



HAL
open science

Les variations peropératoires du lactate sanguin sont associées à un pronostic défavorable à court terme après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Benoît Duval

► To cite this version:

Benoît Duval. Les variations peropératoires du lactate sanguin sont associées à un pronostic défavorable à court terme après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Chirurgie. 2018. dumas-02002582

HAL Id: dumas-02002582

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02002582>

Submitted on 31 Jan 2019

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2018

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD

N° 2018ANTI0305

**Les variations peropératoires du lactate sanguin sont
associées à un pronostic défavorable à court terme après
chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Bordeaux
et examinée par les enseignants de ladite Faculté pour le compte de la
Faculté de Médecine Hyacinthe Bastaraud de l'Université des Antilles

Le 7 septembre 2018

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

DUVAL Benoît

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur CARLES Michel	Président
Monsieur le Professeur LABROUSSE Louis	Assesseur
Monsieur le Docteur REMY Alain	Assesseur
Monsieur le Professeur OUATTARA Alexandre	Directeur

UNIVERSITE DES ANTILLES
FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

ANNEE : 2018

**DIPLOME
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES (D.E.S.)
D'ANESTHESIE REANIMATION**

qui, conformément aux dispositions du
Décret n°90-810 du 10 septembre 1990 (Article 11, 5) tient lieu de :

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
PRESENTE ET SOUTENU**

LE 7 SEPTEMBRE 2018.

PAR

Benoît DUVAL

Titre de la Thèse

**Les variations peropératoires du lactate sanguin sont
associées à un pronostic défavorable à court terme après
chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle**

JURY

Monsieur le Professeur CARLES Michel	Président
Monsieur le Professeur LABROUSSE Louis	Assesseur
Monsieur le Docteur REMY Alain	Assesseur
Monsieur le Professeur OUATTARA Alexandre	Directeur



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY
Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE
Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Bruno HOEN	Maladies Infectieuses CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 15 45
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 21 01 - Tél. : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 24 11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers
(Suite)

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 24 24

Régis DUVAUFERRIER

Radiologie et imagerie Médicale
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 21 84

Annie LANNUZEL

Neurologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tél. : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

**Epidémiologie, Economie de la Santé et
Prévention**
CH de CAYENNE
Tél. : 05 94 93 50 24

Michel CARLES

Réanimation
CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
Tél. : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR - PIERRE

Parasitologie et Infectiologie
CH de CAYENNE
Tél. : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique
CHU de FORT DE FRANCE
Tél. : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tél. : 05 90 89 13 20

Michel DEBANDT

Rhumatologie
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 23 52

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale
CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral
Tél. : 05 90 84 44 40

Karim FARID

Médecine Nucléaire
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 21 67

Mehdi MEJDOUBI

Radiodiagnostic et imagerie Médicale
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 21 84

Rémi NEVIERE

Physiologie
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 20 00

Christian SAINTE-ROSE

Radiodiagnostic et imagerie Médicale
CHU de FORT- DE - FRANCE
Tél. : 05 96 55 20 00

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers*(Suite)*

Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 50 50.
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 20 00

Professeurs associés des Universités - Praticiens Hospitaliers

Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 20 00
---------------------	---

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 22 55
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 13 00
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tél. : 05 94 39 77 37
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 10 10

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale**Franciane GANE-TROPLENT****Médecine générale**
Cabinet libéral les Abymes
Tél. : 05 90 20 39 37Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux**BANCEL Paul****ORL/Chirurgie maxillo faciale**

CHU de Pointe-à-Pitre

Tél. : 0590 89 14 60

BLAIZOT Romain**Dermatologie**

CH de CAYENNE

Tél. : 05 94 39 53 39

BUTORI Pauline**Ophthalmologie**

CHU de Pointe-à-Pitre

Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95

DARCHE Louis**Chirurgie Digestive et Viscérale**

CHU de Martinique

Tél. : 0596 55 20 00

DEBBAGH Hassan**Chirurgie thoracique**

CHU de Martinique

Tél. : 0596 55 22 71

DURTETTE Charlotte**Médecine interne**

CHU de Martinique

Tél. : 0596 55 22 55

GUERIN Meggie**Parasitologie et Mycologie**

CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne

Tél. : 0594 39 53 59

HENNO Florent**Anesthésie-Réanimation**

CHU de Pointe-à-Pitre

Tél. : 0590 89 10 10

JEREMIE Jean-Marc**Psychiatrie**

CHU de Martinique

Tél. : 0596 55 20 44

LEFEVRE Benjamin**Maladies infectieuses**

CHU de Pointe-à-Pitre

Tél. : 05 90 89 10 10

MONFORT Astrid**Cardiologie**

CHU de Martinique

Tél. : 0596 55 23 72

MOUREAUX Clément**Urologie**

CHU de Pointe-à-Pitre

Tél. : 0590 89 13 95

PARIS Eric**Réanimation**

CHU de Pointe-à-Pitre

Tél. : 0590 89 10 10

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux
(Suite)

PIERRE-JUSTIN Aurélie	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tél. : 05 90 89 14 13
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
TRAMIER Ambre	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale

BONIFAY Timothée	Médecine Générale CHU de Cayenne, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

Professeurs EMERITES

Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tél. : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tél. : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
Bernard CARME	Parasitologie CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50

Remerciements

A Monsieur le Professeur Michel CARLES, Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse malgré les difficultés de la distance. Vous m'avez rassuré et m'encouragé. Au plaisir de vous rencontrer « physiquement ».

A Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA, Merci de votre accueil dans votre subdivision, de votre confiance et de votre soutien sans faille pour ce travail. J'ai apprécié apprendre une partie de mon métier dans les hôpitaux bordelais.

A Monsieur le Professeur Louis LABROUSSE, Merci d'accepter de juger ce travail. Je suis sûr que votre expertise permettra d'approfondir la réflexion sur ce sujet.

Au Docteur Alain Rémy, Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour ton accueil, ce que tu m'as appris et pour ta bonne humeur dans le service d'anesthésie réanimation cardiaque ou en dehors.

A mes parents, Maman, Papa, vous m'avez soutenu avec amour depuis le premier jour. Merci de m'avoir permis de devenir ce que je suis aujourd'hui en me soutenant toujours et sans le moindre jugement. La réussite de ces longues études c'est aussi la vôtre. Je suis fier d'avoir des parents comme vous. Je vous aime.

A mes frère et sœurs, Léa, Rémi, Margot, Guillemette et Pauline, pour tous ces moments de joie (ou de chamaillerie) qui ont rempli ma vie de grand frère et qui font le bonheur d'une grande famille. Je vous ai vu grandir et prendre petit à petit chacun votre direction. Merci pour le soutien que vous m'avez apporté chacun à votre manière. Je suis fier de vous.

A mes grand-parents, Mamie et Papi, Merci pour l'amour que vous m'avez toujours donné, votre disponibilité sans jamais oser déranger et de continuer à me gâter par vos attentions. (Papi, ton mouchoir est dans ta poche)

A ma grand-mère, Mémé, pour ta générosité et ton plaisir de nous recevoir autour d'immenses tablées à la campagne.

A mon grand-père, Pépé, qui doit être fier de moi là-haut.

A mes amis marseillais d'adoption : Thibaut, à jamais le premier (d'ici) ; Nico, camarade depuis le premier QCM et depuis les premières conneries d'étudiant (désolé pour ta hanche) ; Julien, coloc gapençais et ses histoires, tu m'as appris les expressions les plus improbables ; Jean-Charles le portugais et Aliénor la noble, co-membres d'honneurs de la sous-crotch et co-moussaillons ; Farouba, capitaine et guide des meilleurs spots des calanques ou des Antilles ; Erwan et tes feus cheveux légendaires (« tu connais ? ») ; Benjam' (présent) Mayol, Viet' le meilleur conteur de blagues, Pitou le rugbyman castafiore, Céline la lubEUronne. Ces études ont été exceptionnelles grâce à vous. J'espère que la liste des nombreux souvenirs inoubliables avec vous continuera de s'allonger.

A Martin, toi le globe-trotteur toujours au taquet pour une virée improvisée et surtout pour m'embrigader en soirée traquenard, j'admire ton courage pour tes choix de vie.

A mes amis lyonnais d'origine : Camille, organisatrice d'évènements en tout genre tu te plies toujours en quatre pour tous nous faire plaisir et qu'on se retrouve ; Soizic, mon amie la plus ancienne depuis les bancs de la maternelle ; Adrien, hôte officiel après mon déménagement, je suis fier de tes choix et de ta détermination; Adrien, éternel compagnon de défis en tout genre... tant que tu peux gagner ; Hugo, jamais tu n'as décliné une invitation de vacances et encore moins de soirée, Bérénice, douce et présente malgré ton expatriation nordique ; Anne-Laure, un peu notre maman à tous, toujours joyeuse ; Chloé, infatigable pour faire la « bringue » et incollable sur la chanson française ; Mélanie, musicienne américano latina toujours pleine de

projets et au taquet. C'est fou qu'on ait pu rester unis malgré le temps et nos chemins différents. A chaque fois qu'on se voit c'est comme si on ne s'était jamais quitté ! Merci de m'avoir toujours soutenu, j'espère que notre amitié continuera encore longtemps.

Aux belles rencontres outre atlantique ou bordelaises : Antoine & Célia, Paul & Coralie, Claire, Coline, Clarisse, Thomas, Audrey & Nico, Matthieu, Florian & Elodie, Adrien & Margaux, Julie & Thomas, Kévin...

A tous mes co-internes et chefs qui ont égayés mes stages et qui m'ont appris mon métier.

A tous ceux que j'aurai pu oublier, j'espère qu'ils ne m'en tiendront pas rigueur.

A Audrey, petite merveille que je ne pensais pas trouver en partant de l'autre côté de l'atlantique. Merci de m'accompagner et de me soutenir depuis le début malgré les concessions que ça t'impose. J'espère pouvoir continuer de découvrir le monde avec toi et qu'on poursuivra notre route ensemble le plus longtemps possible. Je t'aime.

Sommaire

Résumé en français.....	10
Résumé en anglais.....	12
Introduction.....	13
<i>Métabolisme du Lactate</i>	13
<i>En chirurgie cardiaque</i>	15
Bibliographie.....	17
Contribution des auteurs.....	18
Statut de l'article.....	19
Article en Anglais.....	20
Conclusion.....	46
Serment d'Hippocrate.....	47

Résumé en français

Introduction :

Chez les patients de réanimation, l'hyperlactatémie au cours du séjours est déjà connue comme associée à un mauvais pronostic. Pendant la CEC, un taux élevé de lactate dans le sang peut être lié à l'hypoperfusion des organes, à l'inflammation systémique ou aux lésions d'ischémie reperfusion. Une concentration élevée de lactate sanguin périopératoire s'est imposé comme un marqueur utile de mauvais pronostic chez les patients de chirurgie cardiaque. Toutefois, dans la plupart des études les patients sont, soit dichotomisés en fonction des taux de lactate avec des cut-off variant entre 2 et 4 mmol.L⁻¹ ; soit seul le taux de lactate post-opératoire est considéré et non les valeurs peropératoires. Cependant, plus que la valeur des lactates isolés, il serait plus intéressant de considérer les variations peropératoires du taux de lactate dans le sang (Δ Lact), définie par la différence entre le taux initial de lactate et le taux le plus élevé pendant la CEC. Nous avons étudié la relation entre le Δ Lact et la morbi-mortalité postopératoire. Les objectifs primaires et secondaires étaient respectivement la morbidité globale en unités de soins intensifs (USI) et la mortalité toutes causes confondues à 30 jours.

Méthodes :

Les données périopératoires des patients subissant une chirurgie cardiaque sous CEC de septembre 2010 à juin 2016 ont été analysées rétrospectivement à l'aide de notre base de données institutionnelle (Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery (PESSAC) Registry). Le registre PESSAC comprend des données cliniques, transfusionnelles et biologiques enregistrées prospectivement. Les caractéristiques préopératoires du patient, les données peropératoires et les résultats postopératoires ont été recueillis. Le premier taux de lactate a été mesuré immédiatement après l'induction de l'anesthésie (lactate initial) puis périodiquement pendant toute la durée de l'intervention. Le Δ Lact peropératoire a été défini comme la différence entre le lactate sanguin peropératoire le plus élevé et le taux de lactate initial. Les patients ont été stratifiés en 4 sous-groupes selon le Δ Lact peropératoire: ≤ 0 , 0,1–0,9, 1–1,9 et ≥ 2 mmol.L⁻¹.

Résultats:

Parmi les 7795 patients éligibles durant la période d'étude, 7447 patients ont été analysés. Le Δ Lact peropératoire médian de nos patients était de 0,6 [0,3-1] mmol.L⁻¹. La plupart des patients étudiés (65,9%) présentaient un Δ Lact peropératoire compris entre 0,1 et 0,9 mmol.L⁻¹. Notre analyse a révélé qu'une relation concentration-dépendante pouvait être observée entre la Δ Lact en peropératoire et la morbidité en USI et le taux de mortalité à 30 jours toutes causes confondues. Après ajustement pour les co-variables, tous les Δ Lact > 0 mmol.L⁻¹ étaient associés à une augmentation de la morbidité globale en USI. Une relation indépendante était également observée entre Δ Lact et la mortalité toutes causes confondues chez les patients présentant une augmentation de 1 mmol.L⁻¹.

Conclusions:

Il existe une relation dose-effet entre la variation du taux de lactate au cours de la CEC et la morbi-mortalité postopératoires, quelle que soit la valeur préopératoire. Le Δ Lact semble utile pour la conduite de l'anesthésie et de la CEC afin d'améliorer la morbidité et la mortalité à court terme chez les patients en chirurgie cardiaque adulte.

Mots-clés: lactate, chirurgie cardiaque, morbidité, mortalité, facteurs de risque

Résumé en anglais

Background: A high perioperative blood lactate level has been reported to be associated with poor outcomes after cardiac surgery. More than isolated lactates value peaks it would be more interesting to consider intraoperative changes in blood lactate level (Δ Lact). Our large-scale retrospective study evaluated the relationship between Δ Lact and overall Intensive Care Unit (ICU) morbidity and all-cause 30-day mortality.

Methods: Perioperative data from consecutive patients undergoing on-pump cardiac surgery from September 2010 to June 2016 were retrospectively analysed through our institutional database. The first lactate level was measured immediately after induction of anaesthesia and then periodically throughout the surgery. The intraoperative Δ Lact was defined as the difference between the highest intraoperative blood lactate and the baseline lactate level. Patients were further stratified into 4 subgroups according to the intraoperative Δ Lact: ≤ 0 , 0.1–0.9, 1–1.9 and ≥ 2 mmol.L-1.

Results: Among 7795 patients eligible during the study period, 7447 patients were analysed. The median intraoperative Δ Lact of our patients was 0.6 [0.3–1] mmol.L-1. Most of studied patients (65.9%) exhibited an intraoperative Δ Lact between 0.1 and 0.9 mmol.L-1. Our analysis detected a concentration-dependent relationship could be observed between intraoperative Δ Lact and ICU morbidity and all-cause 30-day mortality rate. After adjustment for co-variables, all Δ Lact > 0 mmol.L-1 were associated with an increased overall ICU morbidity. An independent relationship was also found between Δ Lact and all-cause 30-day mortality in patients with an increase of 1 mmol.L-1.

Conclusions: Intraoperative Δ Lact considering preoperative value is associated with poor short-term outcomes in adult cardiac surgical patients.

Keywords: Lactate, cardiac surgery, outcome, risk factors

Introduction

Métabolisme du Lactate

Le lactate est un métabolite omniprésent impliqué dans les échanges énergétiques entre les cellules chez tous les mammifères. Il est issu de la glycolyse et est un des métabolites majeurs de notre physiologie en jouant un rôle indispensable dans plusieurs voies métaboliques. Il est donc indispensable à la vie. C'est un biomarqueur utilisé depuis longtemps dans les services de réanimation au cours de différents états pathologiques graves notamment lors des états de choc ou lors des sepsis sévères. Son élévation est très souvent associée à des situations délétères. Il est donc souvent perçu comme un élément péjoratif.

Le lactate est produit exclusivement à partir de pyruvate qui est lui-même le produit final de la glycolyse anaérobie, seule voie pourvoyeuse d'ATP en l'absence d'oxygène.

Dans les conditions physiologiques, la production et l'élimination du lactate s'équilibrent permettant le maintien de la lactatémie à un niveau faible (0,5 à 1,5 mmol.L⁻¹). L'élimination est très rapide, avec une demi-vie de l'ordre de 10 minutes, et est assurée à 20% par la néoglucogénèse hépatique au cours du cycle des Cori et par oxydation pour les 80% restants (Figure 1). Le foie est l'organe majeur impliqué dans la clairance du lactate (70%). Sa capacité d'épuration n'est altérée que lorsque le débit sanguin hépatique diminue en deçà de 20 à 25% du débit de base. En revanche, le seuil de saturation des systèmes enzymatiques de la néoglucogénèse atteint un plateau à partir d'une lactatémie supérieure à 5 mmol.L⁻¹.

Une augmentation de la lactatémie témoigne donc d'un déséquilibre entre production et élimination. On observe une augmentation du lactate au cours de deux circonstances principales : 1) En cas d'hypoxie tissulaire (condition anaérobie), la transformation du pyruvate, qui est normalement métabolisé par le cycle de Krebs en condition aérobie, abouti à une augmentation de la production de lactate. 2) En cas d'emballement de la glycolyse, sans qu'il existe pour autant d'hypoxie tissulaire, comme au cours du sepsis^{1 2} ou de la perfusion d'adrénaline³. (Figure 1)

Il est donc inexact d'associer systématiquement hyperlactatémie et hypoxie tissulaire. Le lactate est un métabolite physiologique dénué de toxicité. C'est un substrat énergétique transitoire indispensable lors des situations critiques. La surproduction de lactate, issue de l'utilisation des voies métaboliques anaérobies, doit être considérée comme un phénomène d'adaptation.

L'hyperlactatémie traduit une réponse métabolique de l'organisme qui hiérarchise les priorités énergétiques.

Cependant, le lactate est indirectement délétère. En tant qu'anion fort, la production excessive de lactate réduit le SID et provoque une acidose métabolique d'une manière similaire à l'excès d'ion chlore, qui elle est délétère pour le fonctionnement et l'homéostasie des organes.

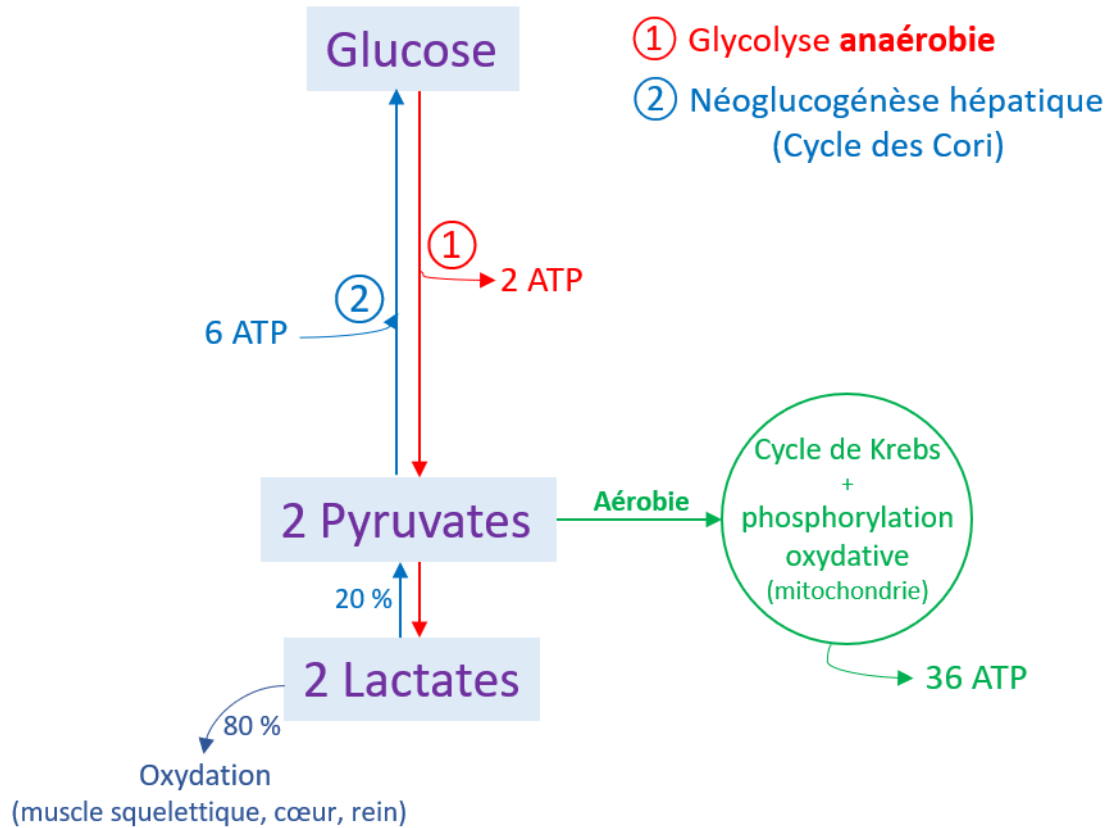


Figure 1 : Schéma simplifié du métabolisme global du couple pyruvate-lactate

En chirurgie cardiaque

En chirurgie cardiaque, la majorité du temps, le cœur doit être arrêté afin que le chirurgien puisse l'aborder. La circulation extra-corporelle (CEC) est alors mise en place dans ce contexte afin d'apporter aux organes une perfusion et une oxygénation satisfaisante pendant ce temps opératoire.

Sous CEC, une hyperlactatémie (HL) (lactate supérieur au seuil actuel de 1,5 – 2 mmol.L⁻¹) peut être due, comme expliqué ci-dessus, à une inadéquation entre les besoins énergétiques et les apports, mais peut aussi être lié à l'utilisation d'adrénaline³, au type de solution de cardioplégie, à l'hypothermie ou à la réaction inflammatoire déclenchée par le contact du sang avec les tuyaux et matériels synthétiques de la CEC⁴, aux lésions d'ischémie-reperfusion ou à l'inflammation liée à la chirurgie⁵.

Il est décrit que l'hyperlactatémie au cours de la CEC suit une distribution bi modale. Les pics du taux de lactates sont observés : 1) pendant ou juste après le début de la CEC (HL précoce) 2) dans les 4 à 24 h post opératoires, en unité de soins intensifs (HL tardive). Cette dernière étant moins délétère. En effet, Maillet et ses collaborateurs montraient que l'hyperlactatémie supérieure à 3mmol.L⁻¹ tardive (développée de novo dans les 6 à 12h post opératoire) était associée à une mortalité de 3,6% contre 14,9% pour les patients ayant une hyperlactatémie précoce (dans les 6 heures suivant l'admission en USI) et 1,5% pour les patients avec un lactate normal (< 3mmol)⁶.

Demers et ses collègues ont montré qu'une hyperlactatémie était observée chez 18% des patients en chirurgie cardiaque et était associée à une augmentation de 10% de mortalité et de 5 à 20% la morbidité⁷.

Naik et ses associés montraient qu'un taux supérieur à 4 mmol.L⁻¹ au cours de la CEC était associé à une durée prolongée de besoins en inotropes en post opératoire, à un taux plus élevé d'arythmie cardiaque par fibrillation atriale post opératoire, et à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital⁸.

Ranucci et son équipe montrait que l'hyperlactatémie (> 3 mmol.L⁻¹) pendant la CEC était associée à une plus grande utilisation de ballon de contre pulsion intra aortique post-opératoire, à des durées de séjour en USI et de ventilation mécanique post opératoire plus longues⁹.

L'hyperlactatémie précoce résulte de la dysfonction microcirculatoire, des effets pro-inflammatoires de la CEC, et probablement de l'accélération du métabolisme aérobie

secondaire à l'augmentation de l'adrénaline circulante. La contribution relative des causes hypoxiques et non hypoxiques de l'hyperlactatémie n'a pas été complètement définie dans ce contexte. Cependant, quelle que soit l'étiologie, l'hyperlactatémie précoce doit être considérée comme un marqueur puissant de complications ou de mauvais pronostic.

L'évolution post opératoire dépend à la fois du terrain et des caractéristiques préopératoires du patient mais aussi des éléments peropératoires tels que la durée de la CEC, la durée de cardioplégie, la gestion de l'anesthésie et de la chirurgie.

Le monitoring per opératoire de certains paramètres permet une action immédiate et permet d'améliorer le devenir et l'évolution post opératoire des malades (exemple ?). Le taux de lactate sanguin est largement utilisé au quotidien en soins intensifs et réanimation pour guider et optimiser la prise en charge des patients en état de choc. Ce monitoring a déjà fait ses preuves permettant de diminuer la morbidité en réanimation¹⁰. Il est même recommandé dans la prise en charge des états septiques graves¹¹.

Le monitoring du taux de lactate sanguin au cours de la chirurgie cardiaque sous CEC pourrait permettre de détecter précocement une anomalie et permettre une action thérapeutique précoce afin d'améliorer la morbidité. C'est le but de cette étude.

Bibliographie

1. Revelly J-P, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock*: *Crit Care Med* 2005; **33**: 2235–40
2. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *The Lancet* 1999; **354**: 505–8
3. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997; **25**: 1693
4. Courtney JM, Zhao X. Biomaterials in cardiopulmonary bypass. : 5
5. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001; **16**: 353–60
6. Maillet J-M, Le Besnerais P, Cantoni M, et al. Frequency, Risk Factors, and Outcome of Hyperlactatemia After Cardiac Surgery. *Chest* 2003; **123**: 1361–6
7. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2000; **70**: 2082–6
8. Naik R, George G, Karuppiyah S, Philip M. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. *Ann Card Anaesth* 2016; **19**: 668
9. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 2006; **10**: R167
10. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; **182**: 752–61
11. Martin C, Brun-Buisson C. Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2007; **26**: 53–73

Contribution des auteurs

Concept et élaboration de l'étude : A.O., B.D.

Collecte de données: B.D., T.B., S.M., O.J., A.R.

Analyse et tri des données : B.D., T.B., S.M.

Interprétation des données : A.O., B.D., S.L.

Analyses statistiques: S.L., A.O.

Rédaction du manuscrit : B.D., A.O., S.L., C.Z., A.R.


Révision du manuscrit : B.D., A.O., C.Z.

Examen critique et approbation de la version finale du manuscrit : tous les auteurs

Statut de l'article

Article soumis au *British Journal of Anaesthesia* le 20 aout 2018, actuellement en cours de révision.

ScholarOne Manuscripts™ Benoit DUVAL ▾ Instructions & Forms Help Log Out

 **BJA**
British Journal of Anaesthesia

Home Author Review

Author Dashboard

Author Dashboard

- 1 Manuscripts I Have Co-Authored >
- [Start New Submission](#) >
- [Legacy Instructions](#) >
- [5 Most Recent E-mails](#) >

Manuscripts I Have Co-Authored

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
ED: Myles, Paul • Under review	BJA-2018-01220-PM082	Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: A large-scale retrospective population-based cohort study	14-Aug-2018	20-Aug-2018
View Submission Submitting Author: OUATTARA, Alexandre Cover Letter				

Intraoperative changes in blood lactate levels are associated with worse short-term outcomes after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass:

A large-scale retrospective population-based cohort study

Benoit Duval, MD^{1,2}, Thibaud Besnard, MD^{1,2}, Stefano Mion, MD^{1,2},
Sébastien Leuillet, Msc³, Olivier Jecker, Msc⁴, Louis Labrousse, MD, PhD⁵,
Alain Rémy, MD¹, Cedrick Zaouter, MD¹, Alexandre Ouattara, MD, PhD^{1,2*}

¹CHU Bordeaux, Department of Anaesthesia and Critical Care, Magellan Medico-Surgical Centre, F-33000 Bordeaux, France

²Univ. Bordeaux, INSERM, UMR 1034, Biology of Cardiovascular Diseases, F-33600 Pessac, France

³Biofortis Mérieux NutriSciences, F-44800 Saint-Herblain, France

⁴CHU Bordeaux, IT Department, F-33000 Bordeaux, France

⁵CHU Bordeaux, Department of Cardiovascular Surgery, Haut-Leveque Hospital, F-33000 Bordeaux, France

*Corresponding author: Alexandre Ouattara, MD PhD, Service d'Anesthésie-Réanimation SUD, Centre Médico-chirurgical Magellan, Hôpital Haut Lévêque, Avenue Magellan, Pessac, France. Tel: (33) 5 57 65 68 66 / Fax: (33) 5 57 65 68 11.

E-mail: alexandre.ouattara@chu-bordeaux.fr

Short running title : Intraoperative changes in blood lactate level and short-term outcomes

Abstract (253 words)

Background: A high perioperative blood lactate level has been reported to be associated with poor outcomes after cardiac surgery. More than isolated lactates value peaks it would be more interesting to consider intraoperative changes in blood lactate level (Δ Lact). Our large-scale retrospective study evaluated the relationship between Δ Lact and overall Intensive Care Unit (ICU) morbidity and all-cause 30-day mortality.

Methods: Perioperative data from consecutive patients undergoing on-pump cardiac surgery from September 2010 to June 2016 were retrospectively analysed through our institutional database. The first lactate level was measured immediately after induction of anaesthesia and then periodically throughout the surgery. The intraoperative Δ Lact was defined as the difference between the highest intraoperative blood lactate and the baseline lactate level. Patients were further stratified into 4 subgroups according to the intraoperative Δ Lact: ≤ 0 , 0.1–0.9, 1–1.9 and ≥ 2 mmol.L⁻¹.

Results: Among 7795 patients eligible during the study period, 7447 patients were analysed. The median intraoperative Δ Lact of our patients was 0.6 [0.3–1] mmol.L⁻¹. Most of studied patients (65.9%) exhibited an intraoperative Δ Lact between 0.1 and 0.9 mmol.L⁻¹. Our analysis detected a concentration-dependent relationship could be observed between intraoperative Δ Lact and ICU morbidity and all-cause 30-day mortality rate. After adjustment for co-variables, all Δ Lact > 0 mmol.L⁻¹ were associated with an increased overall ICU morbidity. An independent relationship was also found between Δ Lact and all-cause 30-day mortality in patients with an increase of 1 mmol.L⁻¹.

Conclusions: Intraoperative Δ Lact considering preoperative value is associated with poor short-term outcomes in adult cardiac surgical patients.

Keywords: Lactate, cardiac surgery, outcome, risk factors

Many patient-related and intraoperative factors may cause vital organs hypoperfusion during cardiac on-pump cardiac surgery¹. In despite of cardiopulmonary bypass use, an unsuspected peripheral hypoperfusion might occur and affect patient outcomes^{1 2}. Inappropriate tissue perfusion and oxygenation could be detected measuring blood lactate levels^{1 3-5}. Although the increase in blood lactate level during cardiac surgery may have multifactorial origin including aerobic and anaerobic lactate production⁶, an high perioperative level has been reported to be associated with poor outcomes^{3 7-13}. However, patients included in these studies were mostly dichotomised in only two groups with clinically irrelevant cut-offs^{3 7 8 10 14}. Moreover, most of these studies did not consider intraoperative blood lactate levels but only early postoperative ones at the arrival in the intensive care unit (ICU)^{9 10 12 15-18}. The literature strongly suggests that haemodynamic optimisation should be performed promptly to improve outcome¹⁹. Thus, tissue hypoperfusion should be rapidly detected measuring intraoperative blood lactate level. It should be also pointed out that most of these studies excluded patients having preoperative elevated lactate levels in whom the worst outcome may be expected^{3 7}. Based on these considerations, some authors proposed to measure intraoperative changes in blood lactate level (Δ Lact) over the time considering its baseline value to predict outcomes after paediatric cardiac surgical patients^{20 21}. However, such relationship has not been investigated yet in adult cardiac surgery.

Therefore, the objective of this work was to evaluate the relationship between the intraoperative Δ Lact and short-term outcomes in a large adult cardiac surgical population and determine a critical threshold for which outcomes would be worst.

Methods

Ethics

The study was approved by the research ethics board of the Bordeaux University Hospital (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III) on September 28, 2016 (Ethics Committee reference number DC 2016/137 by Chairperson Dr RI Galperine). This trial also received the agreement from the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” on September 9, 2016 (Registration number 1985599). As this trial was purely observational and patients treated according to standard of care of our institution, the authorization was granted to waive written informed consent from patients. After receipt of these agreements, this retrospective analysis started on December 2016. This study was a monocentric retrospective observational investigation of a prospectively gathered database entitled Perioperative Events aSSessment in Adult Cardiac surgery (PESSAC) in a the \approx 2700-beds French University teaching hospital (University Hospital Centre of Bordeaux).

Patients

The PESSAC registry project consisted in creating a clinical-biological extensive database with data of consecutive patients older than 18 years undergoing on-pump cardiac surgery through a sternotomy from September 1st, 2010 to June 30, 2016. Only patients in whom blood lactate levels were intraoperatively determined at least twice were included in the analysis. All demographic patient characteristics, medical history, principal perioperative characteristics, daily biological data, intensive care unit (ICU) lengths of stay and postoperative outcomes, including overall ICU morbidity and all-cause 30-day mortality, were extracted from a data warehouse modelled on the data of the MEDASYS DxCare® medical file management application. The extraction and the remodelling were done with the ETL Infusion Integration Centre (OTIC) and stored in an Oracle database. The restitution of this extraction was realised

with SAP Business Objects. All these data have been prospectively completed and standardised by administrative agents, bedside nurses and attending physicians during the perioperative patients care. Information regarding perioperative blood transfusion activity including blood products and plasma-derived haemostatic agents was extracted from the Trace Line® blood bank management system continuously implemented by The French Blood Establishment. These two components of this clinical-biological database (DxCare and Trace Line) were then merged from the unique patient identification number. More than 600 parameters per patient were retrospectively analysed confidentially by assigning an identifying number to each participant. Patients younger than 18 years, undergoing heart transplantation or congenital cardiac surgery were excluded from the analysis. Data checking consisted in automatically testing all quantitative data considered as outlier and/or clinically irrelevant. Afterwards, a manual checking was performed examining all perioperative data concerning one patient every 25 patients.

Perioperative patient management

Routine monitoring of patients included continuous ECG, invasive blood pressure with radial catheter, urinary output, a central venous pressure monitoring and pulse oximetry. The anaesthesia protocol was based on propofol with either remifentanyl or sufentanyl via target-controlled infusion pumps. Tracheal intubation was facilitated by cisatracurium. The cardiopulmonary bypass was initiated using either a roller or a centrifugal pump. Disposable membrane oxygenators were used, and the circuit was primed with crystalloid and/or colloid. The temperature of systemic perfusion during cardiopulmonary bypass was left to the discretion of the attending surgeon and was monitored with an oropharyngeal probe. Perfusion flow rates were kept between $2.0 \text{ L}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-2}$ and $2.5 \text{ L}\cdot\text{min}\cdot\text{m}^{-2}$ to maintain a venous oxygen saturation higher than 70%. Invasive arterial and central venous pressure were continuously monitored

throughout the surgery. Mean systemic arterial pressure was maintained between 50 and 80 mmHg. Gas flow was adjusted to maintain pH and PCO₂ in the normal range. The use of inotropes for difficult weaning from CPB was left to the discretion of the attending anaesthetist. Before aortic cannulation, an initial loading dose of heparin was administered by the surgeon into the right atrium to obtain a whole-blood activated clotting time above 420 s measured by a microcoagulation analyser (Hemochron Jr II, International Technidyne Corporation; Edison, New Jersey, USA). This level was maintained by additional heparin bolus administration during extracorporeal circulation. After CPB weaning, heparin was fully neutralised with protamine sulphate and the blood from the operative field and the blood remaining in the circuit at the end of cardiopulmonary bypass were washed, centrifuged and transfused back via a cell-saver (Xtra, LIvaNova PLC, London, UK). Packed red blood transfusion was prescribed to maintain a haemoglobin concentration above 7 to 8 g.dL⁻¹ in the intraoperative period and above 9 to 10 g.dL⁻¹ in the postoperatively. However, higher transfusion thresholds could have been used if deemed appropriate. An intravenous insulin therapy was initiated as soon as blood glucose level (BGL) exceeded 180 mg.dL⁻¹ and 150 mg.dL⁻¹ during cardiac surgery and ICU, respectively. Transfusion of fresh frozen plasma and platelets as well as surgical re-exploration was left to the discretion of the attending physicians.

Blood Lactate Concentration

Lactate levels were initially measured after induction of anaesthesia (baseline lactate level) and during the surgery every 30 to 45 min (GEM Premier 3000 and 4000, Blood/Gas Electrolyte analysers, Instrumentation Laboratory). The intraoperative Δ Lact expressed in mmol.L⁻¹ was defined as the difference between the highest level reached during the CPB and the baseline lactate level. Patients were stratified into four groups according to intraoperative Δ Lact : ≤ 0 , 0.1 to 0.9, 1 to 1.9 and ≥ 2 mmol.L⁻¹. This classification was planned prior to analysis.

Outcomes

The primary outcome was all-cause 30-day mortality defined as death occurring within 30-day of the operation. The secondary outcome was based on a definition of overall ICU morbidity previously reported by our research group²². This definition is grounded on the inclusion of one or more of the following events during patients' ICU stay: 1) Cardiovascular as low cardiac output, hypotension, or both treated with extracorporeal life support or intra-aortic balloon pump, with one or more intravenous inotropes or vasopressors for more than 24 hours, or with both or cardiopulmonary arrest; 2) Respiratory as mechanical ventilation for more than 48 hours or acute respiratory failure necessitating re-intubation; 3) Neurologic as focal brain injury with permanent functional deficit confirmed by clinical findings or computed tomographic scan, or both ; 4) Renal as acute renal failure requiring renal replacement therapy. 5) Infectious as septic shock. 6) Digestive as the occurrence of digestive ischaemia or digestive haemorrhage. The ICU length of stay was also recorded.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median with interquartile range (IQR) and categorical variables summarized by number (percentage). Comparison of perioperative patient characteristics and study endpoints between the four groups defined according to intraoperative Δ Lact was performed using a Kruskal-Wallis test or a Chi-square test according to the nature of the variables. In case of statistical significance of the omnibus test, multiple Mann-Whitney-Wilcoxon tests or Chi-square tests were conducted as appropriate to assess significant differences by considering patients in whom lactate did not change or decreased (Δ Lact \leq 0 mmol.L⁻¹) as reference group. An Hochberg adjustment was applied to correct for multiplicity testing. Univariate logistic regression analysis was performed for all possible determinants of

30-day mortality and ICU morbidity. All variables identified in the univariate analysis (with a P -value < 0.10) or those judged as clinically relevant were included into the multivariate logistic regression model. A backward conditional method was used for variable selection. The 95% confidence interval (CI) of odd ratios was calculated. Discrimination and calibration of the logistic model were assessed using Hosmer and Lemeshow goodness of fit test and the receiver-operating characteristic (ROC) curve. All statistical analyses were performed using SAS® software version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Otherwise indicated, a significance threshold of 0.05 was applied for all statistical tests.

Results

From September 2010 to June 2016, 9158 consecutive patients underwent on-pump cardiac surgery. From those, 1363 patients were excluded mainly because they underwent congenital cardiac surgery. Consequently, 7795 adult patients were deemed eligible. Because 348 of them had less than two lactate blood samples and thus for whom ΔLact could not be determined, a total of 7447 patients were finally analysed (**Fig 1**). Among these patients, 480 (6.4%) presented intraoperative blood lactate level peaks $\geq 3 \text{ mmol.L}^{-1}$. The overall median intraoperative ΔLact in the total population was 0.6 [0.3–1] mmol.L^{-1} . Most of studied patients (65.9%) exhibited an intraoperative ΔLact between 0.1 and 0.9 mmol.L^{-1} . The proportion of patients in whom the intraoperative ΔLact did not change or decreased ($\Delta\text{Lact} \leq 0$) was 7.9%. In 433 (5.8%) patients an intraoperative $\Delta\text{Lact} \geq 2 \text{ mmol.L}^{-1}$ was observed. The median intraoperative ΔLact in the ≤ 0 , 0.1 to 0.9, 1 to 1.9 and $\geq 2 \text{ mmol.L}^{-1}$ subgroups were -0.15 [-0.2–0], 0.5 [0.3–0.7], 1.2 [1.1–1.5] and 2.7 [2.2–3.6] mmol.L^{-1} , respectively.

Perioperative characteristics of patients according to ΔLact stratification are depicted in **Tables 1 and 2**. Compared to the reference group ($\Delta\text{Lact} \leq 0 \text{ mmol.L}^{-1}$), patients with increased $\Delta\text{Lact} \geq 1 \text{ mmol.L}^{-1}$ presented a lower body mass index and a lower ejection fraction but a higher EuroSCORE. These same patients underwent more frequently redo and non-elective procedures. These patients also had both longer aortic cross-clamp time and longer cardiopulmonary bypass time. They had lower intraoperative nadir haemoglobin but higher blood glucose and higher peak intraoperative lactate levels during the operation. An increased of ΔLact was also associated with acidosis. Patients presenting the highest intraoperative ΔLact (i.e. $\geq 2 \text{ mmol.L}^{-1}$) were treated less frequently by beta-blockers, statins and anti-platelets before surgery.

In our cohort, a total of 146 (2.0%) patients died within 30 days after cardiac surgery, the median SAPS II score was 27 [21–33] and a total of 1102 (14.8%) patients suffered from at

least one of the ICU morbidity criteria. The median [IQR] length of ICU stay was 47 [29–72] hours in the total population and it differed significantly according to ΔLact subgroups : 47 [27–66] in $\Delta\text{Lact} \leq 0 \text{ mmol.L}^{-1}$, 45 [28–68] in $0.1 < \Delta\text{Lact} < 0.9 \text{ mmol.L}^{-1}$, 46 [41–94] in $1 < \Delta\text{Lact} < 1.9 \text{ mmol.L}^{-1}$ and 84 [48–167] in $\Delta\text{Lact} \geq 2 \text{ mmol.L}^{-1}$ hours ($P < 0.01$). As displayed in **Figure 2**, the overall morbidity as well as all-cause 30-day mortality rates increased with increasing intraoperative ΔLact ($P < 0.01$). A significant increase in these three outcomes could be observed from an intraoperative $\Delta\text{Lact} \geq 1 \text{ mmol.L}^{-1}$. The magnitudes of association between intraoperative ΔLact and ICU overall morbidity as well as 30-day mortality are depicted in **Tables 3** and **4**. After adjustment for all statically significant and clinically relevant co-variables identified in the univariate analysis (**Table S1**), all intraoperative increase in blood lactate levels was associated with higher overall ICU morbidity (**Table 3**). Similarly, intraoperative ΔLact higher than 1 mmol.L^{-1} was independently associated with 30-day mortality (**Table S2** and **Table 4**).

Discussion

The main findings of this large-scale retrospective study are the followings: a) in patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass there is a large proportion that presented intraoperative changes in blood lactate levels, b) these changes in blood lactate levels are independently associated with poor outcomes including ICU morbidity and 30-day mortality, and c) the incidence of ICU morbidity is concentration-dependent of the intraoperative changes in blood lactate levels and when this changes reached a level of 1 mmol.L⁻¹ it is associated with an increases in the 30-day mortality rate.

An increase in blood lactate levels occurs frequently during and after cardiac surgery. Such increase has been previously reported to be associated with increased morbidity and mortality in adult^{3 7-10 14 17 18} as well as in the paediatric cardiac surgical patients²³. In the literature, a perioperative hyperlactatemia is classically defined as mild to moderate for values standing between 2 and 4 mmol.L⁻¹ and is considered as severe when levels increase above 4 mmol.L⁻¹^{3 7 16 17}. According to the findings reported in the literature, the blood lactate peaks occurrence varies extensively from 5.7% to 42,7% depending principally on the time of the measurement^{3 17}. Here, we reported an incidence of intraoperative hyperlactatemia (i.e. ≥ 3 mmol.L⁻¹) near of 6%. This finding is consistent with those previously reported in trials focusing on intraoperative period³. More than intraoperative level peaks, the present work proposed to investigate the intraoperative Δ Lact. This dynamic lactate index provides directional information indicating whether a patient tends to improve or worsen in response to a therapeutic intervention. The interest of such dynamic approach of lactate measurement has been reported in the perioperative period of cardiac surgery^{15 21 23}. However, these previous studies primarily examined postoperative blood lactate levels¹⁵ or included exclusively paediatric cardiac patients^{20 21 23}. Some other studies used kinetic indices but focusing on declining indices such as clearance times reflecting the quality of recovery¹⁵⁻¹⁷. To the best of our knowledge, our large-scale trial

is the first investigating a possible relationship between intraoperative Δ Lact and short-term outcomes in adult cardiac patients. In order to optimize the patient's haemodynamic promptly an intraoperative assessment of intraoperative Δ Lact appears to be more useful than postoperative levels for attending physicians. We found that even slight intraoperative increase in blood lactate levels were associated to increased ICU morbidity rate. This information is of paramount importance and should encourage all cardiac anaesthetists to avoid any increase of blood lactate during on-pump cardiac surgery. This blood lactate level threshold associated with major postoperative adverse events may appear very low but remains consistent with the low cut-off value of 0.5 mmol.L^{-1} reported to be associated with major adverse events in paediatric patients undergoing on-pump cardiac surgery²³. Moreover, in a large cohort of critically ill patients, a relative low blood lactate level threshold of 0.75 mmol.L^{-1} was independently associated with increased hospital mortality²⁴. We found that an intraoperative Δ Lact $\geq 1 \text{ mmol.L}^{-1}$ was independently associated with an increased 30-day mortality rate. Again, this finding is consistent with those reported in previous investigations conducted in paediatric cardiac surgical population²¹. More interestingly, we could observe a concentration-dependent relationship between Δ Lact and the 30-day mortality rate. We observed that the concentration-dependent relationship started from a threshold of 1 mmol.L^{-1} . Indeed, an almost five-fold increased risk of mortality was observed for an intraoperative Δ Lact ranging from 1 to 1.9 mmol.L^{-1} and an increased risk of almost 7.5 times when an intraoperative Δ Lact was higher than 2 mmol.L^{-1} .

The strength of our study is the inclusion of all patients, regardless of their preoperative blood lactate levels. Most of the studies investigating the association between intraoperative blood lactate peaks excluded patients with preoperative elevated values^{3 7}. Because the relationship between intraoperative Δ Lact and postoperative outcomes was adjusted to baseline blood lactate levels, our findings could be applied to every preoperative blood lactate levels.

Some limitations should be considered when assessing the clinical relevance of this study. First our study is retrospective and therefore potentially prone to systematic and biased errors. However, all clinical and electronic data used were prospectively collected, are digital in nature and have been independently measured; therefore, they did not lend themselves to selection bias and were thus not amenable to unintended manipulation. Second, we stratified arbitrary patients into four subgroups according to each 1 mmol.L⁻¹ of intraoperative Δ Lact. Thus, our study could not determine a precise threshold of Δ Lact that would allow the prediction of worse postoperative outcomes. Third there was a large proportion of patients with missing intraoperative blood glucose levels values. This limitation is easily explained by the fact that these biological tests were only stored prospectively in our database from January 2014. In our specific cardiac surgery setting, the increase in lactate was almost invariably accompanied by hyperglycaemia. That may be explained by anaerobic lactate production associated with an increase in glucose production related to the release of cytokines and stress hormones leading to insulin resistance, hyperglycaemia and lactate formation by degradation from the glycolytic pathway leading to an extra quantity of glucose that fails to enter the aerobic pathway^{3 25 26}. Thus, hyperglycaemia can be considered as an accompaniment to the acceleration of anaerobic glycolysis rather than a primary factor. Fourth although cardiopulmonary bypass can be considered a major risk factor of organ hypoperfusion, we are unable to individualize blood lactate levels specifically measured during this period. Finally, as proposed by some authors^{20 27 28}, we did not calculate the time weighted intraoperative Δ Lact.

Conclusions

In a large-scale retrospective study, we reported that a large proportion of patients presented intraoperative changes in blood lactate levels. Independently of preoperative blood lactate levels, all intraoperative increase in blood lactate levels during the on-pump cardiac surgery was associated with increased ICU morbidity. An increase higher than 1 mmol.L⁻¹ is significantly associated with a greater all-cause 30-day mortality rate. The intraoperative Δ Lact appears to be a simple tool to assess short-term outcomes in adult cardiac surgical patients for whom no intraoperative increase should be tolerated.

Details of authors contributions:

Study concept and design: A.O., B.D.

Data collection: B.D., T.B., S.M., O.J., A.R.

Data analysis and cleaning: B.D., T.B., S.M.

Interpretation of data: A.O., B.D., S.L.

Statistics analysis: S.L., A.O.

Drafting the manuscript: B.D., A.O., S.L., C.Z., A.R.

Revising the manuscript: B.D., A.O., C.Z.

Critical review and approval of the final draft of manuscript: all authors

Acknowledgments:

All authors are members of the medical staff in the department and played a key role in the study.

Declaration of interests:

Professor Ouattara reports receiving honoraria for presentations and consultancy together with financial support from LFB, The Abbvie Pharmaceutical Company, Nordic Pharma BV, ABIOMED and ORION. Dr Duval, Dr Besnard, Dr Mion, Dr Rémy, Dr Zaouter, Pr Labrousse, M Leuillet and M Jecker declare no conflicts of interest.

Funding:

Support was provided solely from institutional, departmental sources, or both. No external funds were obtained.

References

1. De Somer F. End-organ protection in cardiac surgery. *Minerva Anesthesiol* 2013; **79**: 9
2. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal Perfusion During Cardiopulmonary Bypass: An Evidence-Based Approach: *Anesth Analg* 2009; **108**: 1394–417
3. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 2006; **10**: R167
4. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock*: *Crit Care Med* 2009; **37**: 1670–7
5. Mizock BA, Falk JL. Lactic acidosis in critical illness. *Crit Care Med* 1992; **20**: 80–93
6. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol* 2017; **49**: 7–15
7. Demers P, Elkouri S, Martineau R, Couturier A, Cartier R. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2000; **70**: 2082–6
8. Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, et al. Lactic Acidosis after Cardiac Surgery Is Associated with Adverse Outcome. *Heart Surg Forum* 2004; **7**: E155–9
9. Noguchi S, Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Hirota K. Lactate level during cardiopulmonary bypass as a predictor of postoperative outcomes in adult patients undergoing cardiac surgery. *JA Clin Rep* 2016; **2**: 39
10. Kogan A, Preisman S, Bar A, et al. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth* 2012; **26**: 174–8
11. Svenmarker S, Häggmark S, Ostman M. What is a normal lactate level during cardiopulmonary bypass? *Scand Cardiovasc J SCJ* 2006; **40**: 305–11
12. Alves RL, Aragão e Silva AL, Kraychete NC de C, Campos GO, Martins M de J, Módolo NSP. Intraoperative lactate levels and postoperative complications of pediatric cardiac surgery: Intraoperative lactate levels and postoperative complications. *Pediatr Anesth* 2012; **22**: 812–7
13. Noval-Padillo JA, Serra-Gomez C, Gomez-Sosa L, et al. Changes of Lactate Levels During Cardiopulmonary Bypass in Patients Undergoing Cardiac Transplantation: Possible Early Marker of Morbidity and Mortality. *Transplant Proc* 2011; **43**: 2249–50
14. Naik R, George G, Karuppiyah S, Philip M. Hyperlactatemia in patients undergoing adult cardiac surgery under cardiopulmonary bypass: Causative factors and its effect on surgical outcome. *Ann Card Anaesth* 2016; **19**: 668

15. Lindsay AJ, Xu M, Sessler DI, Blackstone EH, Bashour CA. Lactate Clearance Time and Concentration Linked to Morbidity and Death in Cardiac Surgical Patients. *Ann Thorac Surg* 2013; **95**: 486–92
16. Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; **146**: 455–60
17. Lopez-Delgado JC, Esteve F, Javierre C, et al. Evaluation of Serial Arterial Lactate Levels as a Predictor of Hospital and Long-Term Mortality in Patients After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; **29**: 1441–53
18. 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**: 45–53
19. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; **30**: 1686–92
20. Kanazawa T, Egi M, Shimizu K, Toda Y, Iwasaki T, Morimatsu H. Intraoperative change of lactate level is associated with postoperative outcomes in pediatric cardiac surgery patients: retrospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2015; **15**: 29
21. Munoz R, Laussen PC, Palacio G, Zienko L, Piercey G, Wessel DL. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: An early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; **119**: 155–62
22. Ouattara A, Niculescu M, Ghazouani S, et al. Predictive Performance and Variability of the Cardiac Anesthesia Risk Evaluation Score: *Anesthesiology* 2004; **100**: 1405–10
23. Park S-J, Kim H-S, Byon H-J, Kim C-S, Cheong I-Y, Kim J-T. Intraoperative Plasma Lactate as an Early Indicator of Major Postoperative Events in Pediatric Cardiac Patients. *Tohoku J Exp Med* 2012; **228**: 239–45
24. Nichol AD, Egi M, Pettila V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010; **14**: R25
25. Nilsson F, Ekroth R, Milocco I, et al. Splanchnic glucose balance and insulin resistance in the early postoperative phase of cardiac surgery. *J Parenter Enter Nutr* 1988; **12**: 574–8
26. Chioléro RL, Revelly J-P, Leverve X, et al. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism after heart surgery: *Crit Care Med* 2000; **28**: 3784–91
27. Schumacher KR, Reichel RA, Vlastic JR, et al. Rate of increase in serum lactate level risk-stratifies infants after surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; **148**: 589–95
28. Nichol A, Bailey M, Egi M, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients. *Crit Care* 2011; **15**: R242

Table 1 Preoperative patient characteristics and proportions of missing values according to the intraoperative changes in blood lactate levels (Δ Lact).

Values are median [interquartile range] or number (% of patients). BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; EF, Ejection Fraction; ACE-I/ARB Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitors /Angiotensin II Receptor Blockers. P-value refers to intergroup comparison. * $P < 0.05$ vs Δ Lact ≤ 0 mmol.L⁻¹ (considered as reference group). [§]Percentage of missing values per variable in the full database of 7 447 patients. [†]Pulmonary hypertension defined by pulmonary artery systolic pressure > 60 mmHg

	All Patients				Intraoperative change of lactate level, mmol.L ⁻¹		P-value	Missing values [§] (%)
			≤ 0	0.1 to 0.9	1 to 1.9	≥ 2		
	(n=7447)	(n=585)	(n=4906)	(n=1523)	(n=433)			
Age, yr	71 [62–78]	70 [62–76]	71 [62–78]	73 [63–79]*	67 [57–75]*	<0.01		
Male gender	5251 (71)	460 (79)	3600 (73)	915 (60)*	276 (64)*	<0.01		
Diabetes mellitus	1725 (23)	138 (24)	1111 (23)	378 (25)	98 (23)	0.36		
BMI, kg.m ²	27 [24.2–30.4]	27.3 [24.7–30.7]	27.2 [24.3–30.5]	26.5 [23.7–29.6]*	26.3 [23.5–30.5]*	<0.01		
Smoking history	1006 (14)	84 (14)	674 (14)	174 (11)	74 (17)	0.01		
Hypertension	5099 (68)	403 (69)	3356 (68)	1049 (69)	291 (67)	0.92		
Stroke	553 (7)	50 (9)	326 (7)	141 (9)	36 (8)	<0.01		
Peripheral vascular disease	899 (12)	76 (13)	592 (12)	167 (11)	64 (15)	0.16		
Atrial Fibrillation	1185 (16)	81 (14)	762 (16)	278 (18)*	64 (15)	0.03		
COPD	869 (12)	70 (12)	590 (12)	166 (11)	43 (10)	0.42		
EuroSCORE, %	2 [1–5]	2 [1–4]	2 [1–4]	2 [2–6]*	6 [3–16]*	<0.01	0.4	
EF, %	60 [50–65]	60 [53–65]	60 [50–65]	60 [50–65]*	60 [50–65]*	<0.01		
Pulmonary hypertension [†]	886 (12)	71 (12)	551 (11)	219 (14)	45 (10)	<0.01		
Medication								
β-blockers	3598 (48)	300 (51)	2353 (48)	762 (50)	183 (42)*	0.02		
Statin	3972 (53)	322 (55)	2675 (55)	803 (53)	172 (40)*	<0.01		
ACE-I/ARB	4031 (54)	319 (55)	2669 (54)	828 (54)	215 (50)	0.29		
Anti-platelet	3913 (53)	331 (57)	2619 (53)	781 (51)	182 (42)*	<0.01		
Laboratory tests								
Haemoglobin, g.dL ⁻¹	13.3 [12.1–14.4]	13.9 [12.8–14.9]	13.5 [12.3–14.5]*	12.7 [11.4–13.9]*	12.7 [11.1–13.8]*	<0.01	24	
Creatinine, μmol.L ⁻¹	82 [69–99]	81 [69–96]	81 [69–98]	83 [68–104]	87 [70–116]*	<0.01		
Leucocytes, 10 ³ .mm ⁻³	7 [5.8–8.6]	6.9 [5.9–8.2]	7.0 [5.7–8.4]	7.0 [5.8–8.7]	8.2 [6.3–11.2]*	<0.01	24	
C-reactive protein	3.2 [1.3–8.7]	2.2 [1–6.3]	3.0 [1.3–7.9]*	3.4 [1.4–11.2]*	6.7 [2.4–24.4]*	<0.01	27	

Table 2 Intraoperative patient characteristics and proportions of missing values according to the intraoperative changes in blood lactate levels (Δ Lact).

Values are median [interquartile range] or number (% of patients). CABG, Coronary Artery Bypass Graft Surgery; Valv, Valvular surgery; Comb, Combined surgery; Asc, Ascending aortic surgery; CPB, Cardiopulmonary Bypass; ACC, Aortic cross-clamp; min. P-value refers to intergroup comparison. * $P < 0.05$ vs Δ Lact ≤ 0 mmol.L⁻¹ (considered as reference group). §Percentage of missing values per variable in the full database of 7 447 patients.

	All Patients	Intraoperative change of lactate level, mmol.L ⁻¹			P-value	% missing values§
		≤ 0	0.1 to 0.9	1 to 1.9		
	(n=7447)	(n=585)	(n=4906)	(n=1523)		≥ 2
Redo	340 (5)	15 (3)	163 (3)	124 (8)*	38 (9)*	<0.01
Non-elective	1279 (17)	84 (14)	658 (13)	319 (21)*	218 (50)*	<0.01
Surgical procedure, % (CABG/Valv/Comb/Asc)	26/38/28/7	34/34/28/5	28/40/26/6*	22/36/35/7*	12/23/36/28*	<0.01
CPB time, min	81 [64–110]	78 [64–105]	74 [62–101]	80 [68–126]*	140 [97–187]*	<0.01
ACC time, min	55 [42–75]	54 [42–74]	50 [41–71]	54 [44–83]*	77 [53–104]*	<0.01
Nadir haemoglobin level, g.dL ⁻¹	8.7 [7.8–9.8]	9 [8.1–10.2]	8.9 [7.9–9.9]*	8.2 [7.4–9.3]*	7.8 [6.8–8.7]*	<0.01
Maximum glucose level, mmol.L ⁻¹	7.1 [5.9–8.9]	6.9 [5.8–8.3]	6.9 [5.9–8.4]	7.8 [6.2–9.9]*	10.3 [7.2–12.6]*	<0.01
Nadir pH level	7.36 [7.33–7.4]	7.37 [7.34–7.4]	7.37 [7.33–7.4]*	7.35 [7.31–7.39]*	7.29 [7.23–7.33]*	<0.01
Baseline blood lactate level, mmol.L ⁻¹	0.8 [0.6–1.1]	1.3 [1.1–1.6]	0.8 [0.6–1]*	0.8 [0.6–1]*	0.9 [0.7–1.4]*	<0.01
Intraoperative peak blood lactate level, mmol.L ⁻¹	1.5 [1.2–1.9]	1.2 [1–1.4]	1.3 [1.1–1.6]*	2.1 [1.8–2.4]*	3.8 [3.1–5.2]*	<0.01

Table 3 Association between intraoperative changes in blood lactate levels (Δ Lact) and overall ICU morbidity. Multivariate analysis includes all significant and clinically relevant variables associated with overall ICU morbidity in logistic univariate analysis (see supplement files table S1). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square test statistic associated with this model was 12.55 (p= 0.13). The C-statistic index was 0.83. The group of patients in whom blood lactate level did not increase or decrease (Δ Lact \leq 0 mmol.L⁻¹) was considered as reference.

Δ Lact (mmol.L ⁻¹)	Unadjusted (univariable)		Adjusted (multivariable)	
	Odds ratio [95% CI]	P-value	Odds ratio [95% CI]	P-value
\leq 0	Reference		Reference	
0.1 to 0.9	1.14 [0.86–1.51]	0.38	1.59 [1.08–2.34]	0.02
1 to 1.9	2.51 [1.87–3.38]	<0.01	2.51 [1.67–3.78]	<0.01
\geq 2	5.76 [4.13–8.04]	<0.01	2.47 [1.53–3.99]	<0.01

Table 4 Association between intraoperative changes in blood lactate levels (Δ Lact) and 30-day mortality.

Multivariate analysis included all significant and clinically relevant variables associated with 30-day mortality in univariate analysis (see supplement files table S2). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit chi-square test statistic associated with this model was 6.41 ($p=0.60$). The C-statistic index was 0.812. The group of patients in whom blood lactate level did not increase or decrease (Δ Lact ≤ 0 mmol.L⁻¹) was considered as reference.

Δ Lact (mmol.L ⁻¹)	Unadjusted (univariate)		Adjusted (multivariable)	
	Odds ratio [95% CI]	P-value	Odds ratio [95% CI]	P-value
≤ 0	Reference		Reference	
0.1 to 0.9	1.58 [0.64–3.94]	0.33	3.30 [0.79–13.83]	0.10
1 to 1.9	3.13 [1.23–7.97]	0.02	4.89 [1.15–20.79]	0.03
≥ 2	10.20 [3.96–26.25]	<0.01	7.43 [1.68–32.95]	<0.01

Table S1 Factors associated with overall morbidity by univariate and multivariate logistic analysis. BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; EF, Ejection Fraction; ACE-I/ARB, Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitors /Angiotensin II Receptor Blockers; CABG, Coronary Artery Bypass Graft Surgery; CPB, Cardiopulmonary Bypass. †Pulmonary hypertension defined by pulmonary artery systolic pressure > 60 mmHg.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio [95% CI]	P-value	Odds ratio [95% CI]	P-value
Age, yr	0.99 [0.99–1.00]	0.01	-	-
BMI, kg.m ⁻²	0.98 [0.96–0.99]	0.01	-	-
Smoking history	1.21 [1.01–1.45]	0.04	-	-
Hypertension	0.81 [0.71–0.93]	<0.01	-	-
Stroke	1.44 [1.16–1.80]	<0.01	-	-
Peripheral vascular disease	1.54 [1.29–1.84]	<0.01	-	-
Atrial fibrillation	2.27 [1.95–2.64]	<0.01	1.85 [1.49–2.29]	<0.01
COPD	1.52 [1.27–1.83]	<0.01	1.30 [1.01–1.65]	0.04
EuroSCORE, %	1.08 [1.07–1.08]	<0.01	1.02 [1.01–1.03]	<0.01
EF, %	0.94 [0.94–0.95]	<0.001	0.95 [0.94–0.96]	<0.01
Pulmonary hypertension†	1.45 [1.21–1.73]	<0.01	-	-
Statins	0.84 [0.74–0.95]	0.01	-	-
ACE-I/ARB	0.85 [0.74–0.96]	0.01	-	-
Anti-platelet	0.87 [0.77–0.99]	0.04	-	-
Laboratory test			-	-
Haemoglobine, g.dL ⁻¹	0.77 [0.74–0.80]	<0.01	0.92 [0.87–0.97]	0.01
Leucocytes, G.L ⁻¹	1.13 [1.11–1.16]	<0.01	1.05 [1.02–1.08]	<0.01
Creatinine, µmol.L ⁻¹	1.01 [1.01–1.02]	<0.01	1.01 [1.01–1.01]	<0.01
C-reactive protein, mg.L ⁻¹	1.01 [1.01–1.02]	<0.01	1.00 [1.00–1.01]	0.03
Redo	3.22 [2.54–4.06]	<0.01	-	-
Non-elective procedure	2.54 [2.20–2.94]	<0.01	-	-
Surgical procedure (<i>reference: CABG</i>)		<0.01	-	-
Ascending aorta	1.62 [1.25–2.11]		0.51 [0.33–0.81]	<0.01
Combined	2.06 [1.73–2.45]		0.87 [0.67–1.12]	0.28
Valvular	1.07 [0.90–1.28]		0.92 [0.72–1.17]	0.49
Intraoperative biological parameters				
Baseline lactate, mmol.L ⁻¹	1.70 [1.53–1.88]	<0.01	1.60 [1.33–1.93]	<0.01
Maximum lactate, mmol.L ⁻¹	1.63 [1.54–1.73]	<0.01	-	-
Nadir haemoglobin, g.dL ⁻¹	0.81 [0.77–0.84]	<0.01	-	-
Nadir pH	0.46 [0.42–0.51]	<0.01	-	-
CPB time, min	1.02 [1.02–1.02]	<0.01	1.02 [1.01–1.02]	<0.01

Table S2 Factors associated with overall 30-day mortality by univariable and multivariable logistic analysis. BMI, Body Mass Index; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EuroSCORE, European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; EF, Ejection Fraction; ACE-I/ARB Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitors /Angiotensin II Receptor Blockers; CABG, Coronary Artery Bypass Graft Surgery; CPB, Cardiopulmonary Bypass. †Pulmonary hypertension defined by pulmonary artery systolic pressure > 60 mmHg.

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR [95% CI]	P-value	OR [95% CI]	P-value
Age, yr	0.99 [0.99–1.00]	0.01	0.99 [0.98–1.00]	0.04
Male gender	0.69 [0.49–0.96]	0.03	-	-
Diabetes mellitus	1.30 [0.90–1.88]	0.16	-	-
BMI, kg.m ⁻²	0.97 [0.93–1.00]	0.06	-	-
Stroke	2.14 [1.34–3.42]	<0.01	-	-
Peripheral vascular disease	1.60 [1.04–2.45]	0.03	-	-
Atrial fibrillation	2.66 [1.87–3.77]	<0.01	-	-
COPD	1.35 [0.85–2.14]	0.20	-	-
EuroSCORE, %	1.05 [1.04–1.06]	<0.01	-	-
EF, %	0.97 [0.96–0.98]	<0.01	0.97 [0.95–0.99]	<0.01
Pulmonary hypertension [†]	0.91 [0.54–1.54]	0.72	-	-
Beta-blockers	0.72 [0.52–1.01]	0.06	-	-
Statins	0.62 [0.45–0.87]	0.01	0.61 [0.40–0.92]	0.02
ACE-I/ARB	0.73 [0.53–1.02]	0.07	-	-
Anti-platelet	0.64 [0.46–0.90]	0.01	-	-
Preoperative biological parameters			-	-
Haemoglobine, g.dL ⁻¹	0.71 [0.64–0.78]	<0.01	0.82 [0.73–0.92]	<0.01
Leucocytes, G.L ⁻¹	1.07 [1.03–1.10]	<0.01	1.06 [1.03–1.10]	<0.01
Creatinine preop, µmol.L ⁻¹	1.01 [1.00–1.01]	<0.01	1.01 [1.00–1.01]	<0.01
C-reactive protein, mg.L ⁻¹	1.01 [1.01–1.01]	<0.01	-	-
Redo	3.05 [1.84–5.06]	<0.01	-	-
Non-elective procedure	2.34 [1.64–3.33]	<0.01	-	-
Surgical procedure (<i>reference: CABG</i>)		0.08	-	-
Ascending aorta	1.32 [0.64–2.75]		-	-
Combined	1.84 [1.16–2.94]		-	-
Valvular	1.44 [0.91–2.29]		-	-
Intraoperative biological parameters			-	-
Baseline lactate, mmol.L ⁻¹	1.53 [1.36–1.73]	<0.01	1.25 [1.06–1.47]	0.01
Maximum lactate, mmol.L ⁻¹	1.38 [1.29–1.47]	<0.01	-	-
Nadir haemoglobin, g.dL ⁻¹	0.75 [0.67–0.84]	<0.01	-	-
Nadir pH	0.54 [0.45–0.66]	<0.01	-	-
CPB time	1.01 [1.01–1.01]	<0.01	1.01 [1.00–1.01]	<0.01

Figure 1 : Flow diagram of study population. Patients included in the final analysis were divided in four subgroups according to the intraoperative changes in blood lactates level (ΔLact) expressed in mmol.L^{-1}

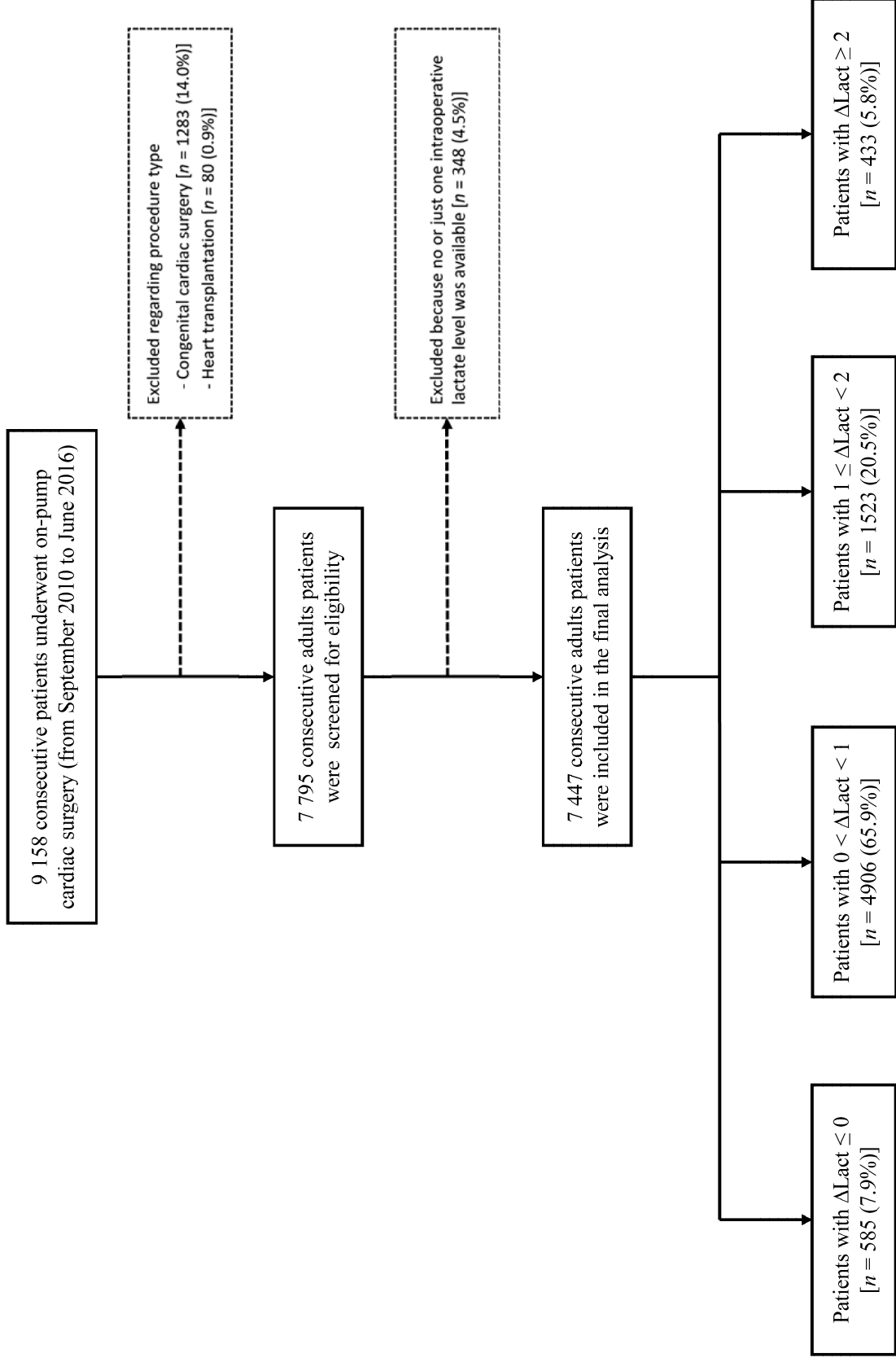
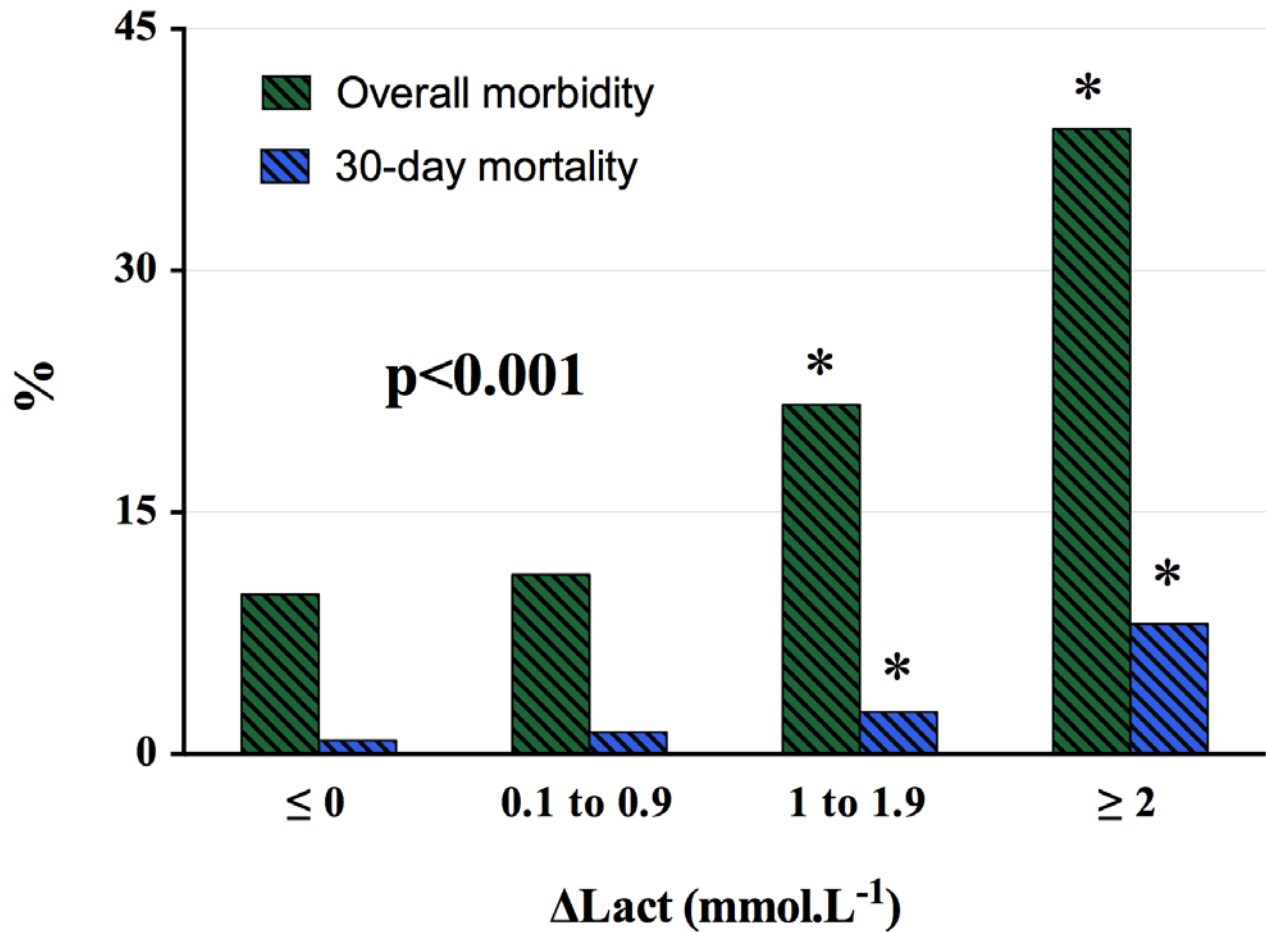


Figure 2 : Overall ICU morbidity and 30-day mortality of included patients according to intraoperative changes in blood lactate level (Δ Lact) expressed in mmol.L^{-1} . P-value refers to intergroup comparison.

*P < 0.05 versus intraoperative changes of lactate level subgroup $\leq 0 \text{ mmol.L}^{-1}$



Conclusion

Dans cette étude rétrospective à grande échelle, nous avons observé qu'une grande proportion de patients présentait des modifications peropératoires des taux de lactate dans le sang au cours de la chirurgie cardiaque sous CEC. Toute augmentation peropératoire de ce taux de lactate sanguin est associée à une augmentation de la morbidité en unité de soins intensifs indépendamment du taux de lactate préopératoire. De plus, une augmentation supérieure à 1 mmol.L⁻¹ est significativement associée à une augmentation de la mortalité à 30 jours quelle qu'en soit la cause. Ces relations sont doses dépendantes. La complexité chirurgicale, la durée de la CEC et le temps de clampage aortique sont des facteurs associés à l'augmentation de la lactatémie. Le Δ Lact peropératoire semble être un outil simple pour évaluer les résultats à court terme chez les patients adultes de chirurgie cardiaque pour lesquels aucune augmentation peropératoire ne doit être tolérée. La surveillance de la concentration de lactate sanguin pendant la CEC peut faciliter une intervention plus précoce et plus efficace au cours de la CEC ou dans la période postopératoire immédiate.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Imprimatur

Nom Prénom : DUVAL Benoît

Sujet : Les variations peropératoires du lactate sanguin sont associées à un pronostic défavorable à court terme après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

Thèse : Médecine – Anesthésie-Réanimation – Université des Antilles – Année 2018

MOTS-CLES : Chirurgie cardiaque, lactate, hyperlactatémie, morbidité, mortalité

RESUME

INTRODUCTION : Un taux élevé de lactate dans le sang périopératoire a été associé à de mauvais pronostics après une chirurgie cardiaque. Plus que la valeur des lactates isolés, il serait plus intéressant de considérer les variations peropératoires du taux de lactate dans le sang (Δ Lact). Notre étude rétrospective à grande échelle a évalué la relation entre Δ Lact et la morbidité globale en unités de soins intensifs (USI) et la mortalité toutes causes confondues à 30 jours. **METHODE :** Les données périopératoires de patients consécutifs subissant une chirurgie cardiaque sous CEC de septembre 2010 à juin 2016 ont été analysées rétrospectivement dans notre base de données institutionnelle. Le premier taux de lactate a été mesuré immédiatement après l'induction de l'anesthésie, puis périodiquement pendant toute la durée de l'intervention. Le Δ Lact peropératoire a été défini comme la différence entre le lactate sanguin peropératoire le plus élevé et le taux de lactate initial. Les patients ont été stratifiés en 4 sous-groupes selon le Δ Lact peropératoire: ≤ 0 , 0,1–0,9, 1–1,9 et ≥ 2 mmol.L-1. **RESULTATS :** Parmi les 7795 patients éligibles durant la période d'étude, 7447 patients ont été analysés. Le Δ Lact peropératoire médian de nos patients était de 0,6 [0,3-1] mmol.L-1. La plupart des patients étudiés (65,9%) présentaient un Δ Lact peropératoire compris entre 0,1 et 0,9 mmol.L-1. Notre analyse a révélé qu'une relation concentration-dépendante pouvait être observée entre la Δ Lact en peropératoire et la morbidité en USI et le taux de mortalité à 30 jours toutes causes confondues. Après ajustement des co-variables, tous les Δ Lact > 0 mmol.L-1 étaient associés à une augmentation de la morbidité globale en USI. Une relation indépendante était également observée entre Δ Lact et la mortalité toutes causes confondues chez les patients présentant une augmentation de 1 mmol.L-1. **CONCLUSION :** Le Δ Lact peropératoire, prenant en compte la valeur préopératoire, est associé à de mauvais pronostics à court terme chez les patients en chirurgie cardiaque adulte.

JURY :

Président : Professeur CARLES Michel

Juges : Professeur LABROUSSE Louis

Docteur REMY Alain

Directeur de Thèse : Professeur OUATTARA Alexandre