

Université de Bordeaux

UFR Sciences Médicales

Année 2019

Thèse n°

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'Etat de DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie Réanimation

Soutenue publiquement par

Gauthier GRESS

Né le 30/12/1991 à MONTAUBAN

Réduction de l'impact écologique imputable aux gaz d'anesthésie au CHU de
Bordeaux

Le 06 mars 2019

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jean-Claude PAUCHARD

Jury

Madame le Professeur Karine NOUETTE-GAULAIN	Présidente
Madame le Professeur Hélène BELOEIL	Rapporteur
Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Juge
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS	Juge
Madame le Docteur Caroline HADJADJ	Juge
Monsieur le Docteur Jean-Claude PAUCHARD	Juge

REMERCIEMENTS

RESUME

Introduction : L'entretien de l'anesthésie générale (AG) est réalisée le plus souvent sur un mode inhalatoire (1). Ce choix, basé sur des avantages cliniques, ne prend pas du tout en compte l'impact écologique (2–5). Pourtant les professionnels de santé exerçant dans le domaine de l'anesthésie sont en première ligne pour diminuer la pollution des blocs opératoires notamment en réduisant, dès aujourd'hui, l'impact écologique des gaz d'anesthésie, halogénés et protoxyde d'azote (N₂O), classés comme gaz à effet de serre (GES) (6–11) par l'utilisation raisonnée des débits de gaz frais (DGF) et par le choix judicieux de ces agents inhalés (9,10). Nous avons conduit une évaluation des pratiques professionnelles incluant la diffusion d'un protocole de bonne pratique d'utilisation des gaz d'anesthésie. L'objectif principal du travail est de réduire le coût écologique de l'anesthésie inhalée au CHU de Bordeaux.

Matériels & Méthodes : Nous avons conduit une étude avant-après entre la période février-avril 2017 (phase I) et février-avril 2018 (phase II), de façon monocentrique, prospective et observationnelle. Les données, recueillies en aveugle, concernaient les modalités de ventilation mécanique et les consommations d'halogénés de l'ensemble des blocs opératoire du CHU de Bordeaux. Entre l'évaluation avant-après, avait lieu une phase d'amélioration et de retour sur expérience s'adressant à tout le personnel médical et paramédical exerçant dans le domaine de l'anesthésie au moyen de fiches mémos, mails d'informations et réunions scientifiques ainsi que la diffusion d'un protocole d'utilisation raisonnée des agents halogénés. Le critère de jugement principal était le DGF moyen utilisé pour l'entretien de l'anesthésie. Une analyse de régression logistique était prévue pour rechercher les facteurs associés à un réglage du DGF pour l'entretien > 2L/min.

Résultats : 770 procédures d'anesthésie ont été étudiées (350 de février à avril 2017, 420 de février à avril 2018). Le DGF moyen réglé pour l'entretien de l'anesthésie générale est passé de 1.7 ± 1.6 L/min à 1.1 ± 0.8 L/min entre les phases I et II soit une réduction de 35% ($p < 0,001$). Entre la phase I et la phase II, il n'y avait pas de différence significative dans l'utilisation du mode AINOC pour l'entretien de l'anesthésie (48% des cas (66/136 interventions) vs 57% des cas (122/212 interventions), $p = 0,09$). Comparée à la phase 1, la consommation en agents d'anesthésie était réduite de 23% pour le sevoflurane et de 36% pour le desflurane lors de la phase II ce qui représentait une réduction d'émission en gaz à effet de serre équivalente à 51 542 kgEqCO₂. En analyse multivariée, seul l'entretien de l'anesthésie sur un mode total intraveineux était associé à un réglage du DGF moyen supérieur à 2L/min.

Conclusion : L'élaboration d'un protocole d'utilisation raisonnée des agents halogénés permet de réduire le coût carbone de l'anesthésie. La prise en compte de l'impact écologique de l'anesthésie est aujourd'hui obligatoire (12) et justifie la poursuite de la formation des professionnels.

ABSTRACT

Background : Volatile agents are worldwide daily used anesthetic agents. However, they are responsible for notorious greenhouse gas effect. No management program for reduction of volatile agents consumption and emission exists. The purpose of this study was to determine the effect of the implementation of a management program based on a multimodal strategy to reduce volatile agents induced environmental impact.

Methods : We performed an audit of clinical practice before and after implementation of the management program. The implementation of the management program was based on a three-stage strategy. We firstly prospectively evaluated professional practice regarding halogenated agents managements (phase I), then we implemented the protocol and finally we assessed professional practice again (after implementation) and compared the results with those of the first part (phase II). 350 procedures were included in Phase I and 420 in Phase II. We hypothesized that the management program implementation would lead to a reduction of greenhouse gas emission. The primary outcome was the reduction of mean fresh gas flow (FGF) used for maintenance of general anesthesia.

Results : The implementation of the management program led to a 35% decrease in mean FGF between the two phases (1.7 ± 1.6 L/min vs 1.1 ± 0.8 L/min for Phase I and Phase II respectively, $p < 0.001$) which represented a 51 542 kg EqCO₂ reduction in green-house gas emission.

Conclusion : The implementation of a management program for a well-reasoned use of volatile agents led to a significant reduction of greenhouse gas emission. This type of action should be undertaken to minimise the adverse effect of anesthesia on the environment.

TABLE DES MATIERES

RESUME	3
ABSTRACT	4
INTRODUCTION	7
Coût carbone des gaz d'anesthésie	7
Rappels pharmacocinétique (métabolisme).....	7
« Pharmaco-écologie » des agents anesthésiques inhalés.....	8
<i>Pouvoir de réchauffement global (PRG)</i>	8
<i>Concentrations atmosphériques</i>	10
<i>Intérêt actuel autour de l'effet de serre et ozonique des activités humaines</i>	12
Vers une ventilation à faible débit de gaz frais ?.....	12
Vers une réduction de l'impact écologique imputable à l'anesthésie inhalatoire ? .	14
Vers un bloc opératoire sans protoxyde d'azote (N ₂ O) ?.....	14
OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	15
ARTICLE ORIGINAL.....	16
ABSTRACT.....	18
KEY POINTS SUMMARY	19
INTRODUCTION	20
METHODS.....	21
Study population	21
The audit in three steps	21
Professional practice assesment.....	22
Management program implementation (Appendix 2).....	22
Halogenated agents consumption and ecological cost.....	23
Computer designed survey	23
End points.....	24
Statistical analyses.....	24
RESULTS	25
Population.....	25
Primary outcome	25
Secondary outcomes	25
DISCUSSION	28
DISCUSSION.....	46
BIBLIOGRAPHIE	49

ABREVIATIONS

EPP : Evaluation des pratiques professionnelles

CAMEPPS : Cellule d'aide méthodologique à l'évaluation des pratiques professionnelles et à la pertinence des soins

MAR : Médecin anesthésiste-réanimation

DESAR : interne d'anesthésie-réanimation

IADE : infirmier(e) anesthésiste diplômé d'Etat

DGF : Débit de gaz frais, exprimé en L/min

AINOC : anesthésie inhalée à objectif de concentration

PRG₁₀₀ : Potentiel de réchauffement global à 100 ans

FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène, exprimée en %

EqCO₂ : équivalent CO₂, unité de référence en matière d'effet de serre

CFC : chlorofluorocarbonés

COP : conférence des parties

GIEC : Groupe d'intérêt sur l'environnement et le climat

BIS : indice bispectral

GES : gaz à effet de serre

SNC : système nerveux central

CRF : capacité rédisuelle fonctionnelle

IRA : insuffisance rénale aigue

VO₂ : consommation en oxygène

RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises

INTRODUCTION

En France, selon un audit conduit par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) en 2013, 70% des anesthésies générales sont entretenues sur un mode inhalatoire (3) notamment en raison de la facilité d'utilisation des anesthésiques volatils (sevoflurane, desflurane et protoxyde d'azote (N₂O)). Cette facilité d'utilisation est basée sur les propriétés pharmacologiques de ces gaz d'anesthésie qui en font des produits maniables avec notamment peu de répercussions hémodynamiques et respiratoires. Bien que largement répandue, cette utilisation ne prend pas en compte l'impact écologique imputable à ces gaz à effet de serre.

Coût carbone des gaz d'anesthésie

Le coût carbone des gaz d'anesthésie provient d'une part de leurs propriétés physico-chimiques (longueur d'onde d'absorption des rayonnement infra-rouges, durée de vie atmosphérique, etc) qui en font des gaz à effet de serre (et de déplétion ozonique pour le N₂O) et d'autre part de leurs émissions atmosphériques, lesquelles sont directement corrélées à leur mode d'administration via les respirateurs d'anesthésie.

Rappels pharmacocinétique (métabolisme)

Les anesthésiques par inhalation sont des liquides volatils avec un point d'ébullition voisin de la température ambiante. Le groupe des anesthésiques volatils comprend différents hydrocarbures halogénés, obtenus par une évolution chimique (halogénéation par un atome lourd) de substances proches de l'éther : l'enflurane, l'isoflurane, le sevoflurane, le desflurane et l'halotane. Nous traiterons ici des deux anesthésiques volatils utilisés dans notre étude, le sevoflurane et le desflurane.

Les anesthésiques inhalés sont absorbés par voie respiratoire, diffusent dans le sang et arrivent sous forme dissoute à leurs sites d'action au niveau du SNC. Ils sont quasi-totalement éliminés par voie pulmonaire.

L'absorption des anesthésiques inhalés est fonction de la fraction inspirée, de la CRF et de la ventilation alvéolaire. Ces éléments aboutissent au cours de l'induction anesthésique à l'obtention d'une concentration alvéolaire en AH. Cette concentration alvéolaire établie génère secondairement un gradient de pression alvéolo-capillaire en AH responsable d'une élévation de la concentration sanguine en AH (nulle initialement). L'AH est secondairement distribué au site effet (SNC) selon un modèle tricompartimental.

Le métabolisme des agents halogénés est négligeable. Pour les médicaments utilisés en pratique courante en France (sevoflurane et desflurane), il est respectivement de 2 à 5% et de 0,1%.

Ainsi lors de l'interruption de l'administration de l'agent inhalé, celui-ci est éliminé par voie respiratoire, et in fine émis dans l'atmosphère, sous forme principalement inchangée.

« Pharmacologie » des agents anesthésiques inhalés

Les caractéristiques physico-chimiques des agents halogénés et notamment la présence d'un atome halogéné dans leur structure chimique en font des gaz à effet de serre. Le protoxyde d'azote est également classé parmi les gaz à effet de serre (6).

Pouvoir de réchauffement global (PRG)

Du fait de leur propriétés spectroscopiques, les gaz halogénés utilisés dans le domaine de l'anesthésie, au même titre que les composés chlorofluorocarbonés (CFC), sont responsables d'un effet de serre, se caractérisant par une capacité d'absorption et de réémission des infra-rouges dans le rayonnement terrestre

(13,14). Cet effet de serre se décrit par le spectre d'absorption des infra-rouges (2,15), variable d'une molécule à l'autre.

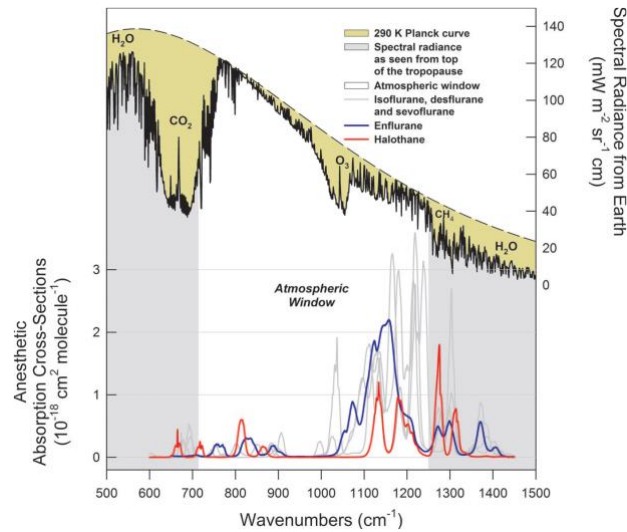


Figure 1. Spectre d'absorption infrarouge atmosphérique des agents halogénés, d'après Sulbaek et al (2)

Les experts internationaux dans le domaine s'accordent à quantifier le « poids carbone » de chaque gaz à effet de serre par le potentiel de réchauffement global à 100 ans (PRG₁₀₀), exprimé en équivalent-CO₂ (EqCO₂), comparé au dioxyde de carbone (CO₂), gaz à effet de serre de référence ayant un PRG égal à 1. Le PRG₁₀₀ dépend des propriétés physicochimiques de la molécule ainsi que de sa durée de vie atmosphérique (16,17). Les valeurs des PRG₁₀₀ des gaz d'anesthésie sont représentées dans le tableau ci-après (2) :

Compound	Atmospheric lifetime (y)	Radiative efficiency (W m ⁻² ppb ⁻¹)	GWP			Ozone depletion potential
			20-y time horizon	100-y time horizon	500-y time horizon	
Nitrous oxide, N ₂ O	114 ^B	0.00303 ^B	289 ^B	298 ^B	153 ^B	0.017 ¹⁷
Halothane, CF ₃ CHClBr	1.0 ^B	0.165 ^a	190 ^a	50 ^{a,d}	20 ^a	0.4 ^{a,c}
Enflurane, CHFClCF ₂ OCF ₂ H	4.3 ^B	0.447 ^a	2370 ^a	680 ^{a,d}	210 ^a	0.01 ^{a,c}
Isoflurane, CF ₃ CHClOCHF ₂	3.2 ¹³	0.453 ¹³	1800 ¹³	510 ¹³	160 ¹³	0.01 ^{a,c}
Desflurane, CF ₃ CHFOCHF ₂	14 ³	0.469 ¹³	6810 ³	2540 ³	130 ³	0 ^{a,c}
Sevoflurane, (CF ₃) ₂ CHOCH ₂ F	1.1 ³	0.351 ¹³	440 ³	130 ³	40 ³	0 ^{a,c}

Tableau 1. Potentiel de réchauffement global des agents d'anesthésie inhalée, d'après Sulbaek et al (2)

Concernant les principaux gaz d'anesthésie utilisés dans les pays développés, le PRG₁₀₀ du desflurane (C₃H₂F₆O) à 2540 est le plus important, près de 20 fois

supérieur à celui du sevoflurane ($C_4H_3F_7O$) à 130, faisant du desflurane le gaz d'anesthésie le plus polluant.

Concentrations atmosphériques

Les composés halogénés, bien que présents dans l'atmosphère à des concentrations bien inférieures à celle du CO_2 , sont responsables d'environ 10 à 15% de la contrainte radiative anthropique mondiale (2). La part des agents halogénés à usage médical dans cette concentration est marginale. Cependant, ainsi que le montrent Vollmer et al. dans des travaux réalisés en 2015 (18), les concentrations d'agents halogénés à usage médical (sevoflurane, desflurane et enflurane) sont croissantes. Grâce à des mesures réalisées par spectrophotométrie de masse en plusieurs points du globe (Pacifique Nord, station coréenne en Antarctique, Suisse), les auteurs ont pu objectiver les variations de concentration atmosphérique de ces gaz entre 2000 et 2015. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

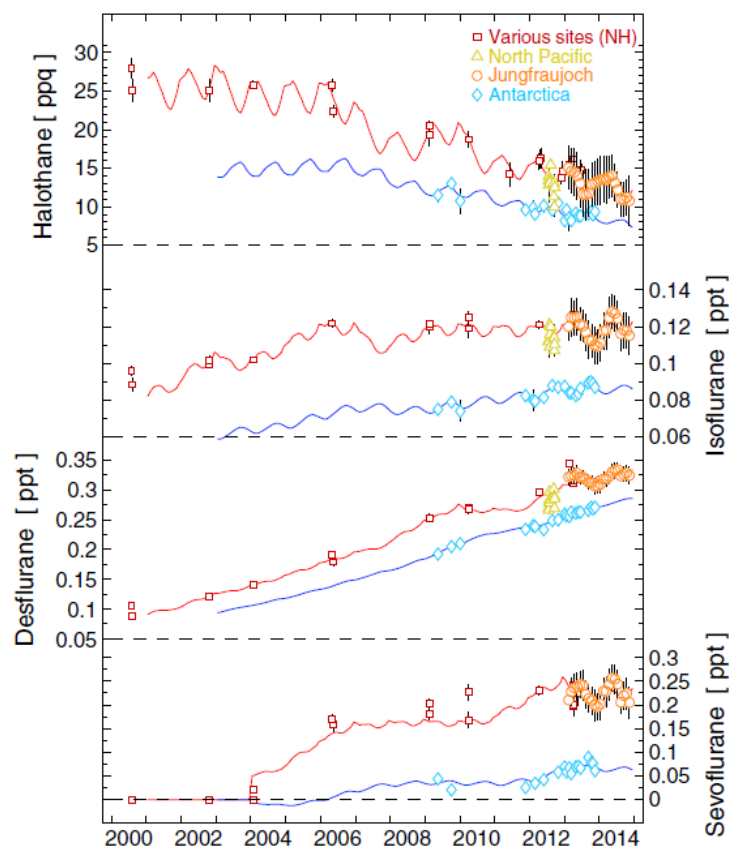


Figure 2. Evolution des concentrations (ppt) atmosphériques en agents halogénés entre 2000 et 2014, d'après Vollmer et al (18)

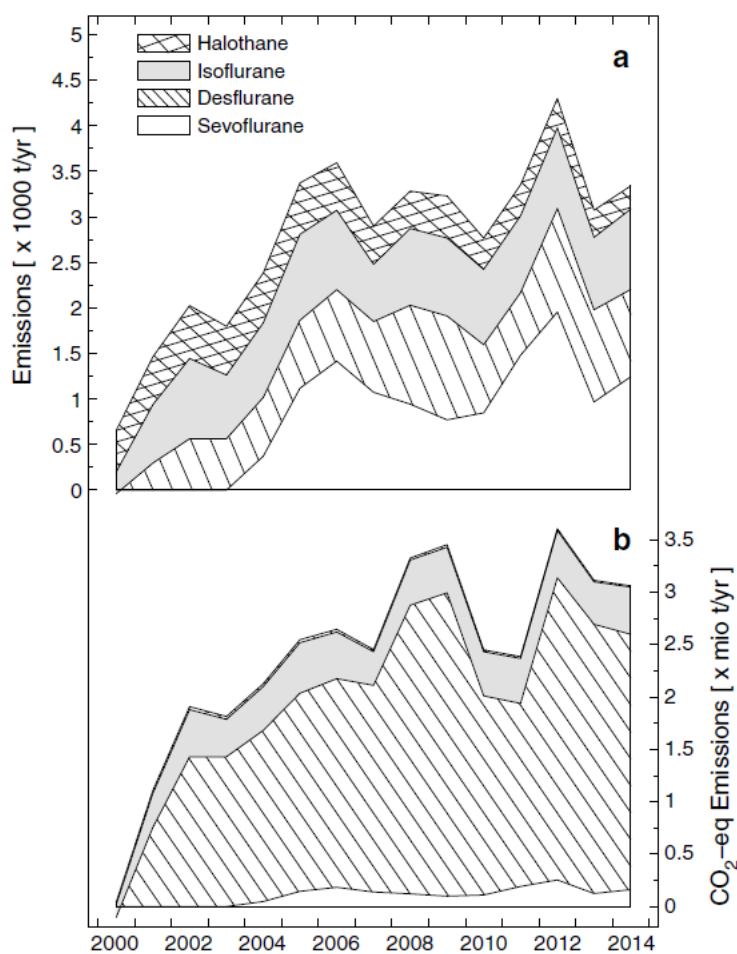


Figure 3. Evolution des émissions atmosphériques d'agents halogénés entre 2000 et 2014, d'après Vollmer et al (18)

Il existe une augmentation dans le temps des concentrations atmosphériques en gaz d'anesthésie, homogènes selon le site de mesure, dues d'une part à l'augmentation du nombre d'actes réalisés sous anesthésie et d'autre part à l'effet rémanent dans l'atmosphère, proportionnel à la durée de vie atmosphérique. Il est intéressant de noter les variations temporelles de certaines molécules liées à leur début ou fin de commercialisation mais plus encore de mettre en lumière qu'actuellement, plus de 90% de la pollution atmosphérique par les gaz d'anesthésie provient du desflurane (Figure 3).

Intérêt actuel autour de l'effet de serre et ozonique des activités humaines

Depuis 1995 et la première conférence des parties (COP) de Rio de Janeiro, les préoccupations mondiales autour de l'effet de serre et de la préservation de la couche d'ozone sont quotidiennes. Les travaux du Groupe d'intérêt sur l'environnement et le climat (GIEC) démontrent en effet avec certitude l'imputabilité de l'émission humaine de gaz à effet de serre dans la genèse et l'ampleur du dérèglement climatique et du réchauffement planétaire. Les accords de Montréal (7) en 1986 puis ceux de Kyoto (6) en 1997 encadrent les émissions de CFC, composés hautement polluants et dont la responsabilité sur l'effet de serre est désormais établie. Malgré la promulgation des accords de Montréal et de Kyoto, et ainsi que le démontre une publication récente dans Nature (19) qui retrouve une recrudescence des concentrations atmosphériques en CFC-11, les préoccupations environnementales autour des composés chlorofluorocarbonés persistent. Les agents halogénés à usage médical, bien qu'appartenant à la famille des CFC, du fait du service médical rendu, ne sont pas soumis à cette réglementation. Ils sont considérés comme responsables de 0,01% de la contrainte radiative anthropique (3). Ils sont par ailleurs responsables de près de 50% de la pollution induite par le fonctionnement des blocs opératoires (8,11), lesquels blocs opératoires sont considérés comme étant responsables de 20 à 30% de la pollution totale générée par les hôpitaux (20).

Aujourd'hui en France, les établissements de santé sont soumis à la Responsabilité Sociétale des Entreprises (RSE), au même titre que les autres acteurs des secteurs publics et privés. Ils ont donc légalement le devoir de mettre en œuvre un ensemble de mesures, exposées dans le rapport Bruntland (21), pour respecter les principes du développement durable et diminuer leur impact écologique.

Vers une ventilation à faible débit de gaz frais ?

Pour réduire les consommations en agents halogénés, des concepts de ventilation mécanique à faible débit de gaz frais puis en boucle fermée se sont

progressivement imposés au cours des années 2010 (22). La ventilation mécanique en boucle « très » fermée dite mode AINOC (Anesthésie INhalé à Objectif de Concentration) repose sur trois piliers : rapidité, ergonomie et économie (9,10,23,24). Le mode AINOC présente en outre également un avantage écologique puisqu'il permet de réduire les consommations en agents halogénés (9,10,23,24). Tay et al. ont mesuré une baisse de 44% du coût carbone des gaz d'anesthésie lors du remplacement du parc de respirateurs par des machines proposant le mode AINOC (diminution aussi de 27% du coût économique de consommation en gaz).

Ces avancées ont été rendues possibles par plusieurs considérations et résultats :

- L'absence quasi-totale de métabolisme des agents halogénés et leur élimination sous forme inchangée justifiant leur « recyclage » expiratoire et leur réutilisation en boucle fermée.
- En outre, il n'existe pas de preuve scientifique d'augmentation de l'incidence d'évènements indésirables associés à la ventilation à faible DGF et notamment pas de preuve en faveur d'une accumulation du composé A produit par la réaction du sevoflurane avec la chaux sodée. Ces données retrouvées chez le rat (25) ne l'ont pas été chez l'homme et l'incidence d'IRA est inchangée après ventilation péri-opératoire à faible DGF (26–28).
- De plus, des travaux déjà anciens (29) montrent que la VO_2 sous AG est abaissée. On estime ainsi que la VO_2 sous AG est de 5mL/kg/min (20). Ainsi, pour un patient de 70kg, la VO_2 /min théorique idéal serait de 350mL/min. Des travaux récents soulignent cette notion et mettent en avant les effets potentiellement néfastes de l'hyperoxie per-opératoire (30) tant dans le domaine de la chirurgie cardiaque (31,32) que dans celui de la chirurgie non cardiaque (33) avec notamment une tendance en faveur d'une augmentation des taux d'infection du site opératoire. Des travaux en cours cherchent par ailleurs à mettre en évidence un lien entre hyperoxie per-opératoire et désordres cognitifs post-opératoires (34).
- Enfin l'évolution des respirateurs d'anesthésie et notamment l'existence de système permettant de prévenir l'obtention de mélanges hypoxiques tels que la technologie O₂ Guard (Maquet®) déclenchée à une F_{eO_2} à 20,5% et les systèmes de « flush de sécurité d'O₂ » automatiques pour tous les respirateurs

lorsque la F_eO_2 devient inférieure à 17,5% autorisent une ventilation péroopératoire à faible DGF.

Vers une réduction de l'impact écologique imputable à l'anesthésie inhalatoire ?

Deux leviers évidents permettent de diminuer le coût écologique de l'anesthésie inhalée : le choix judicieux de l'agent inhalé prenant en considération l'impact écologique de ce dernier et la diminution des consommations via une réduction du DGF et/ou l'utilisation du mode AINOC.

Un troisième levier pourrait être celui du recyclage (en cours de développement) de ces agents très peu métabolisés. L'objectif serait de capter les AH à la sortie des respirateurs afin de les retraiter pour une nouvelle utilisation. Des dispositifs (DELTASORB®) existent et sont déjà commercialisés au Canada mais pas encore en France.

Vers un bloc opératoire sans protoxyde d'azote (N₂O) ?

Le protoxyde d'azote est un gaz anesthésique adjuvant développé au XIX^e siècle. Ses propriétés anesthésiques sont représentées par un effet second gaz (35) (l'adjonction de N₂O à un agent halogéné permet une diminution du délai d'induction ainsi qu'une diminution des posologies nécessaires en AH pour l'obtention d'une narcose compatible avec l'entretien de l'AG), un effet anti-NMDA et un effet antalgique intrinsèque.

Il présente cependant de nombreux effets indésirables cliniques (NVPO, toxicité hématologique, toxicité neurologique) retrouvés notamment dans les études ENIGMA et ENIGMA II (35,36). Il présente également des effets environnementaux néfastes puisqu'il s'agit à la fois d'un gaz à effet de serre mais également d'un gaz destructeur de la couche d'ozone (6).

Les indications à son utilisation au bloc opératoire sont aujourd'hui de plus en plus limitées et sa place dans les plateaux techniques modernes est soit abandonnée soit fortement remise en question (37,38).

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Réalisation d'un état des lieux de la gestion péri-opératoire des DGF

Réalisation d'un état des lieux de l'administration des agents halogénés au bloc opératoire

Sensibilisation des professionnels de santé évoluant dans le monde de l'anesthésie à l'utilisation raisonnée des agents halogénés et au réglage des DGF

Elaboration d'un protocole d'utilisation raisonnée des agents halogénés et de gestion appropriée des DGF

Mesure de l'impact écologique et économique de l'implémentation du protocole au sein des blocs opératoires

Rédaction d'une thèse d'exercice de médecine

Communication scientifique lors de congrès nationaux et internationaux

Publication scientifique

ARTICLE ORIGINAL

How to reduce greenhouse gas release in daily clinical practice : an exemple from Bordeaux's University Hospital.

GRESS, Gauthier, * ; PAUCHARD, Jean-Claude, MD* ; NOEL, Eva, MD* ; GRIFFIER, Romain, * ; NOUETTE-GAULAIN, Karine, MD, PhD*,[†]

*CHU de Bordeaux, Service d'anesthésie Réanimation Pellegrin, Bordeaux, France

[†]Université de Bordeaux, Maladies Rares : Génétique et Métabolique, Bordeaux, France

Corresponding author : GRESS, Gauthier ; Anesthesiology and Critical Care Department, Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, Place Amélie Raba Léon, 33 076 BORDEAUX CEDEX, France ; gauthier.gress@chu-bordeaux.fr, phone number : +33556795679

Financial disclosures : None

Conflicts of interest : None

World count :

Abstract : 202 words

Introduction : 342 words

Discussion : 856 words

Body of text : 1832 words

Authors contribution : GG supervised the conduct of the trail, helped to conceive the study, to record the data and to draft the manuscript. JCP helped to conceive the study, supervised the conduct of the trail and to draft the manuscript. EN helped to

record the data. RG helped to analyse the data and to provide statistical advice. KNG helped to provide statistical advice, supervised the conduct of the trial and to draft the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

ABSTRACT

Background : Volatile agents are worldwide daily used anesthetic agents. However, they are responsible for notorious greenhouse gas effect. No management program for reduction of volatile agents consumption and emission exists. The purpose of this study was to determine the effect of the implementation of a management program based on a multimodal strategy to reduce volatile agents induced environmental impact.

Methods : We performed an audit of clinical practice before and after implementation of the management program. The management program was based on a three-stage protocol including: 1) phase I: institutional practice phase based on prospective observational study; 2) protocol implementation; 3) phase II: prospective observational study associated with feedback, scientific session and evaluation to guideline adherence. 350 procedures were included in Phase I and 420 in Phase II. We hypothesized that the management program implementation would lead to a reduction of greenhouse gas emission. The primary outcome was the reduction of mean fresh gas flow (FGF) used for maintenance of general anesthesia.

Results : The implementation of the management program led to a 35% in mean FGF between the two phases (1.7 ± 1.6 L/min vs 1.1 ± 0.8 L/min for Phase I and Phase II respectively, $p < 0.001$). We found a 36% decrease in desflurane consumption and 23% reduction in sevoflurane consumption which represented a 51 542 kg EqCO₂ reduction in green-house gas emission.

Conclusions : The implementation of a management program for a well-reasoned use of volatile agents led to a significant reduction of greenhouse gas emission. This type of action should be undertaken to minimise the adverse effect of anesthesia on the environment.

KEY POINTS SUMMARY

- Question : To determine whether the implementation of a management program for a well-reasoned use of volatile agents could decrease their consumption.
- Findings : We found a 35% decrease in mean FGF after implementing the management program (1.7 ± 1.6 L/min vs 1.1 ± 0.8 L/min for Phase I and Phase II respectively, $p < 0.001$). We found a 36% decrease in desflurane consumption and 23% reduction in sevoflurane consumption which represented a 51 542 kg EqCO₂ reduction in green-house gas emission.
- Meanings : We can reduce anesthesia induced environmental impact.

INTRODUCTION

Maintenance of general anesthesia is most of the time performed with halogenated agents (1). These gas are greenhouse gas, responsible of a notorious ecological impact (2–5,18,39). They are the main responsible agents of healthcare system induced pollution (8,11). In the USA, healthcare system greenhouse gas production is responsible of 8% of the total ecological footprint. Operating room generate 20-30% of total hospital waste (20).

Not only international traities try to rule greenhouse gas emissions (6,7). To reduce greenhouse gas emissions was enshrined in the french law in 2009 (Grenelle I & Grenelle II) (12). The act states that hospitals have to reduce their greenhouse gas emissions by 2020.

Many studies have already given solutions to decrease anesthesia induced pollution : reduce fresh gas flow (9), use target controlled inhalation mode (10) and make the right halogenated agent choice, since they do not all have the same ecological impact (2,4,8,15). 100-year global warming potential (GWP_{100}) is a mesure of how much a given mass of greenhouse gas contributes to global warming over a specified time period. GWP_{100} of CO_2 is considered to be 1. Datas published in Anesthesia & Analgesia by Sulbaek (2) and Sherman (5) have shown that sevoflurane and desflurane GWP_{100} are very different. GWP_{100} of sevoflurane is 130 whereas GWP_{100} of desflurane is 2540. This gap between the two GWP_{100} of the most frequently used halogenated agents helps us to understand why hospitals using desflurane are by far more polluting than those favouring sevoflurane for anesthesia induction and maintenance.(8) The American Society of Anesthesiology and the French Society of Anesthesiology and intensive care have recently published documents to improve environnemental sustainability for anesthesia practice (20,40).

We therefore designed a management program based on a multimodal strategy to reduce our environnemental impact. We performed an audit of clinical practice before and after implementation of the management program. We hypothesized that the management program implementation would lead to a decrease in greenhouse gas emission at Bordeaux's teaching hospital. The primary endpoint was the reduction of mean FGF used for maintenance of general anesthesia.

METHODS

The study was performed between February 1, 2017 and April 1, 2018 in a teaching hospital in Bordeaux, France. The hospital Ethics Committee of CHU of Bordeaux, France (Comité de Protection des Personnes) classified this project as an audit and waived the need for informed consent because randomisation was not used and the algorithm was part of routine practice. The study was approved by the local committee for audit of clinical practice (Cellule d'Aide Methodologique à l'Evaluation des Pratiques Professionnelles et à la Pertinence des soins, CAMEPPS) and registered as audit of clinical practice n° 455.

Study population

Consecutive patients scheduled for elective and emergency surgery (gynecology and obstetrics, neurosurgery, urology, vascular surgery, orthopedic surgery, pediatric surgery, plastic, ophtalmologic, maxillofacial, burn, ear, nose or throat surgery, emergency surgery, abdominal surgery and thoracic surgery) under general anesthesia requiring mechanical ventilation were prospectively included in this study. Patients could benefit from mechanical ventilation either by endotracheal intubation or laryngeal mask. Patients were non included if they were scheduled for procedure under local or loco-regional anesthesia. Patients scheduled for cardiac surgery were not included.

The audit in three steps

The management program was based on a three-stage protocol (**Figure 1**). All the anesthesia healthcare workers from Bordeaux's teaching hospital were involved in this audit (physicians, trainees, nurses).

Phase I (february to april 2017) corresponded to a simple prospective, observational study of professional practice management of volatile agents and mechanical ventilation during general anesthesia. We also performed a computer designed

survey assessing healthcare workers knowledges about volatile agents ecological impact and ways of management. The management program was implemented before Phase II of the study and we presented the baseline data to the whole anesthesiology department of Bordeaux's teaching hospital 6 months after the end of Phase I (november 2017-january 2018). Datas were also presented in learning sessions and congress presentation.

Phase II corresponded to the same prospective, observationnel assessment of professionnall practice management of halogenated agents and mechanical ventilation. Anesthesiologists were free to manage anesthesia as they wanted to and no recommandations were given.

Anesthesia was performed with nine different devices : Felix[®] and Felix Ainoc[®] (Air Liquide), Zeus[®], Primus[®], Cato[®], Perseus[®] and Julian[®] (Dräger), Flow-I[®] (Maquet) and Aisys[®] (General Electric). Datas were collected on dedicated record forms (**Appendix 1**).

Professional practice assesment

The same datas were recorded during Phase I and Phase II. Datas recorded were : patients characteristics, type of surgery, medical histories, type of anesthesia station. Datas about induction were recorded : type of induction (intravenous or inhalatory), type of gas (air, oxygen ou nitrous oxide), delivered and inspired fractions of gas, use of halogenated agent, FGF and use of target controlled mode. The same datas were recorded for maintenance of general anesthesia.

Management program implementation (Appendix 2)

The management program was implemented before Phase II of the study and we presented the baseline data to the whole anesthesiology department of Bordeaux's teaching hospital 6 months after the end of Phase I (november 2017 to january 2018). We designed a global strategy that involved : 1) well-reasonned choice of halogenated agent, 2) using target controlled mode if available, 3) reducing

FGF if target controlled mode was not available. A protocol was designed and given to all the participants. The protocol was also available online.

Following the implementation of the management program we conducted Phase II, a prospective, observational study evaluating volatile agents and mechanical ventilation management during general anesthesia.

Halogenated agents consumption and ecological cost

Halogenated agents consumption was recorded by the hospital's drug delivery department. Sevoflurane[®] (Abbvie, USA) and Desflurane[®] (Baxter, USA) consumption were recorded. Ecological footprint was calculated and expressed as « carbon dioxide equivalent » (eqkgCO₂) (2,3,8,15,17). Calculation of « carbon dioxide equivalent » was performed thanks to each halogenated agent global warming potential (GWP₁₀₀), tropospheric lifetime and consumption. The calculation formula was performed as shown :

$$\text{EqkgCO}_2 = \text{volatile agent consumption (L)} \times \text{volumetric weight (kg/L)} \times \text{GWP}_{100}$$

Computer designed survey

Anesthesiologists, trainees and nurses were sended a computer designed survey by e-mail between February 1,2017 and April 1, 2017. If no response was obtained, e-mails were sended again twice.

Survey was designed thanks to Survey Monkey[®] software. Participants were first asked about demographic datas (age, sex, occupation). They were then asked about their ways of management of inhaled anesthesia (halogenated agent choice and justification, use of nitroux oxide or not, setting of fresh gas flow if performed manually, use of target controlled inhalation mode or not and justification of those choices). Finally they were asked about their knowledges on anesthesia gases (global warming potential, greenhouse gas effect, ecological impact and economical cost).

End points

Primary end point

Primary end point was mean FGF (L/min) used for maintenance of general anesthesia. When maintenance was performed by using target controlled inhalation mode, FGF was 0.5L/min.

Secondary end point

Secondary end points were: mean manually settled FGF used for maintenance, proportion of target controlled inhalation mode use for induction and maintenance of general anesthesia, proportion of sevoflurane, desflurane and nitrous oxide use for induction and maintenance of general anesthesia, mean inhaled fraction of oxygen during maintenance of general anesthesia, volatile agents consumption, anesthesia cost during the study period and ecological impact of anesthesia, answers to the computer designed survey and knowledges about volatile agents ecological impact.

Statistical analyses

We used R software i386 3.5.0 to compare the Phase II results with the Phase I (control) results. Quantitative variables were expressed as means (SD) or medians (interquartile ranges, 25-75%) as appropriate. We examined whether quantitative variables followed a normal distribution (Shapiro-Wilk test) and performed the Student's t-test or the Mann-Whitney test as appropriate. Qualitative data were expressed as numbers (percentage) and analysed using a chi-squared test or Fisher's exact test, as appropriate. We used logistic regression to identify factors associated with a mean FGF greater than 2L/min. No calculation of sample size was performed since no similar study already exists. We considered that a sample size of 350 patients per Phase would provide 90% power to show a clinically relevant

decrease in mean FGF using a Student t-test at an alpha level of 0.05 and beta level of 0.80.

RESULTS

Population

The study included 350 consecutive patients over a three-months period during Phase I and 420 patients in the Phase II group over a three-months period. The characteristics of patients and procedures are shown in **Table 1**. Study forms were filled by the same healthcare workers during the two study periods.

Primary outcome

Mean FGF (manually settled and TCI mode included) for maintenance of general anesthesia was significantly lower during Phase II than during Phase I (1.1 ± 0.8 L/min vs 1.7 ± 1.6 L/min respectively, $p < 0.001$). There was a 35% decrease in mean FGF during the two phases. Results are shown in **Figure 2**.

Secondary outcomes

Target controlled inhalation mode was more frequently available during Phase II than during Phase I (212/407 (52%) vs 136/343 (40%) respectively, $p = 0.0006$).

When target controlled inhalation mode was available, it was more frequently used for induction during Phase II than during Phase I (24% of procedures (51/212) vs 9% of procedures (12/136) respectively, $p = 0.0003$). There was no difference between Phase I and Phase II in target controlled inhalation mode use for maintenance of general anesthesia (48% of procedures (66/136) vs 57% of procedures (122/212) respectively, $p = 0.09$). Results are shown in **Figure 3**.

Manually settled mean FGF for maintenance of general anesthesia was significantly lower during Phase II than during Phase I (1.4 ± 0.8 L/min vs 2.3 ± 1.7 L/min

respectively, $p < 0.001$). There was a 40% decrease in mean manually settled FGF during the two phases.

During maintenance of general anesthesia, mean inspired oxygen fraction was significantly lower during phase II than during phase I ($40 \pm 10.7\%$ vs $48 \pm 10.5\%$ respectively, $p < 0.001$) leading to a 17% reduction of mean inspired oxygen fraction.

There was no difference between mean inspired oxygen fraction during induction of general anesthesia between Phase I and Phase II ($97.5 \pm 10.5\%$ vs $98.5 \pm 7.8\%$ respectively, $p 0.138$).

Nitrous oxide was not used during Phase I. During Phase II, 4 inductions over 450 (0.008%) were performed by using nitrous oxide and sevoflurane. Nitrous oxide was not used for maintenance of general anesthesia during both phases.

Volatile agents consumption was recorded by Bordeaux's teaching hospital central pharmacy department. Between Phase I and Phase II, there was a 36% decrease in desflurane consumption and a 23% decrease in sevoflurane consumption. This reduction led to a 51 542 kgEqCO₂ (368 157km) decrease in general anesthesia induced ecological cost. Consumptions and ecological costs are shown in **table 2**.

Four variables were included in the logistic regression model : age, ASA status, total anesthesia length and whether maintenance of general anesthesia was performed with intravenous drugs only. 298 procedures were included in the model.

The results of multivariable logistic regression are presented in **Table 3**. After adjusting for sex, ASA status and anesthesia duration, only intravenous performed maintenance of general anesthesia remained associated with a mean FGF greater than 2L/min ($p 0.003$).

68 healthcare workers answered the computer-designed survey. Characteristics of responders are shown in **Appendix 3**.

98.5% of responders declared using sevoflurane for maintenance of general anesthesia. The main reasons were local standard of care for 60% of responders, an easy management for 57% of responders and personal habits for 53% of them. Economic reasons were declared by 16%. Less than 5% considered ecological reasons.

About mean FGF for maintenance of general anesthesia, less than 10% of responders declared settling FGF above 2L/min and 50% of them declared using TCI mode. Among the 68 responders, 19 declared using nitrous oxide (28% of responders). Most of them (16/19) declared using nitrous oxide for vena cannulation in children. 3/19 responders declared using nitrous oxide for induction and maintenance of general anesthesia.

An economic reason was considered by 44% of responders (30/68) to settle FGF for maintenance. 3 responders only (4%) considered an ecologic issue to settle FGF.

Responders also had to answer to economic questions about volatile agents costs. The expected right answer was that cost had remained stagnant and that desflurane was as expensive as sevoflurane (80€/bottle approximatively). However, 30% of responders considered that it had increased over the last years, 30% that it had decreased and 40% that it had remained stagnant. Most of participants considered desflurane to be more expensive than sevoflurane.

They also had to answer to ecological questions about volatile agents. 11 responders over 68 (16%) gave the right ranking for halogenated agent's global warming potential (from the highest to the lowest : desflurane > nitrous oxide > isoflurane > sevoflurane). 87% of participants (59/68) considered halogenated agents as greenhouse gas. In the 59-people subgroup of participants aware of greenhouse effect, their global warming potential was considered very low by 11% of responders, low by 45%, important by 40% and very important by 3%.

DISCUSSION

Our study describes the design and implementation of a management program concerning volatile agents in the operating room in response to a combination of national guidelines (12,20,40) and international opinion (5,8,41). The resulting approach to optimise halogenated agents management was associated with a decrease of 35% of mean FGF (and 40% of mean manually settled FGF). It also led to an increase in target controlled inhalation mode use for induction, in a 17% decrease in mean inspired oxygen fraction for maintenance of general anesthesia, in a 36% reduction of desflurane consumption over the study period and in a 23% reduction of sevoflurane consumption. These reductions allowed for a significant reduction of greenhouse gas emissions.

Totally intravenous maintenance of general anesthesia was associated with a FGF greater than 2L/min as revealed by the multivariate logistic regression model. Even if such a setting does not lead to an overconsumption of halogenated agent, it leads to an overconsumption of oxygen. Physicians and nurses seem to give less attention to ventilatory settings when totally intravenous anesthesia is delivered to the patient. Other variables were not associated with a FGF greater than 2L/min.

Taking ecological impact into account has become compulsory for healthcare providers in France since the publication of Grenelle protocol in 2009 (12). Hospitals must reduce their energy consumption by 40% until 2020, put their waste to effective use and reduce their ecological impact. Anesthesiologists can reduce the ecological impact of general anesthesia if they use volatile anesthetics properly. Both nitrous oxide and halogenated agents have a greenhouse effect. Implementing a management program of halogenated agents in your hospital showed that such a procedure was both feasible, efficient and secure. Patients benefit from the same level of care during Phase I and Phase II. We designed an original work, without any funding from the pharmaceutical industry. To our knowledge, it was the first audit of practice about halogenated agents management.

We reduced greenhouse gas emissions by 51 542 kgEqCO₂ over a 3-month period only. This reduction was calculated from our consumption database. The calculation protocol was based on different validated works (2,3,5,5,17,18). The same protocol

was used by MacNeil & al. in their recent Lancet-published study (8). They showed that the operating room are three to six times more energy-consuming theater than the hospital as a whole and are an appreciable source of greenhouse gas emission. MacNeil & al have also showed that anesthetics gas are the largest source of greenhouse gas emissions. They emphasize the harmful effect of desflurane (GWP₁₀₀ 2540) which is far more polluting than sevoflurane (GWP₁₀₀ 130). According to the authors, removing desflurane from the operating theater could dramatically reduce greenhouse gas emissions (8). In our study, desflurane consumption is ten-times lower than sevoflurane consumption but desflurane-induced ecological impact is twice higher than sevoflurane-induced impact. Moreover, desflurane is more polluting than sevoflurane either for manufacturing, packaging, transport and drug delivery (5). It seems that ecological impact has been taking into account by healthcare providers during the study period since we observe a more significant reduction of desflurane consumption (-36%) than sevoflurane (-23%).

Very low use of nitrous oxide was reported in our study. Nitrous oxide is not only a greenhouse gas, it also destroys the ozone layer and has a long-term toxicity over patients and healthcare providers. Anesthesia practice has evolved and nitrous oxide use has become very rare. Most of the new operating rooms are now « N₂O free » (38,39,42).

Anesthesia induced ecological impact can also be reduced by changing the ways of volatile agents administration. By reducing FGF and using TCI mode, we can decrease halogenated agents consumption and then reduce our ecological impact. Indeed these gas have a very low metabolism (5% for sevoflurane & 0.5% for desflurane) and are exhaled and scavenged by anesthesia machines with little or no additional degradation as medical waste directly out of the buildings. To our knowledge, only one study took for primary end point the amount of greenhouse gas emission according to the delivery system. Tay & al (10) reported a 27% reduction of greenhouse gas emission after introducing target controlled inhalation mode in their standard of care. When Lortat-Jacob & al compared manual setting vs TCI mode on Aisys® (GE), they reported a 65% reduction of desflurane consumption (9). In 1981 already, Lowe & Ernst were calling for a reasoned setting of FGF and oxygen delivered, based on the patient's metabolic demand during general anesthesia (29). They already thought that close-loop anesthesia was feasible. Target controlled

inhalation mode allowed a significant reduction of FGF for maintenance of anesthesia. Target controlled inhalation mode is not only quick, ergonomic and economic, it is also ecologically relevant.

We could not calculate the necessary sample size for our study because no other similar study was found. However with 350 patients included during Phase I and 420 in Phase II we found a statistically significant result. Target controlled inhalation mode (when it was available on anesthesia station) remained under used even during Phase II and after implementation of the management program (24% of induction and 57% of maintenance). This under-use emphasizes the need for ongoing theoretical and practical teaching in the field of ecoresponsibility.

REFERENCES

1. Benhamou D, Constant I, Longrois D, Molliex S, Nouette-Gaulain K, Bull A. Use of volatile anaesthetic agents in anaesthesia: A survey of practice in France in 2012. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015 Aug 1;34(4):205–9.
2. Andersen MPS, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP. Assessing the Impact on Global Climate from General Anesthetic Gases. *Anesth Analg*. 2012 May 1;114(5):1081–5.
3. Andersen MPS, Sander SP, Nielsen OJ, Wagner DS, Sanford TJ, Wallington TJ. Inhalation anaesthetics and climate change†. *Br J Anaesth*. 2010 Dec 1;105(6):760–6.
4. Sherman J, McGain F. Environmental Sustainability in Anesthesia: Pollution Prevention and Patient Safety. *Adv Anesth*. 2016 Jan 1;34(1):47–61.
5. Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. *Anesth Analg*. 2012 May;114(5):1086.
6. Unies N. Protocole de Kyoto la convention-cadre des Nations Unies sur les changements climatiques. Kyoto Jpn Ligne Httpunfccc Intresourcedocsconvkpkpfrench Pdf Page Consult 15 Avril 2010. 1998;
7. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer - UN Documents: Gathering a body of global agreements [Internet]. [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://www.un-documents.net/mpsdol.htm>
8. MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems. *Lancet Planet Health*. 2017 Dec 1;1(9):e381–8.
9. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical patients using the Zeus® anaesthesia machine*. *Anaesthesia*. 2009 Nov 1;64(11):1229–35.

10. Tay S, Weinberg L, Peyton P, Story D, Briedis J. Financial and environmental costs of manual versus automated control of end-tidal gas concentrations. *Anaesth Intensive Care*. 2013 Jan;41(1):95–101.
11. Taylor T, Mackie P. Carbon footprinting in health systems: one small step towards planetary health. *Lancet Planet Health*. 2017 Dec 1;1(9):e357–8.
12. Grenelle II.pdf.
13. Herzberg G, Crawford BL. Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules. *J Phys Chem*. 1946 Mar 1;50(3):288–288.
14. Radiative forcing of climate by hydrochlorofluorocarbons and hydrofluorocarbons. *J Geophys Res Atmospheres*. 2012 Sep 21;117(D11):23227–38.
15. Ishizawa Y. General Anesthetic Gases and the Global Environment. *Anesth Analg*. 2011 Jan 1;112(1):213–7.
16. Brown AC, Canosa-Mas CE, Parr AD, Pierce JMT, Wayne RP. Tropospheric lifetimes of halogenated anaesthetics. *Nature*. 1989 Oct 19;341(6243):635–7.
17. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, et al. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *BJA Br J Anaesth*. 1999 Jan 1;82(1):66–73.
18. Vollmer MK, Rhee TS, Rigby M, Hofstetter D, Hill M, Schoenenberger F, et al. Modern inhalation anesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophys Res Lett*. 2015 Mar 16;42(5):2014GL062785.
19. Montzka SA, Dutton GS, Yu P, Ray E, Portmann RW, Daniel JS, et al. An unexpected and persistent increase in global emissions of ozone-depleting CFC-11. *Nature*. 2018 May;557(7705):413–7.
20. Greening the OR 2 - American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. [cited 2018 Jun 23]. Available from: <https://www.asahq.org/resources/resources->

from-asa-committees/environmental-sustainability/greening-the-operating-room#3gas

21. rapport_brundtland.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 7]. Available from: https://www.diplomatie.gouv.fr/sites/odyssee-developpement-durable/files/5/rapport_brundtland.pdf
22. Ecological Responsibility in Anesthesia Practice : International Anesthesiology Clinics [Internet]. LWW. [cited 2017 Jun 8]. Available from: http://journals.lww.com/anesthesiaclinics/Fulltext/2010/04830/Ecological_Responsibility_in_Anesthesia_Practice.11.aspx
23. Model-based automatic feedback control versus human control of end-tidal isoflurane concentration using low-flow anaesthesia - British Journal of Anaesthesia [Internet]. [cited 2018 Dec 16]. Available from: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36781-8/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36781-8/fulltext)
24. Singaravelu S, Barclay P. Automated control of end-tidal inhalation anaesthetic concentration using the GE Aisys Carestation™†. *Br J Anaesth*. 2013 Apr 1;110(4):561–6.
25. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human Kidney Methoxyflurane and Sevoflurane Metabolism Intrarenal Fluoride Production as a Possible Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1995 Mar 1;82(3):689–99.
26. Kharasch ED, Jubert C. Compound A Uptake and Metabolism to Mercapturic Acids and 3,3,3-Trifluoro-2-fluoromethoxypropanoic Acid during Low-flow Sevoflurane Anesthesia Biomarkers for Exposure, Risk Assessment, and Interspecies Comparison. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1999 Nov 1;91(5):1267–1267.
27. Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesth Analg*. 1997 Jan 1;84(1):160–8.

28. Ong Sio LCL, dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):186–93.
29. Lowe HJ, Ernst EA. *The Quantitative Practice of Anesthesia: Use of Closed Circuit.* Williams & Wilkins; 1981. 260 p.
30. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy and anaesthesia: too much of a good thing? *Anaesthesia.* 2015;70(5):522–7.
31. Jakutis G, Norkienė I, Ringaitienė D, Jovaiša T. Severity of hyperoxia as a risk factor in patients undergoing on-pump cardiac surgery. *Acta Medica Litu.* 2017;24(3):153.
32. Cardiovascular effects of hyperoxia during and after cardiac surgery - Spoelstra-de Man - 2015 - *Anaesthesia* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13218>
33. Pryor KO, Iii TJF, Lien CA, Goldstein PA. Surgical Site Infection and the Routine Use of Perioperative Hyperoxia in a General Surgical Population: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004 Jan 7;291(1):79–87.
34. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial | *Trials* | Full Text [Internet]. [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2337-1>
35. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *The Lancet.* 2014 Oct 18;384(9952):1446–54.
36. Leslie K, Myles PS, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Nitrous Oxide and Long-term Morbidity and Mortality in the Enigma Trial. *Anesth Analg.* 2011 Feb 1;112(2):387–93.

37. Faut-il_supprimer_le_protoxyde_d_azote_au_bloc_operatoire__.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 4]. Available from: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Faut-il_supprimer_le_protoxyde_d_azote_au_bloc_operatoire__.pdf
38. Gilani S, Sofi K. Is nitrous oxide necessary for general anaesthesia? J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC. 2008 Oct 1;20:149–52.
39. Sherman SJ, Cullen BF. Nitrous Oxide and the Greenhouse Effect. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1988 May 1;68(5):816–816.
40. Muret J, Matezak M-P, Houille M. Le bloc opératoire durable. Prat En Anesth Réanimation. 2017 Apr 1;21(2):98–101.
41. Feldman J. Managing Fresh Gas Flow to Reduce Environmental Contaminatio... : Anesthesia & Analgesia [Internet]. LWW. [cited 2017 Jun 8]. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2012/05000/Managing_Fresh_Gas_Flow_to_Reduce_Environmental.27.aspx
42. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major SurgeryA Randomized Controlled Trial. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 2007 Aug 1;107(2):221–31.

ETIQUETTE

Enquête VENTILATION AU BLOC OPÉRATOIRE 2016-2018 PAR,
 Contacter K Nouette Gaulain 95515 / JC Pauchard 21591
 Compléter / Entourer la bonne réponse. Mettre la fiche complétée dans la boîte identifiée en SSPI.

PATIENT Masculin / Féminin Poidskg Taillecm Age.....ans ASA : 1 2 3 4 5 Urgences : Non / Oui ATCD respiratoires : Aucun / SAOS / Asthme / BPCO Ambulatoire / Hospitalisation Intitulé INTERVENTION: DURÉE d'anesthésie (induction → extubation) :	Date Site Bloc spécialités Salle n° RESPIRATEUR au bloc opératoire Nom Marque Protoxyde d'azote possible : Non / Oui AINOC possible : Non / Oui en SSPI Non / Oui Si oui Norm Marque
--	--

INDUCTION	ENTRETIEN	REVEIL
Ag IV NON / OUI <i>si oui Manuel/AIVOC</i> Ag Halogénés NON / OUI <i>si oui Manuel/AINOC</i> Sevo NON OUI Desflurane NON OUI	Ag IV NON / OUI <i>si oui Manuel/AIVOC</i> Ag Halogénés NON / OUI <i>si oui Manuel/AINOC</i> Sevo NON OUI Desflurane NON OUI	Si réveil en Réanimation ne pas remplir cette partie
Circuit : Circuit machine / Circuit manuel	Interface Masque Facial / ML / Intubation / Carlens Mode ventilatoire : VC / PC / PC avec volume asservi	Lieu : Bloc / SSPI Circuit : Machine / Manuel ou mural
Mode ventilatoire : VS / CPAP ou PEP seule / AI PEP	Volume courant ml Fréquence respiratoire cycles/min I/E PEP : NON/OUI <i>Si oui combien :</i>	Mode ventilatoire : VS / CPAP / AI PEP / VC IDE / VC respi durant.....min Capnographie NON / OUI
Manœuvre de recrutement après intubation NON / OUI	Manœuvre de recrutement NON / OUI <i>Si oui combien :</i>	Manœuvre de recrutement avant réveil NON / OUI
Débit Gaz Frais : l/min / AINOC	Débit Gaz Frais l/min ou AINOC	Avant extubation Débit Gaz Frais l/min OXYGÈNE l/min ou % AIR l/min ou % Après extubation : O2-5min NON / OUI <i>Si oui combien</i> l/min
OXYGÈNE mesuré/réglé / % AIR mesuré/réglé / % Proto mesuré/réglé / %	OXYGÈNE mesuré/réglé / % AIR mesuré/réglé / % Proto mesuré/réglé / %	

Objectifs : Evaluer les paramètres de ventilation au bloc opératoire, Evaluer les débits de gaz frais
 Evaluation des pratiques, enquête médico-économique

Appendix 1. Study dedicated forms for data recording

Fiche de bon usage des agents halogénés (AH) - CHU de Bordeaux

CHOIX AH	INDUCTION	ENTRETIEN	REVEIL
<p>Pollution DES >>>SEVO</p> <p><u>Sevoflurane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pédiatrie • Induction inhalatoire • Masque laryngé • Asthmatique, bronchitique <p><u>Desflurane</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obèse (IMC>35) 	<p>Mode VS AI PEP F_iO₂ 100%</p> <p><u>DGF 6 à 8L/min</u></p> <p>puis</p> <p><u>DGF < 1L/min</u> dès intubation F_iO₂ = 30%</p>	<p><u>Privilégier AINOC</u></p> <p>Si Réglage manuel :</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DGF < 1L/min</u> • Ouverture évaporateur saturation initiale par haute F₀ sans ouvrir le DGF <p><u>Réglages alarmes F_iO₂/F_eO₂ ++</u></p>	<p>F_iO₂ 100%</p> <p><u>Fermeture de la cuve halogéné au plus tôt</u></p> <p>Ouverture circuit en fin de procédure (si patient décurarisé)</p>



F_iO₂: fraction inspirée en O₂
 F₀O₂: fraction délivrée en O₂
 F_eO₂: fraction expirée en O₂
 F₀: fraction délivrée agent halogéné

Evaluation des Pratiques Professionnelles n° 455
 « Réduction de l'impact écologique des gaz d'anesthésie des blocs opératoires du CHU de Bordeaux »
 Gauthier GRESS, Dr Jean-Claude PAUCHARD, Pr Karine Nouette-Gaulain
 Service Anesthésie Réanimation Pellegrin – CHU de Bordeaux

Appendix 2. Management program

Sex (n= 68)	
Male	28 (41%)
Female	40 (59%)
Age (years) (n= 68)	
< 2	1 (1%)
25-35	35 (52%)
36-50	18 (26%)
> 50	14 (22%)
Profession (n=68)	
Physician	24 (35%)
Trainee	27 (40%)
Nurse	17 (25%)
Experience (years) (n=68)	
< 3	20 (29%)
3-10	24 (35%)
11-20	12 (18%)
> 20	12 (18%)

Appendix 3. Characteristics of survey responders

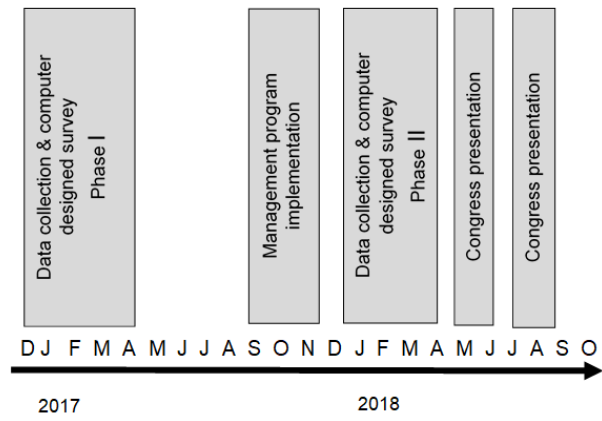


Figure 1. Study timeline

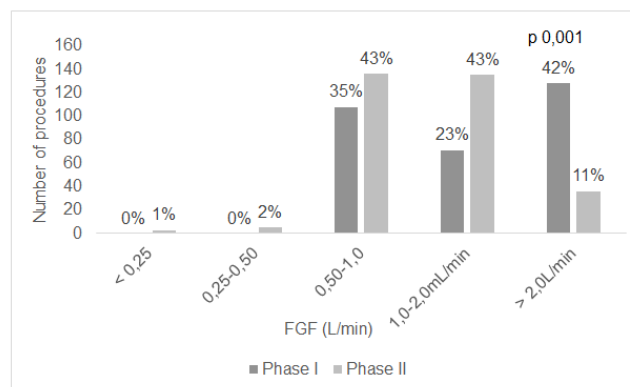


Figure 2. Mean FGF during maintenance of general anesthesia according to the study phase, $p < 0.001$

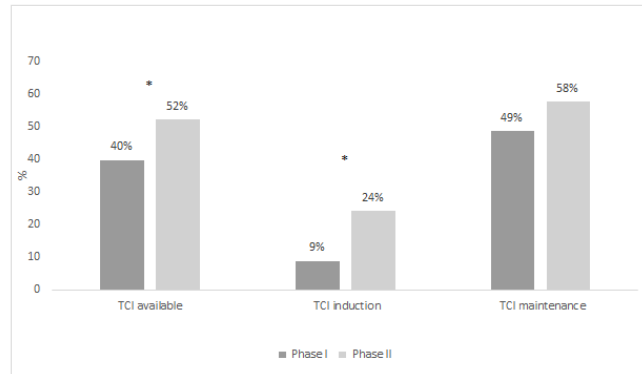


Figure 3. Availability and use of TCI mode according to the study phase, * $p < 0.05$

Variable	Phase 1 Feb-April 2017 n=350	Phase 2 Feb-April 2018 n=420	p
Sex			
Male	176 (50%)	244 (58%)	0,034
Female	174 (50%)	176 (42%)	0,034
Weight (kg)			
	64 [50 ; 77,5]	64 [50,5 ; 77,5]	NS
Height (cm)			
	166 [160 ; 174]	167 [158 ; 174]	NS
BMI (kg/m²)			
	23,59 [20,07 ; 27,13]	23,46 [20,32 ; 26,94]	NS
Age (years)			
	47 [24 ; 62]	45 [15 ; 64,75]	NS
ASA			
I	120 (34%)	157 (37%)	NS
II	158 (45%)	226 (53%)	NS
III	70 (20%)	64 (15%)	NS
IV	1 (0%)	1 (0%)	NS
Emergency			
Yes	28 (8%)	72 (17%)	< 0,01
No	322 (92%)	348 (83%)	< 0,01
SAS			
Yes	17 (5%)	20 (5%)	NS
No	333 (95%)	400 (95%)	NS
Asthma			
Yes	20 (6%)	24 (6%)	NS
No	330 (94%)	396 (94%)	NS
COPD			
Yes	12 (3%)	24 (6%)	NS
No	338 (97%)	396 (94%)	NS
Surgical procedure per anesthesia station			
Félix/Taema®	84 (25%)	60 (15%)	< 0,01
Félix AINOC/Taema®	84 (24%)	60 (14%)	< 0,01
Zeus/Drager®	23 (6,7%)	33 (8%)	NS
Julian/Darger®	71 (20,7%)	6 (1,5%)	< 0,01
Flow-I/Maquet®	54 (15,8%)	117 (28,6%)	< 0,01
Primus/Drager®	18 (5,2%)	21 (5,1%)	NS
Aisys/GE®	4 (1,2%)	0 (0%)	NS
Cato/Drager®	2 (0,5%)	1 (0,24%)	NS
Perseus/Drager®	2 (0,5%)	99 (24,2%)	< 0,01

Infinity/Dräger®	0 (0%)	12 (2,9%)	NS
Mean anesthesia duration	118 ± 78	137 ± 87	0,01

Table 1. Characteristics of the population

Variable	Phase I Feb-April 2017	Phase II Feb-April 2018	% reduction
Intervention	11 414	11 192	0
DESFLURANE			
Bottles	113	72	36
Volume (L)	28	18	
Cost (€)	2 209	1 408	
EqCO ₂ (kg)	104 515	66 620	
Km	746 536	475 858	
SEVOFLURANE			
Bottles	1 208	932	23
Volume (L)	302	233	
Cost (€)	25 061	19 329	
EqCO ₂ (kg)	59 663	46 016	
Km	426 164	328 688	

Table 2. Consumption & related ecological cost of volatile agents during Phase I & Phase II

	n	OR	2,50%	97,50%	p-value
Age	298	1,0024	0,9804	1,0258	0,8359
ASA	298	0,9374	0,4409	1,8995	0,8612
Total anesthesia lenght	298	1,0003	0,994	1,0058	0,909
IV maintenance	298				0,003
Yes		1			
No		0,2126	0,0712	0,5694	

Table 3. Multivariate logistic regression model. * OR < 1 was associated with a mean FGF <2L/min

DISCUSSION

Notre étude retrouve une réduction de 35% du DGF moyen utilisé pour l'entretien de l'anesthésie générale après mise en place du protocole d'utilisation raisonnée des AH au CHU de Bordeaux. Ces données encourageantes concernant le critère de jugement principal sont également retrouvées sur les critères de jugement secondaires. On retrouve notamment une utilisation plus importante du mode AINOC pour l'induction, une diminution de 17% de la FiO₂ moyenne utilisée pour l'entretien et une réduction de consommation d'AH de 36% pour le sevoflurane et de 23% pour le desflurane, réalisant ainsi, pour la période analysée, des économies budgétaires de 6 533 euros ainsi qu'une diminution de 51 542 KgEqCO₂ des émissions de gaz à effet de serre.

L'analyse de régression logistique multivariée définie a priori retrouve que seul l'entretien de l'anesthésie générale par voie intraveineuse pure était associé à un réglage du DGF > 2L/min. Ce résultat peut être expliqué par une moindre « éco-sensibilité » au réglage de ce paramètre ventilatoire par les praticiens dans le contexte de l'anesthésie totale intraveineuse. Les autres variables étudiées n'étaient pas associées à un réglage du DGF > 2L/min.

La prise en compte de notre impact écologique est une obligation légale pour les établissements de santé, (responsables de 8% des émissions totales de GES aux USA) soumis à la Responsabilité Sociétale d'Entreprise (RSE) (21) dans le cadre des protocoles de Grenelle en 2009 (12). En France, les établissements sont ainsi dans l'obligation de réduire d'ici à 2020 leur consommation énergétique de 40% et de valoriser leurs déchets. Deux types de gaz utilisés en anesthésie sont classés comme GES : le protoxyde d'azote et les agents halogénés (desflurane et sevoflurane). Maîtriser et diminuer leur consommation est donc une obligation légale en plus d'être une nécessité écologique.

Notre étude possède certaines forces. Il s'agit d'un travail original, sans équivalent à notre connaissance existant dans la littérature médicale actuelle. De plus, ce travail n'a pas reçu de financement ni de soutien de la part de l'industrie pharmaceutique. Les inclusions ont été réalisées de façon consécutive et exhaustive à l'échelle du CHU de Bordeaux, ce qui garantit la représentativité de la population

étudiée. Enfin, ce travail démontre la faisabilité de l'implémentation d'un protocole simple d'utilisation raisonnée des AH pour réduire l'impact écologique de l'anesthésie inhalée sans diminution de la qualité de prise en charge anesthésique.

Les calculs d'émissions de gaz et de coût carbone ont été réalisés à partir de travaux fondamentaux validés par la communauté scientifique (2,3,5,17,18) et repris dans l'étude de MacNeil et al publiée dans *Lancet* en 2017 (8). Selon cette étude, les activités d'anesthésie et de chirurgie sont les principales pourvoyeuses d'émission de gaz à effet de serre au sein des structures hospitalières, à hauteur de 20 à 30% des émissions totales environ. Les auteurs mettent notamment en avant le rôle principal joué par les AH dans la pollution environnementale et soulignent l'impact néfaste de l'utilisation du plus pollueur d'entre eux et à lui seul responsable de 90% du coût carbone de l'anesthésie inhalé : le desflurane. Les auteurs avancent que l'éviction du desflurane permettrait de diminuer considérablement l'empreinte écologique de l'anesthésie par inhalation sans compromettre la qualité des soins (8). Le coût carbone associé à la production, l'acheminement, le conditionnement, le transport et l'administration des agents halogénés a été évalué par Sherman et al (5). Là encore le coût carbone du cycle de vie complet pour le desflurane est deux fois supérieur à celui du sevoflurane.

L'utilisation prépondérante du mode AINOC pour l'entretien de l'AG a permis une réduction des DGF pour l'entretien de l'anesthésie et de consommation d'agents halogénés. Ces résultats sont également retrouvés par Tay et al (10) qui ont objectivé une diminution de 44% des émissions de gaz à effet de serre après remplacement de leur parc de respirateur pour des respirateurs équipés du mode AINOC. Lors d'une étude comparant un réglage manuel à un réglage automatisé des AH, Lortat-Jacob et al rapportent une diminution de la consommation de desflurane de 65% en utilisant le mode AINOC de l'Aisys[®] (General Electric[®]) (9). En 1981 déjà, Lowe et Ernst plaidaient pour un réglage approprié des DGF et des fractions inspirées en oxygène et AH (29) et envisageaient la perspective d'une anesthésie en circuit fermé, rendue possible par un calcul préalable des besoins métaboliques des patients sous anesthésie générale. Cette réduction a longtemps fait craindre le risque de mélange hypoxique. Nous savons cependant que les besoins métaboliques en oxygène sous anesthésie générale sont compris entre 250 et 500mL/min. Une approche simplifiée est donnée par la formule de Brody : VO_2

(mL/min) = 3,5 x poids (kg). Il est donc licite et sécuritaire d'utiliser des DGF avoisinant 500mL/min. Ces notions fondamentales sont reprises dans les guides de développement durable de la SFAR et de l'ASA, tous deux édités en 2017 (20).

Nos résultats sont cependant limités par certaines faiblesses. Nous n'avons pas pu calculer de nombre de sujet nécessaire a priori. Cette limite est expliquée par l'absence d'étude semblable dans la littérature, ne permettant ainsi pas la réalisation d'un tel calcul. Dans ce contexte et en accord avec l'équipe de méthodologie statistique du CHU de Bordeaux, il a été décidé d'inclure 350 patients par phase au minimum. Notre étude a cependant permis de mettre en évidence une réduction cliniquement et statistiquement significative de 35% du DGF moyen utilisé pour l'entretien de l'anesthésie. L'étude est également limitée par l'absence de recueil de la variable « AINOC possible » sur les respirateurs utilisés pendant la phase 1. Cette donnée a été calculée a posteriori à partir de la fréquence de disponibilité du mode AINOC sur les respirateurs d'anesthésie disponibles au CHU de Bordeaux. La différence statistiquement significative de disponibilité du mode AINOC retrouvée entre les deux phases (52% vs 40%, p 0,0006) peut être expliquée par cette approximation ainsi que par le remplacement de certains respirateurs d'anesthésie entre les deux périodes d'inclusion. La sous-utilisation du mode AINOC reste cependant fréquente ; pendant la phase 2, soit après les sessions de formation et l'implémentation du protocole d'usage raisonné, seuls 24% des inductions et 57% des entretiens étaient réalisés en AINOC (lorsque celui-ci était disponible). De plus, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative dans l'utilisation du mode AINOC pour l'entretien de l'anesthésie (59% vs 48%, p 0,09). Cette sous-utilisation souligne la nécessité de poursuivre la formation théorique et pratique en la matière. Une limite évidente enfin est celle du recueil des données en « ouvert » exposant à un risque de biais important.

La prise en compte de l'impact écologique de nos pratiques est aujourd'hui devenue indispensable. L'introduction de protocoles d'utilisation raisonnée des agents halogénés et des réglages des DGF au bloc opératoire est faisable et permet une réduction notable des émissions et des consommations en gaz d'anesthésie. La généralisation de tels protocoles paraît donc légitime.

BIBLIOGRAPHIE

1. Benhamou D, Constant I, Longrois D, Molliex S, Nouette-Gaulain K, Bull A. Use of volatile anaesthetic agents in anaesthesia: A survey of practice in France in 2012. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015 Aug 1;34(4):205–9.
2. Andersen MPS, Nielsen OJ, Wallington TJ, Karpichev B, Sander SP. Assessing the Impact on Global Climate from General Anesthetic Gases. *Anesth Analg*. 2012 May 1;114(5):1081–5.
3. Andersen MPS, Sander SP, Nielsen OJ, Wagner DS, Sanford TJ, Wallington TJ. Inhalation anaesthetics and climate change†. *Br J Anaesth*. 2010 Dec 1;105(6):760–6.
4. Sherman J, McGain F. Environmental Sustainability in Anesthesia: Pollution Prevention and Patient Safety. *Adv Anesth*. 2016 Jan 1;34(1):47–61.
5. Sherman J, Le C, Lamers V, Eckelman M. Life Cycle Greenhouse Gas Emissions of Anesthetic Drugs. *Anesth Analg*. 2012 May;114(5):1086.
6. Unies N. Protocole de Kyoto la convention-cadre des Nations Unies sur les changements climatiques. Kyoto Jpn Ligne Httpunfccc Intresourcedocsconvkpkpfrench Pdf Page Consult 15 Avril 2010. 1998;
7. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer - UN Documents: Gathering a body of global agreements [Internet]. [cited 2018 Jun 21]. Available from: <http://www.un-documents.net/mpsdol.htm>
8. MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems. *Lancet Planet Health*. 2017 Dec 1;1(9):e381–8.
9. Lortat-Jacob B, Billard V, Buschke W, Servin F. Assessing the clinical or pharmaco-economical benefit of target controlled desflurane delivery in surgical

- patients using the Zeus® anaesthesia machine*. *Anaesthesia*. 2009 Nov 1;64(11):1229–35.
10. Tay S, Weinberg L, Peyton P, Story D, Briedis J. Financial and environmental costs of manual versus automated control of end-tidal gas concentrations. *Anaesth Intensive Care*. 2013 Jan;41(1):95–101.
 11. Taylor T, Mackie P. Carbon footprinting in health systems: one small step towards planetary health. *Lancet Planet Health*. 2017 Dec 1;1(9):e357–8.
 12. Grenelle II.pdf.
 13. Herzberg G, Crawford BL. Infrared and Raman Spectra of Polyatomic Molecules. *J Phys Chem*. 1946 Mar 1;50(3):288–288.
 14. Radiative forcing of climate by hydrochlorofluorocarbons and hydrofluorocarbons. *J Geophys Res Atmospheres*. 2012 Sep 21;100(D11):23227–38.
 15. Ishizawa Y. General Anesthetic Gases and the Global Environment. *Anesth Analg*. 2011 Jan 1;112(1):213–7.
 16. Brown AC, Canosa-Mas CE, Parr AD, Pierce JMT, Wayne RP. Tropospheric lifetimes of halogenated anaesthetics. *Nature*. 1989 Oct 19;341(6243):635–7.
 17. Langbein T, Sonntag H, Trapp D, Hoffmann A, Malms W, Röth EP, et al. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. *BJA Br J Anaesth*. 1999 Jan 1;82(1):66–73.
 18. Vollmer MK, Rhee TS, Rigby M, Hofstetter D, Hill M, Schoenenberger F, et al. Modern inhalation anesthetics: Potent greenhouse gases in the global atmosphere. *Geophys Res Lett*. 2015 Mar 16;42(5):2014GL062785.
 19. Montzka SA, Dutton GS, Yu P, Ray E, Portmann RW, Daniel JS, et al. An unexpected and persistent increase in global emissions of ozone-depleting CFC-11. *Nature*. 2018 May;557(7705):413–7.

20. Greening the OR 2 - American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. [cited 2018 Jun 23]. Available from: <https://www.asahq.org/resources/resources-from-asa-committees/environmental-sustainability/greening-the-operating-room#3gas>
21. rapport_brundtland.pdf [Internet]. [cited 2019 Jan 7]. Available from: https://www.diplomatie.gouv.fr/sites/odyssee-developpement-durable/files/5/rapport_brundtland.pdf
22. Ecological Responsibility in Anesthesia Practice : International Anesthesiology Clinics [Internet]. LWW. [cited 2017 Jun 8]. Available from: http://journals.lww.com/anesthesiaclinics/Fulltext/2010/04830/Ecological_Respon_sibility_in_Anesthesia_Practice.11.aspx
23. Model-based automatic feedback control versus human control of end-tidal isoflurane concentration using low-flow anaesthesia - British Journal of Anaesthesia [Internet]. [cited 2018 Dec 16]. Available from: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)36781-8/fulltext](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)36781-8/fulltext)
24. Singaravelu S, Barclay P. Automated control of end-tidal inhalation anaesthetic concentration using the GE Aisys Carestation™†. *Br J Anaesth*. 2013 Apr 1;110(4):561–6.
25. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human Kidney Methoxyflurane and Sevoflurane Metabolism Intrarenal Fluoride Production as a Possible Mechanism of Methoxyflurane Nephrotoxicity. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1995 Mar 1;82(3):689–99.
26. Kharasch ED, Jubert C. Compound A Uptake and Metabolism to Mercapturic Acids and 3,3,3-Trifluoro-2-fluoromethoxypropanoic Acid during Low-flow Sevoflurane Anesthesia Biomarkers for Exposure, Risk Assessment, and Interspecies Comparison. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1999 Nov 1;91(5):1267–1267.
27. Eger EI, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, et al. Nephrotoxicity of Sevoflurane Versus Desflurane Anesthesia in Volunteers. *Anesth Analg*. 1997 Jan 1;84(1):160–8.

28. Ong Sio LCL, dela Cruz RGC, Bautista AF. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):186–93.
29. Lowe HJ, Ernst EA. *The Quantitative Practice of Anesthesia: Use of Closed Circuit.* Williams & Wilkins; 1981. 260 p.
30. Martin DS, Grocott MPW. Oxygen therapy and anaesthesia: too much of a good thing? *Anaesthesia.* 2015;70(5):522–7.
31. Jakutis G, Norkienė I, Ringaitienė D, Jovaiša T. Severity of hyperoxia as a risk factor in patients undergoing on-pump cardiac surgery. *Acta Medica Litu.* 2017;24(3):153.
32. Cardiovascular effects of hyperoxia during and after cardiac surgery - Spoelstra-de Man - 2015 - *Anaesthesia* - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13218>
33. Pryor KO, Iii TJF, Lien CA, Goldstein PA. Surgical Site Infection and the Routine Use of Perioperative Hyperoxia in a General Surgical Population: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2004 Jan 7;291(1):79–87.
34. Intraoperative oxygen concentration and neurocognition after cardiac surgery: study protocol for a randomized controlled trial | *Trials* | Full Text [Internet]. [cited 2019 Jan 10]. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2337-1>
35. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Peyton PJ, Paech MJ, et al. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial. *The Lancet.* 2014 Oct 18;384(9952):1446–54.
36. Leslie K, Myles PS, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Nitrous Oxide and Long-term Morbidity and Mortality in the Enigma Trial. *Anesth Analg.* 2011 Feb 1;112(2):387–93.

37. Faut-il_supprimer_le_protoxyde_d_azote_au_bloc_operatoire__.pdf [Internet]. [cited 2017 Dec 4]. Available from: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Faut-il_supprimer_le_protoxyde_d_azote_au_bloc_operatoire__.pdf
38. Gilani S, Sofi K. Is nitrous oxide necessary for general anaesthesia? J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC. 2008 Oct 1;20:149–52.
39. Sherman SJ, Cullen BF. Nitrous Oxide and the Greenhouse Effect. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1988 May 1;68(5):816–816.
40. Muret J, Matezak M-P, Houille M. Le bloc opératoire durable. Prat En Anesth Réanimation. 2017 Apr 1;21(2):98–101.
41. Feldman J. Managing Fresh Gas Flow to Reduce Environmental Contaminatio... : Anesthesia & Analgesia [Internet]. LWW. [cited 2017 Jun 8]. Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2012/05000/Managing_Fresh_Gas_Flow_to_Reduce_Environmental.27.aspx
42. Myles PS, Leslie K, Chan MTV, Forbes A, Paech MJ, Peyton P, et al. Avoidance of Nitrous Oxide for Patients Undergoing Major SurgeryA Randomized Controlled Trial. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 2007 Aug 1;107(2):221–31.