



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt d'un préconditionnement pharmacologique au sévoflurane au  
cours des hépatectomies avec clampage intermittent**

Présentée et soutenue publiquement le 21 mai 2015 à 14h  
au Pôle Recherche

**Par Truong Minh NGUYEN**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur BOLESLAWSKI**

**Monsieur le Docteur KIPNIS**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur FLEYFEL**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AINOC	Anesthésie inhalatoire à objectif de concentration
AIVOC	Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration
ALAT	Alanine-aminotransférase
ASAT	Aspartate-aminotransférase
ATP	Adénosine-triphosphate
BMI	Indice de masse corporelle
FEtSev	Fraction expirée de sévoflurane en fin d'expiration
fV	Facteur V
INR	International Normalized Ratio
MAC	Concentration alvéolaire minimale
PAm	Pression artérielle moyenne
PC	Préconditionnement
PRO	Propofol
SEV	Sévoflurane
TOF	Train of four
TP	Taux de prothrombine
VPP	Variation de la pression pulsée

## Table des matières

<b>RESUME.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>7</b>
I. Schéma de l'étude .....	7
II. Anesthésiologie .....	8
A. Protocole commun.....	8
B. Trois groupes.....	10
III. Chirurgie.....	12
A. Technique chirurgicale .....	12
B. Type de chirurgie .....	13
IV. Recueil des données.....	14
A. Données préopératoires .....	15
B. Données peropératoires .....	16
C. Données postopératoires .....	17
V. Statistiques .....	18
VI. Conflits d'intérêt .....	19
<b>RESULTATS .....</b>	<b>20</b>
I. Caractéristiques de base .....	20
II. Données peropératoires.....	22
A. Population générale.....	22
1. Variables chirurgicales.....	22
2. Variables anesthésiologiques .....	22
B. Comparaisons entre les groupes.....	23
III. Valeurs postopératoires.....	25
A. Critères de jugement principaux.....	25
B. Critères de jugement secondaires .....	28
1. Valeurs quotidiennes des enzymes hépatiques .....	28
2. Variation du facteur V .....	30
3. Variation du TP, variation de la bilirubinémie, albuminémie .....	31
4. Urée, créatinine, glycémie .....	32
5. Morbidité.....	33
6. Durée de séjour hospitalier.....	34
7. Mortalité à J30 et J90 .....	35

<b>DISCUSSION</b> .....	<b>36</b>
1. Choix des variables étudiées .....	36
a) Cytolyse hépatique .....	36
b) Facteur V et TP .....	37
c) Bilirubinémie .....	38
d) Urée et créatinine .....	38
e) Fonction neurologique .....	39
f) Lactate .....	39
g) Morbidité et mortalité .....	40
2. Différences entre les groupes 1 (SEV) et 2 (PC) .....	40
a) Effet dose, effet seuil, effet durée, effet protocole .....	40
b) Mémorisation du signal .....	41
c) Rôle du propofol .....	42
d) Entropie .....	42
e) Postconditionnement .....	43
3. Comparaison avec les études similaires .....	43
4. Limites de l'étude .....	45
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>47</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>48</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>56</b>
Annexe 1 : Comparaison des variables postopératoires entre les 3 groupes .....	56

## RESUME

**Contexte** : La chirurgie de résection hépatique est le traitement de référence de plusieurs maladies hépatiques. Lors de la chirurgie de résection hépatique, le clampage intermittent du pédicule hépatique réduit les lésions d'ischémie-reperfusion. Les halogénés utilisés pour l'entretien de l'anesthésie ont révélé des propriétés similaires lorsqu'ils sont administrés avant l'ischémie prolongée ou préconditionnement (PC). L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt du PC au sévoflurane au cours des hépatectomies avec clampage intermittent.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 3 protocoles d'anesthésie pratiqués au cours de la chirurgie de résection hépatique au CHRU de Lille entre mars 2013 et juillet 2014. Parmi les 120 patients opérés d'une hépatectomie avec clampage intermittent, ils bénéficiaient soit du sévoflurane (SEV) ou du propofol (PRO) en administration continue pour une entropie entre 40 et 60, soit du propofol en continu substitué avant le clampage intermittent par du sévoflurane à  $1,5 \cdot \text{MAC}$  pendant 15 minutes poursuivi par 15 minutes de rinçage du circuit puis reprise du propofol (PC). Les critères étudiés étaient les valeurs d'ASAT et d'ALAT, le facteur V, le taux de prothrombine (TP), la bilirubinémie au cours des 5 premiers jours postopératoires, la morbidité et la mortalité à J30 et J90. Les données sont présentées en médiane (quartiles 25 - 75) ou en pourcentage de variation. La comparaison entre les 3 groupes a été réalisée par un test de Kruskal Wallis ou de Fisher's Exact.  $P < 0,05$  comme significatif.

**Résultats** : Les valeurs d'ALAT à J5 apparaissaient significativement plus basses dans le groupe PC ( $n=27$ ) 74 (48 - 98) UI/L comparé à PRO ( $n=26$ ) et SEV

(n=67) respectivement à 110 (75 - 152) et 100 (64 - 168) UI/L ( $p=0,038$ ). Le niveau de variation du facteur V par rapport aux valeurs préopératoires était également moins important dans les groupes PC et SEV, respectivement -14% et -16% vs -30% (PRO) ( $p=0,047$ ). Les pics des enzymes hépatiques bien que moins élevés dans le groupe PC n'atteignaient pas la significativité. Les valeurs maximales restaient modérées n'excédant pas 400 UI/L. Le TP, la bilirubinémie, la morbidité et la mortalité n'étaient pas différents entre les groupes.

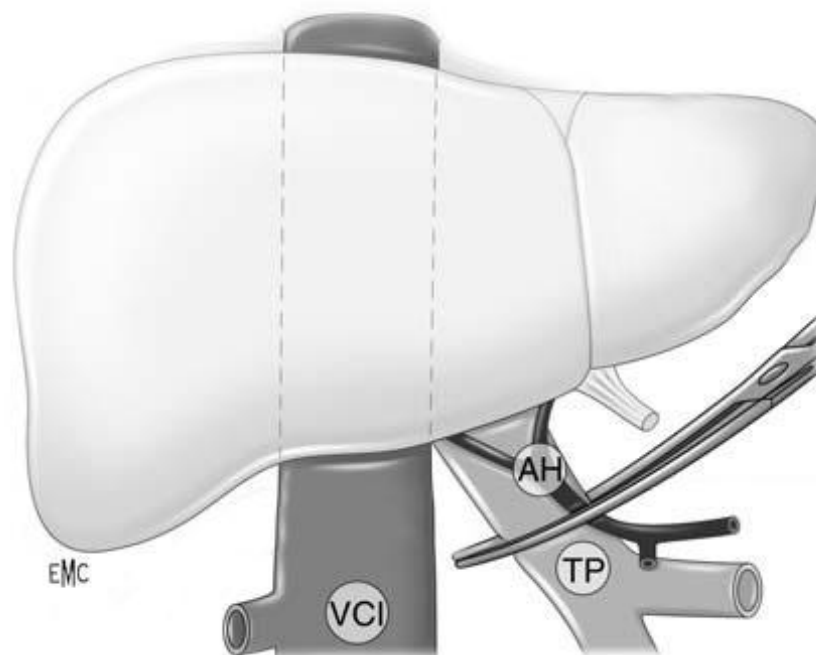
**Conclusion** : L'association d'un PC au sévoflurane à un clampage intermittent au cours d'une hépatectomie semble limiter l'impact de l'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement hépatique.

## INTRODUCTION

La chirurgie de résection hépatique est le traitement de référence de plusieurs maladies hépatiques, dont des tumeurs malignes, primitives ou secondaires, ou des tumeurs bénignes (1). En France, selon une étude nationale réalisée entre 2007 et 2010, son incidence est estimée à 13,2 pour 100 000 adultes (2).

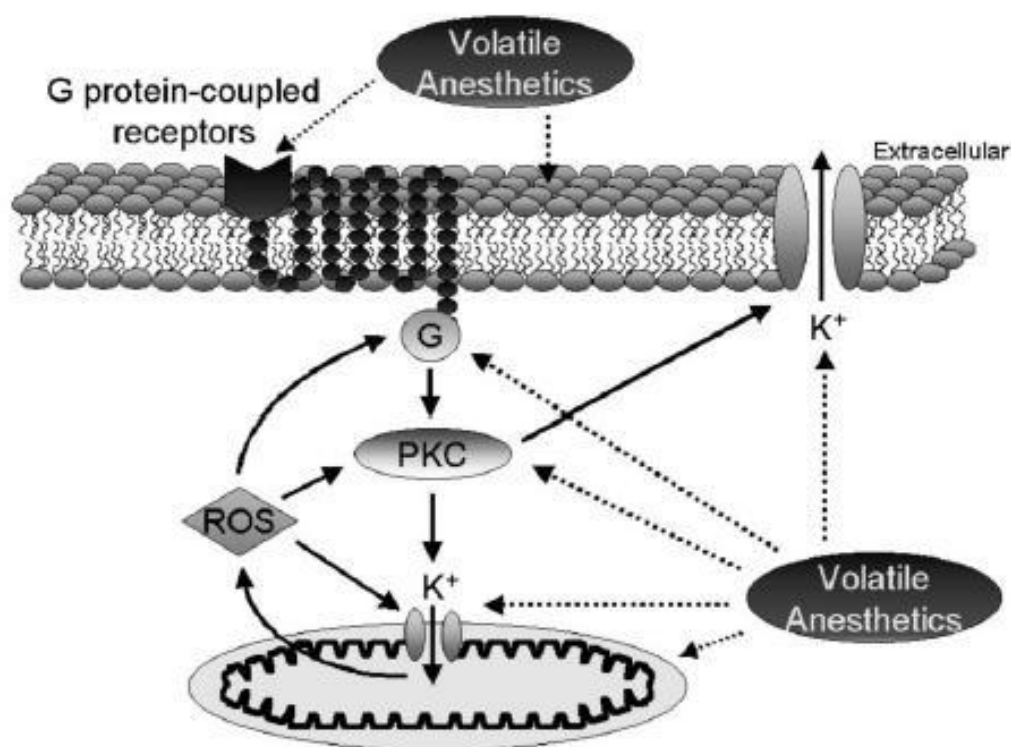
Le saignement peropératoire est un facteur de morbi-mortalité (3). Le clampage du pédicule hépatique (Figure 1), ou manœuvre de Pringle, réduit ce saignement (4, 5). Cependant, le clampage du pédicule hépatique réalise une ischémie hépatique, et s'accompagne obligatoirement de lésions d'ischémie-reperfusion au déclampage (6). Actuellement, il existe 2 techniques décrites : le clampage continu et le clampage intermittent. Ce dernier se décrit par des clampages du pédicule hépatique pendant des durées de 15 minutes espacées d'au moins 5 minutes (7). Comparativement au clampage continu, le clampage intermittent provoque moins de lésions d'ischémie-reperfusion (8, 9). Le clampage du pédicule hépatique peut être précédé d'un préconditionnement ischémique, c'est-à-dire un clampage de 10 minutes suivi de 10 minutes de reperfusion, avant le clampage continu ou intermittent. Une méta-analyse réalisée en 2013 ne retrouve pas de bénéfice d'un préconditionnement ischémique par rapport au clampage intermittent (10).





**Figure 1:** Clampage du pédicule hépatique, d'après l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale. AH : artère hépatique, TP : tronc porte, VCI : veine cave inférieure.

Une autre technique de protection tissulaire, historiquement pour le tissu myocardique et plus récemment pour le tissu hépatique, contre les lésions d'ischémie-reperfusion a été décrite : le préconditionnement pharmacologique aux halogénés (11-17). Plusieurs voies de signalisations ont été décrites, la plus étudiée étant le canal potassique ATP dépendant mitochondrial ( $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ ) (11, 14, 15, Figure 2). En effet, l'ouverture du  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  induite par les halogénés permet de diminuer la taille de l'infarctus (15). D'autres mécanismes sont impliqués, comme l'atténuation de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes par les agents anesthésiques halogénés (12, 16), la protection du glycocalyx (12), et la diminution de la mort cellulaire médiée par des cytokines (17).



**Figure 2 :** Voies de signalisation endogènes médiées par les halogénés, d'après Tanaka (11). Un stimulus, ici l'agent anesthésique halogéné, déclenche une cascade de transduction du signal, conduisant à l'activation d'un effecteur qui favorise l'atténuation des lésions d'ischémie-reperfusion. Le canal potassique ATP dépendant mitochondrial (mitoK<sub>ATP</sub>) est impliqué comme l'effecteur final dans ce modèle de protection tissulaire, mais le canal potassique ATP sarcolemmique peut également jouer un rôle. Les agents anesthésiques volatils, à travers l'adénosine et les récepteurs opioïdes, modulent la protéine G, stimulent la protéine kinase C (PKC) et d'autres kinases intracellulaires, ou ont une action directe sur la mitochondrie permettant de générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui stimulent l'activité du canal mitoK<sub>ATP</sub>. Les agents anesthésiques halogénés peuvent également faciliter directement l'ouverture du canal mitoK<sub>ATP</sub>. Les flèches en pointillé schématisent les cibles intracellulaires qui peuvent être modulées par les agents anesthésiques halogénés, les flèches en trait plein représentent les cascades de signalisation.

Par une étude clinique, l'équipe de Beck-Schimmer a montré en 2008 l'intérêt du préconditionnement pharmacologique au sévoflurane sur le pic des transaminases hépatiques, lors des hépatectomies avec clampage continu du pédicule hépatique (13).

Aujourd'hui, la technique de référence chirurgicale est le clampage intermittent ou le préconditionnement ischémique (10). Au CHRU de Lille, l'équipe chirurgicale pratique le clampage intermittent.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'intérêt d'un préconditionnement pharmacologique au sévoflurane au cours des hépatectomies avec clampage intermittent.

## MATERIELS ET METHODES

### .I. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude comparative rétrospective dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles, monocentrique au CHRU de Lille. De mars 2013 à juillet 2014, 122 patients consécutifs ont bénéficiés d'une hépatectomie avec clampage intermittent. Les critères d'inclusion étaient : hépatectomie avec clampage intermittent du pédicule hépatique. Les critères d'exclusion étaient : âge inférieur à 18 ans, circulation extracorporelle.

Pendant cette période, ont été appliqués 3 protocoles d'anesthésiologie différents, définissant 3 groupes (groupe 1, groupe 2, groupe 3).

Les patients bénéficiaient d'un bilan biologique en préopératoire, en postopératoire le jour de l'intervention (J0), puis les jours suivants (J1, J2, J3, J4, J5).

Les critères de jugement principaux étaient les pics, ou valeurs maximales, des enzymes hépatiques.

Les critères de jugement secondaires étaient les valeurs des enzymes hépatiques quotidiennes, la variation de facteur V, la variation du TP, la bilirubinémie, la morbidité, la durée de séjour hospitalier, la mortalité à J30 et J90.

Les critères de jugement tertiaires étaient l'albumine, l'urée, la créatinine, la glycémie.

## **.II. Anesthésiologie**

### **A. Protocole commun**

Les patients étaient monitorés par : électrocardiographe, saturométrie de pouls, pression artérielle invasive radiale, entropie, TOF.

Avant l'induction, une rachianalgésie était réalisée, avec 200 µg de morphine intrathécale.

Le protocole d'induction d'anesthésie générale était le suivant pour tous les patients :

- . préoxygénation
- . sufentanil 0,3 µg/kg,
- . propofol en intraveineux direct (groupe 1) ou en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) (groupes 2 et 3) avec pour objectif entropie [40-60]
- . kétamine 0,5 mg/kg
- . atracurium 0,5 mg/kg
- . intubation oro-trachéale
- . pose d'une voie veineuse centrale triple voie et d'un cathéter de monitoring de pression artérielle.

Les paramètres ventilatoires étaient laissés à l'appréciation de l'anesthésiste.

Le protocole d'entretien était le suivant :

- . un agent narcotique différent selon le groupe
- . réinjections de sufentanil laissées au libre arbitre de l'équipe d'anesthésiologie
- . réinjections d'atracurium avec un objectif de TOF < 40%
- . perfusion continue de RINGER LACTATE® à 3 mL/kg/h sur une pompe régulatrice de débit
- . remplissage vasculaire par GELOFUSINE® 250 mL si hypotension artérielle définie par une pression artérielle (PA) systolique < 90 mmHg ou PA moyenne < 60 mmHg et d'une variation de pression pulsée (VPP) > 10%
- . vasoconstriction par éphédrine si GELOFUSINE® insuffisante
- . vasoconstriction par noradrénaline si éphédrine jugée insuffisante
- . remplissage vasculaire par GELOFUSINE® 15 mL/kg à la chute de la pièce opératoire.

Le réveil était laissé au libre arbitre de l'équipe d'anesthésiologie.

## B. Trois groupes

Selon le groupe, l'agent narcotique était différent (Figure 3).

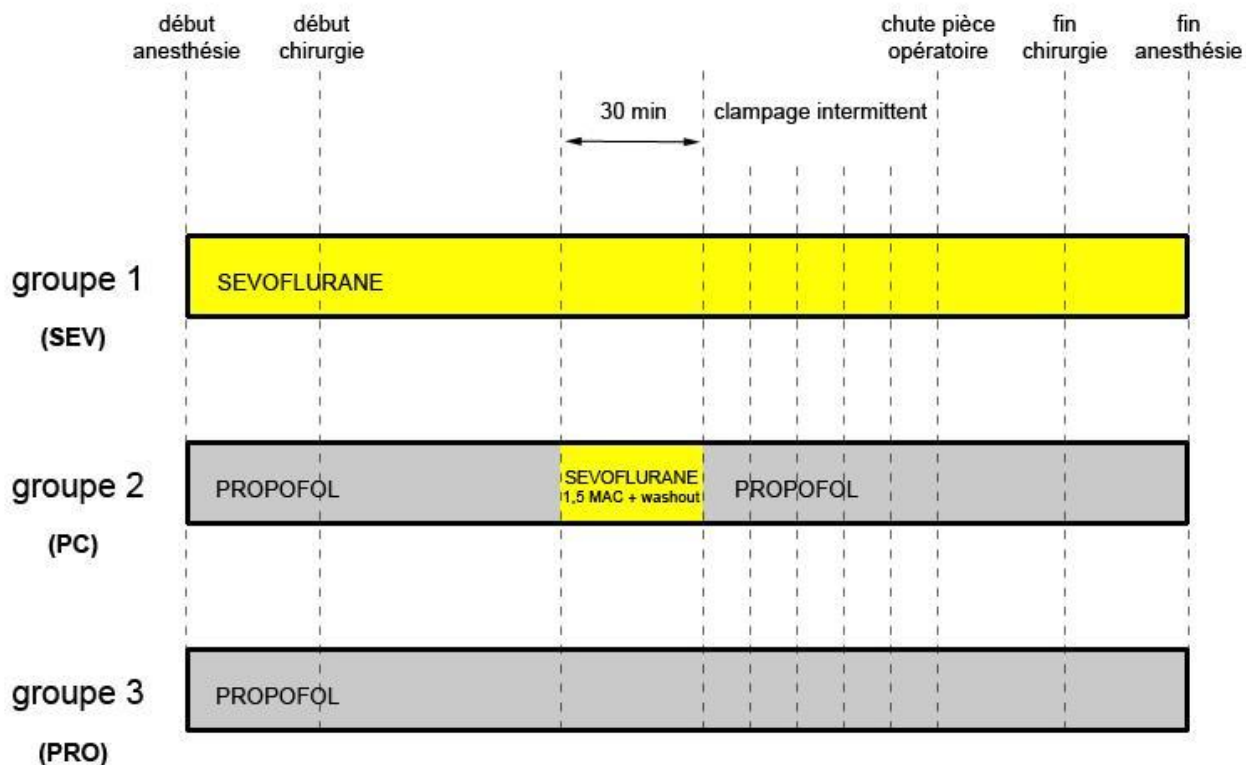
Dans le groupe 1 (SEV), seul le sévoflurane était utilisé, avec pour objectif une entropie comprise entre [40-60].

Dans le groupe 2 (PC), le propofol en AIVOC était utilisé avec pour objectif une entropie comprise entre [40-60]. Plus de 30 minutes avant le clampage du pédicule hépatique, le propofol était arrêté, substitué par du sévoflurane avec un objectif de  $1,5 \times \text{MAC}$  pendant 15 minutes, suivies de 15 minutes de rinçage du circuit (arrêt d'administration de sévoflurane frais, circuit ouvert à 4 L/min). Le clampage intermittent pouvait alors débiter. En cas d'hypotension artérielle, un support aminergique par noradrénaline était introduit. Le propofol était ensuite réintroduit, avec pour objectif une entropie comprise entre [40-60].

L'objectif de MAC était atteint à l'aide d'un module d'anesthésie inhalatoire à objectif de concentration (AINOC) disponible sur les ventilateurs de nos blocs opératoires.

La posologie d' $1,5 \times \text{MAC}$  était choisie du fait qu'une posologie de  $2 \times \text{MAC}$  puisse entraîner une dysrégulation de la perfusion cérébrale (18, 19).

Dans le groupe 3 (PRO), seul le propofol était utilisé, avec pour objectif une entropie comprise entre [40-60].



**Figure 3 :** Schéma descriptif des 3 protocoles d’anesthésiologie appliqués selon les groupes. Dans le groupe 2, plus de 30 minutes avant le clampage du pédicule hépatique, le propofol était arrêté, substitué par du sévoflurane avec un objectif de 1,5\*MAC pendant 15 minutes, suivies de 15 minutes de rinçage du circuit (ou washout).



### .III. Chirurgie

#### A. Technique chirurgicale

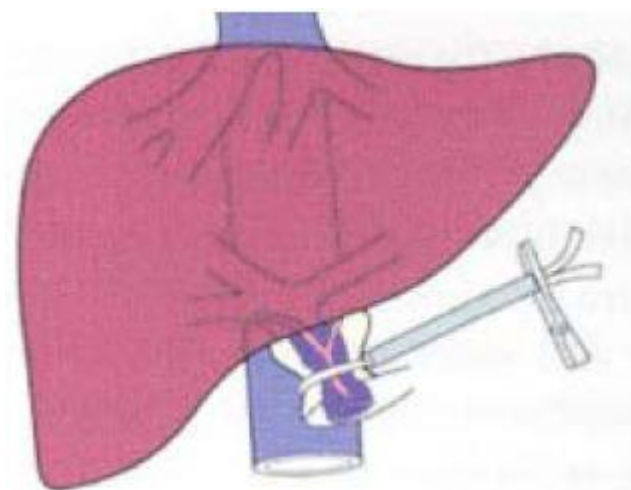
La chirurgie était réalisée par un chirurgien sénior.

L'équipe chirurgicale communiquait oralement à l'équipe d'anesthésiologie le début du clampage intermittent du pédicule hépatique au moins 30 minutes avant.

Le clampage du pédicule hépatique était effectué à l'aide d'un lac en tissu (Figure 4).

Chaque durée de clampage et intervalle entre clampages étaient chronométrés par l'équipe d'anesthésiologie, qui les communiquait à l'équipe chirurgicale.

Chaque clampage durait moins de 15 minutes, et chaque intervalle entre clampages au moins 5 minutes.

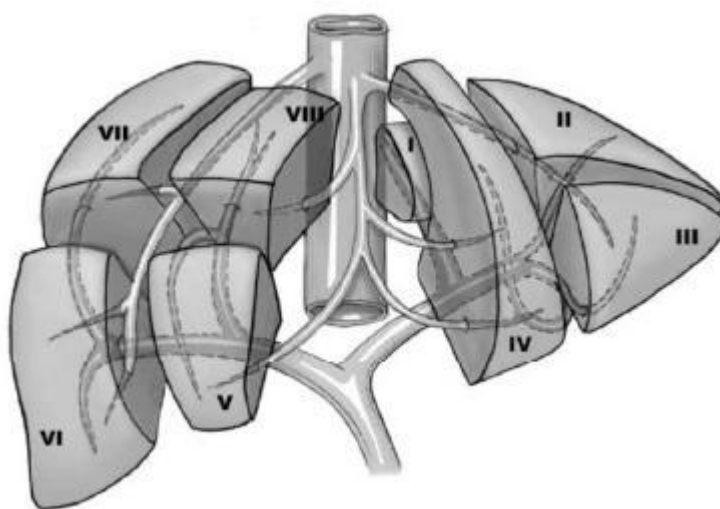


**Figure 4 :** Clampage du pédicule hépatique à l'aide d'un lac en tissu.

## B. Type de chirurgie

Il s'agissait toujours de chirurgie programmée.

Le foie est composé de plusieurs segments. Une chirurgie dite majeure correspondait à la résection d'au moins trois segments ; en deçà, elle était dite mineure (20, Figure 5).



**Figure 5 :** Segmentation hépatique selon Couinaud, d'après Cavalcanti de AM. Représentation « éclatée » du foie ; les chiffres romains désignent le nom de chaque segment.

## **.IV. Recueil des données**

Les données étaient recueillies de manière rétrospective. Elles étaient extraites d'une base de données (LOGINSERM® e-HpbChir V3s© 2011 INSERM Unité UMR\_S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, e-SQF et ACHBT) disponible sur un site sécurisé (<http://hpbchir.u707.jussieu.fr>). Les données étaient rentrées dans la base de données par des attachés de recherche clinique, des membres de l'équipe chirurgicale, des membres de l'équipe d'anesthésiologie du CHRU de Lille.

Les données manquantes étaient complétées via les logiciels disponibles au CHRU de Lille : Diane® (données anesthésiologiques), Cirus® (données biologiques), Sillage® (données médicales).

## A. Données préopératoires

Étaient recueillis : l'âge (en années), le sexe (féminin ou masculin), le poids (en kg), l'indice de masse corporelle (bmi, en kg/m<sup>2</sup>), l'antécédent de diabète, l'antécédent de cirrhose, l'indication chirurgicale (tumeur bénigne, carcinome hépatocellulaire, cholangiocarcinome, métastase colorectale, métastase non colorectale, autres tumeurs malignes), le contexte carcinologique, s'il s'agissait d'une rehépatectomie, les valeurs biologiques préopératoires.

En préopératoire, les patients bénéficiaient d'un bilan biologique, étaient recueillies les suivantes : aspartate-aminotransférase (ASAT, en UI/L), alanine-aminotransférase (ALAT, en UI/L), facteur V (fV, en %), taux de prothrombine (TP, en %), bilirubine (en µmol/L), urée (en mmol/L), créatinine (en µmol/L), albumine (en g/L), glycémie (en mmol/L).

## B. Données peropératoires

Etaient recueillies des variables dites « anesthésiologiques » : le groupe, le volume de remplissage vasculaire (en mL), le recours à la transfusion de produits sanguins, le recours à la noradrénaline, la durée d'hypotension artérielle avec une pression artérielle moyenne (PAm) inférieure à 60 mmHg (en minute), la durée d'hypotension artérielle avec une PAm inférieure à 65 mmHg (en minute), la fraction expirée de sévoflurane en fin d'expiration (FEtSev), la durée d'anesthésie générale (en minute) ; et des valeurs dites « chirurgicales » : le type d'hépatectomie, le nombre de clampage, la durée totale de clampage (en minutes), les pertes sanguines (en mL).

Le type d'hépatectomie était défini selon le nombre de segments réséqués : hépatectomie mineure si inférieure à 3 segments, hépatectomie majeure si égale ou supérieure à 3 segments (20, Figure 5).

La durée de transection hépatique n'a pas été recueillie du fait de données manquantes trop importantes.

### C. Données postopératoires

Etaient recueillis : les valeurs biologiques, le score de morbidité de Clavien-Dindo, la morbidité sévère (définie par un score de Clavien-Dindo égal ou supérieur à IIIa), la durée de séjour (en jour), la mortalité à J30 et J90.

Le score de Clavien-Dindo est actuellement le score de morbidité de référence (21, Tableau 1).

<b>Grade</b>	<b>Définition</b>	<b>Exemples</b>
<b>Grade I</b>	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
<b>Grade II</b>	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.	Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion
<b>Grade III</b>	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.	
<b>IIIa</b>	Sans anesthésie générale	Ponction guidée radiologiquement
<b>IIIb</b>	Sous anesthésie générale	Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause
<b>Grade IV</b>	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs	
<b>IVa</b>	Défaillance d'un organe	Dialyse
<b>IVb</b>	Défaillance multi-viscérale	
<b>Grade V</b>	Décès	
<b>Suffixe d</b>	Complication en cours au moment de la sortie du patient nécessitant un suivi ultérieur (d = discharge)	

**Tableau 1 : Score de morbidité, d'après Clavien-Dindo.**

## **.V. Statistiques**

Les analyses statistiques nécessaires à la réalisation de cette thèse ont été effectuées sous le logiciel SAS Institute 9.3. Les paramètres quantitatifs ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard ou de médiane et d'intervalle interquartile. Les paramètres qualitatifs ont été présentés en termes de fréquences et de pourcentages. La distribution des paramètres quantitatifs a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro Wilk.

Pour comparer les trois groupes de patients par rapport aux variables quantitatives, le test de Kruskal Wallis ou l'Anova à un facteur a été utilisé en fonction de la distribution des variables. Pour les variables qualitatives, le test du Khi-deux (ou du Fisher exact lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) a été réalisé. Pour comparer les différents critères d'évaluation entre les trois groupes, les analyses ont été ajustées sur les valeurs préopératoires de chacun des critères.

Pour cette étude, le niveau de significativité a été fixé à 5%.

## **.VI. Conflits d'intérêt**

Il n'y avait aucun conflit d'intérêt dans ce travail.



## RESULTATS

Entre mars 2013 et juillet 2014, 122 patients consécutifs étaient inclus, 2 patients étaient exclus (circulation extracorporelle). Au total, 120 patients ont été analysés, répartis de la manière suivante entre les groupes : 67 patients dans le groupe 1 (SEV), 27 dans le groupe 2 (PC), 26 dans le groupe 3 (PRO).

### **.I. Caractéristiques de base**

Les caractéristiques de base sont résumées dans le Tableau 2.

L'âge moyen était de 59 ans, le ratio femme/homme de 45/55, l'indice de masse corporelle moyen de 25,5 kg/m<sup>2</sup>, le taux de diabète de 13,3%, le taux de cirrhose de 12,5%.

Il s'agissait d'une chirurgie carcinologique dans 90,8% des cas, dont 20,0% pour carcinome hépatocellulaire, 10,0% pour cholangiocarcinome, 50,0% pour métastase d'origine colorectale, 5,0% pour métastase d'origine non colorectale, et 5,8% pour autres tumeurs malignes primitives.

Il s'agissait d'une rehépatectomie dans 23,3% des cas.

**Tableau 2: Caractéristiques de base.** bmi : indice de masse corporelle ; préop : préopératoire ; TP : taux de prothrombine ; l'âge, le bmi et les valeurs biologiques sont exprimés en médiane (quartiles 25 - 75).

	groupe 2 (PC)	groupe 1 (SEV)	groupe 3 (PRO)	p value
	(n=27)	(n=67)	(n=26)	
âge (années)	65 (57-68)	61 (51-67)	63 (53-68)	0,384
sexe féminin (%)	37	49	42	0,533
bmi (kg/m <sup>2</sup> )	23 (21-28)	24 (22-29)	25 (23-29)	0,135
diabète (%)	11	13	15	0,876
cirrhose (%)	7	14	11	0,658
chirurgie carcinologique (%)	92	91	88	0,832
indication :				
tumeur bénigne (%)	7	8	11	-
carcinome hépatocellulaire (%)	25	19	15	-
cholangiocarcinome (%)	11	10	7	-
métastase colorectale (%)	48	52	46	-
métastase non-colorectale (%)	3	5	3	-
autres tumeurs malignes (%)	3	2	15	-
rehépatomie (%)	22	20	30	0,593
ASAT préop (UI/L)	28 (20-60)	26 (19-38)	29 (22-34)	0,359
ALAT préop (UI/L)	30 (20-49)	22 (16-37)	29 (19-37)	0,143
facteur V préop (%)	140 (113-169)	114 (97-144)	125 (105-162)	0,081
TP préop (%)	100 (94-100)	95 (86-100)	92 (87-100)	0,058
bilirubine préop (μmol/L)	8 (5-13)	8 (5-10)	8 (5-11)	0,771
albumine préop (g/L)	40 (38-42)	42 (38-45)	42 (36-43)	0,410
glycémie préop (mmol/L)	4,5 (4,0-6,5)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	0,500
urée préop (mmol/L)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	0,966
créatinine préop (μmol/L)	70 (62-82)	75 (68-88)	70 (60-79)	0,233

Avant la chirurgie de résection hépatique, les 3 groupes étaient comparables.

## **.II. Données peropératoires**

Les valeurs recueillies sont rapportées dans le Tableau 3.

### **A. Population générale**

#### **1. Variables chirurgicales**

Il s'agissait d'une hépatectomie majeure dans 38,3% des cas.

Le nombre de clampage moyen était de 3,0, la médiane (quartiles 25 - 75) de 3 (2 - 4).

La durée d'ischémie moyenne était de 40 minutes, la médiane (quartiles 25 - 75) de 38 (25 - 53) minutes.

Les pertes sanguines estimées moyennes étaient de 581 mL, la médiane (quartiles 25 - 75) de 450 (250 - 800) mL.

#### **2. Variables anesthésiologiques**

La durée moyenne d'anesthésie générale s'étendait à 384 minutes, soit 6 heures et 24 minutes.

Le remplissage vasculaire (hors transfusion de produits dérivés du sang) était en moyenne de 2564 mL, la médiane (quartiles 25 - 75) de 2500 (2000 - 3000) mL.

Le taux de transfusion de concentrés de globules rouges peropératoire était de 15,8%.

Il y avait recours à un support aminergique par noradrénaline dans 31,6% des cas.

## B. Comparaisons entre les groupes

**Tableau 3 : Valeurs peropératoires.** Les résultats sont exprimés en médiane (quartiles 25 - 75), en pourcentage, et en moyenne (écart-type) pour la FEtSev. Pour la FEtSev,  $p < 0,001$  entre les groupes 2 et 1. CGR : culots de globules rouges ; PAm : pression artérielle moyenne ; FEtSev : fraction expirée de sévoflurane en fin d'expiration.

	groupe 2 (PC) (n=27)	groupe 1 (SEV) (n=67)	groupe 3 (PRO) (n=26)	p value
hépatectomie majeure (%)	51	35	30	0,235
nombre de clampage	2 (1-3)	3 (2-4)	2 (2-4)	0,088
durée totale d'ischémie (min)	37 (16-44)	40 (27-61)	33 (23-50)	0,067
pertes sanguines (mL)	400 (300-700)	400 (200-800)	500 (300-800)	0,556
transfusion CGR (%)	7	19	15	0,390
remplissage vasculaire (mL)	2500 (2000-3080)	2500 (2000-3000)	2875 (2000-3250)	0,430
amines vasopressives (%)	62	10	53	<0,001 *
PA <sub>m</sub> < 60 mmHg (min)	7,0 (1,6-14,3)	5,8 (1,2-17,7)	4,0 (1,1-9,9)	0,807
PA <sub>m</sub> < 65 mmHg (min)	12,1 (4,8-35,4)	19,3 (6,3-39,2)	10,2 (2,1-30,1)	0,678
FEtSev (%), moyenne (écart-type)	2,54 (0,24)	1,34 (0,42)	0	<0,001 *
durée d'anesthésie générale (min)	374 (318-473)	365 (301-441)	374 (319-444)	0,766

Les 3 groupes étaient comparables sur les variables suivantes : type d'hépatectomie, nombre de clampage, durée totale d'ischémie, pertes sanguines, nécessité d'une transfusion de culots de globules rouges, remplissage vasculaire, durée d'anesthésie générale.

Il y avait significativement plus de recours à un support aminergique par noradrénaline dans le groupe 2 (PC) 62,9% par rapport au groupe 1 (SEV) 10,4% ( $p < 0,001$ ), dans le groupe 3 (PRO) 53,8% par rapport au groupe 1 (SEV) ( $p < 0,001$ ), mais aucune différence entre les groupes 2 (PC) et 3 (PRO) ( $p = 1$ ).

Les durées cumulées d'hypotension artérielle avec une PAm < 60 mmHg et celles avec une PAm < 65 mmHg n'étaient pas significativement différentes entre les 3 groupes.

La FEtSev était significativement différente entre le groupe 2 (PC) moyenne 2,54% (écart-type 0,24%) et le groupe 1 (SEV) moyenne 1,34% (écart-type 0,42%) ( $p < 0,001$ ).

### **.III. Valeurs postopératoires**

Les résultats sont exprimés en médiane (quartiles 25 - 75) en raison d'une distribution non normale des valeurs.

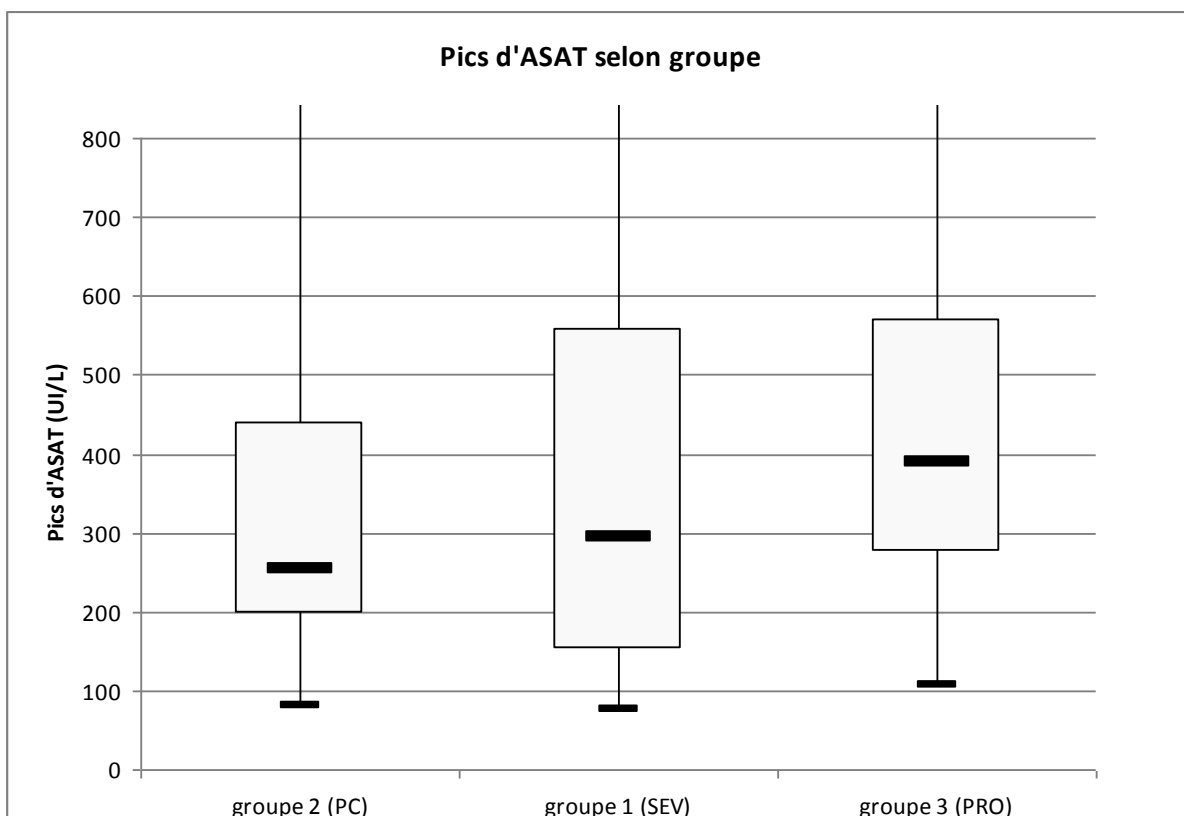
Pour plus de détails, se référer à l'Annexe 1.

#### **A. Critères de jugement principaux**

Le pic des enzymes hépatiques est la valeur maximale recueillie sur les 5 jours en postopératoire.

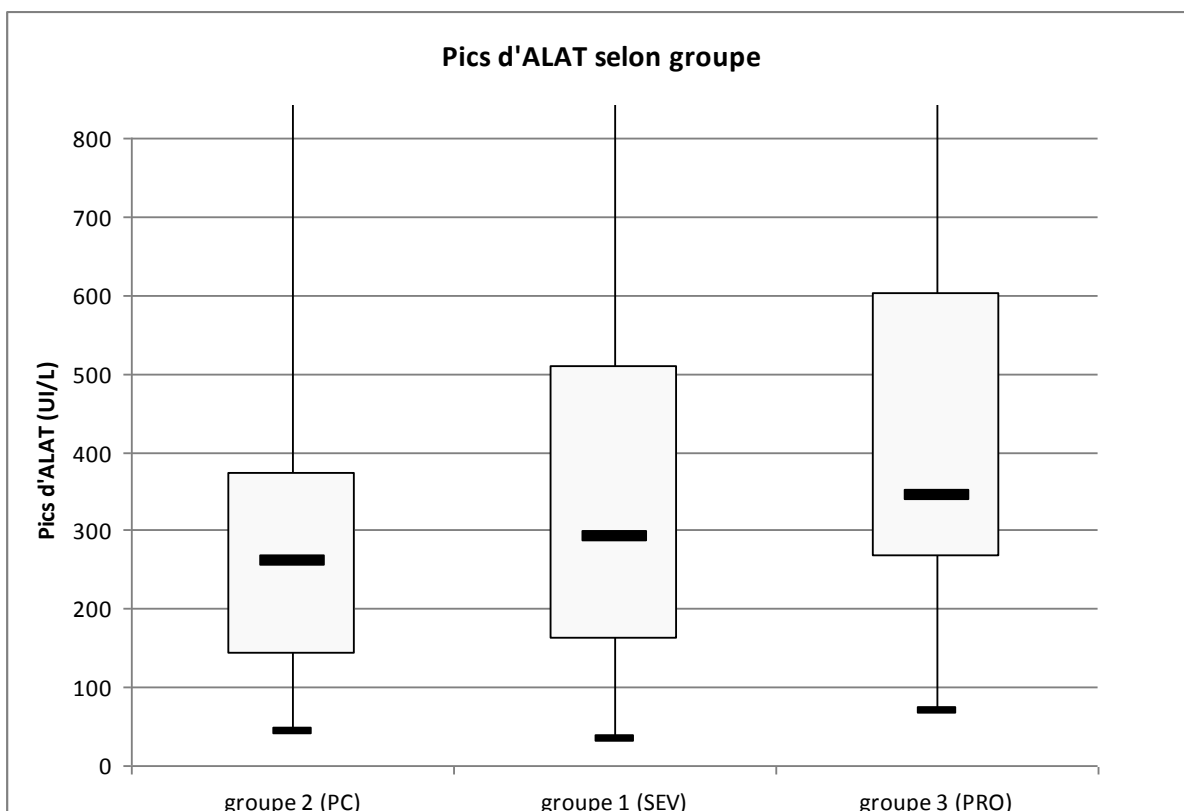
Les graphiques 1 et 2 de type boîte à moustache représentent les pics d'ASAT (graphique 1) et d'ALAT (graphique 2) selon les 3 groupes.

Les pics d'ASAT n'étaient pas significativement différents entre les 3 groupes ( $p=0,188$ ). Par souci de lisibilité, les valeurs maximales n'apparaissent pas sur le graphique type boîtes à moustache ; elles étaient respectivement pour les groupes 2, 1 et 3 : 1075, 4301 et 2291 UI/L.



**Graphique 1 : Valeurs maximales d'ASAT entre les 3 groupes.  $p=0,188$**

Les pics d'ALAT n'étaient pas significativement différents entre les 3 groupes ( $p=0,141$ ). Par souci de lisibilité, les valeurs maximales n'apparaissent pas sur le graphique type boîtes à moustache ; elles étaient respectivement pour les groupes 2, 1 et 3 : 1104, 2047 et 2815 UI/L.



**Graphique 2 : Valeurs maximales d'ALAT entre les 3 groupes.  $p=0,141$**



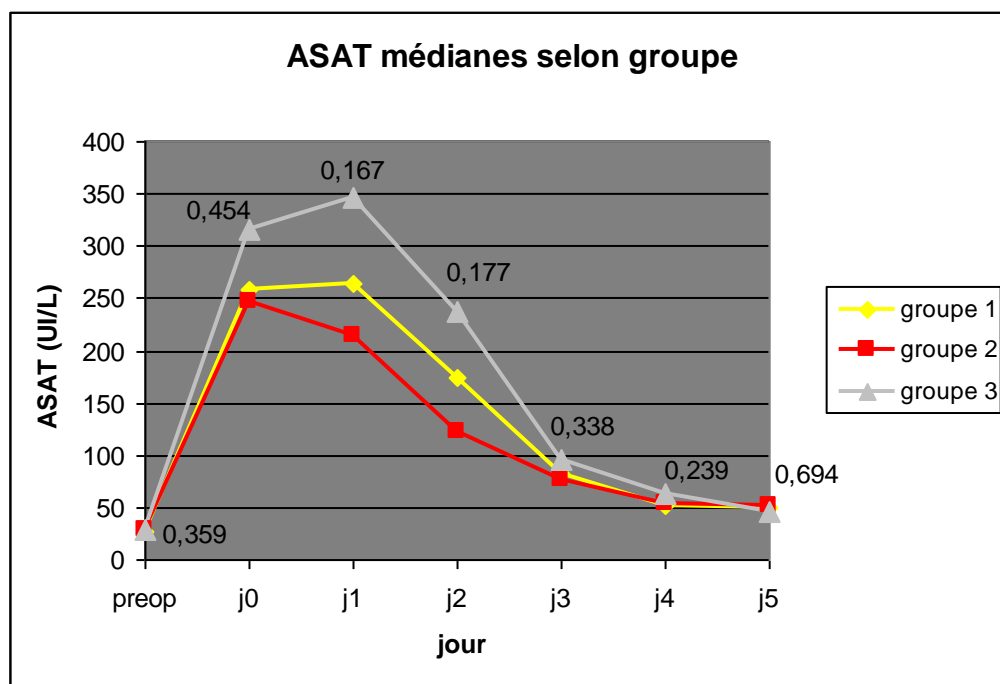
## B. Critères de jugement secondaires

### 1. Valeurs quotidiennes des enzymes hépatiques

Les résultats sont exprimés en médiane (quartiles 25 - 75) en raison d'une distribution non normale des valeurs.

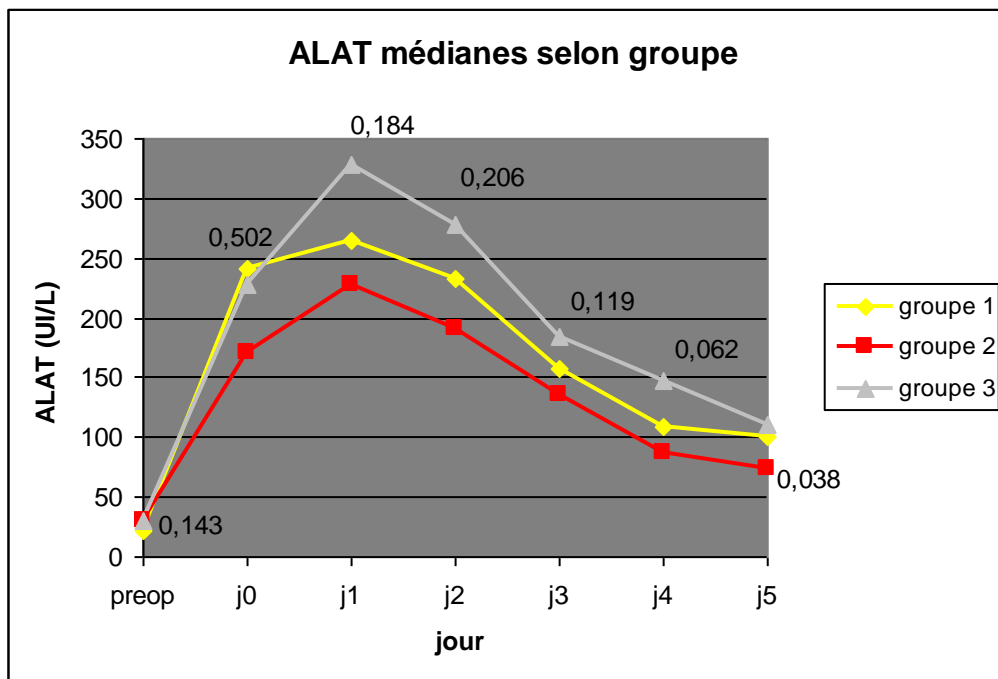
Les graphiques 3 et 4 représentent l'évolution des valeurs médianes d'ASAT (graphique 3) et d'ALAT (graphique 4) de la période préopératoire jusqu'à J5 postopératoire.

Concernant les ASAT, bien que moins élevées dans le groupe 2 (PC), elles n'atteignaient pas la significativité.



**Graphique 3 :** Evolution des ASAT en fonction du temps. Les chiffres représentent les valeurs de la p-value.

Concernant les ALAT, elles étaient moins élevées dans le groupe 2 (PC), et atteignaient la significativité à J5.



**Graphique 4 :** Evolution des ALAT en fonction du temps. Les chiffres représentent les valeurs de la p-value.

## 2. Variation du facteur V

En préopératoire, la comparaison entre les groupes retrouvait un facteur V en faveur du groupe 2 (PC), à la limite de la significativité (Tableau 2, page 21).

Nous avons donc choisi d'analyser la variation du facteur V en tenant compte de la valeur préopératoire.

La variable étudiée était nommée Pct\_minfV, exprimée en %, avec :

$$\text{Pct\_minfV} = (\text{minfV} - \text{fV préop}) / \text{fV préop}$$

où fV : facteur V, préop : préopératoire, minfV : valeur minimale de fV recueillie

Cette variation du facteur V était significativement différente entre les groupes en faveur du groupe 2 (PC) -14 [(-34)-(+6)]% et groupe 1 (SEV) -16 [(-41)-(+4)]% par rapport au groupe 3 (PRO) -30 [(-38)-(-22)]% ( $p=0,047$ ).

### 3. Variation du TP, variation de la bilirubinémie, albuminémie

Sur le même modèle que le facteur V, les valeurs minimales du TP et les valeurs maximales de la bilirubinémie étaient rapportées aux valeurs préopératoires.

Les variables étudiées étaient respectivement nommées Pct\_minTP et Pct\_MaxBili, avec :

$$\text{Pct\_minTP} = (\text{minTP} - \text{TP préop}) / \text{TP préop}$$

$$\text{Pct\_MaxBili} = (\text{Maxbili} - \text{bili préop}) / \text{bili préop}$$

où TP : taux de prothrombine, bili : bilirubine, préop : préopératoire, minTP : valeur minimale de TP recueillie, Maxbili : valeur maximale de bilirubinémie recueillie

Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes pour ces 2 variables (voir Annexe 1).

Quant à l'albuminémie, il ne semblait pas y avoir de différence entre les 3 groupes ; les comparaisons statistiques n'ont pas été réalisées du fait d'un nombre de données manquantes trop important.

#### **4. Urée, créatinine, glycémie**

Il ne semblait pas y avoir de différence entre les 3 groupes pour les valeurs postopératoires d'urée, de créatinine et de glycémie ; les comparaisons statistiques n'ont pas été réalisées du fait d'un nombre de données manquantes trop important (voir Annexe 1).

## 5. Morbidité

Dans la population étudiée, la morbidité selon le score de Clavien-Dindo est reportée dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Morbidité selon le score de Clavien-Dindo dans la population étudiée.**

Score de Clavien-Dindo	nombre	pourcentage
I	42	35.00
II	46	38.33
IIIa	9	7.50
IIIb	12	10.00
IVa	2	1.67
IVb	1	0.83
V	8	6.67

A noter qu'il existe 7 données manquantes pour cette variable.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes : groupe 2 (PC) II (I-IIIb), groupe 1 (SEV) II (I-IIIa), groupe 3 (PRO) II (I-II) ( $p=0,543$ ).

La morbidité sévère, définie par un score de Clavien-Dindo  $\geq$  IIIa, était de 26% dans la population étudiée.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes : groupe 2 (PC) 33%, groupe 1 (SEV) 25%, groupe 3 (PRO) 23% ( $p=0,135$ ).

## **6. Durée de séjour hospitalier**

La durée médiane (quartiles 25 - 75) du séjour hospitalier était de 9 (7 - 13) jours.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes : groupe 2 (PC) 10 (8 - 14) jours, groupe 1 (SEV) 9 (7 - 13) jours, groupe 3 (PRO) 8,5 (8 - 14) jours ( $p=0,339$ ).

## **7. Mortalité à J30 et J90**

A J30, il y avait 0 patient décédé dans le groupe 2 (PC), 1 dans le groupe 1 (SEV) et 1 dans le groupe 3 (PRO).

A J90, il y avait 1 patient décédé dans le groupe 2 (PC), 3 dans le groupe 1 (SEV) et 1 dans le groupe 3 (PRO).

Devant le nombre trop faible d'événements, il n'y avait pas de test statistique réalisé.



## DISCUSSION

Nous rapportons dans notre étude l'intérêt de l'association du préconditionnement pharmacologique au sévoflurane à la technique du clampage intermittent du pédicule hépatique lors des hépatectomies. Cet intérêt semble jouer sur deux composantes : la souffrance tissulaire, reflétée par la cytolysse hépatique, et la fonction hépatique, reflétée par la capacité qu'a le foie à synthétiser le facteur V.

### 1. Choix des variables étudiées

#### a) *Cytolysse hépatique*

L'augmentation des transaminases, ou cytolysse hépatique, est historiquement un marqueur de souffrance tissulaire hépatique. Ce marqueur est un jugement de critère principal dans de nombreux travaux s'intéressant aux lésions d'ischémie-reperfusion lors de la chirurgie de résection hépatique (9, 13, 22-24, 59, 61).

Cependant, celui-ci n'est pas spécifique des lésions d'ischémie-reperfusion et dépend d'autres facteurs, comme les manœuvres de manipulation du foie en peropératoire (25). Un autre travail ne retrouvait pas de corrélation entre l'augmentation des transaminases et la durée d'ischémie, ni entre l'augmentation des transaminases et la morbidité. Il existait par contre une différence significative entre l'augmentation des transaminases et la durée d'intervention, la transfusion de concentrés de globules rouges, l'ablation in situ par radiofréquence concomitante ;

les auteurs en concluaient à un marqueur non spécifique ne devant pas être utilisé comme critère de jugement principal pour étudier l'ischémie-reperfusion (26).

Notre travail montre une tendance à une moindre augmentation des transaminases dans les groupes avec sévoflurane comparés au groupe 3 (PRO), et cet effet paraît plus important dans le groupe 2 (PC) comparé au groupe 1 (SEV). Il n'y a pas eu d'analyses multivariées avec la durée de l'intervention, la transfusion de concentrés de globules rouges, l'ablation in situ par radiofréquence concomitante devant le faible nombre de patients par groupe.

#### **b) Facteur V et TP**

Le taux de prothrombine est un marqueur de la fonction hépatique. Il dépend de plusieurs facteurs, dont le facteur V, synthétisés par le foie. Il est un marqueur étudié de la fonction hépatique au décours de la chirurgie de résection hépatique (27-31).

L'insuffisance hépatique post-hépatectomie est une complication sévère pouvant survenir au décours des hépatectomies (27-31). Il s'agit d'une altération de la fonction hépatique, due à une désynchronisation entre la demande métabolique, la quantité et la qualité des hépatocytes restants, ayant pour résultante un défaut de ses fonctions de synthèse, d'excrétion et de détoxification. Plusieurs définitions existent, les plus utilisées sont celle du « 50-50 » (TP < 50% et bilirubinémie > 50µmol/L à J5) (30) et celle de l'ISGLS (International Study Group of Liver Surgery) (augmentation de l'INR et de la bilirubinémie après J5) (31).

Devant un nombre trop faible d'événements de 50-50 (2 dans le groupe 1 (SEV), 0 dans le groupe 2 (PC), 1 dans le groupe 3 (PRO)), nous n'avons pas réalisé de test statistique.

Notre étude est la première qui retrouve un effet bénéfique du sévoflurane sur le facteur V au cours des hépatectomies. Pour appuyer cette hypothèse d'atténuation de la diminution de la fonction hépatique sous préconditionnement par sévoflurane, d'autres études sont nécessaires, avec pour critères de jugement des marqueurs du fonctionnement hépatique, comme par exemples le test au vert d'indocyanine ou la scintigraphie.

**c) Bilirubinémie**

Comme énoncé dans le paragraphe précédent, la bilirubinémie est un reflet de la fonction hépatique, par sa fonction excrétrice. La bilirubinémie est un marqueur étudié et validé dans l'insuffisance hépatique post-hépatectomie (30, 32).

Dans notre travail, la bilirubinémie postopératoire, bien que non significative, apparaissait plus élevée dans les groupes PC et SEV comparés à PRO, mais restait basse dans les 3 groupes avec des valeurs ne dépassant pas 20  $\mu\text{mol/L}$ .

**d) Urée et créatinine**

Plusieurs travaux ont montrés que le préconditionnement d'un tissu était bénéfique pour l'ensemble de l'organisme, à l'origine du concept de « préconditionnement interorgane » ou « préconditionnement à distance » (33-37). Nous avons relevé les valeurs d'urée et de créatinine afin d'observer l'effet d'un préconditionnement hépatique sur la fonction rénale. Le taux d'agression rénale aiguë biologique étant faible, le nombre de sujets à analyser devait être beaucoup plus important pour montrer une différence entre les groupes. Devant le nombre important de données manquantes, il n'y avait pas eu de test statistique réalisé, mais les valeurs d'urée et de créatinine ne semblaient pas différentes entre les groupes.

**e) Fonction neurologique**

Il aurait été intéressant d'étudier la fonction neurologique entre les 3 groupes. En effet, le sévoflurane peut participer à la confusion postanesthésie (38, 39). Cependant, une autre équipe a montré l'effet neuroprotecteur du sévoflurane lors du contexte d'ischémie-reperfusion (40). Les résultats d'une étude clinique en chirurgie cardiaque comparant un protocole basé sur le sévoflurane et un protocole basé sur le propofol vont aussi dans ce sens, avec des performances cognitives améliorées dans le groupe sévoflurane comparé au groupe propofol (41). Sur le concept du préconditionnement interorgane, il aurait été intéressant d'étudier la fonction neurologique au décours du préconditionnement à visée primitivement hépatique. Malheureusement, dans notre travail les complications neurologiques n'ont pas été recueillies.

**f) Lactate**

Le lactate est un substrat énergétique dont le métabolisme est assuré majoritairement, de 40 à 50%, par le foie (42).

Watanabe et al. retrouvent l'hyperlactatémie comme marqueur pronostique lorsque dosée en postopératoire immédiat au décours des hépatectomies (43). Une autre étude japonaise parue récemment retrouve l'hyperlactatémie dosée en peropératoire comme associée à une augmentation des infections postopératoires et corrélée à la durée d'ischémie chez les patients porteurs d'une hépatopathie chronique (44).

Dans notre travail, il aurait été intéressant de comparer le lactate, au mieux la clairance du lactate, entre les groupes. Devant le nombre de données manquantes trop important, celles-ci n'ont pas été recueillies.

**g) Morbidité et mortalité**

Dans notre étude, la morbidité sévère était de 26%, la mortalité à J30 de 1,6% et la mortalité à J90 à 4,1%. Une analyse rétrospective sur 1500 patients consécutifs bénéficiant d'une hépatectomie retrouvait des taux similaires : morbidité de 22,5% et mortalité intrahospitalière de 3% (45).

Notre travail ne retrouvait pas de différence en termes de morbidité entre les groupes, contrairement à celui de Beck-Schimmer et al. (13) : morbidité sévère de 6,7% dans le groupe préconditionnement contre 26,5% dans le groupe propofol ( $p=0,05$ ). Les patients de ce travail bénéficiaient tous d'un clampage continu, et les patients cirrhotiques étaient exclus. Nous savons aujourd'hui que le clampage continu provoque plus de lésions d'ischémie-reperfusion que le clampage intermittent (8, 9), et l'absence de différence de morbidité au sein de notre étude pourrait être expliquée par l'effet bénéfique du clampage intermittent.

**2. Différences entre les groupes 1 (SEV) et 2 (PC)**

Notre étude rapporte un intérêt à utiliser du sévoflurane dans le protocole d'anesthésie de la chirurgie de résection hépatique.

Les 2 protocoles proposés, groupe 1 (SEV) et groupe 2 (PC), comportent des différences.

**a) Effet dose, effet seuil, effet durée, effet protocole**

Le groupe PC recevait une dose de sévoflurane plus importante que le groupe SEV. Plusieurs travaux rapportent un effet dose du préconditionnement pharmacologique (46-48) mais d'autres sont contradictoires et rapportent un effet seuil (49-51).

Obal et al. rapportent dans un travail sur cœurs de rats, que le préconditionnement pharmacologique au sévoflurane à la posologie de 0,75\*MAC ne réduisait pas la taille de l'infarctus, contrairement à une posologie supérieure à 1,0\*MAC (1,0, 1,5 et 2,0 \*MAC). Il n'y avait pas de bénéfice à augmenter la posologie au-delà de 1,0\*MAC (49). Cet effet est appelé effet seuil.

Il semble que la durée d'administration de l'agent préconditionnant jouerait un rôle (50). Il n'existe pas de donnée quant à la durée optimale de l'agent préconditionnant à administrer.

Un autre point important est le mode d'administration de l'agent préconditionnant. Riess et al. retrouvent dans un travail sur cœurs de cochons, qu'un préconditionnement par deux expositions de 5 minutes de sévoflurane serait plus efficace qu'une exposition de 15 minutes (47).

Dans notre travail, les deux protocoles sont différents sur la dose et la durée. Au vu de nos résultats, une durée d'au moins 30 minutes (15 min + 15 min) serait suffisante pour induire un préconditionnement.

#### **b) Mémorisation du signal**

Le délai entre le signal inducteur préconditionnant et l'ischémie est fondamental. Okusa et al. retrouvent, dans un travail sur cœurs de cochons, un délai bénéfique de 10 et 30 minutes après préconditionnement, et non bénéfique à partir de 60 minutes (51).

Dans notre travail, l'anticipation du clampage intermittent n'était parfois pas optimale. L'équipe chirurgicale prévoyait un clampage à 30 minutes, le communiquait à l'équipe d'anesthésiologie qui débutait le préconditionnement pharmacologique. Après les 15 minutes de sévoflurane suivies des 15 minutes de rinçage du circuit, il

existait parfois un délai avant le début du clampage intermittent. Cependant, ce délai était généralement court, n'excédant pas les 20 minutes.

**c) Rôle du propofol**

La configuration moléculaire du propofol, proche de la vitamine E, lui conférerait des propriétés antioxydantes (52-56). Le fait de l'utiliser avant l'ischémie, du fait de son pouvoir antioxydant, atténuerait les effets du préconditionnement, aussi bien pharmacologique qu'ischémique. En revanche, le fait de l'utiliser lors de la reperfusion, ou déclampage, pourrait réduire le stress oxydant responsable des lésions hépatiques. Il faudrait, pour vérifier cette hypothèse, réaliser un travail comparant trois groupes : administration continue de sévoflurane seul, avec un objectif d'entropie comprise entre 40 et 60 (groupe 1), administration continue de propofol seul, avec un objectif d'entropie comprise entre 40 et 60 (groupe 2), et un groupe avec une administration continue de sévoflurane seul, avec un objectif d'entropie comprise entre 40 et 60, substituée lors du clampage intermittent par une administration continue de propofol, avec un objectif d'entropie comprise entre 40 et 60, poursuivie jusqu'en fin d'intervention (groupe 3).

**d) Entropie**

Dans le groupe 2 (PC), lors de l'administration du sévoflurane à 1,5\*MAC, l'entropie diminuait significativement, et atteignait des valeurs très basses, généralement inférieures à 10. Une étude rétrospective sur 880 patients retrouvait en analyses multivariées une augmentation de la mortalité à 1 an liée à une anesthésie trop profonde pendant au moins 1 heure (57).

Dans notre travail, l'amélioration du fonctionnement hépatique doit être à confronter au patient dans sa globalité. Il serait intéressant de relever la mortalité à 1 an dans notre population et de la comparer entre les groupes 1 (SEV) et 2 (PC).

#### **e) Postconditionnement**

Au cours de la dernière décennie, a été décrit le phénomène de postconditionnement pharmacologique, où la taille de l'infarctus pouvait être réduite par un agent administré pendant la reperfusion (58). Dans une étude clinique prospective randomisée publiée en 2012, chez des patients bénéficiant d'une hépatectomie, Beck-Schimmer et al. rapportent une diminution des ASAT, de la morbidité et de la durée de séjour dans le groupe postconditionnement, comparé au groupe propofol seul (59).

Dans une étude au cours de chirurgie cardiaque, comparant 4 protocoles d'anesthésiologie (propofol tout au long de l'intervention, préconditionnement au sévoflurane, postconditionnement au sévoflurane, sévoflurane tout au long de l'intervention), il en ressort un bénéfice du protocole où le sévoflurane était administré avant, pendant et après la reperfusion : moindre élévation de la troponine I, moindre dysfonction ventriculaire et diminution de la durée de séjour hospitalier (60). Ce travail suggère un effet additif du postconditionnement au préconditionnement.

Dans notre étude il est possible que plusieurs facteurs fassent varier le bénéfice dans des sens opposés : effet dose (groupe 1 (SEV) < groupe 2 (PC)), effet seuil (groupe 1 (SEV) < groupe 2 (PC)), effet durée (groupe 1 (SEV) > groupe 2 (PC)) et effet postconditionnement (groupe 1 (SEV) > groupe 2 (PC)).



### 3. Comparaison avec les études similaires

L'étude de Beck-Schimmer et al., publiée en 2008, rapporte un bénéfice du préconditionnement au sévoflurane (13). Ce bénéfice est significatif sur la cytolyse hépatique et sur la morbidité. La population étudiée bénéficiait de chirurgie de résection hépatique, mais avec un clampage continu du pédicule hépatique. Les patients cirrhotiques étaient exclus. Dans notre étude, la tendance non significative sur la diminution de la cytolyse hépatique a pu être lissée par le bénéfice du clampage intermittent.

Cette même équipe a publié, en 2012, un travail sur le postconditionnement au sévoflurane lors des hépatectomies (59). Ce travail prospectif randomisé comparait 3 protocoles : propofol seul et clampage continu, propofol seul et clampage intermittent, postconditionnement au sévoflurane et clampage continu. Comme attendu, le protocole [propofol seul et clampage continu] était significativement défavorable en termes de cytolyse hépatique, de morbidité et de séjour hospitalier comparé aux 2 autres groupes. Les comparaisons entre les groupes [postconditionnement au sévoflurane et clampage continu] et [propofol et clampage intermittent] ne montraient aucune différence.

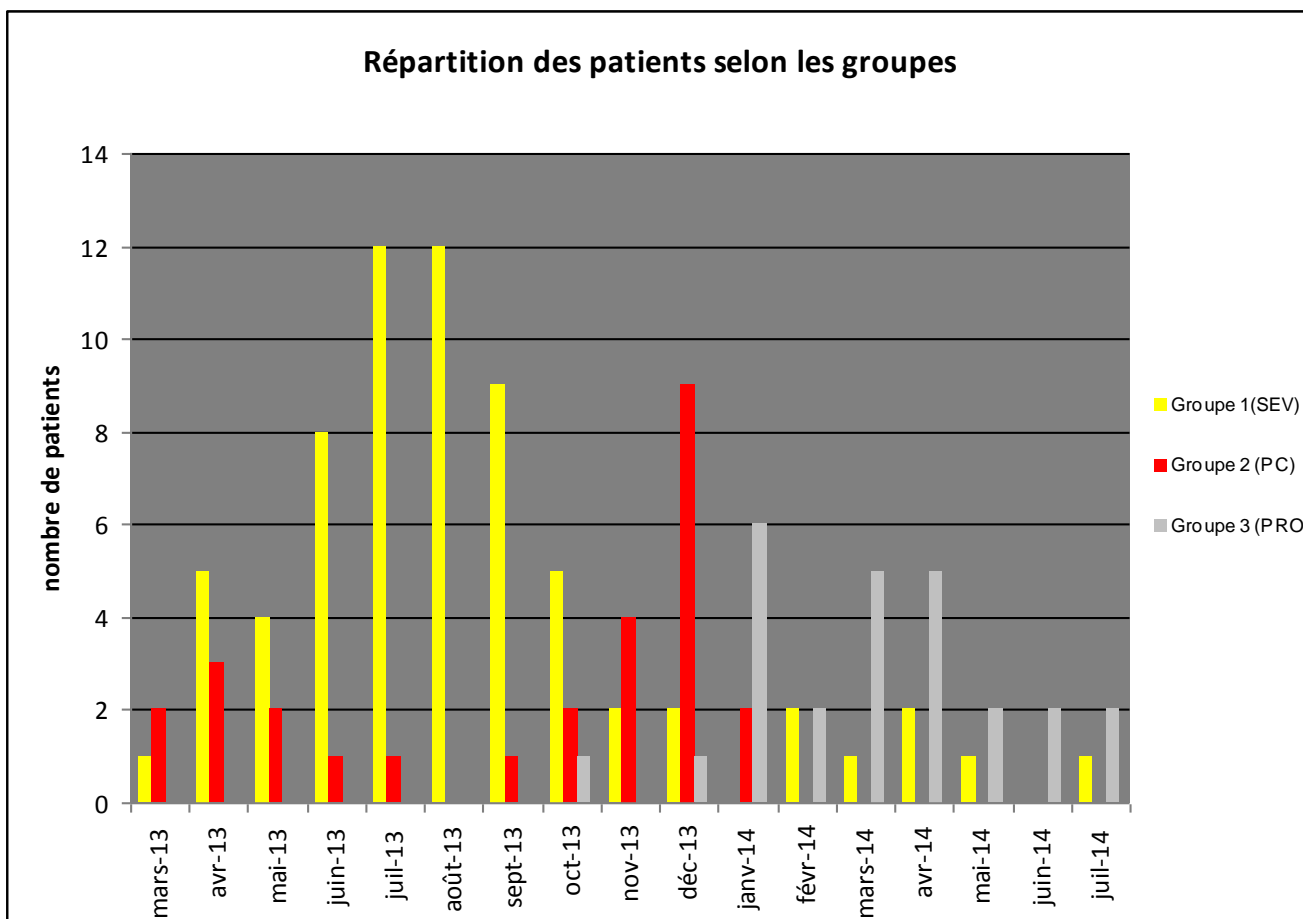
Récemment a été publié un travail portant sur les hépatectomies avec clampage intermittent (61). Les auteurs comparaient 3 protocoles : préconditionnement ischémique (clampage de 10 minutes suivies de 10 minutes de reperfusion avant le clampage intermittent), préconditionnement pharmacologique au sévoflurane, et un groupe contrôle (propofol et clampage intermittent d'emblée). Les résultats ne retrouvaient pas de bénéfice de l'association d'un préconditionnement au sévoflurane à un clampage intermittent.

Dans ces études, contrairement à la nôtre, on ne retrouvait pas de mauvaise tolérance hémodynamique lors du préconditionnement pharmacologique. Il est possible que ce phénomène soit lié dans notre travail à l'utilisation d'une anesthésie inhalatoire à objectif de concentration (AINOC), avec une FEtSev atteinte très rapidement, ne laissant pas assez de temps à l'adaptation de l'organisme. Par contre, cette modalité d'administration augmenterait l'effet durée au dessus du seuil préconditionnant (voir paragraphe 1. a) page 40).

#### **4. Limites de l'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, non randomisée, monocentrique. Les différents protocoles ont été proposés au cours du temps, dans l'ordre suivant : 1, 2, 3. Nous pensions analyser des patients consécutifs appartenant à un même groupe au cours du temps. Le protocole historique, pratiqué majoritairement par l'ensemble des anesthésistes était le protocole SEV. Le CHRU de Lille comprend de nombreux anesthésistes, plus ou moins spécialisés selon le type de chirurgie. Il arrivait parfois qu'un anesthésiste non spécialisé en chirurgie hépatique prenne en charge un patient bénéficiant d'une chirurgie de résection hépatique. Le protocole d'anesthésiologie appliqué aurait été par habitude le protocole SEV.

Le graphique 5 représente la répartition des patients ayant bénéficié des différents protocoles au cours de la période de l'étude.



**Graphique 5 : Répartition des patients selon les groupes au cours de la période de l'étude.**

Aussi, le nombre de patients par groupe était faible.

Durant cette période, relativement courte, l'équipe chirurgicale n'avait pas changé ses pratiques, et nous avons évoqué un faible biais méthodologique lié à la pratique chirurgicale au cours du temps. Si celle-ci s'améliorait au cours du temps, alors le bénéfice du sévoflurane par rapport au propofol serait d'autant plus grand.

## CONCLUSION

L'association d'un préconditionnement pharmacologique au sévoflurane à un clampage intermittent au cours d'une hépatectomie semble limiter l'impact de l'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement hépatique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Commission d'évaluation de la SFCD. Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. Recommandations de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et de l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT). Février 2009.
2. Farges O, Goutte N, Bendersky N, Falissard B; ACHBT-French Hepatectomy Study Group. Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann Surg.* 2012 Nov;256(5):697-704.
3. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002 Oct;236(4):397-406.
4. Pringle JH. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg.* 1908 Oct;48(4):541-9.
5. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Ann Surg.* 1997 Dec;226(6):704-11.
6. Castaing D. Les clampages vasculaires en chirurgie hépatique. *Journal de Chirurgie Viscérale* Vol 139, N° 2 - avril 2002 pp. 77-84.
7. Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):921-8.
8. Hardy KJ, Tancheroen S, Shulkes A. Comparison of continuous versus intermittent ischaemia-reperfusion during liver resection in an experimental model. *Br J Surg.* 1995 Jun;82(6):833-6.
9. Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, Marty J, Farges O. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg.* 1999 Mar;229(3):369-75.
10. O'Neill S, Leuschner S, McNally SJ, Garden OJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Meta-analysis of ischaemic preconditioning for liver resections. *Br J Surg.* 2013 Dec;100(13):1689-700.
11. Tanaka K, Ludwig LM, Kersten JR, Pagel PS, Warltier DC. Mechanisms of cardioprotection by volatile anesthetics. *Anesthesiology.* 2004 Mar;100(3):707-21.

12. Chappell D, Heindl B, Jacob M, Annecke T, Chen C, Rehm M, Conzen P, Becker BF. Sevoflurane reduces leukocyte and platelet adhesion after ischemia-reperfusion by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):483-91.
13. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhon M, Jochum W, Spahn DR, Graf R, Clavien PA. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):909-18.
14. Zaugg M, Lucchinetti E, Spahn DR, Pasch T, Schaub MC. Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):4-14.
15. Kersten JR, Schmeling TJ, Pagel PS, Gross GJ, Warltier DC. Isoflurane mimics ischemic preconditioning via activation of K(ATP) channels: reduction of myocardial infarct size with an acute memory phase. *Anesthesiology*. 1997 Aug;87(2):361-70.
16. Kowalski C, Zahler S, Becker BF, Flaucher A, Conzen PF, Gerlach E, Peter K. Halothane, isoflurane, and sevoflurane reduce postischemic adhesion of neutrophils in the coronary system. *Anesthesiology*. 1997 Jan;86(1):188-95.
17. de Klaver MJ, Manning L, Palmer LA, Rich GF. Isoflurane pretreatment inhibits cytokine-induced cell death in cultured rat smooth muscle cells and human endothelial cells. *Anesthesiology*. 2002 Jul;97(1):24-32.
18. Lu H, Werner C, Engelhard K, Scholz M, Kochs E. The effects of sevoflurane on cerebral blood flow autoregulation in rats. *Anesth Analg*. 1998 Oct;87(4):854-8.
19. Conti A, Iacopino DG, Fodale V, Micalizzi S, Penna O, Santamaria LB. Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth*. 2006 Sep;97(3):333-9.
20. The terminology committee of the IHPBA. The Brisbane 2000 terminology of hepatic anatomy and resections. *HPB*. 2000;2:333-339.
21. 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.
22. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, et al. Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. *J Am Coll Surg*. 2006;202:203–211.

23. Clavien PA, Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg.* 2003 Dec;238(6):843-50.
24. Mpabanzi L, van Mierlo KM, Malagó M, Dejong CH, Lytras D, Olde Damink SW. Surrogate endpoints in liver surgery related trials: a systematic review of the literature. *HPB (Oxford).* 2013 May;15(5):327-36.
25. van den Broek MA, Shiri-Sverdlov R, Schreurs JJ, Bloemen JG, Bieghs V, Rensen SS, Dejong CH, Olde Damink SW. Liver manipulation during liver surgery in humans is associated with hepatocellular damage and hepatic inflammation. *Liver Int.* 2013 Apr;33(4):633-41.
26. Boleslawski E, Vibert E, Pruvot FR, Le Treut YP, Scatton O, Laurent C, Mabrut JY, Régimbeau JM, Adham M, Cosse C, Farges O. Relevance of postoperative peak transaminase after elective hepatectomy. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):815-20.
27. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236:397–407.
28. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138:1198–1206.
29. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38–46.
30. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, Durand F. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005 Dec;242(6):824-8.
31. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, Koch M, Makuuchi M, Dematteo RP, Christophi C, Banting S, Usatoff V, Nagino M, Maddern G, Hugh TJ, Vauthey JN, Greig P, Rees M, Yokoyama Y, Fan ST, Nimura Y, Figueras J, Capussotti L, Büchler MW, Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011 May;149(5):713-24.
32. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg.* 2007 May;204(5):854-62.



33. Lee HT. Mechanisms of ischemic preconditioning and clinical implications for multiorgan ischemic-reperfusion injury. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1999 Feb;13(1):78-91.
34. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993;87:893-9.
35. Kanoria S, Glantzounis G, Quaglia A, Dinesh S, Fusai G, Davidson BR, Seifalian AM. Remote preconditioning improves hepatic oxygenation after ischaemia reperfusion injury. *Transpl Int.* 2012 Jul;25(7):783-91.
36. Yoon YE, Lee KS, Choi KH, Kim KH, Yang SC, Han WK. Preconditioning strategies for kidney ischemia reperfusion injury: implications of the "time-window" in remote ischemic preconditioning. *PLoS One.* 2015 Apr 16;10(4):e0124130.
37. Yang Y, Lang XB, Zhang P, Lv R, Wang YF, Chen JH. Remote ischemic preconditioning for prevention of acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):574-83.
38. Rörtgen D, Kloos J, Fries M, Grottko O, Rex S, Rossaint R, Coburn M. Comparison of early cognitive function and recovery after desflurane or sevoflurane anaesthesia in the elderly: a double-blinded randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2010 Feb;104(2):167-74.
39. Chen X, Zhao M, White PF, Li S, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Naruse R, Kariger R, Webb T, Norel E. The recovery of cognitive function after general anesthesia in elderly patients: a comparison of desflurane and sevoflurane. *Anesth Analg.* 2001 Dec;93(6):1489-94.
40. Adamczyk S, Robin E, Simerabet M, Kipnis E, Tavernier B, Vallet B, Bordet R, Lebuffe G. Sevoflurane pre- and post-conditioning protect the brain via the mitochondrial K ATP channel. *Br J Anaesth.* 2010 Feb;104(2):191-200.
41. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011 Jun;106(6):840-50.
42. Buchalter S, Crain M, Kreisberg R. Regulation of lactate metabolism in vivo. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5:379-91.

43. Watanabe I, Mayumi T, Arishima T, Takahashi H, Shikano T, Nakao A, Nagino M, Nimura Y, Takezawa J. Hyperlactemia can predict the prognosis of liver resection. *Shock*. 2007 Jul;28(1):35-8.
44. Meguro M, Mizuguchi T, Kawamoto M, Nishidate T, Ishii M, Tatsumi H, Kimura Y, Furuhashi T, Hirata K. Highest intraoperative lactate level could predict postoperative infectious complications after hepatectomy, reflecting the Pringle maneuver especially in chronic liver disease. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Jul;21(7):489-98.
45. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Pinna AD. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg*. 2009 Jun;249(6):995-1002.
46. Kohro S, Hogan QH, Nakae Y, Yamakage M, Bosnjak ZJ. Anesthetic effects on mitochondrial ATP-sensitive K channel. *Anesthesiology*. 2001 Dec;95(6):1435-340.
47. Riess ML, Kevin LG, Camara AK, Heisner JS, Stowe DF. Dual exposure to sevoflurane improves anesthetic preconditioning in intact hearts. *Anesthesiology*. 2004 Mar;100(3):569-74.
48. Riess ML, Eells JT, Kevin LG, Camara AK, Henry MM, Stowe DF. Attenuation of mitochondrial respiration by sevoflurane in isolated cardiac mitochondria is mediated in part by reactive oxygen species. *Anesthesiology*. 2004 Mar;100(3):498-505.
49. Obal D, Preckel B, Scharbatke H, Müllenheim J, Höterkes F, Thämer V, Schlack W. One MAC of sevoflurane provides protection against reperfusion injury in the rat heart in vivo. *Br J Anaesth*. 2001 Dec;87(6):905-11.
50. Knapp J, Bergmann G, Bruckner T, Russ N, Böttiger BW, Popp E. Pre- and postconditioning effect of Sevoflurane on myocardial dysfunction after cardiopulmonary resuscitation in rats. *Resuscitation*. 2013 Oct;84(10):1450-5.
51. Zhou SP, Jiang P, Liu L, Liu H. Protective effect of sevoflurane on hepatic ischaemia/reperfusion injury in the rat: A dose-response study. *Eur J Anaesthesiol*. 2013 May 22.
50. Zitta K, Meybohm P, Bein B, Ohnesorge H, Steinfath M, Scholz J, Albrecht M. Cytoprotective effects of the volatile anesthetic sevoflurane are highly dependent on timing and duration of sevoflurane conditioning: findings from a human, in-vitro hypoxia model. *Eur J Pharmacol*. 2010 Oct 25;645(1-3):39-46.

51. Okusa C, Miyamae M, Sugioka S, Kaneda K, Inamura Y, Onishi A, Domae N, Kotani J, Figueredo VM. Acute memory phase of sevoflurane preconditioning is associated with sustained translocation of protein kinase C- $\alpha$  and epsilon, but not delta, in isolated guinea pig hearts. *Eur J Anaesthesiol*. 2009 Jul;26(7):582-8.
52. Ucar M, Oztül U, Polat A, Toprak HI, Erdogan MA, Aydogan MS, Durmus M, Ersoy MO. Comparison of antioxidant effects of isoflurane and propofol in patients undergoing donor hepatectomy. *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):469-72.
53. Huang CH, Wang YP, Wu PY, Chien CT, Cheng YJ. Propofol infusion shortens and attenuates oxidative stress during one lung ventilation. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2008;46:160-5.
54. De La Cruz JP, Zanca A, Carmona JA, et al. The effect of propofol on oxidative stress in platelets from surgical patients. *Anaesth Analg* 1999;89:1050-5.
55. Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1991;69: 75-7.
56. Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;129:163-9.
57. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005 Jan;100(1):4-10.
58. Chiari PC, Bienengraeber MW, Pagel PS, Krolikowski JG, Kersten JR, Warltier DC. Isoflurane protects against myocardial infarction during early reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction: evidence for anesthetic-induced postconditioning in rabbits. *Anesthesiology*. 2005 Jan;102(1):102-9.
59. Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Bonvini JM, Lesurtel M, Ganter M, Weber A, Puhan MA, Clavien PA. Protection of pharmacological postconditioning in liver surgery: results of a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2012 Nov;256(5):837-44.
60. De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology*. 2004 Aug;101(2):299-310.

61. Rodríguez A, Taurà P, García Domingo MI, Herrero E, Camps J, Forcada P, Sabaté S, Cugat E. Hepatic cytoprotective effect of ischemic and anesthetic preconditioning before liver resection when using intermittent vascular inflow occlusion: a randomized clinical trial. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):249-59.

## ANNEXES

### Annexe 1 : Comparaison des variables postopératoires entre les 3 groupes. Valeurs exprimées en médiane (quartiles 25-75).

		groupe 2 (PC)	groupe 1 (SEV)	groupe 3 (PRO)	p value
		(n=27)	(n=67)	(n=26)	
ASAT (UI/L)	préop	28 (20-60)	26 (19-38)	29 (22-34)	0,359
	J0	247 (189-367)	257 (153-469)	315 (210-397)	0,454
	J1	214 (152-388)	265 (150-457)	346 (218-563)	0,167
	J2	122 (95-217)	174 (101-308)	237 (123-384)	0,177
	J3	76 (53-99)	82 (54-140)	95 (64-135)	0,338
	J4	53 (42-61)	52 (38-90)	63 (52-85)	0,239
	J5	52 (38-60)	50 (39-69)	46 (37-56)	0,694
max ASAT (UI/L)		254 (198-438)	294 (153-559)	389 (275-570)	0,188
ALAT (UI/L)	préop	30 (20-49)	22 (16-37)	29 (19-37)	0,143
	J0	171 (121-333)	241 (139-360)	227 (152-354)	0,502
	J1	227 (123-370)	265 (154-457)	329 (219-455)	0,184
	J2	191 (108-292)	232 (134-448)	277 (172-418)	0,206
	J3	136 (74-163)	158 (92-300)	183 (122-268)	0,119
	J4	87 (53-150)	108 (67-205)	148 (115-225)	0,062
	J5	74 (48-98)	100 (64-168)	110 (75-152)	0,038 *
max ALAT (UI/L)		261 (141-372)	292 (159-509)	344 (264-602)	0,141
facteur V (%)	préop	140 (113-169)	114 (97-144)	125 (105-162)	0,081
	J0	115 (98-124)	100 (80-120)	100 (65-107)	-
	J1	103 (87-121)	101 (71-120)	97 (78-124)	-
	J2	103 (81-130)	99 (74-124)	78 (66-108)	-
	J3	126 (85-145)	127 (98-152)	128 (85-144)	-
	J4	143 (110-150)	118 (91-162)	117 (73-148)	-
	J5	153 (140-174)	146 (110-187)	148 (85-164)	-
Pct_minfv (%)		-14 [(-34)-(+6)]	-16 [(-41)-(+4)]	-30 [(-38)-(-22)]	0,047 *

**Annexe 1 (suite)**

		groupe 2 (PC)	groupe 1 (SEV)	groupe 3 (PRO)	p value
		(n=27)	(n=67)	(n=26)	
TP (%)	préop	100 (94-100)	95 (86-100)	92 (87-100)	0,058
	J0	81 (75-95)	82 (72-87)	82 (69-90)	-
	J1	72 (59-93)	74 (64-84)	74 (60-86)	-
	J2	64 (57-88)	74 (57-88)	70 (62-79)	-
	J3	72 (62-96)	82 (67-92)	82 (80-96)	-
	J4	87 (74-100)	85 (67-94)	91 (65-96)	-
	J5	87 (72-100)	89 (72-98)	90 (81-96)	-
Pct_minTP (%)		-33 [(-40)-(-18)]	-26 [(-38)-(-16)]	-22 [(-33)-(-15)]	0,573
bilirubine (µmol/L)	préop	8 (5-13)	8 (5-10)	8 (5-11)	0,771
	J0	12 (8-18)	15 (8-29)	17 (10-27)	-
	J1	13 (8-18)	11 (8-23)	13 (6-27)	-
	J2	15 (10-27)	13 (8-24)	15 (8-23)	-
	J3	17 (10-37)	13 (8-31)	15 (8-31)	-
	J4	15 (10-30)	17 (10-42)	15 (11-66)	-
	J5	14 (8-25)	11 (8-25)	13 (6-27)	-
Pct_MaxBili (%)		164 [(34)-(494)]	142 [(61)-(267)]	118 [(70)-(283)]	0,996
albumine (g/L)	préop	40 (38-42)	42 (38-45)	42 (36-43)	0,410
	J0	31 (29-35)	32 (29-36)	29 (28-33)	-
	J1	33 (29-34)	32 (29-35)	31 (28-33)	-
	J2	31 (29-33)	31 (28-33)	30 (29-31)	-
	J3	31 (29-33)	31 (29-34)	29 (28-31)	-
	J4	30 (29-34)	31 (28-33)	29 (28-32)	-
	J5	30 (29-33)	32 (30-34)	31 (29-36)	-
glycémie (mmol/L)	préop	4,5 (4,0-6,5)	5,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	0,500
	J0	8,0 (7,5-10,0)	9,0 (8,0-11,0)	7,0 (7,0-9,0)	-
	J1	7,0 (6,0-8,0)	6,0 (6,0-8,0)	7,0 (6,0-8,0)	-
	J2	6,0 (5,5-7,5)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	-
	J3	6,0 (6,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (6,0-7,0)	-
	J4	6,0 (6,0-8,0)	6,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-6,0)	-
	J5	6,0 (5,0-6,0)	6,0 (4,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	-

## Annexe 1 (suite)

		groupe 2 (PC)	groupe 1 (SEV)	groupe 3 (PRO)	p value
		(n=27)	(n=67)	(n=26)	
urée (mmol/L)	préop	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)	0,966
	J0	5 (5-6)	5 (5-6)	5 (5-6)	-
	J1	5 (3-5)	5 (3-6)	5 (3-6)	-
	J2	3 (3-5)	3 (3-5)	5 (3-5)	-
	J3	3 (3-5)	3 (1-5)	3 (1-5)	-
	J4	3 (3-3)	3 (3-5)	5 (3-6)	-
	J5	3 (3-5)	3 (3-5)	5 (3-5)	-
créatinine (μmol/L)	préop	70 (62-82)	75 (68-88)	70 (60-79)	0,233
	J0	70 (61-83)	79 (61-97)	70 (53-79)	-
	J1	61 (44-79)	70 (53-79)	61 (53-70)	-
	J2	53 (44-70)	53 (44-70)	53 (44-61)	-
	J3	53 (44-61)	53 (44-70)	53 (44-61)	-
	J4	53 (44-61)	53 (39-70)	53 (44-61)	-
	J5	61 (53-70)	61 (44-79)	53 (44-70)	-
morbidity (score de Clavien-Dindo)		2 (1-3b)	2 (1-3a)	2 (1-2)	0,543
morbidity sévère (%)		33	25	23	0,135
durée de séjour (jours)		10 (8-14)	9 (7-13)	8,5 (7-14)	0,339
mortalité J30 (n ; %)		0 ; 0	1 ; 1,49	1 ; 3,85	-
mortalité J90 (n ; %)		1 ; 3,70	3 ; 4,48	1 ; 3,85	-

**AUTEUR : NGUYEN Truong Minh**

**Date de Soutenance : Jeudi 21 Mai 2015**

**Titre de la Thèse : Intérêt d'un préconditionnement pharmacologique au sévoflurane au cours des hépatectomies avec clampage intermittent**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Anesthésie**

**DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : préconditionnement, sévoflurane, hépatectomie, chirurgie, foie, hépatique.**

**Résumé :**

**Intérêt du préconditionnement pharmacologique au sévoflurane au cours des hépatectomies avec clampage intermittent.**

**Contexte :** La chirurgie de résection hépatique est le traitement de référence de plusieurs maladies hépatiques. Lors de la chirurgie de résection hépatique, le clampage intermittent du pédicule hépatique réduit les lésions d'ischémie-reperfusion. Les halogénés utilisés pour l'entretien de l'anesthésie ont révélé des propriétés similaires lorsqu'ils sont administrés avant l'ischémie prolongée ou préconditionnement (PC). L'objectif de ce travail était d'évaluer l'intérêt du PC au sévoflurane au cours des hépatectomies avec clampage intermittent.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique de 3 protocoles d'anesthésie pratiqués au cours de la chirurgie de résection hépatique au CHRU de Lille entre mars 2013 et juillet 2014. Parmi les 120 patients opérés d'une hépatectomie avec clampage intermittent, ils bénéficiaient soit du sévoflurane (SEV) ou du propofol (PRO) en administration continue pour une entropie entre 40 et 60, soit du propofol en continue substitué avant le clampage intermittent par du sévoflurane à 1,5\*MAC pendant 15 minutes poursuivi par 15 minutes de rinçage du circuit puis reprise du propofol (PC). Les critères étudiés étaient les valeurs d'ASAT et d'ALAT, le facteur V, le taux de prothrombine (TP), la bilirubinémie au cours des 5 premiers jours postopératoires et, la morbi-mortalité à J30 et J90. Les données sont présentées en médiane (quartiles 25 – 75) ou en pourcentage de variation. La comparaison entre les 3 groupes a été réalisée par un test de Kruskal Wallis ou de Fisher's Exact.  $P < 0,05$  comme significatif.

**Résultats :** Les valeurs d'ALAT à J5 apparaissaient significativement plus basses dans le groupe PC (n=27) 74 (48 - 98) UI/L comparé à PRO (n=26) et SEV (n=67) respectivement à 110 (75 - 152) et 100 (64 - 168) UI/L ( $p=0,038$ ). Le niveau de variation du facteur V par rapport aux valeurs préopératoires était également moins important dans les groupes PC et SEV, respectivement -14% et -16% vs -30% (PRO) ( $p=0,047$ ). Les pics des enzymes hépatiques bien que moins élevés dans le groupe PC n'atteignaient pas la significativité. Les valeurs maximales restaient modérées n'excédant pas 400 UI/L. Le TP, la bilirubinémie, la morbidité et la mortalité n'étaient pas différents entre les groupes.

**Conclusion :** L'association d'un PC au sévoflurane à un clampage intermittent au cours d'une hépatectomie semble limiter l'impact de l'ischémie-reperfusion sur le fonctionnement hépatique.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr LEBUFFE Gilles**

**Assesseurs : Pr BOLESLAWSKI Emmanuel, Dr KIPNIS Eric, Dr FLEYFEL Maher**