



HAL
open science

Optimisation hémodynamique per-opératoire guidée par l'évaluation indirecte du Quotient Respiratoire : essai randomisé contrôlé

Arthur De Becdelièvre

► **To cite this version:**

Arthur De Becdelièvre. Optimisation hémodynamique per-opératoire guidée par l'évaluation indirecte du Quotient Respiratoire : essai randomisé contrôlé. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04730101

HAL Id: dumas-04730101

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04730101v1>

Submitted on 10 Oct 2024

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2023/2024

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 Juillet 2024

par

M. de Becdelièvre Arthur

Né (e) le 21 mars 1996 à Ecully (69)

TITRE DE LA THÈSE :

Optimisation hémodynamique per-opératoire guidée par
l'évaluation indirecte du Quotient Respiratoire : Essai randomisé
contrôlé

Président : Monsieur le Professeur ALVES Arnaud

Membres : Madame le Docteur FIANT Anne Lise

Monsieur le Docteur DESCAMPS Richard

Directeur de thèse : Dr DESCAMPS Richard

Année Universitaire 2023/2024**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)
Professeur Lydia GUITTET (recherche)
Professeur Emmanuel BABIN (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas (<i>disponibilité</i>)	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	BAZILLE Céline	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume (<i>disponibilité</i>)	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BUI Thanh-Huy Eric	Psychiatrie d'adultes
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie

Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
Mme FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
M. FISCHER Marc-Olivier (<i>disponibilité</i>)	Anesthésiologie et réanimation
M. FUZELLIER Jean-François	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUCZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HITIER Martin	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaelle	Histologie, embryologie et cytogénétique
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MACREZ Richard	Médecine d'urgence
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophthalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. REPESSÉ Yohann	Hématologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie

M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses et tropicales
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS ASSOCIES

Mme BALENÇON Martine	Pédiatrie
Mme BELLOT Anne	Pédiatrie
Mme CHATELET Valérie	Néphrologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LABOMBARDA Fabien	Cardiologie
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. COUETTE Pierre André	Médecine Générale
M. PIEDNOIR Emmanuel	Maladies infectieuses et tropicales
M. QUEFFEULOU Guillaume	Néphrologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, embryologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2023/2024**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Anne-Sophie VOISIN (recherche)
Professeur Lydia GUITTET (recherche)
Professeur Emmanuel BABIN (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme BECHADE Clémence	Néphrologie
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
Mme BOULANGER Marion	Neurologie
M. BROSSIER David	Pédiatrie
M. CABÉ Nicolas	Addictologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme DINA Julia	Bactériologie – Virologie
M. DOLLADILLE Charles	Pharmacologie clinique
M. DRIGNY Joffrey	Médecine physique et réadaptation
Mme DUBOIS Fatéméh	Histologie, embryologie et cytogénétique
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. HODZIC Amir	Physiologie
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
M. LE GOUIL Mériadeg	Bactériologie-Virologie
M. MENAHEM Benjamin	Chirurgie digestive
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire

M. MOLIN Arnaud	Génétique
M. SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. VILLAIN Cédric	Médecine interne

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS

Mme AMBROISE Constance	Prévention, épidémiologie, économie santé, odonto., légale
Mme ARMAND Audrey	Médecine générale
M. BANSARD Mathieu	Médecine générale
M. BEN YAHIA Mohamed Mehdi	Anesthésie-réanimation
M. BOYER Emile	Chirurgie orale ; parodontologie ; biologie orale
M. CAUCHY Marceau	Médecine générale
Mme DAUVIN Estelle	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. POUILLAIN PIERRE	Médecine générale
M. SAVOURÉ Damien	Dentisterie restauratrice
M. WAGNER François Xavier	Dentisterie restauratrice

MAITRE DE CONFERENCES ÉMÉRITE

Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale

Remerciements

Au Pr Alves, qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse, et qui participe intensivement à la vie universitaire du CHU de Caen.

Au Pr Hanouz qui a relu de multiples fois ce travail.

Au Dr Descamps qui, je le cite, «du fait de sa clairvoyance, nous guide dans l'ombre.

Merci à cet Être de lumière sans qui notre internat ne serait que chaos.

Merci à Lui de sacrifier une part de Sa Personne pour nous, mortels.

Sur l'Autel de l'Excellence médicale je te fais offrande de ce travail.”

Merci Richard d'avoir dirigé ce travail, merci pour ton aide et ta disponibilité sans faille.

Tu m'inspires par ta détermination et ton engouement à bien pratiquer la médecine.

Au Dr Fiant, qui me fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci à toi et à toute l'équipe du bloc Ouest pour l'accueil que vous m'avez réservé il y a 3 ans lors de mes premiers pas en anesthésie. Tu forces mon admiration par tes valeurs de travail, ta rigueur, ton organisation et ton investissement dans ce CHU.

A toutes les personnes que j'ai croisées au cours de mon internat, chacune de ses rencontres contribuent à façonner le médecin que j'aspire à devenir.

Merci à la réa chir, Seb, Pierre. Evidemment Baptiste et Lucie, je souhaite vous suivre au-delà des frontières avranchinaises. Epanouissez vous au bloc du CHU de la Baie que je remercie également.

Merci à la réa coeur V Pot, William et les autres, que malheureusement l'ABM ne réveille plus la nuit.

Merci à l'équipe de l'institut Mutualiste Montsouris et au Pr Beaussier pour la confiance que vous m'accordez. Antoine, Sarah, Abdou, François, Téo, Elie, tous les autres, ainsi que mes premiers co internes parisiens, merci pour votre accueil et votre bienveillance, à très vite je l'espère.

A mes Amis,

A Tonio, à ton soutien indéfectible, à ta générosité, que cette amitié ressemble pour longtemps encore à la simplicité de notre première rencontre.

A mes Julos, le Nordiste et l'Ardéchois, à mon Guitar, vous donnez tout son sens à cette vilaine expression "loin des yeux près du cœur".

A ce groupe incroyable qu'est WEDS et qui malgré la distance persiste et occupe dans mon cœur une place indélébile. Conscient que nos vies prennent des chemins différents, chaque retrouvaille est une joie. Que de choses à dire, que de moments partagés, Juju Guigui les amis pour la vie, Alex le chef, Perrie la daronne, la Feuille, Annou, Quickos, Al Hafez, Manchon, Salem, Pailloux, Zanch et tous les autres, nous sommes liés par cet externat tourangeau. Clement, Estelle je pense évidemment aussi à vous.

A mon Charlot, à nos 400 cents coups, à nos projets de grands enfants, à la nature et à la vie. J'ai hâte de réentendre un frein siffler à tes côtés.

A Toni, à cette relation philanthropique et fidèle que nous partageons, je te sais toujours à mes côtés, qu'importe le dessein.

A mes Caennais, Raniou, Mehdi, Adri, Gabi, rencontres des premiers jours, vous êtes le soleil de ma Normandie. A toi aussi Marca, mon basque taiseux.

A mes Lardon's, vous êtes une bouffée de lourdeur et de gras quand le monde de la médecine me dépasse.

A mes parents, Papa, Maman, vous êtes des modèles de détermination, de persévérance et de travail. Je ne saurai assez vous remercier pour tout ce que vous avez accompli pour notre épanouissement. Je vous suis profondément reconnaissant de nous avoir transmis cette éducation et en suis fier. Votre soutien infaillible est un roc sur lequel je me repose.

A Granny, à tout l'amour que vous nous donnez, à cette force qui vous caractérise et à ces souvenirs inestimables du Luc.

A mes frères, Jean et Carl, grandir à vos côtés est source de bonheur, je vous remercie pour votre authenticité et votre considération. Vos encouragements me donnent une énergie débordante. Je n'aspire qu'à partager avec vous. Je m'impatiente d'apprendre à vivre avec Félix.

A Camille, mon modèle, mon double, la richesse que notre relation me procure est inquantifiable. Le soutien inébranlable que tu m'offres m'est indispensable. Georges Mahaut et toi êtes un point cardinal de ma vie.

A Louise, mon avenir.

Merci pour ta patience, ton écoute, ta confiance, ta sincérité.

Mon coeur bat des projets grandioses de notre vie.

“Nous sommes forts que de l'amour que l'on reçoit.” J'espère en être à la hauteur.

Liste des Abréviations

AAP : Antiagrégant plaquettaire

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ASA : *American society of anesthesiologists*

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPC : Complication Clavien Dindo >1

CPP : Comité de protection des personnes

CO₂ : Dioxyde de carbone

DGF : Débit de gaz frais

DID : Diabète insulino dépendant

DNID : Diabète non insulino dépendant

DO₂ : Délivrance en oxygène

DS : Dérivation standard

ECG : Electrocardiogramme

FeCO₂ : fraction expirée en dioxyde de carbone

FeO₂ : fraction expirée en oxygène

FiCO₂ : fraction inspirée en dioxyde de carbone

FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

FR : Fréquence respiratoire

Hb : Hémoglobine

HTA : hypertension artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aiguë

KDIGO : *Kidney disease improving global outcome*

MRC : Maladie rénale chronique

NVPO : nausées et vomissements post-opératoires

O₂ : Oxygène

PAS : Pression artérielle systolique

PEP : Pression expiratoire positive

QR : Quotient respiratoire

TP : Taux de prothrombine

VO₂ : Consommation en oxygène

VCO₂ : Production de dioxyde de carbone

VPP : Variation de pression pulsée

Vt : Volume courant

Liste des tableaux et figures

- **Figure 1.** Intervention dans le groupe expérimental.
- **Figure 2.** Classification Clavien Dindo.
- **Figure 3.** Diagramme de flux.
- **Figure 4.** Comparaison des moyennes par analyse de la variance. Données exprimées en moyenne avec déviations standard. A. PAS, B. PAM, C. VPP, D. Débit cardiaque.
- **Figure 5.** Comparaison du QR per opératoire par analyse de variance.
- **Tableau 1.** Caractéristiques des patients à l'inclusion
- **Tableau 2.** Critère de jugement secondaire – données per opératoires selon les groupes.
- **Tableau 3.** Critère de jugement secondaire - Evolution post-opératoire selon le groupe

Sommaire

1. Introduction (1)
2. Matériels et méthodes (4)
 - a. Conception de l'essai (4)
 - b. Participants à l'étude (4)
 - c. Randomisation et procédures visant à minimiser les biais (5)
 - d. Interventions de l'étude (5)
 - i. *Prise en charge standardisée pour tous les participants*
 - ii. *Groupe expérimental (groupe QR)*
 - iii. *Groupe contrôle*
 - e. Données recueillies (9)
 - f. Critère de jugement principal (9)
3. Résultats (12)
 - a. Population étudiée (12)
 - b. Données de management per opératoires (15)
 - c. Devenir des patients (18)
 - d. Analyse des critères de jugement secondaire (18)
4. Discussion (23)
5. Conclusion (29)

Introduction

La chirurgie et la période péri-opératoire sont associées à une augmentation de la consommation en oxygène (VO_2), pouvant conduire à une inadéquation entre la délivrance en oxygène (DO_2) et la VO_2 . Le métabolisme de l'organisme devient alors partiellement anaérobie, témoignant d'une dysoxie cellulaire pouvant être associée à des complications postopératoires [1]. Dans ce contexte, les recommandations internationales préconisent désormais une optimisation hémodynamique au cours des chirurgies majeures [2,3]. Cette optimisation repose sur la maximalisation du débit cardiaque par l'optimisation de tous les déterminants de la DO_2 (le taux d'hémoglobine, la saturation artérielle en oxygène et le débit cardiaque) dans le but d'améliorer la perfusion tissulaire et l'oxygénation tissulaire [4]. Cette approche est basée sur l'utilisation de solutés de remplissage, de vasopresseurs et de médicaments inotropes.

Cependant ces thérapeutiques peuvent être à l'origine d'effets indésirables pouvant diminuer le rapport bénéfice risque de leur utilisation. Plusieurs études récentes, sur des chirurgies à risque cardiovasculaire et hémorragique élevés (type chirurgie de l'aorte abdominale) sur des patients à risque (Score ASA>2) n'ont pas réussi à montrer de bénéfice clinique à l'optimisation hémodynamique [5-7]. De même, une méta-analyse récente a montré que l'optimisation hémodynamique n'apportait pas de bénéfice clinique et était même associée à des effets indésirables (tels que la surcharge hydrique) [8].

Plusieurs explications sont possibles : Premièrement la médecine périopératoire (incluant l'anesthésie réanimation au bloc opératoire) et les techniques chirurgicales ont évolué entraînant une diminution des complications périopératoires.

Deuxièmement, il a été suggéré que l'optimisation hémodynamique n'empêchait pas l'apparition du métabolisme anaérobie [5,8]. Troisièmement, la morbidité postopératoire est essentiellement observée chez les patients ayant une VO_2 basale basse. [8-10]. Quatrièmement, il a été montré une diminution des complications post opératoires après optimisation hémodynamique uniquement chez les patients ayant atteint une valeur de VO_2 proche de celle mesurée en préopératoire, suggérant l'intérêt d'une optimisation individualisée. [5]

Dans l'ensemble, ces résultats et observations suggèrent que la balance bénéfice/risque de l'optimisation hémodynamique ne peut être profitable que par une optimisation personnalisée chez des patients présentant des facteurs favorisant le métabolisme anaérobie.

Il existe un grand nombre de données bibliographiques sur les variables pouvant être utilisées pour suivre l'équilibre DO_2/VO_2 et les modifications de la perfusion tissulaire. La plupart de ces variables sont dérivées d'analyses sanguines, telles que la lactatémie ou la saturation veineuse centrale en oxygène. Mais les données de la littérature sur la valeur des différents paramètres pour le diagnostic du métabolisme anaérobie sont contradictoires [11-15].

Sur des bases de physiologie de l'équilibre DO_2/VO_2 et de la production de dioxyde de carbone (VCO_2), le quotient respiratoire (QR : ratio entre les fractions inspirées/expirées de CO_2 et O_2) est un paramètre non invasif reflétant l'apparition d'un métabolisme anaérobie lors d'une inadéquation DO_2/VO_2 [16]. Surtout étudié sur le modèle du choc hémorragique, le QR reflète le métabolisme énergétique de l'organisme et l'anaérobiose [17-18]. D'autant que, selon des données issues

d'études animales, le traitement du choc hémorragique permettrait la correction du QR [18].

Il a été démontré qu'en chirurgie majeure non cardiaque, ce QR évalué par mesure indirecte sur un respirateur d'anesthésie, était significativement associé à l'hyperlactatémie et à la survenue de complications postopératoires [19], et ce même avec insufflation de CO₂ lors de cœlioscopie [20]. Ainsi, le QR permettrait d'identifier les patients présentant une inadéquation DO₂/VO₂ et qui pourraient bénéficier d'une optimisation de la DO₂.

Étant donné que les fractions inspirées et expirées en oxygène (FiO₂ - FeO₂) et en dioxyde de carbone (FiCO₂ - FeCO₂) sont systématiquement mesurées chez les patients intubés-ventilés au bloc opératoire, le QR est facilement disponible. Il pourrait donc être utile de prendre en compte le QR dans une stratégie individualisée d'optimisation de l'hémodynamique au cours d'une anesthésie, auprès de patients sélectionnés, afin de limiter l'apparition d'événements indésirables liés par exemple à une expansion volémique excessive.

Ainsi, on peut émettre l'hypothèse qu'une gestion hémodynamique individualisée basée sur la mesure continue non invasive du QR diminuerait la survenue de complications postopératoires.

Matériels et Méthodes

Conception de l'essai

Avec l'accord de l'investigateur principal (Dr Stéphane Bar, Médecin Anesthésiste Réanimateur du CHU d'Amiens Picardie) ce travail analyse les patients inclus par le centre investigateur du CHU de Caen dans le cadre de l'étude OPHIQUE, étude multicentrique randomisée, contrôlée, de supériorité, en ouvert, dont la méthode a déjà été publiée [21]. Elle a été approuvée par un comité de protection des personnes (CPP) en septembre 2019 (CPP Ile de France II; référence : ID-RCB/EUDRACT : 2018-A00593-52) et a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki sur les principes éthiques de la recherche médicale impliquant des sujets humains. Tous les patients ont signé un consentement écrit avant l'inclusion dans l'étude, après avoir reçu une information claire, loyale et appropriée, écrite.

Participants à l'étude

Les patients étaient éligibles à l'inclusion s'ils étaient majeurs, programmés pour une chirurgie digestive ou urologique, sous anesthésie générale d'une durée prévue supérieure à 2 heures, avec une classe ASA supérieure à I, s'ils présentaient au moins deux comorbidités parmi un âge supérieur à 50 ans, une hypertension artérielle (HTA), une cardiopathie, une anomalie à l'électrocardiogramme (ECG), un antécédent d'œdème aigu du poumon, un tabagisme actif, un accident vasculaire cérébrale ou un accident ischémique transitoire, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, un diabète insulino ou non insulino-dépendant, une ascite ou une maladie rénale chronique, et s'ils ne répondaient à aucun critère d'exclusion.

Les patients étaient exclus s'ils souffraient d'hypertension artérielle sévère non contrôlée, d'une maladie rénale chronique nécessitant un traitement d'épuration

extra rénale, une insuffisance cardiaque aiguë ou chronique décompensée, un syndrome coronarien aigu, une insuffisance circulatoire aiguë préopératoire, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (rapport PaO₂/FiO₂ < 300) ou insuffisance respiratoire chronique avec oxygénothérapie, étaient enceintes, ou nécessitaient une chirurgie cardiaque, une chirurgie par voie coelioscopique permanente, ou étaient inclus dans une autre étude interventionnelle.

Randomisation et procédures visant à minimiser les biais

L'inscription, la randomisation (ratio d'allocation 1:1) et la collecte des données ont été effectuées à l'aide d'un système Web sécurisé (<https://recherche-clinique.chu-amiens.fr/CSOnline/>) via le logiciel Clinsight® software édité par la société Ennov Group (Paris, France). Les patients étaient assignés aléatoirement à l'un des groupes d'étude via une randomisation centralisée (CHU Amiens) par minimisation, afin de vérifier les facteurs de stratification et d'équilibrer la taille des groupes. Cela permettait également de vérifier l'éligibilité des patients et d'obtenir les informations de randomisation. La randomisation était stratifiée à l'inclusion selon l'âge, le centre, et le type de chirurgie, digestive ou urologique.

Interventions de l'étude

Prise en charge standardisée pour tous les participants

Pour éviter les pratiques cliniques divergentes entre les différents médecins anesthésistes réanimateurs et de minimiser les interférences avec l'intervention de l'essai, une standardisation des pratiques en période peropératoire a été appliquée :

- L'induction de l'anesthésie générale était réalisée à l'aide de propofol (2-3 mg/kg) et de sufentanil (0,2 µg/kg).

- L'entretien de l'anesthésie était permis par des anesthésiques inhalés ou une perfusion intraveineuse de propofol et de rémifentanyl à objectif de concentration (AIVOC) avec des cibles d'indice bispectral comprises entre 40 et 60.
- La ventilation mécanique était réalisée en ventilation assistée contrôlée avec un volume courant de 6 à 8 ml/kg de poids idéal théorique, une pression expiratoire positive entre 5 et 10 cmH₂O, une fraction inspirée en O₂ (FiO₂) permettant de maintenir une saturation en oxygène ≥ 95 %, et une fréquence respiratoire ajustée pour maintenir une fraction expirée de CO₂ entre 30 et 35 mmHg.
- La surveillance du débit cardiaque était assurée à l'aide d'un Doppler œsophagien (CardioQ ®, Gamida, France) ou par l'analyse du contour de l'onde de pouls (moniteur Edwards EV1000®, Edwards Lifescience, Irvine, USA).
- La température corporelle centrale à 36,5°C était maintenue par couverture à air pulsé.

La pression artérielle systolique (PAS) au repos obtenue lors de la consultation pré anesthésique était utilisée comme valeur de référence. Si elle n'était pas disponible, la mesure de la pression artérielle enregistrée par une infirmière du service de chirurgie la veille de l'opération, en position couchée, était utilisée. À l'exception des interventions décrites, les décisions concernant tous les autres aspects des soins aux patients pendant la période péri opératoire étaient laissées à la discrétion du médecin en charge du patient, en fonction des pratiques de service.

Groupe expérimental (groupe QR)

Le QR était calculé toutes les 30 minutes par l'investigateur à partir de la mesure continue des gaz inspirés et des gaz expirés sur le respirateur d'anesthésie (exprimés en pourcentage) :

- La fraction inspirée en oxygène (FiO_2),
- La fraction expirée en oxygène (FeO_2),
- La fraction inspirée en dioxyde de carbone ($FiCO_2$)
- La fraction expirée en dioxyde de carbone ($FeCO_2$),

En utilisant la formule suivante :

$$QR = \frac{VC_{O_2}}{VO_2} = \frac{FeCO_2 - FiCO_2}{FiO_2 - FeO_2}$$

Lorsque le QR était supérieur ou égal à 1, l'une des interventions parmi les suivantes et décrites dans la **figure 1** était préconisée :

- Maximalisation du débit cardiaque par une expansion volémique dans le cadre de précharge dépendance, avec augmentation du volume d'éjection systolique de plus de 10% après remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïde.
- Maintien d'une PAS cible à ± 10 % de la valeur de référence par administration intraveineuse continue de noradrénaline, initié à l'induction si nécessaire.
- Maintien du taux d'hémoglobine > 10 g/dL par transfusion sanguine.
- Maintien d'une $SpO_2 > 95$ % à l'aide de manœuvres de recrutement, d'augmentation de la FiO_2 et de la titration de la pression expiratoire positive.

Tant que le QR était < 1 , l'objectif était le maintien de la PAS à $\pm 10\%$ de la valeur de référence par l'administration intraveineuse continue de noradrénaline, si nécessaire (**Figure 1**).

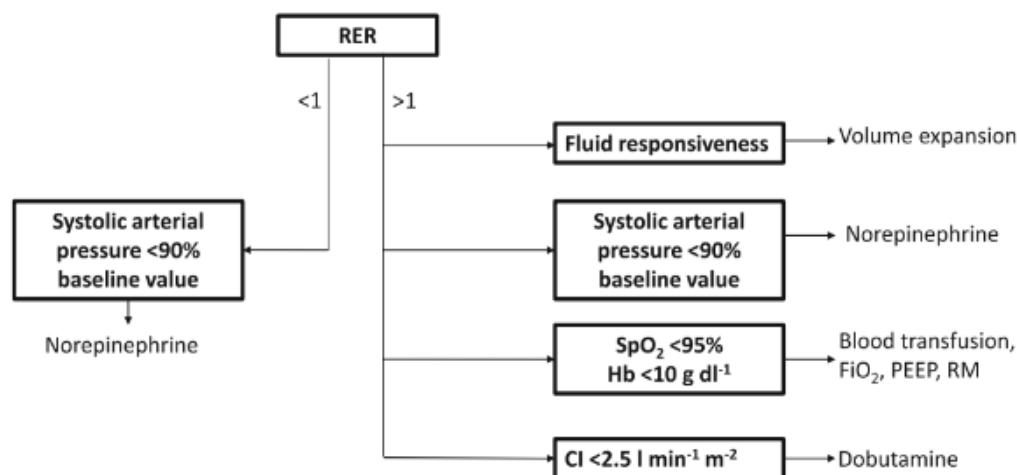


Figure 1. Intervention dans le groupe expérimental. CI = *cardiac index*, FiO₂ = fraction inspirée en oxygène, Hb = hémoglobine, PEEP = *positive end expiratory pressure*, RER = *respiratory exchange ratio*, RM = *recruitment maneuver*

Groupe contrôle

Les recommandations internationales étaient utilisées pour la gestion des paramètres hémodynamiques des patients témoins [2-3].

- Maximalisation du débit cardiaque par une expansion volémique dans le cadre de précharge dépendance, avec augmentation du volume d'éjection systolique de plus de 10 % après remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïde.
- Maintien d'une PAS cible à $\pm 10\%$ de la valeur de référence par administration intraveineuse continue de noradrénaline, initiée à l'induction si nécessaire.
- Maintien du taux d'hémoglobine > 10 g/dL par transfusion sanguine.

- Maintien d'une SpO₂ > 95 % à l'aide de manœuvres de recrutement, d'augmentation de la FiO₂ et de la titration de la pression expiratoire positive.

Données recueillies

Les données recueillies en per opératoires toutes les trente minutes, étaient : l'utilisation de dexaméthasone en prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO), le volume courant, la fréquence respiratoire, la pression expiratoire positive, le débit de gaz frais, la dose totale d'éphédrine, de noradrénaline, le volume de remplissage total, le volume de colloïdes total, le volume de cristalloïdes total, la transfusion de culot globulaire, la durée d'intervention, le volume de perte sanguine, les complications ainsi que : la pression artérielle moyenne, la pression artérielle systolique, le débit cardiaque, la variation de pression pulsée (VPP).

Les données recueillies en post opératoire étaient : la lactatémie en postopératoire immédiat, la lactatémie à J1, l'insuffisance rénale aiguë sur les critères KDIGO avec la diurèse et la créatininémie à J1 [24], la durée de séjour en unité de surveillance continue et les complications à J30 tous grades de classification Clavien Dindo confondus.

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude était le nombre absolu de complications à J30 post opératoire. La complication était définie par un événement de grade strictement supérieur à I de la classification des complications chirurgicales selon Clavien Dindo [23], en cinq grades (**Figure 2**).

Grade	Définition	Exemples
Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.	Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
IIIa	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
IIIb	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
IVa	Défaillance d'un organe	Dialyse
IVb	Défaillance multi-viscérale	
Grade V	Décès	
Suffixe d	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

Figure 2. Classification Clavien Dindo [23]

Critère de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires s'intéressaient à la comparaison entre les deux groupes des variables recueillies en per opératoires (la PAM, la PAS, le débit cardiaque et le VPP), et des données recueillies en post opératoire (la diurèse à J1, la créatininémie à J1 et la lactatémie J0-J1-J2).

Analyse statistique

Pour les variables continues, les données normalement distribuées sont présentées par une moyenne avec déviation standard et les données non normalement distribuées sont présentées par médiane avec interquartiles. La vérification de la

normalité des variables se faisait de manière visuelle par évaluation de la symétrie de la distribution ou avec un test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives sont décrites sous forme de fréquences avec pourcentage.

L'analyse statistique pour le critère de jugement principal est réalisée en intention de traiter modifiée, définie par l'exclusion de l'ensemble des patients n'ayant pas bénéficié de l'intervention en raison de : la violation d'un critère d'éligibilité après la randomisation, la violation du protocole du bras dans lequel ils étaient inclus, d'un retrait de consentement.

Pour l'analyse des critères de jugement secondaires, les deux bras sont comparés pour les variables qualitatives par un test du χ^2 , et pour les variables quantitatives par un test de t de Student pour les données normalement distribuées ou le test de Mann-Whitney pour les données non distribuées normalement.

Une analyse de variance pour mesures répétées est utilisée pour modéliser les différences longitudinales des données recueillies en per opératoires toutes les 30 minutes (la pression artérielle moyenne, la pression artérielle systolique, le débit cardiaque, la VPP). Tous les tests sont bilatéraux et le risque alpha est fixé à 5%. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel du logiciel JASP (version 0.16.3, mis à jour le 16 Juin 2022, Université d'Amsterdam, Pays-Bas).

Calcul de la taille de l'échantillon

Selon les données de la littérature, le taux de complication postopératoire dans la population cible était estimé à 50 % [25]. L'inclusion de 170 patients dans chaque bras serait suffisante pour montrer que l'optimisation hémodynamique basée sur le QR réduirait ces complications de 15 %, avec 50 % de complications post opératoire dans le groupe témoin et 35 % dans le groupe interventionnel). Ces calculs ont été

effectués avec un risque alpha bilatéral de 5 % et une puissance de 80 %. Les analyses statistiques de ce travail s'intéressent uniquement à la cohorte Caennaise, sous-groupe de l'étude princeps OPHIQUE.

Résultats

Population étudiée :

Au cours de la période d'étude du 26 décembre 2018 au 9 septembre 2021, un total de 40 patients répondant aux critères d'inclusion ont été sollicités, et 37 ont finalement été inclus et randomisés (**Figure 3**).

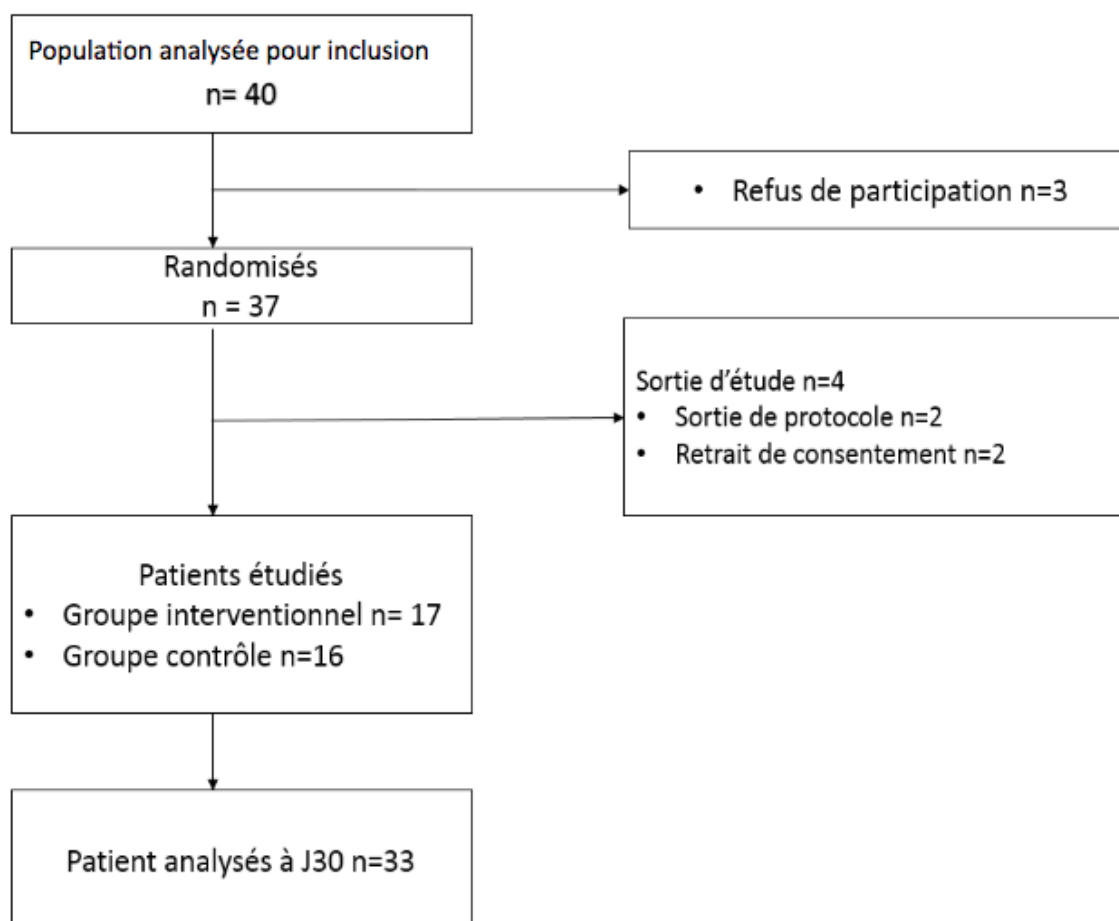


Figure 3. Diagramme de flux

Les données sur le critère de jugement principal étaient disponibles pour 33 patients (17 dans le groupe interventionnel et 16 dans le groupe témoin) qui ont terminé l'essai et ont été étudiés dans l'analyse en intention de traiter modifiée. Il n'y avait à priori pas de différence entre les caractéristiques des patients à l'inclusion (**tableau 1**).

Tableau 1 (partie 1). Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Total n= 33	Intervention n=17	Contrôle n= 16
Données démographiques			
Age (années)	65+/- 10	69+/-11	63 +/- 8
Sexe (hommes)	19 (58)	12 (71)	7 (44)
Poids (Kg)	73 +/- 15	73 +/- 11	72 +/-18
Taille (mètres)	1,69 +/- 0,09	1,71 +/- 0,01	1,67 +/- 0,08
IMC (kg.m ²)	25+/- 5	25 +/- 3	25 +/- 6
Traitement médicamenteux			
Statines	13 (39)	8 (47)	5 (31)
IEC	8 (24)	3 (18)	5 (31)
ARA II	3 (9)	2 (12)	1 (6)
B-Bloquants	14 (42)	7 (41)	7 (44)
AAP	10 (30)	5 (3)	5 (31)
Metformine	6 (18)	1 (6)	5 (31)
Insuline	6 (18)	4 (24)	2 (13)
Antécédents médicaux			
HTA	17 (51)	9 (53)	8 (50)
Coronaropathie	5 (15)	1 (6)	4 (25)
Tabagisme	12 (36)	5 (29)	7 (44)
AOMI	3 (9)	1 (6)	2 (13)
DNID	6 (18)	2 (12)	4 (25)
DID	5 (15)	3 (18)	2 (13)
MRC	5 (15)	2 (12)	3 (19)
Cancer	12 (36)	6 (35)	6 (38)

Tableau 1 (partie 2). Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Total n= 33	Intervention n=17	Contrôle n= 16
Type de chirurgie			
Digestive	21 (64)	9 (53)	12 (75)
Urologique	12 (36)	8 (75)	4 (25)
Bilan biologique pré-opératoire			
Hb (g/dL)	12,3 +/- 2,2	12,4 +/- 2	12,2 +/- 2,2
TP (%)	92 +/- 17	88 +/- 22	97 +/- 7
Créatinine (µmol/L)	76 +/- 33	76 +/- 31	76 +/- 37
Bilirubine (mg/L)	38 +/- 59	42 +/- 68	35 +/- 52

Données exprimées en nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives et en moyenne (écart type) pour les variables quantitatives. IMC = Indice de masse corporelle, ASA = Américain S Anesthésiologie, IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II = Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, AAP = Anti agrégant plaquettaire, HTA = Hypertension artérielle, AOMI = Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, DNID = Diabète non insulino dépendant, DID = Diabète insulino dépendant, MRC = Maladie rénale chronique, Hb = Hémoglobine, TP = Taux de prothrombine.

Données de management per opératoires :

Les données recueillies en per-opératoires sont présentées dans le **tableau 2**. Concernant la gestion hémodynamique, les patients recevaient dans le groupe interventionnel une expansion volémique totale de 3040 (+/-1237) mL, versus 3064 (+/-1260) mL ($p = 0.956$) dans le groupe contrôle. Il s'agissait de chirurgie durant en moyenne 318 (+/- 106) min sans différence entre les groupes, et plus de la moitié des chirurgies duraient plus de 300 minutes. Il n'y avait pas de différence de pertes sanguines 620 mL en moyenne dans le groupe interventionnel versus 377 mL dans le groupe contrôle ($p = 0,18$).

Il y a eu 4 complications chirurgicales toutes de type hémorragique, dont 3 (18%) dans le groupe interventionnel, et 1 (7%) dans le groupe témoin.

Le QR >1 n'a été observé que chez 4 patients sur 16 dans le groupe intervention, et représentait 7 mesures sur 155 (4.5%).

Tableau 2 : Données per opératoires selon les groupes.

	Total n= 33	Interventio n n= 17	Contrôle n =16	p
Déxaméthasone	30 (91)	16 (94)	14 (86)	0,509
Données respiratoires				
Vt (mL)	425 (+/- 53)	435 (+/- 55)	413 (+/- 49)	0,233
FR (cycles/min)	16 (+/-3)	17 (+/-3)	16 (+/-3)	0,604
PEP (cm H ₂ O)	5,6 (+/-1)	6 (+/-1)	5 (+/-1)	0,45
DGF (L/min)	1,1 (+/- 0,7)	1 (+/-0,6)	1,1 (+/- 0,8)	0,667
Données hémodynamiques				
Ephédrine (mg)	13 (+/-10)	14 (+/- 11)	12 (+/-9)	0,610
Noradrénaline (dose totale, mg)	1,36 (+/- 1,02)	1,37 (+/- 1,03)	1,35 (+/- 1,05)	0,969
Remplissage vasculaire (mL)	3052 (+/- 1228)	3040 (+/- 1237)	3064 (+/- 1260)	0,956
Colloïdes (mL)	569 (+/-471)	603 (+/- 438)	527 (+/- 522)	0,672
Cristalloïdes (mL)	2456 (+/- 1126)	2287 (+/- 1216)	2636 (+/- 1030)	0,382
Transfusion	6 (18)	4 (23)	2 (13)	0,412
Données chirurgicales				
Pertes sanguines (mL)	502 (+/-518)	620 (+/- 601)	377 (+/- 395)	0,182
Durée totale de chirurgie (min)	318 (+/-106)	315 (+/- 96)	320 (+/- 118)	0,895
Durée >300min	18 (55)	11 (65)	7 (44)	0,227
Complications	4 (12)	3 (18)	1 (7)	0,385

Données exprimées en nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives et en moyenne (déviati on standard) pour les variables quantitatives. Vt = Volume courant, FR = Fréquence respiratoire, PEP = Pression expiratoire positive, DGF = Débit de gaz frais.

Devenir des patients :

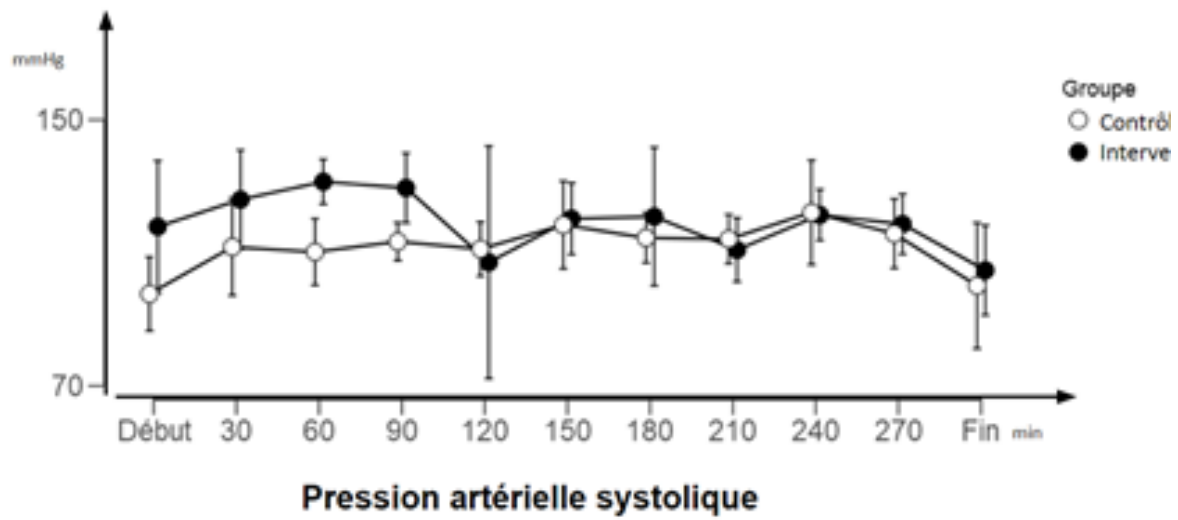
Concernant le critère de jugement principal, 19 patients présentaient au moins une complication avec un grade supérieur à 1 selon la classification de Clavien Dindo à J30, dont 11 soit 65% dans le groupe interventionnel, et 8 soit 50% dans le groupe témoin, sans différence significative avec un p à 0.393.

Analyse des critères de jugement secondaires :

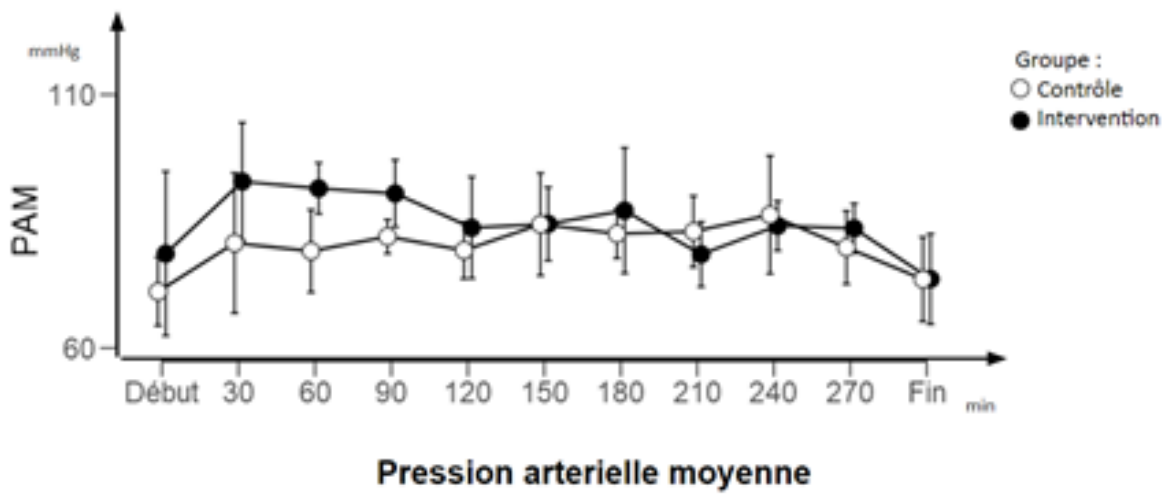
Concernant les critères de jugement secondaire recueillis en per opératoire, les analyses n'ont pas mis en évidence d'interaction entre les groupes ni entre les différents temps de recueil pour les différents éléments étudiés. En effet, on ne retrouve aucune différence de variance statistiquement significative pour la PAM, la PAS, le débit cardiaque et le VPP.

De même, dans le groupe interventionnel, on ne retrouve pas d'effet temps sur le QR au long de l'intervention ($p=0,086$).

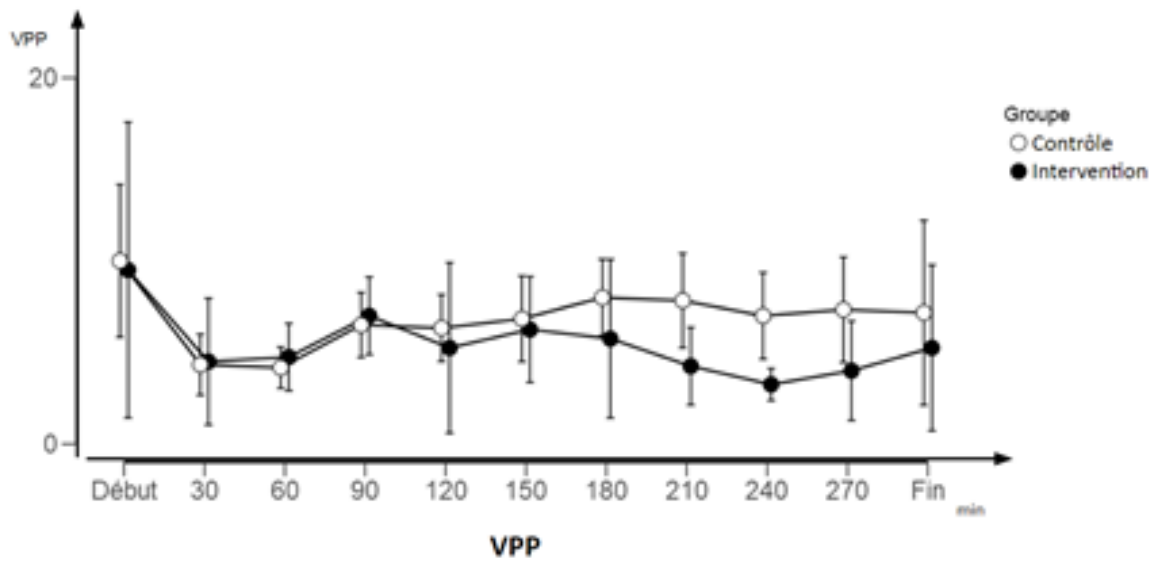
Concernant les critères de jugement secondaire recueillis en post opératoire, on ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la diurèse à J1, la créatininémie à J1 ou la lactatémie J0-J1-J2.



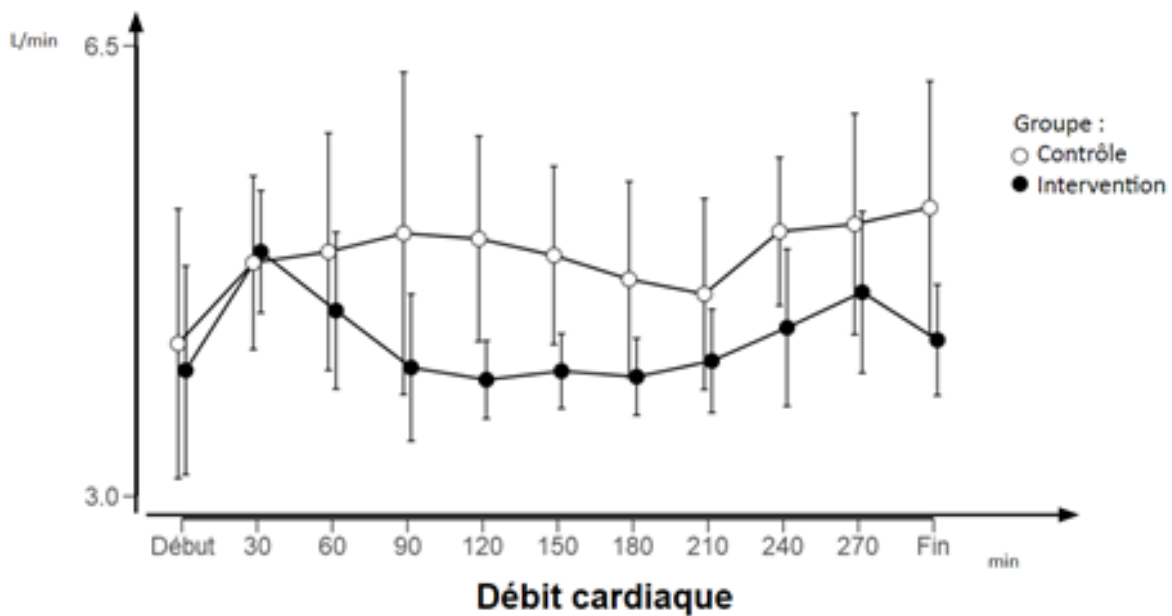
A.



B.



C.



D.

Figure 4 - Comparaison des moyennes par analyse de la variance. Données exprimées en moyenne avec déviations standard. A. PAS, B. PAM, C. VPP, D. Débit cardiaque.

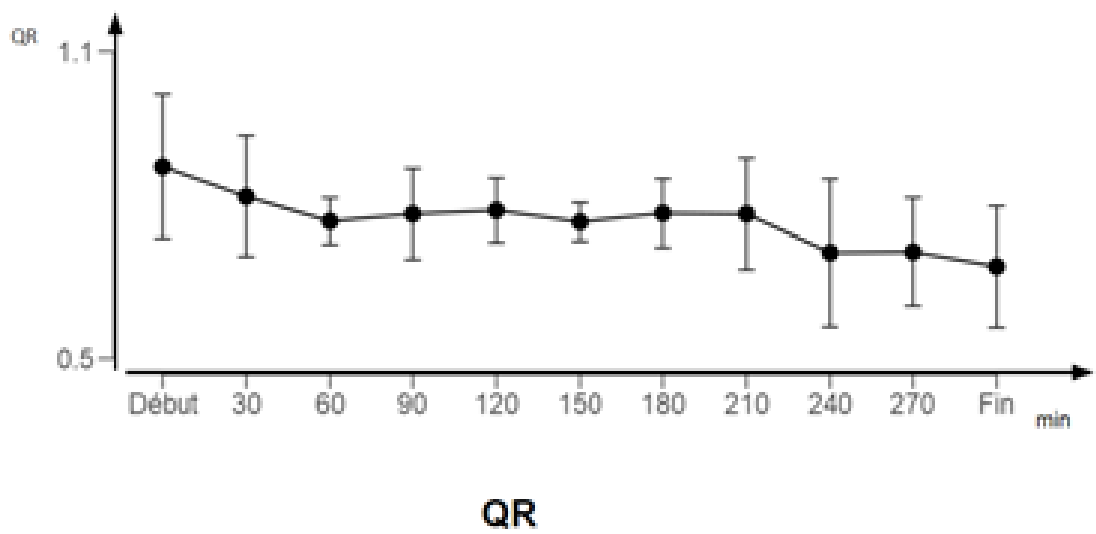


Figure 5 - Comparaison du QR per opératoire par analyse de variance.

Tableau 3. Critères de jugement secondaire - Evolution post-opératoire selon le groupe

	Total n= 33	Intervention n=17	Contrôle n=16	p
Données d'oxygénation tissulaire				
Lactate J0 mmol/L	2,82 (+/-2)	2,86 (+/- 1,6)	2,78 (+/- 2,45)	0,917
Lactate J1 mmol/L	1,46 (+/- 0,89)	1,60 (+/- 1,01)	1,24 (+/- 0,63)	0,36
Lactate J2 mmol/L	1,12 (+/- 0,29)	1,1 (+/-0,33)	1,17 (+/- 0,25)	0,763
Données rénales				
Diurèse J1 mL/kg/h	0,93 (+/- 0,41)	0,93 (+/- 0,48)	0,93 (+/- 0,37)	0,975
Créatinine J1 μ mol /L	88 (+/- 33)	93 (+/-40)	83 (+/62)	0 ,374
IRA n (%)	6 (18)	3 (18)	3 (19)	0,935
Devenir des patients				
Durée Hospitalisation USC _j	1,23 (+/- 1,86)	1,20 (+/- 1,82)	1,25 (+/- 1,95)	0,942
Complications n	20 (61)	11 (65)	9 (56)	0,632
CPC >1 n	19 (58)	11 (65)	8 (50)	0,393

Données exprimées en nombre (pourcentage) pour les variables qualitatives et en moyenne (déviation standard) pour les variables quantitatives. IRA = Insuffisance rénale aiguë, CPC = Complication Clavien Dindo >1.

Discussion

Sur la population de patients opérés d'une chirurgie majeure digestive ou urologique au CHU de Caen, une prise en charge individualisée per opératoire guidée par l'évaluation indirecte du QR n'a pas permis de réduire le risque de complications postopératoires à J30 par rapport à une prise en charge standard chez des patients à risque de complications post opératoire.

Le QR est un indicateur lié aux perturbations du métabolisme aérobie, associées à une perfusion tissulaire insuffisante [26]. En effet, des études cliniques menées sur des patients ayant subi une chirurgie cardiaque ou non cardiaque majeure ont mis en évidence la capacité du QR à prédire l'hypoperfusion tissulaire [19,20,27,28]. Ces études ont démontré une corrélation entre le QR, l'acidose métabolique, l'hyperlactatémie artérielle et les complications post opératoires, confirmant que le QR pouvait être considéré comme un marqueur indirect de la relation entre la DO_2 et la VO_2 . Cependant, malgré ces résultats, l'intégration du QR dans un algorithme de gestion hémodynamique per opératoire n'a pas permis de diminuer le nombre de complications postopératoires (définies par la classification Clavien Dindo [23]).

Nos résultats sont cohérents avec ceux des essais randomisés qui ont intégré à l'algorithme d'optimisation du débit cardiaque d'autres paramètres de perfusion tissulaire que le QR, tels que le gap CO_2 ($PvCO_2 - PaCO_2$), la DO_2 de base ou la saturation cérébrale en oxygène. Ces études n'ont pas non plus démontré une réduction de la morbidité et de la mortalité postopératoires [5,29,30].

Il semble donc que l'optimisation unique du débit cardiaque et de la pression artérielle guidée par un indice tel que le QR ne soit pas suffisante pour diminuer les

complications postopératoires et que d'autres facteurs doivent être pris en compte, d'autant plus à l'ère des stratégies d'amélioration de la récupération post opératoire telles que la réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) et au vu des progrès médicaux et chirurgicaux péri opératoires [31-33].

Nous observons dans nos résultats une tendance non significative vers une taux plus élevé de complications post opératoire dans le groupe intervention (65% contre 56%, p.63), possiblement expliquée par un débit cardiaque per opératoire plus faible dans ce groupe comparé au groupe contrôle (figure 4). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que l'intervention, visant à maximiser le débit cardiaque selon un algorithme prenant en compte la mesure indirecte du QR, n'a que rarement été mise en œuvre car la valeur du QR > 1 a rarement été atteinte (4/16 patients et 7/155 mesures(4,5%)) . On remarque malgré cela l'absence de différence entre le groupe contrôle et le groupe intervention en ce qui concerne la créatininémie (93(+/- 40) μ mol/L vs 83(+/-62) μ mol/L p = 0.37), la diurèse, la survenue d'insuffisance rénale aiguë (18% vs 19% p = 0.94) à J1 ainsi que de lactatémie post opératoire à J0 (2,86 (+/- 1,6)mM vs 2 78 (+/- 2,45)mM p = 0.92) J1, J2. Ces résultats concordent avec une analyse post-hoc de l'essai RELIEF (Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery), dans laquelle les auteurs ont montré qu'une stratégie restrictive (pouvant être assimilé à notre groupe QR) était associée à un débit cardiaque plus faible qu'une stratégie libérale (pouvant être assimilé à notre groupe contrôle) sans pour autant qu'il n'y ait de différence de complications post-opératoires entre les groupes [34,35].

Face à ces informations, il est légitime de suggérer que cet indice pourrait aider à prévenir la « sur-optimisation » des patients, telle que le sur-remplissage, l'utilisation inappropriée d'inotropes et les transfusions sanguines excessives, qui sont eux-

mêmes associés à la morbidité péri-opératoire. Dans cette optique, l'étude multicentrique OPHIQUE a constaté des valeurs postopératoires plus faibles de NT-proBNP dans le groupe intervention, avec des valeurs similaires de créatinine et de lactatémie artérielle postopératoire entre les groupes [36]. D'autant qu'une méta-analyse récente a montré que l'utilisation d'un algorithme pour guider la gestion hémodynamique per opératoire pourrait possiblement avoir un effet sur le taux de mortalité et la durée d'hospitalisation. Cependant, il convient de noter que le niveau de preuve de cette étude est faible en raison d'une grande hétérogénéité dans les groupes de population étudiés, de l'utilisation de différents dispositifs hémodynamiques et de différents paramètres cibles [37-40].

Par ailleurs, les résultats du groupe contrôle sont également à discuter avec une prévalence élevée de complications post opératoire (56%) malgré une prise en charge selon les recommandations (maximisation du débit cardiaque, individualisation de la cible de pression artérielle, optimisation d'autres déterminants de la DO₂) [2,3].

Le quotient respiratoire reflète l'excès de production de CO₂ et l'augmentation de consommation d'O₂ traduisant une condition anaérobie [17]. Chez les individus sains et éveillés, le seuil anaérobie est généralement observé à des intensités d'effort supérieures à 50 % de la VO₂ max [41], alors que la VO₂ au cours de l'anesthésie générale est diminuée [42]. Il est donc légitime de se demander si le QR est pertinent pour prévenir les complications liées à l'hypoperfusion tissulaire, étant donné qu'il reflète une situation où le métabolisme anaérobie est déjà installé. En effet, la capacité du QR à détecter l'hypoperfusion assez tôt et l'intensité de l'hypoperfusion nécessaire pour générer des complications péri et postopératoires ne sont pas clairement définies. On peut donc également s'interroger sur la

pertinence du seuil de $QR > 1$ établi pour déclencher l'algorithme d'optimisation, notamment parce qu'une étude préliminaire avait mis en évidence une corrélation entre QR et les complications postopératoires pour un cut-off de 0.94 [19]. Ainsi, il est possible de supposer que le QR avec une valeur seuil de 1 soit un marqueur trop tardif de bas débit.

De plus, l'interprétation du QR au début de la ventilation mécanique doit être prudente en raison d'une augmentation transitoire de la $FeCO_2$ en raison du balayage initial des réserves de CO_2 , de la pré oxygénation ainsi qu'au cours de l'intervention lié à l'absence de protocole précis comparable des paramètres de ventilation mécanique [42]. On notifie tout de même l'absence de différence significative des paramètres de ventilation mécanique entre les deux groupes (DFG, FR et V_t).

On suppose alors que la maximisation du débit cardiaque et donc de la DO_2 ne soit pas le seul élément clé pour prévenir l'apparition de complications post opératoire [38,39,43]. En effet, la microcirculation et le dysfonctionnement mitochondrial semblent jouer un rôle crucial dans le développement des complications périopératoires [43-45]. Ces constatations suggèrent qu'une approche unique visant à accroître l'apport en oxygène et à optimiser la perfusion tissulaire n'est pas applicable à toutes les situations et pourrait également expliquer pourquoi nous avons rarement observé des valeurs élevées de QR. De plus, les objectifs hémodynamiques optimaux restent flous et dépendent de l'état physiologique initial de chaque patient et de sa réponse au stress chirurgical, nécessitant ainsi des ajustements personnalisés pour répondre à ses besoins métaboliques propres [43,44,46].

Une des forces de cette étude est l'évaluation par un essai contrôlé randomisé de l'impact sur la morbidité et la mortalité postopératoire de l'utilisation d'un algorithme standardisé et individualisé d'optimisation hémodynamique basé sur la mesure indirecte du quotient respiratoire dans un contexte de chirurgie urologique ou digestive à risque. De plus, cet impact est comparé à une prise en charge standardisée selon les recommandations [2,3]. Une autre force de cette étude réside dans l'utilisation de critères d'inclusions précis qui ont permis de définir une population cible représentative des patients à risque élevé de complications postopératoires après une chirurgie à haut risque, et pour lesquels l'optimisation hémodynamique pourrait s'avérer bénéfique [47]. Il convient également de noter que l'évaluation du critère de jugement principal à J30 et non dans le postopératoire immédiat permet un recueil exhaustif et non biaisé des complications postopératoires [48]. Enfin, il est important de souligner que la mesure indirecte du QR est une mesure validée, fiable et reproductible, qui se révèle aisée à obtenir au bloc opératoire en pratique clinique [17,26,49-51].

Cette étude présente plusieurs limites, notamment l'absence de double aveugle imposée par la procédure, bien que maintenu auprès du personnel de santé en charge des soins postopératoires. Cependant, ce biais est atténué par la randomisation en ligne qui garantit la confidentialité des assignations, ainsi que par l'utilisation de critères d'évaluation objectifs pour le critère de jugement principal, le rendant insensible aux biais de l'investigateur. De plus, il est raisonnable de mentionner l'absence de prise en charge postopératoire standardisée, avec une variabilité entre les services (urologie, digestif, USC) et entre les spécialités.

La faible taille de l'échantillon, due à l'étude d'un seul centre unique dans le cadre d'une étude multicentrique introduit une puissance insuffisante certaine pour mettre

en évidence un résultat significatif. Néanmoins, nos résultats sont cohérents avec l'étude multicentrique contrôlée randomisée sur le même sujet (OPHIQUE) [36]. Une analyse post-hoc des patients de cet essai a montré que parmi les principaux facteurs de risques de complications post-opératoires, le plus important en analyse multivariée est la présence d'une complication chirurgicale intra-opératoire (OR = 3.36 [1.50-7.55], P = 0.031), parmi les autres facteurs de risque significatif : l'âge, la créatininémie préopératoire, et le caractère vasculaire ou non de la chirurgie [52]. Cette analyse post-hoc nous montre bien les limites de la prise en charge anesthésique sur le devenir des complications post-opératoires, avec uniquement des facteurs de risques non-modifiables par l'anesthésie en analyse multivariée. Par ailleurs, il est à noter que depuis la publication des résultats, les recommandations concernant l'optimisation hémodynamique ont été réactualisées, et dans ces dernières les experts expriment ne pas être « en mesure d'émettre une recommandation concernant l'impact du monitoring de la différence artério-veineuse en CO₂ (DIVA-CO₂) sur la morbi-mortalité périopératoire » [53].

Conclusion

Dans le cadre d'interventions urologiques et digestives lourdes, l'utilisation d'un algorithme de prise en charge hémodynamique intégrant la mesure indirecte du quotient respiratoire n'a pas permis de réduire le nombre de complications postopératoires dans les trente jours suivant l'opération par rapport aux techniques conventionnelles basées sur les recommandations, dans une population à risque de complications post opératoire, au CHU de Caen.

Bibliographie

- [1] Gutierrez G, Pohil RJ. Oxygen consumption is linearly related to O₂ supply in critically ill patients. *J Crit Care*. 1986;1:45–53.
- [2] Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2013;32:e151–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2013.09.010>.
- [3] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2014;35:2383–431. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu282>.
- [4] Shoemaker WC, Montgomery ES, Kaplan E, Elwyn DH. Physiologic Patterns patterns in surviving and nonsurviving shock patients: use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch Surg* 1973;106:630–6. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1973.01350170004003>.
- [5] Ackland GL, Iqbal S, Paredes LG, Toner A, Lyness C, Jenkins N, et al. Individualised oxygen delivery targeted haemodynamic therapy in high-risk surgical patients: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, mechanistic trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:33–41. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70205-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70205-X).
- [6] Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, Toft P. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:178–88.
- [7] Bartha E, Arfwedson C, Imnell A, Fernlund ME, Andersson LE, Kalman S. Randomized controlled trial of goal-directed haemodynamic treatment in patients with proximal femoral fracture. *Br J Anaesth* 2013;110:545–53. <http://dx.doi.org/10.1093/bja/aes468>.
- [8] Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Libr*. 2012; [cited 2018 Apr 29]. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004082.pub5/full>.
- [9] West MA, Lythgoe D, Barben CP, Noble L, Kemp GJ, Jack S, et al. Cardiopulmonary exercise variables are associated with postoperative morbidity after major colonic surgery: a prospective blinded observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112:665–71.
- [10] Snowden CP, Prentis JM, Anderson HL, Roberts DR, Randles D, Renton M, et al. Submaximal cardiopulmonary exercise testing predicts complications and hospital length of stay in patients undergoing major elective surgery. *Ann Surg*. 2010;251:535–41.
- [11] Guinot P-G, Badoux L, Bernard E, Abou-Arab O, Lorne E, Dupont H. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in patients undergoing cardiac surgery is not related to postoperative outcomes. *J Cardio thorac Vasc Anesth* 2017;31:1190–6. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.015>.
- [12] Huette P, Ellouze O, Abou-Arab O, Guinot P-G. Venous-to-arterial pCO₂ difference in high-risk surgical patients. *J Thorac Dis* 2019;11:1551–7. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.01.109>.

- [13] 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 Oct 26;13(10):e0205950. doi: 10.1371/journal.pone.0205950. PMID: 30365515; PMCID: PMC6203355. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0205950>
- [14] Guinot P-G, Guilbart M, Hchikat AH, Trujillo M, Huette P, Bar S, et al. Association between End-tidal carbon dioxide pressure and cardiac output during fluid expansion in operative patients depend on the change of oxygen extraction. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3287. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003287>.
- [15] Bar S, Fischer M-O. Regional capnometry to evaluate the adequacy of tissue perfusion. *J Thorac Dis* 2019. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.01.80>.
- [16] Mesquida J, Saludes P, Pérez-Madrigal A, Proença L, Cortes E, Enseñat L, et al. Respiratory quotient estimations as additional prognostic tools in early septic shock. *J Clin Monit Comput*. 2018;32:1065–72.
- [17] Hoffman GM, Torres A, Forster HV. Validation of a volumeless breath-by-breath method for measurement of respiratory quotient. *J Appl Physiol* 1993;75:1903–10. <http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1993.75.4.1903>.
- [18] Cohen IL, Sheikh FM, Perkins RJ, Feustel PJ, Foster ED. Effect of hemorrhagic shock and reperfusion on the respiratory quotient in swine. *Crit Care Med*. 1995;23:545–52.
- [19] Bar S, Grenez C, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Abou-Arab O, et al. Predicting postoperative complications with the respiratory exchange ratio after high risk noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:1050–7. <http://dx.doi.org/10.1097/EJA.0000000000001111>.
- [20] Bar S, Santarelli D, de Broca B, Abou Arab O, Levie F, Miclo M, et al. Predictive value of the respiratory exchange ratio for the occurrence of postoperative complications in laparoscopic surgery: a prospective and observational study. *J Clin Monit Comput* 2020;35:849–58. <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-020-00544-5>.
- [21] Bar S, Boivin P, El Amine Y, Descamps R, Moussa M, Abou Arab O, et al. Individualized hemodynamic optimization guided by indirect measurement of the respiratory exchange ratio in major surgery: study protocol for a randomized controlled trial (the OPHIQUE study). *Trials* 2020;21:958. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-020-04879-x>.
- [22] Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, Roberts JA, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2018;37:607–14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.accpm.2018.10.013>.
- [23] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.
- [24] Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute Kidney Injury. 2023 Nov 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 28722925.
- [25] Grocott MPW, Browne JP, Van der Meulen J, Matejowsky C, Mutch M, Hamilton MA, et al. The postoperative morbidity survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol* 2007;60:919–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.12.003>.

- [26] Wasserman K, Stringer WW, Casaburi R, Koike A, Cooper CB. Determination of the anaerobic threshold by gas exchange: biochemical considerations, methodology and physiological effects. *Z Kardiol* 1994;83:1–12.
- [27] Ranucci M, Isgro` G, Romitti F, Mele S, Biagioli B, Giomarelli P. Anaerobic metabolism during cardiopulmonary bypass: predictive value of carbon dioxide derived parameters. *Ann Thorac Surg* 2006;81:2189–95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.01.025>.
- [28] Piot J, He´brard A, Durand M, Payen JF, Albaladejo P. An elevated respiratory quotient predicts complications after cardiac surgery under extracorporeal circulation: an observational pilot study. *J Clin Monit Comput* 2018;1–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s10877-018-0137-0>.
- [29] Lohith Kumar HN, Tripathy S, Das PK. Central venous-to-arterial CO₂ Difference—Assisted goal-directed hemodynamic management during major surgery—a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2022;134:1010–20. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000005833>.
- [30] Cheng X-Q, Zhang J-Y, Wu H, Zuo Y-M, Tang L-L, Zhao Q, et al. Outcomes of individualized goal-directed therapy based on cerebral oxygen balance in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2020;67:110032. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2020.110032>.
- [31] Xu C, Peng J, Liu S, Huang Y, Guo X, Xiao H, et al. Goal-directed fluid therapy versus conventional fluid therapy in colorectal surgery: a meta analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018;56:264–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.06.034>.
- [32] Maheshwari K, Pu X, Rivas E, Saugel B, Turan A, Schmidt MT, et al. Association between intraoperative mean arterial pressure and postoperative complications is independent of cardiac index in patients undergoing noncardiac surgery. *Br J Anaesth* 2021;127:e102–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.024>.
- [33] Ripolle´ s-Melchor J, Abad-Motos A, Cecconi M, Pearse R, Jaber S, Slim K, et al. Association between use of enhanced recovery after surgery protocols and postoperative complications in colorectal surgery in Europe: the EuroPOWER international observational study. *J Clin Anesth* 2022;80:110752. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2022.110752>.
- [34] Phan TD, Uda Y, Peyton PJ, Kluger R, Myles PS. Effect of fluid strategy on stroke volume, cardiac output, and fluid responsiveness in adult patients undergoing major abdominal surgery: a sub-study of the Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery (RELIEF) trial. *Br J Anaesth* 2021;126:818–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.01.011>.
- [35] Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, Forbes A, Peyton P, Story D, et al. Restrictive versus liberal fluid therapy for Major abdominal surgery. *N Engl J Med* 2018;378:2263–74. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801601>.
- [36] Bar S, Moussa MD, Descamps R, El Amine Y, Bouhemad B, Fischer MO, Lorne E, Dupont H, Diouf M, Guinot PG; OPTimization Hemodynamic Individualized using the respiratory QUotiEnt (OPHIQUE) Trial Group. Respiratory Exchange Ratio guided management in high-risk noncardiac surgery: The OPHIQUE multicentre randomised controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2023 Aug;42(4):101221. doi: 10.1016/j.accpm.2023.101221. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36958473.
- [37] Jessen MK, Vallentin MF, Holmberg MJ, Bolther M, Hansen FB, Holst JM, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during general anaesthesia for noncardiac

- surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2022;128:416–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.10.046>.
- [38] Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output–guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 2014;311:2181–90. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5305>.
- [39] Aaen AA, Voldby AW, Storm N, Kildsig J, Hansen EG, Zimmermann-Nielsen E, et al. Goal-directed fluid therapy in emergency abdominal surgery: a randomized multicentre trial. *Br J Anaesth* 2021;127:521–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2021.06.031>.
- [40] Wanner PM, Wulff DU, Djurdjevic M, Korte W, Schneider TW, Filipovic M. Targeting higher intraoperative blood pressures does not reduce adverse cardiovascular events following noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1753–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.048>.
- [41] Hopker JG, Jobson SA, Pandit JJ. Controversies in the physiological basis of the ‘anaerobic threshold’ and their implications for clinical cardiopulmonary exercise testing. *Anaesthesia* 2011;66:111–23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06604.x>.
- [42] Viale JP, Annat G, Bertrand O, Thouverez B, Hoen JP, Motin J. Continuous measurement of pulmonary gas exchange during general anaesthesia in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:691–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.1988.tb02810.x>.
- [43] Bar S, Nguyen M, de Broca B, Bernard E, Dupont H, Guinot P-G. Risk factors and determinants of intraoperative hyperlactatemia in major non-cardiac surgery. *J Clin Anesth* 2021;110:359. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110359>.
- [44] Smilowitz NR, Redel-Traub G, Berger JS. Microvascular disease and perioperative outcomes of Non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2021;139:121–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.10.016>.
- [45] Stens J, de Wolf SP, van der Zwan RJ, Koning NJ, Dekker NAM, Hering JP, et al. Microcirculatory perfusion during different perioperative hemodynamic strategies. *Microcirc N Y N* 1994 2015;22:267–75. <http://dx.doi.org/10.1111/micc.12194>.
- [46] den Uil CA, Lagrand WK, van der Ent M, Jewbali LSD, Cheng JM, Spronk PE, et al. Impaired microcirculation predicts poor outcome of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2010;31:3032–9. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq324>.
- [47] Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, et al. Clinical review: goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2012;17:209. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11823>.
- [48] Haute Autorité de Santé. Développement de l’indicateur sur la mesure de la récupération de 5 complications post-opératoires. Saint-Denis La Plaine: HAS;
- [49] Solberg G, Robstad B, Skjøsberg OH, Borchsenius F. Respiratory gas exchange indices for estimating the anaerobic threshold. *J Sports Sci Med* 2005;4:29–36. [45] Waldau T, Larsen VH, Parbst H, Bonde J. Assessment of the respiratory exchange ratio in mechanically ventilated patients by a standard anaesthetic gas analyser: respiratory exchange ratio. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1242–50. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.461012.46.10.x>.
- [50] Waldau T, Larsen VH, Parbst H, Bonde J. Assessment of the respiratory exchange ratio in mechanically ventilated patients by a standard anesthetic gas

analyser: Respiratory exchange ratio. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1242–50.
https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2002.461012_46_10.x.

[51] Wasserman K, Whipp BJ, Koyl SN, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236–43.
<http://dx.doi.org/10.1152/jappl.1973.35.2.236>.

[52] Bar S, Moussa MD, Descamps R, El Amine Y, Bouhemad B, Fischer MO, Lorne E, Dupont H, Diouf M, Guinot PG; OPHIQUE study group. Determinants of postoperative complications in high-risk noncardiac surgery patients optimized with hemodynamic treatment strategies: A post-hoc analysis of a randomized multicenter clinical trial. *J Clin Anesth*. 2024 May;93:111325. doi: 10.1016/j.jclinane.2023.111325.

[53] Alter C. Optimisation hémodynamique périopératoire - Adulte dont obstétrique - - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2024 [cité 25 avr 2024]. Disponible sur: <https://sfar.org/optimisation-hemodynamique-perioperatoire-adulte-dont-obstetrique/>



Contents lists available at ScienceDirect

Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine

journal homepage: www.elsevier.com



Original Article

Respiratory Exchange Ratio guided management in high-risk noncardiac surgery: The OPHIQUE multicentre randomised controlled trial



Stéphane Bar^{a,b,*}, Mouhamed Djahoum Moussa^c, Richard Descamps^d, Younes El Amine^e, Belaid Bouhemad^{f,g}, Marc-Olivier Fischer^{d,h}, Emmanuel Lorneⁱ, Hervé Dupont^{a,b}, Momar Diouf^j, Pierre Grégoire Guinot^{f,g} OPTimization Hemodynamic Individualized using the respiratory QUotiEnt (OPHIQUE) Trial Group¹

^a Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Amiens University Medical Centre, Amiens, France

^b SSPC UPJV 7518 (Simplifications des Soins Patients Chirurgicaux Complexes - Simplification of Care of Complex Surgical Patients) Clinical Research Unit, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

^c Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Lille University Medical Centre, Lille, France

^d Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Caen University Medical Center, Caen, France

^e Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Valenciennes Medical Center, Valenciennes, France

^f Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Dijon University Medical Centre, Dijon, France

^g University of Burgundy and Franche-Comté, LNC UMR1231, Dijon, France

^h Saint Augustin Clinic, Bordeaux, France

ⁱ Department of Anaesthesia and Critical Care Medicine, Millénaire Clinic, Montpellier, France

^j Biostatistical Unit, Direction de la Recherche Clinique, University Hospital of Amiens Picardy, Amiens, France

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 21 March 2023

Keywords:

Anaerobic metabolism
Goal-directed therapy
High-risk surgery
Organ failure
Oxygen uptake

ABSTRACT

Background: There is a need to develop non-invasive markers to identify the occurrence of anaerobic metabolism in high-risk surgery. Our objective was to demonstrate that a goal-directed therapy algorithm incorporating the respiratory exchange ratio (ratio between CO₂ production and O₂ consumption) can reduce postoperative complications.

Methods: We conducted a randomized, multicenter, controlled clinical trial in four university medical centers and one non-university hospital from December 26, 2018, to September 9, 2021. 350 patients with a high risk of postoperative complications undergoing high-risk noncardiac surgery lasting 2 h or longer under general anesthesia were enrolled. The control group was treated according to current hemodynamic guidelines. The interventional group was treated according to an algorithm based on the measurement of the respiratory exchange ratio. The primary outcome was a composite of major complications or death within seven days of surgery. The secondary outcomes were the length of hospital stay, 30-day mortality, and the total intraoperative volume of fluids administered.

Results: The primary outcome occurred for 78 patients (45.6%) in the interventional group and 83 patients (48.8%) in the control group (relative risk: 0.93, 95% confidence interval [CI]: 0.75–1.17; *p* = 0.55). There were no clinically relevant differences between the two groups for secondary outcomes.

Conclusions: In high-risk surgery, a goal-directed therapy algorithm integrating the measurement of the respiratory-exchange ratio did not reduce a composite outcome of major postoperative complications or death within seven days after surgery compared to routine care.

Trial Registration: ClinicalTrials.gov, NCT03852147.

© 2023 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abbreviations: ASA-PS, American Society of Anesthesiologists physical status; CI, Cardiac Index; CO, cardiac output; CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trial; ERAS, enhanced recovery after surgery; EPCO, European Perioperative Clinical Outcome; FiO₂, inspired fraction of oxygen; FetO₂, end-tidal fraction of oxygen; FiCO₂, inspired fraction of CO₂; FetCO₂, end-tidal Fraction of CO₂; GDT, Goal-Directed hemodynamic Therapy; DO₂, oxygen delivery; PaO₂, arterial oxygen pressure; RELIEF, Restrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery; RER, Respiratory Exchange Ratio; VCO₂, CO₂ production; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; SpO₂, pulsed saturation of oxygen; SD, standard deviation; SBP, systolic blood pressure; VO₂, oxygen consumption.

* Corresponding author at: Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Amiens University Medical Centre, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens, France.

E-mail addresses: stephane.bar.sb@gmail.com, bar.stephane@chu-amiens.fr (S. Bar).

¹ Members of the OPHIQUE Trial Group are listed in the appendix.

<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2023.101221>

2352-5568/© 2023 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Annexe 1. Premier article scientifique utilisant les données des patients inclus dans l'étude OPHIQUE, page de garde [36]



Original Contribution



Determinants of postoperative complications in high-risk noncardiac surgery patients optimized with hemodynamic treatment strategies: A post-hoc analysis of a randomized multicenter clinical trial

Stéphane Bar, MD, PhD^{a,b,*}, Mouhamed Djahoum Moussa, MD^c, Richard Descamps, MD^d, Younes El Amine, MD^e, Belaid Bouhemad, MD, PhD^{f,g}, Marc-Olivier Fischer, MD, PhD^h, Emmanuel Lorne, MD, PhDⁱ, Hervé Dupont, MD, PhD^{a,b}, Momar Diouf, PhD^j, Pierre Grégoire Guinot, MD, PhD^{f,g}, for the OPHIQUE study group¹

^a Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Amiens University Medical Centre, Amiens, France

^b SSPC UPIJV 7518 (Simplifications des Soins Patients Chirurgicaux Complexes - Simplification of Care of Complex Surgical Patients) Clinical Research Unit, Jules Verne University of Picardie, Amiens, France

^c Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Lille University Medical Centre, Lille, France

^d Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Caen University Medical Center, Caen, France

^e Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Valenciennes Medical Center, Valenciennes, France

^f Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Dijon University Medical Centre, Dijon, France

^g University of Burgundy and Franche-Comté, ILC UMR1231, Dijon, France

^h Saint Augustin Clinic, Bordeaux, France

ⁱ Department of Anesthesia and Critical Care Medicine, Millénaire Clinic, Montpellier, France

^j Biostatistical Unit, Direction de la Recherche Clinique, University Hospital of Amiens Picardy, Amiens, France

HIGHLIGHTS

- The prevalence of complications was high for patients treated according to hemodynamic treatment strategy.
- Factors associated with complications in this population were age, the preoperative hemoglobin and surgical complications.
- These factors were associated with outcome in this population treated according to hemodynamic treatment strategy.
- Neither blood pressure, cardiac output, intraoperative volume, nor norepinephrine dose were associated with complications.

ARTICLE INFO

Keywords:

Postoperative outcome
Acute kidney injury
Goal directed hemodynamic therapy
Surgical complications

ABSTRACT

Study objective: This post-hoc analysis of a randomized controlled trial was undertaken to establish the determinants of postoperative complications and acute kidney injury in high-risk noncardiac surgery patients supported with hemodynamic treatment strategies.

Design: We conducted a post-hoc analysis of patients enrolled in the OPTimization Hemodynamic Individualized by the respiratory QUotiEnt (OPHIQUE) trial.

Setting: Operating rooms in four university medical centers and one non-university hospital from December 26, 2018, to September 9, 2021.

Patients: We enrolled 350 patients with a high risk of postoperative complications undergoing high-risk noncardiac surgery lasting 2 h or longer under general anesthesia.

Interventions: All patients were treated according to hemodynamic treatment strategies which included cardiac output optimization by titration of fluid challenge and targeted systolic blood pressure to remain within $\pm 10\%$ of the reference value.

* Corresponding author at: Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Amiens University Medical Centre, Rond-Point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens, France.

E-mail address: bar.stephane@chu-amiens.fr (S. Bar).

¹ Contributing authors listed in Supplementary material 1.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2023.111325>

Received 6 April 2023; Received in revised form 23 October 2023; Accepted 13 November 2023

Available online 22 November 2023

0952-8180/© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Annexe 2. Second article scientifique utilisant les données des patients inclus dans l'étude OPHIQUE, page de garde [52]

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Directeur de Thèse
(Qui atteste du respect des procédures éthiques et réglementaires)

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2023/2024

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Arthur de Becdelièvre

TITRE DE LA THESE : Optimisation hémodynamique per-opératoire guidée par l'évaluation indirecte du Quotient Respiratoire : Essai randomisé contrôlé.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : Il est nécessaire de développer des indices non invasifs permettant d'identifier l'apparition d'un métabolisme anaérobie au cours d'interventions chirurgicales. Notre objectif était de démontrer qu'un algorithme d'optimisation hémodynamique intégrant la mesure indirecte du quotient respiratoire (ratio production de CO₂ consommation d'O₂) pouvait réduire les complications postopératoires chez des patients à risque.

Méthodes : Cette étude analyse 33 patients inclus au CHU de Caen du 26/12/18 au 09/09/21 dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé multicentrique portant sur des patients à haut risque de complications postopératoires bénéficiant d'une chirurgie digestive ou urologique de plus de 2 heures sous anesthésie générale. Le groupe contrôle a été pris en charge selon les recommandations internationales. Le groupe interventionnel a été traité selon un algorithme basé sur la mesure indirecte du quotient respiratoire. Le critère de jugement principal était le nombre de complications postopératoires dans les 30 jours. Les critères de jugement secondaires étaient des variables recueillies en per et postopératoire.

Résultats : Le critère de jugement principal a été atteint chez 19 patients (58 %), 11 (65 %) dans le groupe interventionnel et 8 (50 %) dans le groupe témoin ($p = 0,393$). Il n'y a pas eu de différence concernant les critères de jugement secondaires.

Conclusion : Dans notre cohorte à haut risque de complications, l'utilisation d'un algorithme de prise en charge hémodynamique intégrant la mesure indirecte du quotient respiratoire n'a pas réduit le nombre de complications postopératoires dans les 30 jours par rapport à une prise en charge habituelle.

MOTS CLES: Optimisation, hémodynamique, indice, non invasive, quotient respiratoire

THESIS TITLE: Intraoperative hemodynamic optimization guided by indirect measurement of the respiratory exchange ratio: A randomized controlled trial.

SUMMARY OF THESIS:

Background: There is a need to develop non-invasive markers to identify the occurrence of anaerobic metabolism in high-risk surgery. Our objective was to demonstrate that hemodynamic optimization based on an algorithm incorporating the indirect measurement of the respiratory exchange ratio (ratio between CO₂ production and O₂ consumption) can reduce postoperative complications, in high-risk patients.

Methods: This study analyze patients included in Caen university medical hospital from December 26, 2018, to September 9, 2021, as a part of a randomized, multicenter, controlled clinical trial. 33 patients with a high risk of postoperative complications undergoing digestive or urologic surgery lasting more than 2 hours under general anesthesia were enrolled. The control group was treated according to current hemodynamic guidelines. The interventional group was treated according to an algorithm based on the indirect measurement of the respiratory exchange ratio. The primary outcome was the number of complications within thirty days of surgery. The secondary outcomes were variables collected intraoperatively and data collected postoperatively.

Results: The primary outcome occurred for 19 patients (58%), 11 patients (65%) in the interventional group and 8 patients (50%) in the control group ($p = 0.393$). There were no clinically relevant differences between the two groups for secondary outcomes.

Conclusions: In our population of patients undergoing high-risk surgery, a goal-directed therapy algorithm integrating the indirect measurement of the respiratory-exchange ratio did not reduce postoperative complications within thirty days after surgery compared to usual care.

KEY WORDS : Optimization, hemodynamic, marker, non invasive, respiratory exchange ratio