



HAL
open science

Déterminants et impact clinique de l'hyperlactatémie peropératoire en chirurgie majeure non cardiaque

Lou Votte

► **To cite this version:**

Lou Votte. Déterminants et impact clinique de l'hyperlactatémie peropératoire en chirurgie majeure non cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04096150

HAL Id: dumas-04096150

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04096150v1>

Submitted on 12 May 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

**UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE – FACULTÉ DE
MÉDECINE D'AMIENS**



Année 2022

N° 2022-187

**DETERMINANTS ET IMPACT CLINIQUE DE
L'HYPERLACTATEMIE PEROPERATOIRE EN CHIRURGIE
MAJEURE NON CARDIAQUE**

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLOME D'ÉTAT)

ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE JEUDI 10 NOVEMBRE 2022

PAR

LOU VOTTE

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Stéphane BAR

A mon Maître et Président du Jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Anesthésie-Réanimation)

Chef de Service d'Anesthésie

Chef de service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Assesseur du Troisième Cycle des Études Médicales UFR de Médecine

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse et juger mon travail.

Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et de vos conseils. Je vous remercie également pour votre bienveillance au cours de ces journées en SSPI.

C'est avec sincérité que je vous exprime ma profonde gratitude et mon respect.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUR

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

Responsable de l'Unité de Réanimation Cardiaque Thoracique Vasculaire et Respiratoire

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris en réanimation CTVR, pour votre bienveillance, votre humanité et ce partage de vos connaissances. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous et je ressors grandie de ce stage.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon respect.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Charles SABBAGH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Chirurgie digestive)

Vous me faites l'honneur de juger mon travail aujourd'hui.

Veillez y trouver une marque de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Stéphane BAR

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Anesthésie Réanimation

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour ce travail et de m'avoir guidée et conseillée dans la rédaction de cette thèse.

Je te remercie pour ta disponibilité, ta bienveillance et ta bonne humeur qui ont été une motivation dans la réalisation de ce travail et m'ont permis d'avancer en toute sérénité. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière et les choses à venir.

REMERCIEMENTS

A ma famille,

A mes parents, qui ont tout donné pendant notre enfance pour nous rendre heureuses et nous ont suivi dans nos choix de vie. Merci pour votre soutien, votre patience et vos sacrifices depuis que j'ai commencé il y a maintenant dix ans cette aventure que sont les études de médecine. Vous m'avez permis d'en arriver jusqu'ici. Maman, j'admire la force motrice qui t'anime à travers toutes les épreuves. Papa, merci de m'avoir enseigné qu'un échec n'est qu'une façon d'apprendre et de se relever plus fort. Aujourd'hui c'est à moi de vous dire que je suis fière d'avoir une famille aussi folle, certes, pétillante mais surtout aussi aimante que vous.

A mes sœurs, Kim et Bony, et au trio que nous formons. Mes complices de toute une vie. Différentes, mais le meilleur moyen de ne jamais s'ennuyer ! Votre grain de folie est mon échappatoire et mon bonheur quand je rentre à la maison.

A ma mamie Lou, la mamie moderne, toi qui suis chaque étape de près depuis le début, qui a tout noté, les dates, mes résultats, pas une année sans que tout ton village ne sache que j'avais réussi des partiels ! C'est chez toi, dans ta belle campagne, que j'aime venir me ressourcer. Merci pour tout ce que toi et papi m'auront permis d'accomplir depuis le lycée. **A papi Lou,** dont l'humour nous manque particulièrement aujourd'hui. **A Colette,** merci de réjouir le quotidien de mamie. **A Tata Karine,** dont la présence égaye nos week-ends, qui nous pousse à sortir du lit à huit heures et nous régale avec sa cuisine.

A ma famille « de Lyon », merci pour l'amour et l'affection que vous me témoignez depuis mon enfance. Mes vacances chez vous sont sacrées et vous le savez. À nos séances thé dans le canapé, nos papouilles, les dimanches chez tatie et tonton, les après-midi shopping, les séances bronzette. Merci infiniment d'être là aujourd'hui. Je vous aime.

A Tatie Josette, Marion, Manu et les enfants, à tous ces souvenirs de dimanches en famille et ces bougies soufflées. Votre présence compte beaucoup pour moi aujourd'hui.

A mes amis,

A Clémence, ma Venus, ma pire chanteuse de karaoké mais ma meilleure danseuse, ma meilleure amie, mon coup de cœur, une amitié qui a démarré de la plus originale des façons, ma copine d'aventure à l'autre bout du monde (no hablo español) et j'en passe. Tu me manques au quotidien et la vie était beaucoup plus légère avec toi. Je suis fière de la med G que tu es, fière que tu fasses partie de ma vie. Tu vas tout déchirer dans une semaine !!! (Plus de trois lignes t'as vu). **A Anne So,** Soso, Niaaah, ma confidente de toujours, ma plus grande trouillarde,

ma rappeuse préférée. Tu as toujours été présente pour moi et en toute circonstance, tu m'as toujours soutenue et je ne t'en remercierai jamais assez. Continue de t'épanouir, tu le mérites tellement. Et que serait 4F sans notre **Momo**, notre pilote aguerrie au cœur sensible. Ma première copine d'externat et une semaine d'inté chez moi qui nous a donné le sentiment de se connaître depuis toujours. Vous avez été le socle de mon épanouissement au cours de ces études, ma force et mon bonheur au quotidien. Merci pour tout. A **Camille**, la plus folle des colocs que j'ai eu, à tes lendemains de soirées aussi mémorables que tes soirées elles-mêmes, et à ta grande générosité. Merci d'avoir été un soutien de taille quotidien, surtout au cours de cette difficile année de D4. A **Loul**, ma hipster, mon rayon de soleil, ma randonneuse préférée (est-ce qu'on peut dire que ça a commencé avec l'Indonésie ?). A **Marion**, mon anesthésiste marseillaise, notre guideuse en toute circonstance. On sait que derrière ta carapace et ton air de femme mystérieuse tu as juste envie de dire que tu nous aimes (et nous aussi !). A **Manon**, loin des yeux près du cœur, ta folie me manque. A **Alice**, notre maman à toutes. Qui mieux que vous pour comprendre la signification d'un tel jour ? Merci pour m'avoir permis de vivre les plus belles années de ma vie dont je suis profondément nostalgique. Vous avez participé à créer mes souvenirs les plus intenses, à travers ces études des plus folles.

A mes copines de toujours, Paola, Charlotte, Camille, Savane, Vanille, Capucine, Valentine, Julie, Eugénie, Florence, Louise, Lucie. Plus que des copines, après plus de 15 ans d'amitié, des sœurs comme on aime si bien se le dire. De près comme de loin vous m'avez suivi toutes ces années. Vous étiez là avant, pendant et le serez après. Aujourd'hui je tenais à dire merci à celles qui ont été un repère à travers toutes nos petites étapes de vie, celles sur qui je pourrai toujours compter. Sans oublier **Clément et Clément**, merci pour ces discussions profondes et pleines de sens et pour votre amitié depuis tant d'années.

A mes rencontres d'internat qui sont devenues des amies. A **Charlotte**, et à notre entente parfaite de coloc depuis maintenant deux ans. La vie amiénoise est plus douce avec toi, merci de faire partie de cette aventure. Promis un jour j'apprendrai à bien faire cuire du riz. A **Capucine**, qui nous a rejoint pour un quotidien à trois, enfin, quand on se retrouve vraiment à trois à la maison. Merci à vous de tolérer ma manie du ménage. Car plus on est de fous plus on rit, il me serait difficile d'imaginer une vie amiénoise sans l'une de vous deux. A **Cloé, Inès, Julie, Audrey, Emma**. Vous avez participé à la joie de vivre de cet internat et aux souvenirs qui en découlent.

A la promo DESAR 2019, **Adel, Mathilde, Julia, Jordane, Pierre, Antoine, Stefan, Guillaume, Arnaud, Thomas, Florian, Souheil, Robin**. Meilleure promo bien évidemment ! J'espère que cette année nous rapprochera de nouveau comme au début. Je vous souhaite par ailleurs à tous le meilleur.

A tous ceux des autres promos avec qui j'ai eu la joie de travailler, d'échanger, de rigoler. On me l'avait dit, rien n'est plus important que le sentiment de découvrir une nouvelle famille pour ces années charnières, et vous y avez tous contribué. J'espère avoir le plaisir de travailler avec certains d'entre vous.

A tous ceux qui ont contribué de près comme de loin à ce jour et à mon apprentissage de ce métier. En commençant par toute l'équipe de la **réanimation chirurgicale** qui a vu débarquer le néo interne que j'étais et qui avait tout à apprendre. A l'équipe incroyable du **CHAM**. Merci à Anitha et à Stéphanie de m'avoir transmis leur passion. A tous mes **chefs d'anesthésie du CHU** pour votre savoir, votre bienveillance, pour nos discussions à débats et votre bonne humeur. A l'équipe de la **réanimation CTVR** pour ce semestre riche en découvertes et en apprentissage. A toute l'équipe paraméd notamment les **IADE** qui nous apprennent tant au cours de l'internat.

Ces dernières phrases vont à mes grands-parents, à **mamie Fifi et papi Roland**, mes plus grands supporters depuis ma naissance. Merci pour ces délicieux souvenirs, nos mardis soirs chez vous, les soirées soupes, nos insomnies à boire de la tisane et écouter vos enfances. Merci mamie de m'avoir préparé en période d'examens une ribambelle de plats quand je ne prenais plus le temps de me le faire moi-même. J'aurai tant aimé vous avoir auprès de moi aujourd'hui. Vous me manquez, et je sais que de là où vous êtes, vous êtes fiers de votre petite fille.

Et pour finir à **Guillaume**, mon amour, tu as été d'un soutien sans faille jusqu'à ce jour, tu as su m'écouter, me conseiller, me consoler, m'encourager. Mon compagnon de vie, de folie, de soif d'aventure, mon meilleur ami, mon confident. Merci pour tout l'amour que tu me portes. J'ai soif de continuer ce chemin de la vie avec toi et de découvrir toutes les belles choses qui nous attendent. Je t'aime.

Et à tous ceux que j'ai pu oublier et qui m'ont accompagné ces dernières années ... Merci.

RÉSUMÉ

Contexte

Plusieurs études ont évalué l'impact clinique et les facteurs de risque de persistance de l'hyperlactatémie postopératoire en chirurgie majeure non cardiaque chez des patients ayant bénéficié d'une optimisation hémodynamique peropératoire bien conduite. Cependant, aucune étude n'a évalué les déterminants hémodynamiques et opératoires de l'hyperlactatémie peropératoire. L'objectif de cette étude était d'évaluer les déterminants de l'hyperlactatémie peropératoire et son association avec les complications postopératoires.

Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, bicentrique en chirurgie majeure non cardiaque. Tous les patients ont bénéficié d'une optimisation hémodynamique peropératoire bien conduite. Un recueil des paramètres cliniques et biologiques suivants avait lieu chaque heure jusqu'à la fin de la chirurgie : index cardiaque, $p\text{CO}_2\text{gap}$, CaO_2 , CvO_2 , différence artérioveineuse en O_2 (DavO_2), $p\text{CO}_2\text{gap}/\text{DavO}_2$, SaO_2 , ScvO_2 , transport artériel en O_2 (TaO_2), consommation d' O_2 (VO_2), le taux d'hémoglobine artériel et le lactate artériel. Le critère de jugement principal était la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire définie par un taux de lactate artériel supérieur à 3 mmol/l. Les critères de jugement secondaires étaient les complications postopératoires recueillies jusqu'au 30^{ème} jour postopératoire.

Résultats

Parmi les 103 patients analysés, 38 (37%) ont présenté au moins un épisode d'hyperlactatémie peropératoire. Après analyse par modèle généralisé pour mesures répétées, le temps écoulé lors de la mesure, le pH artériel et le taux d'hémoglobine artériel étaient associés de manière indépendante à la survenue d'une hyperlactatémie per opératoire ($p < 0,01$). Les patients présentant une hyperlactatémie per opératoire avaient une plus grande incidence d'insuffisance rénale aigue en postopératoire (11 (29%) vs 3 (5%) ; $p < 0,01$).

Conclusion

L'hyperlactatémie est un phénomène fréquent au cours des chirurgies majeures non cardiaques malgré une optimisation bien conduite des paramètres macro-hémodynamiques. Cependant, l'optimisation hémodynamique peropératoire ne devrait pas reposer uniquement sur l'optimisation du débit cardiaque mais devrait également prendre en compte la correction d'une

anémie et d'une acidose métabolique peropératoire. L'hyperlactatémie peropératoire est associée au risque de développement d'une insuffisance rénale aigue en postopératoire.

Mots clés : Lactate, hyperlactatémie peropératoire, optimisation hémodynamique peropératoire, complications postopératoires, chirurgie majeure non cardiaque.

Table des matières

Liste des abréviations :	12
I. Introduction	14
II. Méthodes	15
1) Aspects éthiques	15
2) Type d'étude et patients	15
3) Procédure opératoire	16
4) Paramètres d'oxygénation	16
5) Protocole de l'étude.....	17
6) Analyses statistiques	18
III. Résultats	19
1) Diagramme de flux.....	19
2) Comparaison des patients présentant ou non une hyperlactatémie peropératoire.....	20
3) Hyperlactatémie per opératoire et ses déterminants.....	22
4) Hyperlactatémie peropératoire et complications post opératoires	26
IV. Discussion	27
V. Conclusion.....	31
VI. Références bibliographiques	32

Liste des abréviations :

AIVOC : Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration

BIS : Index Bispectral

CaO₂ : Contenu artériel en oxygène

CGR : Concentrés de globules rouges

CvO₂ : Contenu veineux en oxygène

DaVO₂ : Différence artério veineuse en oxygène

Dc : Débit Cardiaque

EO₂ : Extraction en oxygène périphérique

EtCO₂ : Pression télé expiratoire en dioxyde de carbone

FeCO₂ : Fraction expirée en dioxyde de carbone

FeO₂ : Fraction expirée en oxygène

FiCO₂ : Fraction inspirée en dioxyde de carbone

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène

Hb : Taux d'hémoglobine artériel

Ic : Index Cardiaque

IMC : Indice de masse corporelle

PaCO₂ : Pression artérielle en dioxyde de carbone

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PaO₂ : Pression artérielle en oxygène

PICCO : Pulse Contour Cardiac Output

PvCO₂ : Pression veineuse en dioxyde de carbone

PvO₂ : Pression veineuse centrale en oxygène

QR : Quotient Respiratoire

SaO₂ : Saturation artérielle en oxygène

ScvO₂ : Saturation veineuse centrale en oxygène

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

STROBE : Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

TaO₂ : Transport artériel en oxygène

VES : Volume d'éjection systolique

VO₂ : Consommation en oxygène de l'organisme

VPP : Variation respiratoire de la pression pulsée

I. Introduction

Les recommandations sur la stratégie d'optimisation hémodynamique peropératoire, reposant sur l'optimisation du débit cardiaque afin de permettre une adéquation du transport aux besoins en oxygène, ont permis de diminuer la durée d'hospitalisation et les complications postopératoires en chirurgie majeure (1–3). Cependant, des études récentes ont montré que cette approche ne serait plus associée à une diminution de la morbi-mortalité en chirurgie abdominale majeure (4,5). L'une des raisons pourrait être la persistance d'une hypoperfusion tissulaire, et ce malgré une optimisation des paramètres hémodynamiques.

L'hyperlactatémie est un marqueur du métabolisme anaérobie, reflet d'une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène qui, en chirurgie majeure, peut découler de plusieurs facteurs comme le traumatisme chirurgical, l'anesthésie, l'inflammation systémique ou locale, l'hypovolémie, l'anémie et les comorbidités préexistantes. Ce marqueur pronostic a montré son association avec la survenue de complications postopératoires, un allongement de la durée d'hospitalisation et une augmentation de la mortalité postopératoire en chirurgie majeure (6,7).

Plusieurs études ont évalué les facteurs de risque d'hyperlactatémie en chirurgie cardiaque et en chirurgie majeure non cardiaque (8–11). Cependant, les études réalisées en chirurgie majeure non cardiaque ont évalué les facteurs de risques de persistance de l'hyperlactatémie en postopératoire, mais aucune n'a évalué les déterminants hémodynamiques et opératoires de l'hyperlactatémie peropératoire.

Ainsi, la connaissance des facteurs de risques de persistance de l'hyperlactatémie peropératoire et de l'hypoperfusion tissulaire, malgré une optimisation hémodynamique bien conduite du débit cardiaque, pourrait permettre d'adapter nos pratiques vers une optimisation de l'oxygénation tissulaire.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les déterminants de l'hyperlactatémie peropératoire en chirurgie majeure non cardiaque chez des patients bénéficiant d'une optimisation hémodynamique peropératoire bien conduite. L'objectif secondaire de cette étude était d'étudier l'association entre la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire et les complications postopératoires.

II. Méthodes

1) Aspects éthiques

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique indépendant (Comité de Protections des Personnes Est II, Besançon, France ; référence 2017-A00313-50 en mars 2017). Il s'agit d'une étude ancillaire d'une précédente étude réalisée au sein de deux Centres Hospitalo-Universitaires (12). Cette étude a été rédigée en conformité avec les recommandations STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). Tous les patients ont fourni leur consentement éclairé avant la chirurgie.

2) Type d'étude et patients

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle, bicentrique, réalisée entre avril 2017 et septembre 2018 au sein du bloc opératoire de deux hôpitaux universitaires (le CHU d'Amiens et le CHU de Dijon).

Les critères d'inclusion regroupaient tous les patients de plus de 18 ans admis pour une chirurgie majeure non cardiaque (abdominale, orthopédique, vasculaire) pour lesquels l'anesthésiste décidait, relativement aux protocoles de soins, de réaliser un monitoring invasif de l'hémodynamique par la pose d'un monitoring continu du débit cardiaque, d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel. Le terme chirurgie majeure était défini par toute chirurgie présentant un risque de mortalité postopératoire supérieur à 5%, relativement aux comorbidités des patients et/ou au type de chirurgie (13).

Les critères de non-inclusion étaient les suivants : chirurgie cardiaque et thoracique, chirurgie par laparoscopie, insuffisance respiratoire aiguë, recours à des techniques d'oxygénothérapie préopératoire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), défini par un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ (PaO_2 étant la pression artérielle en oxygène et FiO_2 étant la fraction inspirée en oxygène) avec nécessité d'une $\text{FiO}_2 > 60\%$, le refus du patient, les femmes enceintes et les patients sous curatelle ou sous tutelle.

Les critères d'exclusion étaient la survenue d'événements indésirables qui ne permettaient pas le maintien du patient dans l'étude ou la rétraction du consentement du patient.

3) Procédure opératoire

L'induction anesthésique était réalisée par propofol et opioïdes (sufentanil ou rémifentanil). Le maintien de l'anesthésie était fait par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) de propofol et d'opioïdes. Les doses d'hypnotiques et d'opioïdes étaient titrées selon le BIS (Index Bispectral, Covidien, Boulder, CO, USA) avec une valeur cible entre 40 et 60. Les curares utilisés étaient le rocuronium (0,6 mg/kg) ou le cisatracurium (0,15 mg/kg). Tous les patients ont été intubés puis ventilés en mode volume contrôlé. Le volume courant était calculé selon le poids idéal théorique (6-8 ml/kg), et la fréquence respiratoire était ajustée afin d'obtenir une pression télé expiratoire de CO₂ (EtCO₂) entre 35 et 37 cmH₂O. Une pression positive de fin d'expiration de 4 à 10 cmH₂O était appliquée. Les patients étaient monitorés par la pose d'un cathéter artériel et d'un cathéter veineux central en jugulaire interne droit. L'optimisation hémodynamique peropératoire s'est faite selon les recommandations en vigueur (14). Le débit cardiaque était monitoré via l'utilisation d'un Doppler œsophagien (CardioQ ODM+, Deltex Medical®) ou par analyse du contour de l'onde de pouls calibré via la pose d'un PICCO (Pulse Contour Cardiac Output). Une normoglycémie (< 10 mmol/l) était maintenue via le recours à des bolus d'insuline intra veineuse (bolus de 5 à 10 UI) si nécessaire. Les patients avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl bénéficiaient d'une transfusion de culots globulaires homologues (CGR). La diurèse était mesurée en temps réel via la pose d'une sonde vésicale, elle-même reliée à une sonde thermique.

4) Paramètres d'oxygénation

Tous les paramètres sanguins étaient mesurés par prélèvements depuis un cathéter artériel et veineux central. Les gaz du sang artériels et veineux, le taux de lactate artériel, la concentration en hémoglobine du sang artériel et la saturation en oxyhémoglobine étaient mesurés via des automates (ALB800 FLEX®, Radiometer, Bronshoj, Denmark).

La concentration artérielle en oxygène (CaO₂) et la concentration veineuse en oxygène (CvO₂) étaient calculées via les formules suivantes :

- $CaO_2 = 1,34 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2$
- $CvO_2 = 1,34 \times Hb \times ScvO_2 + 0,003 \times PvO_2,$

Hb étant la concentration en hémoglobine du sang artériel ou veineux(g/dl), PaO₂ étant la pression artérielle en oxygène (mmHg), SaO₂ étant la saturation artérielle en oxygène (%),

PvO₂ étant la pression veineuse en oxygène (mmHg), ScvO₂ étant la saturation veineuse centrale en oxygène (%), et 0,003 étant le coefficient de solubilité de l'oxygène.

La différence artério-veineuse en oxygène (DavO₂) était calculée comme suit :

- $DavO_2 = CaO_2 - CvO_2$ (ml).

Le pCO₂gap et le ratio pCO₂gap/DavO₂ étaient calculés à partir des formules suivantes :

- $pCO_2gap = PvCO_2 - PaCO_2$ (mmHg)
- Ratio pCO₂gap/DavO₂ (mmHg/ml) (15,16).

PvCO₂ étant la pression veineuse en CO₂ (mmHg) et PaCO₂ étant la pression artérielle en CO₂ (mmHg).

Le transport artériel en oxygène (TaO₂) et la consommation en oxygène (VO₂) étaient calculés à partir des gaz du sang artériels et veineux comme suit :

- TaO_2 (ml/min/m²) = (CaO₂ x 10 x Dc) / surface corporelle ;
- VO_2 (ml/min/m²) = (DavO₂ x 10 x Dc) / surface corporelle (17).

Dc étant le débit cardiaque.

Le quotient respiratoire était calculé à partir de la formule suivante :

- QR (unité) = (FeCO₂ - FiCO₂) / (FiO₂ - FeO₂). FiO₂, FeO₂, FiCO₂, FeCO₂ sont respectivement les fractions inspirées et expirées en O₂ et en CO₂ mesurées par le respirateur (Dräger Perseus[®] A500 ou Primus[®]) et sont exprimées en pourcentage (12,17,18). Chaque valeur correspondait à la moyenne de cinq valeurs consécutives.

5) Protocole de l'étude

Au début de la procédure, les paramètres démographiques suivants ont été recueillis : le sexe, l'âge, l'indice de masse corporelle, les traitements à domicile, les antécédents médicaux, le score ASA et les résultats du bilan sanguin préopératoire.

Le recueil des données peropératoires s'est fait à plusieurs temps de l'intervention : le premier recueil lors de l'optimisation hémodynamique qui suivait l'induction anesthésique, puis un recueil des paramètres avait lieu chaque heure jusqu'à la fin de la chirurgie (définie par la fermeture cutanée).

Lors de chaque recueil, les paramètres cliniques et biologiques suivants étaient relevés : la température, la fréquence cardiaque, la pression artérielle moyenne (PAM), la variation respiratoire de la pression pulsée (VPP), l'indice cardiaque (Ic), le pH artériel, PaO₂, PvO₂, PaCO₂, PvCO₂, pCO₂gap, CaO₂, CvO₂, DavO₂, pCO₂gap/DavO₂, QR, SaO₂, ScvO₂, le taux

d'hémoglobine artériel, le taux de bicarbonates artériels, l'excès de bases artériels, TaO_2 , VO_2 , et le lactate artériel.

La durée et le type de chirurgie étaient également relevés.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire définie par un taux de lactate supérieur à 3 mmol/l. Cette valeur a été choisie en raison de son association avec la survenue d'un métabolisme anaérobie décrit dans la littérature (10,19).

Les critères de jugement secondaires étaient les complications postopératoires recueillies jusqu'au 30^{ème} jour postopératoire : l'insuffisance rénale aiguë, le sepsis, la durée d'hospitalisation et le décès à J30 (20). Ces complications étaient évaluées par un praticien qui était tenu en aveugle des données peropératoires.

6) Analyses statistiques

La normalité de la distribution des données était vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. Les données étaient exprimées en moyenne (déviation standard), médiane [intervalle interquartile] ou en nombre (proportion en %) selon les cas. La comparaison des variables continues entre le groupe hyperlactatémie peropératoire et le groupe sans hyperlactatémie a été faite par le test de Student ou le test non paramétrique de Mann-Whitney. La comparaison des proportions a été faite au moyen du test du chi-2.

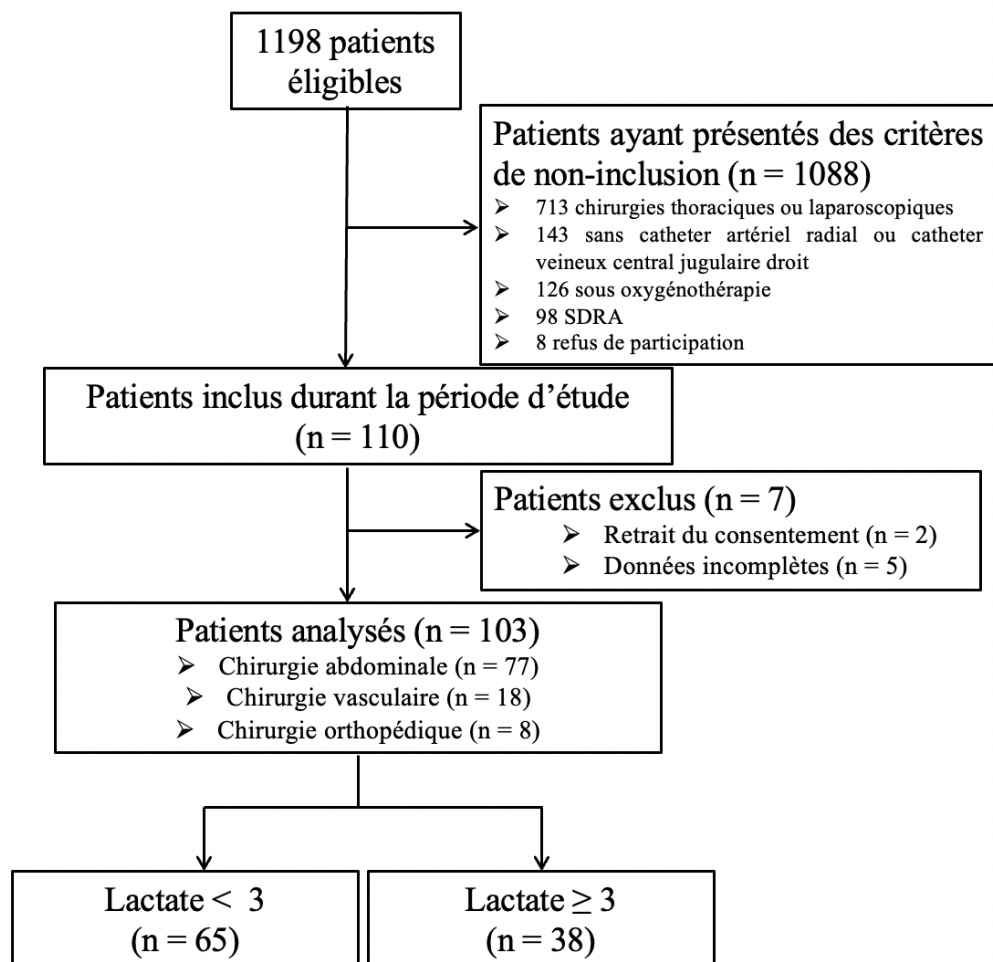
Une analyse par modèle linéaire généralisée pour mesures répétées a été faite afin d'explorer l'association entre l'hyperlactatémie et les différentes mesures répétées. Cette analyse a également permis le traitement des données manquantes aux différents temps. Les effets individuels étaient analysés au moyen d'un modèle à effet aléatoire. La normalité de la distribution du modèle à effet aléatoire et du modèle résiduel était vérifiée graphiquement. Étant donné qu'il s'agissait d'une analyse exploratoire, de faibles disparités entre ces distributions et la normalité étaient tolérées. Toutefois, afin d'améliorer la normalité de la distribution du modèle, une transformation logarithmique de la valeur du lactate a été réalisée. Un seuil de 0,05 a été pris pour définir les résultats statistiquement significatifs. Le logiciel R[®] (version 3.5.1) a été utilisé pour toutes les analyses statistiques.

III. Résultats

1) Diagramme de flux

Entre avril 2017 et septembre 2018, 1198 patients étaient éligibles. Parmi eux, 1088 ne remplissaient pas les critères d'inclusion (713 ont eu une chirurgie thoracique ou par laparoscopie, 143 n'ont pas bénéficié de cathéter artériel et/ou de cathéter veineux central, 126 ont eu recours à une oxygénothérapie préopératoire, 98 ont présenté un SDRA et 8 ont refusé de participer à l'étude). Au total, 103 patients ayant bénéficié d'une chirurgie vasculaire, abdominale ou orthopédique ont été analysés. Parmi ces patients, 38 (37%) ont présentés au moins un épisode d'hyperlactatémie peropératoire (Figure 1).

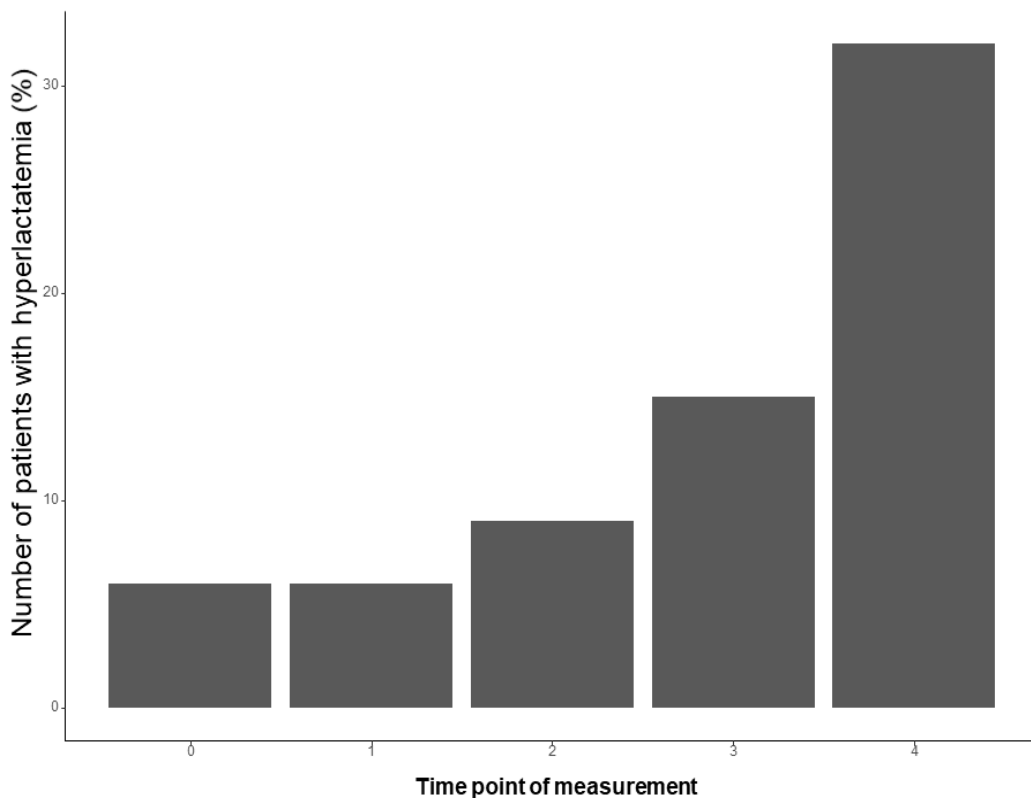
Figure 1 : Diagramme de flux



2) Comparaison des patients présentant ou non une hyperlactatémie peropératoire

Le nombre de patient présentant au moins un épisode d'hyperlactatémie peropératoire augmentait avec la durée de la chirurgie (Figure 2). Les patients ayant présenté une hyperlactatémie peropératoire avaient une plus grande prévalence d'hypertension artérielle (25 (66%) vs 25 (39%), $p < 0,01$), de diabète (12 (32%) vs 8 (12%), $p = 0,02$), et de dyslipidémie (18 (47%) vs 12 (19%), $p < 0,01$).

Figure 2 : Nombre de patients présentant une hyperlactatémie peropératoire selon le moment de recueil



Il n'a pas été trouvé de différence significative entre les deux groupes sur le type ou la durée totale de chirurgie, sur le taux d'hémoglobine artériel préopératoire ainsi que le taux de créatinine préopératoire (Tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des caractéristiques des patients du groupe avec hyperlactatémie et sans hyperlactatémie. Les données sont exprimées en médiane [intervalle interquartile] ou en nombre (proportion en %).

	Lactate < 3 mmol/L N=65	Lactate > 3 mmol/L N=38	P - value
Sexe masculin, n (%)	43 (66%)	22 (58%)	0,40
Age (années)	63 [55-71]	67 [59-72]	0,20
IMC (kg/m ²)	25,3 [22,3-29,4]	27,2 [22,6-31,2]	0,37
Traitements, n (%)			
Béta-bloquants	15 (23%)	8 (21%)	0,81
IEC	9 (14%)	11 (29%)	0,06
ARA 2	9 (14%)	7 (18%)	0,54
Diurétique de l'anse	3 (5%)	6 (16%)	0,12
Autres diurétiques	6 (9%)	4 (11%)	1,00
Agents antiplaquettaires	8 (12%)	16 (42%)	<0,01
AVK	2 (3%)	0	0,53
Anticoagulants oraux	1 (2%)	0	1,00
Metformine	6 (9%)	7 (18%)	0,29
Antécédents médicaux, n (%)			
Hypertension artérielle	25 (39%)	25 (66%)	<0,01
Maladie coronarienne	3 (5%)	5 (13%)	0,24
Tabac	15 (23%)	7 (18%)	0,58
Patient artéritique	5 (8%)	5 (13%)	0,58
AVC	5 (8%)	2 (5%)	1,00
Diabète	8 (12%)	12 (32%)	0,02
Dyslipidémie	12 (19%)	18 (47%)	<0,01
ASA-PS score			
1	2 (3%)	2 (5%)	
2	27 (42%)	14 (37%)	0,68
3	35 (54%)	20 (53%)	
4	1 (2%)	2 (5%)	
Biologie préopératoire			
Hémoglobine (g/dl)	12,9 [11,7-14,3]	12,7 [10,9-13,9]	0,34
Créatinine (mmol/l)	72,0 [60,2-88,8]	80,5 [58,8-90,8]	0,57

Type de chirurgie, n (%)			
Abdominale	46 (71%)	29 (76%)	
Orthopédique	7 (11%)	0	
Vasculaire	9 (14%)	7 (18%)	0,17
Autre	3 (5%)	2 (5%)	
Chirurgie en urgence	11 (17%)	8 (21%)	0,06
Durée de la chirurgie (minutes)	275 [165-398]	318 [195-425]	0,164

Légendes : IMC : Indice de Masse Corporelle ; IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine 2 ; ARA 2 : Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2 ; AVK : Anti vitamines K ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; ASA-PS : American Society of Anesthesiology Physical Score

3) Hyperlactatémie peropératoire et ses déterminants

Les patients avec une hyperlactatémie peropératoire présentaient des marqueurs d'hypoperfusion tissulaire et d'acidose métabolique : un plus faible taux de pH artériel (7,26 [7,22 – 7,33] vs 7,35 [7,31 – 7,39], $p < 0,001$), de bicarbonates artériel (19,7 (4,0) vs 23,1 (2,6), $p < 0,001$), d'hémoglobine artériel (10,5 (2,1) vs 11,7 (1,8), $p < 0,001$), de CaO_2 (14,8 [12,6 – 16,6] vs 16,2 [14,6 - 17,6], $p < 0,001$) et un taux plus élevé du rapport $PCO_2\text{gap}/DavO_2$ (2,3 [1,7-4,6] vs 2,0 [1,2-3,3], $p = 0,02$), de la $ScvO_2$ (86 % [82-91] vs 83 % [77-89], $p = 0,002$) et du QR (0,98 [0,80-1,21] vs 0,82 [0,75-0,94], $p < 0,001$). Les patients avec une hyperlactatémie peropératoire ont davantage bénéficié de noradrénaline en peropératoire (27 (71%) vs 24 (37%), $p < 0,01$).

Il n'a pas été trouvé de différence significative entre les deux groupes sur les paramètres suivants : température corporelle, PAM, Ic, VPP, $pCO_2\text{gap}$, TaO_2 et VO_2 (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison des paramètres cliniques et biologiques des patients entre le groupe avec et sans hyperlactatémie.

Les données sont exprimées en moyenne (dérivation standard), médiane [interquartile] et nombre (proportion en %).

	Lactate < 3 mmol/L N = 65	Lactate ≥ 3 mmol/L N = 38	p-value
Paramètres cliniques			
Température, °C	35.8 (0.8)	35,9 (0,8)	0,54
Fréquence cardiaque (bpm)	73 [64-85]	86 [73-95]	<0,001
PAM (mmHg)	75 [69-85]	72 [66-81]	0,101
VPP (%)	8 [5-11]	9 [6-13]	0,05
Index cardiaque (l/min/m ²)	2,7 [2,3-3,5]	2,8 [1,9-3,4]	0,23
Quotient Respiratoire	0,82 [0,75-0,94]	0,98 [0,80-1,21]	<0,001
Apports peropératoires			
Remplissage vasculaire total (ml/kg)	14,5 [10,3-21,4]	18,9 [12,0-32,5]	0,07
Utilisation de noradrénaline, n (%)	24 (37 %)	27 (71 %)	<0,01
Dose de noradrénaline (µg/kg/min)	0,00 [0,00-0,01]	0,07 [0,00-0,29]	<0,001
Transfusion de CGR, n (%)	2 (3 %)	1 (4 %)	0,55
Paramètres systémiques			
PaO ₂ (mmHg)	158 [120-197]	177 [129-197]	0,11
PvO ₂ (mmHg)	58 [46-63]	59 [51-73]	<0,001
PaCO ₂ (mmHg)	40 [37-44]	41 [37-46]	0,39
PvCO ₂ (mmHg)	46 [42-50]	46 [42-51]	0,71
pCO ₂ gap (mmHg)	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 , (mmHg/ml)	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 [77-89]	86 [82-91]	0,002
TaO ₂ (ml/min/m ²)	480 [374-672]	461 [310-865]	0,95

VO ₂ (ml/min/m ²)	88 [51-136]	76 [33-143]	0,28
Lactate artériel (mmol/L)	1,3 [1,0-1,8]	3,9 [3,4-5,7]	<0,001
Taux d'hémoglobine artériel (g/dl)	11,7 (1,8)	10,5 (2,1)	<0,001
pH artériel	7,35 [7,31-7,39]	7,26 [7,22-7,33]	<0,001
Bicarbonates artériels (mmol/L)	23,1 (2,6)	19,7 (4,0)	<0,001
Excès de base artériel (mmol/L)	-2,7 [-4,5 - -1,1]	-7,4 [-9,9 - -4,4]	<0,001
Complications postopératoires			
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	3 (5%)	11 (29%)	<0,01
Sepsis, n (%)	12 (19%)	10 (26%)	0,35
Durée d'hospitalisation (Jours)	9 [7-15]	10 [6-14]	0,81
Décès à J30, n (%)	2 (3%)	5 (13%)	0,10

Légendes : **PAM** : Pression artérielle Moyenne ; **VPP** : variation de pression pulsée ; **CGR** : Concentrés de Globules Rouges ; **CaO₂** : Contenu artériel en oxygène ; **CvO₂** : Contenu veineux en oxygène ; **PaO₂** : pression artérielle en oxygène ; **SaO₂** : Saturation artérielle en oxygène ; **PvO₂** : Pression veineuse en oxygène ; **ScvO₂** : Pression veineuse centrale en oxygène ; **DavO₂** : Différence artério-veineuse en oxygène ; **PaCO₂** : Pression artérielle en CO₂ ; **PvCO₂** : pression veineuse en CO₂ ; **pCO₂gap** : Gradient veineux-artériel en CO₂ ; **TaO₂** : Transport artériel en O₂ ; **VO₂** : Consommation en O₂

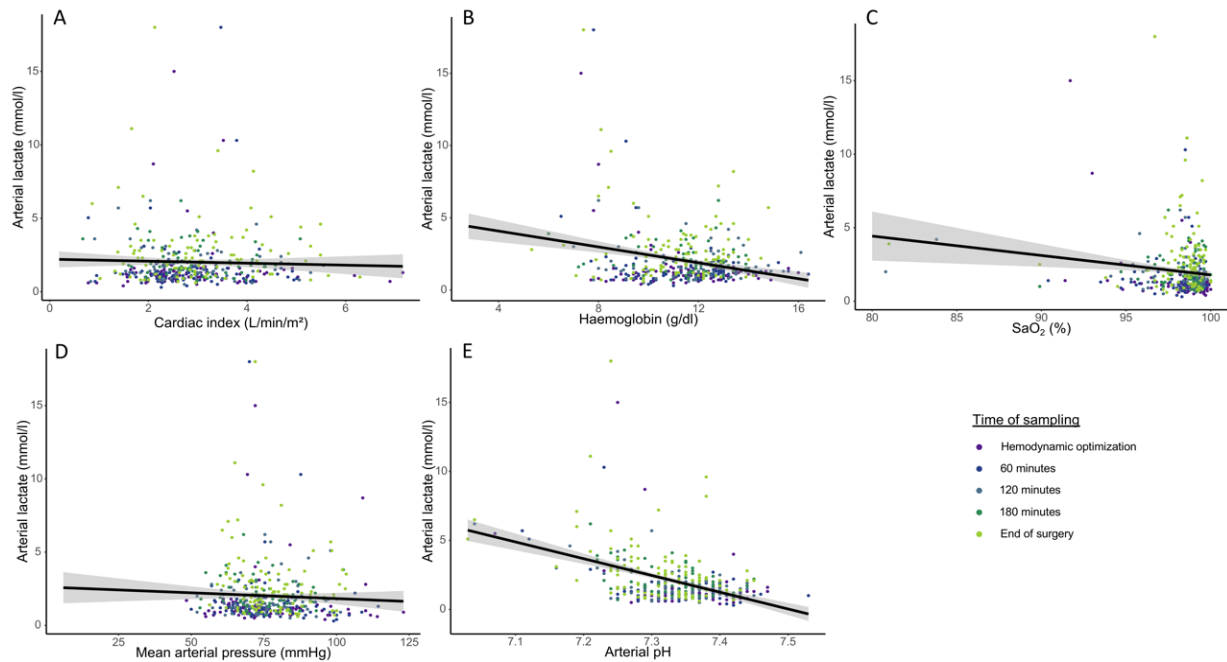
Après analyse par modèle linéaire généralisé pour mesures répétées, le temps écoulé lors de la mesure (coefficient (Erreur Standard) : $1,6 \cdot 10^{-3}$ ($1,22 \cdot 10^{-4}$), $p < 0,001$), le taux d'hémoglobine artériel (coefficient (Erreur Standard) : $-3,0 \cdot 10^{-2}$ ($1,4 \cdot 10^{-2}$), $p = 0,03$) et le pH artériel (coefficient (Erreur Standard) : $-3,4$ ($3,6 \cdot 10^{-1}$), $p < 0,001$) étaient associés de manière indépendante à la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire (Tableau 3, Figure 3).

Table 3 : Analyse par modèle linéaire généralisé pour mesures répétées.

	Analyse univariée ; Coefficient (Erreur Standard))	p-value	Analyse multivariée ; Coefficient (Erreur Standard)	p-value
Temps écoulé lors de la mesure	$2,1 \cdot 10^{-3}$ ($1,2 \cdot 10^{-4}$)	<0,01	$1,6 \cdot 10^{-03}$ ($1,22 \cdot 10^{-04}$)	<0,001
Paramètres macro-hémodynamiques				
Index cardiaque	$-4,2 \cdot 10^{-3}$ ($8,3 \cdot 10^{-3}$)	0,61	/	/
PAM	$-2,6 \cdot 10^{-3}$ ($2,0 \cdot 10^{-3}$)	0,21	/	/
Remplissage vasculaire total	$-5,6 \cdot 10^{-3}$ ($7,0 \cdot 10^{-4}$)	<0,01	/	/
Paramètres systémiques				
TaO ₂	$-3,5 \cdot 10^{-5}$ ($5,1 \cdot 10^{-5}$)	0,492	/	/
CaO ₂	$-3,5 \cdot 10^{-2}$ ($1,2 \cdot 10^{-2}$)	<0,01	/	/
SaO ₂	$-7,7 \cdot 10^{-3}$ ($5,8 \cdot 10^{-3}$)	0,18	/	/
PaO ₂	$1,1 \cdot 10^{-4}$ ($6,5 \cdot 10^{-4}$)	0,87	/	/
Taux d'hémoglobine artériel	$-6,9 \cdot 10^{-2}$ ($1,9 \cdot 10^{-2}$)	<0,01	$-3,0 \cdot 10^{-2}$ ($1,4 \cdot 10^{-2}$)	0,03
VO ₂	$2,8 \cdot 10^{-4}$ ($4,6 \cdot 10^{-4}$)	0,55	/	/
CvO ₂	$-1,3 \cdot 10^{-2}$ ($1,1 \cdot 10^{-2}$)	0,25	/	/
ScvO ₂	$2,4 \cdot 10^{-3}$ ($2,6 \cdot 10^{-3}$)	0,36	/	/
PvO ₂	$7,0 \cdot 10^{-4}$ ($8,3 \cdot 10^{-4}$)	0,40	/	/
DavO ₂	$2,8 \cdot 10^{-2}$ ($1,7 \cdot 10^{-2}$)	0,10	/	/
pCO ₂ gap	$4,2 \cdot 10^{-4}$ ($4,9 \cdot 10^{-3}$)	0,93	/	/
PaCO ₂	$1,6 \cdot 10^{-2}$ ($5,1 \cdot 10^{-3}$)	<0,01	/	/
PvCO ₂	$9,8 \cdot 10^{-3}$ ($3,7 \cdot 10^{-3}$)	<0,01	/	/
pCO ₂ gap/DavO ₂	$-3,6 \cdot 10^{-3}$ ($3,5 \cdot 10^{-3}$)	0,31	/	/
QR	0,4 (0,1)	<0,01	/	/
pH artériel	$-5,1 \cdot 10^{-01}$ ($3,7 \cdot 10^{-01}$)	<0,01	$-3,4 \cdot 10^{-01}$ ($3,6 \cdot 10^{-01}$)	<0,001
Excès de base artériel	$-5,8 \cdot 10^{-2}$ ($7,0 \cdot 10^{-3}$)	<0,01	/	/
Bicarbonates artériels	$-9,8 \cdot 10^{-2}$ ($8,8 \cdot 10^{-3}$)	<0,01	/	/

Légendes : **PAM** : Pression artérielle Moyenne ; **TaO₂** : Transport artériel en O₂ ; **CaO₂** : Contenu artériel en oxygène ; **CvO₂** : Contenu veineux en oxygène ; **PaO₂** : pression artérielle en oxygène ; **SaO₂** : Saturation artérielle en oxygène ; **PvO₂** : Pression veineuse en oxygène ; **ScvO₂** : Pression veineuse centrale en oxygène ; **DavO₂** : Différence artério-veineuse en oxygène ; **PaCO₂** : Pression artérielle en CO₂ ; **PvCO₂** : pression veineuse en CO₂ ; **pCO₂gap** : Gradient veineux-artériel en CO₂ ; **VO₂** : Consommation en O₂ ; **QR** : Quotient Respiratoire

Figure 3 : (A) Relation entre taux de lactate artériel et index cardiaque (l/min/m²) ; (B) Relation entre taux de lactate artériel et taux d'hémoglobine artériel (g/dl) ; (C) Relation entre taux de lactate artériel et SaO₂ (%) ; (D) Relation entre taux de lactate artériel et PAM (mmHg) ; (E) : Relation entre taux de lactate artériel et pH artériel



4) Hyperlactatémie peropératoire et complications postopératoires

35 patients (34%) ont présenté au moins une complication postopératoire. La complication la plus fréquemment retrouvée était l'insuffisance rénale aigüe (14 patients, 40% des complications). Cette complication était retrouvée de façon plus importante au sein du groupe de patients présentant une hyperlactatémie (11 (29%) vs 3 (5%); $p < 0,01$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur la durée d'hospitalisation, la survenue d'un sepsis ni sur le décès à J30 ($p > 0,05$) (Tableau 2).

IV. Discussion

Cette étude permet plusieurs constats : 1) l'hyperlactatémie est fréquente en chirurgie majeure non cardiaque malgré une optimisation hémodynamique bien conduite ; 2) les patients présentant des comorbidités cardiovasculaires sont plus à risque de développer une hyperlactatémie, indépendamment du type de chirurgie, suggérant une susceptibilité macro et microcirculatoire ; 3) l'hyperlactatémie est un processus temps-dépendant ; 4) en raison d'une atteinte microcirculatoire, le taux d'hémoglobine artériel et l'acidose métabolique sont les principaux facteurs associés à l'hyperlactatémie, une fois le débit cardiaque optimisé ; 5) l'hyperlactatémie favorise les complications postopératoires, en particulier l'insuffisance rénale aigue.

En situation physiologique, la VO_2 est indépendante du TaO_2 . En cas de diminution du transport en O_2 , l'extraction en oxygène périphérique (EO_2) augmente jusqu'à une valeur critique de TaO_2 . En dessous de ce seuil, l' EO_2 ne peut plus compenser suffisamment le défaut d'apport en O_2 , la VO_2 dépend alors directement du TaO_2 et un métabolisme anaérobie se met en place. La dysoxie tissulaire qui s'y associe est reflétée par l'élévation du taux de lactate (21). L'optimisation du transport en O_2 , la prévention et le traitement de l'hypoperfusion tissulaire et de l'hyperlactatémie passent souvent par une optimisation hémodynamique et notamment des paramètres macro circulatoires, comme cela a été démontré au cours de la phase précoce du choc septique (22).

En chirurgie majeure, l'élévation du taux de lactate est associée à la survenue de complications postopératoires, une augmentation de la durée d'hospitalisation et du risque de mortalité (6,7,23,24). Des études se sont intéressées aux déterminants de la relation entre le TaO_2 et la VO_2 associés à la survenue d'une hyperlactatémie. En chirurgie cardiaque, des facteurs de risque d'hypoperfusion tissulaire peropératoire (10) ont été identifiés tels que la durée de la circulation extra corporelle, le taux basal de créatinine et une anémie préopératoire (11). Notre étude est la première qui confirme certains de ces facteurs de risques en chirurgie majeure non cardiaque.

Récemment, la stratégie d'optimisation hémodynamique peropératoire a été remise en cause par plusieurs études en chirurgie majeure et au cours du choc septique, qui n'ont pas montré d'effet bénéfique sur la morbi-mortalité périopératoire (4,5,25,26). Certains auteurs

n'ont pas trouvé de relation entre la baisse du TaO_2 et l'augmentation du taux de lactate (27). D'autres n'ont pas identifié de seuil critique de TaO_2 associé à une augmentation du taux de lactate au cours du sepsis, qui persistait malgré des valeurs élevées de TaO_2 (28). L'association entre altération du TaO_2 et hyperlactatémie serait donc plus complexe et suggérerait la persistante d'une altération de la microcirculation malgré une optimisation des paramètres macrocirculatoires. Ainsi, la principale limite de cette stratégie d'optimisation hémodynamique peropératoire est de maximaliser le transport en oxygène via l'optimisation seule du débit cardiaque, sans prendre en compte les autres déterminants du TaO_2 , de l'oxygénation tissulaire ainsi que les comorbidités des patients (21).

Dans cette étude, les patients du groupe hyperlactatémie présentaient plus de comorbidités cardiovasculaires et métaboliques, soulevant l'hypothèse d'une susceptibilité macro et microvasculaire. Deux études, réalisées en chirurgie abdominale majeure, ont montré que l'existence préopératoire de troubles de la microcirculation était associée à une augmentation de la morbi-mortalité périopératoire (29,30). Ajouté à cela, le traumatisme chirurgical au cours des chirurgies majeures est responsable d'une inflammation systémique et d'altérations microcirculatoires comme celles retrouvées au cours du sepsis (29). Il n'est pas clairement reconnu que l'index cardiaque et les paramètres de précharge dépendance, cibles des stratégies d'optimisation hémodynamiques peropératoire, ne soient le reflet de la perfusion microcirculatoire (2,14,31,32). Dans ce sens, une étude a montré que chez des patients en choc septique, ceux qui amélioraient leur score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) après 24 heures d'une stratégie d'optimisation hémodynamique présentaient une amélioration de la microcirculation sublinguale, sans différence significative sur les constantes macro-hémodynamiques (33). Une étude randomisée en chirurgie abdominale majeure a quant à elle montrée que l'optimisation des paramètres de précharge dépendance et du débit cardiaque ne permettait pas une amélioration de la perfusion microcirculatoire par rapport à une stratégie basée sur l'optimisation seule de la pression artérielle (34). Cela pourrait nécessiter des approches complémentaires afin d'explorer si les stratégies d'optimisation hémodynamique peropératoire visant à améliorer la perfusion tissulaire contribueraient à prévenir et corriger une hyperlactatémie au cours d'une chirurgie majeure.

Les résultats de notre étude soulèvent plusieurs interprétations : 1) les paramètres macro-hémodynamiques et les paramètres de précharge dépendance ne différaient pas entre les deux groupes, cependant la fréquence cardiaque était plus élevée dans le groupe de patients

avec hyperlactatémie ce qui pourrait suggérer un plus faible volume d'éjection systolique (VES) et/ou des stigmates cliniques d'inflammation systémique (SIRS) comme retrouvés au cours du sepsis (35), 2) les taux de $p\text{CO}_2\text{gap}$ étaient dans les normes indiquant que le débit cardiaque était adapté à la perfusion tissulaire ; 3) les patients présentant une hyperlactatémie avaient des marqueurs d'hypoxémie tissulaire et d'acidose métabolique plus élevés, suggérant le rôle du traumatisme chirurgicale et de la durée d'exposition à ce traumatisme. La durée de la chirurgie était le facteur le plus fortement associé à une hyperlactatémie ; 4) malgré des valeurs de TaO_2 similaires, le taux d'hémoglobine artériel des patients présentant une hyperlactatémie était plus bas ; 5) l'hyperlactatémie était associée à une acidose métabolique, une élévation du rapport $p\text{CO}_2\text{gap}/\text{DavO}_2$ et du quotient respiratoire, suggérant une hypoperfusion tissulaire et un métabolisme anaérobie malgré une optimisation de l'index cardiaque et du TaO_2 (12,36).

En reprenant les résultats de cette étude et ceux retrouvés dans la littérature, l'optimisation hémodynamique peropératoire nécessiterait deux approches complémentaires afin de prévenir la survenue d'une hyperlactatémie.

Premièrement, on pourrait envisager un recours plus précoce à la transfusion sanguine. Une étude récente de 2021 a montré qu'un taux d'Hb < 10 g/dl est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité chez les patients après une hospitalisation en unité de soins intensifs (37). D'autres études ont montré une amélioration de l'oxygénation tissulaire par la transfusion sanguine en chirurgie cardiaque, et ce, indépendamment de ses effets macro-hémodynamiques (Ic et de précharge dépendance) (38,39). La transfusion sanguine permet de recruter la microcirculation via une augmentation de la densité capillaire, de la saturation en O_2 et de l'augmentation du TaO_2 . L'utilisation des cristaalloïdes permet d'augmenter le débit cardiaque mais pas le TaO_2 en raison d'une hémodilution concomitante (39). Ces études nous montrent donc qu'en situation d'optimisation du débit cardiaque, la transfusion de CGR augmente le TaO_2 et l'oxygénation tissulaire via l'augmentation du taux d'hémoglobine artériel. Ces différentes études soulèvent l'hypothèse qu'en situation d'agression chirurgicale, la part d'hypoxie hypoxémique serait donc plus délétère que la part d'hypoxie ischémique.

Deuxièmement, la correction de l'acidose métabolique est à envisager. Notre étude met en avant l'existence d'une association entre l'hyperlactatémie peropératoire, l'acidose métabolique et l'insuffisance rénale aigue postopératoire. Un traumatisme vasculaire tel que retrouvé au cours d'une chirurgie majeure entraîne une réduction du débit sanguin à l'échelle microcirculatoire. L'inadéquation entre le flux microcirculatoire et les besoins métaboliques se traduit par une production de lactate et une acidose métabolique (40). Contrairement au bas

débit seul, l'acidose métabolique surajoutée entraîne une dilatation des cellules endothéliales vasculaires et un rétrécissement de la lumière des capillaires. Autrement dit, l'acidose métabolique peut affecter le TaO_2 à l'échelle tissulaire en raison d'une altération de la microcirculation (41). En 2018, une étude randomisée multicentrique en soins intensifs a montré que la correction de l'acidose métabolique par bicarbonate de sodium diminuait le recours à l'épuration extra rénale chez les patients avec une concentration artérielle en lactate >2 mmol/l (42). Cette étude a confirmé la sécurité et l'impact clinique du recours au bicarbonate de sodium. Ce dernier point renforce l'intérêt d'orienter les stratégies vers une amélioration des dysfonctions microcirculatoires et de ses déterminants lors de la prévention et la prise en charge de l'hyperlactatémie chez les patients en situation d'agression chirurgicale.

Cette étude a plusieurs limites. Il s'agit d'une étude observationnelle qui nécessiterait d'autres études de plus grandes ampleurs pour confirmer les résultats. Il n'y a eu que 103 patients analysés mais elle a été réalisée au sein de deux centres ce qui augmente sa validité externe. De plus, il s'agit de la plus grande étude prospective réalisée à ce jour portant sur les déterminants de l'hyperlactatémie peropératoire en chirurgie majeure non cardiaque.

Le TaO_2 et la VO_2 ont été mesurés à partir de sang prélevé sur cathéter artériel et veineux central et la VO_2 a été mesurée selon l'équation de Fick inversée ce qui peut ne pas être fiable. Cependant la mesure du quotient respiratoire confirme nos résultats (12,18). En effet l'étude réalisée par notre équipe en 2019 identifiait le quotient respiratoire comme étant un facteur prédictif de complications postopératoires après chirurgie majeure non cardiaque, ainsi qu'un marqueur de métabolisme anaérobie (12).

V. Conclusion

En conclusion, l'hyperlactatémie est un phénomène fréquent au cours des chirurgies majeures non cardiaques malgré une optimisation des paramètres macro-hémodynamiques. La survenue d'une hyperlactatémie n'est pas seulement expliquée par la relation et l'inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène résultant d'une baisse du débit cardiaque. Son approche est plus complexe et devrait prendre en compte les déterminants du TaO_2 et de la microcirculation. En effet l'hyperlactatémie est un phénomène temps-dépendant et est associée à une altération de la microcirculation, favorisée par une anémie peropératoire et l'existence d'une acidose métabolique. Par ailleurs, la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire est associée à un plus fort risque de complications postopératoires notamment le développement d'une insuffisance rénale aigue.

VI. Références bibliographiques

1. Donati A, Loggi S, Preiser JC, 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.
2. Salzwedel C, Puig J, Carstens A, Bein B, Molnar Z, Kiss K, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Critical Care*. 2013; 17(5): R191.
3. 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. *Critical Care*. 2005; 9(6): R687-693.
4. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015; 3(1): 33-41.
5. Grocott MPW, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *The Cochrane Library* [Internet] John Wiley & Sons, LTD; 2012 [Consulté le 15 février 2022]. Disponible sur <https://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004082.pub5/full>
6. Veličković J, Palibrk I, Miličić B, Veličković D, Jovanović B, Rakić G, et al. The association of early postoperative lactate levels with morbidity after elective major abdominal surgery. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019; 19(1): 72-80.
7. Wiggans MG, Starkie T, Shahtahmassebi G, Woolley T, Birt D, Erasmus P, et al. Serum arterial lactate concentration predicts mortality and organ dysfunction following liver resection. *Perioper Med*. 2013; 2(1): 21.

8. 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.
9. 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.
10. Maillet JM, 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.
11. Ranucci M, De Toffol B, Isgrò G, Romitti F, Conti D, Vicentini M. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Critical Care.* 2006; 10(6): R167.
12. 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. *European Journal of Anaesthesiology.* 2020; 37(11): 1050-7.
13. Boyd O. A Randomized Clinical Trial of the Effect of Deliberate Perioperative Increase of Oxygen Delivery on Mortality in High-Risk Surgical Patients. *JAMA J Am Med Assoc.* 1993;270(22):2699.
14. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2013; 32(10): e151-158.
15. Abou-Arab O, Braik R, Huette P, Bouhemad B, Lorne E, Guinot PG. 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.

16. Guinot PG, 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. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017; 31(4): 1190-6.

17. Guinot PG, 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*. 2016; 95(14): e3287.

18. 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*. 2021;35(4):849-58.

19. Borch KW, Ingjer F, Larsen S, Tomten SE. Rate of accumulation of blood lactate during graded exercise as a predictor of « anaerobic threshold ». *J Sports Sci*. 1993; 11(1): 49-55.

20. 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: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *European Journal of Anaesthesiology*. 2015; 32(2): 88-105.

21. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med*. 1987; 13(4): 223-9.

22. 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. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(19):1 368-77.

23. 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.
24. 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.
25. 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: POEMAS Study (Peri operative goal-directed therapy in Major Abdominal Surgery). *Anesthesia & Analgesia.* 2014; 119(3): 579-87.
26. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, et al. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *New England Journal of Medicine.* 2017; 376(23): 2223-34.
27. 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.* 1993; 270(14): 1724-30.
28. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, Falk JL, Weil MH. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med.* 1988; 16(7): 655-8.
29. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med.* 2009; 35(4): 671-7.
30. Smilowitz NR, Redel-Traub G, Berger JS. Microvascular Disease and Perioperative Outcomes of Non-Cardiac Surgery. *The American Journal of Cardiology.* 2021; 139: 121-5.
31. Ince C, Boerma EC, Cecconi M, De Backer D, Shapiro NI, 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.

32. Dilken O, Ergin B, Ince C. Assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: consensus and debate. *Ann Transl Med.* 2020; 8(12): 793-793.

33. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008; 34(12): 2210-7.

34. Stens J, de Wolf SP, van der Zwan RJ, Koning NJ, Dekker NAM, Hering JP, et al. Microcirculatory perfusion during different perioperative hemodynamic strategies. *Microcirculation.* 2015; 22(4): 267-75.

35. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Critical Care.* 2010; 14(4): R151.

36. 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.

37. Van der Laan S, Billah T, Chi C, Lai C, Litton E. Anaemia among intensive care unit survivors and association with days alive and at home: an observational study. *Anaesthesia.* 2021; 76(10): 1352-7.

38. Yuruk K, Almac E, Bezemer R, Goedhart P, de Mol B, Ince C. Blood transfusions recruit the microcirculation during cardiac surgery. *Transfusion.* 2011; 51(5): 961-7.

39. 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.* 2012; 52(11): 2452-8.

40. 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(1-2): 111-5.
41. Mazzone MC, Cragoe EJ, Arfors KE. Systemic blood acidosis in low-flow ischemia induces capillary luminal narrowing. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1994; 14(3): 144-50.
42. Jaber S, Paugam C, Futier E, Lefrant JY, Lasocki S, Lescot T, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2018; 392(10141): 31-40.

DÉTERMINANTS ET IMPACT CLINIQUE DE L'HYPERLACTATÉMIE PEROPÉRATOIRE EN CHIRURGIE MAJEURE NON CARDIAQUE

RESUME

Contexte

Plusieurs études ont évalué l'impact clinique et les facteurs de risque de persistance de l'hyperlactatémie postopératoire en chirurgie majeure non cardiaque chez des patients ayant bénéficié d'une optimisation hémodynamique peropératoire bien conduite. Cependant, aucune étude n'a évalué les déterminants hémodynamiques et opératoires de l'hyperlactatémie peropératoire. L'objectif de cette étude était d'évaluer les déterminants de l'hyperlactatémie peropératoire et son association avec les complications postopératoires.

Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, bicentrique en chirurgie majeure non cardiaque. Tous les patients ont bénéficié d'une optimisation hémodynamique peropératoire bien conduite. Un recueil des paramètres cliniques et biologiques suivants avait lieu chaque heure jusqu'à la fin de la chirurgie : index cardiaque, pCO₂gap, CaO₂, CvO₂, différence artério-veineuse en O₂ (DavO₂), pCO₂gap/DavO₂, SaO₂, ScvO₂, transport artériel en O₂ (TaO₂), consommation d'O₂ (VO₂), le taux d'hémoglobine artériel et le lactate artériel. Le critère de jugement principal était la survenue d'une hyperlactatémie peropératoire définie par un taux de lactate artériel supérieur à 3 mmol/l. Les critères de jugement secondaires étaient les complications postopératoires recueillies jusqu'au 30^{ème} jour postopératoire.

Résultats

Parmi les 103 patients analysés, 38 (37%) ont présenté au moins un épisode d'hyperlactatémie peropératoire. Après analyse par modèle généralisé pour mesures répétées, le temps écoulé lors de la mesure, le pH artériel et le taux d'hémoglobine artériel étaient associés de manière indépendante à la survenue d'une hyperlactatémie per opératoire ($p < 0,01$). Les patients présentant une hyperlactatémie per opératoire avaient une plus grande incidence d'insuffisance rénale aigue en postopératoire (11 (29%) vs 3 (5%) ; $p < 0,01$).

Conclusion

L'hyperlactatémie est un phénomène fréquent au cours des chirurgies majeures non cardiaques malgré une optimisation bien conduite des paramètres macro-hémodynamiques. Cependant, l'optimisation hémodynamique peropératoire ne devrait pas reposer uniquement sur l'optimisation du débit cardiaque mais devrait également prendre en compte la correction d'une anémie et d'une acidose métabolique peropératoire. L'hyperlactatémie peropératoire est associée au risque de développement d'une insuffisance rénale aigue en postopératoire.

Mots clés : Lactate, hyperlactatémie peropératoire, optimisation hémodynamique peropératoire, complications postopératoires, chirurgie majeure non cardiaque.

DETERMINANTS OF INTRAOPERATIVE HYPERLACTATEMIA IN NON-CARDIAC MAJOR SURGERY AND ITS CLINICAL IMPACT

ABSTRACT

Background

Few studies have evaluated the clinical significance and risk factors of intraoperative lactatemia in non-cardiac major surgery treated with hemodynamic goal direct therapy (HGDT). The objective of the present study was to investigate the factor associated with intraoperative hyperlactatemia and its association with postoperative complications.

Methods

We performed an observational, prospective, bicentric study in non-cardiac major surgery. All patients have been treated with HGDT. We recorded the following parameters each hour during surgery: cardiac index (CI), pCO₂gap, CaO₂, CvO₂, arteriovenous difference in O₂ (DavO₂), pCO₂gap/DavO₂, SaO₂, SvO₂, oxygen delivery (DO₂), oxygen consumption (VO₂), arterial haemoglobin and arterial lactate. The primary outcome was the intraoperative hyperlactatemia defined as arterial lactate over 3 mmol.l⁻¹. The secondary outcome were postoperative complications prospectively recorded until the 30th postoperative day.

Results

Of the 103 patients included, 38 (37 %) had at least one episode of hyperlactatemia. Based on a generalised linear model for repeated measurements analysis, the time of measurement, arterial pH and arterial haemoglobin were independently associated with intraoperative hyperlactatemia ($p < 0.01$). Patients with intraoperative hyperlactatemia had higher incidence of acute kidney injury (AKI).

Conclusions

Despite HGDT, intraoperative hyperlactatemia is common in non-major cardiac surgery and associated with adverse outcome. Haemodynamic optimization should not only be based on blood flow maximalization, but it should consider haemoglobin value and correction of metabolic acidosis. Hyperlactatemia is associated with worst clinical outcomes.

Keywords: Lactate, postoperative complications, high risk surgery, goal directed therapy.