivantes :

$$\text{VO}_2 = (\text{FiO}_2 \times \text{Vi}) - (\text{FeO}_2 \times \text{Ve})$$

$$\text{VCO}_2 = (\text{FeCO}_2 \times \text{Ve}) - (\text{FiCO}_2 \times \text{Vi})$$

Cette méthode peut être sujette à de nombreuses erreurs de mesures car la mesure précise des volume et flux des gaz est difficile chez les patients ventilés. Ainsi, les moniteurs modernes peuvent s'affranchir de la nécessité de mesurer à la fois les Vi et les Ve au moyen de la transformation de Haldane (238) par la formule suivante :

$$\text{VO}_2 = \text{Ve} \times [\text{FiO}_2 \times 1 - (\text{FeO}_2 - \text{FeCO}_2)] / (1 - \text{FiO}_2 / \text{FeO}_2)$$

Le CO₂ inspiré étant absorbé :

$$VCO_2 = V_e \times F_{eCO_2}$$

Pour connaître les valeurs de VO_2 et VCO_2 , il faut donc mesurer le débit expiratoire V_e et les trois concentrations fractionnelles F_{iO_2} , F_{eO_2} , F_{eCO_2} .

Chez les patients hospitalisés en réanimation, un hypercatabolisme et une inaptitude à l'utilisation des nutriments sont des situations courantes (239). De plus, l'introduction de nutrition parentérale ou entérale amena à s'intéresser à la mesure de la DE afin de déterminer la quantité de calories nécessaire à apporter aux patients en soins intensifs. Chez ces patients, il a clairement été montré que les situations de sous-alimentation entraînaient une majoration de l'hypercatabolisme et que les situations de suralimentation provoqueraient des hyperglycémie et une augmentation de la durée de ventilation mécanique (240,241).

Cependant, de part un coût important et un manque de personnel formé et entraîné à la technique, la calorimétrie indirecte n'a jamais connu un essor important pour l'évaluation des apports nutritionnels en réanimation (237).

6.4 Evaluation de l'adéquation TaO_2/VO_2

6.4.1 Bases théoriques

Comme nous l'avons vu, en conditions normoxiques, le CO_2 est généré pendant le cycle de Krebs. La production totale de CO_2 (VCO_2) est directement liée à la consommation globale d'oxygène (VO_2), par la relation : $VCO_2 = QR \times VO_2$ (VCO_2 aérobie). L'ATP généré principalement lors de la phosphorylation oxydative (et dans une moindre mesure, lors de la glycolyse) est hydrolysé libérant ainsi des hydrogénions libres (H^+), qui sont normalement recyclés dans les mitochondries pour synthétiser à nouveau l'ATP. Des quantités mineures de H^+ passent la membrane cellulaire pour atteindre la circulation. Ces H^+ sont tamponnés par le système HCO_3^- et finalement transformés en CO_2 et en eau. Cependant, ce dernier processus contribue peu à augmenter la VCO_2 total lorsque la phosphorylation oxydative

fonctionne normalement. Ainsi, le QR reste inférieur à 1 dans des conditions aérobies, même pendant des phases d'augmentation de la glycolyse aérobie (tant que le métabolisme aérobie est maintenu), du fait de l'augmentation proportionnelle de la VCO_2 et de la VO_2 .

Lorsque survient une condition d'hypoxie tissulaire, la VCO_2 aérobie diminue tandis que la VCO_2 anaérobie augmente. Cette dernière reflète la mise en tampon du proton (H^+) par le bicarbonate cytosolique et plasmatique (HCO_3^-). Ainsi, le H^+ non recyclé dû soit au ralentissement, soit au blocage ou au dépassement de la phosphorylation oxydative, s'accumule progressivement pour être finalement tamponné par ce système bicarbonate. Ce dernier sera responsable de la VCO_2 anaérobie car les protons sont capturés par HCO_3^- conduisant à la génération d'acide carbonique (H_2CO_3) avec dissociation ultérieure en CO_2 et H_2O . Néanmoins, bien que le VCO_2 anaérobie soit un processus biologiquement plausible, sa démonstration clinique est assez complexe car le flux sanguin veineux efférent pourrait être suffisant pour laver le CO_2 total produit au niveau des tissus (effet « wash out », cf 4.9.A.), masquant ainsi la part d'augmentation du CO_2 anaérobie.

Au total, la survenue d'une hypoxie tissulaire entraîne une diminution de la VO_2 et de la VCO_2 d'origine aérobie, et une augmentation de la VCO_2 d'origine anaérobie. Ainsi la VCO_2 totale (VCO_2 aérobie + VCO_2 anaérobie) diminue de façon moins importante que la VO_2 et donc le QR augmente.

6.4.2 Approche de Fick inversée

Par cette technique, le QR est donc estimé à partir des gaz du sang veineux et artériel. Le système NICO® de Novamatrix est un moniteur de débit cardiaque non invasive qui repose notamment sur le principe que le débit cardiaque est égal à la production de CO_2 indexée sur la différence artérioveineuse en CO_2 (242):

$$Dc = VCO_2 / (CvCO_2 - CaCO_2)$$

Le même calcul peut être appliquée à la mesure de la VO_2 :

$$Dc = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

L'équation de Fick inversé permet de calculer la VO_2 à partir de la mesure du débit cardiaque et de la différence artérioveineuse en O_2 :

$$VO_2 = Dc \times (CaO_2 - CvO_2)$$

De même pour la VCO_2 :

$$VCO_2 = Dc \times (CvCO_2 - CaCO_2)$$

Ainsi le calcul du QR devrait être théoriquement indépendante des variations de débit cardiaque, car celui-ci est présent à la fois au numérateur et au dénominateur de la formule (Figure 10):

$$QR = VCO_2/VO_2 = Dc \times Cv-aCO_2 / Dc \times Ca-vO_2 = Cv-aCO_2 / Ca-vO_2$$

La mesure de la $Ca-vCO_2$ étant peu fiable quotidienne et son calcul difficile, le QR peut être estimé à partir de la pCO_2 :

$$QR \sim gapPCO_2/Ca-vO_2$$

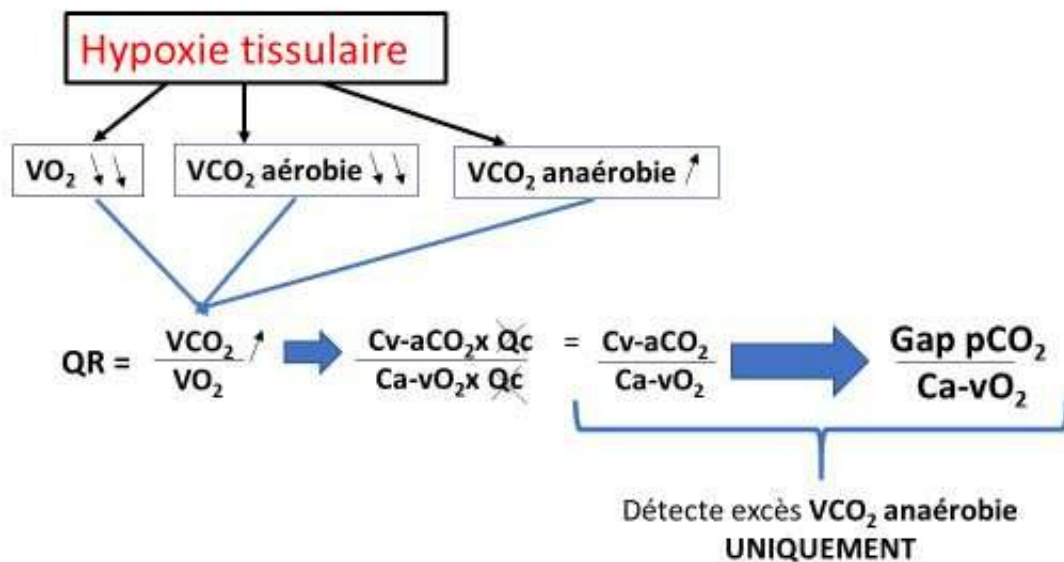


Figure 10. La survenue d'une hypoxie tissulaire entraîne une diminution de la VO_2 et de la VCO_2 d'origine aérobie, et une augmentation de la VCO_2 d'origine anaérobie. Ainsi la VCO_2 totale (VCO_2 aérobie + VCO_2 anaérobie) diminue de façon moins importante que la VO_2 : le QR augmente. Le calcul du QR par le principe de Fick permet de s'affranchir de l'effet des variations de débit cardiaque. $Cv-aCO_2$ = différence veino-artérielle en CO_2 ; $Ca-vO_2$ = différence artérioveineuse en O_2 ; VCO_2 = production de CO_2 ; VO_2 = consommation d' O_2 .

En 2002, Mekontso-Dessap *et al.* ont analysé rétrospectivement les mesures obtenues chez 89 patients en état de choc septique sous ventilation mécanique ou en Syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Les patients ayant un taux de lactate supérieur à 2 mmol/L avaient un $\text{GapPCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ plus élevé (2,0+/-0,9 vs. 1,1+/-0,6, $p < 0.0001$) et le $\text{GapPCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ était corrélé au taux de lactate. L'aire sous la courbe ROC pour prédire une hyperlactatémie était plus élevée pour le $\text{GapPCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ que pour les autres mesures dérivées de l'oxygène. Un seuil de 1,4 permettait de prédire une hyperlactatémie avec une sensibilité et une spécificité de 79 % et 84 % (243).

Au décours de ces résultats, Monnet *et al.* ont souhaité analyser prospectivement, chez des patients en réanimation, la capacité des paramètres dérivés de l'oxygène à prédire une augmentation de la VO_2 (définie comme une augmentation de 15 %) à la suite d'une expansion volémique (500 ml en 30 min de NaCl). Chez les patients TaO_2 répondeurs, un seuil supérieur à 1,8 mmHg/ml pour le $\text{gapPCO}_2/\text{Ca-vCO}_2$ prédisait une augmentation de la VO_2 avec une

sensibilité de 86 % et une spécificité de 91 %. Le remplissage vasculaire chez les patients TaO₂ et VO₂ répondeurs était associé à une diminution significative du gapPCO₂/Ca-vO₂ (244). Dans une étude plus récente, Mallat *et al.* ont confirmé ces résultats avec un seuil de 1,68 mmHg/ml pour prédire une augmentation de 15 % de la VO₂ chez les TaO₂ répondeurs. Dans cette étude, le ratio Cv-aCO₂/Ca-vO₂ permettait de prédire la VO₂ dépendance avec une sensibilité et spécificité quasi équivalente au gapPCO₂/Ca-vO₂ (245).

Si l'association entre le taux de lactate et le gapPCO₂/Ca-v O₂ a été décrite dans la majorité des études qui l'ont analysé, une étude montrait que cet indice permettait de prédire l'évolution de lactatémie chez les patients en état de choc septique. En effet, dans cette étude, une évolution défavorable de la lactatémie était associée à un gapPCO₂/Ca-vO₂ plus élevé et un gapPCO₂/Ca-vO₂ inférieur à 1,4 permettait de prédire une évolution favorable de la lactatémie (246). Ces résultats ont ensuite été confirmés (247).

Partant de l'hypothèse évoquée par certains auteurs que le ratio Cv-aCO₂/Ca-vO₂ était plus fiable que le gapPCO₂/Ca-vO₂, Mesquida *et al.* ont analysé les facteurs influençant ces deux indices. Pour cela, ils ont analysé prospectivement une cohorte de 52 patients en état de choc septique stabilisés. Dans cette étude, le gapPCO₂/Ca-vO₂ était corrélé au taux de lactate, à la ScvO₂ et à l'ErO₂. Le ratio Cv-aCO₂/Ca-vO₂ n'était corrélé à aucun des trois derniers paramètres sauf à la ScvO₂ lorsque celle-ci était supérieure à 70 %. En revanche, il existait une corrélation entre le Cv-aCO₂/Ca-vO₂ et le gapPCO₂/Ca-vO₂. L'amplitude de la différence entre le Cv-aCO₂/Ca-vO₂ et le gapPCO₂/Ca-vO₂ était indépendamment associé au pH, à la ScvO₂, à la valeur initiale du Cv-aCO₂/Ca-vO₂ ainsi qu'à l'hémoglobine. Le gapPCO₂/Ca-vO₂ et la différence entre Cv-aCO₂/Ca-vO₂ et le gapPCO₂/Ca-vO₂ était associé à la mortalité, mais pas le Cv-aCO₂/Ca-vO₂ (151).

Ces derniers résultats vont à l'encontre de l'étude de Ospina-Tascón, qui retrouvait une association entre le Cv-aCO₂/Ca-vO₂ et la mortalité. Néanmoins, dans cette dernière étude, les prélèvements veineux étaient recueillis à partir d'un cathéter artériel pulmonaire (248).

Plus récemment encore, Mesquida *et al.* ont évalué la relation entre les paramètres dérivés du CO₂ et les indices microcirculatoires évalués par spectroscopie dans l'infrarouge proche (NIRS) chez 50 patients en état de choc septique. Après régression linéaire multiple, le gapPCO₂/Ca-vO₂ était associé au ratio Cv-aCO₂/Ca-vO₂, au pH et à la consommation d'oxygène locale (nirVO₂) (249).

Aussi, plusieurs études ont montré une association entre le gapPCO₂/Ca-vO₂ et la mortalité, parfois en complément de la lactatémie et de la ScvO₂ (151,243–248,250).

Au bloc opératoire, seules des études menés en chirurgie cardiaque se sont intéressés à ce rapport et les résultats sont discordants :

- En 2015, Wei Du *et al.* ont réalisés une étude de cohorte rétrospective incluant 72 patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, hyperlactatémiques (seuil = 2 mmol/L), avec une ScvO₂ supérieure à 60 % et ayant bénéficié d'une stratégie d'augmentation du TaO₂ (impliquant une majoration de 10 % de la TaO₂) dans les 6 heures d'admission en réanimation. Les patients VO₂ répondeurs présentaient un GapPCO₂/Ca-vO₂ supérieur aux VO₂ non répondeurs et un seuil supérieur à 1,6 permettait de prédire une augmentation de 10 % de la VO₂ (251).
- A l'inverse, 2 études de cohorte prospective, incluant des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque avec CEC, lors d'une stratégie de maximisation du VES ont démontré l'incapacité du GapPCO₂/Ca-vO₂ à prédire une augmentation de la VO₂ de 15 % (252,253).

6.4.3 Limite de l'approche de Fick

- Le phénomène par lequel l'hémoglobine diminue son affinité pour le CO₂ en fonction des variations de son état oxygéné ou désoxygéné est appelé « Effet Haldane ». Ainsi, lorsque le sang pénètre dans les capillaires systémiques et libère de l'O₂, la capacité de transport de CO₂ augmente de sorte que le sang capte du CO₂

supplémentaire. À l'inverse, lorsque le sang pénètre dans les capillaires pulmonaires et se lie à l'O₂, la capacité de transport de CO₂ diminue, facilitant ainsi l'élimination pulmonaire du CO₂. Selon l'effet Haldane, la teneur totale en CO₂ (CCO₂) augmente à une pCO₂ donnée lorsque la saturation en hémoglobine en O₂ diminue, indiquant ainsi une relation non linéaire entre pCO₂ et CCO₂. De même, les changements dans l'extraction de l'oxygène tissulaire, le pH, le VCO₂ tissulaire et la concentration d'hémoglobine peuvent également influencer les relations entre pCO₂ et CCO₂, rendant difficile l'interprétation du gapPCO₂. De plus, en fonction du SvO₂ de base, l'effet Haldane peut augmenter ou diminuer le Pv-aCO₂ en réponse aux mêmes changements dans le flux sanguin ou le métabolisme (254). Ainsi, bien que l'influence de l'effet Haldane soit négligeable à faible Pv-aCO₂, la différence entre Cv-aCO₂ et Pv-aCO₂ augmente à des valeurs de Pv-aCO₂ plus élevées (248).

Dans un modèle expérimental chez le mouton, A. Dubin et al. ont évalué l'impact sur les paramètres dérivés du CO₂ de la baisse de la TaO₂ par spoliation sanguine ou par hémodilution isovolémique. Pour une baisse de TaO₂ similaire, le GapPCO₂/Ca-vO₂ augmentait de manière plus précoce et plus importante dans groupe hémodilution que dans le groupe hémorragie (6 ± 0 à 10 ± 1 vs 6 ± 0 à 17 ± 1 mmHg, $p < 0.0001$). L'analyse en régression linéaire montrait que les déterminants du GapPCO₂/Ca-vCO₂ étaient : l'hémoglobine, le QR, l'excès de base, la ScvO₂ et la PCO₂. Ces auteurs concluaient que ce rapport Pcv-aCO₂/Ca-vO₂ élevé ne reflète pas le métabolisme anaérobie et obéit principalement aux variations des taux d'hémoglobine (182).

L'hypothermie associé au délai de transport des gaz du sang artériel et veineux a également été montré comme majorant le rapport Pcv-aCO₂/Ca-vO₂ (183).

L'utilisation de ce rapport entraîne un risque d'imprécision important du fait de nombreux paramètres à mesurer. Ainsi une attention particulière doit être donnée afin de réduire le risque d'erreur en minimisant les délais d'analyse, en effectuant des

calibrations régulières des outils de mesure par des techniciens expérimentés et en moyennant les mesures répétées. En pratique, ces recommandations sont peu appliqués (221). En 2015, Mallat et al. montraient, en comparant deux mesures simultanées chez 193 patients admis en réanimation une mauvaise répétabilité du $\text{GapPCO}_2/\text{Ca-vO}_2$ avec un coefficient de variation intra individuel et une différence critique de 13,9 % et 38,5 % respectivement (255).

- Par ailleurs, il existe un risque de dispersion des erreurs du fait d'un possible couplage mathématique entre le calcul de la VO_2 et la TaO_2 (surtout en cas de faible CavO_2 et de Dc élevé comme à la phase initiale du sepsis) (256).

6.4.4 Approche par analyses des gaz

Les techniques d'analyse de gaz ne sont pas soumises aux nombreuses limitations de la méthode de Fick inversée. De plus, des mesures en continu sont possibles et les techniques sont non invasives.

Ces méthodes relèvent de la calorimétrie indirecte et ont été traité dans la partie 6.3.

Applications en nutrition.

6.4.5 Analyse simplifiée du RER par le respirateur d'anesthésie

6.4.5.1 Mesure des fractions en O_2

La mesure des fractions d'oxygène sur les respirateurs d'anesthésie s'effectue au moyen d'un capteur paramagnétique.

Le principe est l'attraction de l'oxygène par un champ magnétique. L'oxygène est un gaz « paramagnétique », c'est-à-dire que les molécules d'oxygène sont attirées par un champ magnétique, alors que la plupart des gaz sont « diamagnétiques », c'est-à-dire qu'ils sont repoussés par un champ magnétique. Au cours de l'analyse par capteur paramagnétique, l'échantillon de gaz est aspiré le plus près possible des voies aériennes du patient et

transporté vers la cellule de mesure. Dans celle-ci, un haltère muni d'un miroir en son centre et enrobé par un gaz diamagnétique (par exemple l'azote) est suspendu par un filament dans un champ magnétique, de manière à pouvoir tourner librement. Si un échantillon contenant de l'oxygène est introduit dans la cellule de mesure, l'oxygène est attiré par le champ magnétique et la force magnétique exercée sur le filament est modifiée. La rotation consécutive de l'haltère est linéairement proportionnelle à la quantité d'oxygène dans le gaz. Elle est mesurée par un système de photodétection via un miroir situé au centre de l'haltère.

Les capteurs paramagnétiques sont très précis et fiables, avec une longue durée de vie et ne requièrent pas de maintenance particulière. Leur temps de réponse, de l'ordre de 450 ms permettant un monitoring en continu de la FiO_2 de 1 % à 100 % pendant l'intégralité du cycle respiratoire. En revanche, les cellules sont sensibles aux vibrations, aux changements de position et à la vapeur d'eau, raison pour laquelle un piège à eau est incorporé dans le circuit (257).

6.4.5.2 Mesure du CO_2 sur l'appareil d'anesthésie

La mesure du CO_2 sur les respirateurs d'anesthésie s'effectue au moyen d'une capnométrie aspirative. Le principe est la mesure du CO_2 aspiré dans une cellule placée à distance du circuit anesthésique et analysé par spectrométrie infrarouge.

Le prélèvement de gaz s'effectue le plus près possible des voies respiratoires du patient. Typiquement, 150 ml/min sont aspirés par une petite pompe et transférés vers une cellule d'analyse, qui se trouve à distance des voies respiratoires du patient. Après la quantification du CO_2 , le gaz est récupéré dans un système d'évacuation.

Les avantages de la capnométrie aspirative sont nombreux. Elle est flexible et se combine avec un tube endotrachéal, un masque laryngé, un masque facial ou une canule nasale, aussi bien en respiration spontanée qu'en ventilation mécanique. Les tuyaux sont peu encombrants au niveau du prélèvement et permettent une analyse facile dans toutes les positions, par exemple chez un patient en décubitus ventral.

Si un tuyau d'aspiration d'une longueur inférieure à 1,50 m combiné et un flux adéquat sont utilisés, le temps de réponse est d'environ 100 ms à 200 ms. En revanche, quand l'espace mort est important (tuyaux trop longs), le temps de détection peut atteindre une à plusieurs secondes. De même, en cas de débit de gaz frais très bas, le risque est de mélanger le CO₂ provenant de plusieurs cycles respiratoires et de fausser la mesure.

Un piège important de la capnométrie aspirative est la vapeur d'eau présente dans l'air expiré à 37 °C et qui condense dans les tubulures à température plus basse. Il est impératif d'utiliser un piège à eau avant que le gaz n'entre dans la cellule d'analyse. En outre, celle-ci doit être protégée des sécrétions du patient par un filtre (257).

6.4.5.3 Mesure en circuit semi-ouvert

Conway et al. considèrent le patient et le circuit du respirateur comme une seule unité et utilisait un circuit Mapleson D coaxial (circuit Bain) pour calculer la VO₂ (258):

$$VO_2 = (V_{sg} \times F_{sgO_2}) - (V_{prv} \times F_{prvO_2})$$

où F_{sgO_2} est la concentration en O₂ du gaz frais source

et V_{sg} est le débit de gaz frais

et V_{prv} est le débit sortant par la valve de surpression

et F_{prvO_2} est la concentration en O₂ du gaz sortant de la valve de surpression

Cependant, comme le gaz dans le circuit expiratoire de son circuit est un mélange de gaz source et expiré, la concentration d'O₂ variait pendant l'expiration. Pour utiliser son équation, le gaz sortant de la valve de surpression doit être collecté, et sa concentration et son volume déterminé périodiquement pour calculer le F_{prvO_2} moyen.

Ramanathan et al. ont utilisé la même équation mais ont fait la moyenne physique des concentrations d'O₂ dans les gaz expirés en ajoutant une chambre de mélange de gaz à proximité de la soupape de surpression et en échantillonnant le gaz après qu'il ait quitté cette chambre. Cependant, cette méthode utilise un circuit Mapleson D qui nécessite un débit de

gaz frais élevé, l'ajout d'une chambre de mélange au circuit et un emplacement d'échantillonnage de gaz supplémentaire (259).

6.4.5.4 Mesure en circuit fermé

Biro *et al.* ont calculé la VO_2 comme $(VO_{2\text{inspiré}} - V_{sg} \times FiO_2) / (1 - FiO_2)$. L'équation de Biro est simple mais les calculs de VO_2 basés sur celui-ci ne sont pas bien corrélés avec ceux obtenus en utilisant une méthode de Fick (260–262).

Azami *et al.* ont développé une nouvelle méthode pour calculer la VO_2 pendant une anesthésie à circuit fermé lorsque le débit de gaz frais, la F_{etO_2} et la ventilation minute inspirée du patient sont connues. Cette équation se révèle très complexe à utiliser au quotidien (263).

6.4.5.5 Méthode d'analyse à chaque cycle respiratoire

Il s'agit d'une méthode simple, sans mesure des volumes et mesuré à chaque cycle respiratoire qui a été décrit par Hoffman *et al.* (264). Cependant, à la suite d'une absence de mesure du N_2 par les appareils d'anesthésie, le RER est calculé par l'équation des gaz alvéolaire en remplaçant les pressions partielles par les fractions :

$$RER = (F_{etCO_2} \times (1 - FiO_2)) / ((FiO_2 \times F_{etO_2}) - (F_{etCO_2} \times FiO_2))$$

6.4.5.6 Simplification du calcul du RER à partir de l'équation de Sikes

Une méthode alternative simple, non invasive, lisible en temps réel et considérant que $V_i = V_e$ étant donnée l'absence de fuites a été montré comme capable d'estimer la VO_2 à partir des analyseurs de gaz des respirateurs actuels (265–267) :

$$VO_2 = (Vi \times FiO_2) - (Ve \times FetO_2) = Ve (FiO_2 - FetO_2)$$

et

$$VCO_2 = (Ve \times FetCO_2) - (Vi \times FiCO_2) = Ve (FetCO_2 - FiCO_2)$$

Alors

$$RER = VCO_2 / VO_2 = (Ve \times (FetCO_2 - FiCO_2)) / (Ve (FiO_2 - FetO_2))$$

$$RER = (FetCO_2 - FiCO_2) / (FiO_2 - FetO_2)$$

La plupart des respirateurs de bloc opératoire monitorant la pression de CO₂ en fin d'expiration en mmHg (PetCO₂), la FetCO₂ peut être déduite de la formule suivante (Figure 11) :

$$PetCO_2 = (FetCO_2 \times 760) / 100$$

$$FetCO_2 = PetCO_2 / 7.6$$

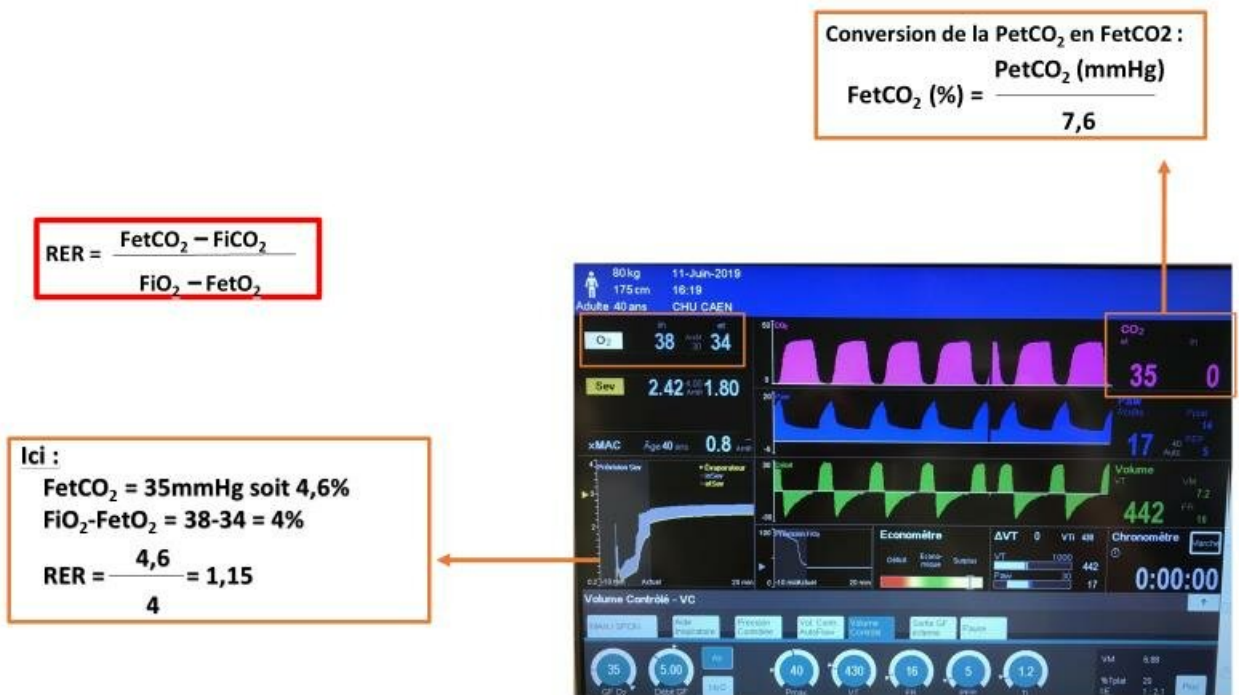


Figure 11. Illustration du calcul de la FetCO₂ et du RER sur respirateur d'anesthésie Dräger® Perseus.

6.4.6 Limites à la mesure des fractions inspirés et expirés

Ces limites concernent l'analyse dite par calorimétrie indirecte mais peuvent s'étendre à la mesure volumétrique sur respirateur d'anesthésie.

- La précision des mesures diminue quand la FiO_2 augmente dans les systèmes utilisés lors de la ventilation mécanique car la différence entre les concentrations inspirées et expirées d' O_2 devient très petite à FiO_2 élevée. Au-dessus d'une FiO_2 supérieure à 60 %, la précision des mesures de VO_2 devient donc insuffisante (268,269).
- Une FiO_2 non constante biaisent les résultats obtenus par calorimétrie indirecte (270).
- Toute fuite de gaz au niveau d'un masque, des tuyaux du circuit d'un respirateur, d'une sonde d'intubation ou de trachéotomie, de drains thoraciques invalide les mesures recueillies par calorimétrie indirecte. En effet, en cas de fuite, le débit expiratoire et la $F_{et}CO_2$ seront diminués, ce qui conduira à une sous-estimation de VO_2 et de VCO_2 (271).
- Les analyseurs modernes des gaz ont un délai de réponse d'environ 0,1- 0.45 secondes. Ainsi toute hyperventilation diminue la précision des mesures (272).
- L'assimilation de VO_2 et VCO_2 à des grandeurs métaboliques n'est valide que si les stocks d' O_2 et de CO_2 sont stables. Contrairement au stock d' O_2 qui reste constant et qui est de petite importance, le stock de CO_2 est beaucoup plus élevé et pas toujours stable. En effet, lorsque la respiration varie, l'équilibre entre VCO_2 respiratoire et VCO_2 métabolique n'est atteint qu'en 20 à 30 minutes alors qu'il est pratiquement immédiat pour les VO_2 respiratoire et VO_2 métabolique (234). Des erreurs d'estimation de VCO_2 et du RER peuvent donc se produire si les périodes de mesure sont effectuées lors des périodes d'équilibration de VCO_2 respiratoire et VCO_2

métabolique. Pendant ces périodes d'instabilité, l'élimination du CO_2 est égale à la production de CO_2 plus ou moins une certaine quantité due aux variations du stock de CO_2 . Une augmentation de la ventilation alvéolaire conduit à une surestimation transitoire de VCO_2 alors qu'une diminution de la ventilation alvéolaire mènerait à une sous-estimation. En pratique, une stabilité ventilatoire de l'ordre de 20 minutes est requise et une valeur constante de FetCO_2 pendant 15 à 20 minutes est un bon indicateur de la stabilité des réserves endogènes de gaz carbonique (273). Ce délai semble être en accord avec des publications récentes préconisant une durée minimale de 6 minutes pour atteindre une valeur de PetCO_2 indépendante du débit cardiaque mais uniquement liée à la production métabolique ou les réserves de CO_2 (274).

6.4.7 Evaluation de l'adéquation TaO_2/VO_2 par analyse des gaz

6.4.7.1 Utilisation de la VO_2

En réanimation, toute situation de stress métabolique (inflammation, chirurgie, CEC,...) a été montré comme entraînant une augmentation de la VO_2 (275,276). La mesure de la VO_2 a également pu permettre de suivre l'efficacité de situation thérapeutique sur le métabolisme énergétique (refroidissement, ...) (277,278). La mesure de la VO_2 a également été utilisé comme marqueur prédictif de succès d'une épreuve de sevrage ventilatoire (279–281).

Au bloc opératoire, Jakobsson et al. ont mené une méta-analyse de la littérature concluant à une baisse de la VO_2 après induction anesthésique. 2 articles de cette méta-analyse concernaient une mesure de la VO_2 par calorimétrie indirecte et uniquement en chirurgie gynécologique (282). La même équipe a récemment publié une étude observationnelle chez le sujet âgé en chirurgie abdominale majeure démontrant une diminution de 30% de la VO_2 après induction parallèlement à une diminution du TaO_2

(283). En chirurgie abdominale urgente, une VO_2 basse en début d'intervention était un marqueur prédictif de mortalité (284).

6.4.7.2 Utilisation du RER

Concernant la mesure du RER en réanimation ou au bloc opératoire afin d'évaluer l'adéquation TaO_2/VO_2 , peu d'études ont été menées.

Cohen et al. retrouvait une augmentation du RER dans un modèle animal de choc hémorragique ainsi qu'une diminution du RER lors de la prise en charge thérapeutique (285).

En conclusion d'une revue de la littérature sur le monitoring du CO_2 dans les états de choc, Danin et al. ont présenté une analyse des gaz monitorés chez un patient pendant le choc. Le RER mesuré au niveau des voies respiratoires augmentait considérablement tandis que la lactatémie augmentait et le Dc diminuait (286). Les auteurs estimaient que ce concept pourrait être intéressant pour le suivi des patients choqués. Cette méthode peut être utile pour détecter les augmentations de CO_2 dans les tissus pendant un choc ou une hypoperfusion car elle peut être surveillée en continu et de manière non invasive.

Au bloc opératoire, 2 études se sont intéressées à la mesure du RER en chirurgie cardiaque :

- Ranucci et al. ont démontré qu'un RER élevé durant une CEC permettait de prédire la présence d'une hyperlactatémie supérieure à 3 mmol/l (287). Le seuil retenu pour le RER était de 0,90.
- Piot et al. ont démontré qu'un RER élevé en postopératoire permettait de prédire la mortalité après chirurgie cardiaque par CEC (288). Le seuil retenu pour le RER était de 0.76 avec une sensibilité de 64% et une spécificité de 100%.

PARTIE III : Travaux de recherche

Comme nous l'avons vu, il n'existe donc pas d'essai clinique de grande ampleur ayant évalué l'impact d'une prise en charge basée sur la mesure du RER sur les complications postopératoires, la morbidité ou la durée de séjour à l'hôpital chez les patients opérés d'une chirurgie majeure non cardiaque. Il était donc important de valider cet indice dans ce type de chirurgie quelle que soit la voie d'abord.

Le premier travail consistera à évaluer la mesure du RER par le respirateur d'anesthésie comme un marqueur de l'apparition d'un métabolisme anaérobie et de complications postopératoires chez les patients pris en charge pour une chirurgie majeure non cardiaque par voie d'abord ouverte.

Le second travail consistera à évaluer ce marqueur au cours des chirurgies par voie d'abord laparoscopique afin de prédire l'apparition de complications postopératoires.

Le troisième travail consistera à valider la mesure de cet indice au sein du bloc opératoire, par un essai de supériorité, prospectif, multicentrique, randomisé, en ouvert incluant des patients pris en charge pour une chirurgie majeure ouverte non cardiaque.

Le quatrième travail consistera à évaluer les déterminants responsables d'une hyperlactatémie liée à une hypoperfusion tissulaire malgré une optimisation hémodynamique bien conduite selon les recommandations actuelles au cours de ces mêmes chirurgies (45).

1 Evaluation de la mesure non invasive du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie ouverte majeure non cardiaque.

Au cours de cette étude observationnelle et prospective menée au sein de 2 CHU, notre objectif principal était d'évaluer le RER comme marqueur prédictif des complications postopératoires définies selon les guidelines européens ESA/ESICM (289). Le RER, calculé à partir des fractions inspirées et expirées en O₂ et CO₂, était mesuré à 5 temps au cours de la chirurgie : optimisation hémodynamique (T1), puis toutes les heures durant la chirurgie (T2, T3, T4) et à la fin de la chirurgie définie par la fermeture cutanée (T5). Nous avons également recueilli la ScVO₂, le gapPCO₂, le gapPCO₂/CavO₂ et la lactatémie à ces différents temps.

110 patients opérés d'une chirurgie à majeure non cardiaque ont été inclus et 103 patients ont été finalement analysés. 35 patients (34 %) ont développé au moins une complication post-opératoire. Le RER médian à T5 était significativement plus élevé dans le sous-groupe développant des complications par rapport au sous-groupe sans complication, et était corrélé de façon significative avec le lactate artériel et la VO₂. La mesure du RER à T5 permettait de prédire les complications post-opératoires et le meilleur seuil pour le RER était de 0,94.

Le taux de lactate artériel et le gapPCO₂ à T5 permettaient également de prédire la survenue de complications post-opératoires alors que la ScVO₂ et le ratio gapCO₂/CavO₂ à T5 ne le permettaient.

Ainsi, cette première étude observationnelle démontrait que le RER mesuré par les respirateurs d'anesthésie peut être considéré comme un marqueur non invasif de l'hypoperfusion tissulaire et du métabolisme anaérobie. Une augmentation du RER à la fin de la chirurgie s'est révélée être un bon marqueur prédictif des complications postopératoires après une chirurgie non cardiaque à haut risque.

2 Evaluation de la mesure non invasive du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie par laparoscopie.

Nous nous sommes par la suite questionnés sur la faisabilité et la fiabilité de la mesure du RER en chirurgie par laparoscopie. Cette voie d'abord connaît un essor important de nos jours car elle entraînerait une réduction de la morbi-mortalité post-opératoire par rapport à la chirurgie ouverte (290,291). Cependant, l'insufflation intra-abdominale de CO₂ génère une absorption plasmatique de CO₂, et donc une augmentation de la FetCO₂ et pourrait faussement augmenter le RER. Ainsi, la capacité du RER pour évaluer l'hypoperfusion tissulaire et les complications postopératoires lors d'une telle chirurgie n'ont jamais été étudiées.

Nous avons donc mené une étude prospective et observationnelle incluant 50 patients en chirurgie abdominale par voie d'abord laparoscopique (292). Nous avons recueilli le RER et ces composantes à différents temps : optimisation hémodynamique, insufflation, une heure après l'insufflation et exsufflation.

Neuf patients ont développé au moins une complication post-opératoire. Comme attendu, nous retrouvons une diminution du Dc et une augmentation de la FetCO₂ - FiCO₂ après insufflation. Cependant, chez les patients ne développant pas de complications post-opératoires, on constatait une augmentation de FiO₂-FeO₂, ce qui entraînait une stabilité du RER au cours de l'intervention. En revanche, chez les patients développant des complications post-opératoires, il y avait une absence d'augmentation de FiO₂-FeO₂, ce qui entraînait un RER moyen significativement plus élevé au sein de ce sous-groupe. Le RER pouvait prédire la survenue de complications postopératoires de façon significative avec une valeur seuil de 0,98.

L'augmentation de FiO₂ – FeO₂ secondaire à l'insufflation, témoin d'une augmentation de la VO₂, a déjà été décrite dans la littérature (293,294). Le patient ferait alors face à une véritable « épreuve d'effort » nécessitant d'augmenter sa VO₂ afin de répondre à cette

stimulation. Les patients qui sont incapables d'augmenter leur VO₂ face à cette demande accrue auront donc un RER qui s'élèvera et développeront plus de complications post-opératoires.

La mesure indirecte du RER peut être un indice simple, non invasif et reproductible d'hypoperfusion tissulaire pouvant prédire les complications postopératoires chez les patients en chirurgie laparoscopique.

3 Validation de la mesure non invasive du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie majeure non cardiaque : Etude randomisée, contrôlée et multicentrique en ouvert.

Afin de valider la mesure de cet indice au sein du bloc opératoire, nous avons réalisé un essai de supériorité, prospectif, multicentrique, randomisé, en ouvert incluant des patients pris en charge pour une chirurgie majeure non cardiaque (295).

L'objectif principal de cette étude était de montrer une diminution de l'incidence de la survenue de complication post opératoire définie selon les recommandations internationales dans un groupe de patients dont l'optimisation hémodynamique est guidée par un algorithme incluant la mesure du RER par rapport à un groupe de patients pris en charge de manière habituelle.

Les objectifs secondaires étaient la diminution de la durée de séjour hospitalier et en réanimation, la mortalité postopératoire à J30, le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) et le total des solutés administrés en peropératoire dans le groupe RER par rapport au groupe prise en charge habituelle. A la suite de ces différentes considérations montrant une grande variabilité interindividuelle de la mesure pression artérielle hors anesthésie générale, nous avons décidé de retenir, au sein de nos algorithmes de prise en charge, une optimisation de la PAS avec une administration précoce de noradrénaline afin de maintenir une PAS à +/- 10% de la valeur de référence. Cette valeur de référence était celle retenue lors de l'optimisation hémodynamique après induction (maximalisation VES et avant incision chirurgicale).

Les inclusions de cette étude (350 au total) sont toujours au cours au moment de la rédaction de ce manuscrit.

L'analyse intermédiaire prévue de cette étude randomisée multicentrique effectuée sur 191 patients n'a pas mis en évidence de différence d'incidence de complications postopératoires chez les patients en postopératoire de chirurgie majeure entre les groupes RER et prise en charge habituelle. En revanche, les durées de séjour hospitalier et de séjour en réanimation ont été significativement réduites chez les patients ayant bénéficié d'une

optimisation hémodynamique peropératoire basée sur l'évolution du RER. Seuls les résultats de l'analyse finale pourront conclure au sujet du bénéfice de celle-ci sur la morbidité postopératoire.

4 Déterminants de l'hyperlactatémie peropératoire chez les patients hémodynamiquement optimisés en chirurgie majeure non cardiaque.

Au cours de notre travail sur l'évaluation de la mesure du Respiratory Exchange Ratio en chirurgie ouverte, nous avons constaté que l'hyperlactatémie était fréquente en cas de chirurgie majeure non cardiaque, malgré l'utilisation d'une stratégie de GDT (296).

Comme décrit précédemment, peu d'études se sont intéressées aux facteurs associés au développement d'une hyperlactatémie au cours de ce type de chirurgie. Ainsi, nous avons effectué une analyse secondaire des données de cette étude afin de déterminer quels étaient les facteurs associés à l'hyperlactatémie (définie par une lactatémie supérieure à 3 mmol/l) chez ce type de patients (297).

Cette analyse a permis de tirer plusieurs conclusions :

(a) les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires sont plus à risque de développer une hyperlactatémie, indépendamment du type de chirurgie, ce qui suggère une susceptibilité macro- et microvasculaire.

(b) l'hyperlactatémie augmente avec le temps de recueil.

(c) l'hémoglobine et l'acidose sont les principaux facteurs associés à l'hyperlactatémie lorsque le Dc est optimisé.

Nos résultats suggèrent donc deux approches complémentaires à la GDT en cas d'hyperlactatémie persistante. La première implique une valeur seuil d'hémoglobinémie plus élevée pour effectuer la transfusion sanguine peropératoire. La deuxième approche consiste à corriger rapidement l'acidose métabolique. Ces paramètres devraient donc faire partie des objectifs thérapeutiques pour limiter la survenue d'une hypoperfusion tissulaire lors d'une chirurgie majeure non cardiaque.

PARTIE IV : Synthèse et perspectives

1 Synthèse globale

L'ensemble de nos travaux permettent de conclure que la mesure indirecte du quotient respiratoire peut être utilisé comme marqueur d'apparition d'une hypoperfusion tissulaire en chirurgie majeure non cardiaque. Ce marqueur peut être utilisé en chirurgie abdominale majeure par voie d'abord ouverte et par laparoscopie et permettrait de prédire la survenue complications post-opératoires. Ce marqueur est simple, facile et reproductible et ne nécessite aucune mesure invasive.

2 Place du RER dans un algorithme de prise en charge

Ce marqueur doit s'intégrer dans une prise globale alliant mesure de la pression artérielle et des déterminants du TaO_2 : Dc , SaO_2 et hémoglobine. Un algorithme de prise en charge trouve ici toute sa place en intégrant l'ensemble des marqueurs précédemment décrits. En cas de mesure du RER supérieure à 0,94 (ou 0.98 en cas de laparoscopie) ou de $Gap\ PCO_2 / Ca-vO_2 > 1,4$, alors nous proposons de mesurer la $ScvO_2$, si celle-ci est disponible, afin de vérifier si l'hypoperfusion tissulaire peut être corrigé par une augmentation du TaO_2 et de ses déterminants ($ScVO_2 < 70\%$) ou alors si il s'agit d'une dysfonction microcirculatoire ou mitochondriale entraînant un trouble de l' ErO_2 ($ScVO_2 \geq 70\%$). Si cette $ScVO_2$ est inférieure à 70%, nous suggérons alors de s'intéresser à l'adéquation du débit cardiaque à la perfusion tissulaire : la mesure d'un $GapPCO_2 > 6\text{ mmHg}$ permet de savoir si l'augmentation de débit cardiaque peut être envisagé (soit par remplissage vasculaire ou par inotrope positifs en fonction de la présence d'une précharge dépendance). Si ce $GapPCO_2$ est inférieur à 6 mmHg, alors le débit cardiaque peut être jugé comme adapté à la perfusion tissulaire et nous proposons de s'intéresser aux 2 autres déterminants du TaO_2 : la SaO_2 et l'hémoglobine. Une

simple mesure de la SaO₂ et de l'Hémoglobine peropératoire permettrait alors de savoir lequel de ces déterminant serait à optimiser (Figure 12).

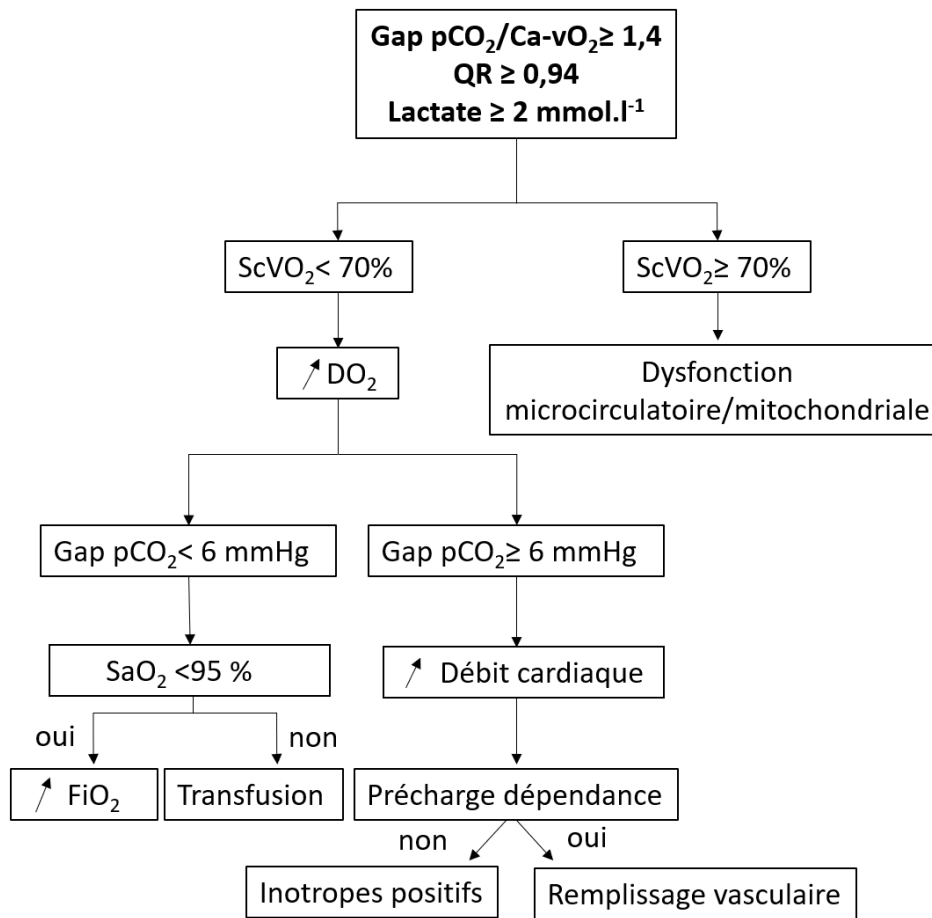


Figure 12. Algorithme de prise en charge au bloc opératoire intégrant la mesure non invasive du quotient respiratoire.

Le principal problème que nous pouvons rencontrer en développant ce type d'algorithme de prise en charge reste le caractère tardif de l'élévation du RER au cours de la chirurgie. Cependant, nous avons montré que l'élévation du RER suivait la même cinétique que celui de la lactatémie (296).

Les résultats de l'étude randomisée et multicentrique OPHIQUE devraient nous confirmer que la mise en place d'un algorithme d'optimisation hémodynamique plaçant la mesure du RER comme « déclencheur » de la prise en charge au bloc opératoire aurait un bénéfice en termes de morbi-mortalité chez le patient opéré d'une chirurgie majeure non

cardiaque. Les inclusions de cette étude ne sont pas terminées lors de l'écriture de ce manuscrit.

Si les résultats de l'étude OPHIQUE s'avéraient non concluants, une autre étude randomisée et contrôlée devra être mise en place en repensant la place du RER au sein d'un algorithme de prise en charge comme marqueur « complémentaire » et non pas « déclencheur » de l'ensemble de la prise en charge hémodynamique au bloc opératoire.

3 La mesure du RER en continue du préopératoire au post-opératoire

Au-delà de cette démarche d'optimisation hémodynamique peropératoire, la mesure du RER pourrait nous apporter des informations utiles à la prise en charge des patients chirurgie majeure avec une mesure en continue englobant les différentes périodes du séjour du patient à haut risque :

- Période préopératoire : Evaluation de la capacité fonctionnelle préopératoire des patients par l'utilisation de tests cardiopulmonaires (VO_{2max} , AT et RER) et identification des patients à haut risque.
- Période peropératoire : Optimisation hémodynamique individualisée par l'utilisation d'algorithme intégrant la mesure du RER et les différents paramètres décrits ci-dessus.
- Période post-opératoire : Poursuite de l'optimisation individualisée par l'utilisation d'algorithme intégrant toujours la mesure du RER et les différents paramètres décrits ci-dessus.

Cette continuité de la mesure du RER pourrait être aujourd'hui rendu possible par le développement récent de moniteur de calorimétrie indirecte permettant une mesure simple et non invasive chez les patients en respiration spontanée ou en ventilation mécanique (Q-NRG+™, COSMED, Rome, Italie). Les échanges gazeux du patient sont recueillis soit par un débitmètre jetable (patients en ventilation mécanique) ou un masque facial (patients en ventilation spontanée). Les mesures de VO_2 , VCO_2 et RER sur ce type de moniteur ont

montré des très faibles variabilités intra- et inter-individuelles ainsi qu'une excellente précision (298).

Cependant, l'objectif principal de nos travaux était la validation de la mesure indirecte du RER au moyen des fractions des gaz inspirés et expirés lisibles directement sur le respirateur d'anesthésie. Mais cette mesure nécessite d'effectuer un calcul par le praticien et un affichage directement en temps réel sur l'écran du respirateur simplifierait son utilisation en pratique quotidienne.

Une première étude devra s'intéresser à l'interchangeabilité de la mesure du RER entre ces méthodes de calorimétrie indirecte simple et non invasive et celle mesurée par le respirateur d'anesthésie.

Ensuite, une autre étude devra s'intéresser à l'évolution de la mesure du RER par ces nouveaux outils durant les périodes préopératoire, peropératoire et postopératoire et montrer une éventuelle association avec les complications post-opératoires.

Enfin, l'individualisation de la prise en charge hémodynamique passant désormais par la mesure des valeurs de « référence » des différents paramètres cibles (TAS, Dc) plutôt que par l'utilisation de valeurs seuils communes (121,299), la mesure de la valeur « personnelle » du RER en préopératoire au moyen des tests cardiopulmonaires pourrait être une nouvelle cible à maintenir en peropératoire afin d'éviter la survenue de complications post-opératoires. La valeur de RER du patient qui serait reconnu comme pathologique serait celle à partir de laquelle s'installerait le seuil d'anaérobiose et pourrait varier selon les patients (valeur inférieure à 0,9 ou supérieure à 1,0). Ainsi, une autre étude randomisée et contrôlée comparant 2 groupes de prise en charge (un groupe avec un objectif de maintien du RER sous la valeur à partir de laquelle s'était déclenché le seuil d'anaérobiose en préopératoire au moyen de différentes thérapeutique et un groupe de patients pris en charge selon les recommandations actuelles) pourrait permettre de démontrer une diminution des complications post-opératoires avec ce type de prise en charge.

4 Utilisation d'autres objectifs dans l'optimisation hémodynamique

L'optimisation hémodynamique au bloc opératoire reste une démarche complexe et il est difficile d'identifier les paramètres et les outils cliniquement pertinents permettant de diagnostiquer la survenue d'une hypoperfusion tissulaire et les complications post-opératoires en chirurgie majeure. Par ailleurs, la stratégie de « goal directed therapy » visant à maximaliser le TaO_2 et le Dc ne semble plus suffisante pour prévenir la survenue d'une hypoperfusion tissulaire (297). Ainsi, une stratégie de prise en charge prenant en compte un marqueur incluant l'ensemble des déterminants du TaO_2 , et non pas uniquement le débit cardiaque, semble nécessaire.

De plus, notre analyse secondaire retrouvant que l'hémoglobine et l'acidose sont 2 facteurs importants associés à la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire démontre bien que d'autres facteurs sont à optimiser en peropératoire (297). Ainsi, une étude randomisée et contrôlée serait à mener avec un groupe de patients optimisés d'un point de vue hémodynamique en intégrant la notion de haut seuil transfusionnel (seuil de 10 g/dl) et une correction précoce de l'acidose métabolique par apport de soluté de bicarbonate de sodium comparé à un groupe pris en charge selon les recommandations actuelles. Cette notion de seuil transfusionnel haut avait été déjà introduite dans notre algorithme de prise en charge au cours de l'étude OPHIQUE (295).

Enfin, la contribution de la dysfonction microcirculatoire dans la survenue d'une hypoperfusion tissulaire semble jouer un rôle déterminant malgré le recours à une stratégie de GDT périopératoire en chirurgie majeure (292,297). Récemment, l'utilisation de « Handheld Vital Microscopes » (HVMS) a permis une visualisation directe du lit capillaire sublingual et ces outils peuvent être utilisés pour surveiller la perfusion microcirculatoire (187). Même si ceux-ci ne peuvent pas encore mesurer directement l'oxygénation des tissus, ils permettent de quantifier la perfusion microcirculatoire et le transport convectif et diffusif de l'oxygène. Ces dernières années, la recherche sur la microcirculation a permis de mieux comprendre la

perfusion microcirculatoire au cours de la chirurgie cardiaque et les conséquences des altérations microvasculaires sur les complications postopératoires (300,301).

Il sera donc important d'envisager dans un premier temps une étude observationnelle ayant pour objectif de montrer l'association entre le RER et la quantification de la perfusion microcirculatoire sublinguale chez les patients pris en charge en chirurgie majeure non cardiaque. Cette démarche avait déjà été réalisé dans une étude observationnelle chez des patients septiques et avait montré une association entre le quotient respiratoire mesuré par approche de Fick inversé et les atteintes microcirculatoires (249).

Par la suite, il sera nécessaire de vérifier au moyen d'une étude randomisée et contrôlée si une stratégie hémodynamique (administration de fluides, catécholamines, transfusion) basée sur la visualisation de la microcirculation peut améliorer le pronostic postopératoire en intégrant cette approche au sein d'algorithme de prise en charge hémodynamique personnalisé par rapport à un groupe de patients pris en charge selon les recommandations actuelles (302).

Annexes



Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion

Stéphane Bar¹, Marc-Olivier Fischer²

¹Anesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Amiens, France; ²Normandie Univ, UNICAEN, CHU de Caen Normandie, Service d'Anesthésie Réanimation, Caen, France

Contributions: (I) Conception and design: All authors; (II) Administrative support: All authors; (III) Provision of study materials or patients: All authors; (IV) Collection and assembly of data: All authors; (V) Data analysis and interpretation: All authors; (VI) Manuscript writing: All authors; (VII) Final approval of manuscript: All authors.

Correspondence to: Dr. Stéphane Bar. Anesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Rond-point Fernand Leger, F-80054 Amiens, France. Email: stephane.bar.sb@gmail.com.

Abstract: Tissue hypoperfusion is a major cause of morbidity and mortality in critically ill patients but cannot always be detected by measuring standard whole-body hemodynamic and oxygen-related parameters (e.g., blood pressure, cardiac output, and central venous oxygen saturation). Preclinical and clinical studies have demonstrated that low-flow states are consistently associated with large increases in venous and tissue PCO₂. Monitoring regional PCO₂ with gastric tonometry (PgCO₂) is known to have independent prognostic value for predicting postoperative complications and mortality. The PgCO₂ gap might also be of value as a treatment target (endpoint) in critically ill patients. However, this tool has several limitations and has not yet been developed commercially, thus restricting its use. Regional capnography with sublingual and transcutaneous sensors might be an alternative noninvasive option for evaluating the adequacy of tissue perfusion in critically ill patients. However, further studies are needed to determine whether or not this monitoring technique is of value—particularly as an endpoint for guiding resuscitation. Bladder PCO₂, has only been evaluated in animal studies, and so remains to be validated in patients.

Keywords: Regional capnography; anaerobic metabolism; hypoperfusion

Submitted Dec 10, 2018. Accepted for publication Jan 17, 2019.

doi: 10.21037/jtd.2019.01.80

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.01.80>

Introduction

In clinical practice, it is difficult to find relevant hemodynamic and oxygenation parameters that can serve as titration endpoints for hemodynamic interventions. In patients with shock or having undergone major surgery associated with high incidence of postoperative complications, the accepted goal for hemodynamic optimization is to increase O₂ delivery (DO₂) and thus O₂ consumption (VO₂) (1). However, recent studies have failed to confirm that hemodynamic optimization reduces morbidity and mortality (2-4). Even when macrocirculatory targets are met, microcirculatory disturbances can persist and lead to organ dysfunction (5). Hence, improved hemodynamic management might only be achieved by detecting VO₂'s responsiveness to an increase in DO₂

(i.e., in patients with anaerobic metabolism) (6). To date, several variables have been described as markers of tissue perfusion: oxygen venous saturation (SvO₂) (7), the veno-arterial PCO₂ gradient (PCO₂ gap) (8), the arterial lactate level, and the ratio of the veno-arterial PCO₂ gradient to the arteriovenous content difference in O₂ (i.e., the PCO₂ gap/DavO₂ ratio) (9-12). Although these variables have been studied in intensive care units (ICUs) and operating theaters, they do have some limitations (described in other chapter of this publication). Moreover, these conventional variables are markers of systemic hypoperfusion, and so are not able to detect regional hypoperfusion (5).

In the 1990s, Nakagawa *et al.* and Tang *et al.* suggested that an increase in tissue PCO₂ ("stagnant hypercapnia") was a marker of inadequate tissue perfusion (13,14). Indeed, the difference between regional tissue PCO₂ and PaCO₂

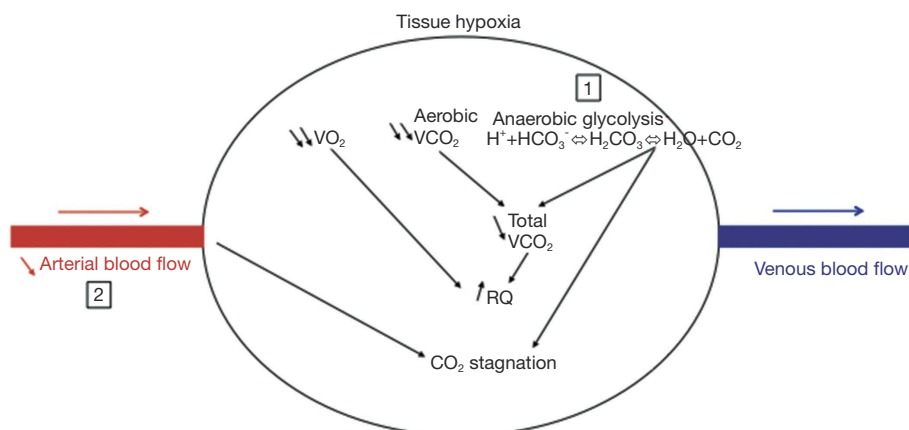


Figure 1 Mechanisms of the CO₂ stagnation in the tissues. [1] During tissue hypoxia, aerobic CO₂ production (VCO₂) falls as a result of a decrease in oxygen consumption (VO₂). However, anaerobic glycolysis increases, leading to the excessive production of lactic acid and thus the generation of H⁺ ions. The latter are buffered by bicarbonates, and so anaerobic VCO₂ increases in the cell. This results in a smaller reduction in total VCO₂ than in VO₂ and thus an increase in the respiratory quotient (RQ) (VCO₂/VO₂ ratio). [2] Tissue stagnation of CO₂ can occur only when blood flow is abnormally low.

(the tissue-arterial PCO₂ gap) is an earlier, more accurate marker of regional tissue hypoperfusion than whole-body parameters are (15,16). This concept has been validated in many animal models and clinical studies (13,17-20). From a physiological point of view, an increase in tissue PCO₂ results from two mechanisms that must both be present to produce “stagnant hypercapnia”. Firstly, an increase in tissue CO₂ which can result of rises in aerobic metabolism with greater CO₂ generation by the cells or results of tissue hypoxia with an increase in anaerobic glycolysis and excessive production of lactic acid (17). Secondly, the maintenance of blood flow easily removes CO₂ into the venous circulation via the “washout phenomenon” (21). Thus, stagnant hypercapnia can occur only when blood flow is abnormally low. Thus, PCO₂ gap increases as cardiac output falls in case of tissue hypoxia or without tissue hypoxia (22,23) (*Figure 1*).

These findings have been confirmed by some clinical studies (18,24,25)—most notably by Vallet *et al.*'s study of limb-PCO₂ gap (26). These researchers demonstrated that the PCO₂ gap increased when the DO₂ fell after a reduction in blood flow (ischemic hypoxia) but not when DO₂ fell with maintenance of blood flow (hypoxic hypoxia). These results have been confirmed in animal studies of the tissue-arterial PCO₂ gap (19,20); the latter increased during ischemic hypoxia but not during non-ischemic hypoxia.

Hence, these findings suggest that the tissue-arterial PCO₂ gap is a marker of tissue hypoperfusion in general,

and not just in cases of hypoxia. The normal reference range for the tissue PCO₂ gap is 8 to 10 mmHg (20,27).

The objectives of the present review were to describe the sites at which regional PCO₂ and tissue-arterial PCO₂ gap have been measured (gastric, sublingual, transcutaneous and bladder sites), assess this parameter's prognostic value, and evaluate its utility in goal-directed therapy.

Gastric intramucosal PCO₂ (PgCO₂)

The tonometric measurement of regional CO₂ pressures is based on equilibration of a gas's partial pressure between two compartments separated by a semi-permeable membrane. Using air or saline as an equilibration medium enables the gas analyzer to automatically measure the PCO₂ at a balloon located at the end of a gastric tube (*Figure 2*). The PCO₂ in the collected air is measured using infrared spectrometry. The stomach is easy to access, and is known to be highly sensitive to tissue hypoperfusion (28). Furthermore, PgCO₂ measurements have been used to detect early splanchnic ischemia (29).

In the event of tissue hypoxia and low VO₂, CO₂ production by the gastric mucosa increases. Thus, it has been suggested that PgCO₂ is a marker of tissue hypoxia (30) and can predict morbidity and mortality in critically ill patients (31). However, as mentioned in the introduction, the PgCO₂ - PaCO₂ gradient (PgCO₂ gap) might be more valuable because it reflects the adequacy

of gastric mucosal blood flow. In critically ill patients, the PgCO₂ gap values measured on admission to the ICU and 24 h later constituted an independent prognostic factor for 28-day mortality, with a cut-off of >20 mmHg (16). In a perioperative setting, this index was predictive of postoperative complications (27,32).

When used as a prognostic tool in critically ill patients, the PgCO₂ gap decreases upon fluid challenge. The change is related to the baseline PgCO₂: PCO₂ gap responders were defined by a decrease of more than 3 mmHg. Even more interestingly, whole-body indexes of oxygenation (SvO₂, VO₂ and PCO₂ gap) remained unchanged after fluid challenge, when the PgCO₂ gap decreased (33).

The main limitations of this method are the need for concomitant H₂-blocker use and the discontinuation of enteral feeding (34). Moreover, this type of device has not been developed commercially, thus limiting its availability.

Esophageal tonometry has been proposed as a convenient alternative to gastric tonometry in animal models of shock (35,36). Good inter-variable correlations were found

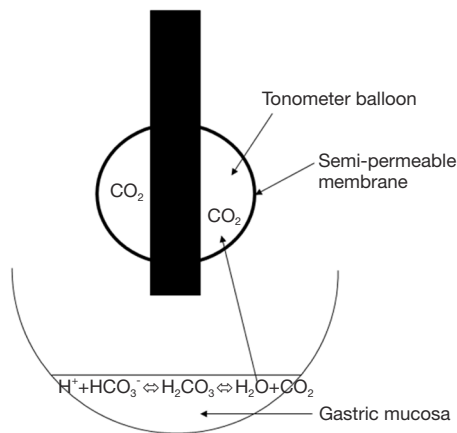


Figure 2 Gastric intramucosal PCO₂.

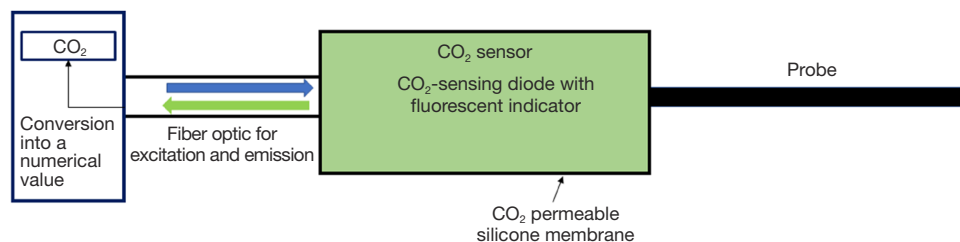


Figure 3 Sublingual PCO₂ measurement with the CapnoProbe[®]. The optode contains a CO₂-sensing fluorescent dye that is excited by light conducted through an optical fiber. The emitted fluorescence is then transmitted back to the instrument.

at this measurement site. However, this site is more difficult to access, which explains its scarce use in clinical practice.

Sublingual PCO₂ (PslCO₂)

The most intensively developed and well-studied sublingual CO₂ sensor is the CapnoProbe[®] CO₂-sensing optode (Nellcor, Pleasanton, CA, USA) (31,37-40). The optode contains a CO₂-sensing fluorescent dye that is excited by light conducted through an optical fiber. The emitted fluorescence is then transmitted back to the instrument (Figure 3) (31).

Interest in the sublingual region has been stimulated by orthogonal polarization spectral imaging studies that have evidenced a decrease in sublingual capillary density in the event of septic shock (41,42). A study performed in the 1980s found that PslCO₂ was elevated in a model of hemorrhagic shock (43). In animal studies of hemorrhagic and septic shock, sublingual CO₂ measurements are well correlated with PgCO₂ and whole-body markers of tissue hypoperfusion (13,43,44). The main advantages of this technique relate to its noninvasive nature, the absence of a requirement for withdrawing enteral feeding, and the correlation with the splanchnic region.

The basal value of PslCO₂ was found to be predictive of mortality in acute circulatory failure and was associated with arterial lactate levels. When PslCO₂ exceeded a threshold of 70 mmHg, its positive predictive value was excellent. Conversely, PslCO₂ fell more quickly than arterial lactate during resuscitation (45).

However, the most interesting marker appears to be the PslCO₂ - PaCO₂ gradient (the PslCO₂ gap). It is reportedly a better prognostic factor than whole-body markers (SvO₂, cardiac index, DO₂, and arterial lactate), and the best cut-off value was 25 mmHg (15). The PslCO₂ gap may serve as an index of tissue dysoxia and the severity of tissue

hypoperfusion in critically ill patients (38,39).

With regard to the PslCO₂ gap's potential as a treatment target (endpoint), it has been shown that the reperfusion of the damaged sublingual microcirculation (assessing using orthogonal polarization spectral imaging) was associated with the normalization of the PslCO₂ gap during the resuscitation of patients with septic shock (37). However, the PslCO₂ gap's potential value as an endpoint during resuscitation has not yet been evaluated in critically ill patients. Although, this technique has been tested at the bedside, the CapnoProbe[®] is no longer commercially available.

Transcutaneous PCO₂ (PcCO₂)

Transcutaneous measurement of tissue CO₂ is a simple, noninvasive technique. Interest in this method has been stimulated by studies of capnometry at the earlobe (46). The system includes a Severinghaus heated PCO₂ electrode and a pulse oximetry sensor clipped to the earlobe (TOSCA[®] 500 monitor, Linde Medical Sensors, Basel, Switzerland). In a study of patients in the ICU, the transcutaneous PCO₂ (PcCO₂) was well correlated with PaCO₂ (47-49). Other devices based on the same technology (SenTec AG, Basel, Switzerland) have yielded the same accuracy (50). However, a recent study found that measurement repeatability was poor (51).

Another study focused on the gradient between PcCO₂ and PaCO₂ (the PcCO₂ gap) (52). The baseline PcCO₂ gap levels were significantly higher in patients with septic shock, and the decrease after resuscitation was significantly greater in survivors than in non-survivors. Interestingly, survivors and non-survivors did not differ with regard to the change over time in whole-body parameters (cardiac output and ScVO₂). A PcCO₂ gap above 16 mmHg on day one was associated with a poor outcome. Interestingly, the variations in the PcCO₂ gap during fluid challenge were inversely correlated with changes in microcirculatory skin blood flow.

Even though a large number of studies have investigated transcutaneous PCO₂ in the field of neonatology, a Cochrane Collaboration review concluded that there was no evidence to recommend the use of transcutaneous CO₂ monitoring in neonates (53).

In critically ill patients, the PcCO₂ gap might be of value as an additional resuscitation endpoint when other parameters (e.g., arterial lactate and ScVO₂) are in the normal range despite persistent tissue hypoperfusion (54). However, well-designed, adequately powered, randomized, controlled

studies of the efficacy and safety of transcutaneous CO₂ monitoring are now required.

Bladder PCO₂ (PbCO₂)

The results of several animal studies have suggested that monitoring the intramucosal PCO₂ in the bladder (PbCO₂) may be a minimally invasive technique for monitoring perfusion (55-57). This technique measures PbCO₂ via the gas analysis of saline samples collected from the balloon of a Foley catheter inserted into the bladder. The PbCO₂ value is well correlated with DO₂ and PgCO₂ (55,56). However, these results were not confirmed by another group of researchers (57). Clinical studies of the accuracy of this device are required.

Conclusions

Conventional whole-body hemodynamic markers cannot always predict tissue hypoperfusion. By analogy with measurement of the whole-body PCO₂ gap, the tissue PCO₂ gap has been described as a marker of blood flow adequacy and can be used to detect tissue hypoperfusion. Monitoring PgCO₂ gap has given good results, although several technical limitations and failure to develop this tool commercially has prevented the wider use of this technique. Further studies are needed to assess the efficacy and safety of PslCO₂ gap and PcCO₂ measurements. Although measurement in the bladder are promising, PbCO₂ must be now studied in patients. Lastly, the blood flow distribution across the various organs cannot yet be assessed.

Acknowledgments

None.

Footnote

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987;13:223-9.
- Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, et al. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-

- blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:33-41.
3. Bartha E, Arfwedson C, Imnell A. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anaesth* 2013;110:545-53.
 4. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004082.
 5. Fischer MO, Bonnet V, Lorne E, et al. Assessment of macro- and micro-oxygenation parameters during fractional fluid infusion: A pilot study. *J Crit Care* 2017;40:91-8.
 6. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
 7. Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, et al. Mixed Venous Oxygen Saturation in Critically Ill Septic Shock Patients: The Role of Defined Events. *Chest* 1993;103:900-6.
 8. Futier E, Robin E, Jabaudon M, et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 2010;14:R193.
 9. Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002;28:272-7.
 10. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care* 2016;6:10.
 11. He HW, Liu DW, Long Y, et al. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care* 2016;31:76-81.
 12. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2015;41:796-805.
 13. Nakagawa Y, Weil MH, Tang W, et al. Sublingual Capnometry for Diagnosis and Quantitation of Circulatory Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1838-43.
 14. Tang W, Weil MH, Sun S, et al. Gastric intramural PCO₂ as monitor of perfusion failure during hemorrhagic and anaphylactic shock. *J Appl Physiol* 1994;76:572-7.
 15. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:818-22.
 16. Levy B, Gawalkiewicz P, Vallet B, et al. Gastric capnometry with air-automated tonometry predicts outcome in critically ill patients: *Crit Care Med* 2003;31:474-80.
 17. Randall HM, Cohen J. Anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol* 1966;211:493-505.
 18. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, et al. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 1994;22:121-5.
 19. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, et al. Intramucosal-Arterial Pco₂ Gradient Does Not Reflect Intestinal Dysoxia in Anemic Hypoxia: *J Trauma* 2004;57:1211-7.
 20. Dubin A, Murias G, Estenssoro E, et al. Intramucosal-arterial PCO₂ gap fails to reflect intestinal dysoxia in hypoxic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:514-20.
 21. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in Acid-Base State between Venous and Arterial Blood during Cardiopulmonary Resuscitation. *N Engl J Med* 1986;315:153-6.
 22. Zhang H, Vincent JL. Arteriovenous Differences in PCO₂ and pH are Good Indicators of Critical Hypoperfusion. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:867-71.
 23. Groeneveld AB, Vermeij CG, Thijs LG. Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig. *Anesth Analg* 1991;73:576-82.
 24. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, et al. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990;18:585-9.
 25. Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al. Venous-arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *Chest* 1992;101:509-15.
 26. Vallet B, Téoul JL, Cain S, et al. Venous-arterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 2000;89:1317-21.
 27. Bennett-Guerrero E, Panah MH, Bodian CA, et al. Automated Detection of Gastric Luminal Partial Pressure of Carbon Dioxide during Cardiovascular Surgery Using the Tonocap. *Anesthesiology* 2000;92:38.
 28. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, et al. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987;63:1487-92.
 29. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, et al. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med* 1997;23:276-81.
 30. Dubin A, Estenssoro E, Murias G, et al. Effects of

- hemorrhage on gastrointestinal oxygenation. *Intensive Care Med* 2001;27:1931-6.
31. Marik PE. Regional carbon dioxide monitoring to assess the adequacy of tissue perfusion. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:245.
 32. Lebuffe G, Decoene C, Pol A, et al. Regional Capnometry with Air-Automated Tonometry Detects Circulatory Failure Earlier Than Conventional Hemodynamics After Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 1999;89:1084-90.
 33. Silva E, De Backer D, Creteur J, et al. Effects of fluid challenge on gastric mucosal PCO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2004;30:423-9.
 34. Creteur J. Gastric and sublingual capnometry. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:272.
 35. Sato Y, Weil MH, Tang W, et al. Esophageal PCO₂ as a monitor of perfusion failure during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1997;82:558-62.
 36. Totapally BR, Fakioglu H, Torbati D, et al. Esophageal capnometry during hemorrhagic shock and after resuscitation in rats. *Crit Care* 2003;7:79-84.
 37. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, et al. Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients. *Intensive Care Med* 2006;32:516-23.
 38. Marik PE. Sublingual Capnography: A Clinical Validation Study. *Chest* 2001;120:923-7.
 39. Rackow EC, O'Neil P, Astiz ME, et al. Sublingual Capnometry and Indexes of Tissue Perfusion in Patients With Circulatory Failure. *Chest* 2001;120:1633-8.
 40. Maciel AT, Creteur J, Vincent JL. Tissue capnometry: does the answer lie under the tongue? *Intensive Care Med* 2004;30:2157-65.
 41. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825-31.
 42. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104.
 43. Jin X, Weil MH, Sun S, et al. Decreases in organ blood flows associated with increases in sublingual PCO₂ during hemorrhagic shock. *J Appl Physiol* 1998;85:2360-4.
 44. Povoas HP, Weil MH, Tang W, et al. Comparisons Between Sublingual and Gastric Tonometry During Hemorrhagic Shock. *Chest* 2000;118:1127-32.
 45. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al. Sublingual capnometry: A new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999;27:1225-9.
 46. Eberhard P. The Design, Use, and Results of Transcutaneous Carbon Dioxide Analysis: Current and Future Directions. *Anesth Analg* 2007;105:S48-52.
 47. Bendjelid K, Schütz N, Stotz M, et al. Transcutaneous Pco₂ monitoring in critically ill adults: Clinical evaluation of a new sensor. *Crit Care Med* 2005;33:2203-6.
 48. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. Evaluation of a transcutaneous carbon dioxide monitor in severe obesity. *Intensive Care Med* 2008;34:1340-4.
 49. Gancel PE, Roupie E, Guittet L, et al. Accuracy of a transcutaneous carbon dioxide pressure monitoring device in emergency room patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2011;37:348-51.
 50. Lermuzeaux M, Meric H, Sauneuf B, et al. Superiority of transcutaneous CO₂ over end-tidal CO₂ measurement for monitoring respiratory failure in nonintubated patients: A pilot study. *J Crit Care* 2016;31:150-6.
 51. Lambert LL, Baldwin MB, Gonzalez CV, et al. Accuracy of Transcutaneous CO₂ Values Compared With Arterial and Capillary Blood Gases. *Respir Care* 2018;63:907-12.
 52. Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, et al. Cutaneous ear lobe Pco₂ at 37°C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest* 2010;138:1062-70.
 53. Bruschetti M, Romantsik O, Zappettini S, et al. Transcutaneous carbon dioxide monitoring for the prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011494.
 54. Mallat J, Vallet B. Mucosal and cutaneous capnometry for the assessment of tissue hypoperfusion. *Minerva Anestesiol* 2018;84:68-80.
 55. Dubin A, Pozo MO, Edul VSK, et al. Urinary bladder partial carbon dioxide tension during hemorrhagic shock and reperfusion: an observational study. *Crit Care* 2005;9:R556-61.
 56. Morgaz J, Espigares-Rodríguez L, Muñoz-Rascón P, et al. Evaluation of gastric and bladder tonometry as indicators of tissue perfusion in induced hypotension in dogs: Gastric and vesical tonometry in dogs. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2017;27:532-8.
 57. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Aragón-González C, et al. Bladder Mucosal CO₂ Compared with Gastric Mucosal CO₂ as a Marker for Low Perfusion States in Septic Shock. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:360378.

Cite this article as: Bar S, Fischer MO. Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. *J Thorac Dis* 2019;11(Suppl 11):S1568-S1573. doi: 10.21037/jtd.2019.01.80

ORIGINAL ARTICLE

Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery

A prospective cohort study

Stéphane Bar, Charles Grenez, Maxime Nguyen, Bruno de Broca, Eugénie Bernard, Osama Abou-Arab, Belaid Bouhemad, Emmanuel Lorne and Pierre-Grégoire Guinot

BACKGROUND The respiratory exchange ratio (RER), defined as the ratio of CO₂ production (VCO₂) to O₂ consumption (VO₂), is reported to be a noninvasive marker of anaerobic metabolism. The intubated, ventilated patient's inspired and expired fractions of O₂ and CO₂ (FiO₂, FeO₂, FiCO₂ and FeCO₂) are monitored in the operating room and can be used to calculate RER.

OBJECTIVE To investigating the ability of the RER to predict postoperative complications.

DESIGN An observational, prospective study.

SETTING Two French university hospitals between March 2017 and September 2018.

PATIENTS A total of 110 patients undergoing noncardiac high-risk surgery.

MAIN OUTCOME MEASURES The RER was calculated as $(\text{FeCO}_2 - \text{FiCO}_2)/(\text{FiO}_2 - \text{FeO}_2)$ at five time points during the operation. The primary endpoint was at the end of the surgery. The secondary endpoints were systemic oxygenation indices (pCO₂ gap, pCO₂ gap/arteriovenous difference in O₂ ratio, central venous oxygen saturation) and the arterial lactate level at the end of the surgery. Complications

were classified according to the European Peri-operative Clinical Outcome definitions.

RESULTS Postoperative complications occurred in 35 patients (34%). The median [interquartile range] RER at the end of surgery was significantly greater in the subgroup with complications, 1.06 [0.84 to 1.35] than in the subgroup without complications, 0.81 [0.75 to 0.91], and correlated significantly with the arterial lactate ($r = 0.31$, $P < 0.001$) and VO₂ ($r = -0.23$, $P = 0.001$). Analysis of the area under the receiver operating characteristic curve for the predictive value of RER for postoperative complications revealed a value of 0.77 [95% confidence interval (CI) 0.69 to 0.88, $P = 0.001$]. The best cut-off for the RER was 0.94, with a sensitivity of 71% (95% CI 54 to 85) and a specificity of 79% (95% CI 68 to 88).

CONCLUSION As a putative noninvasive marker of tissue hypoperfusion and anaerobic metabolism, the RER can be used to predict complications following high-risk surgery.

TRIAL REGISTRATION ClinicalTrials.gov identifier: NCT03471962.

Published online 4 November 2019

Introduction

Postoperative complications result from a complex process including a mismatch between oxygen delivery (DO₂) and oxygen consumption (VO₂) that can be triggered by a variety of events, such as comorbidities, anaesthesia, surgical trauma, local or systemic inflammation, anaemia and hypovolaemia. When DO₂ fails to meet

VO₂ demand, VO₂ falls because tissue extraction exceeds a critical threshold and cannot compensate for the reduction in DO₂.^{1,2} Early goal-directed therapy (EGDT) is designed to maximise cardiac output (CO) to increase DO₂ and so avoid complications.^{3,4} However, recent studies have not confirmed the decrease in morbidity

From the Anaesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Amiens (SB, CG, BdB, OA-A, EL) and Anaesthesiology and Critical Care Department, Dijon University Hospital, Dijon, France (MN, EB, BB, P-GG)

Correspondence to Stéphane Bar, Anaesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Rond-Point Fernand Leger, F-80054 Amiens, France
Tel: +33 621841562; e-mail: stephane.bar.sb@gmail.com

and mortality expected with EGDT.^{5–7} One potential explanation may be the persistence of tissue hypoperfusion, despite improvement in CO.⁸

In routine practice, it is difficult to determine which haemodynamic and oxygenation variables are clinically relevant titration endpoints for haemodynamic intervention. Hence, an improvement in haemodynamic management might only be achieved by ‘detecting’ the responsiveness of VO₂ to an increase in DO₂, for example in patients with anaerobic metabolism.⁸ Several indirect measures of tissue perfusion, such as central venous oxygen saturation (ScVO₂),⁹ the veno-arterial pCO₂ gradient (pCO₂ gap),¹⁰ the arterial lactate level and the ratio between the veno-arterial CO₂ gradient and the arterio-venous difference in O₂ (the pCO₂ gap/DavO₂ ratio)^{11–13} have been extensively studied and have been shown to be associated with postoperative morbidity and mortality.^{1–14} While most of these indices have been assessed in patients in the ICU, studies performed in the operating room have reported conflicting results.^{15–17}

Anaerobic metabolism can be detected by measuring the respiratory exchange ratio (RER), which is equivalent to the ratio between CO₂ production (VCO₂) and VO₂.^{18,19} The RER and other indices derived from measurements of exhaled CO₂ levels are able to detect anaerobic metabolism during shock and fluid resuscitation, and predict hyperlactataemia.^{17–21} Moreover, the RER is able to track changes in tissue perfusion during the treatment of shock.^{20,22}

In the operating room, it is routine practice to monitor the inspired and expired fractions of O₂ and CO₂ in an intubated, ventilated patient.²³ Therefore, real-time monitoring with an indirect assessment of VCO₂ and VO₂ (and thus the RER) is readily available to the anaesthesiologist. However, the ability of the RER provided by the anaesthesia ventilator to assess tissue perfusion in the operating room and to predict postoperative complications has not been previously investigated.

The primary objective of the current study was to investigate the ability of the RER, measured at the end of surgery to predict postoperative complications in patients undergoing high-risk noncardiac surgery. The secondary objectives were to assess ScVO₂, gapCO₂, the arterial lactate level and the gapCO₂/DavO₂ ratio as predictors of postoperative complications.

Methods

Ethical approval

Ethical approval for this study was provided by the Comité de Protection des Personnes Est II, Besançon, France on 21 March 2017 (No. 2017-A00313-50) and was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03471962). The present report was drafted in line with the STROBE statement. All patients gave their informed consent prior to inclusion in the study.

Study cohort

Between March 2017 and September 2018, we performed a prospective observational study in the departments of anaesthesiology at Amiens University Hospital (Amiens, France) and Dijon University Hospital (Dijon, France). Adults admitted for high-risk noncardiac surgery (abdominal, orthopaedic or vascular surgery) in whom, in accordance with care protocols, haemodynamic optimisation was advised, and in whom monitoring with a central venous catheter and an arterial catheter with controlled-mode ventilation was planned, were recruited. High-risk surgery was defined as surgery with an expected mortality rate of more than 5% with regard to the patient’s comorbidities and/or the type of surgery.^{4,24} We did not enrol patients scheduled for cardiac, thoracic and laparoscopic surgery, patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS defined by PaO₂/FiO₂ ratio below 300), or on oxygen therapy, those who refused to participate, were pregnant, or under guardianship. Patients who experienced a serious adverse event (death, cardiac arrest, anaphylactic shock) during the surgical procedure, that prevented study continuation, and those with incomplete data were also excluded from the analysis.

Operating procedures

The local procedures for anaesthesia and fluid optimisation were standardised for all high-risk operations.²⁵ Anaesthesia was induced with propofol and sufentanil or remifentanil, and then maintained using target-controlled infusions of propofol and the opioid used for tracheal intubation. Hypnotics and opioids were titrated using the bispectral index (Covidien, Boulder, Colorado, USA), with a target value of between 40 and 60. Neuromuscular blockade was achieved with rocuronium (0.6 mg kg⁻¹) or cisatracurium (0.15 mg kg⁻¹). All patients were intubated, and then ventilated in volume-controlled mode. The tidal volume was adjusted to the ideal body weight (target: 6 to 8 ml kg⁻¹), and the ventilatory rate was adjusted to achieve and maintain end-tidal CO₂ at 35 to 37 mmHg. A positive end-expiratory pressure of 4 to 10 cmH₂O was applied. All patients received crystalloid infusions, and none received dextrose infusions. All had a radial arterial catheter and a right internal jugular venous catheter placed for monitoring and blood withdrawal. CO was monitored using oesophageal Doppler ultrasound (cardioQ ODM+; Deltex Medical, Chichester, UK) or calibrated pulse contour analysis with transpulmonary thermodilution (PICCO; Maquet SAS, Orléans, France). Diuresis was monitored using a bladder catheter equipped with a thermal probe.

Measurement of the respiratory exchange ratio

The RER is the ratio between VCO₂ and VO₂. Given that a standard anaesthetic gas analyser does not measure VO₂ and VCO₂, the RER was assessed using the nonvolumetric method validated by Hoffman *et al.*²⁶ and

Waldau *et al.*²⁷ as follows: $RER = (FeCO_2 - FiCO_2) / (FiO_2 - FeO_2)$, where FiO_2 , FeO_2 , $FiCO_2$, $FeCO_2$ are respectively the inspired and expired fractions of O_2 and CO_2 , as displayed by the anaesthesia ventilator (Dräger Perseus A500 or Primus; Dräger Medical, Lübeck, Germany) and expressed as a percentage. We calculated the coefficient of variation, the precision and the least significant change (LSC) for the RER. The RER's coefficient of variation and LSC were determined in all included patients at baseline during stable respiratory and haemodynamic conditions, as follows: coefficient of variation = $SD/mean$, and $LSC = coefficient\ of\ variation \times \sqrt{2}$. The mean coefficient of variation was 6.7% [95% confidence interval (CI) 6.6 to 6.8], and the mean LSC was 9.5% (95% CI 9.4 to 9.6).

Study protocol

We collected data at the following time points: $T1$, following haemodynamic optimisation after the induction of anaesthesia, then hourly ($T2$, $T3$, $T4$) when applicable between $T1$ and the end of surgery, and at the end of surgery ($T5$, as defined by skin closure). The following were recorded at baseline: age, sex, BMI, personal medical and surgical history, American Society of Anesthesiology physical status and the Lee score. At each time point $T1$ to $T5$, the following clinical and biological variables were recorded: the bispectral index, body temperature, mean arterial pressure, heart rate, cardiac index (CI), FiO_2 , FeO_2 , $FiCO_2$, $FeCO_2$, gas flow, inspired/expired tidal volume, respiratory rate, minute ventilation and positive end-expiratory pressure, pCO_2 gap, the arterial lactate level, $ScVO_2$, pCO_2 gap/ $DavO_2$ ratio, the cumulative amount of fluid infused ($ml\ kg^{-1}\ h^{-1}$), the total dose of norepinephrine administered (measured in $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$) and the cumulative diuresis (ml). The length of hospital stay was also recorded.

The primary endpoint was the RER measured at the end of surgery. The secondary end points were the pCO_2 gap, the arterial lactate level, the $ScVO_2$ and the pCO_2 gap/ $DavO_2$ ratio measured at the end of surgery. The outcomes (complications) were prospectively recorded and then classified (according to the European Peri-operative Clinical Outcome definitions)²⁸ by a physician who was blinded to the operating values. Complications were classified as neurological, cardiac, respiratory, digestive, renal, infectious, postoperative haemorrhage and death.

Statistical analysis

In the absence of data on this topic, we first performed a pilot study on 20 patients (data not shown). The median RER was 1.20 (0.95 to 1.57) in patients with complications and 0.86 (0.70 to 1.10) in patients without complications ($P < 0.05$). The RER had an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.75 (95% CI 0.55 to 0.98; $P = 0.045$) for the prediction of complications. Assuming that the putative incidence of postoperative complications would be at least 30%,²⁹ and that the RER

could predict complications with an area under the ROC curve of at least of 0.7, the calculated sample size (with a bilateral alpha risk of 0.05 and beta risk of 0.1) was 96. To take drop outs into account, we needed to include a total of 110 patients. The normality of distribution was checked with an Agostino–Pearson test. Data were expressed as the mean \pm SD, the median [interquartile range (IQR)] or the number (proportion), as appropriate. Student's t test, the Mann–Whitney test or the χ^2 test or Fischer's test were used to compare qualitative and quantitative variables, as appropriate. Changes over time in continuous variables were compared for patients with vs. without complications by using a generalised linear model for repeated measurements, followed by a Tukey–Kramer analysis for multiple comparisons. Linear correlations were tested by using Pearson's or Spearman's rank method. The respective predictive values of RER, $ScVO_2$, pCO_2 gap, the pCO_2 gap/ $DavO_2$ ratio and the arterial lactate level at $T5$ for the occurrence of at least one complication were evaluated in terms of the area under the ROC curve (95% CI). The best cut-off was defined as the cut-point that maximised Youden's index with the highest summed sensitivity and specificity. The DeLong test was used to compare area under the ROC curve. A multivariate logistic regression was used to detect associations between complications and variables, and interactions between the centre and each variable. The results of logistic regression were reported as adjusted odds ratio (OR) (95% CI). The threshold for statistical significance was set to P less than 0.05. R software (version 3.5.1; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and Medcalc software (version 19.0.1; Medcalc Software bvba, Ostend, Belgium) were used for all statistical analyses.

Results

Patients

Of the 1198 eligible patients, 1088 did not meet the enrolment criteria (713 with thoracic or laparoscopic procedures, 143 without radial arterial and/or central venous catheter, 126 on oxygen therapy, 98 with ARDS and eight refused to participate). Ultimately, 110 patients were included but seven were then excluded (five for incomplete data and two for withdrawal of consent) (Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/EJA/A225>). Table 1 summarises the general data and the characteristics of 35 (34%) who presented with at least one postoperative complication, of whom eight died. The postoperative complications are described in Table 2. Acute kidney injury defined by the Kidney Disease Improving Global Outcomes consensus criteria was the most common complication (8%).

Change over time in the respiratory exchange ratio for patients with and without postoperative complications and ability to predict complications

We observed significant intergroup differences and changes over time in the RER ($P < 0.05$) (Table 3,

Table 1 Patient characteristics

	With complications <i>n</i> = 35	Without complications <i>n</i> = 68
Age (years)	65 ± 11	66 ± 13
Male sex, <i>n</i> (%)	24 (69%)	41 (61%)
BMI (kg m ⁻²)	28 ± 9	27 ± 6
History of medical disease, <i>n</i> (%)		
High blood pressure	20 (57%)	30 (44%)
Coronary heart disease	5 (14%)	3 (4%)
Smoking	7 (21%)	14 (21%)
Peripheral arterial disease	4 (12%)	6 (18%)
Stroke	3 (9%)	7 (10%)
Diabetes	11 (32%)	10 (15%)
Dyslipidaemia	12 (34%)	18 (26%)
Lee score	1 [1 to 2]	0 [0 to 1]
ASA PS (%)		
1	2 (5%)	1 (1%)
2	11 (32%)	31 (46%)
3	19 (54%)	34 (50%)
4	3 (9%)	2 (3%)
Surgery, <i>n</i> (%)		
Abdominal surgery	26 (74%)	52 (76%)
Vascular surgery	6 (17%)	11 (16%)
Orthopaedic surgery	3 (9%)	5 (8%)
Emergency cases, <i>n</i> (%)	13 (38%)	7 (10%)*
Length of hospital stay (days)	13 [8 to 21]	8 [6 to 13]*
Death, <i>n</i> (%)	8 (24%)	0 (0%)*

Values are quoted as the mean ± SD, median [interquartile range] or number (proportion). Abdominal surgery: duodenopancreatectomy, hepatectomy, colectomy, gastrectomy, oesophagectomy, intraperitoneal hyperthermic chemotherapy, cystectomy, nephrectomy or ovariectomy. Vascular surgery: abdominal aortic aneurysm, femoral bypass. Orthopaedic surgery: femur upper extremity fracture. ASA PS, American Society of Anesthesiology physical status. * *P* less than 0.05 for intergroup comparison.

Table 2 Postoperative complications

Type of complication	
Neurological failure, <i>n</i> (%)	
Stroke (%)	1 (1)
Cardiovascular failure, <i>n</i> (%)	
Myocardial infarction	1 (1)
Arrhythmia (atrial fibrillation)	1 (1)
Respiratory failure, <i>n</i> (%)	
Acute respiratory distress syndrome	3 (3)
Atelectasis	3 (3)
Acute kidney injury, <i>n</i> (%)	10 (8)
KDIGO stage 1	5 (5)
KDIGO stage 2	2 (2)
KDIGO stage 3	3 (3)
Digestive, <i>n</i> (%)	
Mesenteric ischaemia	1 (1)
Paralytic ileus	1 (1)
Infection, <i>n</i> (%)	
Surgical site anastomotic breakdown	6 (6)
Mediastinitis	1 (1)
Pulmonary	3 (3)
Urinary tract	1 (1)
Septic shock	5 (5)
Postoperative haemorrhage, haemorrhagic shock, <i>n</i> (%)	3 (3)
Death, <i>n</i> (%)	8 (8)

Values are quoted as the number (proportion). Acute kidney injury was defined by the KDIGO consensus criteria: Stage 1, serum creatinine 1.5 to 1.9 times baseline and urine output less than 0.5 ml kg⁻¹ h⁻¹ for 6 to 12 h; Stage 2, serum creatinine 2.0 to 2.9 times baseline and urine output less than 0.5 ml kg⁻¹ h⁻¹ for more than 12 h; Stage 3, serum creatinine 3.0 times baseline or initiation of renal replacement therapy and urine output less than 0.3 ml kg⁻¹ h⁻¹ for more than 24 h or anuria for more than 12 h. KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Table 3 Changes over time in the haemodynamic and tissue perfusion indices in patients with and without postoperative complications

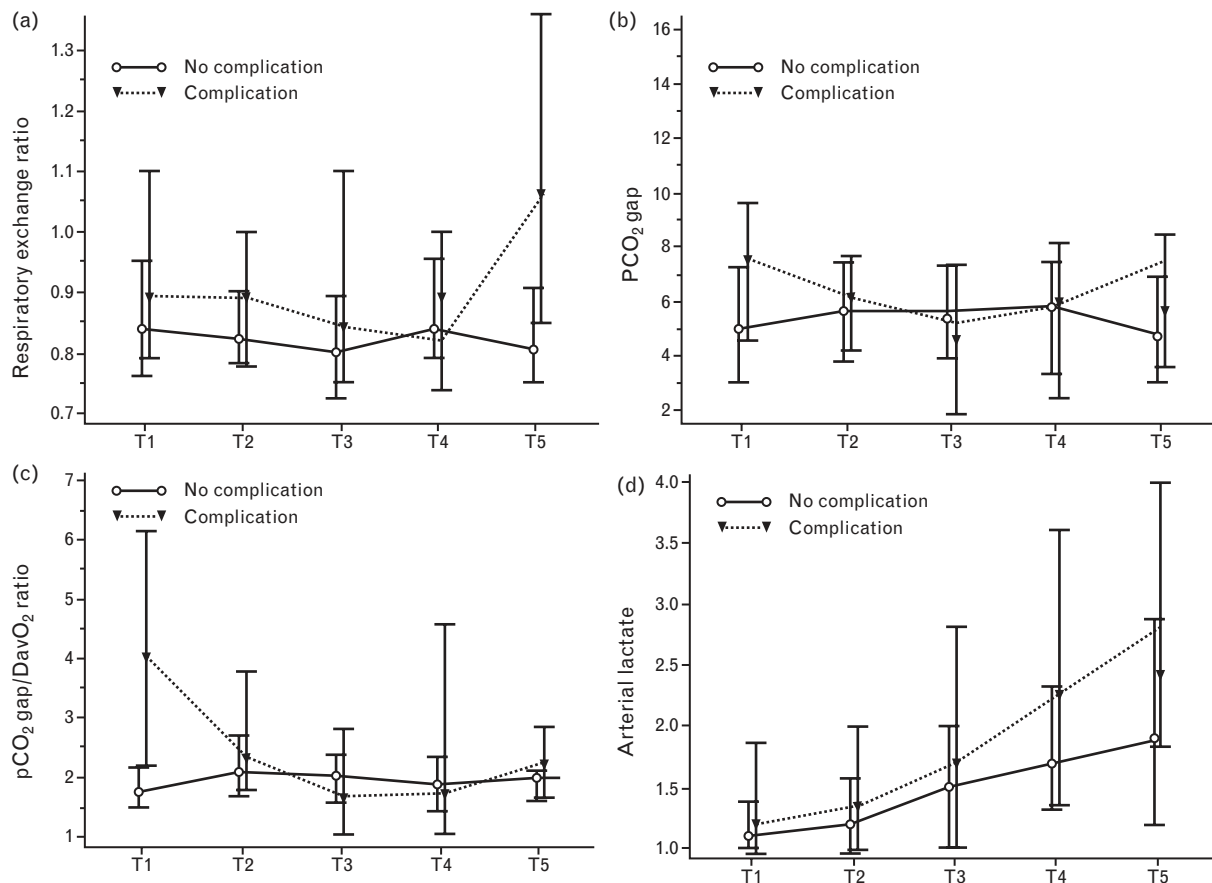
		With complications <i>n</i> = 35	Without complications <i>n</i> = 68
Mean arterial pressure (mmHg)	T1	77 ± 20	76 ± 15
	T2	77 ± 14	78 ± 11
	T3	77 ± 12	75 ± 10
	T4	75 ± 13	75 ± 10
	T5	76 ± 11	78 ± 11
Cardiac index (l min ⁻¹ m ⁻²)	T1	2.6 [2.2 to 3.2]	2.8 [2.3 to 3.4]
	T2	2.6 [2.3 to 3.5]	2.7 [2.2 to 3.3]
	T3	2.4 [2.0 to 3.0]	2.7 [2.2 to 3.4]
	T4	2.5 [2.1 to 2.8]	2.9 [2.6 to 3.8]
	T5	2.6 [1.9 to 3.1]	3.0 [2.4 to 3.9]
RER	T1	0.89 [0.79 to 1.10]	0.83 [0.76 to 0.95]
	T2	0.89 [0.76 to 1.00]	0.82 [0.77 to 0.91]
	T3	0.85 [0.76 to 1.10]	0.79 [0.72 to 0.89]
	T4	0.82 [0.73 to 1.00]	0.84 [0.77 to 0.95]
	T5	1.06 [0.84 to 1.35]*	0.81 [0.75 to 0.91]**
ScVO ₂ (%)	T1	82.9 ± 12.2	83.8 ± 7.8
	T2	83.4 ± 11.7	81.0 ± 13.7
	T3	80.4 ± 16.2	80.3 ± 14.0
	T4	84.5 ± 7.6	79.3 ± 10.2
	T5	83.4 ± 8.7	83.5 ± 8.7
DO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	T1	403 [319 to 487]	445 [340 to 534]
	T2	420 [328 to 523]	450 [349 to 549]
	T3	359 [288 to 513]	440 [361 to 632]
	T4	423 [295 to 642]	453 [333 to 579]
	T5	725 [521 to 978]*	909 [677 to 1169]**
VO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	T1	42 [16 to 100]	92 [58 to 114]
	T2	61 [31 to 92]	72 [52 to 105]
	T3	53 [40 to 127]	91 [48 to 111]
	T4	69 [23 to 85]	95 [66 to 127]
	T5	123 [72 to 227]*	140 [94 to 202]*

Values shown are mean ± SD, median [interquartile range] or number (proportion). DO₂, oxygen delivery; RER, respiratory exchange ratio; ScVO₂, central venous oxygen saturation; VO₂, oxygen consumption. * *P* less than 0.05 for an intragroup effect of time in a linear mixed effect model. ** *P* less than 0.05 for the intergroup comparison in a linear mixed-effects model.

Fig. 1). The median [IQR] RER at T5 was significantly greater in the subgroup of patients with complications at 1.06 [0.84 to 1.35] than 0.81 [0.75 to 0.91] in the subgroup without complications (*P* < 0.05; Table 3, Fig. 1). With an area under the ROC curve of 0.77 (95% CI 0.69 to 0.88), the RER at T5 was a significant predictor of complications (*P* = 0.001). The best cut-off was 0.94, with a sensitivity of 71% (95% CI 54 to 85), a specificity of 79% (95% CI 68 to 88), a positive predictive value of 64%, a negative predictive value of 84% and positive and negative likelihood ratios of 3.47 and 0.36, respectively (Figure 2).

Changes over time in the pCO₂ gap, the pCO₂ gap/DavO₂ ratio, ScVO₂ and the arterial lactate level for patients with and without postoperative complications and ability to predict complications

We observed significant intergroup differences for pCO₂ gap, pCO₂ gap/DavO₂ ratio, DO₂, VO₂ and the arterial lactate (*P* < 0.05). The pCO₂ gap/DavO₂ ratio, and the arterial lactate level were significantly greater in patients with complications (*P* < 0.05; Table 4, Fig. 1). There was

Fig. 1. Changes over time in the respiratory exchange ratio

(a), pCO₂ gap (b), pCO₂ gap/DavO₂ ratio (c) and the arterial lactate level (d) in patients without complications (white circles) and patients with complication (black triangles). Values are expressed as median [interquartile range]. DavO₂, arteriovenous difference in O₂; RER, respiratory exchange ratio.

no evidence of a difference in ScVO₂ values between patients who experienced a postoperative complication and those who did not.

With an area under the ROC curve of 0.67 (95% CI 0.58 to 0.77; $P=0.005$) and 0.62 (95% CI 0.53 to 0.72; $P=0.05$), respectively, the arterial lactate level and the pCO₂ gap at T5 predicted the occurrence of complications. With an area under the ROC curve of 0.49 (95% CI 0.37 to 0.62; $P=0.92$) and 0.60 (95% CI 0.49 to 0.72; $P=0.09$), respectively, ScVO₂ and the pCO₂ gap/DavO₂ ratio at T5 did not predict the occurrence of complications (Figure 2). When considering the averages of the worst values recorded during surgery, the pCO₂ gap, pCO₂ gap/DavO₂ ratio and the arterial lactate level predicted the occurrence of complications; the area under the ROC curve ranged from 0.6 to 0.8 (Supplemental Digital Content, <http://links.lww.com/EJA/A225>).

Association between systemic oxygenation and the respiratory exchange ratio

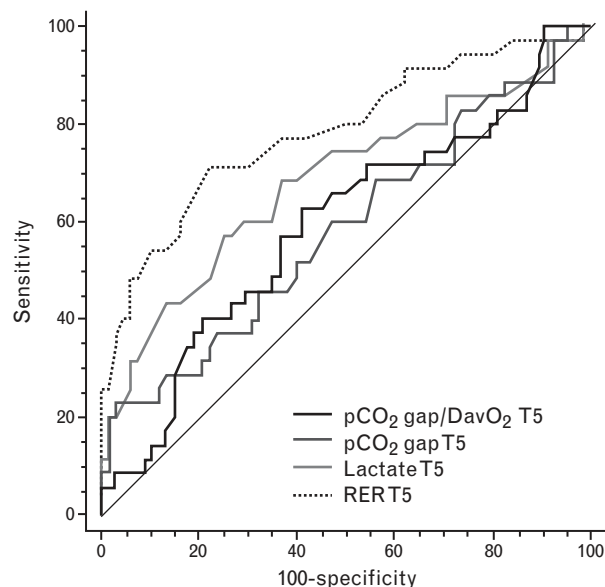
When considering the cohort as a whole, the RER correlated significantly with the arterial lactate level ($r=0.31$,

$P<0.001$), ScVO₂ ($r=0.28$, $P=0.005$) and VO₂ ($r=-0.23$, $P=0.001$). The RER was not associated with the pCO₂ gap ($r=0.09$, $P=0.928$), the pCO₂ gap/DavO₂ ratio ($r=0.127$, $P=0.203$) or DO₂ ($r=-0.12$, $P=0.222$).

The logistic regression demonstrated an association between pCO₂ gap (OR=1.15; 95% CI 1.02 to 1.34; $P=0.01$), the arterial lactate (OR=1.45; 95% CI 1.11 to 2.05; $P=0.001$), RER (OR=106.7; 95% CI 10.4 to 195; $P=0.001$) and complications. There were no statistically significant centre effects, according to the results of a multivariate logistic regression adjusted for the interaction between the centre and each variable.

Discussion

We determined the RER as a surrogate of optimal tissue perfusion during high-risk noncardiac surgery. The RER obtained at the end of the surgical procedure was found to be predictive for postoperative complications in our cohort. The arterial lactate level and pCO₂ gap were also associated with postoperative complications. Our results

Fig. 2. Receiver operating characteristic curves for the respiratory exchange ratio

[area under the receiver operating characteristic curve: 0.77 (95% confidence interval 0.67 to 0.88)], the arterial lactate [area under the receiver operating characteristic curve: 0.67 (95% confidence interval 0.58 to 0.77)], pCO₂ gap [area under the receiver operating characteristic curve: 0.62 (95% confidence interval 0.53 to 0.72)] and pCO₂ gap/DavO₂ ratio [area under the receiver operating characteristic curve: 0.60 (95% confidence interval 0.49 to 0.72)] as predictors of postoperative complications. DavO₂, arteriovenous difference in O₂; RER, respiratory exchange ratio.

have demonstrated the potential value of a noninvasive index that can be measured routinely at the bedside.

The RER has been extensively studied by physiologists.^{18,27,30} Because most patients in the operating room are fasted and do not receive dextrose infusions they produce the energy substrate adenosine triphosphate via lipid metabolism – resulting in a potentially stable RER. Changes in the RER may therefore be due to alterations in metabolism related to tissue hypoperfusion. The RER increases in two phases, first slowly and then rapidly.³¹ Tissue hypoperfusion is initially associated with tissue acidosis, which is buffered by bicarbonate. The bicarbonate-derived CO₂ causes an increase in the alveolar CO₂ output, relative to the O₂ uptake. Next, persistent tissue hypoperfusion is associated with a decrease in VO₂ and the aerobic VCO₂. When DO₂ decreases, CO₂ is produced anaerobically as a result of hyperlactatemia and an increase in anaerobic glycolysis. Thus, VCO₂ might fall less than VO₂ – leading to a more pronounced increase in RER.²⁰ Our results may agree with this physiological view of the RER. At the start of the surgery, the pCO₂ gap and pCO₂ gap/DavO₂ ratio were high: indicating that tissue hypoperfusion probably occurred in patients with postoperative complications despite CO optimisation, an apparently good DO₂, and low arterial lactate values. Likewise, the RER

appeared to be relatively high at the start of the surgery, and then increased further at the end of the operation.

We have highlighted an association between the RER, the arterial lactate, ScVO₂ and VO₂. It has already been demonstrated that measurements derived from exhaled CO₂ indicate the relationship between VO₂ and DO₂ during fluid expansion.²¹ We did not demonstrate an association between the RER, haemoglobin, DO₂ and the CI. These findings suggest that the RER may better reflect tissue perfusion and the relationship between DO₂ and VO₂ than DO₂ and its determinants. In this regard, the RER does not exempt the physician from measuring and optimising each determinant of DO₂. At the end of surgery, the arterial lactate level and the RER had increased significantly. The delayed increase in the RER raises several questions. The RER time course was similar to that of the arterial lactate, a variable that is widely recognised as a validated endpoint for intra-operative intervention. As previously argued the RER's higher specificity may avoid the inappropriate administration of inotropes that might be associated with worse outcomes.⁵ Moreover, we confirmed the predictive value of pCO₂ gap and the arterial lactate.^{17,32} We did not observe a significant association between the RER and pCO₂ gap/DavO₂ ratio; we do not consider this index to be an indirect marker for the respiratory quotient (RQ). It has already been demonstrated that the pCO₂ gap/DavO₂ ratio is a poor indicator of the RQ during haemorrhagic shock.³³

In the operating room, the RER is a continuously available, easy-to-read, reproducible, indirect marker of the relationship between DO₂ and VO₂. In contrast to conventional tissue perfusion variables, the RER does not require repeated, invasive measurements of venous and arterial blood gas levels; indeed, the repetition of blood gas measurements may decrease reproducibility.³⁴

The current study has several limitations. First, our study was observational. Nevertheless, it was performed in two institutions, and the predictive value of the RER was similar in each centre. Second, the relatively small number of patients might have limited our study's external validity. The study's sample size calculation was based on the predictability of tissue perfusion variables; we were therefore not able to demonstrate a significant difference at all time points. Third, the RER might not be of clinical value for diseases and types of surgery in which the RQ is modified. For example, laparoscopic surgery with insufflation of CO₂ can artificially increase the value of the RER. Furthermore, high values of FiO₂ (over 60%) may decrease the RER because of the Haldane effect.³⁵ Although all these factors may reduce the accuracy of the bedside use of RER, they are often known before surgery and can be controlled in the operating room. Fourth, we used a nonvolumetric formula to indirectly estimate the RER and the RQ. In a study of

Table 4 Comparison of haemodynamic and tissue perfusion variables in patients with and without postoperative complications

		With complications <i>n</i> = 35	Without complications <i>n</i> = 68
Heart rate (bpm)	Min	72 ± 16	64 ± 11*
	Mean	81 ± 14	73 ± 11*
	Worst	92 ± 17	83 ± 13*
Mean arterial pressure (mmHg)	Min	65 ± 15	67 ± 7
	Mean	78 ± 9	77 ± 8
	Worst	91 ± 13	88 ± 12
Cardiac index (l min ⁻¹ m ⁻²)	Min	2.2 [1.8 to 2.6]	2.4 [0.8 to 2.9]
	Mean	2.7 [2.2 to 3.0]	2.9 [2.3 to 3.6]
	Worst	3.0 [2.5 to 3.8]	3.4 [2.7 to 4.5]
Minute ventilation (l min ⁻¹)	Min	6.7 ± 1.2	6.7 ± 1.4
	Mean	7.5 ± 1.1	7.6 ± 1.7
	Worst	8.2 ± 1.5	8.2 ± 2.0
Gas flow (l min ⁻¹)	Min	1.2 ± 0.6	1.1 ± 0.4
	Mean	1.7 ± 1.8	1.2 ± 0.5
	Worst	2.5 ± 3.4	1.5 ± 1.0
RER	Min	0.76 [0.73 to 0.86]	0.74 [0.68 to 0.79]
	Mean	0.94 [0.85 to 1.10]	0.82 [0.77 to 0.92]*
	Worst	1.2 [0.96 to 1.50]	0.92 [0.84 to 1.10]*
ScVO ₂ (%)	Min	74.7 ± 15.2	76.6 ± 13.2
	Mean	82.3 ± 9.2	82.5 ± 8.7
	Worst	88.2 ± 8.4	88.3 ± 8.0
pCO ₂ gap (mmHg)	Min	3.4 [1.4 to 4.9]	3.1 [1.2 to 4.7]
	Mean	6.2 [4.9 to 9.2]	5.4 [4.3 to 7.1]*
	Worst	9.3 [7.4 to 13.1]	7.5 [5.9 to 10.8]*
pCO ₂ gap/DavO ₂ ratio (mmHg)	Min	1.10 [0.66 to 2.41]	1.04 [0.48 to 1.71]
	Mean	2.95 [2.03 to 7.02]	2.18 [1.62 to 3.50]*
	Worst	5.47 [3.26 to 16.25]	3.65 [2.21 to 5.99]*
DO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	Min	322 [290 to 455]	374 [290 to 455]
	Mean	725 [534 to 975]	919 [689 to 1169]*
	Worst	476 [385 to 625]	579 [442 to 718]*
VO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	Min	27 [15 to 59]	54 [29 to 79]*
	Mean	78 [45 to 117]	101 [72 to 131]*
	Worst	140 [83 to 222]	155 [108 to 237]
Arterial lactate level (mmol l ⁻¹)	Min	1.1 [0.7 to 1.6]	1.0 [0.8 to 1.3]*
	Mean	2.0 [1.3 to 2.9]	1.5 [1.0 to 2.1]*
	Worst	3.1 [2.1 to 4.5]	2.1 [1.3 to 3.1]*
Arterial haemoglobin (g dl ⁻¹)	Min	10.8 ± 1.7	11.9 ± 2.0*
	Mean	10.9 ± 1.8	11.6 ± 1.5*
	Worst	11.9 ± 2.0	12.4 ± 1.6
Arterial base excess (mmol l ⁻¹)	Min	-7.2 [-10.0 to -3.4]	-4.9 [-7.3 to -3.4]*
	Mean	-4.1 [-6.9 to -1.4]	-3.1 [-4.5 to -1.8]
	Worst	-0.9 [-4.1 to 2.3]	-1.3 [-2.7 to 0.3]
Arterial bicarbonate level (mmol l ⁻¹)	Min	19.6 ± 3.8	21.1 ± 2.9*
	Mean	22.0 ± 3.3	22.9 ± 2.0
	Worst	24.7 ± 3.5	24.5 ± 2.1
Venous base excess (mmol l ⁻¹)	Min	-7.3 [-9.6 to -4.4]	-4.6 [-7.0 to -2.8]*
	Mean	-4.4 [-6.6 to -1.6]	-3.0 [-4.3 to -1.2]*
	Worst	-1.3 [-3.7 to 1.1]	-1.1 [-2.2 to 0.7]
Venous bicarbonate level (mmol l ⁻¹)	Min	20.1 ± 4.4	22.2 ± 2.9*
	Mean	23.4 ± 3.9	24.0 ± 2.0
	Worst	27.3 ± 7.5	25.7 ± 2.2
Total vascular filling (ml kg ⁻¹ h ⁻¹)		9.7 [7.2 to 11.9]	8.2 [6.3 to 13.4]
		275 [176 to 349]	300 [180 to 424]
		26 (76)	24 (36)*
Number of patients treated with norepinephrine, <i>n</i> (%)		26 (76)	24 (36)*
Norepinephrine dosage (µg kg ⁻¹ min ⁻¹)		0.06 [0.00 to 0.28]	0.00 [0.00 to 0.06]*

Values are exposed quoted as the mean ± SD, median [interquartile range] or number (proportion). The data are reported as the mean value, worst and lowest values during surgery. The worst value of each index is the worst value recorded in each patient. The mean value is the average of the index recorded at several time points. DavO₂, arteriovenous difference in O₂; DO₂, oxygen delivery; Min, minimum; RER, respiratory exchange ratio; ScVO₂, central venous oxygen saturation; VO₂, oxygen consumption. * *P* less than 0.05 for intergroup comparison.

anaesthetised patients, this approach has been validated against volumetric measurements of VCO₂ and VO₂.²⁷ However, our primary objective was to investigate the ability of the RER at the end of surgery to predict postoperative complications because this index is readily

available from modern anaesthesia ventilators. Moreover, the RER is acknowledged to be a good estimator of anaerobic metabolism, and is easy to obtain in clinical practice, with no need for a complex device.^{18,27,30,31} Lastly, we focused on postoperative complications and

VO₂/DO₂ mismatch with tissue hypoperfusion. It is known that some of the postoperative complications are triggered by surgical or anaesthesia insults, rather than by tissue hypoperfusion. When analysing our results as a whole, patients with complications had lower DO₂, VO₂, arterial pH, arterial/venous base excess values and higher arterial lactate, pCO₂ gap and RER values. Taken as a whole, these data describe tissue hypoperfusion with tissue acidosis, and highlight the association between complications and the VO₂/DO₂ mismatch resulting from tissue hypoperfusion.

The RER measured by anaesthesia respirators may be considered as an on-line noninvasive marker of tissue hypoperfusion and anaerobic metabolism. An increase in the RER at the end of surgery revealed to be a good predictor for postoperative complications following high-risk noncardiac surgery. Further studies of RER-based haemodynamic optimisation are needed to determine whether it could be an endpoint for improving surgical outcomes.

Acknowledgements relating to this article

Assistance with the study: none.

Financial support and sponsorship: none.

Conflicts of interest: none.

Presentation: some of the study data were presented in an oral communication at the 2018 European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) meeting (22 to 24 October 2018, Paris).

References

- Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987; **13**:223–229.
- Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; **94**:1176–1186.
- Donati A, Loggi S, Preiser JC, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007; **132**:1817–1824.
- Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010; **14**:R118.
- Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, et al. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med* 2015; **3**:33–41.
- Bartha E, Arfwedson C, Imnell A, et al. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anaesth* 2013; **110**:545–553.
- Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth* 2013; **111**:535–548.
- Hayes M, Timmins A, Yau E, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; **330**:1717–1722.
- Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, et al. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients: the role of defined events. *Chest* 1993; **103**:900–906.
- Futier E, Robin E, Jabaudon M, et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care* 2010; **14**:R193.
- Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, et al. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med* 2002; **28**:272–277.
- Mallat J. Use of venous-to-arterial carbon dioxide tension difference to guide resuscitation therapy in septic shock. *World J Crit Care Med* 2016; **5**:47–56.
- Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2015; **41**:796–805.
- He H, Long Y, Liu D, et al. 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* 2017; **48**:551–557.
- Guinot PG, Badoux L, Bernard E, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in patients undergoing cardiac surgery is not related to postoperative outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017; **31**:1190–1196.
- Abou-Arab O, Braik R, Huette P, et al. 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**:e0205950.
- Huette P, Ellouze O, Abou-Arab O, et al. Venous-to-arterial pCO₂ difference in high-risk surgical patients. *J Thorac Dis* 2019; **11**:1551–1557.
- Solberg G, Robstad B, Skjonesberg OH, et al. Respiratory gas exchange indices for estimating the anaerobic threshold. *J Sports Sci Med* 2005; **4**:29–36.
- Ranucci M, Isgrò G, Romitti F, et al. Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive value of carbon dioxide derived parameters. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**:2189–2195.
- Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, et al. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med* 1995; **23**:545–552.
- Guinot PG, Guilbart M, Hchikat AH, et al. Association between end-tidal carbon dioxide pressure and cardiac output during fluid expansion in operative patients depend on the change of oxygen extraction. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**:e3287.
- He HW, Liu DW. Central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio: an experimental model or a bedside clinical tool? *J Crit Care* 2016; **35**:219–220.
- Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY, et al. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; **39**:617–632.
- Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 1993; **270**:2699–2707.
- Vallet B, Blanloeil Y, Chollet B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Réanim* 2013; **32**:e151–e158.
- Hoffman GM, Torres A, Forster HV. Validation of a volumeless breath-by-breath method for measurement of respiratory quotient. *J Appl Physiol* 1993; **75**:1903–1910.
- Waldau T, Larsen VH, Parbst H, et al. Assessment of the respiratory exchange ratio in mechanically ventilated patients by a standard anaesthetic gas analyser: respiratory exchange ratio. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**:1242–1250.
- Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions. *Eur J Anaesthesiol* 2015; **32**:88–105.
- Straatman J, Cuesta MA, de Lange de Klerk ESM, et al. Long-term survival after complications following major abdominal surgery. *J Gastrointest Surg* 2016; **20**:1034–1041.
- Wasserman K, Whipp BJ, Koyle SN, et al. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; **35**:236–243.
- Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, et al. Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Z Kardiol* 1994; **83**:1–12.
- Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, et al. Postoperative lactate levels and hospital length of stay after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; **29**:1454–1460.
- Ferrara G, Edul VSK, Canales HS, et al. Systemic and microcirculatory effects of blood transfusion in experimental hemorrhagic shock. *Intensive Care Med Exp* 2017; **5**:1–14.
- Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, et al. Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**:e415.
- Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, et al. The Haldane effect – an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? *Br J Anaesth* 1999; **83**:740–746.

Predictive value of the respiratory exchange ratio for the occurrence of postoperative complications in laparoscopic surgery: a prospective and observational study

Stéphane Bar, Dimitri Santarelli, Bruno de Broca, Osama Abou Arab, Florent Leviel, Matthieu Miclo, Hervé Dupont, Pierre-Grégoire Guinot, et al.

Journal of Clinical Monitoring and Computing

ISSN 1387-1307

Volume 35

Number 4

J Clin Monit Comput (2021) 35:849-858

DOI 10.1007/s10877-020-00544-5

Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Springer Nature B.V.. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".



Predictive value of the respiratory exchange ratio for the occurrence of postoperative complications in laparoscopic surgery: a prospective and observational study

Stéphane Bar^{1,3} · Dimitri Santarelli¹ · Bruno de Broca¹ · Osama Abou Arab¹ · Florent Levie¹ · Matthieu Miclo¹ · Hervé Dupont¹ · Pierre-Grégoire Guinot² · Emmanuel Lorne¹

Received: 16 February 2020 / Accepted: 6 June 2020 / Published online: 12 June 2020
© Springer Nature B.V. 2020

Abstract

Indirect measurement of the respiratory exchange ratio (RER) has been shown to predict the occurrence of postoperative complications after major open non-cardiac surgery. Our main objective was to demonstrate the ability of the RER, indirectly measured by the anaesthesia respirator, to predict the occurrence of postoperative complications following laparoscopic surgery. We performed an observational, prospective and monocentric study. Haemodynamic and respiratory parameters were collected at several timepoints to calculate the RER by a non-volumetric method: $RER = (F_{et}CO_2 - F_{i}CO_2) / (F_{i}O_2 - F_{et}O_2)$. Fifty patients were prospectively included. Nine patients (18%) had at least one postoperative complication. The mean RER was significantly higher for the subgroup of patients with complications than the subgroup without (1.04 ± 0.27 vs 0.88 ± 0.13 , $p < 0.05$). The RER could predict the occurrence of post-operative complications with an area under the ROC curve of 0.73 (95% CI 0.59–0.85, $p = 0.021$). The best cut off was 0.98, with a sensitivity of 56% and a specificity of 88%. One hour after insufflation, the $F_{i}O_2 - F_{et}O_2$ difference was significantly lower and the RER was significantly higher in the complications subgroup than in the subgroup without complications ($4.4/-1.6\%$ vs $5.8/-1.2\%$, $p = 0.001$ and $0.95 [0.85-1.04]$ vs $0.83 [0.75-0.92]$, $p = 0.04$, respectively). The RER measured during laparoscopic surgery can predict the occurrence of postoperative complications.

Trial registration The objectives and procedures of the study was registered at Clinicaltrials.gov (NCT03751579); date: November 23, 2018.

Keywords Respiratory exchange ratio · Laparoscopy · Hypoperfusion · Oxygen consumption · Postoperative complications

Abbreviations

ADH	Antidiuretic hormone
AKI	Acute kidney injury
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists physical status
BIS	Bispectral index

CERAR	Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation
CI	Cardiac index
CV	Coefficient of variation
$D_{av}O_2$	Arterio-venous difference in oxygen
DO_2	Oxygen delivery
GDT	Goal-directed therapy
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
$FiCO_2$	Inspired fraction in CO_2
$F_{et}CO_2$	End tidal fraction in CO_2
FiO_2	Inspired fraction in O_2
$F_{et}O_2$	End tidal fraction in O_2
HR	Heart rate
LSC	Least significant change
MAP	Mean arterial pressure
PaO_2/FiO_2	Arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen ratio
PEEP	Positive end-expiratory pressure

✉ Stéphane Bar
stephane.bar.sb@gmail.com

¹ Anaesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Rond-Point Fernand Leger, 80054 Amiens, France

² Anaesthesiology and Critical Care Department, Dijon University Hospital, 2 Bd Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon, France

³ Research Unit Simplification of Care for Complex Patients, UR 7518, University of Picardy Jules Verne, 80000 Amiens, France

RER	Respiratory exchange ratio
ROC	Receiver operating characteristic
ScVO ₂	Central venous saturation in oxygen
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
VCO ₂	CO ₂ production
VO ₂	O ₂ consumption

1 Introduction

The haemodynamic and inflammatory effects of anaesthesia and surgery can cause a mismatch between oxygen delivery (DO₂) and oxygen consumption (VO₂), which is partially responsible for post-operative complications [1]. Goal-directed therapy (GDT) has focused on optimizing cardiac output to avoid this mismatch and thus limit the occurrence of complications [2]. However, the expected decrease in morbidity by optimizing cardiac output has not been demonstrated in the literature [3]. In the operating theatre, there are few relevant parameters that can guide haemodynamic optimization.

The respiratory exchange ratio (RER), initially described in sports medicine, can be considered as a marker of anaerobic metabolism and corresponds to the ratio between carbon dioxide (CO₂) production (VCO₂) and VO₂ [4]. This index has been used to detect tissue hypoperfusion and predict hyperlactatemia [5]. Several publications have reported that the RER could replace tissue perfusion markers currently measured in resuscitation by invasive means [6]. A recent study conducted in the operating theatre showed that the RER indirectly measured on the anaesthesia ventilator can predict the occurrence of postoperative complications after open major non-cardiac surgery [7].

Numerous publications have identified laparoscopic surgery as a means to reduce perioperative morbi-mortality due to a smaller inflammatory response [8, 9]. However, intra-abdominal insufflation of CO₂ generates plasma absorption of CO₂, which may falsely raise the RER. Thus, the ability of the RER to predict tissue hypoperfusion and post-operative complications during such surgery has never been studied.

The primary objective of our study was to demonstrate the ability of the mean RER, indirectly measured during laparoscopic surgery, to predict post-operative complications. The secondary objective was to investigate the variation of the RER at several timepoints according to the occurrence of postoperative complications.

2 Patients and methods

2.1 Ethics

The objectives and procedures of the study were approved by an independent ethics committee (Comité d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR); Ref: IRB 00010254-2018-156) according to French law and was registered at Clinicaltrials.gov (NCT03751579) [10]. This report was drafted in accordance with the STROBE (strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) statement. All patients provided their informed consent prior to inclusion in the study.

2.2 Study population

We performed an observational, prospective and monocentric study in a university hospital from December 2018 to April 2019. The main inclusion criteria were adult patients admitted for laparoscopic abdominal, urological and gynaecological surgery and ventilation in controlled mode. The main non-inclusion criteria were cardiac, thoracic, and/or open abdominal surgery, acute respiratory failure, pre-operative oxygen therapy, acute respiratory distress syndrome (defined by an arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen (PaO₂/FiO₂) ratio below 300), an FiO₂ > 60%, refusal to participate, pregnancy, and being under guardianship or curatorship. The main exclusion criterion was the occurrence of a serious adverse event (death, cardiac arrest, anaphylactic shock) during the surgery procedure that prevented continuation in the study.

2.3 Operating procedures

Anaesthesia was induced with propofol and sufentanil or remifentanil and then maintained using target-controlled infusions of propofol and the opioid used for tracheal intubation [11]. Hypnotics and opioids were titrated using the bispectral index (BIS[®], Covidien, Boulder, CO, USA), with a target value between 40 and 60. Neuromuscular blockade was achieved with rocuronium (0.6 mg kg⁻¹) or cisatracurium (0.15 mg kg⁻¹). All patients were intubated and then ventilated in volume-controlled mode. The tidal volume was adjusted to the ideal body weight (target value: 6–8 ml kg⁻¹) and the ventilatory rate was adjusted to achieve and maintain an end-tidal CO₂ pressure of 35–37 mmHg. High level of positive end-expiratory pressure (PEEP higher than 5 mmHg) was applied in order to improve both pulmonary shunt and dynamic compliance during this procedure [12]. The PEEP level was then titrated to guarantee optimal oxygenation, in line with the different procedures, without generating haemodynamic side effects. All patients received

crystalloid perfusion and none received dextrose infusions. Cardiac output was monitored by oesophageal Doppler ultrasound (cardioQ ODM+[®], Deltex Medical, Chichester, UK) or calibrated pulse contour analysis with trans-pulmonary thermodilution (PICCO[®], Maquet SAS, Orléans, France). The local procedures for anaesthesia and fluid optimisation were standardised for all interventions. Fluid optimisation was performed by measuring Stroke Volume (SV). SV was measured after each fluid challenge with 250 ml of crystalloids. The variation of SV after fluid challenge (Delta-SV) was calculated according to the following formula: $\text{Delta-SV (\%)} = ((\text{SV}_{\text{after}} - \text{SV}_{\text{before}}) / \text{SV}_{\text{before}}) \times 100$. A patient was defined as a responder if the Delta-SV was more than 10% after fluid challenge. Fluid challenge was continued until the Delta-SV was < 10%, according to current guidelines [13]. Diuresis was monitored using a bladder catheter equipped with a thermal probe. Pneumoperitoneum, using insufflated intra-abdominal carbon dioxide (KARL STORZ[®], Tuttlingen, Germany), was maintained with a pre-set IAP of < 12 mmHg.

2.4 Study protocol

The mean value of the RER was calculated using the average of the $\text{FiO}_2\text{-FetO}_2$ and $\text{FetCO}_2\text{-FiCO}_2$, recorded each hour during surgery. The following parameters were recorded at baseline: age, BMI, personal medical history, type of surgery, and American Society of Anesthesiology physical status (ASA-PS) and Lee's Revised Cardiac Risk Index. BIS, haemodynamic parameters (mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), cardiac index (CI)), ventilator parameters (RER, gas flow, inspired and expired tidal volume, respiratory rate, minute ventilation, plateau pressure and PEEP) were collected at the following timepoints during the surgery:

- T0: Baseline following anaesthetic induction and hemodynamic optimization
- T1: Insufflation
- T2: one hour after insufflation
- T3: Exsufflation and end of surgery (defined by skin closure)

The cumulative amount of infused solutes (ml kg^{-1}), use of norepinephrine, haemoglobin concentration, lactatemia, and hospital length of stay were also recorded.

Given that standard anaesthetic gas analysers do not measure VO_2 and VCO_2 , the RER was assessed using the non-volumetric method validated by Hofmann et al. and Waldau et al. as follows:

$$\text{RER} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2 = (\text{FetCO}_2 - \text{FiCO}_2) / (\text{FiO}_2 - \text{FetO}_2)$$

(assuming that $\text{FetCO}_2 - \text{FiCO}_2$ is equivalent to VCO_2 and $\text{FiO}_2 - \text{FetO}_2$ equivalent to VO_2), where FiO_2 , FetO_2 , FiCO_2 , FetCO_2 are the inspired and end tidal fractions of O_2 and CO_2 , respectively, as displayed by the anaesthesia ventilator (Dräger Perseus[®] A500 or Primus[®] (Dräger Medical, Lübeck, Germany)) and expressed as a percentage [14, 15]. Each FetCO_2 , FiCO_2 or RER was recorded after 10 min of stabilization and represented the average of three successive values [16]. We calculated the coefficient of variation (CV) and the least significant change (LSC) for the RER. The CV and LSC of the RER were determined in all included patients, at baseline during stable respiratory and haemodynamic conditions, as follows: $\text{CV} = \text{SD} / \text{mean}$, and $\text{LSC} = \text{CV} * \sqrt{2}$. The mean CV was 6.7% (95% CI 6.6 to 6.8) and the mean LSC was 9.5% (95% CI 9.4 to 9.6).

The outcomes (i.e. complications) were prospectively recorded and then classified (according to the European Perioperative Clinical Outcome definitions) by a physician who was blinded to the peri-operating values [17]. Acute kidney injury (AKI) was defined by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus criteria: Stage 1: serum creatinine 1.5–1.9 times baseline and urine output < 0.5 ml/kg/h for 6–12 h, Stage 2: serum creatinine 2.0–2.9 times baseline and urine output < 0.5 ml/kg/h for > 12 h, Stage 3: serum creatinine \geq 3.0 times baseline or initiation of renal replacement therapy and urine output < 0.3 ml/kg/h for > 24 h or anuria for > 12 h.

The primary endpoint was the mean RER during surgery. The secondary endpoint was the variation of the RER at several timepoints according to the occurrence of postoperative complications. We performed an analysis of the variation of the RER (delta RER) at different times according to the following formula:

$$\text{Delta RER} = (\text{RER}_{\text{timepoint}} - \text{RER}_{\text{baseline}}) / (\text{RER}_{\text{baseline}})$$

2.5 Statistical analysis

Based on the results of a study of the ability of RER to predict complications in open surgery with an area under the ROC curve (AUC) of 0.77 [7], the calculated sample size (with an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.1) was estimated to be 46. We included 50 patients to account for the risk of incomplete data. The normality of variable distribution was verified using the Agostino-Pearson test.

The data are expressed as the means \pm standard deviation (SD), medians [interquartile range], or numbers

(proportion), as appropriate. The Student t test, Mann–Whitney test, chi-square test, or Fischer's test were used to compare quantitative variables, as appropriate. Repeated measures analysis of variance (ANOVA) was applied to evaluate within-subject (time) and between-subject (complications) effects. The Bonferroni correction was used to account for multiple comparisons. Association between FiO_2 and postoperative complication was evaluated by using logistic regression. The predictive values of the RER and delta RER for the occurrence of at least one complication was evaluated in terms of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (95% confidence interval (CI)). The best cut-off was defined as the cut-point that maximised Youden's index with the highest summed sensitivity and specificity. R® software version 3.5.1 (R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) was used for all statistical analyses.

3 Results

3.1 Patients

Fifty patients were prospectively included. Patients had a median age of 61 [47–70] years and a median ASA-PS score of 2 [2–3]. The type of surgery was as follows: abdominal (54%), urological (24%), or gynaecological (22%). Nine patients (18%) developed at least one postoperative complication (Table 1).

No significant differences were found between the patients with complications and those without in terms of age, BMI, ASA-PS, Lee's Revised Cardiac Risk Index or medical history (Table 2).

3.2 Ability of the mean RER to predict post-operative complications

The mean RER was significantly higher for the subgroup of patients with complications than the subgroup without (1.04 ± 0.27 vs 0.88 ± 0.13 , $p < 0.05$) (Table 3). The mean RER was able to predict the occurrence of post-operative complications with an area under the ROC curve of 0.73 (95% CI 0.59–0.85, $p = 0.021$). The best cut off was 0.98, with a sensitivity of 56% (95% CI 21–86) and a specificity of 88% (95% CI 74–96), a positive predictive value of 51% (95% CI 20–82), and a negative predictive value of 93% (95% CI 79–99).

Table 1 Postoperative complications

Type of complication	
Postoperative pulmonary complications, n (%)	6 (12%)
Respiratory failure	1 (2%)
Mild ARDS	1 (2%)
Moderate ARDS	0
Severe ARDS	0
Respiratory infection	1 (2%)
Mild	0
Moderate	0
Severe	1 (2%)
Atelectasis	1 (2%)
Aspiration pneumonitis	1 (2%)
Acute kidney injury, n (%)	5 (10%)
KDIGO 1	4 (8%)
KDIGO 2	1 (2%)
KDIGO 3	0 (0%)
Surgical site infection	4 (8%)
Superficial surgical site infection	1 (2%)
Mild	0
Moderate	1
Severe	0
Deep surgical site infection	3 (6%)
Mild	0
Moderate	2
Severe	1
Urinary tract infection	1 (2%)
Mild	0
Moderate	0
Severe	1 (2%)

Values are presented as numbers (proportion). *KDIGO* Kidney disease improving global outcomes, Acute kidney injury was defined by the KDIGO consensus criteria: Stage 1: serum creatinine 1.5–1.9 times baseline and urine output < 0.5 ml/kg/h for 6–12 h, Stage 2: serum creatinine 2.0–2.9 times baseline and urine output < 0.5 ml/kg/h for > 12 h, Stage 3: serum creatinine 3.0 times baseline or initiation of renal replacement therapy and urine output < 0.3 ml/kg/h for > 24 h or anuria for > 12 h. *ARDS* Acute respiratory distress syndrome was defined according the Berlin definitions: Mild: $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$ between 26.7 and 40.0 kPa (200–300 mmHg) with PEEP or CPAP ≥ 5 cmH₂O; Moderate. $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2$ between 13.3 and 26.6 kPa (100–200 mmHg) with PEEP ≥ 5 cmH₂O; Severe. $\text{PaO}_2:\text{FIO}_2 \leq 13.3$ kPa (100 mmHg) with PEEP ≥ 5 cmH₂O

3.3 Variation of intraoperative parameters for patients with and without postoperative complications

When considering the cohort as a whole, the $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$ difference increased significantly between baseline T_0 ($4.9 \pm 1.3\%$) and T_2 ($5.6 \pm 1.3\%$), ($p = 0.03$) and the $\text{FetCO}_2\text{--FiCO}_2$ difference increased significantly between

Table 2 Characteristics of the study population

	Complications (N=9)	No complications (N=41)	P-value Group effect
Age (years)	64 ± 8	56 ± 6	0.23
BMI (kg m ⁻²)	27.1 [25.7–29.1]	25.6 [23.1–29.6]	0.62
Female sex [n (%)]	5 (56%)	22 (48%)	0.95
ASA-PS	3 [2–4]	2 [2–3]	0.07
Lee's Revised Cardiac Risk Index	1 [1–2]	0 [0–1]	0.68
Medical history [n (%)]			
High blood pressure	2 (22%)	16 (39%)	0.56
Coronary heart disease	0	2 (5%)	0.81
Heart failure	0	1 (2%)	0.30
Smoking	1 (11%)	4 (10%)	0.60
COPD	0	0	NA
Peripheral arterial disease	1 (11%)	8 (20%)	0.98
Stroke	1 (11%)	1 (2%)	0.74
Diabetes	2 (22%)	7 (17%)	0.90
Dyslipidemia	1 (11%)	8 (20%)	0.98
Surgery [n (%)]			
Abdominal	6 (67%)	21 (52%)	0.62
Trendelenburg position	5 (51%)	16 (39%)	0.77
Reverse Trendelenburg position	1 (11%)	5 (13%)	0.70
Urological	2 (22%)	10 (24%)	0.76
Trendelenburg position	2 (22%)	9 (22%)	0.66
Reverse Trendelenburg position	0	1 (2%)	0.31
Gynaecological	1 (11%)	10 (24%)	0.68
Trendelenburg position	1 (11%)	10 (24%)	0.68
Reverse Trendelenburg position	0	0	NA

Values shown are the mean ± SD, medians [interquartile range] or numbers (proportion). ASA P-S American Society of Anesthesiology physical status, BMI Body Mass index, COPD Chronic obstructive pulmonary disease, NA not applicable. Abdominal surgery: hepatectomy, cholecystectomy, proctectomy, colectomy, duodenopancreatectomy; Urological surgery: nephrectomy, prostatectomy, cystectomy; Gynaecological surgery: promontofixation, hysterectomy, endometriosis resection

baseline T₀ (4.3 ± 0.5%) and T₁ (4.5 ± 0.5%), T₂ (4.7 ± 0.6%), and T₃ (4.6 ± 0.6%), (p < 0.001). The value of the RER did not vary significantly between the different timepoints (Fig. 1).

In patients without complications, the FiO₂–FetO₂ values increased significantly between baseline T₀ and T₂ (p = 0.001). In patients with complications, the RER increased significantly between baseline T₀ and T₂ (p < 0.001). At T₂, the FiO₂–FetO₂ difference was significantly lower and the RER significantly higher in the complication subgroup than in the subgroup without complications: 4.4/– 1.6% vs 5.8/– 1.2%, p = 0.001 and 0.95 [0.85–1.04] vs 0.83 [0.75–0.92], p = 0.04, respectively. MAP increased and CI decreased significantly in both groups between T₀ and T₁ (p < 0.001). We did not find any difference concerning fluid responsiveness between the 2 subgroups (p = 0.78).

PEEP level and FiO₂ were not different between the 2 groups (respectively p = 0.99 and p = 0.67) (Table 4). We

did not find any differences between PEEP level according to the type of surgery (p = 0.0619). After logistic regression analysis, FiO₂ was not associated with the postoperative complications at any time points (respectively p = 0.164 at T₀, p = 0.536 at T₁, p = 0.307 at T₂ and p = 0.415 at T₃).

The delta RER was not predictive of the occurrence of postoperative complications (respectively AUC_{delta RER T₁} = 0.568 CI95% [0.419–0.709], p = 0.59; AUC_{delta RER T₂} = 0.516 CI95% [0.367–0.662], p = 0.92; AUC_{delta RER T₃} = 0.521 CI95% [0.372–0.667], p = 0.88).

4 Discussion

Our study suggests that the RER, indirectly measured during laparoscopic surgery, is predictive of the occurrence of postoperative complications.

Table 3 Comparison of parameters in patients with postoperative complications vs those without

	Complications (n=9)	No complications (n=41)
RER		
Min	0.72 ± 0.05	0.73 ± 0.12
Mean	1.04 ± 0.27	0.88 ± 0.13*
Max	1.67 ± 0.99	1.07 ± 0.21*
FetCO₂–FiCO₂ (%)		
Min	4.00 ± 0.46	4.21 ± 0.41
Mean	4.45 ± 0.30	4.58 ± 0.43
Max	4.91 ± 0.14	4.95 ± 0.54
FiO₂–FetO₂ (%)		
Min	3.86 ± 1.57	4.28 ± 1.12
Mean	4.89 ± 0.97	5.42 ± 0.90*
Max	6.00 ± 1.00	6.42 ± 1.38*

* $P < 0.05$ for intergroup comparison. The data are reported as the mean, highest (max), and lowest (min) values during surgery. The mean value is the average of the index recorded each hour during surgery. *RER* respiratory exchange ratio

Intraoperative hemodynamic management involves optimizing macrocirculation to maximize DO_2 to respond to any increase in VO_2 and thus limit post-operative complications [2]. Recently, several studies have challenged this approach, reporting that decreases in complications were related to the improvement of anaesthetics and surgical techniques [3]. Other studies have shown a link between a low VO_2 and an increase in post-operative morbidity involving tissue hypoperfusion, despite well-conducted intraoperative haemodynamic optimization [18]. Such optimization needs to be supported by the development of new non-invasive tissue hypoperfusion indices [4, 15].

Laparoscopic surgery, which is less invasive than laparotomic surgery, has been shown to be a factor that limits inflammation and therefore post-operative complications [8, 9]. Creating a pneumoperitoneum generates hemodynamic disturbances, increases intra-abdominal pressure, and decreases venous return and thus cardiac output [19]. Intra-abdominal insufflation of CO_2 generates plasma absorption of CO_2 , which is eliminated by the lung [20]. We found that an increase in exhaled CO_2 was related to this surgical technique.

However, one hour after insufflation (T_2), we observed an increase in $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$ (which could be consider as an indirect surrogate of VO_2). Such an increase has been previously described in the literature [21, 22], for which there are two possible explanations. First, an increase in $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$

may be related to hypermetabolism associated with surgical aggression and CO_2 insufflation. Indeed, perioperative elevation of adrenal markers has been described during the course of laparoscopy (especially cortisol) [23]. Second, an increase in $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$ could be due to peripheral vasoconstriction caused by activation of the neurohumoral vasoactive system (the antidiuretic hormone (ADH), sympathetic, and renin–angiotensin–aldosterone systems (RAAS)) induced by CO_2 insufflation [24, 25]. Vasoconstriction would result in a redistribution of blood flow and therefore better tissue perfusion, resulting in an increase in oxygen consumption and thus an increase of $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$ [26].

Because insufflation is associated with higher oxygen consumption and higher exhaled CO_2 , we did not observe any change in RER during laparoscopic surgery relative to the values found before insufflation for the overall sample, but this only held true for the group of patients who did not develop complications.

A decrease in $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$ may indicate tissue hypoperfusion by low DO_2 or alterations in microcirculation [18]. Despite the optimization of DO_2 , patients with complications had a lower $\text{FiO}_2\text{--FetO}_2$ and thus a higher RER [4, 6, 7]. These patients were probably unable to increase their VO_2 in response to metabolic changes associated with insufflation. Such a physiological picture has been described for patients with ventilatory weaning trial failure who were less able to increase their VO_2 when ventilatory assistance decreased [27]. Patients with complications had DO_2 determinants (haemoglobin and cardiac output) similar to those of patients without complications. The only difference was the blood pressure, which would seem to be higher in patients with complications. These observations suggest that patients who developed complications may have been unable to increase their VO_2 because of altered microcirculation [28–30]. Antihypertensive drugs have been shown to attenuate increased blood pressure and systemic vascular resistance induced by pneumoperitoneum and restore tissue perfusion and microcirculation [31].

Moreover, the threshold value found to predict post-operative complications was close to that used during the princeps study in open surgery [7].

Our study had several limitations. First, we performed an observational monocentric study. This is the first study to evaluate metabolic gas exchange to predict morbidity after laparoscopic surgery. A randomized, multicentric interventional study is ongoing (OPHIQUE study, NCT03852147) to validate RER as a predictor of post-operative complications. Second, we observed a significant difference at T_2 when analysing the RER at each timepoint. This may be explained by the metabolic effects of laparoscopy, which are the strongest

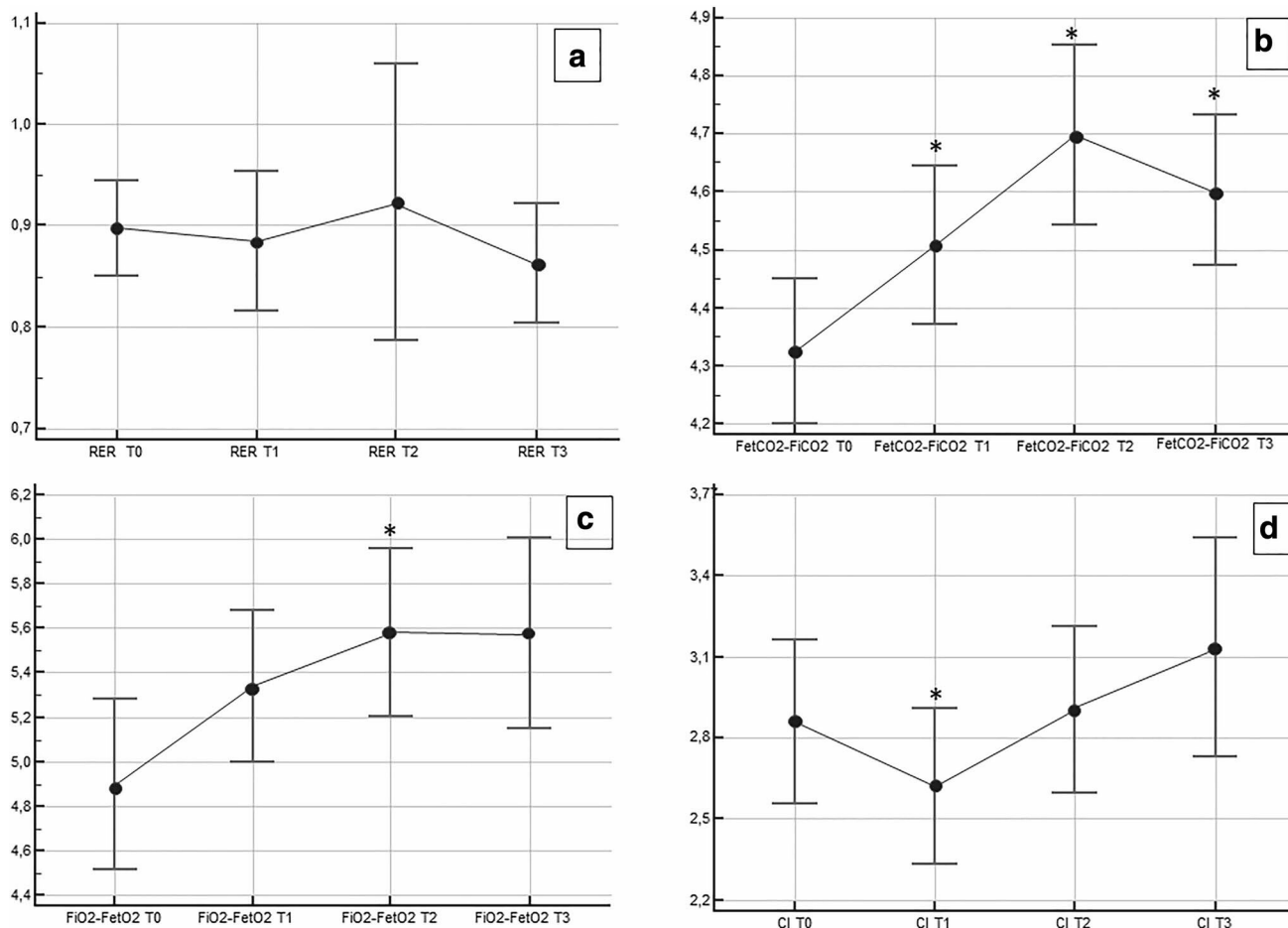


Fig. 1 Change over time of RER (a), FetCO₂-FiCO₂ (b), FiO₂-FetO₂ (c), and CI (d) when considering the cohort as a whole. RER respiratory exchange ratio, FiCO₂ inspired fraction in CO₂, FetCO₂ end tidal

fraction in CO₂, FiO₂ inspired fraction in O₂, FetO₂ end tidal fraction in O₂, CI cardiac index. *p < 0.05 for the time effect

at this timepoint [21, 32]. Third, the rate of post-operative complications was low. However, this rate appears to be consistent with that demonstrated in conventional laparoscopic surgeries [8]. Fourth, our level of PEEP was high but below the value of 10 cmH₂O described to improve both pulmonary shunt and dynamic compliance during this procedure, in order to avoid generating haemodynamic side effects [12]. Finally, VO₂ and VCO₂ were not measured by

the calorimetric method. The RER was indirectly estimated using a non-volumetric formula, a validated method in relation to the volumetric measurement [14, 15]. Systemic tissue oxygenation parameters (DO₂, VO₂, central oxygen venous saturation (ScvO₂), the venous-arterial pCO₂ gradient (pCO₂ gap), and the ratio between the venous-arterial CO₂ gradient and the arteriovenous difference in O₂ (the PCO₂ gap/DavO₂ ratio)) were not measured by the Fick approach using arterial and venous blood gas collection. However, the association

Table 4 Changes over time in the haemodynamic and respiratory parameters in patients with or without postoperative complications

	Complications (N=9)	No complications (N=41)	P-value Group effect
Bispectral index (%)			
T0	50±8	49±11	0.55
T1	44±5	42±10	
T2	44±8	40±8	
T3	42±9	42±8	
Heart rate (beat per min⁻¹)			
T0	74±23	71±13	0.37
T1	77±24	70±12	
T2	80±28	74±12	
T3	82±26	79±13 [§]	
MAP (mmHg)			
T0	65 [64–77]	71 [62–83]	0.30
T1	89 [83–95] [§]	84 [75–92] [§]	
T2	82 [73–87]	80 [72–86]	
T3	89 [76–95]	76 [66–84]	
Cardiac index (l min⁻¹ m⁻²)			
T0	2.9±0.9	2.8±0.8	0.86
T1	2.6±0.6 [§]	2.6±0.8 [§]	
T2	3.0±0.9	2.8±0.8	
T3	2.7±0.7	3.2±1.2	
Minute ventilation (l min⁻¹)			
T0	6.0±0.5	6.6±0.9	0.49
T1	6.4±1.1	6.9±1.3	
T2	7.6±1.4 [§]	7.6±1.6 [§]	
T3	7.8±1.3 [§]	8.0±1.5 [§]	
PEEP (cmH₂O)			
T0	7±1	7±1	0.99
T1	7±2	7±1	
T2	8±2 [§]	7±1 [§]	
T3	8±1	7±1	
FiO₂ (%)			
T0	42 [39–43]	50 [45–59]	0.67
T1	42 [33–51]	45 [41–48]	
T2	41 [35–51] [§]	44 [41–49] [§]	
T3	41 [33–51] [§]	44 [38–48] [§]	
FiO₂–FetO₂ (%)			
T0	4.9±0.9	4.9±1.4	0.02
T1	5.4±1.1	5.1±1.7	
T2	4.4±1.6	5.8±1.2 ^{§,*}	
T3	4.9±1.2	5.7±1.5	
FetCO₂–FiCO₂ (%)			
T0	4.4±0.4	4.3±0.4	0.58
T1	4.6±0.5	4.7±0.5	
T2	4.5±0.4 [§]	4.8±0.6 [§]	
T3	4.4±0.5	4.6±0.5 [§]	
RER			
T0	0.82 [0.80–0.99]	0.92 [0.79–1.02]	0.009
T1	0.81 [0.74–1.13]	0.84 [0.76–0.92]	
T2	0.95 [0.85–1.04] ^{*,§}	0.83 [0.75–0.92]	
T3	0.89 [0.78–1.15]	0.81 [0.74–1.05]	

Table 4 (continued)

	Complications (N=9)	No complications (N=41)	P-value Group effect
Delta RER (%)			
T0	–	–	0.037
T1	15 [8–25]	13 [5–22]	
T2	23 [3–29]	12 [7–22]	
T3	24 [13–43]	23 [14–34]	
Fluid responders, [n (%)]			
T0	6 (66%)	27 (66%)	0.78
T1	6 (66%)	28 (68%)	
T2	4 (44%)	20 (48%)	
T3	3 (33%) [§]	13 (32%) [§]	
Operating time (min)	241 ± 47	197 ± 74	0.17
Vascular filling (ml kg ⁻¹)	23.5 [20.3–38.8]	22.5 [15.7–32.1]	0.46
Use of norepinephrine	1 (12.5%)	4 (9.5%)	0.80
Post-operative lactatemia > 2 mmol l ⁻¹	6 (75%)	6 (14%)	0.0001
Preoperative hemoglobin (g dl ⁻¹)	13.1 ± 1.9	12.9 ± 1.4	0.66
Postoperative hemoglobin (g dl ⁻¹)	11.8 ± 0.95	12.4 ± 1.2	0.22
Length of stay (days)	12 [7–21]	6 [3–7]	0.003

Values shown are means ± SD, medians [interquartile range], or numbers (proportion). MAP: mean arterial pressure, RER: respiratory exchange ratio. [§]significant Bonferroni-corrected post hoc baseline comparison. *significant Bonferroni-corrected post hoc group comparison. P-value refers to the intergroup effect

of the RER measured by our method with these parameters has already been the subject of another study [7].

5 Conclusion

The indirect measurement of the RER may predict post-operative complications in laparoscopic surgery patients. Thus, this index measured during laparoscopy could therefore be a continuously available, easy-to-read, reproducible, and indirect non-invasive marker reflecting tissue hypoperfusion.

Author contributions SB and PGG contributed to the study concept and design. SB, DS, BdB, OAA, MM, FL, HD, PGG, and EL contributed to the acquisition, analysis, or interpretation of the data. SB and PGG performed the statistical analysis. SB, PGG, HD, MM, and EL drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors have no financial conflicts of interest.

Statement of human rights This research involving Human Participants was approved by an independent ethics committee (Comité

d'Éthique de la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR); Ref: IRB 00010254-2018-156).

Informed consent All patients provided their informed consent prior to inclusion in the study.

References

1. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T-S. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest*. 1988;94:1176–86.
2. Donati A, Loggi S, Preiser J-C, Orsetti G, Münch C, Gabbaneli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest*. 2007;132:1817–24.
3. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a cochrane systematic review. *Br J Anaesth*. 2013;111:535–48.
4. Solberg G, Robstad B, Skjønberg OH, Borchsenius F. Respiratory gas exchange indices for estimating the anaerobic threshold. *J Sports Sci Med*. 2005;4:29–36.
5. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med*. 1995;23:545–52.
6. 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*. 2018;33:145–53.
7. Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery: a

- prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2020. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001111>.
8. Gustafsson UO, Tiefenthal M, Thorell A, Ljungqvist O, Nygrens J. Laparoscopic-assisted and open high anterior resection within an ERAS protocol. *World J Surg.* 2012;36:1154–61.
 9. Pascual M, Alonso S, Parés D, Courtier R, Gil MJ, Grande L, et al. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg.* 2011;98:50–9.
 10. Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbom A, A Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* 2018;37:607–14.
 11. Langeron O, Bourgain J-L, Francon D, Amour J, Baillard C, Bouroche G, et al. Difficult intubation and extubation in adult anaesthesia. *Anaesth Critic Care Pain Med.* 2018;37:639–51.
 12. Spadaro S, Karbing DS, Mauri T, Marangoni E, Mojoli F, Valpiani G, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on pulmonary shunt and dynamic compliance during abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2016;116:855–61.
 13. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Franç Anesth Réanim.* 2013;32:e151–e158158.
 14. Hoffman GM, Torres A, Forster HV. Validation of a volumeless breath-by-breath method for measurement of respiratory quotient. *J Appl Physiol.* 1993;75:1903–10.
 15. Waldau T, Larsen VH, Parbst H, Bonde J. Assessment of the respiratory exchange ratio in mechanically ventilated patients by a standard anaesthetic gas analyser: respiratory exchange ratio. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:1242–50.
 16. Buehler S, Lozano-Zahonero S, Wirth S, Runck H, Gamerdinger K, Förster K, et al. The equilibration of PCO₂ in pigs is independent of lung injury and hemodynamics. *Crit Care Med.* 2016;44:e502.
 17. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (epco) definitions. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:88–105.
 18. Hayes M, Timmins A, Yau E, Palazzo M, Watston D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:1717–22.
 19. Laparoscopic physiologic perturbations: implications for at-risk patients. The 3rd edition: Prevention & management. https://laparoscopy.blogs.com/prevention_management_3/2010/07/laparoscopic-physiologic-perturbations-implications-for-at-risk-patients.html
 20. Mullett CE, Viale JP, Sagnard PE, Mielle CC, Ruynat LG, Counieux HC, et al. Pulmonary CO₂ elimination during surgical procedures using intra- or extraperitoneal CO₂ insufflation. *Anesth Analg.* 1993;76:622–6.
 21. Lind L. Metabolic gas exchange during gynaecological laparotomy and laparoscopy. *Can J Anaesth.* 1994;41:19–22.
 22. McHoney MC, Corizia L, Eaton S, Wade A, Spitz L, Drake DP, et al. Laparoscopic surgery in children is associated with an intraoperative hypermetabolic response. *Surg Endosc.* 2006;20:452–7.
 23. Safran D, Sgambati S, Orlando R. Laparoscopy in high-risk cardiac patients. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:548–54.
 24. Koivusalo A-M, Lindgren L. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:834–41.
 25. Guinot P-G, de Broca B, Bernard E, Abou Arab O, Lorne E, Dupont H. Respiratory stroke volume variation assessed by oesophageal Doppler monitoring predicts fluid responsiveness during laparoscopy. *Br J Anaesth.* 2014;112:660–4.
 26. Glaser R, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* 1995;221:372–80.
 27. Bellani G, Foti G, Spagnolli E, Milan M, Zanella A, Greco M, et al. Increase of oxygen consumption during a progressive decrease of ventilatory support is lower in patients failing the trial in comparison with those who succeed. *Anesthesiology.* 2010;113:378–85.
 28. Taskin O, Buhur A, Birincioglu M, Burak F, Atmaca R, Yilmaz I, et al. The effects of duration of CO₂ insufflation and irrigation on peritoneal microcirculation assessed by free radical scavengers and total glutathione levels during operative laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1998;5:129–33.
 29. Friesenecker B, Tsai AG, Dünser MW, Mayr AJ, Martini J, Knotzer H, et al. Oxygen distribution in microcirculation after arginine vasopressin-induced arteriolar vasoconstriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;287:H1792–H18001800.
 30. Hatipoglu S. Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *WJG.* 2014;20:18165.
 31. Tan W, Qian D, Zheng M, Lu X, Han Y, Qi D. Effects of different doses of magnesium sulfate on pneumoperitoneum-related hemodynamic changes in patients undergoing gastrointestinal laparoscopy: a randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019;19:237.
 32. Kazama T, Ikeda K, Kato T, Kikura M. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* 1996;76:530–5.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

STUDY PROTOCOL

Open Access



Individualized hemodynamic optimization guided by indirect measurement of the respiratory exchange ratio in major surgery: study protocol for a randomized controlled trial (the OPHIQUE study)

Stéphane Bar^{1*} , Pierre Boivin¹, Younes El Amine², Richard Descamps³, Mouhamed Moussa⁴, Osama Abou Arab¹, Marc-Olivier Fischer³, Hervé Dupont¹, Emmanuel Lorne¹ and Pierre-Grégoire Guinot⁵

Abstract

Background: Observational studies have suggested that a high respiratory exchange ratio (RER) is associated with the occurrence of postoperative complications. The study's primary objective is to demonstrate that the incidence of postoperative complications is lower in an interventional group (patients monitored using a hemodynamic algorithm that incorporates the RER) than in a control group (treated according to standard practice).

Methods: We shall perform a prospective, multicenter, randomized, open-label, superiority trial of consecutive patients undergoing major noncardiac surgery (i.e., abdominal, vascular, and orthopedic surgery). The control group will be treated according to the current guidelines on standard hemodynamic care. The interventional group will be treated according to an algorithm based on the RER. The primary outcome will be the occurrence of at least one complication in the 7 days following surgery. The secondary outcomes will be the length of hospital stay, the total number of complications per patient, the 30-day mortality, the total intraoperative volume of fluids administered, and the Sequential [sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score and laboratory data measured on postoperative days 1, 2, and 7. A total of 350 patients will be included.

Discussion: In the operating theater, the RER is potentially a continuously available, easy-to-read, indirect marker of tissue hypoperfusion and postoperative complications. If the RER does predict the occurrence of tissue hypoperfusion, it will help the physician to provide personalized hemodynamic management and limit the side effects associated with excessive hemodynamic optimization (volume overload, vasoconstriction, etc.).

Trial registration: ClinicalTrials.gov [NCT03852147](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03852147). Registered on February 25, 2019

Keywords: Respiratory exchange ratio, Postoperative complications, Major surgery

* Correspondence: stephane.bar.sb@gmail.com

¹Anesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Medical Center, Rond-point du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Administrative information

The order of the items has been modified to group similar items (see <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/spirit-2013-statement-defining-standard-protocol-items-for-clinical-trials/>).

Title {1}	Individualized hemodynamic optimization guided by indirect measurement of the respiratory exchange ratio in major surgery: study protocol for a randomized controlled trial (the OPHIQUE trial)
Trial registration {2a and 2b}	ClinicalTrials.gov identifier: NCT03852147. Registered on February 25, 2019. All items from the WHO Trial Registration Data Set can be found in Additional file 1.
Protocol version {3}	Protocol version 1.2, dated May 3, 2018
Funding {4}	The trial was funded by Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) Inter-régional GIRCI Nord-Ouest 2017 (API17-03).
Author details {5a}	¹ Anesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Medical Center, Rond-point du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France. ² Anesthesiology and Critical Care Department, Valenciennes General Hospital, Avenue Désandrouins, F-59322 Valenciennes, France. ³ Anesthesiology and Critical Care Department, Normandie University Medical Center, UNICAEN, F-14000 Caen, France. ⁴ Anesthesiology and Critical Care Department, Lille University Medical Center, Avenue Oscar Lambret, F-59037 Lille, France. ⁵ Anesthesiology and Critical Care Department, Dijon University Medical Center, 2 Bd Maréchal de Lattre de Tassigny, F-21000 Dijon, France. SB is the Principal Investigator; SB and PGG conceived the study and led the development of the proposal and the protocol. EL, HD and MOF contributed to study design and to development of the proposal. PB, YEA, RD, MM and OAA drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.
Name and contact information for the trial sponsor {5b}	CHU Amiens-Picardie (Amiens University Medical Center). Clinical Research and Innovation Directorate F-80054 Amiens cedex 1 France
Role of sponsor {5c}	CHU Amiens-Picardie: management and analysis of data.

Introduction

Background and rationale {6a}

For many years, it was accepted that hemodynamic optimization during major noncardiac surgery was

associated with lower rates of perioperative morbidity and mortality. This effect was based on maximization of blood flow (related to cardiac output (CO)), tissue perfusion (related to blood pressure), and thus oxygen delivery (DO₂) to the tissues [1]. Given that surgery is associated with an increase in oxygen consumption (VO₂), it can lead to a mismatch between DO₂ and VO₂; the body's metabolism becomes partially anaerobic, with tissue hypoperfusion and then postoperative complications [2]. In this context, the international guidelines now recommend hemodynamic optimization in major noncardiac surgery [3, 4]. This approach is based on the use of fluids, vasopressors, and inotropic drugs. All these medications can trigger adverse reactions, which limits their benefits. Indeed, a few recent studies failed to find a clinical benefit of hemodynamic optimization [5–7]. Similarly, a recent meta-analysis found that hemodynamic optimization did not have medical benefit and was associated with adverse events (such as fluid overload) [8]. There are several possible explanations for these results. Firstly, anesthesia procedures and surgical techniques have improved. Secondly, it has been suggested that hemodynamic optimization does not prevent the onset of anaerobic metabolism [5, 8]. Anaerobic metabolism is thought to be triggered by an increase in VO₂ and a fall in DO₂. In such a case, all the determinants of DO₂ (the hemoglobin level, oxygen saturation, and CO) should be maximized in order to meet the VO₂ demand. Thirdly, the POMO study demonstrated a beneficial effect of hemodynamic optimization only in patients who attained a VO₂ value close to that measured preoperatively [5]—suggesting the need for individualized hemodynamic optimization. Fourthly, the postoperative morbidity essentially concerns patients with a low anaerobic threshold (an altered baseline VO₂), i.e., metabolically fragile patients for whom a DO₂ maximization strategy could be beneficial [8–10]. Taken as a whole, these results and observations suggest that the risk/benefit balance for hemodynamic management can only be achieved by personalized optimization in identified patients with baseline factors that favor anaerobic metabolism.

There is a large body of literature data on variables that can be used to diagnose and track the DO₂/VO₂ balance and changes in tissue perfusion. Most of these variables are derived from blood analyses. The literature data on the various parameters' value for diagnosing anaerobic metabolism are contradictory [11–15]. Based on the physiological knowledge of VO₂, DO₂, and CO₂ production (VCO₂), the respiratory quotient is known to be a noninvasive parameter reflecting the balance between DO₂ and VO₂ and thus anaerobic metabolism [16]. The respiratory quotient is widely used in

physiology and cardiology. In the operating theater, the respiratory quotient can be approximated by measuring the respiratory exchange ratio (RER: the gradient between the inhaled/expired CO₂ and O₂ fractions and the minute ventilation). The RER reflects the body's energy metabolism and anaerobiosis [17]. In a model of hemorrhagic shock, changes in the RER reflect the mismatch between VCO₂ and VO₂ and thus anaerobic metabolism. Moreover, treatment of the shock corrected the RER [18]. We recently demonstrated that in major noncardiac surgery, the RER is predictive of hyperlactatemia and the occurrence of postoperative complications [19, 20]. Thus, the RER may identify patients with VO₂/DO₂ mismatch and who might benefit from maximization of DO₂. Given that the inhaled and exhaled fractions of O₂ and CO₂ are systematically measured in intubated-ventilated patients in the operating theater, the RER is readily available in all anesthetized patients. It might be of value to additionally consider the RER for individualized hemodynamic management. RER monitoring might limit the occurrence of adverse events associated with excessive hemodynamic optimization (volume overload) by selecting only patients who would be likely to benefit from this optimization strategy.

Thus, we hypothesized that individualized hemodynamic management based on continuous noninvasive measurement of the RER would lower the

occurrence of postoperative complications because it provides information on the development of the VO₂/DO₂ imbalance and limits excessive hemodynamic treatments.

Objectives {7}

The study's primary objective will be to demonstrate that a hemodynamic optimization algorithm based on the RER will lower the incidence of at least one postoperative complication (defined according to the European guidelines) in the 7 days following surgery.

The secondary objectives will be to demonstrate a decrease in the length of hospital stay, the incidence of each complication, the arterial lactate level at the end of the procedure, and mortality at 30 days in patients in the RER group.

Trial design {8}

We are conducting a prospective, open-label, randomized, controlled, comparative, multicenter superiority study of two groups of patients (Fig. 1).

Methods: participants, interventions, and outcomes

Study setting {9}

The study will take place in four university medical centers (Amiens University Medical Center, Lille University Medical Center, Caen University Medical

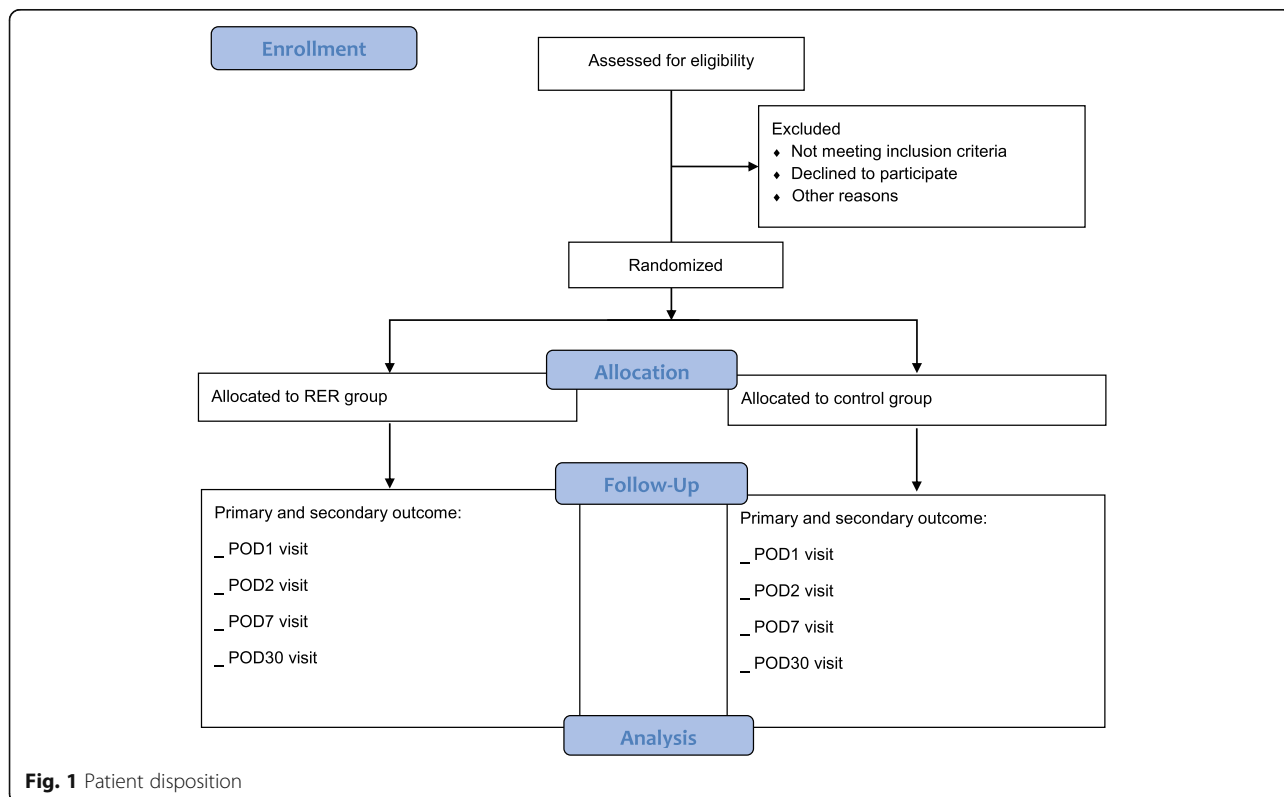


Fig. 1 Patient disposition

Center, Dijon University Medical Center) and a general hospital (Valenciennes General Hospital).

The list of study sites can be obtained from the Clinical Research and Innovation Directorate at Amiens University Medical Center (CHU Amiens- Picardie), F-80054 Amiens cedex 1, France.

Eligibility criteria {10}

Inclusion criteria

1. Abdominal, orthopedic, or vascular surgery with general anesthesia
2. Adult patients
3. American Society of Anesthesiology Physical Status score \geq II
4. Estimated duration of surgery > 2 h
5. At least two of the following co-morbidities: age > 50, high blood pressure, cardiomyopathy, ECG abnormality, pulmonary edema, smoking, stroke, arteritis, insulin-dependent or noninsulin-dependent diabetes, ascites, chronic kidney failure
6. Written consent
7. Affiliation with a social security scheme

Noninclusion criteria

1. Severe untreated arterial hypertension
2. Chronic renal failure on dialysis
3. Acute heart failure
4. Acute coronary syndrome
5. Renal vascular surgery
6. Cardiac surgery
7. Permanent laparoscopy
8. Preoperative acute circulatory failure
9. Refusal to participate
10. Pregnancy
11. Guardianship, curatorship, or incarceration
12. Locoregional anesthesia (spinal and epidural anesthesia)
13. Acute respiratory distress syndrome (PaO₂/FiO₂ ratio < 300)
14. Chronic respiratory insufficiency with home oxygen therapy
15. Participation in another clinical study

The pre-inclusion (enrollment) visit and the associated consenting process {26a}

The pre-inclusion visit must be carried out by an investigator named in the protocol. It will take place during the pre-anesthesia consultation (PAC). All participants who meet the inclusion criteria during the study will be asked to participate in the study. The investigating physician will inform the patient about the study and will answer any questions concerning the study's objectives,

constraints, foreseeable risks, and expected benefits. He/she will also specify the patient's rights as part of this research and will check the eligibility criteria. Copies of the study information sheet and the consent form are then given to the patient by the investigating physician.

Once the patient has received this information, he/she will be given time to think about whether he/she wishes to participate. The investigating physician is responsible for obtaining the patient's written, informed consent. The consent form must be signed *before any clinical or paraclinical study procedures* be performed. If the patient agrees to participate, the patient and the investigator write their first and last names clearly and then date and sign the consent form. The various copies of the study information sheet and the consent form are distributed as follows:

A copy of the study information sheet and a copy of the signed consent forms are given to the patient.

The original copies are kept by the investigating physician (even if the patient moves during the course of the research) in a safe place that cannot be accessed by third parties.

At the end of the inclusion period or (at the latest) at the end of the research, a copy of each consent form shall be forwarded to the sponsor or its representative; the investigators will be told in a timely manner how these forms should be forwarded.

Additional consent provisions for collection and use of participant data and laboratory specimens {26b}

In the context of this research, no additional clinical or paraclinical examinations (i.e., beyond those normally applied for this type of surgery) will be performed.

Instructions for preparation of requests for an ancillary study

Written informed consent must be provided by each participant in future ancillary studies, if the data collection request is not covered by the informed consent process for the main clinical study. A copy of the institutional review board's (IRB's) letter of approval for future ancillary studies will be sent to the OPHIQUE clinical trial's Data Monitoring Committee. If a separate consent form is required for the ancillary study, a copy of the signed ancillary study consent form for each study participant must be included in the OPHIQUE clinical trial's records. A data file tracking all signed ancillary consent forms must be maintained by the ancillary study, and an electronic copy of that file must be delivered to the OPHIQUE trial's Data Monitoring Committee.

Interventions

Explanation for the choice of comparators {6b}

In the control group, the patients’ hemodynamic parameters are managed according to international and national guidelines by maintaining blood pressure with norepinephrine, optimizing the stroke volume by fluid challenge, and (if necessary) administering dobutamine [3, 4] (Fig. 2).

Cardiac output is optimized firstly by fluid challenge (maximization) and secondly (in the absence of preload dependency) by intravenous administration of dobutamine to obtain a cardiac index (CI) greater than $2.5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Dobutamine is administered with an electric syringe pump via a dedicated peripheral venous access. The dose of dobutamine (3 mg per kg body weight) is diluted in the syringe to give a total volume of 50 ml. The initial administration rate is 2.5 ml h^{-1} or $2.5 \text{ gamma kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. If there is no change in the CI, the administration rate is increased in increments of 2.5 ml h^{-1} up to a maximum of 10 ml h^{-1} or $10 \text{ gamma kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. The dobutamine infusion will be decreased if the heart rate rises above 100 bpm or increases by more than 40% of the baseline value.

The systolic arterial pressure (SAP) is maintained at more than 10% of the reference value by continuous intravenous administration of norepinephrine, if necessary. The mean initial infusion rate will be $0.05 \text{ }\mu\text{g/kg/min}$, and the infusion rate will be titrated to maintain the target SAP. The treatment is administered during the operative period only and begins with the induction of anesthesia. Next, the targets are:

- A hemoglobin level greater than 10 g dl^{-1} , using blood transfusion
- A pulse oxygen saturation (SpO_2) value greater than 95%, using a recruitment maneuver, increased FiO_2 ,

and titration of the positive end-expiratory pressure (Fig. 2)

Intervention description {11a}

The RER is calculated from the continuous measurement of inspired and expired gases on the anesthesia ventilator (expressed in %): the inspired fraction of oxygen (FiO_2), end-tidal fraction of oxygen (FetO_2), inspired fraction of CO_2 (FiCO_2), end-tidal fraction of CO_2 (FetCO_2), expired volume (V_e), and inspired volume (V_i). The value is averaged over a 5-min moving window.

Assuming that $V_i = V_e$ during mechanical ventilation in a closed circuit:

$$\text{VCO}_2 (\text{ml min}^{-1}) = V_e \times (\text{FetCO}_2 - \text{FiCO}_2)$$

$$\text{VO}_2 (\text{ml min}^{-1}) = V_e \times (\text{FiO}_2 - \text{FetO}_2)$$

Thus:

$$\begin{aligned} \text{RER} &= \text{VCO}_2 / \text{VO}_2 \\ &= (\text{FetCO}_2 - \text{FiCO}_2) / (\text{FiO}_2 - \text{FetO}_2) \end{aligned}$$

An RER greater than 1.0 indicates anaerobic metabolism [19], and so DO_2 must be increased. This increase depends on the hemoglobin level, the arterial oxygen saturation, and the CO (Fig. 2).

Cardiac output is optimized firstly by fluid challenge (maximization) and secondly (in the absence of preload dependence) by intravenous administration with dobutamine to obtain a CI greater than $2.5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2}$. Dobutamine is administered with an electric syringe pump via a dedicated peripheral venous line. The dose of dobutamine (3 mg per kg body weight) is diluted in the syringe to give a total volume of 50 ml. The initial administration rate is 2.5 ml h^{-1} or $2.5 \text{ gamma kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. If there is no change in the CI, the administration rate is increased in increments of 2.5 ml h^{-1} up to a maximum of 10 ml h^{-1} or $10 \text{ gamma kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$. The dobutamine infusion will be decreased if the heart rate rises above 100 bpm or increases by more than 40% of the baseline value.

The SAP is maintained at more than 10% of the reference value by continuous intravenous administration of norepinephrine, if necessary. The mean initial infusion rate will be $0.05 \text{ }\mu\text{g/kg/min}$, and the infusion rate will be titrated to maintain the target SAP. The treatment is administered during the operative period only and begins with the induction of anesthesia.

Other objectives are:

- A hemoglobin level greater than 10 g dl^{-1} , using blood transfusion

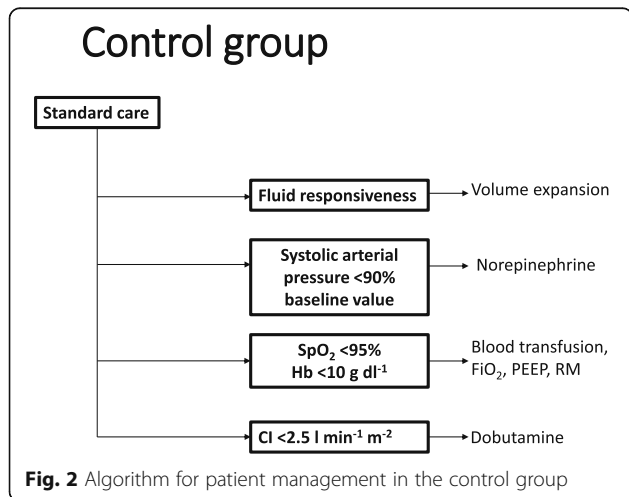


Fig. 2 Algorithm for patient management in the control group

- A SpO₂ greater than 95%, using a recruitment maneuver, increased FiO₂, and titration of the positive end-expiratory pressure

If RER is lower than 1.0, SAP must be maintained at more than 10% of the reference value by the intravenous continuous administration of norepinephrine (Fig. 3).

To both avoid extreme clinical practices and minimize interference with the trial intervention, study investigators will be strongly encouraged to apply standard measures, as follows:

- Induction of general anesthesia with the use of propofol 2–3 mg kg⁻¹, sufentanil 0.2 µg kg⁻¹, and cisatracurium 0.15 mg kg⁻¹. Inhaled anesthetics or target-controlled infusion of propofol will be used to maintain general anesthesia with a target bispectral index of between 40 and 60, along with intravenous perfusion of sufentanil at 0.1 to 0.2 µg kg⁻¹ per hour
- Mechanical ventilation, with a tidal volume of 6–8 ml kg⁻¹ predicted body weight, a positive end-expiratory pressure between 5 and 10 cmH₂O, a FiO₂ that maintains oxygen saturation ≥ 95%, and the respiratory rate adjusted to maintain an end-tidal CO₂ between 30 and 35 mmHg
- The core body temperature is maintained at 36.5 °C
- Peroperative use of epidural analgesia is authorized
- Postoperative epidural analgesia is authorized

Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions {11b}

The study may be discontinued for an individual patient if the latter (or the person designated by the patient) so desires or if decided by the investigator. Every effort will be made to comply with the study

protocol. However, the clinician in charge of the patient may deviate from these instructions at any time if he/she considers it necessary. He/she must note this decision and the reason for it in the case report form. If the study is discontinued, no provision is made for patient replacement. Likewise, patients having discontinued the study for whatever reason will receive standard care for the surgery and disease in question.

Strategies to improve adherence to interventions {11c}

The coordinating investigator will ensure good adherence to the intervention via the following measures:

- Visits to study centers in order to train study staff in how to monitor the RER in the operating theater (readings, measurements, analysis, and the pathological threshold)
- Visits to study centers to explain the collection of primary and secondary outcomes and the follow-up visits (on postoperative day (POD)1, POD2, POD7, and POD30)
- The hemodynamic optimization protocol is identical to that used in routine care in the operating theater
- Study centers will be regularly contacted by phone in order to ensure good compliance with the research protocol and to answer any questions

Throughout the hospital stay, it is the study team’s responsibility to ensure the proper, timely assessment of outcome measures (including timely visits by the investigator).

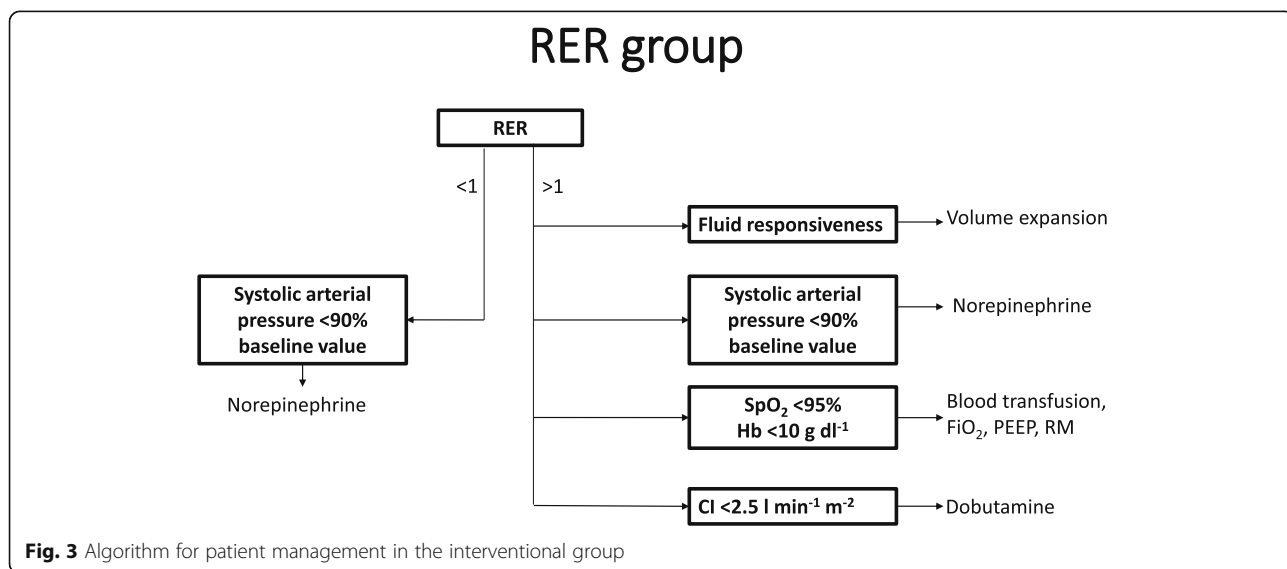


Fig. 3 Algorithm for patient management in the interventional group

Relevant concomitant care permitted or prohibited during the trial {11d}

The clinician in charge of the patient's care may deviate from these instructions at any time if he/she considers it necessary. He/she must note this decision and the reason for it in the case report form. Both treatment groups have access to standard care.

Provisions for post-trial care {30}

If the study is discontinued, no provision is made for patient replacement. Likewise, patients having discontinued the study for whatever reason will receive standard care for the surgery and disease in question.

This research is covered by an insurance policy issued by the *Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles* insurance company (18 rue Edouard Rochet, F-69372 Lyon cedex 08, France; policy reference 147 731 RC RECH). In accordance with the provisions of Article L1121-10 of the French Public Health Code, the policy covers for nonnegligent harm associated with the study. The policy includes cover for additional health care, compensation, or damages whether awarded voluntarily by the sponsor or through claims pursued in the courts. Incidents judged to arise from negligence (including those due to major protocol violations) are not covered by the study's insurance policy.

Outcomes {12}

The primary study outcome is the proportion of patients in the RER group (vs. the control group) with at least one complication within the 7 days following surgery. Complications were defined according to the guidelines issued by the European Society of Anaesthesia and the European Society for Intensive Care Medicine [21].

Neurological complications

- Stroke, documented on CT
- Mental confusion and disorientation in space and time, according to the Confusion Assessment Method for the ICU

Respiratory complications

- Acute respiratory distress syndrome (defined as polypnea > 25/min, involvement of the accessory respiratory muscles, or a pH < 7.25), acute lung injury (defined as respiratory distress with a PaO₂/FiO₂ ratio < 300 or a PaO₂ < 80 mmHg under a high-concentration mask), or adult respiratory distress syndrome (defined as respiratory distress with a PaO₂/FiO₂ ratio < 200 mmHg)
- Pulmonary embolism, defined as the presence of one or more emboli in the arterial vessels of the nonoperated lung when CT angiography is performed
- Prolonged (> 24 h) orotracheal intubation

- Repeated orotracheal intubation

Cardiovascular complications

- Acute systolic heart failure confirmed by echocardiographic impairment of the left ventricular ejection fraction vs. the preoperative baseline
- Acute right heart failure confirmed by echocardiographic impairment of right systolic and/or diastolic function
- Acute pulmonary edema with fluid overload confirmed by a clinical examination and echocardiography and that leads to medical treatment
- Acute circulatory insufficiency, defined as treatment with catecholamines (epinephrine, dobutamine, phosphodiesterase inhibitor, levosimendan, and norepinephrine)
- Postoperative myocardial damage: troponin I or T elevation above the 99th percentile
- Myocardial infarction, defined as an elevation in cardiac enzymes (creatinine phosphokinase myocardial band, troponin T, or troponin I) plus the appearance of a new Q-wave, ST-segment elevation, or ECG re-polarization disorder
- Supraventricular rhythm disorders, defined as the occurrence of atrial flutter or complete arrhythmia by atrial fibrillation and confirmed by ECG
- Ventricular rhythm disorders, defined as the occurrence of ECG-confirmed ventricular tachycardia

Acute renal failure, defined as a postoperative increase of at least 50% and/or 26.5 μmol/l in the creatinine level vs. the preoperative baseline and/or diuresis of less than 0.5 ml kg⁻¹ h⁻¹ over 6 h (the KDIGO International Society of Nephrology definition) [22]

Digestive complications

- Mesenteric ischemia/ischemic colitis documented by CT and/or colonoscopic and/or surgical imaging
- Digestive tract hemorrhage (upper or lower), defined as the occurrence of hematemesis, melena, or rectorrhagia
- Postoperative ileus, defined as a transitory (> 48 h) halt or slowing of intestinal transit

Hemorrhagic complications

- Postoperative bleeding
- Disseminated intravascular coagulation
- Transfusion with blood derivatives: red blood cells, platelets, and fresh plasma
- Inflammatory systemic response syndrome, defined as the presence of at least two of the following criteria: (i) body temperature < 36 °C or > 38 °C, (ii)

heart rate > 90 beats/min, (iii) respiratory rate > 20 cycles/min or a PaCO₂ < 32 mmHg in a blood gas analysis, and (iv) leukocyte count < 4000/mm³ or > 12,000/mm³

Infectious complications

- Surgical site infection, defined as the occurrence of wall infection (abscess or purulent discharge) or a documented bacterial infection
- Symptomatic or asymptomatic postoperative urinary tract infection, defined as the presence of a germ (> 10⁵ CFU/mm³) in the urine
- Pneumopathy, defined as new lung infiltrates plus at least two of the following: (i) fever > 38.5 °C or hypothermia < 35.5 °C and (ii) leukopenia < 4000 WBCs/mm³ or hyperleukocytosis > 12,000 WBCs/mm³
- Purulent secretions. Bacteriological confirmation will be made by the presence of microorganisms in bronchial samples (sputum culture > 10⁷ CFU/mm³, bronchial aspirate > 10⁵ CFU/mm³, bronchoalveolar lavage > 10⁴ CFU/mm³, distal protected aspirate or protected specimen brush > 10³ CFU/mm³)
- Bacteremia, defined as the presence of a positive blood culture for a pathogenic germ
- Infection of a catheter (central venous or arterial), defined as a positive culture of the same microorganism on the catheter (> 10³ CFU ml⁻¹) and in at least one peripheral blood sample
- Sepsis, defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. For clinical application, organ dysfunction can be represented as an increase in the Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score of 2 points or more, which is associated with an in-hospital mortality rate above 10%
- Septic shock, defined as a subset of sepsis in which particularly profound circulatory, cellular, and metabolic abnormalities are associated with a greater risk of mortality than for sepsis alone. Patients with septic shock can be clinically identified by the requirement for vasopressor to maintain a mean arterial pressure (MAP) of > 65 mmHg and a serum lactate level greater than 2 mmol/l (> 18 mg/dl) in the absence of hypovolemia [23]

Death during hospitalization, on POD30, and at 1 year. Each patient's vital status will be documented via a telephone call 30 days after surgery.

The secondary outcomes are:

- The mean length of stay in each group: the postoperative length of stay in the intensive care unit (ICU) (days) and the overall length of hospital

stay (the number of days spent in the hospital until discharge)

- The proportion of patients with complications within the 7 days following surgery in each group
- The mortality rate on POD30 in each group
- The mean total intraoperative IV fluids administered (crystalloids and colloids) in each group
- The mean laboratory criteria (plasma creatinine, lactate, C-reactive protein (CRP), troponin Tc, and brain natriuretic peptide (BNP) and the SOFA score in each group, measured on POD1, POD2, and POD7)

Participant timeline {13}

The inclusion period is expected to last for 48 months. Several visits are provided for in the protocol. The visits take place when the patient is hospitalized, on the day of inclusion/surgery (POD0), POD1, POD2, POD7, and POD30 (Fig. 1). The visits on POD0, POD1, POD2, and POD7 must be performed on the scheduled day. For the visit on POD30, a margin of 5 days before D30 and 5 days after D30 will be tolerated.

Allocation

The patients will be randomized by an investigator named in the protocol. After checking the patient's inclusion criteria and consent, the investigator connects to the secure (SSL) website <https://recherche-clinique.chu-amiens.fr/CSOnline/> and creates a patient file in the database (assignment of the patient code). The investigator will have to enter the requested data in order to check the inclusion and noninclusion criteria. If all the requested data are entered and are consistent, the investigator will be given the result of the randomization as either "standard management" or "RER." If any of the data are erroneous or data, an error message will indicate which corrections must be made so that the patient can be randomized.

Follow-up visits

Five follow-up visits are planned: on the day of inclusion/surgery (POD0), POD1, POD2, POD7, and POD30. The visits on POD1, POD2, POD7, and POD30 will be performed by an anesthesiologist who is blinded to the group allocation and has not managed the patient in the operating theater. These visits enable the progressive, consecutive collection of the study data.

Participation in the study will not change how patients are managed during their stay in the ICU and in hospital generally, other than compliance with the hemodynamic optimization protocol. As part of their care, patients always provide several blood samples—including at least one per day during the first week.

End-of-study visit

The end-of-study visit takes place on POD30. The purpose of this visit is to collect study data generated since the previous visit (POD7). The variables documented will be the same as those documented at the POD7 visit. The end of the study is defined as the last study visit by the last person participating in the study. No particular post-study treatments are planned for study participants.

Study timeline for participants

TIMEPOINT	ENROLMENT	ALLOCATION	POST-ALLOCATION			CLOSE-OUT
			POD1	POD2	POD7	
ENROLMENT:						
ELIGIBILITY SCREEN	X					
STUDY INFORMATION	X					
WRITTEN CONSENT	X					
ALLOCATION		X				
INTERVENTIONS:						
INTERVENTION GROUP			←-----→			
CONTROL GROUP			←-----→			
ASSESSMENTS:						
BASELINE DATA:						
_ DEMOGRAPHIC DATA	X					
_ MEDICAL HISTORY						
_ INDICATION FOR SURGERY						
_ PREOPERATIVE LABORATORY ASSESSMENT						
_ DRUG TREATMENTS						
PRIMARY OUTCOME			X	X	X	X
SECONDARY OUTCOMES			X	X	X	X

Sample size {14}

According to the literature data, the postoperative complication rate in the target population is between 30 and 50% [24]. The inclusion of 170 patients in each arm would show that RER-based hemodynamic optimization reduces these complications in a clinically significant manner (by a third; from 50% in the control group to 35% in the interventional arm). These calculations were performed with an alpha risk of 5%, a power of 80%, and a complication rate of 50% in the control arm.

Furthermore, an interim analysis is planned halfway through the inclusion process. Hence, the final study population should be 344 patients. Based on these results and after taking account of potential loss to follow-up, we plan to include 350 patients (175 per arm). If 175 patients are included in each arm, the threshold for statistical significance in a one-sided test will be set to $p < 0.003$ (according to the Lan and Demets spending

function, using the seqdesign SAS procedure). Premature study termination for efficacy could thus be considered.

Recruitment {15}

The feasibility of this project is guaranteed by (i) the relatively large number of potentially eligible patients treated in the various centers and (ii) the involvement of a multicenter group whose members have been working together on hemodynamic optimization research projects for many years.

Number of eligible patients per center:

Amiens University Medical Center: 2 to 3 inclusions per month

Lille University Medical Center: 1 inclusion per month

Caen University Medical Center: 1 inclusion per month

Dijon University Medical Center: 2 to 3 inclusions per month

Valenciennes General Hospital: 1 inclusion per month

Assignment of interventions: allocation

Sequence generation {16a}

Patients will be randomized into the two parallel, open-label groups using Clinsight® software, as implemented by a data manager from the Clinical Research and Innovation Directorate at Amiens University Medical Center. Randomization by minimization will be performed.

The randomization will be stratified:

- By center
- By the type of surgery (orthopedic, vascular, or abdominal)

Patients will be randomly assigned to one of the study groups via centralized randomization by minimization, in order to check for stratification factors and balance the size of the groups. This will also make it possible to check patient eligibility and send randomization information to the investigator for each patient.

After entering their username and password, the investigators will connect to the study randomization site on the day of inclusion and check compliance with the inclusion and noninclusion criteria. If no inconsistencies are found, the result of the randomization will be displayed as “standard management” or “RER.”

Concealment mechanism {16b}

Prior to the provision of informed consent, participants (and, if applicable, their legal guardians) will be given full information about the study by the researchers at each study site. The provision of study information will be recorded in the Clinsight® software by the research

assistants. After the baseline survey, eligible participants will be randomized 1:1 into two groups.

Implementation {16c}

The pre-inclusion visit is carried out by an investigator named in the protocol. It will take place during the PAC. All selected patients meeting all the inclusion criteria and none of the noninclusion criteria will be invited to participate in the study.

Assignment of interventions: blinding

Who will be blinded {17a}

Although the operating anesthetists cannot be blinded to group assignments, much attention will be given to ensuring strict blinding during the postoperative, data collection, and data analysis periods. The surgeons and ICU physicians and nurses are blinded to group allocation. Only the anesthetist in charge of the patient during the surgery will be aware of the group allocation.

Procedure for unblinding if needed {17b}

An unblinding procedure is not necessary and not planned.

Data collection and management

Plans for assessment and collection of outcomes {18a}

All data will be continuously recorded on an electronic case report form (eCRF) by a clinical data manager who is blinded to the group allocation. The eCRF was created by study investigators. All the information required by the protocol must be recorded as and when it is obtained in the eCRF, and any missing data must be explained:

- “NK” for “not known”
- “ND” for “not determined”
- “NA” for “not applicable”

Any access to the study data and any changes will be tracked by the Clinsight® software (Ennov Clinical).

1. Preoperative data
 - (a) Demographic data
 - (b) Medical history (high blood pressure, diabetes, kidney failure, etc.), and the indication for surgery (neoplastic disease or not)
 - (c) Preoperative laboratory assessment (including plasma creatinine and CRP levels)
 - (d) Drug treatments (antihypertensive drugs, antidiabetics, diuretics, etc.)
2. Intraoperative data

(a) *Anesthetic data:*

- I Hypnotics, opioids, and muscle relaxants used
- II Volume of fluids (crystalloids and colloids) used
- III Number of labile blood products used

(b) *Hemodynamic data (every 30 min):*

- I SAP, DAP, and MAP
- II Heart rate
- III Bispectral index
- IV Temperature
- V Cardiac output
- VI Pulse pressure variation
- VII Total amount of ephedrine and norepinephrine used
- VIII Total amount of dobutamine used
- IX Intraoperative diuresis

(c) *Surgical data:*

- I Surgical indication and type of surgery (abdominal, vascular, or orthopedic)
- II Duration of surgery
- III Volume of blood loss
- IV Intraoperative surgical complications

3. Postoperative data

- (a) Length of stay in the recovery room
- (b) Patient discharge (to a surgical department, the ICU, or the recovery room)
- (c) Laboratory assessment:

- I Kidney function: serum creatinine and urea levels on POD1, POD2 and POD7, and renal replacement therapy
- II Blood lactate and plasma creatinine, CRP, BNP, and troponin Tc on POD1, POD2, and POD7

- (d) Standard clinical data (heart rate, blood pressure, peripheral O₂ saturation, and respiratory rate)
- (e) Diuresis on POD1, POD2, and POD7
- (f) KDIGO scores on POD1, POD2, and POD7
- (g) Postoperative complications
- (h) Length of stay in the ICU and in hospital
- (i) 30-day postoperative mortality

Plans to promote participant retention and complete follow-up {18b}

At each visit, participants will be reminded of the importance of their participation in the study and the need to be continuously contactable and available for monitoring until the end of the follow-up period. We will make sure that appointments for study visits are available at different times of the day and on different days of

the week. Saturday visits will also be available for participants who cannot attend during the week.

Participants who withdraw from the trial will be contacted (with their prior permission) by phone on POD30 in order to check on whether they have developed post-operative complications.

Data management {19}

All data will be continuously recorded on the eCRF by a clinical data manager who is blinded to patient allocation. Data collected directly during the patient's follow-up will be entered (single-entry) into an electronic case report form by the principal investigator (or by authorized persons referenced on the task delegation list) on the <https://recherche-clinique.chu-amiens.fr/CSOnline/> website.

The pre-configured consistency tests will check the quality of the data. If inconsistencies are detected, queries will be sent to the investigator.

The data coding will be given on a separate sheet in the electronic case report form. Data will be entered initially as the actual numerical value or the actual categorical variable.

At the end of the study, the Clinsight® database (Ennov Clinical) will be frozen by a data manager at Amiens University Medical Center's Clinical Research and Innovation Directorate. The centralized data will then be analyzed using SAS® statistical software (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Confidentiality {27}

In accordance with the legislative provisions in force (articles L.1121-3 and R.5121-13 of the French Public Health Code), people with direct access to source data will take all the necessary precautions to ensure the confidentiality of information relating to the study drugs, research, participants (especially the latter's names) and results. Like the investigators, these people are subject to a professional duty of confidentiality.

During or after the study, the data collected on the participants will be sent to the sponsor by the investigators (or any other specialist staff) and pseudonymized. The data must in no case show the study participants' names or addresses.

Data confidentiality will be ensured by coding the participants' information as follows:

- Each participant's initials: the first letter of the family name and the first letter of the first name
- A 5-digit code number: the first two digits correspond to the center number and the final three digits correspond to the incremental inclusion number (from 001 upwards)

The sponsor will ensure that each study participant has given his/her written consent to access to his/her

personal data required for the study's quality control procedures.

Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in this trial/future use {33}

Blood samples will be collected via venipuncture and arterial lines and then analyzed in our clinical biochemistry laboratory. We shall assay serum creatinine, lactate, CRP, BNP, and troponin Ic on POD1, POD2, and POD7. The samples will be discarded shortly afterwards. No biological specimens will be stored for future studies. No genetic or molecular analyses of human DNA are planned.

Statistical methods

Statistical methods for primary and secondary outcomes {20a}

The study's primary objective is to demonstrate that the incidence of postoperative complications is lower in an interventional group (patients monitored using a hemodynamic algorithm that incorporates the RER) than in a control group (patients treated according to standard practice). To summarize the characteristics of the study population, quantitative variables will be described as the mean \pm standard deviation and/or the median [interquartile range]. Qualitative variables will be described as the frequency [95% confidence interval].

Analysis of the primary outcome The null hypothesis will be rejected in favor of the alternative hypothesis (i.e., there is a difference) using a chi-squared test or Fisher's test, depending on the frequency of complications ($n < 5$ in a cell of the contingency table), with a two-sided alpha risk of 5%.

Analysis of the secondary outcome The two arms will be compared with regard to the total volume of intraoperative fluids and the length of stay, using Student's test or the Mann-Whitney test for normally distributed data.

The two arms will be compared with regard to the changes over time in the SOFA score and the serum NT-pro-BNP, troponin TC, CRP, lactate, and creatinine levels, using a mixed-model analysis of variance. Post hoc comparisons will be performed after Hochberg adjustment. If the data are not normally distributed, they will be log-transformed or otherwise transformed.

The intergroup difference in the incidence of each complication (including mortality) will be compared in a chi-squared test or Fisher's test.

All statistical analyses will be performed using SAS® software (version 9.4). The threshold for statistical significance will be set to $p < 0.05$ for both the primary and secondary outcomes. The statistical criteria for

premature termination of the study are listed above in the statistical analysis section ($p < 0.003$).

Interim analyses {21b}

An interim analysis is planned half way through the inclusion process ($n = 175$ out of 350).

Methods for additional analyses (e.g., subgroup analyses) {20b}

No additional analyses are planned.

Methods in analysis to handle protocol nonadherence and any statistical methods to handle missing data {20c}

For the primary outcome, we expect the proportion of missing data to be below 5%. We will not perform multiple imputations for the primary outcome unless more than 5% of the data are missing.

The secondary outcomes will be assessed in the full analysis set.

Plans to give access to the full protocol, participant-level data, and statistical code {31c}

The full protocol is available from ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT03852147. February 25, 2019).

Participant-level data and statistical code are available on request from the Clinical Research and Innovation Directorate at Amiens University Medical Center.

Oversight and monitoring

Composition of the coordinating center and trial steering committee {5d}

Principal investigator and research physician

Dr Stéphane BAR, M.D

Anesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Medical Center, Rond-point du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France.

Roles and responsibilities:

Design and conduct of the OPHIQUE study

Preparation of the protocol and any revisions

Preparation of the investigator's brochure and case report forms

Organization of steering committee meetings

Management of the clinical trials office

Publication of study reports

Steering committee

(see the title page for members)

Roles and responsibilities:

Agreement of the final protocol

All lead investigators will be steering committee members

Patient recruitment and liaison with the principle investigator

Review of the study's progress and (if necessary) agreement of amendments to the protocol and/or investigator's brochure to facilitate the smooth running of the study

Sponsor

CHU Amiens-Picardie

Clinical Research and Innovation Directorate

F-80054 Amiens cedex 1

France

Tel.: +33-322-088-371; Fax: +33-322-089-645

Pauline Morin, data manager

Clinical Research and Innovation Directorate

F-80054 Amiens cedex 1

France

Roles and responsibilities:

Maintenance of the trial's IT system

Data entry and verification

Clinical Research Vigilance Unit:

Professor Jean-Marc Chillon

CHU Amiens-Picardie

F-80054 Amiens cedex 1

France

Tel: +33-322-088-371 (ext. 88390); Fax: +33-322-089-645

Lead investigators

In each participating center, a nominated lead investigator (a senior anesthesiologist) will be responsible for patient identification, patient recruitment, data collection, completion of CRFs, patient follow-up, and compliance with the study protocol and the investigator's brochure.

Composition of the data monitoring committee, its role and reporting structure {21a}

Data Monitoring Committee

Momar Diouf, biostatistician

Pauline Morin, data manager

Salah Mattoug, project manager

Clinical Research and Innovation Directorate

CHU Amiens-Picardie

F-80054 Amiens cedex 1

France

Tel: +33-322-088-371 Fax: +33-322-089-645

Roles and responsibilities:

Study planning

Organization of steering committee meetings

Training session: each center's study personnel will be trained centrally in the study requirements, standardized measurement of the RER, requirements for outcome collection, advice on adherence, and eliciting information from study participants in a uniform, reproducible manner. The training session will also cover data entry, responses to data discrepancy queries, and general information about obtaining high-quality research data.

Provision of an annual risk report to the French Agency for Health Product Safety (ANSM) and the IRB

Reporting to the ANSM on any serious unexpected suspected adverse events.

Management of the trial master file

Budget administration and contractual issues with individual centers

Advice for lead investigators

Audit of feedback forms and decisions on when site visits should occur

Assistance with IRB applications

Data verification

Randomization

Adverse event reporting and harms {22}

The investigator assesses the seriousness of each adverse event and will notify the sponsor without delay from the day on which he/she becomes aware of any serious adverse event or new development, if it occurs:

- After the date on which the consent form is signed
- During the patient's follow-up

All such events must be monitored until they have completely resolved. Additional information (on a supplementary reporting form) concerning the progression of the event (if not mentioned in the first report) will be sent to the sponsor by the investigator.

The sponsor or the pharmacovigilance unit will report developments in the study in a timely manner to:

- The French Agency for Health Product Safety (ANSM)
- The competent IRB. If necessary, the IRB will check that the study participants have been informed of the adverse effects and have not withdrawn their consent:

1. For an unexpected serious adverse reaction resulting in death or endangerment of life, without delay from the day on which the sponsor becomes aware of it
2. For other unexpected serious adverse effects, no later than 2 weeks from the day on which the sponsor becomes aware of them

The sponsor shall send the ANSM a follow-up report with relevant additional information on unexpected serious adverse reactions. In the case of a suspected unexpected serious adverse reaction resulting in death or life-threatening injury, this additional information shall be notified within a week of the report mentioned in (1). In the other cases of a suspected serious unexpected adverse effect and if new information (as defined in Article L.1123-10) has emerged, the relevant additional

information must be sent within a week of the deadline mentioned in (2).

If necessary, the IRB will check that the study participants have been informed of the adverse effects and have not withdrawn their consent. The sponsor and the investigator shall take appropriate urgent action. The sponsor shall inform the competent authority and the IRB.

On the anniversary date of the first inclusion, the sponsor shall draw up a safety report, including (i) a list of serious adverse events that might be related to the research (including expected and unexpected serious events) and (ii) a concise, critical analysis of the study participants' safety.

This report shall be sent to the ANSM and the IRB within 60 days of the anniversary date of the first inclusion.

This information will also be submitted to the data monitoring and safety committee.

All adverse events and adverse drug reactions will be reported in publications of the trial's data. The proportion of patients in each group experiencing at least one adverse event will be reported.

Data on harms will be collected in a nonsystematic manner throughout the patient's follow-up period. The investigator must notify the sponsor without delay from the day on which he/she becomes aware of any harms. Harms potentially related to the drugs and procedures used are described below:

The following terminologies have been used to classify the frequency of side effects: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ but $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ but $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ but $< 1/1000$), very rare ($< 1/10000$), and not known (frequency cannot be estimated from the data available).

The harms that may occur with the use of dobutamine are as follows:

Blood and lymphatic system disorders

Common: eosinophilia, inhibition of thrombocyte aggregation (only with infusion over many days)

Metabolism and nutrition disorders

Rare: hypokalemia

Nervous system disorders

Common: headache

Cardiac disorders/vascular disorders

Common: increase in heart rate of > 30 beats/min

Common: blood pressure increased by > 50 mmHg

Patients with high blood pressure are more likely to experience a higher voltage increase

Decreased blood pressure, ventricular dysrhythmia, dose-dependent ventricular extrasystoles Increased ventricular rate in patients with atrial fibrillation.

Vasoconstriction in some patients previously treated with beta blockers

Anginal pain, palpitations

Most patients have an increase in systolic pressure (10 to 20 mmHg)

Uncommon: ventricular tachycardia, ventricular fibrillation

Rare: bradycardia, myocardial ischemia, myocardial infarction, cardiac arrest

Not known: decreased pulmonary capillary pressure

Dose-dependent side effects rarely occur with a dosage below 10 µg/kg/min; a dose of 40 µg/kg/min has been administered in some cases, without significant adverse effects

Hypertensive/hypotensive decompensation, intracavity pressure gradient, palpitations

Not known: stress cardiomyopathy

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders

Common: bronchospasm, shortness of breath

Gastrointestinal disorders

Common: nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common: exanthema

Rare: petechial bleeding

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: chest pain

Kidney and urinary tract disorders

Common: increased urgency at high infusion doses

General disorders and administration site abnormalities

Common: fever, phlebitis at the injection site

In the event of accidental paravenous infiltration, local inflammation may develop

Very rare: skin necrosis

Other events

Nervousness, nausea, headache, paresthesia, tremors, urinary urgency, feeling hot and anxiety, myoclonic spasm

The harms that may occur with the use of norepinephrine are as follows:

Common: anxiety

Common: breathlessness

Common: headache

Common: tremor

Rare: skin necrosis

Rare: perivenous extravasation.

Rare: retrosternal pain

Rare: pharyngeal pain

Rare: photophobia

Rare: paleness

Rare: excessive sweating

Rare: vomiting

Rare: tachycardia

Rare: bradycardia

The harms that may occur with the use of ephedrine are as follows:

Common: palpitation

Common: arterial hypertension

Rare: coagulation disorder

Rare: nervousness

Rare: tremor

Rare: anxiety

Rare: insomnia

Rare: mental confusion

Rare: irritability

Rare: depression

Rare: urinary retention

Rare: hypersensitivity

Rare: acute glaucoma attack

All adverse events and drug-related will be reported in trial publication. The proportion of patients experiencing any adverse event in each group will be reported.

Frequency and plans for auditing trial conduct {23}

A clinical research associate mandated by the sponsor will visit each center at the time the study is set up, one or more times during the study (depending on the inclusion rate), and at the end of the research. During these visits, the following elements will be reviewed: informed consent, compliance with the research protocol and the procedures defined therein, quality of the data collected in the electronic case report form, accuracy, missing data, consistency of data with source documents (medical records, appointment books, original laboratory results, etc.), and management of any products.

A written monitoring report will be required after each visit.

Plans for communicating important protocol amendments to relevant parties (e.g., trial participants, ethical committees) {25}

Any protocol amendments must be authorized by the IRB prior to implementation. The IRB will be informed of nonsubstantial amendments (i.e., those that do not have a significant impact on any aspect of the research).

Prior to submission to the IRB, all amendments are to be validated by the sponsor and by all research stakeholders affected by the amendment. All amendments to the protocol must be made known to all investigators participating in the study. The investigators undertake to comply with the protocol. Any amendment that modifies patient management or the study's benefits, risks, and constraints requires a new study information sheet and a new consent form, which must be processed according to the above-mentioned procedures. The following study

documents will be archived in accordance with good clinical practice.

1. By the investigating physicians:
 - (a) For a period of 15 years after the end of the study (for studies related to medicines, medical devices or in vitro diagnostics, or for studies not related to a product mentioned in Article L.5311-1 of the French Public Health Code):
 - I The protocol and any amendments
 - II Case report forms (copies)
 - III Source files for study participants having given their written consent
 - IV All the other documents and correspondence related to the research
 - (b) For a period of 30 years after the end of the study
 - I The participants' original signed informed consent forms

All these documents are placed under the responsibility of the investigator for the prescribed period of archiving.

2. By the sponsor
 - (a) For a period of 15 years after the end of the study (for studies related to medicines, medical devices or in vitro diagnostics, or for studies not related to a product mentioned in Article L.5311-1 of the French Public Health Code)
 - (b) For a period of 30 years after the end of the study
 - I Copies of the participants' original signed informed consent forms
 - II Documents concerning serious adverse events

All such documents are the sponsor's responsibility for the legally stipulated period of archiving.

No documents are to be removed or destroyed without the sponsor's agreement. At the end of the legally stipulated period of archiving, the sponsor will be consulted prior to destruction of the documents. All data, documents, and reports may be subject to audit or inspection.

Dissemination plans {31a}

The data provided by the investigative centers will be analyzed by a biostatistician from the Clinical Research

and Innovation Directorate at Amiens University Medical Center. This analysis will give rise to a written report submitted to the sponsor, who will forward it to the IRB and the competent authority.

Any written or oral communication of the results of the research must first be approved by the principal investigator and, where appropriate, any committee set up for the purposes of the study.

The publication of the principal results will mention the name of the sponsor, all investigators who included or followed up patients in the research, and the methodologists, biostatisticians, and data managers who participated in the research. The international rules for writing and publication will be taken into account (The Uniform Requirements for Manuscripts of the ICMJE, April 2010). In accordance with the French Parliamentary Act 2002-303 dated March 4, 2002, the study participants will be informed (on request) of the study's overall results.

Discussion

In the operating theater, the RER is potentially a continuously available, easy-to-read, indirect marker of tissue hypoperfusion and postoperative complications. In contrast to conventional tissue perfusion variables, the RER does not require repeated, invasive measurements of venous and arterial blood gas levels; indeed, the repetition of blood gas measurements may decrease reproducibility. Since the RER can diagnose patients with DO_2/VO_2 mismatch, it enables personalized hemodynamic management and thus may limit the side effects of excessive hemodynamic optimization (volume overload, vasoconstriction, etc.). Thus, the RER might help to tailor hemodynamic optimization to each patient as a function of the type of surgery and the metabolic requirement. If this approach works, the RER could be used routinely in the operating theater to improve the management of patients undergoing major surgery.

One limitation of the present study is that the operating anesthetists are not blinded to the group assignments. Hence, we have paid as much attention as possible to strict blinding during the postoperative, data collection and data analysis periods. The surgeons, ICU physicians, and nurses are blinded to the group allocation. Only the anesthetist in charge of the patient during the surgery knows the group allocation. Moreover, this is the first large, randomized, controlled trial of the effectiveness of the RER in the operating theater.

Trial status

This is protocol version 1.6, dated March 3, 2020. Recruitment started on December 26, 2018. To date, 120 participants have been randomized. The estimated date for the completion of recruitment is January 2023.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04879-x>.

Additional file 1. WHO Trial Registration Data Set.txt.

Additional file 2. Copy of the informed consent form.txt.

Abbreviations

ANSM: French Agency for Health Product Safety; CI: Cardiac index; CO: Cardiac output; DAP: Diastolic arterial pressure; DO₂: Arterial oxygen delivery; FetO₂: End-tidal fraction of oxygen; FetCO₂: End-tidal fraction of CO₂; FiO₂: Inspired fraction of oxygen; FiCO₂: Inspired fraction of CO₂; MAP: Mean arterial pressure; PAC: Pre-anesthesia consultation; RER: Respiratory exchange ratio; SAP: Systolic arterial pressure; SpO₂: Pulse oxygen saturation; SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment; VCO₂: CO₂ production; VO₂: Oxygen consumption

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions (31b)

SB is the lead investigator; SB and PGG conceived the study and led the development of the proposal and the protocol; EL, HD, and MOF contributed to the study design and to the development of the proposal; PB, YEA, RD, MM, and OAA drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript. All co-authors on any publications that arise from the trial must be directly involved in all three of the following: conception, design, conduct, analysis, or interpretation of the work that led to the paper; writing a draft of the article or revising it for intellectual content; and final approval of the version to be published. All authors should review and approve the manuscript before it is submitted for publication, at least as it pertains to their roles in the project.

Competing interests (28)

The authors declare that they have no competing interests.

Funding (4)

The trial was funded by the French government's Interregional Hospital-Based Clinical Research Program (*Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) Inter-régional GIRCI Nord-Ouest 2017* (API17-03)). The funding body had no role in writing the manuscript and will not have any role in the study execution; the collection, management, analysis, or interpretation of data; or the decision to submit results.

Availability of data and materials (29)

Data will be available on request from the Clinical Research and Innovation Directorate at Amiens University Medical Center.

Consent for publication (32)

Information on the participants' consent for publication is available from the corresponding author on request.

In accordance with the French legislation on data protection and European Union's General Data Protection Regulation 2016/679, the study participants have the right to access, transfer, rectify, delete, and limit their personal data. They also have the right to oppose the transmission of data covered by professional secrecy and that may be processed or otherwise used in the context of this research. These rights are exercised with the participant's investigating physician or with the data protection officer appointed by the person responsible for this processing as defined in Regulation 2016/679. In the event of litigation, participants have the legal right to lodge a complaint with the French National Data Protection Commission (*Commission nationale de l'informatique et des libertés*, Paris, France). They can also access their medical data directly or through the physician of their choice, in accordance with the provisions of Article L1111-7 of the French Public Health Code. These rights are exercised with the participant's investigating physician, who knows your identity (Additional file 2).

A copy of each participant's written informed consent form will be kept for a period of 30 years after the end of the research.

Ethics approval and consent to participate (24)

The study was approved by the local IRB (CPP Ile de France II; reference: ID-RCB/ EUJDRACT: 2018-A00593-52). It was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03852147) on February 25, 2019, and is being conducted in accordance with the Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects. Study participation is voluntary, and each participant will be comprehensively informed about the objectives of the study, the privacy policy, and the opportunity to withdraw from the study at any time without stating a reason. Each study participant will provide his/her written, informed consent to participation and a data privacy form. Each participant will receive a copy of his/her informed consent form.

Author details

¹Anesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Medical Center, Rond-point du Professeur Christian Cabrol, F-80000 Amiens, France. ²Anesthesiology and Critical Care Department, Valenciennes General Medical Center, Avenue Désandrouins, F-59322 Valenciennes, France. ³Anesthesiology and Critical Care Department, Normandie University Medical Center, UNICAEN, F-14000 Caen, France. ⁴Anesthesiology and Critical Care Department, Lille University Medical Center, Oscar Lambret, F-59037 Lille, France. ⁵Anesthesiology and Critical Care Department, Dijon University Medical Center, 2 Bd Maréchal de Lattre de Tassigny, F-21000 Dijon, France.

Received: 31 July 2020 Accepted: 6 November 2020

Published online: 23 November 2020

References

- Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients: use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg American Medical Association*. 1973;106:630–6.
- Gutierrez G, Pohil RJ. Oxygen consumption is linearly related to O₂ supply in critically ill patients. *J Crit Care*. 1986;1:45–53.
- Vallet B, Blanloeil Y, Chollet B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013;32:e151–8.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J Oxford Academic*. 2014;35:2383–431.
- Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, Toner A, Lyness C, Jenkins N, et al. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3:33–41.
- Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, Toft P. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:178–88.
- Bartha E, Arfwedson C, Innell A, Fernlund ME, Andersson LE, Kalman S. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anaesth*. 2013;110:545–53.
- Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Libr*. 2012; [cited 2018 Apr 29]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004082.pub5/full>.
- West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, et al. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112:665–71.
- Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, Roberts DR, Randles D, Renton M, et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg*. 2010;251:535–41.
- 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*. 2017;31:1190–6.
- Huette P, Ellouze O, Abou-Arab O, Guinot P-G. Venous-to-arterial pCO₂ difference in high-risk surgical patients. *J Thorac Dis*. 2019;11:1551–7.

13. 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:e0205950.
14. Guinot P-G, Guilbart M, Hchikat AH, Trujillo M, Huette P, Bar S, et al. Association between end-tidal carbon dioxide pressure and cardiac output during fluid expansion in operative patients depend on the change of oxygen extraction. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3287.
15. Bar S, Fischer MO. Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 11):S1568–73. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.80>.
16. Mesquida J, Saludes P, Pérez-Madrigal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, et al. Respiratory quotient estimations as additional prognostic tools in early septic shock. *J Clin Monit Comput*. 2018;32:1065–72.
17. Hoffman GM, Torres A, Forster HV. Validation of a volumeless breath-by-breath method for measurement of respiratory quotient. *J Appl Physiol*. 1993;75:1903–10.
18. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med*. 1995;23:545–52.
19. Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37:1050–7.
20. Bar S, Santarelli D, de Broca B, Abou Arab O, Leviel F, Miclo M, et al. Predictive value of the respiratory exchange ratio for the occurrence of postoperative complications in laparoscopic surgery: a prospective and observational study. *J Clin Monit Comput*. 2020 [cited 2020 Jun 29]. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00544-5>.
21. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:88–105.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012;2:1–138.
23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801.
24. Grocott MPW, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, Hamilton MA, et al. The postoperative morbidity survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol*. 2007;60: 919–28.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions





Correspondence

Risk factors and determinants of intraoperative hyperlactatemia in major non-cardiac surgery

To the editor,

The occurrence of postoperative complications has decreased after major surgery due to the use of haemodynamic goal-directed therapy (HGDT), which optimizes cardiac output (CO) to increase oxygen delivery (DO_2) to level that support oxygen consumption (VO_2) [1]. Hyperlactatemia is a marker of tissue hypoperfusion and a predictive marker of the occurrence of post-operative complications, length of hospital stays and mortality [2]. Persistent hyperlactatemia, despite maximizing DO_2 , may be related to several factors. To date, few studies have evaluated the factors associated with intraoperative lactatemia in non-cardiac surgery [3]. As HGDT may not always be the optimal means to ensure tissue perfusion, knowledge of the risk factors associated with hyperlactatemia may be of importance. The objective of the present study was to investigate the risk factors of intraoperative hyperlactatemia (defined as arterial lactate over 3 mmol.l^{-1}) in major non-cardiac surgery treated with HGDT.

We performed a secondary analysis of a bicentric observational prospective study [4]. After IRB approval (2017-A00313-50), all patients provided informed consent prior to surgery. Data were collected at five time points of measurement during the intervention: the first time point corresponded to haemodynamic optimization after the induction of anesthesia (first-operative time point) and then three per-operative time points were measured every hour until the end of the surgery (defined by skin closure). Continuous variables were compared between intraoperative hyperlactatemia and non-hyperlactatemia patients using the Kruskal Wallis non-parametric or Mann-Whitney test. A linear mixed modelling was carried out to explore the association between repeated measures (5 time points, $n = 434$ values per variable). The outcome was arterial lactate concentration. Variables included in the multivariate analysis were chosen based on physiological considerations. Missing data were omitted in group comparisons and managed by the mixed model. The threshold for statistical significance was set to 0.05. Statistical analyses were performed using R Studio®.

103 patients undergoing vascular, abdominal, or orthopaedic surgery were analyzed [4]. Of these patients, 38 patients (37%) experienced at least one episode of intraoperative hyperlactatemia. The number of patients who had an intraoperative hyperlactatemia episode increased with time (T1; $n = 6$ (6%), T2; $n = 6$ (6%), T3; $n = 9$ (9%), T4; $n = 15$ (15%), T5; $n = 38$ (37%), $p < 0.05$). Patients with intraoperative hyperlactatemia had a higher prevalence of high blood pressure (25 (39%) vs 25 (66%), $p < 0.01$), diabetes (9 (14%) vs 12 (32%), $p = 0.03$), and dyslipidemia (12 (19%) vs 18 (47%), $p < 0.01$). Patients did not differ in terms of the type or length of surgery, preoperative haemoglobin, or creatinin values. Patients with hyperlactatemia were more treated with norepinephrine (27 (71%) vs 24 (37%),

$p = 0.01$), and total vascular filling tend to be higher (19 ml kg^{-1} (12–33) vs 15 ml kg^{-1} (10–21), $p = 0.05$). Patients with hyperlactatemia had markers of tissue hypoperfusion with metabolic acidosis (Table 1): lower arterial pH and haemoglobin, and higher venoarterial pCO_2gap /arteriovenous O_2 content difference ratio, respiratory exchange ratio and central venous oxygen saturation. There were no differences in terms of body temperature, mean arterial pressure, cardiac index, respiratory pulse pressure variation, pCO_2gap , DO_2 , or VO_2 . Based on the mixed linear model, only the time point of measurement (coef (SE): $1.6 \cdot 10^{-3}$ ($1.2 \cdot 10^{-4}$), $p = 0.001$), haemoglobin (coef (SE): $-3.0 \cdot 10^{-2}$ ($1.4 \cdot 10^{-2}$), $p = 0.03$), and arterial pH (coef (SE): -3.4 ($3.6 \cdot 10^{-1}$), $p < 0.001$) were independently associated with the lactate concentration (Fig. 1).

The present study produced several findings: (a) hyperlactatemia is common in major non-cardiac surgery, despite the use of a HGDT strategy, (b) patients with cardiovascular comorbidities may be at risk, independently of the type of surgery, suggesting macro- and microvascular susceptibility, (c) hyperlactatemia is time dependent, (d) haemoglobin and acidosis are the main factors associated with arterial hyperlactatemia when CO is optimized.

Our results can be interpreted as follows. (a) Macrohaemodynamic parameters did not differ in terms of blood pressure, blood flow, or preload dependency but the heart rate was higher for patients experiencing hyperlactatemia (Table 1), suggesting lower stroke volume and/or clinical stigmata of systemic inflammation response syndrome. (b) Because the pCO_2gap was within the normal range, we can confirm that blood pressure and blood flow were adapted to tissue perfusion [5]. (c) Patients experiencing hyperlactatemia have markers of tissue hypoxia and acidosis, suggesting a role for surgical trauma and the duration of exposure to such trauma. Indeed, the duration of exposure to surgery was the factor most highly associated with hyperlactatemia. (d) Despite a similar DO_2 , haemoglobin values were lower for patients experiencing hyperlactatemia, suggesting a role for insufficient microvascular O_2 delivery. (e) Finally, hyperlactatemia was associated with tissue acidosis and higher values for the venoarterial pCO_2gap /arteriovenous O_2 content difference ratio and respiratory exchange ratio, suggesting microvascular hypoperfusion with tissue metabolic uncoupling [4].

Studies have demonstrated that patients who develop complications after major abdominal surgery show preoperative disturbances in microvascular flow [6]. HGDT may not be sufficient to improve microcirculatory perfusion, particularly for patients susceptible to microvascular dysfunction. Indeed, a randomized study demonstrated that haemodynamic optimization based on preload and CO did not translate into improved microcirculatory perfusion, whereas blood pressure

<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110359>

Received 24 April 2021; Received in revised form 29 April 2021; Accepted 30 April 2021
0952-8180/© 2021

Correspondence

Table 1

Comparison of clinical and biological parameters in the overall population according to the presence of hyperlactatemia.

	Lactate < 3 mmol l ⁻¹ N = 366	Lactate ≥ 3 mmol l ⁻¹ N = 68	p-value
Clinical parameters			
Temperature, °C	35.8 ± 0.8	35.9 ± 0.8	0.54
Heart rate, bpm	73 [64–85]	86 [73–95]	<0.001
MAP, mm Hg	75 [69–85]	72 [66–81]	0.10
PPV, %	8 [5–11]	9 [6–13]	0.06
Cardiac index, l min ⁻¹ m ⁻²	2.7 [2.3–3.5]	2.8 [1.9–3.4]	0.23
Respiratory exchange ratio	0.82 [0.75–0.94]	0.98 [0.80–1.21]	<0.001
Systemic parameters			
PaO ₂ , mm Hg	158 [120–197]	177 [129–197]	0.11
PvO ₂ , mm Hg	58 [46–63]	59 [51–73]	<0.001
PaCO ₂ , mm Hg	40 [37–44]	41 [37–46]	0.39
PvCO ₂ , mm Hg	46 [42–50]	46 [42–51]	0.71
PCO ₂ gap, mm Hg	5.7 [3.8–7.8]	5.8 [3.3–8.2]	0.66
CaO ₂ , ml	16.2 [14.6–17.6]	14.8 [12.6–16.6]	<0.001
CvO ₂ , ml	13.2 [11.5–14.6]	12.4 [10.0–15.1]	0.08
DavO ₂ , ml	2.9 [1.8–3.8]	2.2 [1.4–3.5]	0.008
pCO ₂ gap/DavO ₂ , mm Hg ml ⁻¹	2.0 [1.2–3.3]	2.3 [1.7–4.6]	0.02
SaO ₂ , %	99 [98–99]	99 [98–99]	0.14
ScvO ₂ , %	83.1 [77.1–88.5]	86.0 [81.7–91.2]	0.002
DO ₂ , ml min ⁻¹ m ⁻²	480 [374–672]	461 [310–865]	0.95
VO ₂ , ml min ⁻¹ m ⁻²	88 [51–136]	76 [33–143]	0.28
Arterial lactate, mmol l ⁻¹	1.3 [1.0–1.8]	3.9 [3.4–5.7]	<0.001
Arterial Haemoglobin, g dl ⁻¹	11.7 ± 1.8	10.5 ± 2.1	<0.001
Acid basic balance			
Arterial pH	7.35 [7.31–7.39]	7.26 [7.22–7.33]	<0.001
Venous pH	7.32 [7.28–7.35]	7.24 [7.19–7.30]	<0.001
Arterial bicarbonates, mmol l ⁻¹	23.1 ± 2.6	19.7 ± 4.0	<0.001
Arterial base excess, mmol l ⁻¹	-2.7 [-4.5– -1.1]	-7.4 [-9.9– -4.4]	<0.001

Data are presented as mean ± SD, median (interquartile range) and number (proportion in %). CaO₂, Arterial oxygen content; CvO₂, venous oxygen content; DavO₂, arterio-venous difference in O₂; DO₂, oxygen delivery; MAP, mean arterial pressure; PaCO₂, arterial CO₂ pressure; PvCO₂, venous CO₂ pressure; pCO₂gap, Venous-arterial gradient in CO₂; PaO₂, arterial oxygen pressure, PvO₂, venous oxygen pressure, PPV, pulse pressure variation; SaO₂, arterial oxygen saturation, ScvO₂, central venous oxygen saturation; VO₂, oxygen consumption.

optimization was associated with an improvement in microcirculatory perfusion [7].

Our results suggest two complementary approaches to HGDT in cases of persistent hyperlactatemia. The first involves a higher threshold value for blood transfusion. Several studies have demonstrated an improvement of tissue oxygenation with red blood cell transfusion [8]. The transfused red blood cells are able to recruit the microcirculation by recruiting the functional capillary density independently of their effect on macrovascular haemodynamics (CO, preload dependency) [8]. The second approach involves correcting for metabolic acidosis. Acidosis may be a symptom of surgical trauma, leading to microvascular blood flow and tissue metabolic uncoupling [9]. On the other hand, acidosis may affect tissue oxygen delivery because of microcirculatory alterations [10].

In conclusion, hyperlactatemia may not only be explained by low blood flow but also by time-dependent surgical trauma with disturbances of microvascular O₂ delivery, metabolic acidosis, and low arterial haemoglobin content. These parameters should be part of the therapeutic objectives to limit the occurrence of tissue hypoperfusion during major non-cardiac surgery.

Authors' contribution

S-B performed data acquisition, analysis, and interpretation and participated in drafting, editing, and submitting the manuscript.

MN performed data acquisition, analysis, and interpretation.

EB and BdB performed data acquisition.

HD participated in drafting and editing the manuscript.

PGG contributed to the study design and data acquisition, analysis and interpretation and participated in drafting and editing the manuscript.

All authors have read and approved the final manuscript.

Declaration of interests

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

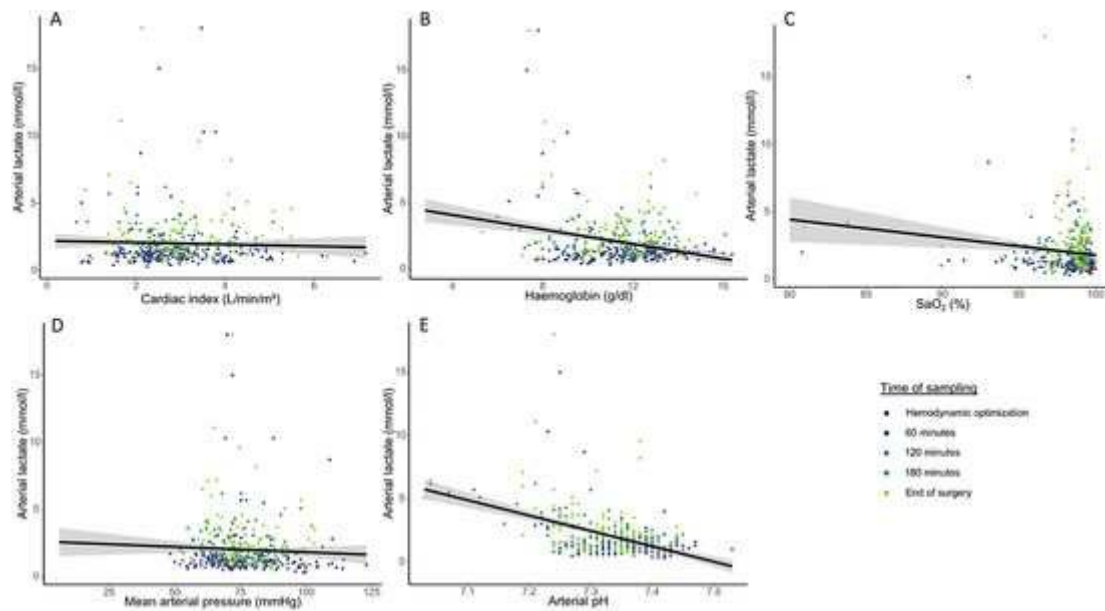


Fig. 1. (A) Relationship between arterial lactate and cardiac index ($\text{l min}^{-1} \text{m}^{-2}$). (B) Relationship between arterial lactate and haemoglobin (g dl^{-1}) (C) Relationship between arterial lactate and SaO_2 (%) (D) Relationship between arterial lactate and mean arterial pressure (mmHg) (E) Relationship between arterial lactate and arterial pH.

References

- [1] Donati A, Loggi S, Preiser J-C, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007;132:1817–24. <https://doi.org/10.1378/chest.07-0621>.
- [2] Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485–91. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(03\)00044-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(03)00044-8).
- [3] Gulmez S, Uzun O, Senger AS, Keklikkiran ZZ, Bozkurt H, Omeroglu S, et al. Risk factors for persistent elevation of perioperative lactate levels in gastric cancer surgery. *Asian J Med Sci* 2020;11:24–8. <https://doi.org/10.3126/ajms.v11i5.29743>.
- [4] Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:1050–7. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001111>.
- [5] Huette P, Ellouze O, Abou-Arab O, Guinot P-G Venous-to-arterial pCO_2 difference in high-risk surgical patients. *J Thorac Dis* 2019;11:1551–7. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.109>.
- [6] Smilowitz NR, Redel-Traub G, Berger JS Microvascular disease and perioperative outcomes of non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2021;139:121–5. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.016>.
- [7] Stens J, de Wolf SP, van der Zwan RJ, Koning NJ, Dekker NAM, Hering JP, et al. Microcirculatory perfusion during different perioperative hemodynamic strategies. *Microcirc Res* 2015;22:267–75. <https://doi.org/10.1111/micc.12194>.
- [8] Atasever B, van der Kuil M, Boer C, Vonk A, Schwarte L, Girbes ARJ, et al. Red blood cell transfusion compared with gelatin solution and no infusion after cardiac surgery: effect on microvascular perfusion, vascular density, hemoglobin, and oxygen saturation. *Transfusion (Paris)* 2012;52:2452–8. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2012.03802.x>.

- [9] Karlander LE, Henriksson J, Sjöberg F Acidosis in muscle tissue distal to vascular contusion despite unchanged global blood flow in rats: an uncoupling of microvascular blood flow and metabolism?. *Microvasc Res* 2005;70:111–5. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2005.06.003>.
- [10] Mazzoni MC, Cragoe EJ, Arfors KE Systemic blood acidosis in low-flow ischemia induces capillary luminal narrowing. *Int J Microcirc Clin Exp* 1994;14:144–50. <https://doi.org/10.1159/000178822>.

Stéphane Bar M.D^{a, *}, Maxime Nguyen M.D^{b, c}, Bruno de Broca M.D^a, Eugénie Bernard M.D^b, Hervé Dupont M.D, Ph.D^a, Pierre-Grégoire Guinot M.D, Ph.D^{b, c}

^a Anaesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Rond-point du professeur Christian Cabrol, Amiens, France

^b Anaesthesiology and Critical Care Department, Dijon University Hospital, 2 Bd Maréchal de Lattre de Tassigny, Dijon, France

^c Lipness Team, INSERM Research Center LNC-UMR1231 and LabExLipSTIC, University of Burgundy, Dijon, France

* Corresponding author at: Anaesthesiology and Critical Care Department, Amiens University Hospital, Rond-point du professeur Christian Cabrol, Amiens, France.

E-mail address: stephane.bar.sb@gmail.com (S. Bar).

PARTIE V : Bibliographie

1. Dunn J-O, Mythen M, Grocott M. Physiology of oxygen transport. *BJA Educ.* 2016;16(10):341-8.
2. Zander R. Oxygen solubility in normal human blood. In: Kovách AGB, Dóra E, Kessler M, Silver IA, éditeurs. *Oxygen Transport to Tissue*. Pergamon; 1981. p. 331-2.
3. Mairbäurl H, Weber RE. Oxygen Transport by Hemoglobin. In: *Comprehensive Physiology*. American Cancer Society; 2012. p. 1463-89.
4. Teboul J-L, Scheeren T. Understanding the Haldane effect. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):91-3.
5. Vallet B, Teboul J-L, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;89(4):1317-21.
6. Caille V, Squara P. Oxygen uptake-to-delivery relationship: a way to assess adequate flow. *Crit Care.* 2006;10(Suppl 3):S4.
7. Nichols D, Nielsen ND. Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective. *Crit Care Clin.* 2010;26(2):239-53.
8. Baigorri F, Russell JA. Oxygen delivery in critical illness. *Crit Care Clin.* 1996;12(4):971-94.
9. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ, et al. Identification of the Critical Oxygen Delivery for Anaerobic Metabolism in Critically Ill Septic and Nonseptic Humans. *JAMA.* 1990;270(14):1724-30.
10. Arthurs G, Sudhakar M. Carbon dioxide transport. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2005;5(6):207-10.
11. Rogatzki MJ, Ferguson BS, Goodwin ML, Gladden LB. Lactate is always the end product of glycolysis. *Front Neurosci.* 2015;9.
12. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care.* 2014;18(503):1-11.
13. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, Ameneiros-Rodríguez E, Donapetry-García C, Vila-Altesor M, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion.* 2014;17:76-100.
14. Patel H, Kerndt CC, Bhardwaj A. Physiology, Respiratory Quotient. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
15. Vincent J-L, De Backer D. Oxygen transport—the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):1990-6.
16. Neviere R. Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique. *Réanimation.* 2008;17(3):185-91.
17. Kantor PF, Lopaschuk GD, Opie LH. CHAPTER 32 - Myocardial Energy Metabolism. In: Sperlakis N, Kurachi Y, Terzic A, Cohen MV, éditeurs. *Heart Physiology and Pathophysiology (Fourth Edition)*. San Diego: Academic Press; 2001. p. 543-69.
18. Ospina-Tascón GA, Madriñán HJ. Combination of O₂ and CO₂ -derived variables to detect tissue hypoxia in the critically ill patient. *J Thorac Dis.* 2019;1(1).

19. Randall HM, Cohen JJ. Anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol.* 1966;211(2):493-505.
20. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Hemoglobin Transports Oxygen Efficiently by Binding Oxygen Cooperatively. *Biochem 5th Ed.* 2002;
21. Supuran CT. Carbonic anhydrases--an overview. *Curr Pharm Des.* 2008;14(7):603-14.
22. Hsia CCW. Respiratory Function of Hemoglobin. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199801223380407>. Massachusetts Medical Society; 2009.
23. Bigatello L, Pesenti A. Respiratory Physiology for the Anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2019;130(6):1064-77.
24. Loeppky JA, Luft UC, Fletcher ER. Quantitative description of whole blood CO₂ dissociation curve and Haldane effect. *Respir Physiol.* 1983;51(2):167-81.
25. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *The Lancet.* 2008;372(9633):139-44.
26. Lienhart A, Auroy Y, Péquignot F, Benhamou D, Warszawski J, Bovet M, et al. Survey of anesthesia-related mortality in France. *Anesthesiology.* 2006;105(6):1087-97.
27. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med.* 1987;13(4):223-9.
28. Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic Patterns in Surviving and Nonsurviving Shock Patients: Use of Sequential Cardiorespiratory Variables in Defining Criteria for Therapeutic Goals and Early Warning of Death. *Arch Surg.* 1973;106(5):630-6.
29. Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, Ramirez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1993;21(1):64-9.
30. Heyland DK, Cook DJ, King DBm, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: A methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med.* 1996;24(3):517-24.
31. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1686-92.
32. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1392-402.
33. Gurgel ST, do Nascimento P. Maintaining Tissue Perfusion in High-Risk Surgical Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Anesth Analg.* 2011;112(6):1384-91.
34. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* 2009;37(6):2079-90.
35. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* 2009;103(5):637-46.
36. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(3):R154.

37. Zatloukal J, Pouska J, Beneš J. Perioperative goal directed therapy—current view. *J Emerg Crit Care Med.* 2019;3:49-49.
38. Watson X, Cecconi M. Haemodynamic monitoring in the peri-operative period: the past, the present and the future. *Anaesthesia.* 2017;72:7-15.
39. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care.* 2012;17(2):209.
40. Kaufmann T, Clement RP, Scheeren TWL, Saugel B, Keus F, Horst ICC van der. Perioperative goal-directed therapy: A systematic review without meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2018;62(10):1340-55.
41. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *JAMA.* 2014;311(21):2181-90.
42. Pestaña D, Espinosa E, Eden A, Nájera D, Collar L, Aldecoa C, et al. Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Noninvasive Cardiac Output Monitoring in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Multicenter, Pragmatic Trial. *Anesth Analg.* 2014;119(3):579-87.
43. Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, Toner A, Lyness C, Jenkins N, et al. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):33-41.
44. Hayes M, Timmins A, Yau E, Palazzo M, Watston D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330(24):1717-22.
45. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2013;32(10):e151-8.
46. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *BJS Br J Surg.* 1991;78(3):355-60.
47. Lee CK, Hofer I, Gabel E, Baldi P, Cannesson M. Development and Validation of a Deep Neural Network Model for Prediction of Postoperative In-hospital Mortality. *Anesthesiology.* 2018;129(4):649-62.
48. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and managementThe Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431.
49. K. Ford M, Scott Beattie W, N. Wijeyesundera D. Systematic Review: Prediction of Perioperative Cardiac Complications and Mortality by the Revised Cardiac Risk Index. *Ann Intern Med.* 2010;
50. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth.* 2018;120(3):484-500.
51. Ramsingh DS, Sanghvi C, Gamboa J, Cannesson M, Applegate RL. Outcome impact of goal directed fluid therapy during high risk abdominal surgery in low to moderate risk patients: a randomized controlled trial. *J Clin Monit Comput.* 2013;27(3):249-57.

52. Calvo-Vecino JM, Ripollés-Melchor J, Mythen MG, Casans-Francés R, Balik A, Artacho JP, et al. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low-moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial (FEDORA trial). *Br J Anaesth.* 2018;120(4):734-44.
53. Pearse RM, Harrison DA, James P, Watson D, Hinds C, Rhodes A, et al. Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care.* 2006;10(3):R81.
54. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9847):1059-65.
55. Reynolds PQ, Sanders NW, Schildcrout JS, Mercaldo ND, St. Jacques PJ. Expansion of the Surgical Apgar Score across All Surgical Subspecialties as a Means to Predict Postoperative Mortality. *Anesthesiology.* 2011;114(6):1305-12.
56. Thorn CC, Chan M, Sinha N, Harrison RA. Utility of the Surgical Apgar Score in a District General Hospital. *World J Surg.* 2012;36(5):1066-73.
57. Bland RD, Shoemaker WC, Abraham E, Cobo JC. Hemodynamic and oxygen transport patterns in surviving and nonsurviving postoperative patients. *Crit Care Med.* 1985;13(2):85-90.
58. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med.* 1988;16(11):1117-20.
59. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee T-S. Prospective Trial of Supranormal Values of Survivors as Therapeutic Goals in High-Risk Surgical Patients. *Chest.* 1988;94(6):1176-86.
60. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED. A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA.* 1993;270(22):2699-707.
61. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28(10):3396-404.
62. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care.* 2005;9(6):R687.
63. Mythen MG, Webb AR. Perioperative Plasma Volume Expansion Reduces the Incidence of Gut Mucosal Hypoperfusion During Cardiac Surgery. *Arch Surg.* 1995;130(4):423-9.
64. Sequeira V, van der Velden J. Historical perspective on heart function: the Frank–Starling Law. *Biophys Rev.* 2015;7(4):421-47.
65. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth.* 2006;97(6):755-7.
66. Thacker JK, Mountford W, Ernst F, Krukas M, Mythen M (Monty). Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann Surg.* 2016;263(3):502-10.
67. Miller TE, Mythen M, Shaw AD, Hwang S, Shenoy AV, Bershad M, et al. Association between perioperative fluid management and patient outcomes: a multicentre retrospective study. *Br J Anaesth.* 2021;126(3):720-9.
68. Phan TD, Ismail H, Heriot AG, Ho KM. Improving Perioperative Outcomes: Fluid Optimization with the Esophageal Doppler Monitor, a Metaanalysis and Review. *J Am Coll Surg.* 2008;207(6):935-41.

69. Ghosh S, Arthur B, Klein AA. NICE guidance on CardioQ(TM) oesophageal Doppler monitoring. *Anaesthesia*. 2011;66(12):1081-3.
70. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic Pressure Variation as a Guide to Fluid Therapy in Patients with Sepsis-induced Hypotension. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1313-21.
71. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):134-8.
72. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J-J, Vallet B, et al. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness: A "Gray Zone" Approach. *Anesthesiology*. 2011;115(2):231-41.
73. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VOS, Lemos IPB, Auler JOC, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007;11(5):R100.
74. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14(3):R118.
75. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(1):R18.
76. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van Hout N, Sakka SG. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth*. 2008;101(2):194-9.
77. Cohen RD, Woods HF. Lactic Acidosis Revisited. *Diabetes*. 1983;32(2):181-91.
78. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
79. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015;43(3):567-73.
80. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care*. 2010;14(1):R25.
81. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science*. 1964;143(3613):1457-9.
82. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greenspan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma*. 1993;35(4):584-8.
83. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent J-L. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med*. 1995;13(6):619-22.
84. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1120-4.
85. Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Hyperlactatemia After Cardiac Surgery. *Chest*. 2003;123(5):1361-6.

86. Andersen LW, Holmberg MJ, Doherty M, Khabbaz K, Lerner A, Berg KM, et al. Postoperative Lactate Levels and Hospital Length of Stay After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(6):1454-60.
87. Bennett JM, Wise ES, Hocking KM, Brophy CM, Eagle SS. Hyperlactemia Predicts Surgical Mortality in Patients Presenting With Acute Stanford Type-A Aortic Dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):54-60.
88. Haanschoten MC, Kreeftenberg HG, Arthur Bouwman R, van Straten AHM, Buhre WF, Soliman Hamad MA. Use of Postoperative Peak Arterial Lactate Level to Predict Outcome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):45-53.
89. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, Steele SR, Elliott DC. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg.* 2003;185(5):485-91.
90. Connolly C, Stättner S, Niederwieser T, Primavesi F. Systematic review on peri-operative lactate measurements to predict outcomes in patients undergoing liver resection. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2020;27(7):359-70.
91. Coeckelenbergh S, Drouard L, Ickx B, Lucidi V, Germanova D, Desebbe O, et al. Arterial Lactate Concentration At The End of Liver Transplantation is Independently Associated with One-Year Mortality. 2021;
92. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32(8):1637-42.
93. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
94. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):752-61.
95. Pan J, Peng M, Liao C, Hu X, Wang A, Li X. Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis. 2019;98(8):e14453.
96. Sundin M, Almeida J, Osawa E, Galas F, Gaiane M, Zefferino S, et al. Early lactate-guided therapy in cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2014;18(Suppl 1):P170.
97. Raper RF, Cameron G, Walker D, Bowey CJ. Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 1997;25(1):46-51.
98. Zabala MS, Leombruni E, Di Stefano S. The effects of colloidal and crystalloidal fluids on acidosis and lactacidemia in cardiopulmonary bypass. *Ann Ital Chir.* 1993;64(4):387-91.
99. Ranucci M, De Toffol B, Isgro G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(6):R167.
100. Shinde SB, Golam KK, Kumar P, Patil ND. Blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for valvular heart surgery. *Ann Card Anaesth.* 2005;8(1):39-44.
101. Waxman K, Nolan LS, Shoemaker WC. Sequential perioperative lactate determination. Physiological and clinical implications. *Crit Care Med.* 1982;10(2):96-9.
102. Gulmez S, Uzun O, Senger AS, Keklikkiran ZZ, Omeroglu S, Bozkurt H, et al. Factors affecting a persistent increase in the perioperative lactate levels in colorectal cancer surgery and its impact on postoperative outcomes. *Anaesth Pain Intensive Care.* 2020;24(4):389-96.

103. Gulmez S, Uzun O, Senger AS, Keklikkiran ZZ, Bozkurt H, Omeroglu S, et al. Risk factors for persistent elevation of perioperative lactate levels in gastric cancer surgery. *Asian J Med Sci.* 2020;11(5):24-8.
104. Wu S, Chen W, Shen L, Xu L, Zhu A, Huang Y. Risk factors of post-operative severe hyperlactatemia and lactic acidosis following laparoscopic resection for pheochromocytoma. *Sci Rep.* 2017;7(1):403.
105. Palmer BF. Renal Dysfunction Complicating the Treatment of Hypertension | *NEJM.* *N Engl J Med.* 2002;(347):1256-61.
106. Maheshwari K, Turan A, Mao G, Yang D, Niazi AK, Agarwal D, et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia.* 2018;73(10):1223-8.
107. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119(3):507-15.
108. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(3):515-23.
109. Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, Mao G, Leslie K, Vásquez SM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology.* 2018;128(2):317-27.
110. van Waes JAR, van Klei WA, Wijeyesundera DN, van Wolfswinkel L, Lindsay TF, Beattie WS. Association between Intraoperative Hypotension and Myocardial Injury after Vascular Surgery. *Anesthesiology.* 2016;124(1):35-44.
111. Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2017;126(1):47-65.
112. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, Moons KGM, Kalkman CJ, Kappelle LJ, et al. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study. *Anesthesiology.* 2012;116(3):658-64.
113. Kam PC, Calcroft RM. Peri-operative stroke in general surgical patients. *Anaesthesia.* 1997;52(9):879-83.
114. Monk TG, Bronsert MR, Henderson WG, Mangione MP, Sum-Ping STJ, Bentt DR, et al. Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(2):307-19.
115. Mascha EJ, Yang D, Weiss S, Sessler DI. Intraoperative Mean Arterial Pressure Variability and 30-day Mortality in Patients Having Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2015;123(1):79-91.
116. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg.* 2005;100(1):4-10.
117. 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(4):706-21.
118. McEvoy MD, Gupta R, Koepke EJ, Feldheiser A, Michard F, Levett D, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on postoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth.* 2019;122(5):575-86.

119. Wu X, Jiang Z, Ying J, Han Y, Chen Z. Optimal blood pressure decreases acute kidney injury after gastrointestinal surgery in elderly hypertensive patients: A randomized study: Optimal blood pressure reduces acute kidney injury. *J Clin Anesth.* 2017;43:77-83.
120. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(22):e77-137.
121. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery. *JAMA.* 2017;318(14):1346-57.
122. Saugel B, Reese PC, Sessler DI, Burfeindt C, Nicklas JY, Pinnschmidt HO, et al. Automated Ambulatory Blood Pressure Measurements and Intraoperative Hypotension in Patients Having Noncardiac Surgery with General Anesthesia A Prospective Observational Study. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol.* 1 juill 2019;131(1):74-83.
123. Chatterjee Kanu. The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future. *Circulation.* 6 janv 2009;119(1):147-52.
124. Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, Hannemann L, Cain SM. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest.* juin 1989;95(6):1216-21.
125. Reinhart K, Kuhn H-J, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30(8):1572-8.
126. Turnaoğlu S, Tuğrul M, Camci E, Cakar N, Akinci O, Ergin P. Clinical applicability of the substitution of mixed venous oxygen saturation with central venous oxygen saturation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2001;15(5):574-9.
127. Sander M, Spies CD, Foer A, Weymann L, Braun J, Volk T, et al. Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007;33(10):1719-25.
128. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, et al. Critical Oxygen Delivery in Conscious Humans Is Less Than $7.3 \text{ ml O}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. *Anesthesiology.* 2000;92(2):407-407.
129. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based « standard operating procedure » and outcome in septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(4):943-9.
130. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2007;132(2):425-32.
131. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015;43(1):3-12.
132. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 1 mai 2014;370(18):1683-93.
133. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
134. Pr M, Tm O, Gs P, Da H, Mz S, Rd G, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.

135. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1549-60.
136. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77.
137. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care.* 2005;9(6):R694-9.
138. Donati A, Loggi S, Preiser J-C, Orsetti G, Münch C, Gabbanelli V, et al. Goal-Directed Intraoperative Therapy Reduces Morbidity and Length of Hospital Stay in High-Risk Surgical Patients. *Chest.* 2007;132(6):1817-24.
139. Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care.* 2006;10(6):R158.
140. Pölönen P, Ruokonen E, Hippeläinen M, Pöyhönen M, Takala J. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1052-9.
141. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth.* 2013;111(4):535-48.
142. 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.* 2011;37(1):52-9.
143. Balzer F, Sander M, Simon M, Spies C, Habicher M, Treskatsch S, et al. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care.* 2015;19(1).
144. Hernandez G, Peña H, Cornejo R, Rovegno M, Retamal J, Navarro JL, et al. Impact of emergency intubation on central venous oxygen saturation in critically ill patients: a multicenter observational study. *Crit Care.* 2009;13(3):R63.
145. Legrand M, Vallée F, Mateo J, Payen D. Influence of arterial dissolved oxygen level on venous oxygen saturation: don't forget the PaO₂! *Shock Augusta Ga.* 2014;41(6):510-3.
146. Silbert BI, Litton E, Ho KM. Central Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Gradient as a Marker of Occult Tissue Hypoperfusion after Major Surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):628-34.
147. McHardy GJ. The relationship between the differences in pressure and content of carbon dioxide in arterial and venous blood. *Clin Sci.* 1967;32(2):299-309.
148. Bakker J, Vincent J-L, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Gradient in Human Septic Shock. *CHEST.* 1 févr 1992;101(2):509-15.
149. Durkin R, Gergits MA, Reed JF, Fitzgibbons J. The relationship between the arteriovenous carbon dioxide gradient and cardiac index. *J Crit Care.* 1993;8(4):217-21.
150. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2218-25.

151. 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.* 2018;32(6):1065-72.
152. Guo Z, Yin M, Kong J, Wang B, Dai K, Zuo T, et al. Relationship Analysis of Central Venous-to-arterial Carbon Dioxide Difference and Cardiac Index for Septic Shock. *Sci Rep.* 2019;9(1):8822.
153. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):818-22.
154. 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(2):211-21.
155. Troskot R, Šimurina T, Žižak M, Majstorović K, Marinac I, Mrakovčić-Šutić I. Prognostic value of venoarterial carbon dioxide gradient in patients with severe sepsis and septic shock. *Croat Med J.* 2010;51(6):501-8.
156. 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.
157. van Beest PA, Lont MC, Holman ND, Loef B, Kuiper MA, Boerma EC. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(6):1034-9.
158. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2014;31(7):371-80.
159. Mahajan RK, Peter JV, John G, Graham PL, Rao SV, Pinsky MR. Patterns of central venous oxygen saturation, lactate and veno-arterial CO₂ difference in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(10):580-6.
160. Helmy TA, El-reweny EM, Ghazy FG. Prognostic Value of Venous to Arterial Carbon Dioxide Difference during Early Resuscitation in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2017;21(9):589-93.
161. Muller G, Mercier E, Vignon P, Henry-Lagarrigue M, Kamel T, Desachy A, et al. Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. *Br J Anaesth.* 2017;119(2):239-48.
162. Shaban M, Salahuddin N. Clarification on the Method of Calculating Central Venous-to-arterial Co₂ Difference/arterial-central Venous O₂ Difference Ratio. *Shock.* 2017;48(6):690-1.
163. Du W, Liu D-W, Wang X-T, Long Y, Chai W-Z, Zhou X, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care.* 2013;28(6):1110.e1-1110.e5.
164. Liu G, Huang H, Qin H, Du B. [Predictive value of central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference for fluid responsiveness in septic shock patients: a prospective clinical study]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018;30(5):449-55.
165. Zhao H, Huang Y, Liu A, Yang C, Guo F, Qiu H, et al. [The evaluation value of severity and prognosis of septic shock patients based on the arterial-to-venous carbon dioxide difference]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2012;51(6):437-40.

166. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.
167. Walley KR. Use of central venous oxygen saturation to guide therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):514-20.
168. Tsaousi GG, Karakoulas KA, Amaniti EN, Soultati ID, Zouka MD, Vasilakos DG. Correlation of central venous–arterial and mixed venous–arterial carbon dioxide tension gradient with cardiac output during neurosurgical procedures in the sitting position. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(10):882-9.
169. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin J-E, et al. Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Crit Care.* 2010;14(5):R193.
170. Robin E, Futier E, Pires O, Fleyfel M, Tavernier B, Lebuffe G, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference as a prognostic tool in high-risk surgical patients. *Crit Care.* 2015;19(227):1-10.
171. Silva J, Oliveira A, Maia Vp, Ferreira A, Toledo D, Rezende E, et al. Large venous-arterial PCO₂ is associated with poor outcomes in surgical patients. *Crit Care.* 2011;15(Suppl 2):P62.
172. Cavaliere F, Martinelli L, Guarneri S, Varano C, Rossi M, Schiavello R. Arterial-venous PCO₂ gradient in early postoperative hours following myocardial revascularization. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1996;37(5):499-503.
173. Moussa M, 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.* 2019;36(4):279-89.
174. 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 Augusta Ga.* 2019;52(6):583-9.
175. Habicher M, Heymann C von, Spies CD, Wernecke K-D, Sander M. Central Venous-Arterial pCO₂ Difference Identifies Microcirculatory Hypoperfusion in Cardiac Surgical Patients With Normal Central Venous Oxygen Saturation: A Retrospective Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(3):646-55.
176. Zante B, Reichenspurner H, Kubik M, Schefold JC, Kluge S. Increased admission central venous-arterial CO₂ difference predicts ICU-mortality in adult cardiac surgery patients. *Heart Lung J Crit Care.* 2019;48(5):421-7.
177. 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.* 2017;31(4):1190-6.
178. Morel J, Grand N, Axiotis G, Bouchet JB, Faure M, Auboyer C, et al. High veno-arterial carbon dioxide gradient is not predictive of worst outcome after an elective cardiac surgery: a retrospective cohort study. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):783-9.
179. Mallat J, Mohammad U, Lemyze M, Meddour M, Jonard M, Pepy F, et al. Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO₂ difference in stable septic shock patients. *Ann Intensive Care.* 2017;7(31):1-8.
180. Saludes P, Proença L, Gruartmoner G, Enseñat L, Pérez-Madrugal A, Espinal C, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference and the effect of venous hyperoxia: A limiting

- factor, or an additional marker of severity in shock? *J Clin Monit Comput.* 1 déc 2017;31(6):1203-11.
181. Kocsi S. Central Venous-To-Arterial CO₂-Gap May Increase in Severe Isovolemic Anemia. *PLOS ONE.* 2014;9(8):e105148.
 182. Dubin A, Ferrara G, Kanoore Edul VS, Martins E, Canales HS, Canullán C, et al. Venoarterial PCO₂-to-arteriovenous oxygen content difference ratio is a poor surrogate for anaerobic metabolism in hemodilution: an experimental study. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):65.
 183. Wan Xiang-yu, Li-li Wei, Yan Jiang, Ping Li, Bo Yao. Effects of time delay and body temperature on measurements of central venous oxygen saturation, venous-arterial blood carbon dioxide partial pressures difference, venous-arterial blood carbon dioxide partial pressures difference/arterial-venous oxygen difference ratio and lactate. *BMC Anesthesiol.* 2018;18:187.
 184. Bar S, Fischer M-O. Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. *J Thorac Dis.* 2019;11(S11):S1568-73.
 185. Mallat J, Vallet B. Mucosal and cutaneous capnometry for the assessment of tissue hypoperfusion. *Minerva Anesthesiol.* 2018;84(1):68-80.
 186. Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. 2000;4(5):13.
 187. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, Duranteau J, et al. Second consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2018;44(3):281-99.
 188. Tsui C, Klein R, Garabrant M. Minimally invasive surgery: national trends in adoption and future directions for hospital strategy. *Surg Endosc.* 2013;27(7):2253-7.
 189. Soper NJ, Brunt LM, Kerbl K. Laparoscopic General Surgery. *N Engl J Med.* 1994;330(6):409-19.
 190. Trokel MJ, Bessler M, Treat MR, Whelan RL, Nowygrod R. Preservation of immune response after laparoscopy. *Surg Endosc.* 1994;8:1385-8.
 191. Gannedahl P, Odeberg S, Brodin L-Å, Sollevi A. Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(2):160-6.
 192. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Kraus T, et al. Circulatory and Respiratory Complications of Carbon Dioxide Insufflation. *Dig Surg.* 2004;21:95-105.
 193. Hong J-Y, Kim WO, Kil HK. Detection of Subclinical CO₂ Embolism by Transesophageal Echocardiography During Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Urology.* 2010;75(3):581-4.
 194. Sharma KC, Brandstetter RD, Brensilver JM, Jung LD. Cardiopulmonary Physiology and Pathophysiology as a Consequence Of Laparoscopic Surgery. *CHEST.* 1996;110:810-5.
 195. Tan PL, Lee TL, Tweed WA. Carbon dioxide absorption and gas exchange during pelvic laparoscopy. *Can J Anaesth.* 1992;39(7):677-81.
 196. Kashtan J, Green JF, Parsons EQ, Holcroft JW. Hemodynamic effects of increased abdominal pressure. *J Surg Res.* 1981;30(3):249-55.
 197. Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC. Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1989;17(2):118-21.

198. Odeberg-Werner S. Laparoscopic surgery – effects on circulatory and respiratory physiology: an overview. *Eur J Surg.* 2000;166(Supplement_12):4-11.
199. O'Malley C, Cunningham AJ. Physiologic Changes During Laparoscopy. *Anesthesiol Clin N Am.* 2001;19(1):1-19.
200. Kitano Y, Takata M, Sasaki N, Zhang Q, Yamamoto S, Miyasaka K. Influence of increased abdominal pressure on steady-state cardiac performance. *J Appl Physiol.* 1999;86(5):1651-6.
201. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma Acute Care Surg.* 1992;33(2):279-83.
202. Odeberg S, Ljungqvist O, Svenberg T, Gannedahl P, Bäckdahl M, Rosen AV, et al. Haemodynamic effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994;38(3):276-83.
203. McLaughlin JG, Scheeres DE, Dean RJ, Bonnell BW. The adverse hemodynamic effects of laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 1995;9(2):121-4.
204. O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth.* 1996;76(5):640-4.
205. Branche PE, Duperret SL, Sagnard PE, Boulez JL, Petit PL, Viale J-P. Left Ventricular Loading Modifications Induced by Pneumoperitoneum: A Time Course Echocardiographic Study. *Anesth Analg.* 1998;86(3):482-7.
206. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SNT, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative Protective Mechanical Ventilation for Prevention of Postoperative Pulmonary Complications: A Comprehensive Review of the Role of Tidal Volume, Positive End-expiratory Pressure, and Lung Recruitment Maneuvers. *Anesthesiology.* 2015;123(3):692-713.
207. Lind L. Metabolic gas exchange during gynaecological laparotomy and laparoscopy. *Can J Anaesth J Can Anesth.* janv 1994;41(1):19-22.
208. McHoney MC, Corizia L, Eaton S, Wade A, Spitz L, Drake DP, et al. Laparoscopic surgery in children is associated with an intraoperative hypermetabolic response. *Surg Endosc.* mars 2006;20(3):452-7.
209. Kazama T, Ikeda K, Kato T, Kikura M. Carbon dioxide output in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth.* avr 1996;76(4):530-5.
210. Tan PL, Lee TL, Tweed WA. Carbon dioxide absorption and gas exchange during pelvic laparoscopy. *Can J Anaesth J Can Anesth.* sept 1992;39(7):677-81.
211. Safran D, Sgambati S, Orlando R. Laparoscopy in high-risk cardiac patients. *Surg Gynecol Obstet.* juin 1993;176(6):548-54.
212. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. *Br J Anaesth.* 1997;78:128-33.
213. O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, Cunningham AJ. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. *Br J Anaesth.* mai 1996;76(5):640-4.
214. Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, Kuntz C, Mayer H, Klee F, et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg.* avr 1995;221(4):372-80.

215. Cunningham AJ. Anesthetic implications of laparoscopic surgery. *Yale J Biol Med.* 1998;71(6):551-78.
216. Larsen JF, Svendsen FM, Pedersen V. Randomized clinical trial of the effect of pneumoperitoneum on cardiac function and haemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.* 2004;91:848-54.
217. Henny CP, Hofland J. Laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2005;19:1163-71.
218. Portera CA, Compton RP, Walters DN, Browder IW. Benefits of pulmonary artery catheter and transesophageal echocardiographic monitoring in laparoscopic cholecystectomy patients with cardiac disease. *Am J Surg.* 1995;169(2):202-7.
219. Harris SN, Ballantyne GH, Luther MA, Perrino AC. Alterations of Cardiovascular Performance During Laparoscopic Colectomy: A Combined Hemodynamic and Echocardiographic Analysis. *Anesth Analg.* 1996;83(3):482-7.
220. Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, Koike A, Cooper CB. Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Z Kardiol.* 1994;83:1-12.
221. Walsh TS. Recent advances in gas exchange measurement in intensive care patients. *Br J Anaesth.* 2003;91(1):120-31.
222. Older PO, Levett DZH. Cardiopulmonary Exercise Testing and Surgery. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Supplement_1):S74-83.
223. Stringer W, Casaburi R, Older P. Cardiopulmonary exercise testing: does it improve perioperative care and outcome? *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25(2):178-84.
224. Wilson RJT, Davies S, Yates D, Redman J, Stone M. Impaired functional capacity is associated with all-cause mortality after major elective intra-abdominal surgery. *Br J Anaesth.* sept 2010;105(3):297-303.
225. Colson M, Baglin J, Bolsin S, Grocott MPW. Cardiopulmonary exercise testing predicts 5 yr survival after major surgery. *Br J Anaesth.* 2012;109(5):735-41.
226. Tolchard S, Angell J, Pyke M, Lewis S, Dodds N, Darweish A, et al. Cardiopulmonary reserve as determined by cardiopulmonary exercise testing correlates with length of stay and predicts complications after radical cystectomy: Cardiopulmonary reserve influences LOS and complications after RC. *BJU Int.* 2015;115(4):554-61.
227. Junejo MA, Mason JM, Sheen AJ, Bryan A, Moore J, Foster P, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing for Preoperative Risk Assessment before Pancreaticoduodenectomy for Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(6):1929-36.
228. Junejo MA, Mason JM, Sheen AJ, Moore J, Foster P, Atkinson D, et al. Cardiopulmonary exercise testing for preoperative risk assessment before hepatic resection. *Br J Surg.* 2012;99(8):1097-104.
229. Prentis JM, Trenell MI, Jones DJ, Lees T, Clarke M, Snowden CP. Submaximal exercise testing predicts perioperative hospitalization after aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2012;56(6):7.
230. West MA, Parry MG, Lythgoe D, Barben CP, Kemp GJ, Grocott MPW, et al. Cardiopulmonary exercise testing for the prediction of morbidity risk after rectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2014;101(9):1166-72.
231. Moran J, Wilson F, Guinan E, McCormick P, Hussey J, Moriarty J. Role of cardiopulmonary exercise testing as a risk-assessment method in patients undergoing intra-abdominal surgery: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2016;116(2):177-91.

232. Older P, Hall A, Hader R. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Screening Test for Perioperative Management of Major Surgery in the Elderly. *Chest*. 1999;116(2):355-62.
233. Baldini G, Ferreira V, Carli F. Preoperative Preparations for Enhanced Recovery After Surgery Programs: A Role for Prehabilitation. *Surg Clin North Am*. 2018;98(6):1149-69.
234. Jéquier E, Felber J-P. 7 Indirect calorimetry. *Baillière's Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 1987;1(4):911-35.
235. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. *Metabolism*. 1988;37(3):287-301.
236. Atwater WO, Benedict F. Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body, 1898-1900. *USDA Office Exp Stn Bull Publ*. 1903;(136).
237. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect Calorimetry: A Practical Guide for Clinicians. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(4):377-88.
238. Bursztein S, Elwyn D, Askanazi J, Kinney J. Energy metabolism, indirect calorimetry, and nutrition. *J Parenter Enter Nutr*. 1990;14(5):548-9.
239. Frankenfield DC. Factors Related to the Assessment of Resting Metabolic Rate in Critically Ill Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019;43(2):234-44.
240. Askanazi J, Carpentier YA, Elwyn DH, Nördenström J, Jeevanandam M, Rosenbaum SH, et al. Influence of Total Parenteral Nutrition on Fuel Utilization in Injury and Sepsis: *Ann Surg*. 1980;191(1):40-6.
241. Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, Silverberg PA, Milic-Emili J, Kinney JM. Respiratory Changes Induced by the Large Glucose Loads of Total Parenteral Nutrition. *JAMA*. 1980;243(14):1444-7.
242. Haryadi DG, Orr JA, Kuck K, McJames S, Westenskow DR. Partial CO₂ rebreathing indirect Fick technique for non-invasive measurement of cardiac output. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(5-6):361-74.
243. 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*. 2002;28(3):272-7.
244. 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*. 2013;41(6):1412-20.
245. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, Pepy F, Gasan G, Barrailler S, et al. Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):1-9.
246. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care*. 2015;19(1):126.
247. He H, Liu D, Long Y, Wang X. High central venous-to-arterial CO₂ difference/arterial-central venous O₂ difference ratio is associated with poor lactate clearance in septic patients after resuscitation. *J Crit Care*. 2016;31(1):76-81.

248. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO₂ to arterial-venous O₂ content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2015;41(5):796-805.
249. Mesquida J, Espinal C, Saludes P, Cortés E, Pérez-Madrigal A, Gruartmoner G. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference (P_{cva}CO₂/C_{av}O₂) reflects microcirculatory oxygenation alterations in early septic shock. *J Crit Care.* 2019;53:162-8.
250. Zhou J, Song J, Gong S, Li L, Zhang H, Wang M. Persistent hyperlactatemia-high central venous-arterial carbon dioxide to arterial-venous oxygen content ratio is associated with poor outcomes in early resuscitation of septic shock. *Am J Emerg Med.* 2017;35(8):1136-41.
251. Du W, Long Y, Wang X-T, Liu D-W. The Use of the Ratio between the Venous-arterial Carbon Dioxide Difference and the Arterial-venous Oxygen Difference to Guide Resuscitation in Cardiac Surgery Patients with Hyperlactatemia and Normal Central Venous Oxygen Saturation: *Chin Med J (Engl).* 2015;128(10):1306-13.
252. Fischer M-O, Bonnet V, Lorne E, Lefrant J-Y, Rebet O, Courteille B, et al. Assessment of macro- and micro-oxygenation parameters during fractional fluid infusion: A pilot study. *J Crit Care.* 2017;40:91-8.
253. 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.
254. Jakob SM, Kosonen P, Ruokonen E, Parviainen I, Takala J. The Haldane effect—an alternative explanation for increasing gastric mucosal PCO₂ gradients? *Br J Anaesth.* 1999;83(5):740-6.
255. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, et al. Repeatability of Blood Gas Parameters, PCO₂ Gap, and PCO₂ Gap to Arterial-to-Venous Oxygen Content Difference in Critically Ill Adult Patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(3):e415.
256. Walsh TS, Lee A. Mathematical coupling in medical research: lessons from studies of oxygen kinetics. *Br J Anaesth.* 1998;81(2):118-20.
257. Grape S, Gronchi F, Ravussin P, Steiner L, Kern C. Monitorage de l'oxygène et du dioxyde de carbone en anesthésie et en réanimation. *EMC - Anesth-Réanimation.* 2011;8(4):1-9.
258. Conway CM. Alveolar gas relationships during the use of semi closed rebreathing anaesthetic systems. *Br J Anaesth.* 1976;48(9):865-9.
259. Ramanathan S, Chalon J, Satyanarayana T, Arismendy J, Turndorf H. Continuous and simultaneous on-line measurements of VO₂ and VCO₂ during endotracheal anesthesia. *Anesth Analg.* 1982;61(4):362-5.
260. Biro P. A formula to calculate oxygen uptake during low flow anesthesia based on Fio₂ measurement. *J Clin Monit Comput.* 1998;14(2):141-4.
261. Foldes FF, Ceravolo AJ, Carpenter SL. The Administration of Nitrous Oxide-oxygen Anesthesia in closed systems. *Ann Surg.* 1952;136(6):978-81.
262. Leonard IE, Weitkamp B, Jones K, Aittomaki J, Myles PS. Measurement of systemic oxygen uptake during low-flow anaesthesia with a standard technique vs. a novel method. *Anaesthesia.* 2002;57(7):654-8.

263. Azami T, Preiss D, Somogyi R, Vesely A, Prisman E, Iscoe S, et al. Calculation Of O₂ Consumption During Low-Flow Anesthesia from Tidal Gas Concentrations, Flowmeter, and Minute Ventilation. *J Clin Monit Comput.* 2004;18(5-6):325-32.
264. Hoffman GM, Torres A, Forster HV. Validation of a volumeless breath-by-breath method for measurement of respiratory quotient. *J Appl Physiol.* 1993;75(4):1903-10.
265. Sykes O. Oxygen monitoring during low flow anaesthesia. *J Clin Monit Comput.* 2010;24(2):141-141.
266. Borland KJ, Bennett R, Clutton RE. Comparison of Brody's formula with respiratory gas analysis for estimating oxygen consumption in anaesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2019;46(3):365-8.
267. Waldau T, Larsen VH, Parbst H, Bonde J. Assessment of the respiratory exchange ratio in mechanically ventilated patients by a standard anaesthetic gas analyser: Respiratory exchange ratio. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(10):1242-50.
268. Mann S, Westenskow DR, Houtchens BA. Measured and predicted caloric expenditure in the acutely ill. *Crit Care Med.* 1985;13(3):173-7.
269. Ultman JS, Bursztein S. Analysis of error in the determination of respiratory gas exchange at varying FIO₂. *J Appl Physiol.* 1981;50(1).
270. Browning JA, Linberg SE, Turney SZ, Chodoff P. The effects of a fluctuating Fio₂ on metabolic measurements in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med.* 1982;10(2):82-5.
271. Bracco D, Chioléro R, Pasche O, Revelly J-P. Failure in Measuring Gas Exchange in the ICU. *Chest.* 1995;107(5):1406-10.
272. Meriläinen PT. Gas and ventilatory monitoring: Measurement and application. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(6):718-25.
273. Faisy C, Taylor SJ. Dépense énergétique en réanimation. *Réanimation.* 2009;18(6):477-85.
274. Buehler S, Lozano-Zahonero S, Wirth S, Runck H, Gamerdinger K, Förster K, et al. The Equilibration of Pco₂ in Pigs Is Independent of Lung Injury and Hemodynamics. *Crit Care Med.* juill 2016;44(7):e502.
275. Nunn JF. Pulmonary oxygen consumption. *Intensive Care Med.* 1996;22(4):275-6.
276. Oudemans-van Straaten H.M., Jansen PGM, Velthuis H te, Beenackers IC M. Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med.* (22):294-300.
277. Manthous CA, Hall JB, Olson D, Singh M, Chatila W, Pohlman A, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;
278. Oudemans-van Straaten HM, Jansen PG, Velthuis H, Stoutenbeek CP, Zandstra DF, Deventer SJ, et al. Endotoxaemia and postoperative hypermetabolism in coronary artery bypass surgery: the role of ketanserin. *Br J Anaesth.* 1996;77(4):473-9.
279. Miwa K, Mitsuoka M, Takamori S, Hayashi A, Shirouzu K. Continuous Monitoring of Oxygen Consumption in Patients Undergoing Weaning from Mechanical Ventilation. *Respiration.* 2003;70(6):623-30.
280. McDonald NJ, Lavelle P, Gallacher WN, Harpin RP. Use of the oxygen cost of breathing as an index of weaning ability from mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 1988;14(1):50-4.

281. Shikora SA, Bistran BR, Borlase BC, Blackburn GL, Stone MD, Benotti PN. Work of breathing: reliable predictor of weaning and extubation. *Crit Care Med.* 1990;18(2):157-62.
282. Jakobsson J, Vadman S, Hagel E, Kalman S, Bartha E. The effects of general anaesthesia on oxygen consumption: A meta-analysis guiding future studies on perioperative oxygen transport. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(2):144-53.
283. Jakobsson J, Norén C, Hagel E, Kalman S, Bartha E. Peri-operative oxygen consumption revisited: An observational study in elderly patients undergoing major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2021;38(1):4-12.
284. Masuda T, Kuramoto M, Tanimoto H, Yamamoto K, Ikeshima S, Kitano Y, et al. Intraoperative baseline oxygen consumption as a prognostic factor in emergency open abdominal surgery. *J Crit Care.* 2016;32:42-7.
285. Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med.* 1995;23(3):545-52.
286. Danin P-E, Siegenthaler N, Levraut J, Bernardin G, Dellamonica J, Bendjelid K. Monitoring CO₂ in shock states. *J Clin Monit Comput.* 2015;29(5):591-600.
287. 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.* 2006;81(6):2189-95.
288. 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.* 2018;1-9.
289. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, Smith A, Schultz MJ, Pelosi P, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (epco) definitions. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32(2):88-105.
290. Gustafsson UO, Tiefenthal M, Thorell A, Ljungqvist O, Nygrens J. Laparoscopic-Assisted and Open High Anterior Resection within an ERAS Protocol. *World J Surg.* 2012;36(5):1154-61.
291. Pascual M, Alonso S, Parés D, Courtier R, Gil MJ, Grande L, et al. Randomized clinical trial comparing inflammatory and angiogenic response after open versus laparoscopic curative resection for colonic cancer. *Br J Surg.* 2011;98(1):50-9.
292. Bar S, Santarelli D, de Broca B, Abou Arab O, Levie F, Miclo M, et al. Predictive value of the respiratory exchange ratio for the occurrence of postoperative complications in laparoscopic surgery: a prospective and observational study. *J Clin Monit Comput.* 2020;35(4):849-58.
293. Lind L. Metabolic gas exchange during gynaecological laparotomy and laparoscopy. *Can J Anaesth.* 1994;41(1):19-22.
294. McHoney MC, Corizia L, Eaton S, Wade A, Spitz L, Drake DP, et al. Laparoscopic surgery in children is associated with an intraoperative hypermetabolic response. *Surg Endosc.* 2006;20(3):452-7.
295. Bar S, Boivin P, El Amine Y, Descamps R, Moussa M, Abou Arab O, et al. Individualized hemodynamic optimization guided by indirect measurement of the respiratory exchange ratio in major surgery: study protocol for a randomized controlled trial (the OPHIQUE study). *Trials.* 2020;21(1):958.
296. Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high-risk noncardiac surgery: A prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(37):1050-7.

297. Bar S, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Dupont H, Guinot P-G. Risk factors and determinants of intraoperative hyperlactatemia in major non-cardiac surgery. *J Clin Anesth.* 2021;110359.
298. Delsoglio M, Dupertuis YM, Oshima T, van der Plas M, Pichard C. Evaluation of the accuracy and precision of a new generation indirect calorimeter in canopy dilution mode. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1927-34.
299. Nicklas JY, Diener O, Leistenschneider M, Sellhorn C, Schön G, Winkler M, et al. Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *Br J Anaesth.* 2020;125(2):122-32.
300. Kara A, Akin S, Ince C. The response of the microcirculation to cardiac surgery: *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(1):85-93.
301. den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LSD, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2010;31(24):3032-9.
302. Flick M, Duranteau J, Scheeren TWL, Saugel B. Monitoring of the Sublingual Microcirculation During Cardiac Surgery: Current Knowledge and Future Directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34(10):2754-65.