



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Évolution de l'eau pulmonaire extra-vasculaire en périopératoire de la
chirurgie œsophagienne de type Lewis-Santy**

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai
Au Pôle Formation

Par Pierre Colombel

JURY

Président :

..... **Monsieur le Professeur Benoit Tavernier**

Assesseurs :

..... **Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe**

..... **Monsieur le Professeur Christophe Mariette**

Directeur de Thèse :

..... **Monsieur le Docteur Ali Al Lazkani**

Avertissement

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

Liste des abréviations

- ASA : American Society of Anesthesiologists
- CHRU : centre hospitalier régional et universitaire
- CPPO : complications pulmonaires post œsophagectomie
- CRP : protéine C réactive
- DIANE : dossier informatisé d'anesthésie
- EPEI : eau pulmonaire extra vasculaire indexé
- EPEV : eau pulmonaire extra vasculaire
- EVA : échelle visuelle analogique
- FiO₂ : fraction inspirée en oxygène
- IC : index cardiaque
- IMC : indice de masse corporelle
- NVPO : nausées vomissements postopératoires
- PVPI : indice de perméabilité vasculaire pulmonaire
- PCT: pro calcitonine
- PNN: polynucléaires neutrophiles
- PaO₂ : pression artérielle en oxygène
- PICCO® : pulse contour continuous cardiac output
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue
- SSPI : salle de surveillance post interventionnelle
- TOF: train of four
- TOGD: transit oeso-gastro-duodenal
- VTDI : volume télé diastolique indexé
- Mg : milligrammes
- µg : microgrammes

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes	9
I. Caractéristiques de l'étude	9
II. Population étudiée	9
1. Critères d'inclusion	9
2. Critères d'exclusion	10
III. Déroulement de l'étude	10
1. Mise en place du protocole / inclusions.....	11
2. Protocole d'anesthésie	11
IV. Objectifs de l'étude	15
1. Objectif principal	15
2. Objectifs secondaires	15
V. Critères de jugement	15
1. Critère de jugement primaire	15
2. Critères de jugement secondaires.....	16
VI. Données recueillies	19
1. Données préopératoires	19
2. Données peropératoires	19
3. Données postopératoires	20
VII. Analyses statistiques	21
RESULTATS	23
I. Description de la population	23
II. Critère de jugement principal	24
III. Critères de jugement secondaires	24
1. Corrélation de l'EPEI avec le VTDI, le PVPI et l'IC	24
2. Corrélation de l'EPEI avec la survenue de complications pulmonaires et l'évolution de la pression artérielle en oxygène.	27
Discussion	32
I. PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS	32
II. LIMITES	36
CONCLUSION	38
REFERENCES	41
ANNEXES	44
<i>Annexe 1 : Protocole de prise en charge des hypotensions en péri opératoire</i>	44
<i>Annexe 2 : Technique de mesure de l'eau pulmonaire extra-vasculaire par la technique de thermo dilution trans-pulmonaire simple (18)</i>	45

RESUME

Introduction : L'œdème pulmonaire lésionnel et le SDRA demeurent les plus redoutables des complications pulmonaires post œsophagectomie. Leur physiopathologie est complexe et multifactorielle. L'objectif de cette étude est d'étudier l'évolution de l'eau pulmonaire extra vasculaire (EPEV) en périopératoire de la chirurgie œsophagienne.

Méthode : Il s'agissait d'une étude prospective et observationnelle. 52 patients opérés par œsophagectomie type Lewis-Santý avec un temps abdominal laparoscopique entre décembre 2014 et juin 2016 ont été inclus dans le service de chirurgie digestive du CHRU de Lille. Les protocoles anesthésique et analgésique ont été standardisés pour tous les patients, notamment les apports hydro électrolytiques fixés à 3ml/kg/h, l'optimisation hémodynamique et la ventilation. Le critère de jugement principal était la mesure de la valeur de l'EPEV par méthode PICCO® après l'induction, à la fin du temps abdominal, au début du temps thoracique en ventilation bi-pulmonaire, au début et à la fin de la ventilation uni-pulmonaire, à la fin du temps thoracique, à l'arrivée en SSPI et à J1 postopératoire. Les critères secondaires étaient la mesure du volume télé diastolique indexé (VTDI) et de l'index de perméabilité (PVPI) en même temps que l'EPEV ainsi que la mesure de la corrélation avec la survenue d'une complication pulmonaire et

l'évolution des paramètres inflammatoires biologiques au cours des 24 premières heures.

Résultats : L'EPEV évoluait au cours de la période périopératoire ($p < 0,001$) avec une diminution significative à J1 postopératoire ($p = 0,002$). Le VTDI évoluait avec une diminution significative à la fin du temps thoracique ($p = 0,0076$) et à l'arrivée en SSPI ($p = 0,0453$) ainsi que le PVPI avec une augmentation significative à la fin de la ventilation uni-pulmonaire ($p < 0,001$). Dix-neuf patients (36,5%) ont présentés une complication pulmonaire dont 2 SDRA. L'EPEV n'était pas corrélée à la survenue d'une complication pulmonaire ou à l'évolution du syndrome inflammatoire biologique.

Conclusion : Dans notre population de patients, l'EPEV diminuait au cours de la période périopératoire, probablement en raison de la stratégie restrictive de remplissage per et postopératoire en accord avec les dernières recommandations concernant la chirurgie abdominale majeure.

INTRODUCTION

L'incidence du cancer de l'œsophage en France est de 10/100000/an. Elle est la plus élevée en Europe (1). Les principaux facteurs de risque du carcinome épidermoïde sont le tabac et la consommation d'alcool, tandis que l'adénocarcinome prédomine chez les patients atteints de reflux gastro-oesophagien et sa prévalence est par ailleurs corrélée à l'index de masse corporelle (2). La chirurgie reste actuellement le traitement de référence. L'abord par voie trans-thoracique, permettant une résection tumorale plus complète est associé aux meilleurs résultats (3). Néanmoins, malgré les progrès de la chirurgie et notamment le développement des techniques laparoscopiques (4,5) ainsi que l'amélioration des pratiques anesthésiques ventilatoires, hémodynamiques et la généralisation de l'utilisation de la péridurale thoracique (6), la chirurgie de l'œsophage reste une chirurgie à haut risque grevée de nombreuses complications principalement pulmonaires (20 à 30%) (7,8) et chirurgicales (fistules, sténoses anastomotiques) (9).

Les complications pulmonaires post œsophagectomie (CPPO) représentent la première cause de morbidité postopératoire et sont responsables de 60 % à 80 % des décès hospitaliers (10). Elles se manifestent avec un degré de gravité variable, de l'encombrement bronchique à la pneumopathie jusqu'au stade ultime de SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë) et surviennent dans 80 % des cas dans les

cinq premiers jours postopératoires (11). Leur pathogénie est multifactorielle mais on peut schématiquement distinguer trois catégories de facteurs de risque. Premièrement les comorbidités, notamment pulmonaires, la fonction respiratoire préopératoire ayant été identifiée comme étant un facteur indépendant de complications (12). Dans cette catégorie on peut également citer les facteurs liés au patient comme l'état nutritionnel, le tabagisme et l'immunodépression induite par la radio-chimiothérapie préopératoire. Secondairement, le geste chirurgical qui provoque des lésions mécaniques direct du parenchyme pulmonaire et des structures nerveuses ainsi qu'une inflammation locale et systémique majeure par la libération de nombreuses molécules pro-inflammatoires (13). Enfin intervient la gestion anesthésique périopératoire. En effet, la ventilation mécanique entraîne des « lésions induites par la ventilation mécanique » (14) par barotraumatisme et volotraumatisme responsables de lésions d'origine mécanique, hydrostatique et inflammatoire. Par ailleurs le recours à la ventilation uni-pulmonaire nécessaire lors de l'abord par voie trans-thoracique serait responsable d'une part d'une élévation de la pression hydrostatique avec survenue de lésions du lit capillaire sur le poumon ventilé par redistribution du débit cardiaque et d'autre part de phénomènes d'ischémie-reperfusion (15) avec libération de médiateurs inflammatoires lors de la ré-expansion du poumon non ventilé. Intervient également la gestion des apports hydro-électrolytiques durant la période périopératoire. Il a en effet été montré qu'il existait une réduction de 50 % des capacités de résorption lymphatique du poumon au décours de cette chirurgie (16) et qu'un remplissage excessif avait un effet délétère sur la survenue de complications (17). Au total, ces phénomènes sont à l'origine

de lésions de l'endothélium pulmonaire qui se manifesteront cliniquement par la survenue d'un œdème pulmonaire.

L'œdème pulmonaire, lésionnel par atteinte de la paroi endothéliale ou hydrostatique par augmentation de la pression hydrostatique dans les vaisseaux pulmonaires entraîne une augmentation de l'eau pulmonaire extravasculaire. L'EPEV correspond au volume de liquide sorti du système vasculaire vers l'interstitium, les alvéoles, le système lymphatique, l'espace intracellulaire, et non drainé par les vaisseaux lymphatiques pulmonaires vers le canal thoracique (18). Sa mesure permet de diagnostiquer précocement la survenue d'un œdème pulmonaire. Il a été mis en évidence que l'augmentation de l'EPEV (valeur normale 7 à 10 ml /kg) était corrélée avec les marqueurs de défaillance respiratoire aiguë, comme le rapport PaO_2/FiO_2 ou les critères de SDRA (19). Elle permet de diagnostiquer plus précocement la survenue d'une atteinte respiratoire et est un critère pronostique indépendant de mortalité chez les patients de réanimation (20). Dans la chirurgie œsophagienne, elle permet d'obtenir des informations pronostique, diagnostique et thérapeutique. Oshima et al. ont ainsi démontré qu'une élévation de l'eau pulmonaire était corrélée avec la diminution du rapport PaO_2/FiO_2 , de la compliance pulmonaire ainsi qu'au Lung Injury Score (21). Sato et al. ont quant à eux mis en évidence une corrélation entre EPEV et survenue de complications pulmonaires dans la chirurgie œsophagienne (22).

Sa mesure est possible par l'utilisation du système PICCO® (Pulsion Medical Systems, Allemagne) qui permet d'utiliser la thermodilution transpulmonaire simple au lit du malade par l'injection de bolus froids et la

mise en place d'un cathéter artériel fémoral équipé d'une thermistance. Cette méthode, fondée sur le principe selon lequel le volume dans lequel un indicateur se dilue peut-être déduit de l'analyse mathématique de sa courbe de dilution (principe de Stewart-Hamilton) (18) permet de calculer l'EPEV de façon fiable et reproductible par rapport aux techniques de référence comme la double dilution transpulmonaire ou la gravimétrie (18,19,23).

Dans la chirurgie œsophagienne, la survenue d'un œdème pulmonaire postopératoire est redoutée. Sa physiopathologie reste complexe, associant des mécanismes lésionnels inflammatoires, traumatiques et hydrostatiques liés aux apports hydrosodés peropératoires.

L'objectif de notre étude était de suivre l'évolution de l'EPEV en per et postopératoire de la chirurgie de l'œsophage.

Rappel : La technologie PICCO®

La technologie PICCO® est basée sur la thermodilution transpulmonaire et sur l'analyse du contour de l'onde de pouls. Elle permet de surveiller les paramètres hémodynamiques et volumétriques. La thermodilution transpulmonaire est effectuée par l'injection d'un indicateur froid (en pratique 15 à 20ml de sérum physiologique froid) au niveau d'un accès veineux central. Cet indicateur est par la suite détecté par une thermistance située sur un cathéter artériel en position fémoral.

1. Mesure du débit cardiaque

L'intégration de la courbe de dilution de l'indicateur froid permet le calcul du débit circulant selon le principe de Stewart-Hamilton : la quantité d'indicateur injecté dans la circulation en un point est la même en un autre point en aval. De ce fait, la quantité d'indicateur détecté en aval est égale au produit du débit cardiaque et de la différence de concentration dans le temps. Cette mesure a été validée par rapport à la thermodilution artérielle pulmonaire (24) ou la méthode de Fick (25).

2. Mesure du volume télédiastolique global et de l'eau pulmonaire extra vasculaire (cf. annexe 2)

Après injection, l'indicateur froid se dilue progressivement dans les cavités cardiaques droites, la circulation pulmonaire (\pm l'interstitium pulmonaire), les cavités cardiaques gauches et enfin l'aorte descendante. L'analyse mathématique de la courbe de thermodilution permet le calcul des volumes de distribution de l'indicateur froid, notamment le volume intra

thoracique total (VITT) ainsi que le volume pulmonaire total (VPT), obtenu via le principe de Newman selon lequel le volume de la plus grande chambre dans laquelle se dilue un indicateur peut être estimé à partir du débit cardiaque et du temps de décroissance exponentielle de la courbe de thermodilution. On obtient par soustraction du VPT au VITT le volume télé diastolique global (quantité de sang contenue dans les 4 cavités cardiaques et l'aorte descendante) qui est un indicateur de la pré-charge (26). Cette mesure a été validée par rapport à la technique de double dilution (23) et est une étape dans le calcul de l'eau pulmonaire extra-vasculaire. En effet, l'EPEV s'obtient par la soustraction du volume intra-thoracique sanguin (VITS) (estimé par la formule $VITS = 1,25 \times VTDG$) au VITT. Le PVPI est quant à lui le rapport de l'eau pulmonaire extra-vasculaire sur le volume pulmonaire total et permet la distinction entre un œdème pulmonaire hydrostatique (PVPI normal) et un œdème pulmonaire lésionnel (PVPI élevé).

3. Analyse du contour de l'onde de pouls.

Cette technique de mesure battement par battement du volume d'éjection ventriculaire gauche est basée sur la relation de proportionnalité qui existe entre la surface sous la partie systolique de la courbe et le volume d'éjection ventriculaire gauche selon la relation $\text{volume d'éjection} = \text{surface sous courbe} \times \text{facteur de calibration}$. Le facteur de calibration est obtenu par thermodilution transpulmonaire. Cette mesure en continue permet notamment en pratique un monitoring du remplissage vasculaire.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude ancillaire prospective randomisée, monocentrique incluant des patients dans le cadre du protocole HEMOBLOC, menée à l'Hôpital Claude Huriez au CHRU (Centre Hospitalier Régional Universitaire) de Lille, dans les services de Chirurgie Générale et Digestive, de Soins Intensifs Postopératoires (SIPO) ainsi qu'au bloc opératoire.

L'objectif de ce protocole était de comparer l'effet hémodynamique entre deux techniques d'analgésie : le bloc paravertébral et la péridurale thoracique dans la chirurgie œsophagienne avec thoracotomie.

L'étude a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) et le promoteur principal était le CHRU de Lille.

II. Population étudiée

Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une œsophagectomie de type Lewis-Santý au CHRU de Lille entre décembre 2014 et juin 2016.

1. Critères d'inclusion

- Age > 18 ans sans limite d'âge

- Score ASA de 1 à 3
- Patient opéré d'une œsophagectomie type Lewis-Santy avec un temps abdominal effectué par laparoscopie
- Consentement éclairé et signé par le patient
- Patient bénéficiant d'une assurance maladie.

2. Critères d'exclusion

- Age < 18 ans
- Femme enceinte ou allaitante
- Désordres psychiques ou handicap intellectuel empêchant une bonne compréhension du protocole
- Patient non coopérant ou ayant refusé de signer l'accord de consentement éclairé
- Sepsis ou empyème
- Corticothérapie au long cours
- Toute contre-indication à l'analgésie péri-médullaire ou para vertébrale (trouble de coagulation, allergie aux anesthésiques locaux, infection au point de ponction).

III. Déroulement de l'étude

Les patients inclus ont tous bénéficié d'une œsophagectomie selon la technique de Lewis-Santy. Cette intervention chirurgicale débute par un temps abdominal en laparoscopie pour la préparation de la gastroplastie, après résection tumorale. Pendant cette phase le patient est installé en

décubitus dorsal. Ensuite un temps thoracique est nécessaire pour la réalisation du curage ganglionnaire et de l'anastomose oeso-gastrique. Une installation du patient en décubitus latéral gauche et un affaissement du poumon droit par ventilation uni-pulmonaire sont nécessaires.

1. Mise en place du protocole / inclusions

Le protocole HEMOBLOC était présenté aux patients à l'issue de la consultation d'anesthésie au cours de laquelle les critères d'éligibilité étaient vérifiés. Les patients éligibles étaient inclus dans l'étude, après consentement éclairé, lors de la visite pré-anesthésique effectuée la veille de l'intervention. À cette occasion une note d'information et le consentement éclairé étaient remis au patient.

Les patients étaient randomisés par table de randomisation selon l'ordre d'inclusion dans l'étude. Chaque patient inclus dans le groupe péridurale ou paravertébral se voyait attribuer un code chiffré permettant de préserver son anonymat et la confidentialité des données.

2. Protocole d'anesthésie

Une prémédication par ATARAX 1mg/kg était administré 2 heures avant le début de l'intervention.

Au bloc opératoire tous les patients ont bénéficié d'un protocole d'anesthésie générale standardisé :

- Le monitoring per opératoire comportait un électrocardioscope en continu, un oxymètre de pouls, un curamètre type accélérométrie, une mesure de la pression artérielle à l'aide d'un cathéter fémoral

et une voie veineuse centrale était posée puis reliée au moniteur PICCO®, une capnographie, une surveillance de la profondeur d'anesthésie par l'entropie et un monitoring de la température œsophagienne.

- Dans les deux groupes, l'induction était réalisée par du Propofol en IV à une posologie de 2 à 5 mg/kg associé à du Sufentanil à la dose de 0.2 à 0.3 μ /kg, du Rocuronium à la dose de 0.9 mg/kg ou de l'Atracrium à la posologie de 0,6mg/kg, l'intubation était réalisée par une sonde à double lumière de Carlens 39 ou 41 selon la taille et le sexe du patient. L'entretien était assuré par un agent halogéné (Desflurane ou Sevoflurane) pour une profondeur d'anesthésie appréciée par le monitoring de l'entropie. Le Sufentanil était administré en bolus de 5 à 10 microgramme selon la pratique clinique habituelle (variation de plus de 20% par rapport à la valeur de base de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque). Le Rocuronium ou l'Atracrium était administré en bolus de 10 à 15 mg selon le curamètre (pour un TOF=0).
- La chirurgie débutait par le temps abdominal pour la préparation de la gastroplastie par laparoscopie. Pendant cette phase le patient était installé en décubitus dorsal en ventilation bi-pulmonaire avec des volumes entre 6 à 8ml/kg et une PEEP à 5. Ensuite, le temps thoracique débutait avec une installation du patient en décubitus latéral gauche. Cette phase était réalisée en ventilation uni-pulmonaire durant laquelle les patients étaient ventilés selon une stratégie de ventilation protectrice avec un

volume courant de 4 à 5ml/kg, une PEEP à 5mmHg adaptée et majorée en fonction de l'hypoxie et du retentissement hémodynamique. Dans ce protocole, il n'y avait aucune modification du déroulement de la procédure chirurgicale habituelle.

- Les apports hydrosodés peropératoires étaient standardisés : 3 à 5 ml/kg/h, selon une stratégie restrictive. Le remplissage vasculaire était guidé par un protocole basé sur les dernières recommandations des sociétés savantes (SFAR) avec des épreuves de remplissage en cas d'hypovolémie suspectée par 200 ml de colloïdes (annexe 1)
- Les explorations hémodynamiques per opératoires étaient réalisées grâce au système PICCO® : chaque exploration comportait trois calibrations, consistant en une injection d'un bolus froid de 20 ml au niveau du territoire cave supérieur, les résultats des différents paramètres : EPEI (eau pulmonaire extravasculaire indexé), IC (index cardiaque), VTDI (le volume télédiastolique indexé), PVPI (indice de perméabilité vasculaire pulmonaire) étaient indexés au poids corporel théorique afin d'atténuer la sous-estimation des valeurs.
- Entretien de l'ALR : Dans les 2 groupes : un bolus de 5 ml de Naropéine 0,2% avec 10 µg de Sufentanil était administré à la fin du temps abdominal après exsufflation puis une perfusion continue de Naropéine 0,2% était introduite à la vitesse de 4ml/h à la fin du temps abdominal et poursuivie jusqu'à la fin de la chirurgie.

- Tous les paramètres de l'anesthésie étaient enregistrés informatiquement toutes les 5 minutes et consignés à l'aide du programme informatique DIANE.
- Une administration de Paracétamol 1g et Néfopam 20mg IV lente était réalisée en fin d'intervention ainsi qu'un protocole de prévention des nausées vomissements post opératoires par de la Dexaméthasone 4mg au début du bloc et du Dropéridol 1,25 mg à la fin.
- Une décurarisation pharmacologique était réalisée si nécessaire selon les recommandations pour la pratique clinique. En fin d'intervention, les patients étaient extubés en salle d'intervention et réveillés en SSPI.
- L'analgésie post-opératoire était assurée en SSPI dans les 2 groupes par une analgésie autocontrôlée par le patient (PCEA) et poursuivie pendant 5 jours avec de la Ropivacaïne à 2mg/ml avec les réglages suivants : une perfusion continue à la vitesse de 6 ml/h et des bolus de 4ml avec une période réfractaire de 15min. Les patients bénéficiaient systématiquement d'une analgésie intraveineuse par Paracétamol 1gX4/24h et Néfopam 20mg 4 /jour en IVL. En cas de persistance d'une EN> 4, les patients recevaient : Kétoprofène 50 mg x 4/J et/ou 5 mg de Morphine en IV sur 15 minutes 4 fois par jour.
- Le remplissage postopératoire était également standardisé, guidé par le système PICCO® selon le protocole en annexe 1.

IV. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal était d'étudier l'évolution de l'EPEV en fonction des temps opératoires et pendant les 24 premières heures post opératoires.

2. Objectifs secondaires

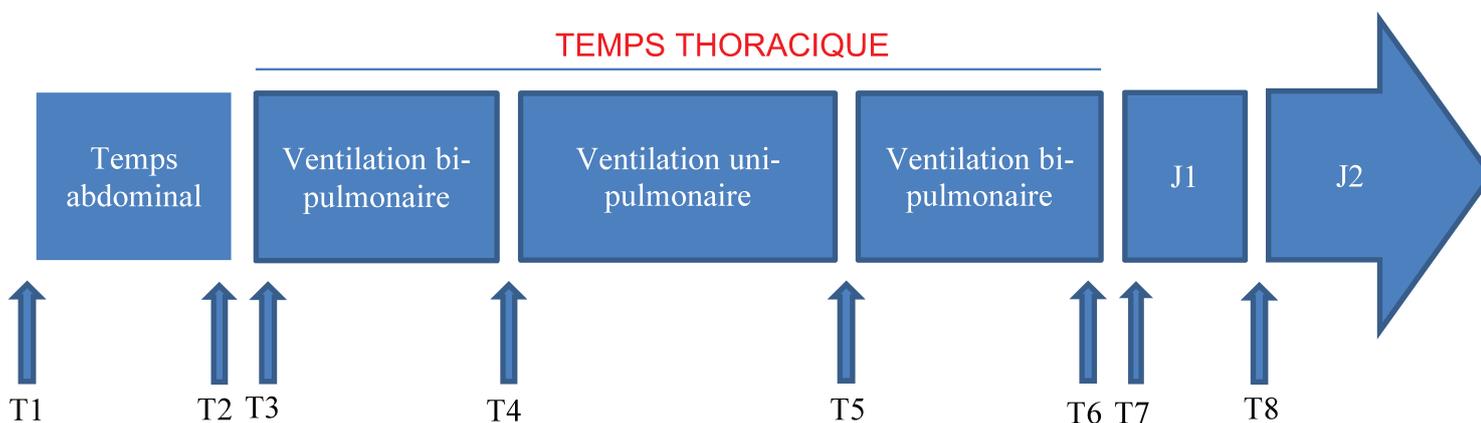
- Etude de l'évolution en fonction des temps opératoires et pendant les 24 premières heures post opératoires de plusieurs autres paramètres hémodynamiques mesurés par moniteur PICCO® : l'index cardiaque, le volume télé-diastolique indexé et l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire.
- Etude de la corrélation entre l'EPEI et la survenue de complications pulmonaires ainsi que l'évolution de la pression artérielle en oxygène.
- Etude de la corrélation entre l'EPEI et le syndrome inflammatoire biologique (CRP, PCT, leucocytes et PNN).

V. Critères de jugement

1. Critère de jugement primaire

Mesure par méthode PICCO de la valeur de l'eau pulmonaire extra vasculaire indexée en per opératoire (temps T1 à T6) et en post opératoire (temps T7 et T8) :

- ❖ Le temps T1 est défini par le début du bloc opératoire, juste après l'induction.
- ❖ Le temps T2 est défini par la fin du temps abdominal.
- ❖ Le temps T3 est défini par le début du temps thoracique en ventilation bi-pulmonaire en décubitus latéral.
- ❖ Le temps T4 est défini par le début de la ventilation uni-pulmonaire en décubitus latéral.
- ❖ Le temps T5 est défini par la fin de la ventilation uni-pulmonaire en décubitus latéral.
- ❖ Le temps T6 est défini par la fin du temps thoracique en ventilation bi-pulmonaire en décubitus dorsal.
- ❖ Le temps T7 est défini par l'arrivée en SSPI ou aux soins intensifs post opératoire
- ❖ Le temps T8 est défini par la 24^{ème} heure post opératoire.



2. Critères de jugement secondaires

1. Mesure par méthode PICCO® de l'index cardiaque, de l'indice de perméabilité vasculaire pulmonaire et du volume télé-diastolique

indexé en per opératoire (temps T1 a T6) et en post opératoire (temps T7 et T8)

2. Mesure de la corrélation entre la survenue des complications pulmonaires et l'évolution de l'EPEI aux différents temps opératoires.

La variable « complication pulmonaire » correspondait à la survenue d'au moins une des complications suivantes :

- a) Une atélectasie, objectivée par la présence d'un foyer de condensation pulmonaire à l'échographie ou sur le scanner ;
 - b) Un hémopneumothorax, diagnostiqué par l'imagerie et confirmé après drainage thoracique ;
 - c) Une pneumopathie, définie par l'association d'une fièvre, d'une hyperleucocytose et d'un foyer parenchymateux radiologique avec ou sans agent microbiologique retrouvé ;
 - d) Une pleurésie infectieuse quand le diagnostic était confirmé à l'étude bactériologique du liquide de drainage thoracique ;
 - e) Un SDRA défini selon les critères de Berlin de 2012 (insuffisance respiratoire aiguë évoluant dans les sept jours avec présence d'opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique et d'un œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante ; l'hypoxémie étant définie à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$).
- Les complications chirurgicales étaient également étudiées : Le diagnostic de chylothorax était retenu en cas de preuve biologique (dosage des triglycérides dans le liquide pleural). Les fistules anastomotiques étaient relevées qu'elles se soient

manifestées cliniquement (fistule oesopleurale nécessitant une intervention chirurgicale/endoscopique) ou non (simple extravasation de produit de contraste au TOGD de contrôle sans retentissement clinique).

Ces complications étaient classifiées en 5 stades selon le degré de sévérité en utilisant la classification de Dindo-Clavien, adaptée à la fonction respiratoire.

DEFINITION		SYSTEME RESPIRATOIRE
Stade I	Toutes modifications par rapport aux suites post opératoires normales, sans recours à un traitement pharmacologique, chirurgical endoscopique ou interventionnel. Autorise l'utilisation d'antalgiques, d'antipyrétiques, d'antiémétiques, de diurétiques, de solutés de remplissage et d'une kinésithérapie	Encombrement ou atélectasie nécessitant de la kinésithérapie
Stade II	Toutes modifications par rapport aux suites post opératoires nécessitant un traitement pharmacologique en dehors de ceux du stade I. Les transfusions et l'alimentation parentérale sont incluses	Pneumonie nosocomiale traitée par antibiotiques en chambre
Stade III	Toutes modifications par rapport aux suites post opératoires nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou interventionnel	Fibroaspiration
<i>Stade IIIa</i>	Intervention sous anesthésie locale	
<i>Stade IIIb</i>	Intervention sous anesthésie générale	
Stade IV	Complication vitale nécessitant la prise en charge en réanimation	Défaillance respiratoire nécessitant une ventilation non invasive ou invasive
<i>Stade IVa</i>	Défaillance d'un seul organe (dialyse incluse)	Défaillance respiratoire avec défaillance d'un autre organe (rénale)
<i>Stade IVb</i>	Défaillance multi organes	
Stade V	Décès du patient	Décès

Tableau 1 : Classification de Dindo-Clavien chirurgicales et adapté au système respiratoire.

- Mesure au cours de la période périopératoire de la corrélation entre l'évolution de l'eau pulmonaire et les marqueurs biologiques inflammatoires et infectieux : la protéine C-activée (CRP), la procalcitonine (PCT), le taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN).

4. Mesure au cours de la période périopératoire de la corrélation entre l'évolution de l'eau-pulmonaire extravasculaire et la pression artérielle en oxygène.

VI. Données recueillies

Les données analysées ont été recueillies à partir du dossier informatisé d'anesthésie DIANE, du dossier informatisé SILLAGE et des dossiers médicaux des patients.

1. Données préopératoires

- Données démographiques : sexe, âge
- BMI
- Score ASA
- Comorbidités : BPCO, HTA et Diabète
- Localisation tumorale

2. Données peropératoires

Les données peropératoires ont été recueillies dans DIANE :

- Durée chirurgicale, durée du temps thoracique.
- Type d'analgésie péri-médullaire : péridurale thoracique ou cathéter para vertébral.
- Mesure par méthode PICCO de l'EPEI, de l'IC, du VTDI et du PVPI juste après l'induction (T1), a la fin du temps abdominal (T2), au début du temps thoracique en ventilation bi-pulmonaire en décubitus latéral (T3), au début de la ventilation

uni-pulmonaire (T4), à la fin de la ventilation uni-pulmonaire (T5) et à la fin du temps thoracique en ventilation bi-pulmonaire en décubitus dorsal (T6)

- Mesure du taux plasmatique de la CRP, de la PCT, des leucocytes et des PNN au temps T1 et T6
- Mesure de la pression artérielle en oxygène au temps T1 et T6
- Quantification du remplissage total en ml et en ml/kg/h
- Quantité totale de noradrénaline per opératoire en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- Paramètres ventilatoires : volume courant en ventilation bi-pulmonaire, volume courant en ventilation uni-pulmonaire, pression expiratoire positive, fraction inspirée en oxygène et rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.

3. Données postopératoires

- Mesure par méthode PICCO® de l'EPEI, de l'IC, du VTDI et du PVPI à l'arrivée en SSPI (T7) et à la 24^{ème} heure post-opératoire (T8).
- Mesure du taux plasmatique de la CRP, la PCT, les leucocytes et les PNN à H12 et H24.
- Mesure de la pression artérielle en oxygène à H12 et H24.
- Consommation de la noradrénaline en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durant les 24 premières heures post-opératoires.
- Relevé des complications pulmonaires (atélectasie, hémopneumothorax, pleurésie, pneumopathie infectieuse, syndrome

de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une prise en charge spécifique (kinésithérapie, oxygénothérapie à haut débit / ventilation non invasive et invasive, antibiothérapie) lors du séjour hospitalier et classification des complications pulmonaires.

- Fréquence de survenue des complications chirurgicales à type de fistule anastomotique, ischémie de plastie, fuite chyleuse au décours de la chirurgie.
- Consommation de noradrénaline en microgramme/kg/min durant les 24 premières heures postopératoires.

Les données étaient recueillies pendant le séjour du patient aux soins intensifs péri opératoires, au service de surveillance continue puis dans le service de chirurgie conventionnelle, et consignées dans un cahier d'observation.

VII. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviation standard. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'évolution de l'EPEI au cours du temps a été estimée par un modèle linéaire mixte avec comme effet fixe le temps en classe.

Les associations entre l'EPEI et les variables quantitatives dépendantes du temps (VTDI, PVPI, IC, PAo2 et les paramètres inflammatoires biologiques) quel que

soit le temps ont été testées à l'aide de modèles mixtes avec comme effet fixe le temps en classe et la variable quantitative dépendante du temps.

La comparaison de l'évolution de l'EPEI entre le groupe avec complication pulmonaire et le groupe sans complication pulmonaire a été analysée grâce à un modèle mixte avec comme effet fixe le temps en classe, la variable complication pulmonaire et une interaction entre cette variable et le temps. L'interaction avec le temps permet de tester l'effet des complications pulmonaires sur l'évolution de l'EPEI.

Tous les modèles mixtes ont été ajustés sur le groupe de randomisation via la variable seule ainsi qu'une interaction avec le temps et possèdent un intercept aléatoire afin de tenir compte de la variabilité inter-individus du niveau initial de l'EPEI.

La comparaison des niveaux médians de noradrénaline entre le groupe de patients avec un EPEI inférieur à 7 et le groupe de patients avec un EPEI supérieur à 7 a été testée grâce au test du U de Mann-Whitney. Par ailleurs, la comparaison des niveaux moyens de VDTI entre ces mêmes groupes de patients a été testée grâce au test T de Student.

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Le niveau de significativité des tests a été fixé à 5%.

RESULTATS

I. Description de la population

De décembre 2014 à juin 2016, 54 patients ayant bénéficié d'une œsophagectomie de type Lewis-Santy avec un temps coelioscopique ont été inclus. Les principales caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau 2.

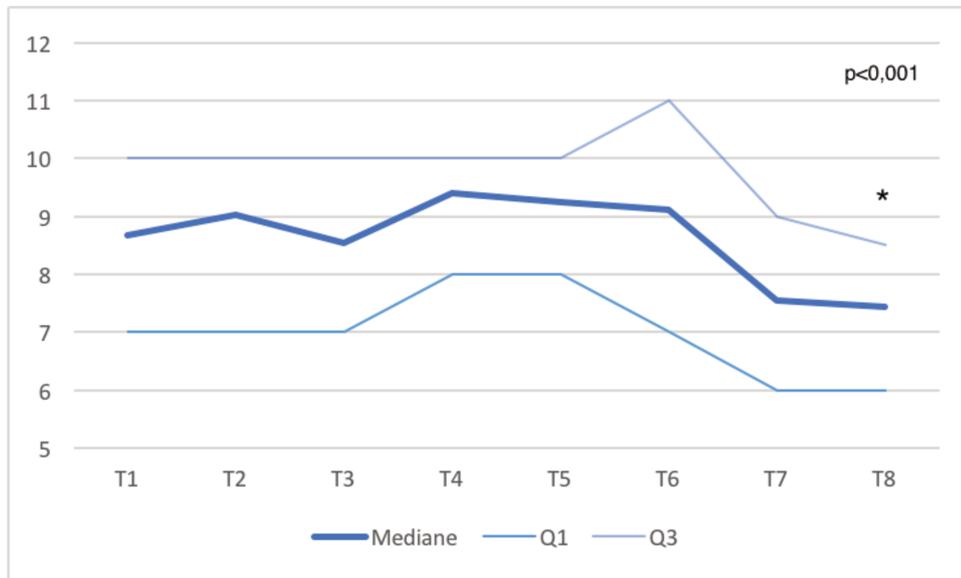
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques

	N	Moyenne / %
Données démographiques		
- Age (ans)		60 ± 8
- Sexe masculin	43	82
- BMI		25 ± 5
Comorbidités		
- Score ASA		
1	8	15
2	41	79
3	3	6
- BPCO	5	9
- Diabète	8	15
- HTA	21	40
Cancer		
- Tiers moyen	12	23
- Tiers inférieur	25	48
- Jonction oesogastrique	18	34
Données per opératoire		
- Durée chirurgie (en minutes)		493 ± 101
- Durée thoracotomie (en minutes)		213 ± 60
- Quantité de fluides administrés (en ml)		3179 ± 913
- Quantité de fluides administrés (en ml/kg/h)		4,5 ± 0,46
- Péridurale	26	50
- Cathéter Paravertébral	26	50
- Laparoconversion	4	8
Classification Dindo-Clavien		
- stade I	24	46
- stade II	14	27
- stade III	8	15
- stade IV	4	8
- stade V	2	4

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en pourcentage

II. Critère de jugement principal

Figure 1 : Evolution de l'EPEI



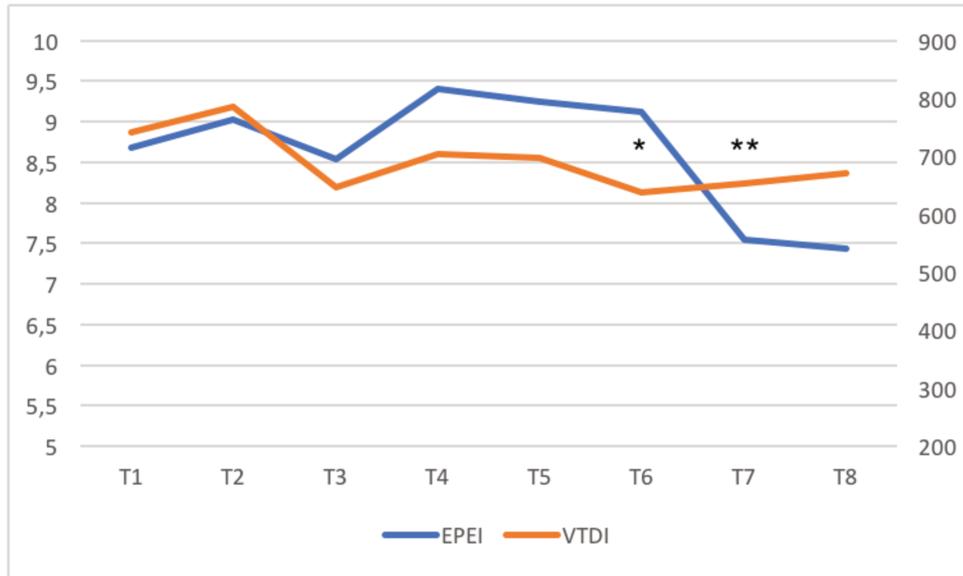
Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes avec les interquartiles 25% (Q1) et 75% (Q3), à chaque temps défini précédemment (de T1 à T8). Les valeurs sont exprimées en ml/kg.

On observait une évolution de l'EPEI au cours du temps ($p < 0,001$) avec une diminution statistiquement significative à la 24ème heure post-opératoire correspondant au temps T8 ($p = 0,0023$).

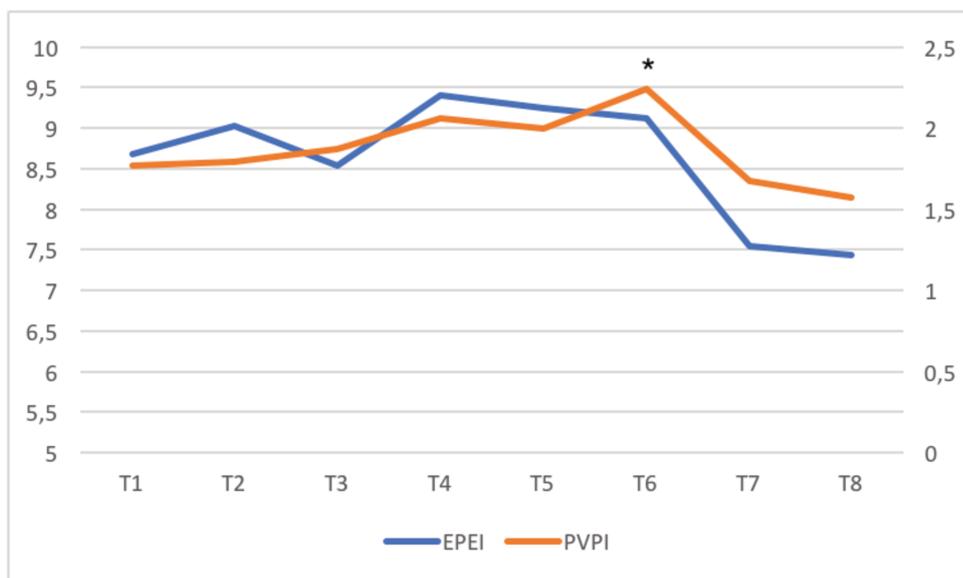
III. Critères de jugement secondaires

1. Corrélation de l'EPEI avec le VTDI, le PVPI et l'IC

La figure 2 représente la corrélation entre l'EPEI et le VTDI. Le VTDI évolue au cours du temps ($p < 0,001$) avec une diminution statistiquement significative à T6 ($*p = 0,0076$) et T7 ($**p = 0,0453$). On retrouvait une corrélation significative avec l'évolution de l'EPEI ($p < 0,001$).

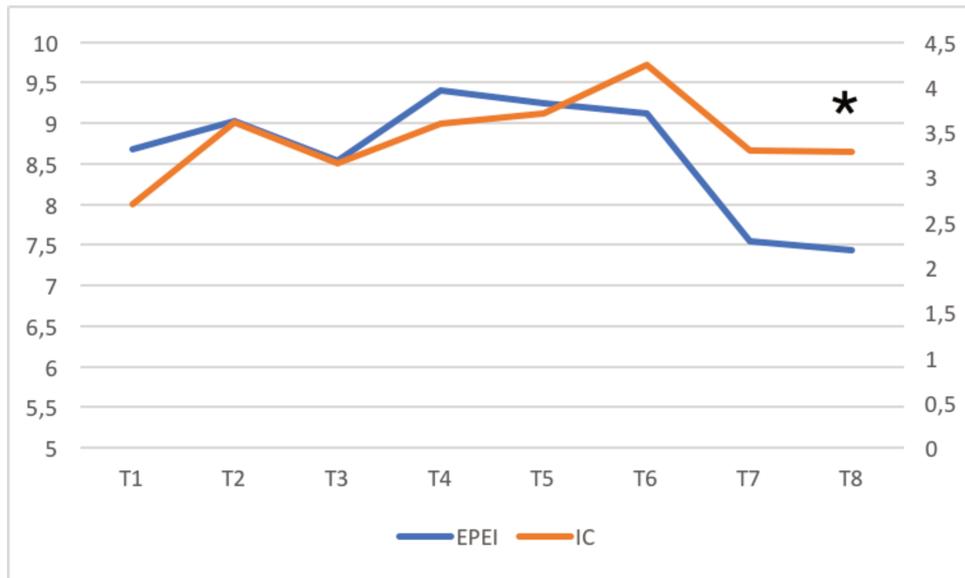
Figure 2 : Evolution de l'EPEI et du VTDI

Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes à chaque temps défini précédemment (de T1 à T8). L'EPEI est exprimée en ml/kg et le VTDI en ml/m².

Figure 3 : Evolution de l'EPEI et du PVPI

Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes à chaque temps définis précédemment (de T1 à T8). L'EPEI est exprimée en ml/kg et le PVPI en valeur absolue.

Le PVPI évoluait au cours du temps ($p < 0,001$) avec une augmentation statistiquement significative à T6 ($*p = 0,001$). On retrouvait une corrélation avec l'évolution de l'EPEI ($p < 0,001$).

Figure 4 : Evolution de l'EPEV et de l'IC

Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes à chaque temps défini précédemment (de T1 à T8). L'EPEI est exprimée en ml/kg et l'IC en l/min/m².

L'index cardiaque évoluait au cours du temps ($p < 0,001$) avec une augmentation statistiquement significative à chaque temps étudié par rapport à la valeur T1 de référence (*). On retrouvait une corrélation significative avec l'évolution de l'EPEI ($p < 0,001$).

Figure 5 : Tableau comparatif de deux groupes de patients : EPEI basse (< 7) et EPEI normale

	EPEI < 7	EPEI > 7	p
VTDI (ml/m²)	543 ± 207	726 ± 152	0,0018
Consommation de noradrénaline a J1 (µ/kg/min)	0,02 ± 0,03	0,03 ± 0,04	0,27

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type.

L'EPEI est ici observée au temps T8, qui définit la 24^{ème} heure post-opératoire. Il existait une différence statistiquement significative concernant le VTDI dans les deux groupes EPEI basse (< 7) et EPEI normale ($p = 0,0018$). Il n'y avait pas de différence statistiquement

significative de la consommation de noradrénaline a J1 post-opératoire (p=0,27).

2. Corrélation de l'EPEI avec la survenue de complications pulmonaires et l'évolution de la pression artérielle en oxygène.

a) Classification des complications pulmonaires

Le taux de complications pulmonaires s'élevait à 36,5 % dont 89 % peu sévères (stade 1 ou 2 de la classification de Dindo-Clavien) parmi lesquelles 16 pneumopathies et 4 pleurésies. Deux cas de SDRA sont survenus avec nécessité d'un transfert en réanimation. Sur le plan chirurgical, on dénombre la survenue de 9 fistules (17%) dont une sur ischémie de plastie.

Tableau 3 : complications pulmonaires

	N	%
Stade I	0	0
Stade II	17	89
Stade III	0	0
Stade IV	2	11

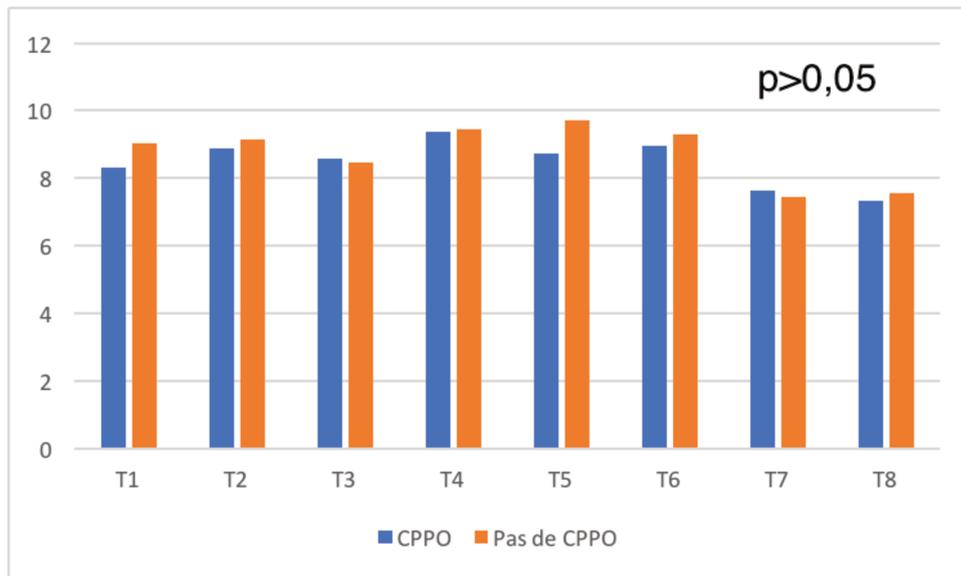
b) Description des deux groupes de patients CPPO vs pas de CPPO

	CPPO (n=19)	Pas de CCPO (n=33)
Données démographiques		
- Sexe Masculin	16 (84%)	27 (82%)
- Age	60,05	63,6
- BMI	24,21	27,22
Comorbidités		
- Score ASA		
1	1	8
2	17	24
3	1	1
- BPCO	4	1
Eau pulmonaire	2,16 ± 0,04	2,11 ± 0,03
Volume télé diastolique	681 ± 35	696, ± 25
Index cardiaque	1,2 ± 0,03	1,2176 ± 0,02
Index de perméabilité	1,79 ± 0,1	1,84 ± 0,07
Données per opératoires		
- Ventilation en bi-pulmonaire (en ml/kg)	6,96	6,49
- Ventilation en uni-pulmonaire (en ml/kg)	5,12	4,86
- Remplissage total (en ml)	3253 ± 815	3136 ± 975
- Remplissage total en ml/kg/h	4,44 ± 0,32	4,54 ± 0,53
- Durée chirurgie (en minutes)	515	484
- Durée thoracotomie (en minutes)	220	211

Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type

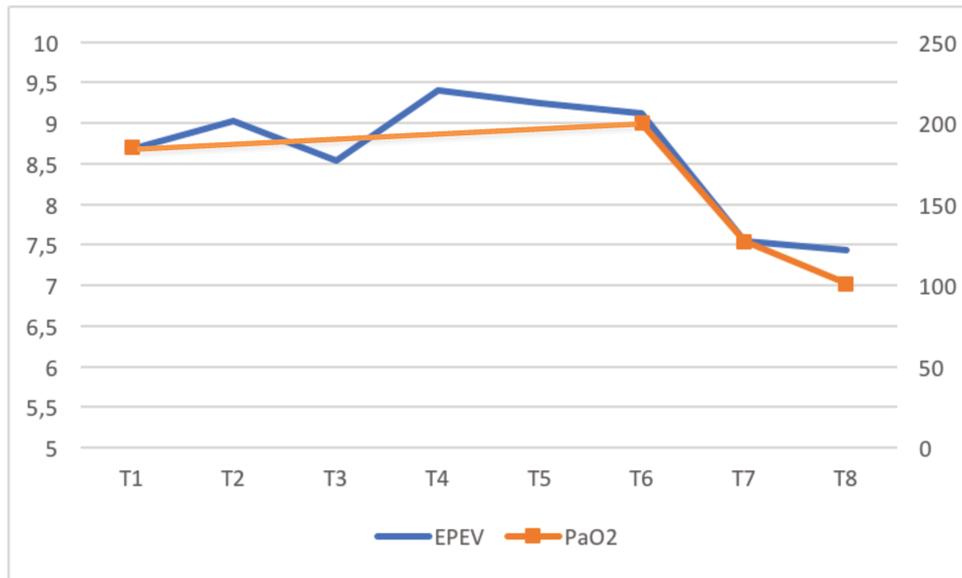
Les valeurs d'EPEI et d'index cardiaque sont exprimés en Log

Les groupes avaient des caractéristiques similaires ($p > 0,05$) pour les critères démographiques, les paramètres hémodynamiques et ventilatoires, les apports hydro sodés et les différents temps opératoires. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre le groupe périurale thoracique et le groupe cathéter para vertébral.

c) Evolution de l'EPEI dans les deux groupes CPPO vs pas de CPPO**Figure 6 : Evolution de l'eau pulmonaire extravasculaire dans les deux groupes**

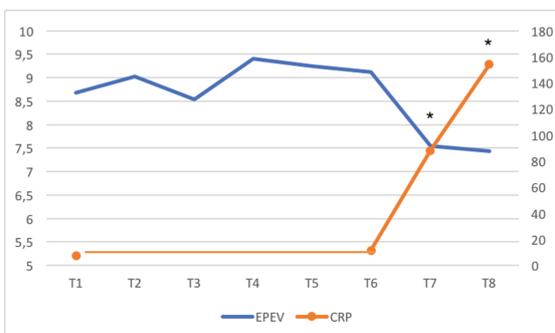
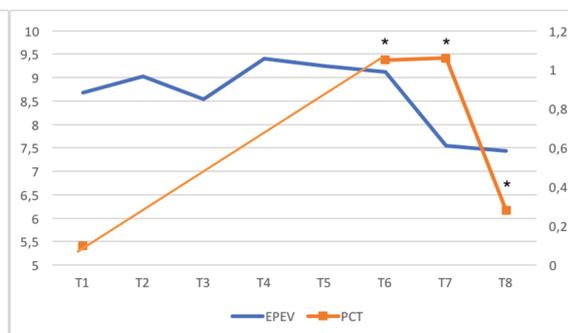
Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes à chaque temps définis précédemment (de T1 à T8). L'ordonnée représente les valeurs de l'EPEI exprimées en ml/g. Les colonnes de gauche représentent le groupe CPPO, les colonnes de droite le groupe absence de CPPO.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur l'évolution de l'EPEI entre les deux groupes ($p > 0,05$).

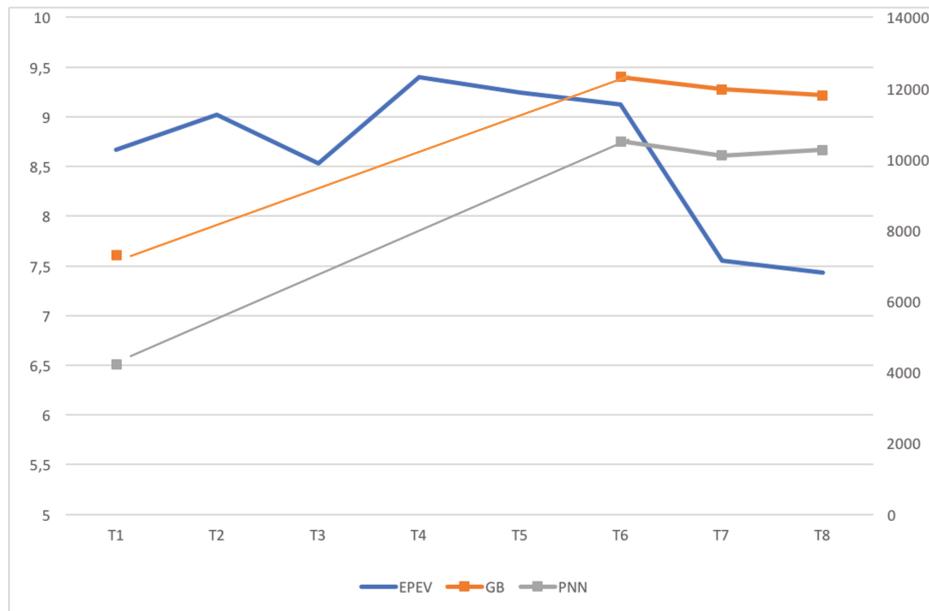
d) Corrélation entre l'EPEI et la pression artérielle en oxygène.**Figure 7 : Evolution de l'EPEI et de la PaO2**

Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes à chaque temps définis précédemment (de T1 à T8). L'EPEI est exprimée en ml/kg et la PaO2 en mmHg.

La pression artérielle en oxygène diminuait au cours du temps ($p < 0,001$) mais sans corrélation statistiquement significative avec l'EPEI.

3. Corrélation de l'EPEI avec les paramètres inflammatoires biologiques**Figure 8 : Evolution de l'EPEI et de la CRP****Figure 8 : Evolution de l'EPEI et de la PCT**

Sur ces figures sont représentées les valeurs médianes à chaque temps définis précédemment (de T1 à T8). L'EPEI est exprimée en ml/kg, la CRP en mg/dl et la PCT en g/l.

Figure 9 : Evolution de l'EPEI, des leucocytes et des PNN

Sur cette figure sont représentées les valeurs médianes à chaque temps définis précédemment (de T1 à T8). L'EPEI est exprimée en ml/kg et les leucocytes et PNN en /mm³

L'analyse statistique ne retrouvait pas de corrélation entre L'EPEI et les différents marqueurs connus de l'inflammation ($p > 0,05$). On remarquait cependant une tendance globale à l'augmentation de ces paramètres au cours du temps.

DISCUSSION

I. PRINCIPAUX RESULTATS OBTENUS

Cette étude s'est intéressée principalement à l'évolution de l'EPEV au cours des différents temps opératoires de l'œsophagectomie et en post opératoire. Le résultat principal met en évidence une baisse significative de l'EPEV à la 24ème heure post-opératoire ($p=0,0023$) ainsi qu'une tendance à la baisse mais non significative en fin d'intervention.

Cette évolution en peropératoire au cours des différents temps de la chirurgie œsophagienne pourrait être liée aux différentes pratiques induisant des lésions de la barrière alvéolo capillaire, comme le geste chirurgical intra-thoracique et le passage de la ventilation bi-pulmonaire à uni-pulmonaire.

Plusieurs études ont étudié l'évolution et l'intérêt de l'EPEV dans la chirurgie de l'œsophage. La première étude de Oshima et al. (21) a montré une augmentation de l'EPEV à la 24ème heure post opératoire et durant les 3 premiers jours post-opératoires corrélée à la survenue de complications pulmonaires. Le remplissage périopératoire total était comparable à celui retrouvé dans notre étude (environ 4ml/kg/h) mais à la différence importante de nos pratiques actuelles, les patients n'étaient pas extubés en postopératoire immédiat (en moyenne à 2,4

jours post-opératoire). Cette ventilation prolongée pourrait avoir probablement favorisée la survenue de lésions induites par la ventilation mécanique et entrainer des lésions de la barrière alvéolo-capillaire avec constitution d'un œdème pulmonaire lésionnel. L'extubation précoce dans la chirurgie de l'œsophage réduit la durée de séjour en soins intensifs, le nombre de jours sous ventilation mécanique et le pronostic des patients (27). Cette extubation précoce est rendue possible par les progrès récent dans la prise en charge anesthésique tel que la généralisation de la péridurale thoracique et la gestion du remplissage péri-opératoire (28).

Sato et al. (22) ont observé une diminution de l'EPEV en fin d'intervention. Ils expliquent ces résultats par les pertes insensibles au niveau du parenchyme pulmonaire durant la chirurgie à thorax ouvert. En effet, les patients n'étaient pas hypovolémiques en fin d'intervention avec un VTDI conservé.

Dans notre étude, la baisse significative de l'EPEV en fin d'intervention et à J1 était corrélée de manière significative à la baisse de l'indice de pré charge dépendance le VTDI (26) ($p < 0.001$), qui diminuait d'une manière significative en périopératoire ($p=0,0076$ à T6 et $p=0,0453$ à T7). Par ailleurs le groupe de patients avec une EPEI moyenne $< 7\text{ml/g}$ avait un VTDI significativement plus bas que celui avec une EPEI $> 7\text{ml /kg}$ ($543 \pm 207\text{ ml}$ vs 726 ± 151 $p=0.0018$). L'application d'une stratégie restrictive de remplissage en per et postopératoire, en accord avec les dernières recommandations concernant la chirurgie abdominale majeure (29) apparaît comme

l'explication la plus probable à ce résultat. La stratégie de remplissage vasculaire restrictive diminue la morbidité postopératoire (30). A l'inverse, une récente étude rétrospective portant spécifiquement sur l'œsophagectomie incluant 335 patients a montré qu'un remplissage excessif était associé à une augmentation de la morbidité postopératoire (31). Dans notre étude, le remplissage péri-opératoire était d'environ 4ml/kg/h et la stratégie de remplissage post-opératoire était également restrictive et titrée ce qui a probablement été à l'origine d'une baisse du VTDI et en conséquence de l'EPEV. Dans ce contexte il apparaît séduisant de guider la stratégie d'apport hydrosodé périopératoire et de titrer le remplissage par la mesure de l'EPEV, en plus des paramètres plus classiques comme le delta PP ou la variation du VES, chez des patients présentant des comorbidités cardiaques et respiratoires afin d'éviter les situations de surcharge hydrosodée rapidement délétères chez ces patients.

Cette stratégie restrictive à l'origine de la baisse du VTDI (indice de précharge dépendance) n'a pas été à l'origine d'une défaillance hémodynamique nécessitant un recours aux amines vasopressives. En effet, il n'y avait pas de différence significative de recours à la noradrénaline chez le groupe de patient présentant une EPEV moyenne inférieur à 7 ml/kg avec un VTDI plus bas comparé au groupe présentant une EPEV moyenne normale avec un VTDI plus élevé.

L'index de perméabilité vasculaire pulmonaire diminuait dans notre étude également en post-opératoire mais de façon non significative. Cette diminution était corrélée significativement à l'évolution de l'EPEV.

Le PVPI est le résultat du rapport entre l'EPEV et le volume sanguin pulmonaire total, sa diminution ici était expliquée par la diminution de l'EPEV.

L'ensemble des données hémodynamiques péri opératoires de notre étude convergent dans le même sens et expliquent cette baisse significative de l'EPEI qui certes est due en petite partie à la chirurgie et aux pertes insensibles en périopératoire mais surtout est un reflet des faibles apports hydrosodés per opératoires qui jouent un rôle direct sur le VTDI. Ce dernier influence d'une manière prépondérante l'évolution de l'EPEV.

Le taux de complications pulmonaires dans notre population de patient était de 36,5%. Ceci est comparable avec les récentes études sur le sujet (10,12). A noter que les taux retrouvés dans ces études sont assez variables et qu'il est difficile d'évaluer leur incidence réelle en raison d'une absence de standardisation de leur définition. Parmi ces complications, nous retrouvons une majorité de pleuro-pneumopathie et environ 10% de SDRA. Ceci est comparable à la récente étude française rétrospective de Chevalier et al (10). Il n'était pas retrouvé de corrélation entre l'évolution de l'EPEV et la survenue de complications pulmonaires. Cependant, nous retrouvons un faible taux de complications pulmonaires graves (0% de stade III, 10% de stade IV). L'EPEV a plutôt été étudiée et montrée son intérêt diagnostique et pronostique chez les patients de réanimation atteints de complications pulmonaires graves type SDRA (20). Une autre explication est le fait que l'EPEI n'était observée que jusqu'à la 24^{ème}

heure post-opératoire alors que les complications pulmonaires surviennent majoritairement à la fin de la première semaine post-opératoire. A noter que les valeurs moyennes de l'EPEV au cours des différents temps de notre étude se situaient dans les zones de valeur normale inférieure à 10ml /kg.

II. LIMITES

La principale limite de notre étude porte sur la validité du calcul de l'EPEV en contexte de chirurgie à thorax ouvert. En effet, l'EPEV s'obtient par la soustraction du volume intra-thoracique sanguin (VITS) au volume intra-thoracique total (VITT) (cf. annexe). Le VITT est calculé directement par thermo dilution mais le VITS est estimé par la formule suivante : $VITS = 1,25 \times \text{Volume télé diastolique global (VTDG)}$. Ce facteur de proportionnalité de 1,25 est considéré comme constant et a été validé par plusieurs études d'observation cliniques (23,32). Cependant, une diminution du volume pulmonaire total (VPT) (comme c'est le cas lors d'une résection pulmonaire) va entraîner une surestimation du VTDG et donc du VITS. Tout ceci aboutira donc à une sous-estimation de l'EPEV (33). Il est également admis que dans certaines formes de SDRA hétérogène, la mauvaise diffusion de l'indicateur froid, en rapport avec la vasoconstriction des zones les plus condensées conduisait à une sous-estimation du VITT et donc également de l'EPEV, comme le suggèrent des études expérimentales (34)

Aucune étude n'a étudié l'impact de la ventilation uni-pulmonaire sur la mesure de l'EPEV, cependant, la ventilation uni-pulmonaire va entraîner une diminution du volume pulmonaire total par affaissement du parenchyme pulmonaire et la mise en place d'une vasoconstriction hypoxique. On en déduit aisément que ceci pourrait être à l'origine d'une sous-estimation de l'EPEV comme lors d'une résection pulmonaire ou d'un SDRA. Cependant entre T3 et T6 il n'existait pas de différence significative dans la valeur de l'EPEV, autrement dit entre la ventilation bi-pulmonaire et uni-pulmonaire la sous-estimation supposée de l'EPEV liée à la vasoconstriction hypoxique n'était pas suffisamment importante pour engendrer une différence significative. Une ancienne étude allemande s'est intéressé à l'évolution de l'eau pulmonaire en per opératoire d'une œsophagectomie et ne retrouvait pas d'évolution significative peropératoire (35)

L'autre limite de notre étude était l'absence de mesure de l'EPEV jusqu'au 5ème jour post opératoire où les complications pulmonaires apparaissent le plus souvent, mais nos pratiques de réhabilitation précoce en post opératoire d'une œsophagectomie nous imposent de retirer le monitoring hémodynamique invasif si les conditions cliniques le permettent.

CONCLUSION

L'EPEV est actuellement utilisé couramment en réanimation et permet de guider le remplissage vasculaire chez les patients atteints de SDRA (36). C'est un outil très utile pour faire le diagnostic d'œdème pulmonaire de façon plus précise qu'avec les paramètres habituellement utilisés (37). La stratégie de remplissage vasculaire en chirurgie abdominale majeure et notamment dans l'œsophagectomie a un impact certain sur le pronostic et la survenue de complications respiratoires potentiellement graves et redoutées comme le SDRA (38). L'EPEV pourrait s'avérer être un outil utile, fiable et reproductible pour guider ce remplissage et estimer le risque d'œdème pulmonaire surtout chez des patients à haut risque cardiaque, présentant une dysfonction systolique ou diastolique pouvant être à l'origine d'œdème pulmonaire en cas de remplissage excessif ou non titré.

REFERENCES:

1. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016; 27:50-7.
2. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut.* 2008; 57(2):173-80.
3. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2002; 359:1727-33.
4. Briez N, Piessen G, Bonnetain F, Brigand C, Carrere N, Collet D, et al. Open versus laparoscopically-assisted oesophagectomy for cancer: a multicentre randomised controlled phase III trial - the MIRO trial. *BMC Cancer.* 2011;11:310.
5. Briez N, Piessen G, Torres F, Lebuffe G, Triboulet J-P, Mariette C. Effects of hybrid minimally invasive oesophagectomy on major postoperative pulmonary complications. *Br J Surg.* 2012; 99(11):1547-53.
6. Coisel Y, Jourdan A, Conseil M, Pouzeratte Y, Verzilli D, Jung B, et al. Esophageal cancer surgery: evolution of pain management, hemodynamics and ventilation practices during 16 years. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014;33(1):16-20.

7. Avendano CE, Flume PA, Silvestri GA, King LB, Reed CE. Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(3):922-6.
8. Ferguson MK, Durkin AE. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(4):661-9.
9. Mariette C, Triboulet JP. Complications après œsophagectomie : mécanisme, détection, traitement et prévention. *J Chir (Paris).* 2005; 142(6):348-54.
10. Chevalier B, D'Journo XB, Jougon J, Velly JF, Roze H, Thumerel M *Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire.* 2015; 19(2):110-117.
11. D'Journo XB, Michelet P, Avaro JP, Trousse D, Giudicelli R, Fuentes P, Doddoli C, Thomas P Complications respiratoires de l'œsophagectomie pour cancer. *Rev Mal Respir.* 2008; 25:683-94.
12. Ferguson MK, Durkin AE. Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002; 123(4):661-9.
13. Zingg U, Forberger J, Frey DM, Esterman AJ, Oertli D, Beck-Schimmer B, et al. Inflammatory response in ventilated left and collapsed right lungs, serum and pleural fluid, in transthoracic esophagectomy for cancer. *Eur Cytokine Netw.* 2010; 21(1):50-7.
14. Sutherasan Y, Vargas M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(2):211.
15. West JB, Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R. Stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1991; 70(4):1731-42.

16. Kita T, Mammoto T, Kishi Y. Fluid management and postoperative respiratory disturbances in patients with transthoracic esophagectomy for carcinoma. *J Clin Anesth.* 2002; 14(4):252-6.
17. Wei S, Tian J, Song X, Chen Y. Association of perioperative fluid balance and adverse surgical outcomes in esophageal cancer and esophagogastric junction cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(1):266-72.
18. Monnet X, Teboul JL. Interet de la mesure de l'eau pulmonaire extra vasculaire au cours du SDRA. *Reanimation.* 2008; 17(1):66-73.
19. Kuzkov VV, Kirov MY, Sovershaev MA, Kuklin VN, Suborov EV, Waerhaug K, et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006; 34(6):1647-53.
20. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002; 122(6):2080-6.
21. Oshima K, Kunimoto F, Hinohara H, Hayashi Y, Kanemaru Y, Takeyoshi I, et al. Evaluation of respiratory status in patients after thoracic esophagectomy using PiCCO system. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia.* 2008; 14(5):283-8.
22. Sato Y, Motoyama S, Maruyama K, Okuyama M, Hayashi K, Nakae H, et al. Extravascular lung water measured using single transpulmonary thermodilution reflects perioperative pulmonary edema induced by esophagectomy. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur.* 2007;39(1):7-13.

23. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med.* 2000; 26(2):180-7.
24. Goedje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest.* 2000; 118(3):775-81.
25. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med.* 1997; 23(9):987-91.
26. Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, Maloigne M, Klaghofer R, Genoni M, et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: a comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth.* 2005; 94(6):748-55.
27. Lanuti M, de Delva PE, Maher A, Wright CD, Gaissert HA, Wain JC, et al. Feasibility and outcomes of an early extubation policy after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(6):2037-41.
28. Lanuti M, de Delva PE, Maher A, Wright CD, Gaissert HA, Wain JC, et al. Feasibility and outcomes of an early extubation policy after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(6):2037-41.
29. B. Vallet, Y. Blanloeil, B. Cholley, G. Orliaguet, S. Pierre, B. Tavernier *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2013; 32:454-462.
30. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005; 103(1):25-32.

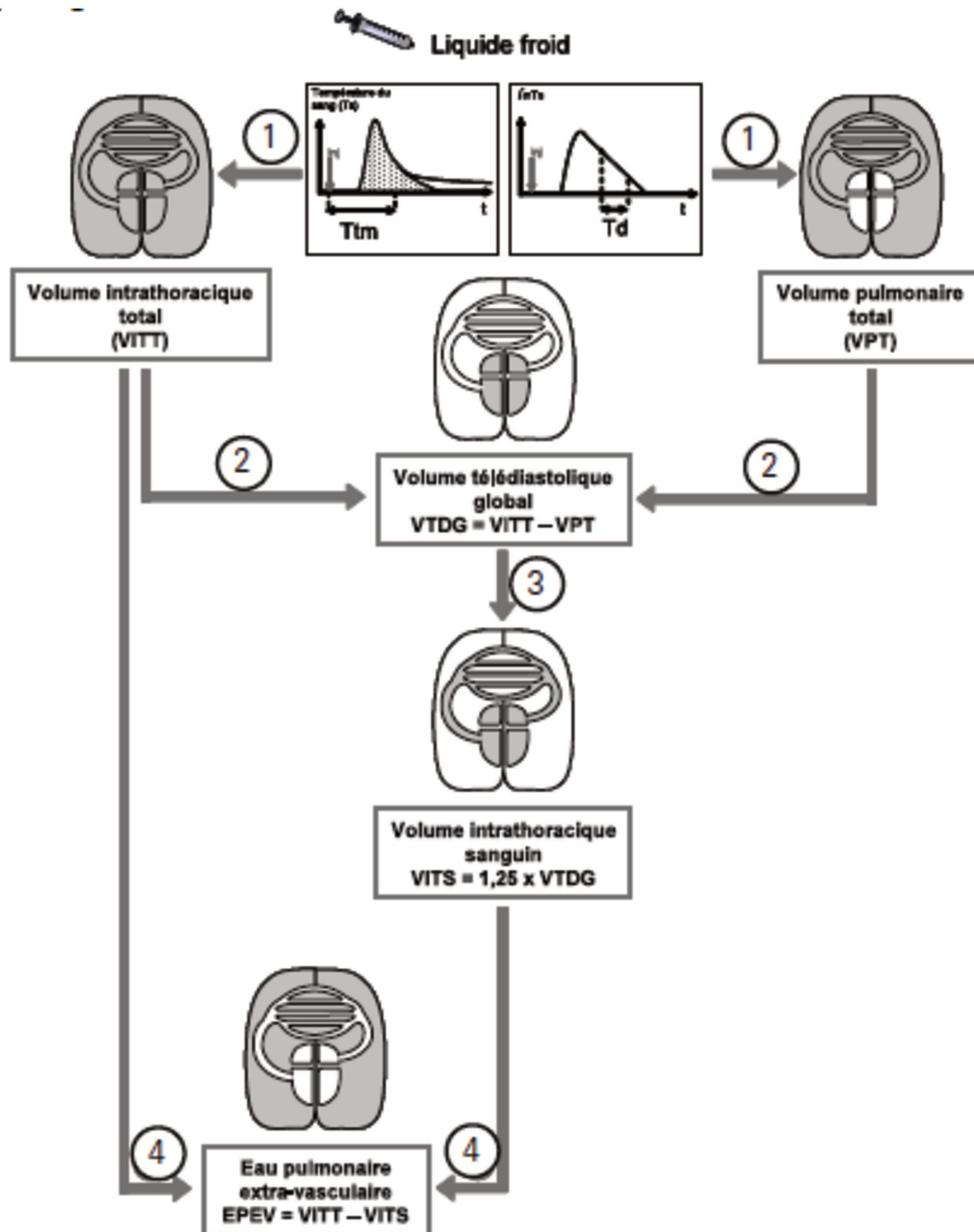
31. Glatz T, Kulemann B, Marjanovic G, Bregenzer S, Makowiec F, Hoepfner J. Postoperative fluid overload is a risk factor for adverse surgical outcome in patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer: a retrospective study in 335 patients. *BMC Surg.* 2017; 17(1):6.
32. Michard F, Schachtrupp A, Toens C. Factors influencing the estimation of extravascular lung water by transpulmonary thermodilution in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005; 33(6):1243-7.
33. Michard F. Bedside assessment of extravascular lung water by dilution methods: temptations and pitfalls. *Crit Care Med.* 2007; 35(4):1186-92.
34. Roch A, Michelet P, Lambert D, Delliaux S, Saby C, Perrin G, et al. Accuracy of the double indicator method for measurement of extravascular lung water depends on the type of acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004; 32(3):811-7.
35. Heinrichs W, Duda D, Rothmund M, Halmágyi M. Changes in pulmonary hemodynamics, gas exchange and extravascular lung fluid in esophageal resection. *Anaesthesist.* 1988; 37(2):97-104.
36. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145:990-8.
37. Schuster DP. The search for "objective" criteria of ARDS. *Intensive Care Med.* 2007; 33:400-2.
38. Chau EHL, Slinger P. Perioperative fluid management for pulmonary resection surgery and esophagectomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014; 18(1):36-44.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de prise en charge des hypotensions en péri opératoire

<p>❖ PEC hypotension :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Eliminer une cause chirurgicale : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Saignement Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> ○ Si oui préciser le volume <input type="text"/>, <input type="text"/> litres ▪ Compression des gros vaisseaux, des cavités cardiaques Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Majoration insufflation coelioscopie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ Eliminer une cause anesthésique autre que l'ALR <ul style="list-style-type: none"> ▪ Injection récente de drogues dans un délai de 10 min avant hypotensions : <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Diprivan</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ <u>Sufentanil</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Majoration <u>Desflurane, Sévoflurane</u> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Changement PEP, Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Changement position du patient : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ Eliminer une Hypovolémie : VPP>13%, ou VVE >13%, ou IC <2(entourer le paramètre pris en compte) : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Si oui : remplissage par 250 ml de <u>Gélofusine</u> sur 10 min : Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Correction de l'hypovolémie Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Si non renouveler le remplissage Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ Persiste-t-il une hypotension malgré correction hypovolémie ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ○ Existe-t-il une hypotension non corrélée aux éléments précédents ? <ul style="list-style-type: none"> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> ▪ Passez 9 mg d'éphédrine à renouveler 2 fois à 5min d'intervalles, dose totale <input type="text"/> mg ▪ Et si persistance de l'hypotension : introduction de la noradrénaline 0,2mg/ml pour PAM >70mmHg, dose totale noradrénaline <input type="text"/> mg

Annexe 2 : Technique de mesure de l'eau pulmonaire extra-vasculaire par la technique de thermo dilution trans-pulmonaire simple (18)



AUTEUR : Nom : COLOMBEL

Prénom : PIERRE

Date de Soutenance : 30 mai 2017

Titre de la Thèse : EVOLUTION DE L'EAU PULMONAIRE EXTRA-VASCULAIRE EN PERIOPERATOIRE DE LA CHIRURGIE ŒSOPHAGIENNE DE TYPE LEWIS-SANTY

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Chirurgie Digestive

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : eau pulmonaire extra-vasculaire - thermodilution transpulmonaire – complications respiratoires post œsophagectomie - chirurgie œsophagienne

Contexte : L'œdème pulmonaire lésionnel et le SDRA demeurent les plus redoutables des complications pulmonaires post œsophagectomie. Leur physiopathologie est complexe et multifactorielle. L'objectif de cette étude est d'étudier l'évolution de l'eau pulmonaire extra vasculaire (EPEV) en périopératoire de la chirurgie œsophagienne.

Méthode : Il s'agissait d'une étude prospective et observationnelle. 52 patients opérés par œsophagectomie type Lewis-Santy avec un temps abdominal laparoscopique entre décembre 2014 et juin 2016 ont été inclus dans le service de chirurgie digestive du CHRU de Lille. Les protocoles anesthésique et analgésique ont été standardisés pour tous les patients, notamment les apports hydro électrolytiques fixés à 3ml/kg/h, l'optimisation hémodynamique et la ventilation. Le critère de jugement principal était la mesure de la valeur de l'EPEV par méthode PICCO® après l'induction, à la fin du temps abdominal, au début du temps thoracique en ventilation bi-pulmonaire, au début et à la fin de la ventilation uni-pulmonaire, à la fin du temps thoracique, à l'arrivée en SSPI et à J1 postopératoire. Les critères secondaires étaient la mesure du volume télé diastolique indexé (VTDI) et de l'index de perméabilité (PVPI) en même temps que l'EPEV ainsi que la mesure de la corrélation avec la survenue d'une complication pulmonaire et l'évolution des paramètres inflammatoires biologiques au cours des 24 premières heures.

Résultats : L'EPEV évoluait au cours de la période périopératoire ($p < 0,001$) avec une diminution significative à J1 postopératoire ($p = 0,002$). Le VTDI évoluait avec une diminution significative à la fin du temps thoracique ($p = 0,0076$) et à l'arrivée en SSPI ($p = 0,0453$) ainsi que le PVPI avec une augmentation significative à la fin de la ventilation uni-pulmonaire ($p < 0,001$). Dix-neuf patients (36,5%) ont présentés une complication pulmonaire dont 2 SDRA. L'EPEV n'était pas corrélée à la survenue d'une complication pulmonaire ou à l'évolution du syndrome inflammatoire biologique.

Conclusion : Dans notre population de patients, l'EPEV diminuait au cours de la période périopératoire, probablement en raison de la stratégie restrictive de remplissage per et postopératoire en accord avec les dernières recommandations concernant la chirurgie abdominale majeure.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Asseseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE, Monsieur le Professeur Christophe MARIETTE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Ali Al LAZKANI

