



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Impact de la prise en charge hémodynamique et analgésique en péri-opératoire de chirurgie thoracique carcinologique lobaire et supra-lobaire sur la survenue de complications respiratoires et de fistules broncho-pleurales : étude monocentrique Lilloise

Présentée et soutenue publiquement le 03/04/2018 à 14h
au Pôle Recherche
Par Clara Demichel

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Tavernier Benoit

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Lebuffe Gilles

Monsieur le Docteur Robin Emmanuel

Monsieur le Docteur Bellier Jocelyn

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Deblauwe Delphine

Avertissement

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ASA American Society of Anesthesiologists

ACFA Arythmie complète par fibrillation auriculaire

AIVOC Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

AOMI Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC Accident vasculaire cérébral

BPCO Broncho-pneumopathie chronique obstructive

Bilobectomie IM Bi-lobectomie inférieure et moyenne

Bilobectomie SM Bi-lobectomie supérieure et moyenne

CGUA Culot globulaire Unité Adulte

CV capacité vitale

DLCO Diffusion libre du monoxyde de carbone

EFR Epreuves fonctionnelles respiratoires

EN Echelle numérique

ETT Echographie cardiaque trans-thoracique

ESC/ESA European society of cardiology/European society of anesthesiology

EVA Echelle verbale analogique

FeVG Fraction d'éjection ventriculaire gauche

HEA Hydroxy Ethyl Amidon

HTA Hypertension artérielle

IMC Indice de masse corporelle

LID Lobectomie inférieure droite

LIG Lobectomie inférieure gauche

LM Lobectomie moyenne

LSD Lobectomie supérieure droite

LSG Lobectomie supérieure gauche

PAM Pression artérielle moyenne

PEP Pression expiratoire positive

Per-op Per-opératoire

Post-op Post-opératoire

SpO₂ Saturation périphérique en oxygène

SDRA Syndrome de détresse respiratoire aigue

SFAR Société française d'anesthésie et de réanimation

SRLF Société de réanimation de langue française

VEMS Volume expiratoire maximum seconde

VIH Virus de l'immunodéficience humaine

VM Ventilation mécanique

VNI Ventilation non invasive

TABLE DES MATIERES

Année : 2018	1
THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT	1
DE DOCTEUR EN MEDECINE	1
REMERCIEMENTS.....	Erreur ! Signet non défini
LISTE DES ABREVIATIONS.....	3
RESUME.....	7
INTRODUCTION.....	9
MATERIEL ET METHODES.....	12
I Type et période de l'étude.....	12
II Population de l'étude.....	12
A Critères d'inclusion	12
B Critères d'exclusion.....	12
III Objectifs de l'étude	13
A Objectif principal.....	13
B Objectifs secondaires.....	13
IV prise en charge standardisée des patients	14
A Bilan pré-opératoire :	14
B Chirurgie	14
C Protocole d'anesthésie	15
D Post-opératoire.....	16
V Recueil des données.....	17
VI Données recueillies.....	17
A Données anthropométriques.....	17
B Données médicales préopératoires	18
C Données chirurgicales.....	19
D Données hémodynamiques et respiratoires per-opératoires.....	19
E Données hémodynamiques et respiratoires post-opératoires	20
F Données concernant les durées de séjours et la survenue de complications post-opératoires.....	21
VII Critères d'évaluation	21
A Critère de jugement principal.....	21
B Critères de jugements secondaires	21
VIII Analyse statistique.....	22
RESULTATS.....	23
I Résultats descriptifs de la population étudiée.....	23
A Diagramme de flux	23
B Données démographiques et comorbidités.....	24
C Données pré-opératoires	26
D Données chirurgicales	26
E Données per-opératoires.....	27
F Données post-opératoires	30
G Données sur la péridurale thoracique	33
H Données sur la morbidité post-opératoire.....	34
II Analyse bivariée et analyse stratifiée des facteurs de risque de fistule broncho-pleurale	36
A Données hémodynamiques	36
B Autres facteurs.....	37
C Tableau des résultats de l'analyse bivariée	39

RESUME

Contexte : La chirurgie thoracique est le principal traitement des cancers pulmonaires de forme localisés non à petites cellules. La fistule broncho-pleurale est une complication rare mais grave des résections pulmonaires, avec une morbi-mortalité élevée. L'identification des facteurs de risque de fistule est un enjeu majeur dans la prise en charge médicale péri-opératoire. Peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risques médicaux de fistules broncho pleurales et à l'impact du management péri-opératoire sur la survenue de celles-ci. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer l'impact de la prise en charge hémodynamique et analgésique péri-opératoire sur la survenue de fistules bronchiques au cours des chirurgies de résection pulmonaire lobaire ou supra-lobaire carcinologique. . Les objectifs secondaires ont été de rechercher des facteurs de risques médicaux de fistules dans notre population et d'évaluer l'impact de la pression artérielle moyenne péri-opératoire.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique, rétrospective, réalisée au CHRU de Lille dans le service de chirurgie thoracique entre Septembre 2012 et Septembre 2015. Tous les patients bénéficiant d'une chirurgie lobaire ou supra-lobaire ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient l'absence de curage ganglionnaire, l'absence de péricurage thoracique, et une chirurgie réalisée en urgence. Les caractéristiques démographiques de la population, les données chirurgicales globales, les données anesthésiques per et post opératoires, la durée de séjour, et la morbidité post opératoire ont été étudiées.

Résultats : 322 patients ont été inclus dans l'analyse. L'incidence des fistules broncho-pleurales était de 12,5%. Les facteurs significativement liés à l'apparition d'une fistule en analyse bivariée étaient : le coté droit, la pneumonectomie, la dénutrition, la durée d'anesthésie, le tabagisme actif, la ventilation mécanique post-opératoire, le remplissage péri-opératoire > 15ml/kg/j pendant 5 jours post-opératoires, le remplissage péri-opératoire > 6000ml pendant 5 jours post-opératoires, la survenue d'une pneumonie, l'utilisation post-opératoire de Noradrénaline. En analyse multivariée ; seuls le côté droit, la dénutrition, et la durée d'anesthésie apparaissaient comme facteurs de risque indépendants. Nous n'avons pas mis en évidence de liens significatifs entre le remplissage per-opératoire,

l'utilisation d'amines per-opératoire, ou les épisodes d'hypotension artérielle significatifs péri-opératoires ; et la survenue de fistules bronchiques.

Conclusion : Cette étude met en évidence des facteurs de risque, déjà connus pour certains, de fistule broncho-pleurale dans la chirurgie de résection carcinologique pulmonaire lobaire et supra-lobaire. Nous n'avons cependant pas retrouvé d'éléments hémodynamiques per-opératoires significativement associés aux fistules dans notre cohorte. L'identification et la correction des facteurs de risques modifiables restent un enjeu majeur pour améliorer le pronostic de ces patients.

INTRODUCTION

La chirurgie de résection pulmonaire est le principal traitement curatif des formes localisées de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. La mortalité post-opératoire associée est importante, variant de 1 à 4 % pour les lobectomies (1,2) , et de 5 à 19% pour les pneumonectomies (3,4); ainsi que la morbidité , majoritairement liée aux complications respiratoires (5)

Les fistules broncho-pleurales compliquent la chirurgie de résection pulmonaire dans près de 2,6% des cas (6,7); allant de 0,6% pour les lobectomies à plus de 8% pour les pneumonectomie selon les séries (8–10). Elles sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité en favorisant l'apparition de pneumonies et d'empyèmes, en augmentant la durée de séjour, et en diminuant la qualité de vie. La mortalité en cas de fistule après pneumonectomie peut atteindre 50% (11) .

Dans ce contexte, l'identification des facteurs de risque de fistule broncho-pleurale est un enjeu majeur afin de mieux cibler les patients à risque et d'améliorer les pratiques cliniques.

Plusieurs facteurs de risque de fistule broncho-pleurale en chirurgie thoracique ont déjà été identifiés :

- Le type de résection et notamment la pneumonectomie (2) ;
- Le coté droit de la chirurgie (10);
- La réalisation d'un curage, et en particulier d'un curage sous carénaire (12) ;
- La réalisation d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie néo-adjuvante (9)
- L'hyperglycémie (13) (14) ;
- L'existence d'une BPCO (15) (14) ;
- Le tabagisme actif (16)
- La ventilation mécanique pendant plus de 24 heures en post opératoire (10)
- Un remplissage vasculaire excessif (17) ;
- L'existence d'une anémie péri-opératoire (7) ;
- L'existence d'une dénutrition (6).

Certains de ces facteurs sont modifiables et permettent des actions pré ou per-opératoires, d'autres sont inhérents au patient ou à sa pathologie et nécessiteront une vigilance toute particulière.

L'utilisation d'une technique d'analgésie optimale est un élément indispensable dans la prévention des complications respiratoires post-opératoire d'une chirurgie thoracique majeure (18,19). Parmi elles, l'analgésie péridurale thoracique est une technique reconnue et des plus efficaces dans la gestion de la douleur post-thoracotomie.

En effet, elle diminue les douleurs aiguës et chroniques, permet la diminution de la consommation de morphinique (20), améliore la fonction ventriculaire gauche et diminue le risque d'évènements à la fois cardiaques (infarctus du myocarde, fibrillation atriale) (21,22) et respiratoires (atélectasies, infections) péri-opératoires (18). Elle limiterait la dissémination tumorale (23).

Toutefois, ces bénéfices se font au dépend d'une vasoplégie immuable par blocage du système nerveux sympathique, pouvant conduire à une instabilité hémodynamique (24,25).

L'instabilité hémodynamique et l'hypotension artérielle au cours de l'anesthésie générale comme péri-médullaire peut entraîner une hypoxie tissulaire lorsqu'elle est profonde et répétée.

Cette hypotension artérielle est habituellement traitée de deux façons :

- Le remplissage vasculaire, qui peut s'avérer être délétère dans les chirurgies majeures lorsqu'il est excessif, et particulièrement en chirurgie thoracique, où une ventilation uni-pulmonaire temporaire est nécessaire (25,26);
- L'utilisation de catécholamines exogènes qui sont des vasoconstricteurs puissants. Si elles ont l'avantage de restaurer une pression artérielle adaptée, elles sont associées en réanimation à une augmentation de la morbi-mortalité (27), et leur effet peut être néfaste sur la vascularisation périphérique (28).

Par ailleurs, la cicatrisation tissulaire est un phénomène déterminant dans l'étanchéité du moignon bronchique et dépendant de l'apport tissulaire en oxygène. Un défaut d'apport local en oxygène pourrait être responsable d'une mauvaise

cicatrisation du moignon bronchique, dans un tissu où l'hématose est déjà réduite du fait de la chirurgie et de l'inflammation post-opératoire. Ce phénomène pourrait être aggravé par l'existence d'une anémie, d'une hypotension artérielle ou d'une vasoconstriction excessive des artéioles périphériques.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude a été d'évaluer l'impact du management hémodynamique et analgésique péri-opératoire des chirurgies de résection pulmonaire lobaire et supra-lobaire carcinologiques sur la survenue de complications pulmonaires et principalement de fistules bronchiques. Nous nous sommes également intéressés à ses différents facteurs de risque.

MATERIEL ET METHODES

I Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, rétrospective, monocentrique, effectuée sur une période de 4 ans dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille, de Septembre 2012 à Septembre 2015.

II Population de l'étude

A Critères d'inclusion

Tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une lobectomie, d'une bi-lobectomie ou d'une pneumonectomie pour suspicion de cancer broncho-pulmonaire, dans le cadre d'une chirurgie programmée, ont été inclus.

B Critères d'exclusion

Etaient exclus de notre cohorte :

- Les patients bénéficiant d'une chirurgie de résection pleurale ;
- Les patients bénéficiant de résections infra-lobaires ;
- Les patients bénéficiant d'une résection pour indication non néoplasique ou pour mésothéliome pleural malin;
- Les patients n'ayant pas bénéficié d'un curage ganglionnaire ;
- Les patients opérés en urgence ;
- Les patients n'ayant pas bénéficié d'une analgésie péridurale thoracique, le plus souvent en raison de trouble de l'hémostase.

III Objectifs de l'étude

A Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact du management hémodynamique péri-opératoire (remplissage vasculaire, utilisation de catécholamines, présence d'hypotension artérielle per-opératoire significative définie par au moins un épisode d'hypotension artérielle moyenne < 65mmHg pendant plus de 5 minutes) au cours des résections pulmonaires lobaires ou supra-lobaires carcinologiques, sur la survenue de fistules bronchiques post-opératoires.

B Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Evaluer l'incidence des fistules broncho-pleurales dans notre population ;
- Rechercher les différents facteurs de risque généraux de fistules bronchiques post-opératoire dans notre population ;
- Etudier l'impact de l'analgésie péridurale sur la prise en charge hémodynamique en recherchant un lien entre la dose d'anesthésique local épidural et la survenue d'évènements hémodynamiques significatifs ainsi que le recours aux vasopresseurs ;
- Rechercher, s'il existe, un seuil de remplissage vasculaire optimal ou maximal autorisé ;
- Rechercher, s'il existe, un seuil de catécholamines pouvant être délétère sur la cicatrisation bronchique ;
- Définir un seuil de pression artérielle moyenne optimal péri-opératoire.

IV prise en charge standardisée des patients

A Bilan pré-opératoire :

Le bilan pré-opératoire systématiquement réalisé chez les patients de notre cohorte comprenait :

- Un bilan clinique et para-clinique incluant des examens biologiques standard;
- Une fibroscopie bronchique ;
- Un scanner thoracique ;
- Une imagerie cérébrale ;
- Des explorations fonctionnelles respiratoires;
- Une échographie trans-thoracique avec évaluation de la fonction cardiaque gauche et des pressions pulmonaires ;
- Une échographie des troncs-supra-aortiques.

D'autres examens spécialisés tels que la scintigraphie de ventilation-perfusion, l'épreuve d'effort respiratoire ou un test d'ischémie cardiaque non invasif étaient effectuées en fonction du terrain du patient et du type de résection pulmonaire.

B Chirurgie

Les patients étaient tous pris en charge et opérés par la même équipe chirurgicale.

Le geste chirurgical consistait dans la quasi-totalité des cas en une thoracotomie postéro-latérale, avec ou sans épargne musculaire.

Les différentes structures anatomiques étaient disséquées afin de permettre la réalisation d'une résection pulmonaire de type lobectomie, bi-lobectomie ou pneumonectomie, associée à un curage ganglionnaire. La réalisation d'une technique de recouvrement chirurgicale n'était pas systématique et sa décision était laissée à la discrétion de l'opérateur selon les constatations per-opératoires et le terrain du patient.

C Protocole d'anesthésie

Les patients étaient tous pris en charge par la même équipe d'anesthésie.

L'ensemble des patients bénéficiait de la pose d'un cathéter d'analgésie péridurale thoracique avant l'intervention, mis en place entre l'espace inter-vertébral T3-T4 et l'espace intervertébral T6-T7 et mis en charge dès le début de l'intervention.

L'induction anesthésique était réalisée par voie intra-veineuse associant hypnotique, morphinique et curares monitorés par le train de quatre à l'adducteur du pouce. L'entretien de l'anesthésie était obtenu par un hypnotique intra-veineux à objectif de concentration (AIVOC en cible cérébrale) ou par une anesthésie inhalatoire utilisant exclusivement du Sévoflurane ; associé à un morphinique intra-veineux.

La ventilation per-opératoire uni ou bi-pulmonaire était réalisée chez tous les patients par une sonde double lumière gauche de type Carlens ; ou droite de type White, en cas de pneumonectomie gauche. L'ensemble des patients bénéficiait d'une ventilation protectrice per-opératoire (volume courant à environ 6 ml/kg de poids théorique en bi-pulmonaire et 5 ml/kg de poids théorique en uni-pulmonaire ; PEP optimale durant toute l'intervention).

Un antibioprophylaxie était réalisée selon les recommandations de la SFAR (23).

L'analgésie per-opératoire était obtenue par morphinique intraveineux et administration péridurale d'anesthésiques locaux (dose de charge de Lidocaïne 10 mg/ml 0,5 à 2 mg/kg puis entretien par fond continu de Lévocabivacaïne 1,25 mg/ml 2 à 8 ml/h) et de Sufentanil (0,5 microgramme/ml) selon le poids, la taille, les comorbidités du patient et sa tolérance hémodynamique.

Un monitoring invasif du débit cardiaque peropératoire était utilisé en fonction du terrain du patient et du type de résection pulmonaire ; conformément aux recommandations de la SFAR (26).

L'extubation du patient se faisait majoritairement en post opératoire immédiat, en absence d'hypothermie, de curarisation résiduelle, de défaillance hémodynamique ou respiratoire aigue.

D Post-opératoire

Les patients étaient hospitalisés en soins intensifs post-opératoires au moins 12 à 72h, puis en secteur conventionnel lorsque les antécédents et le déroulement per et post-opératoires le permettaient.

La prescription de remplissage vasculaire et d'amines vasopressives faisait toujours l'objet d'une prescription médicale de l'anesthésiste-réanimateur en charge du patient.

Il existait toutefois un protocole pour les patients nécessitant de faibles doses de remplissage et d'amines (500 ml de Ringer Lactate et 0,24 mg/L d'Ephédrine avec pour objectif tensionnel une PAM > 65mmHg), faisant lui aussi l'objet d'une prescription médicale.

Une fibroscopie bronchique était systématiquement réalisée entre J5 et J7 post opératoire, afin de contrôler l'aspect et l'étanchéité de la suture bronchique.

Elle pouvait par ailleurs être réalisée sur point d'appel faisant évoquer l'apparition d'une complication respiratoire: hyperthermie, augmentation des sécrétions bronchiques ou modification de leur consistance, suspicion de pneumopathie infectieuse, hyperleucocytose, persistance ou aggravation d'un syndrome inflammatoire biologique, épanchement pleural radiographique persistant ou s'aggravant, détresse respiratoire aigüe post opératoire.

Les données per opératoires étaient consignées informatiquement via le logiciel DIANE. Les données du suivi post opératoire étaient systématiquement consignées dans le dossier médical du patient.

A noter qu'il n'était retrouvé aucune modification des pratiques cliniques durant la période d'étude de notre cohorte.

V Recueil des données

Nous avons extrait à partir des bases informatiques de cotation CORA-PMSI® tous les dossiers des patients ayant bénéficié d'une lobectomie, d'une bi-lobectomie ou d'une pneumonectomie dans le service.

Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective à l'aide des différentes plateformes utilisées par le CHRU de Lille. Les données ont été extraites de CORA-PMSI®, de Diane®, de Sillage®, et du dossier patient format papier.

Cora-PMSI® (McKesson, San Francisco, USA) est le logiciel de codage utilisé depuis 2010 contenant les informations sur le type et la durée de séjour ainsi que les diagnostics et actes CCAM associés.

Diane® (Bow Medical, Amiens, France) est un dossier d'anesthésie informatisé utilisé depuis 2005 regroupant les données (paramètres physiologiques, médicaments, évènements) depuis la consultation pré-anesthésique jusqu'à la sortie de salle de réveil.

Sillage® (SIB, Rennes, France) est un progiciel qui permet de constituer un véritable « Dossier Patient » regroupant l'ensemble de l'information médicale et des mouvements du patient au sein des services hospitaliers du CHRU.

Les dossiers au format papier ont permis de recueillir les données journalières exactes qu'il s'agisse de données médicales, biologiques ou thérapeutiques.

VI Données recueillies

A Données anthropométriques

- L'âge ;
- Le sexe ;
- L'indice de masse corporelle.

B Données médicales préopératoires

- Le score ASA ;
- L'existence d'une dénutrition, définie comme la diminution de plus de 10% du poids en 6 mois, ou un IMC inférieur à 18,5, ou une pré-albuminémie préopératoire inférieure à 0,25 g/L, ou une albuminémie préopératoire inférieure à 35 g/L ;
- L'obésité, définie comme un IMC $> 30\text{kg/m}^2$;
- L'existence d'une Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) définie comme un rapport VEMS/CV $< 70\%$, et la gravité de cette BPCO :
 - Légère : VEMS $> 70\%$
 - Modérée : VEMS 50-70%
 - Sévère : VEMS 30-50%
 - Très sévère : VEMS $< 30\%$;
- Le VEMS pré-opératoire ;
- La DLCO pré-opératoire ;
- La présence d'une cardiopathie ; qu'elle soit dilatée, hypertrophique, rythmique, valvulaire, ischémique ou mixte ;
- La FeVG pré-opératoire;
- La présence d'une comorbidité artérielle vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, d'anévrisme de l'aorte, d'athérome carotidien, ou de coronaropathie) ;
- L'existence d'une hypertension artérielle ;
- La présence d'un trouble du rythme supra-ventriculaire, qu'il soit permanent ou paroxystique ;
- L'existence d'une insuffisance rénale chronique, et son stade selon la formule de Cockcroft et Gault ;
- La présence d'une anémie pré-opératoire ;
- Le statut vis à vis du tabac : absent, sevré depuis plus de 6 semaines, ou actif ;
- L'existence d'une intoxication alcoolique chronique ;
- L'existence d'un diabète ; qu'il soit insulino-dépendant ou non ;
- L'existence d'une immunodépression, définie comme la présence d'un traitement immunosuppresseur ou par corticoïdes au long cours, d'un

antécédent néoplasique, d'une néoplasie concomitante récente, d'un déficit immunitaire inné ou d'une infection par le VIH ;

- L'existence d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie néo-adjuvante ;
- L'hospitalisation pour réhabilitation respiratoire pré-opératoire.

C Données chirurgicales

- Le type de chirurgie : lobectomie, bi-lobectomie, ou pneumonectomie; s'il s'agissait d'une lobectomie ou d'une bi-lobectomie, nous avons réparti différents sous groupes selon le type de lobectomie ou de bi-lobectomie ;
- L'existence d'un curage, et en particulier d'un curage sous carénaire ;
- Le coté de la chirurgie : droit ou gauche ;
- L'indication de la résection, le type histologique et le stade du cancer ;
- L'utilisation d'un moyen mécanique de recouvrement chirurgical (plastie);
- La durée de chirurgie ;
- L'existence d'un antécédent de chirurgie controlatérale.

D Données hémodynamiques et respiratoires per-opératoires

- L'utilisation d'amines vasopressives pendant l'intervention, le type de molécule (Ephédrine, Phényléphrine, Noradrénaline, Adrénaline, Dobutamine), leur dose totale et en microgramme/kg/min, leur durée d'utilisation ;
- L'utilisation de la péridurale pendant l'intervention : la dose d'induction et la dose d'entretien ;
- La survenue d'un épisode de PAM inférieur à 65mmHg, la survenue d'un épisode de PAM < 60mmHg ; la survenue d'un épisode hypotensif jugé significatif et défini comme une PAM < 65mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées au cours de l'intervention ; et la survenue d'un épisode de PAM jugé majeur et défini comme une PAM < 60mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées au cours de l'intervention.
- La PAM moyenne pendant l'intervention ;
- La SpO₂ moyenne pendant l'intervention et l'existence de désaturation définie comme une SpO₂<90% ;

- Le remplissage vasculaire pendant l'intervention, la classe et le type de molécule, la dose totale en en ml et en ml/kg/h ;
- La nécessité d'une transfusion pendant l'intervention et le nombre de culots érythrocytaires transfusés ;
- La durée de ventilation mécanique ;
- La durée d'anesthésie.

E Données hémodynamiques et respiratoires post-opératoires

- La durée d'utilisation de la péridurale, le type d'anesthésique local utilisé, la dose moyenne d'anesthésiques locaux, les réinjections si elles existaient, étaient recueillis ;
- La PAM moyenne pendant les trois premiers jours post opératoire et la survenue d'épisodes hypotensifs significatifs ;
- L'utilisation d'amines vasopressives en post opératoire, le sous type (Ephédrine, Phényléphrine, Noradrénaline, Adrénaline, Dobutamine), leur durée d'utilisation, la dose maximale atteinte, la dose totale ;
- Le remplissage vasculaire pendant les cinq premiers jours post opératoires, le type de molécule, et la dose totale en ml et en ml/kg ;
- La douleur mesurée par l'EN à J1 ;
- La nécessité d'une ventilation mécanique invasive au décours de l'intervention ou pendant l'hospitalisation et sa durée ;
- La nécessité d'une technique d'oxygénation particulière de type ventilation non invasive (à visée d'oxygénation) ou oxygénothérapie à haut débit de type Optiflow® durant l'hospitalisation et sa durée ;
- La nécessité d'une transfusion sanguine pendant l'hospitalisation et le nombre de culots érythrocytaires transfusés ;
- Le taux d'hémoglobine minimal pendant les sept premiers jours post-opératoires et l'hémoglobine moyenne post-opératoire.

F Données concernant les durées de séjours et la survenue de complications post-opératoires

- La survenue d'une fistule broncho-pleurale, et son délai de survenue ;
- La survenue d'une pneumonie postopératoire ;
- La réintubation pour détresse respiratoire aiguë ;
- La durée de séjour aux soins intensifs post-opératoires ;
- La durée de séjour hospitalier ;
- La nécessité d'un transfert en réanimation ;
- La survenue d'un décès.

VII Critères d'évaluation

A Critère de jugement principal

Le critère principal de jugement était la survenue d'une fistule broncho-pleurale.

La fistule bronchique était définie comme une déhiscence de la suture du moignon bronchique, responsable d'un défaut d'étanchéité, objectivée en fibroscopie bronchique et confirmée par les constatations per-opératoires d'une ré-intervention.

Les fistules bronchiques étaient réparties selon leur survenue précoce (avant 21 jours post-opératoire) ou tardive (après 21 jours post-opératoire).

B Critères de jugements secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'un événement hémodynamique per-opératoire :

- Un épisode d'hypotension artérielle significatif, défini comme une pression artérielle moyenne inférieure à 65mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées au cours de l'intervention ;
- Ou un épisode d'hypotension artérielle majeur, défini comme une pression artérielle moyenne inférieure à 60 mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées au cours de l'intervention ;

- Ou un épisode hypotensif majeur, avec PAM < 60mmHg, survenant dans les 3 jours post opératoires ;
- Ou le recours aux catécholamines durant l'intervention ou en post-opératoire.

VIII Analyse statistique

Les analyses statistiques étaient effectuées par le Service Méthodologie, Biostatistiques, Gestion de Données, Archives, du CHRU de Lille ; utilisant le logiciel R version 3.4.3 (2017-11-30).

L'analyse descriptive était réalisée à partir d'une loi binomiale pour les données qualitatives ou du théorème central limite pour les données quantitatives. Les résultats concernant les variables quantitatives étaient données en pourcentage et nombre ; les résultats concernant les variables qualitatives étaient données en moyenne avec leur intervalle de confiance à 95%. L'analyse descriptive était ensuite stratifiée selon l'apparition ou non d'une fistule broncho-pleurale.

Les caractéristiques initiales des patients entre les deux groupes étaient étudiées par des tests de Student pour les variables quantitatives, et des tests du Chi 2 pour les variables qualitatives. Un résultat était considéré comme significatif avec un risque alpha à 5% si $p < 0.05$.

L'effet du remplissage et l'utilisation d'amines per-opératoires étaient évalués par un modèle de régression logistique ajusté sur les principaux facteurs de risque connus dans la littérature et retrouvés dans notre échantillon en analyse bivariée. Les variables ayant un $p < 0,2$ pouvaient rentrer dans le modèle d'analyse multivariée. Un résultat était considéré comme significatif avec un risque alpha à 5% si $p < 0,05$; et le risque beta était fixé à 20%.

RESULTATS

I Résultats descriptifs de la population étudiée

A Diagramme de flux

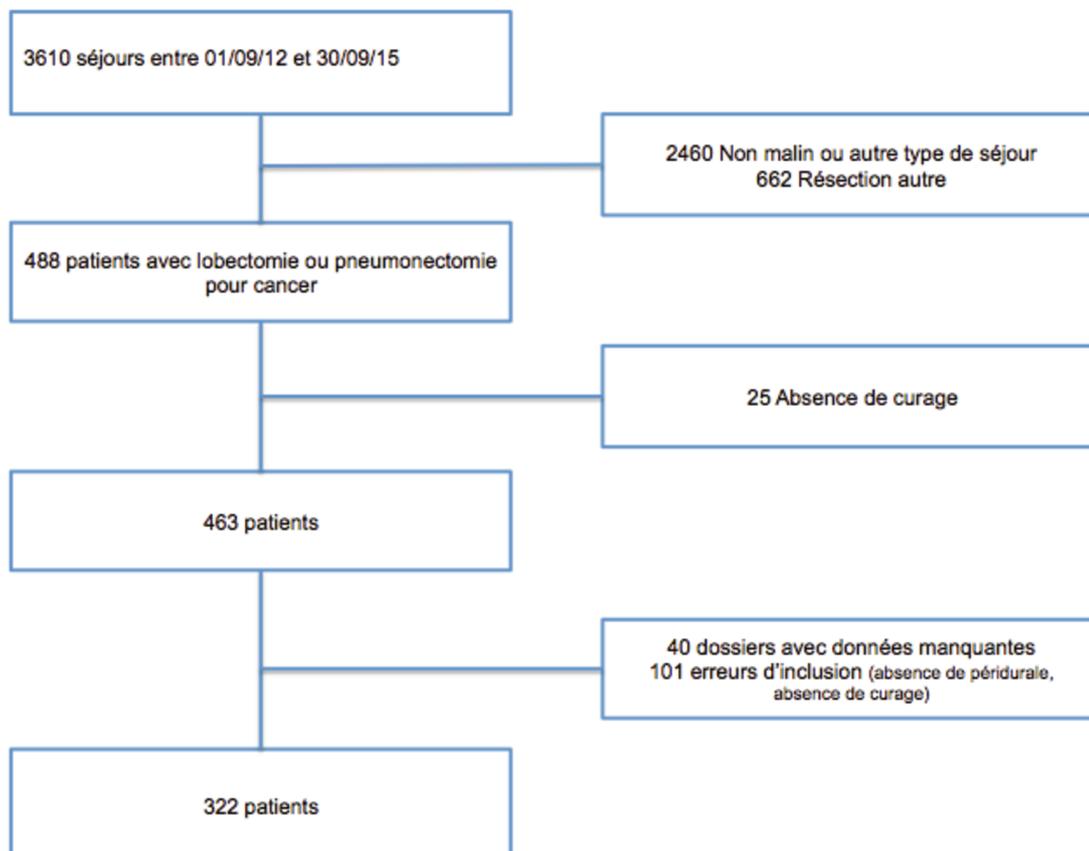


Figure 1 : diagramme de flux

B Données démographiques et comorbidités

Du 1^{er} septembre 2012 au 30 septembre 2015, 322 patients ont été inclus dans l'analyse statistique, dont 74% (N=239) d'hommes et 26% (N=83) de femmes, soit un sexe ratio à 2,8. L'âge moyen était de 61 ans. Pour 46% (N=146) des patients, le score ASA était strictement supérieur à 2.

Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données démographiques de la population étudiée

Données démographiques	Total N=322
Age (années)	61 [60 ; 62]
Sexe masculin	239 (74.2%)
Poids (kg)	76.9 [75 ; 79]
Taille (cm)	171 [169 ; 172]
IMC (kg/m ²)	26,3 [25,7 ; 26,9]
ASA 1-2	176 (54.7%)
ASA 3-4-5	146 (45.3%)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

Les principaux antécédents retrouvés dans notre population étaient les antécédents respiratoires, en particulier la broncho-pneumopathie chronique obstructive ; les antécédents cardio-vasculaires, l'AOMI, le diabète et l'HTA.

Une dénutrition pré-opératoire était retrouvée dans 49,7 % (N=160) des cas. On notait que 39,4% (N=127) des patients bénéficiaient d'une chimiothérapie néo-adjuvante.

L'ensemble des antécédents des patients est résumé dans le tableau 2.

Tableau 2 : Antécédents de la population étudiée

Antécédents	Total N=322
Insuffisance rénale chronique	113 (35%)
Stade 1-2	113
Stade 3-4-5	0
Diabète	51 (15,9%)
Insulino-requérant	9 (16,7%)
Non insulino-requérant	45 (83,3%)
Insuffisance cardiaque	88 (27,8%)
Cardiopathie ischémique	55 (71,4%)
Cardiopathie dilatée	12 (15,6%)
Cardiopathie hypertrophique	1 (1,3%)
Cardiopathie valvulaire	8 (15,6%)
Cardiopathie mixte	1 (1,3%)
ACFA	51 (15,9%)
HTA	150 (46,7%)
Artériopathie	117 (36,5%)
BPCO	123 (38,2%)
Stade I-II	102 (85%)
Stade III-IV	18 (15%)
Obésité	72 (22,5%)
Dénutrition	160 (49,7%)
Immunodépression	71 (22,2%)
Chimiothérapie néo-adjuvante	127 (39,4%)
Radiothérapie néo-adjuvante	40 (12,4%)
Chirurgie controlatérale	5 (1,5%)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs

Concernant le tabac, 30% (N=98) des patients présentaient un tabagisme considéré comme actif au moment de l'intervention (soit sevré depuis moins de 6 semaines), et 57% (N=184) étaient abstinents depuis plus de 6 semaines.

Les caractéristiques de la population concernant son mode de vie sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Mode de vie de la population étudiée

Mode de vie	Total N=322
Tabagisme actif	98 (30,4%)
Tabagisme sevré > 6 semaines	184 (57,2%)
Non fumeur	40 (12,4%)
Tabagisme (PA)	42 [37; 46]
Exogénose	120 (37,4%)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

C Données pré-opératoires

Le taux d'hémoglobine pré-opératoire était en moyenne de 13 +/- 0,2 g/dL. Concernant les données des épreuves respiratoires fonctionnelles, la valeur moyenne du VEMS était de 83% [80,6 ; 84,9], et de la DLCO de 72,5% [70,6 ; 74,3]. Les patients avaient bénéficié d'une réhabilitation respiratoire pré-opératoire dans 16,2% (N=52) des cas. Concernant l'évaluation de la fonction cardiaque par ETT, la valeur moyenne de la fraction d'éjection ventriculaire gauche était de 62 +/- 1 %.

Les résultats concernant les données para-cliniques pré-opératoires des patients sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données pré-opératoires de la population étudiée	
Données pré-opératoires	Total N=322
Anémie	13 (5,8%)
Hémoglobine pré-opératoire (g/dL)	13 [12,8 ; 13,2]
VEMS (%)	83 [80,6 ; 84,9]
DLCO (%)	72,5 [70,6 ; 74,3]
FeVG (%)	62 [61 ; 63]
Réhabilitation respiratoire	52 (16,2%)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

D Données chirurgicales

La durée de chirurgie était en moyenne de 241 +/- 8 minutes, et la durée d'anesthésie de 322 +/- 7 minutes.

La résection parenchymateuse pulmonaire consistait en une lobectomie dans 76,7% (N=247) des cas, en une bi-lobectomie dans 6,2% (N=20) des cas, et en une pneumonectomie dans 11,5% (N=37) des cas.

Il s'agissait d'une tumeur primitive pulmonaire dans 92,2% (N=241) des cas ; le plus souvent un carcinome épidermoïde (N=156) ou d'un adénocarcinome (N=103) ; à la phase précoce (stade I ou II dans 62% des cas).

Les caractéristiques de la tumeur et du geste chirurgical sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données chirurgicales de la population étudiée

Données chirurgicales	Total N=322
Durée de chirurgie (minutes)	241 +/-8
Durée d'anesthésie (minutes)	322 +/- 8
Tumeur :	
Primitive	297 (92,2%)
Secondaire	25 (7,8%)
Type histologique :	
Adénocarcinome	103 (32,1%)
Carcinome épidermoïde	156 (48,6%)
Autre	63 (19,6%)
Stade :	
I-II	202 (62,7%)
III-IV	114 (35,4%)
Coté droit	190 (59%)
Geste chirurgical:	
LSG	65 (20,1%)
LSD	102 (31,7%)
LIG	35 (10,9%)
LID	45 (14%)
LM	18 (5,6%)
Bilobectomie IM	17 (5,3%)
Bilobectomie SM	3 (0,9%)
Pneumonectomie	37 (11,5%)
Curage sous carénaire	273 (85%)
Moyen mécanique de réduction de fistule	62 (19,3%)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne +/- écart-type pour les variables numériques

E Données per-opératoires

1 Pression artérielle

La pression artérielle moyenne per-opératoire était de 82 +/- 1 mmHg, avec une minimale moyenne de 54 mmHg. Il existait un épisode hypotensif inférieur à 65 mmHg chez 76% (N=245) patients ; ces épisodes hypotensifs duraient en moyenne 33 +/- 4 minutes cumulées au cours de l'intervention. La présence d'un épisode hypotensif sévère, < 60mmHg, était présent chez 16,6% (N=44) des patients, pour une durée cumulée moyenne de 14 +/- 2 minutes. Sept patients présentaient un épisode de PAM < 65mmHg prolongé au-delà de 5 minutes consécutives.

Les patients présentaient une désaturation inférieure à 90% de SpO₂ dans 56% (N=170) des cas, épisode dont la moyenne était de 2 +/- 0,6 minutes.

Les résultats concernant l'évaluation clinique des patients sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Données per-opératoires de la population étudiée

Données sur la PAM et la SpO ₂	Total N=322
PAM moyenne (mmHg)	82 [80 ; 83]
PAM minimale (mmHg)	54 [48 ; 59]
PAM maximale (mmHg)	117 [108 ; 130]
> ou = 1 épisode de PAM<60mmHg	221 (83,4%)
• temps cumulé en minutes avec une PAM<60mmHg	14 [12 ; 16]
> ou = 1 épisode de PAM<65mmHg	245 (92,5%)
• temps cumulé en minutes avec une PAM<65mmHg	33 [29 ; 37]
SpO ₂ <90%	170 (56%)
• Temps en minutes avec une SpO ₂ <90%	2 [1,4 ; 2,6]

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

2 Remplissage vasculaire

Dans notre population, 98,7% (N=318) des patients bénéficiaient d'un remplissage vasculaire per-opératoire. Le remplissage moyen était de 5,6 +/- 0,3 ml/kg/h au cours de l'intervention.

8,4% (N=27) des patients étaient transfusés au cours de l'intervention chirurgicale, avec en moyenne l'apport de 2,3 +/- 0,5 concentrés érythrocytaires.

Les caractéristiques concernant le remplissage vasculaire et la transfusion per-opératoire sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Données sur le remplissage vasculaire et la transfusion per-opératoire

Remplissage vasculaire	Total N=322
REPLISSAGE :	
Aucun remplissage	4 (1,24%)
Remplissage total (ml)	2131 [2041 ; 2221]
Remplissage total (ml/kg/h)	5.6 [5,3; 5,9]
Cristalloïdes	318 (98,8%)
Total cristalloïdes (ml)	1671 [1604 ; 1736]
SSI	51 (15.8%)
Total SSI (ml)	663 [531 ; 796]
Ringer	4 (1.2%)
Total Ringer (ml)	875 [451 ; 1344]
Ringer Lactate	317 (98,4%)
Total Ringer Lactate (ml)	1563 [1499 ; 1627]
Colloïdes	235 (72.9%)
Total Colloïdes (ml)	659 [614 ; 703]
Albumine	6 (1.9%)
Total Albumine (ml)	783 [504 ; 1062]
Gélofusine	146 (45,3%)
Total Gélofusine (ml)	591 [554 ; 628]
HEA	109 (33.5%)
Total HEA (ml)	629 [584 ; 675]
TRANSFUSION :	
Patients transfusés	27 (8,4%)
Nombre culots globulaires	2,3 [1,7 ; 2,8]

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

3 Administration d'amines vasopressives

Dans notre population, 76,1% (N=245) des patients ont nécessité un traitement par catécholamines en per-opératoire.

Au cours de l'intervention, 70,5% (N=227) des patients ont bénéficié de l'utilisation d'Ephédrine, avec une dose moyenne de 22 mg ; 8,4% (N=27) des patients ont bénéficié de l'utilisation de Noradrénaline, avec une dose moyenne de 0,13µg/kg/minute. ; Enfin, 24,2% (N=78) des patients ont bénéficié de l'utilisation de Phényléphrine, avec une dose moyenne de 299 µg.

Les données concernant l'utilisation des catécholamines en per-opératoire sont résumées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Données per-opératoires sur l'administration d'amines	
Amines	Total N=322
Absence d'amines	77 (23,9%)
Adrénaline	1 (0,3%)
Dobutamine	0
Ephédrine	227 (70,5%)
<i>Dose totale Ephédrine (mg)</i>	22 [21 ; 23]
Noradrénaline	27 (8,4%)
<i>Dose moyenne Noradrénaline (mg/h)</i>	0.27 [0.17 ; 0.37]
Phényléphrine	78 (24,2%)
<i>Dose totale Phényléphrine (µg)</i>	299 [263 ; 336]

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

F Données post-opératoires

1 Données hémodynamiques et ventilatoires

La PAM moyenne pendant les trois premiers jours post-opératoires était de 81,3 +/- 1 mmHg et 32,7% (N=105) des patients présentaient au moins un épisode hypotensif inférieur à 60 mmHg.

L'hémoglobine moyenne était de 11,6 +/- 0,2 g/dL en post-opératoire dans notre cohorte.

Sept patients bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive dès la sortie du bloc opératoire.

Les caractéristiques cliniques post-opératoires sont résumées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Données cliniques post-opératoires

Données cliniques	Total N=322
PAM moyenne (mmHg) ou 1 épisode de PAM<60mmHg	81,3 [80,3 ; 82,3] 105 (32,7%)
Hémoglobine minimale (g/dL)	10,6 [10,4 ; 10,6]
Hémoglobine moyenne (g/dL)	11,6 [11,4 ; 11,8]
Sortie du bloc sous ventilation mécanique	7 (2.2%)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

2 Remplissage vasculaire

Les patients bénéficiaient d'un remplissage vasculaire dans 85,4% (N=275) des cas en post-opératoire. Le remplissage moyen était de 5,2 ml/kg/j sur les 5 premiers jours post-opératoires soit 0,22 ml/kg/h.

Les patients bénéficiaient de l'apport de solutés cristalloïdes dans 81,7% (N=263) des cas, avec en moyenne un apport de 19,4 ml/kg ; et 63,3% (N=204) patients bénéficiaient de l'apport de solutés colloïdes, avec en moyenne un apport de 6,57 ml/kg sur les 5 premiers jours post-opératoires.

Dix-sept patients (16,9%) bénéficiaient d'une transfusion en post-opératoire; avec l'apport moyen de 2,4 +/- 0,4 culots érythrocytaires.

Les données post-opératoires concernant le remplissage vasculaire et la transfusion sont reprises dans le tableau 10.

Tableau 10 : Données post-opératoires sur le remplissage vasculaire et la transfusion

Remplissage vasculaire	Total N=322
REPLISSAGE :	
Absence de remplissage vasculaire	47 (14,6%)
Remplissage total (ml)	1500 [1462 ; 2058]
Utilisation de cristalloïdes	263 (81,7%)
Cristalloïdes total (ml)	1415 [1265 ; 1564]
SSI total (ml)	626 [538 ; 715]
Ringer total (ml)	219 [168 ; 270]
Ringer Lactate total (ml)	571 [474 ; 668]
Utilisation de colloïdes	204 (63,3%)
Colloïdes total (ml)	467 [380 ; 554]
Albumine total (ml)	150 [108 ; 192]
Gélofusine total (ml)	178 [136 ; 220]
HEA total (ml)	138 [98 ; 178]
TRANSFUSION :	
Patients transfusés	60 (18,6%)
Nombre de culots érythrocytaires	2,4 [2 ; 2,8]

Résultats exprimés en n (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

3 Administration d'amines vasopressives

En post-opératoire, 65,2% (N=210) des patients ont nécessité un support catécholaminergique. Cent trente cinq patients (64,3%) ont bénéficié d'un traitement par Ephédrine, avec une dose moyenne de 181+/- 30 mg au total. Cinquante neuf patients (18,3%) ont bénéficié d'un traitement par Noradrénaline, avec une dose moyenne de 0,02 microgramme/kg/min. Soixante et un patients (18,9%) ont bénéficié d'un traitement par Phényléphrine, avec une dose moyenne de 16272 µg au total.

Les données post-opératoires concernant l'administration des catécholamines sont illustrées par le tableau 11.

Tableau 11 : Données post-opératoires sur l'utilisation des amines

Amines	Total N=322
Absence d'amines	112 (34,4%)
Adrénaline	1 (0,3%)
Dobutamine	5 (2,4%)
Ephédrine	135 (64,3%)
<i>Dose totale d'éphédrine (mg)</i>	181 [151 ; 211]
<i>Durée d'utilisation de l'éphédrine (h)</i>	14 [11,5 ; 16,4]
Noradrénaline	59 (28,8%)
<i>Dose moyenne de noradrénaline (mg/h)</i>	0,55 [0,4 ; 0,7]
<i>Durée d'utilisation de noradrénaline (h)</i>	50,8 [40,8 ; 60,8]
<i>Dose maximale de noradrénaline (mg/h)</i>	1 [0,8 ; 1,2]
Phényléphrine	61 (29,7%)
<i>Dose totale de phényléphrine (µg)</i>	16272 [11131 ; 21413]
<i>Dose moyenne de phényléphrine (µg/h)</i>	511 [388 ; 634]
<i>Durée d'utilisation de phényléphrine (h)</i>	39 [20 ; 59]
<i>Dose maximale de phényléphrine (µg/h)</i>	595 [510 ; 680]

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

G Données sur la péridurale thoracique

Tous nos patients bénéficiaient de l'utilisation d'une péridurale thoracique ; pour tous les patients la péridurale était mise en charge au bloc opératoire, et 60% (N=191) bénéficiaient d'une dose de charge de Lidocaïne épidurale, d'en moyenne 0,69 mg/kg.

L'EN moyenne à J1 post-opératoire était à 2,1 +/- 0,2.

Les caractéristiques concernant l'utilisation de la péridurale sont illustrées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Données concernant la péridurale thoracique

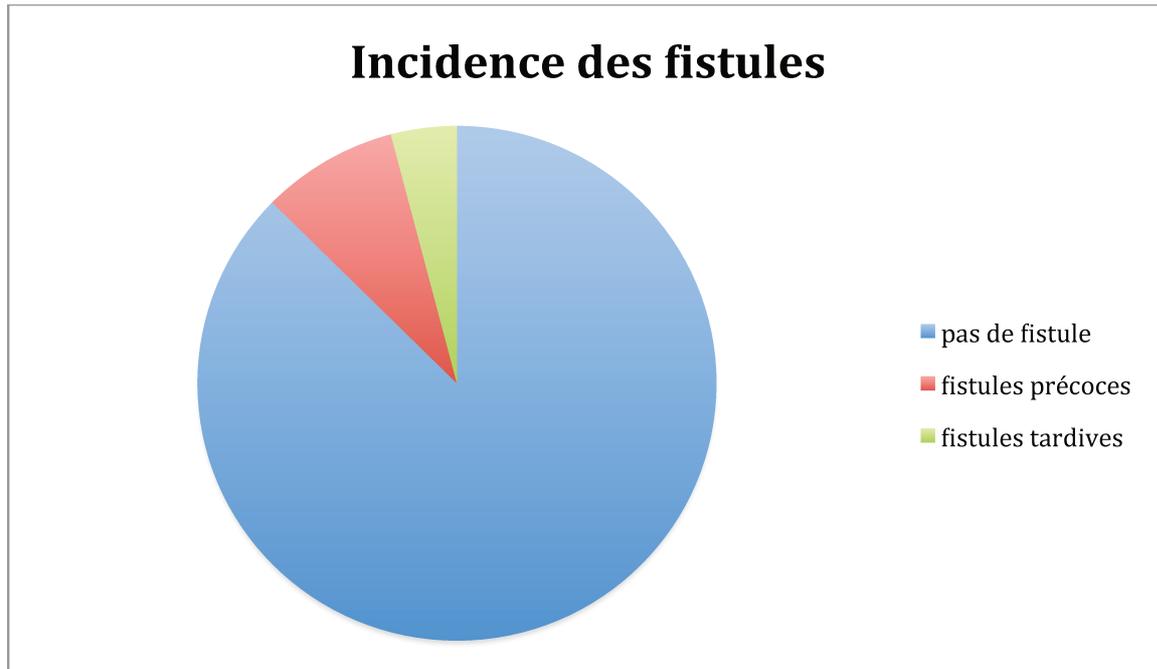
Péridurale thoracique	Total N=322
Dose de charge péridurale	191 (59.3%)
Lidocaïne dose (mg)	130 [117; 142]
Chirocaïne per-opératoire (mg)	20[18,3 ; 21,8]
Sufentanil per-opératoire (µg)	10,4 [9,6 ; 11,2]
Durée de péridurale (jours)	4,9 [4,8 ; 5,2]
Vitesse de la péridurale post opératoire (ml/h)	5.5 [5,4 ; 5,6]
Vitesse maximale de la péridurale (ml/h)	6,4 [6,2 ; 6,6]
Injection post-opératoire de Lidocaïne	48 (14.9%)
Dose de Lidocaïne post-opératoire (mg)	86,3 [72,7 ; 99,8]
EN à J1 post-opératoire	2,1 [1,9 ; 2,3]

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne [IC] pour les variables numériques

H Données sur la morbidité post-opératoire

La prévalence des fistules broncho-pleurales était de 12,5% dans notre cohorte soit 40 patients. Le délai moyen de survenue d'une fistule bronchique était de 24,6 jours après l'intervention avec des bornes situées entre J0 et J258 ; et 27 fistules (67,5%) survenaient avant J21.

Une fistule bronchique était mise en évidence chez 10.9% (N=31) des patients ayant bénéficié d'une lobectomie ou d'une bi-lobectomie, et chez 24.3% (N=9) des patients ayant bénéficié d'une pneumonectomie.



Au total, 37,6% (N=121) des patients présentaient une pneumopathie infectieuse au cours de l'hospitalisation ; et 4,4% (N=14) des patients développaient un syndrome de détresse respiratoire aigue.

La réintubation était nécessaire dans 10% (N=28) des cas ; et 5% (N=16) des patients ont été transférés vers un service de réanimation.

Enfin, la mortalité à J30 était de 0,9% (N=3), et la mortalité à 1 an était de 1,6% (N=5).

Les données concernant la morbi-mortalité de notre cohorte sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Données sur le critère de jugement principal et la morbi-mortalité

Morbidité et mortalité	Fistule non (N=281*)	Fistule oui (N=40)
Réintubation	19 (6,8%)	9 (22,5%)
VNI post-opératoire	100 (35,5%)	16 (40%)
Pneumonie post-opératoire	87 (31%)	33 (82,5%)
SDRA	8 (2,9%)	5 (12,5%)
Nombre de jours au SIPO	4 (4)	10,3 (8,5)
Transfert en réanimation	8 (2,9%)	7 (17,5%)
Nombre de jours en réanimation	18 (17)	24,5 (17)
Durée de séjour (j)	16 (11)	31 (20)
Mortalité à J30	2 (0,06%)	1 (2,5%)
Mortalité à J365	3 (0,11%)	2 (5%)
Durée moyenne de survie (j)	995 (832)	220 (157)

Résultats exprimés en N (%) pour les effectifs et moyenne (écart-type) pour les données numériques

** 1 patient décédé à J7 exclu de l'analyse*

II Analyse bivariée et analyse stratifiée des facteurs de risque de fistule broncho-pleurale

A Données hémodynamiques

Dans notre cohorte, le remplissage vasculaire > 75 ml/kg depuis le début de l'intervention et jusqu'au cinquième jour post-opératoire (soit 15 ml/kg/j) était significativement associé à la survenue d'une fistule ($p < 0,001$). Le remplissage péri-opératoire au delà de 6000 ml du début de l'intervention jusqu'au cinquième jour post-opératoire était lui aussi associé à la survenue d'une fistule ($p = 0,007$).

Le remplissage vasculaire > 6 ml/kg/h en per-opératoire n'était pas significativement associé à l'apparition d'une fistule ($p = 0,150$).

L'utilisation d'amines en per-opératoire, et l'utilisation péri-opératoire des amines n'étaient pas significativement associés en analyse bivarié à l'apparition d'une fistule ($p = 0,141$ et $p = 0,173$).

En sous groupe, l'utilisation en post-opératoire de Noradrénaline, était associée aux fistules ($p = 0,021$).

Nous ne retrouvons pas d'association statistiquement significative entre la présence d'un épisode de PAM < 65mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées en per-opératoire et la survenue d'une fistule broncho-pleurale ($p=0.546$); la présence d'un épisode de PAM < 60mmHg pendant de plus de 5 minutes cumulées en per-opératoire ($p=0,196$); et la survenue d'un épisode de PAM < 60mmHg en post-opératoire ($p=0,384$) n'étaient pas associés aux fistules.

B Autres facteurs

Parmi les facteurs généraux, dans notre population, la dénutrition ($p=0,010$), le tabagisme actif ($p=0,002$), la pneumonie post-opératoire ($p<0,001$), la pneumonectomie ($p=0,039$), et le côté droit de la chirurgie ($p=0,018$) apparaissaient significativement liés à la fistule broncho-pleurale.

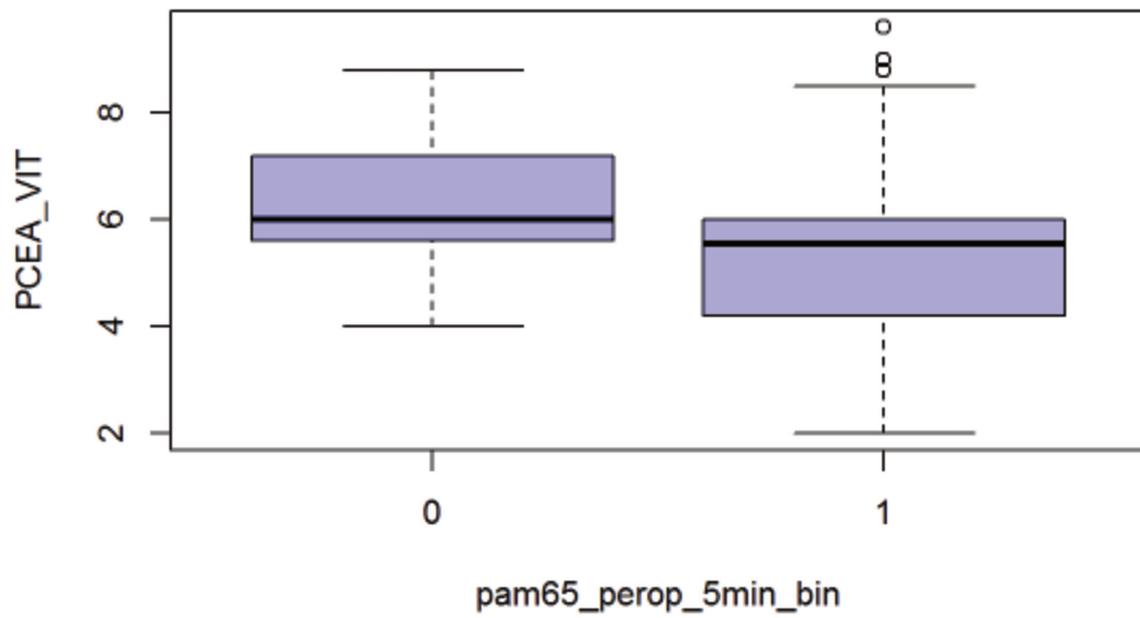
La nécessité d'une ventilation mécanique en post-opératoire était également associée à la survenue d'une fistule ($p=0,008$).

Enfin, le curage sous carénaire, l'existence d'une BPCO, l'existence d'une anémie pré-opératoire, la chimiothérapie néo-adjuvante, l'existence d'une immunodépression, l'existence d'un diabète, ou d'antécédents vasculaires, le score ASA>2, le traitement par radiothérapie n'étaient significativement pas associés en analyse bivariée à l'apparition d'une fistule broncho-pleurale.

La transfusion au cours de l'intervention ou en post-opératoire n'était pas associée de manière significative à la survenue d'une fistule ($p=0,077$); de même que la ventilation mécanique dans les 24 premières heures post-opératoires ($p=0,059$).

Concernant l'utilisation de la péridurale thoracique au bloc opératoire, la durée d'une hypotension significative < 65 mmHg était associée significativement à des vitesses de péridurale plus basses ($p<0,001$) (figure 1).

Figure 1 : Association entre vitesse per-opératoire de péridurale et pression artérielle moyenne



C Tableau des résultats de l'analyse bivariée

Tableau 14 : Facteurs de risques de fistule broncho-pleurale

Analyse bivariée	Fistule non N=281	Fistule oui N=40	p
COMORBIDITES :			
Anémie pré-opératoire	10 (5,2%)	3 (9,7%)	0,552
Dénutrition	131 (46,6%)	28 (70%)	0,010
Diabète	45 (16,1%)	6 (15%)	1,000
Immunodépression	63 (22,5%)	8 (20,5%)	0,950
Poly-vasculaire	119 (42,5%)	15 (37,5%)	0,681
VEMS<60%	40 (14,2%)	4 (10,3%)	0,674
ASA>2	130 (46,3%)	16 (40%)	0,579
Chimiothérapie néo-adjuvante	116 (41,3%)	11 (27,5%)	0,139
Radiothérapie	53 (18,9%)	39 (97,5%)	0,209
Tabagisme actif	76 (27%)	21 (52,5%)	0,002
CHIRURGIE :			
Coté droit	158 (56,6%)	31 (77,5%)	0,018
Pneumectomie	25 (9%)	2 (6,1%)	0,039
Curage sous carénaire	236 (84,3%)	37 (92,5%)	0,257
HYPOTENSION :			
PAM<60mmHg per-op >5min	144 (62,3%)	25 (75,8%)	0,196
PAM<65mmHg per-op >5min	189 (81,8%)	29 (87,9%)	0,546
PAM<60mmHg post-op	90 (32%)	16 (40%)	0,384
REPLISSAGE :			
RV> 6ml/kg/h per-op	97 (34,5%)	19 (47,5%)	0,150
RV>75 ml/kg (per+post-op)	52 (18,6%)	18 (45%)	<0,001
RV>6000ml (per+post-op)	108 (38,6%)	22 (55%)	0,007
Transfusion (per+post-op)	57 (20,4%)	12 (35,3%)	0,077
CATECHOLAMINES :			
Amines per-op	204 (72,6%)	34 (85%)	0,141
Amines post-op	183 (65,1%)	26 (65%)	1,000
Amines (per+post-op)	241 (85,8%)	38 (95%)	0,173
Noradrénaline per-op	21 (7,5%)	6 (15%)	0,191
Noradrénaline post-op	46 (25,8%)	13 (50%)	0,021
VENTILATION :			
VM dans les 24h post-op	4 (1,4%)	3 (7,5%)	0,059
VM durant l'hospitalisation	21 (7,5%)	9 (22,5%)	0,008
COMPLICATIONS :			
Pneumonie post-opératoire	87 (31%)	33 (82,5%)	p<0,001

p significatif <0.05

III Modèle de régression logistique

Les variables pouvant entrer dans le modèle multivarié étaient au nombre de 6 afin d'assurer un p significatif $< 0,05$ pour un nombre de fistule $N=40$.

Elles prenaient compte de la durée d'intervention pour les résultats obtenus sur le per-opérateur.

A Modèle per-opérateur

Étaient inclus dans le modèle principal : la durée d'anesthésie, la dénutrition, le côté droit de la chirurgie, l'utilisation d'amines per-opérateur, l'existence d'un remplissage vasculaire > 6 ml/kg/h per-opérateur.

Le remplissage vasculaire > 6 ml/kg/h ; ainsi que l'utilisation d'amines en per-opérateurs n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une fistule broncho-pleurale en analyse multivariée ($p=0,07$ et $p=0,32$).

Le côté droit de la chirurgie ($p=0,018$), la dénutrition ($p=0,023$), la durée d'anesthésie ($p=0,003$) étaient significativement associés à la survenue d'une fistule broncho-pleurale.

Le tableau 16 récapitule les résultats de l'analyse multivariée concernant le per-opérateur.

Tableau 16 : facteurs de risque de fistule broncho-pleurale

Analyse multivariée	OR et [IC] à 95%
Côté droit	2.63 [1.22 ; 6.18]
Dénutrition	2.37 [1.15 ; 5.16]
Durée anesthésie	3.67 [1.63 ; 9.16]
Remplissage > 6 ml/kg/h	1.93 [0.93 ; 3.99]
Utilisation d'amines	1.62 [0.67 ; 4,56]

p significatif < 0.05

B Modèle per et post-opératoire

Etaient inclus dans le modèle secondaire: la durée d'anesthésie, la dénutrition, le côté droit de la chirurgie, l'utilisation d'amines per ou post-opératoire, l'existence d'un remplissage vasculaire >6000 ml total sur la période péri-opératoire précoce.

Le remplissage vasculaire >6000 ml entre le début de l'intervention et le cinquième jour post-opératoire; ainsi que l'utilisation d'amines en per ou post-opératoire n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une fistule broncho-pleurale en analyse multivariée ($p=0,058$ et $p=0,38$).

Le côté droit de la chirurgie ($p=0,01$), la dénutrition ($p=0,036$), la durée d'anesthésie ($p=0,012$) étaient significativement associés à la survenue d'une fistule broncho-pleurale.

Le tableau 17 récapitule les résultats de l'analyse multivariée concernant la période globale péri-opératoire.

Tableau 17 : facteurs de risque de fistule broncho-pleurale

Analyse multivariée	OR et [IC] à 95%
Côté droit	2.89 [1.33 ; 6.86]
Dénutrition	2.25 [1.07 ; 4,95]
Durée anesthésie	2,93 [1.33 ; 7,2]
Remplissage > 6000mL	2.25 [0.95 ; 5,14]
Utilisation d'amines	1.96 [0.53 ; 12,66]

p significatif < 0,05

DISCUSSION

La survenue d'une fistule broncho-pleurale après chirurgie thoracique carcinologique est un évènement grave.

Sa prévention reste un enjeu majeur de la prise en charge des patients opérés d'une résection lobaire ou supra-lobaire associée à un curage ganglionnaire ; afin de diminuer son incidence et d'améliorer son pronostic.

Jusqu'à présent, les études effectuées à ce sujet concernaient essentiellement les facteurs de risques dits « chirurgicaux » liés aux fistules, et leur prise en charge. Le rôle du management hémodynamique péri-opératoire n'avait été que très peu étudié.

I Incidence des fistules

Nous avons inclus 322 patients ayant bénéficié d'une chirurgie carcinologique de résection pulmonaire lobaire ou supra-lobaire associé à un curage ganglionnaire, et bénéficiant d'une péridurale thoracique au CHRU de Lille entre Septembre 2012 et Septembre 2015. L'incidence des fistules bronchiques est de 12,5% dans notre étude ; 10,9% pour les lobectomies ou bi-lobectomies et 24,3% pour les pneumonectomies.

Ce taux de fistule, tout type de résection confondue, est élevé en comparaison avec la littérature, et notamment l'étude de Nachira and al. (7) mais notre cohorte ne comprend que des patients bénéficiant d'un curage ganglionnaire ; or le curage radical est un facteur fortement associé à la survenue de fistule dans cette étude.

Beaucoup de patients ont bénéficié d'une pneumonectomie dans notre étude, cela peut être dû au fait qu'il existe un recours tardif aux soins dans notre centre, avec une découverte du cancer à un stade plus avancé.

Par ailleurs, il existe peut être un effet centre, le CHRU de Lille étant le centre de recours de chirurgie thoracique dans le Nord Pas-de-Calais, avec des patients potentiellement plus graves dans l'avancée de leur cancer, des indications opératoires poussées, ou avec plus de comorbidités. En effet, l'étude de Licker et al. en 2002 a recensé des patients avec des stades de cancer moins avancés (63% de stade I-II contre 54% dans notre étude) et moins de comorbidités. Dans l'étude de

Stephan et al. en 2000 (19), les patients aussi présentaient moins de comorbidités que dans notre étude, avec une faible proportion de patient ASA 3 ou 4 (2% contre 45,5% dans notre étude).

De plus, nous constatons dans notre étude un faible taux de patient ayant bénéficié d'un moyen de recouvrement mécanique de réduction de fistule. Les plasties de recouvrement sont connues comme facteurs diminuant la survenue de fistule ; comme dans l'étude de Algar et al en 2001, qui a étudié une population de patients bénéficiant de pneumonectomie ; et a montré l'intérêt de ce type de procédure chez les patients aux comorbidités multiples.

Enfin, nous n'avons pas étudié le moyen de résection chirurgical de la bronche, ni les variétés anatomiques pouvant exister (bronche longue, taille du moignon bronchique, diamètre de la bronche) et qui sont dans l'étude de Liberman et al. (16) associé à un taux plus élevé de fistule.

II Facteurs de risques généraux de fistule

La durée d'anesthésie est, dans notre cohorte, retrouvée comme facteur indépendant associé à une augmentation significative des fistules bronchiques. Celle-ci est un reflet direct de la durée de la chirurgie, que nous n'avons pas pu étudier avec précision dans notre analyse multivariée puisqu'un grand nombre de nos facteurs étaient appariés sur la durée d'intervention. La durée de chirurgie, lorsqu'elle est considérée comme longue, à déjà était décrite dans la littérature comme facteur lié à l'augmentation du taux de fistule bronchique. Ceci peut s'expliquer par des conditions techniques particulièrement difficiles, ou des patients aux comorbidités multiples rendant le geste plus délicat. La durée d'anesthésie peut également être augmentée chez les patients aux antécédents lourds nécessitant la mise en place d'un monitoring spécialisé, prolongeant la durée de ventilation mécanique qui est elle aussi associée à un taux plus élevé de fistule (10,19).

Le côté droit de la résection était significativement associé de manière indépendante à la survenue d'une fistule. La répartition inégale de la survenue de fistule selon le

coté de la résection, en particulier lors des pneumonectomies, est dans la littérature un des facteurs qui revient le plus souvent (8,10,29). En effet, la bronche droite est plus courte et moins bien vascularisée, et exposée dans une cavité vide ; alors qu'à gauche le moignon bronchique est protégé par les structures médiastinales richement vascularisées (5).

La pneumonectomie était significativement associée à la survenue de fistule, ce qui est comparable aux données de la littérature (7,8). En effet, le diamètre de la bronche reséquée est plus important, et le moignon bronchique est plus facilement libre et moins bien protégé par les structures adjacentes.

La dénutrition est un facteur de risque indépendant de fistule dans notre étude, ce qui renforce les données récentes de la littérature (8) et souligne l'importance de la prise en charge pré-opératoire dans le dépistage et la prise en charge de la dénutrition. La dénutrition est fréquente chez les patients en oncologie, et associée à une mortalité plus élevée (30). Il s'agit d'un facteur modifiable et la renutrition précoce est un enjeu majeur dans le pronostic de ces patients.

La ventilation mécanique post-opératoire est identifiée, dans notre étude, comme significativement lié à l'augmentation du risque de fistule, ce qui confirme les résultats de les études de Stephan et al. en 2000 et Javadpour et al. en 2003 (19,31). La ventilation mécanique post-opératoire fait état de tous les patients qui ont été réintubés en post-opératoire et ont nécessité une ventilation mécanique durant leur hospitalisation ; pour détresse respiratoire aigue quelque soit l'étiologie. La ventilation pouvait survenir avant où après l'apparition d'une fistule si celle-ci survenait ; et il s'agit donc d'un facteur confondant évident.

La ventilation mécanique dans les 24 premières heures en post-opératoire n'est pas dans notre étude un facteur associé à la survenue de fistule, mais avec un p proche du seuil de significativité ; elle concernait seulement 7 patients ce qui peut expliquer l'absence de significativité du résultat. La ventilation mécanique poursuivie en post-opératoire immédiat est fortement associée à la survenue d'une fistule dans l'étude récente de Mazzella et al. (32) avec un $p < 0,00001$ ce qui suggère l'importance d'une extubation précoce dès que celle-ci est possible. Les mêmes résultats sont

retrouvés par Algar et al. (14) ; pour qui la ventilation mécanique post-opératoire est un facteur de risque de fistule (OR 15,57 p=0,02).

Le tabagisme actif est également identifié comme facteur de risque dans cette étude ; ce qui est comparable aux données de la littérature (6,16). Le tabagisme poursuivi est un facteur bien connu comme augmentant le risque d'infection post-opératoire de plus de 30% et comme diminuant la cicatrisation (33). Il s'agit d'un facteur de risque modifiable, et il convient d'insister sur l'utilité de l'arrêt du tabac au moins 6 semaines en pré-opératoire. Le parcours de soin pourrait comporter un séjour encore plus systématique pour les fumeurs en stage de réhabilitation respiratoire pré-opératoire, afin d'associer kinésithérapie, conseils d'aide dans l'arrêt du tabac, soutien psychologique, et réhabilitation à l'effort.

En revanche, le curage sous carénaire n'était pas associé à la survenue de fistule. Notre cohorte comporte une population de patients ayant tous bénéficié d'un curage ganglionnaire ce choix a été fait en raison du fort pourcentage de patients bénéficiant d'un curage dans notre centre, afin de rendre notre population plus homogène. Néanmoins, le curage ganglionnaire n'est pas toujours retrouvé comme facteur de risque de fistule dans la littérature (8,9) malgré un nombre de patient élevé (34000 pour la base nationale « EPITHOR ») ; le curage pouvant être réalisé selon des techniques différentes en fonction des équipes chirurgicales.

Notre étude n'identifie pas le diabète comme facteur associé aux fistules, contrairement à l'étude de Liberman et al. en 2007 (16) qui recense des diabètes déséquilibrés, ou l'étude de Algar et al. (14) qui prend en compte des patients présentant une hyperglycémie pré-opératoire plutôt que l'existence d'un diabète en soit. Nous pouvons supposer que dans notre cohorte les diabètes sont plutôt bien équilibrés ; et c'est donc l'hyperglycémie plutôt que l'existence d'un diabète en soit qui serait un facteur de risque de fistule.

La présence d'une BPCO ou d'un VEMS<60% ne sont pas associés non plus, dans notre étude, à la survenue de fistule ; c'est aussi le cas dans certaines études récentes (7,32).

Le score ASA>2 n'est pas associé à la survenue de fistule, même si notre population comprenait une forte proportion de patients ASA 3 ou 4, comparé à l'étude de Stephan et al. (19). De plus la cotation ASA 3 peut être problématique car par définition 3 signifie « patient avec anomalie systémique sévère », et on peut comprendre soit « cancer avec retentissement généralisé » (métastase, altération de l'état général), soit « comorbidité en dehors du cancer ».

Les comorbidités vasculaires, et l'immunodépression n'étaient pas associées dans notre étude à la survenue d'une fistule broncho-pleurale. Cela peut s'expliquer par l'utilisation de critères composites dans notre étude.

La chimiothérapie néo-adjuvante n'est pas associée, non plus, dans notre étude à la survenue de fistule. Les résultats sont discordants dans la littérature et l'étude nationale faite à partir de la base de donnée « EPITHOR » en 2016 (8) ne retrouvait ni la chimiothérapie, ni la radiothérapie comme facteurs associés aux fistules.

Enfin, l'anémie pré-opératoire n'est pas associée à la survenue de fistule dans notre cohorte, contrairement à l'étude de Liberman et al. de 2007 (16), mais le taux d'hémoglobine moyen pré-opératoire dans notre étude est en moyenne élevé (13 g/dL) et peu de patients présentaient une anémie en pré-opératoire. Le faible effectif peut donc expliquer que l'on ne retrouve pas ce facteur dans notre étude. La transfusion péri-opératoire, elle non plus, n'est pas associée en analyse bivariée à la survenue de fistule, mais on retrouve tout de même une tendance en ce sens, avec un p proche du seuil de significativité. Ces résultats pourraient suggérer que nos patients aient été transfusés précocement ; avec des seuils transfusionnels possiblement plus élevés et que l'anémie péri-opératoire n'a donc pas eu d'impact sur la survenue de fistule dans notre cohorte. C'est aussi le cas dans l'étude de Algar et al. où l'hémoglobine pré-opératoire <12g/dL n'était pas retrouvé comme facteur associé aux fistule (p=0,2).

Le recours à la transfusion, dans l'étude de Deschamps et al. (17), est associée aux fistules broncho-pleurales en analyse bivariée chez 713 patients ayant bénéficié de pneumonectomie (p=0,04).

De ce fait, l'anémie pré-opératoire est une comorbidité modifiable qu'il convient de prévenir et de corriger autant que possible avant l'intervention.

III Impact de la survenue d'une fistule sur le post-opératoire

La pneumonie post-opératoire était un événement fréquent dans notre étude (37%). L'étude de Icard et al. en 2012 qui étudiait la morbidité et la mortalité dans une cohorte de 110 patients bénéficiant de bi-lobectomie retrouve un taux de pneumonie post-opératoire plus bas (13,6%) mais leurs patients présentaient moins de comorbidités (score ASA plus faible, moins de tabagisme actif ou d'exogénose). Nous faisons la même constatation en comparant nos résultats avec l'étude de Stephan et al. (19), qui retrouve 7,9% de pneumonies post opératoire ; dans une population bénéficiant d'une chirurgie de résection parenchymateuse pulmonaire pour des pathologies mixte bénignes et malignes, avec seulement 24% de patients ASA 3 ou 4.

La pneumonie post-opératoire était retrouvée comme facteur associé à la survenue de fistule bronchique en analyse bivariée ($p < 0,001$), comme dans l'étude récente de Nachira et al. (7) ; ce qui conforte l'association entre infection pulmonaire post-opératoire et fistule bronchique, sans pouvoir établir de réel lien de cause à effet. En effet, la pneumonie pourrait être une conséquence de la fistule, et/ou favoriser son apparition.

Il semble que la durée de séjour aux soins intensifs post-opératoires, et le nombre de transferts en réanimation soient plus fréquents pour les patients qui ont développé une fistule. La durée de séjour hospitalière serait en moyenne deux fois plus élevée chez les patients présentant une fistule (31 jours au lieu de 16), ce qui à un réel impact en terme de santé publique.

Enfin, la mortalité semble globalement plus élevée chez les patients présentant une fistule broncho-pleurale, avec une durée de survie en moyenne de 220 jours versus 995 jours si aucune fistule n'était détectée. La mortalité en cas de fistule dans notre cohorte reste plus faible avec 5% de décès hospitalier en cas de fistule , que dans l'étude de Haragushi et al. en 2006 (11) où elle pouvait atteindre 58.7%.

Le taux de mortalité à la fin du suivi est faible et situé à 2,8% ; dont 67% (1,7% de la population) de décès au cours de l'hospitalisation ; ce qui est comparable à la méta-analyse de Falcoz et al. en 2007 (34) qui recense 15183 patients.

IV Impact de la PAM

Dans notre étude, la présence d'une hypotension artérielle significative de moins de 65 mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées en per-opératoire, et la présence d'une hypotension artérielle majeure de moins de 60 mmHg pendant plus de 5 minutes cumulées en per-opératoire ne sont significativement pas associées aux fistules broncho-pleurales ; de même que la survenue d'un épisode de PAM inférieur à 60 mmHg en post-opératoire.

Beaucoup de patients ont présenté au moins un épisode hypotensif mais relativement court en moyenne. Mais, au final, la PAM des patients de notre cohorte est plutôt élevé en moyenne avec 81 mmHg en per-opératoire et 80,5 mmHg en post-opératoire, ce qui laisse supposer une bonne perfusion tissulaire, et de ce fait une pression artérielle adaptée pour une oxygénation optimale du moignon bronchique

Nous n'avons donc pas retrouvé de lien entre les épisodes d'hypotension artérielle et la survenue de fistules bronchiques. Plusieurs explications peuvent être données concernant ce résultat :

- La variable retenue pour notre étude était un seuil quantitatif de PAM (<65mmHg, <60mmHg), et celui-ci ne s'inscrit pas dans la définition actuelle de l'hypotension artérielle au bloc opératoire (diminution de 30% ou plus par rapport à la valeur de base)(26) ; les données rétrospectives ne nous permettant pas de recueillir fiablement selon une telle définition.
- Le seuil de 65 mmHg est souvent le seuil étudié dans les études de mortalité en réanimation (35) ; le seuil de 60 mmHg est associé en per-opératoire à une augmentation des agressions rénales aiguës ; et le seuil de 55 mmHg à une augmentation du risque myocardique (36) . Aucune étude n'a étudié de

seuil de pression artérielle moyenne à maintenir en chirurgie thoracique et celui-ci a été choisi dans notre cohorte de manière arbitraire.

Ainsi, la définition d'un épisode hypotensif considéré comme significatif dans notre étude n'est peut être pas adaptée ;

- La durée de 5 minutes a été choisie de manière arbitraire. Seule la durée des 5 minutes cumulées pouvait entrer dans l'analyse statistique ; en effet trop peu de patients présentaient un épisode de PAM < 65 mmHg ou < 60 mmHg pendant plus de 5 minutes consécutives en per-opératoire.
- Soit notre effectif est peut-être trop faible pour pouvoir mettre en évidence un lien entre hypotension artérielle et apparition de fistule ;
- Soit les épisodes d'hypotension artérielle ont été vite et bien traités et n'ont pas eu de conséquence sur la survenue de fistule ;
- Soit il n'existe pas de lien majeur entre la survenue d'une hypotension artérielle péri-opératoire et la survenue d'une fistule broncho-pleurale, celle-ci obéissant à de multiples facteurs potentiellement d'autres ordres.

Par ailleurs, nous n'avons pas étudié le retentissement de ces épisodes d'hypotension artérielle en chirurgie thoracique sur les autres organes mais uniquement sur la survenue de fistules bronchiques.

De même, nous n'avons pas étudié en profondeur d'autres paramètres évaluant le retentissement microcirculatoire (tels que le lactate ou la ScVO₂), en raison d'un nombre trop important de données manquantes dans ce travail rétrospectif.

V Impact du remplissage vasculaire

Pour le péri-opératoire, le seuil de 75ml/kg (depuis le début de l'intervention et jusqu'au cinquième jour post-opératoire) soit 15ml/kg/j de remplissage est mis en évidence comme associé aux fistules en analyse bivariée ; ainsi que le seuil de 6000 ml péri-opératoire (depuis le début de l'intervention et jusqu'au cinquième jour post-opératoire).

En revanche, nous n'avons mis en évidence un seuil de remplissage vasculaire per-opératoire au-delà duquel il existait une probabilité plus importante de développer une fistule broncho-pleurale. Le remplissage au delà de 6 ml/kg/h en per-opératoire n'est pas clairement associé aux fistules dans notre étude, mais il existe tout de même une tendance en ce sens, avec un p proche du seuil de significativité. , Ceci laisserait penser que notre étude manque de puissance pour pouvoir mettre en évidence une relation entre le remplissage per-opératoire et la survenue de fistule ; ou qu'il existe certains facteurs confondants.

Le remplissage vasculaire après analyse multivariée ne semble pas avoir d'impact sur la survenue de fistule ; mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance est proche de 1, ce qui laisserait supposer un manque de puissance de notre étude qui n'aurait pas pu mettre en évidence, en analyse multivariée, de rôle dans l'apparition de fistule. Le remplissage vasculaire peut aussi jouer un rôle dans l'apparition des fistules, lorsqu'il est associé à d'autres facteurs, c'est ce que suggère notre résultat sur le post-opératoire.

L'étude de Arslantas et al. en 2015 (37) a étudié les complications respiratoires post-opératoires chez 139 patients bénéficiant de résections pulmonaire ; le remplissage vasculaire per-opératoire $> 6\text{ml/kg/h}$ était fortement associé en analyse multivariée à une morbidité plus importante ($p < 0,001$). Le même résultat est retrouvé par les études de Licker et al. en 2006 et 2009 où le remplissage vasculaire, respectivement $> 1533\text{ml}$ et $> 5,8 \pm 2,9 \text{ ml/kg/h}$ per-opératoires, est associé à la survenue d'une fistule broncho-pleurale (38,39).

Les guidelines de l'ESC/ESA en 2014 (40) rappellent qu'en absence d'hypovolémie, le remplissage vasculaire n'est pas le traitement optimal pour traiter l'hypotension artérielle au bloc opératoire.

Les solutés « cristalloïdes » ont été a priori plus souvent employés que les solutés « colloïdes », ce qui est en accord avec les recommandations actuelles concernant le remplissage vasculaire en anesthésie et en réanimation (26). Le pouvoir d'expansion volémique des solutés « cristalloïdes » est plus faible que celui des solutés « colloïdes », avec un risque de surcharge interstitielle plus important. En chirurgie thoracique, où la ventilation uni-pulmonaire est nécessaire, et l'agression pulmonaire aigue courante, nous pouvons nous interroger sur l'intérêt des solutés « colloïdes » plutôt que « cristalloïdes » dans ce contexte (41).

Par ailleurs, la stratégie de remplissage restrictif (5 ml/kg la première heure puis 7ml/kg/h) n'est, en chirurgie digestive, pas associée à plus de complications rénales (42).

VI Impact de l'utilisation des amines

L'utilisation d'amines en per-opératoire, et l'utilisation péri-opératoire des amines, ne sont pas significativement associées en analyse bivariée à l'apparition d'une fistule ; ce qui peut être expliqué par plusieurs raisons :

- Nous pourrions supposer une action synergique avec le remplissage vasculaire ;
- Il pourrait s'agir d'un manque de puissance de notre étude ;
- Il n'existe en réalité pas de lien entre fistule et utilisation d'amines.

De plus l'appareillage selon la PAM n'était pas réalisable dans notre étude ; et nous avons supposé que la prescription d'amines était médicalement justifiée et survenait lors d'un épisode hypotensif profond et/ou prolongé.

Il n'existe pas de comparaison possible sur des cohortes de patients en chirurgie thoracique car il s'agit de la première étude qui étudie ce facteur de risque.

L'utilisation de noradrénaline a été étudiée en analyse bivariée car elle peut être le marqueur d'une hypotension profonde et prolongée, et d'une instabilité hémodynamique majeure. L'utilisation de noradrénaline post-opératoire est en analyse bivariée significativement associée aux fistules bronchiques. Dans notre étude, l'utilisation de noradrénaline pouvait survenir avant ou après la découverte de

la fistule ; et la survenue d'une fistule pouvait entraîner une instabilité hémodynamique qui nécessitait un traitement par noradrénaline. Dans ce contexte, il s'agit peut-être plus d'un marqueur de risque associé aux fistules qu'un facteur de risque d'apparition de fistule à proprement parlé.

De même, nous n'avons pas pu mettre en évidence de seuil de risque au-delà duquel l'apparition d'une fistule était significativement plus fréquente. L'étude de Medam et al. en 2015 (27), quant à elle, retrouvait le seuil de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ comme associé à une mortalité plus élevée dans la prise en charge des chocs septiques en réanimation.

En faisant un parallèle avec la chirurgie digestive carcinologique; l'étude de Zakrison et al. (43) étudiait le rôle de l'utilisation d'agents vasoconstricteurs dans l'apparition de rupture anastomotique. Sur 259 anastomoses, 9,9% se compliquait de lâchage de suture, et l'utilisation d'amines était associé à la rupture anastomotique avec un OR de 3,25 ($p=0,02$).

VII Impact de la péridurale

L'EN moyenne à J1 post-opératoire était de 2,1 ; ce qui est comparable aux données de la littérature concernant les patients bénéficiant d'une analgésie péridurale après thoracotomie (44).

La vitesse de perfusion per-opératoire d'anesthésique local en épidural était corrélée à la pression artérielle moyenne de manière significative ($p<0,001$). Les PAM basses était associées à des vitesses plus faibles, ce qui suggère que pour les patients hypotendus, la dose d'anesthésique local en épidural n'était pas augmentée afin d'éviter une aggravation de cette hypotension. L'usage de la péridurale peut effectivement majorer l'apparition d'épisodes hypotensifs (45).

Ce résultat est toutefois à prendre avec précaution, en effet, certains facteurs associés à l'hypotension artérielle, autres que l'utilisation de la péridurale thoracique, n'ont pas été recueillis dans notre étude (apparition d'un choc hémorragique, vasoplégie induite par l'anesthésie générale).

Dans la littérature, il existe de nombreuses études comparant l'usage de la péridurale thoracique à celui des cathéters para-vertébraux ; et l'étude randomisée de Pintaric et al. (24) retrouvait une utilisation plus fréquent d'Ephédrine et une quantité plus importante de remplissage vasculaire dans le groupe péridurale thoracique, et la pression artérielle était en moyenne plus faible à 24 et 48h dans le groupe péridurale. Néanmoins, le rôle sur les complications cardiaques et respiratoires aiguës, et sur la douleur aiguë, restait en faveur de la péridurale thoracique. Par ailleurs, la concentration épidurale de Lévobupivacaïne était deux fois plus élevée que celle utilisée dans notre service, et différait de celle perfusée en para-vertébral. Le rôle de la concentration d'anesthésique local en épidural pourrait avoir un impact sur la survenue d'épisode hypotensifs (46), et la meilleure prévention reste l'utilisation de dose minimale efficace, si possible en titration (26).

En chirurgie digestive, l'utilisation de la péridurale pourrait avoir un impact sur la survenue de fistule ou le lâchage anastomotique (47) ; mais permettrait une réhabilitation plus précoce, ainsi qu'une reprise plus rapide du transit (48).

VIII Limites de l'étude

De nombreuses limites peuvent être identifiées dans notre étude :

- Le caractère monocentrique, de même que sa nature rétrospective, sont des biais importants. En revanche, les données manquantes ont été exclues des analyses statistiques.
- L'effectif de notre cohorte était finalement faible (322 patients), entraînant un manque de puissance dans l'analyse statistique. Certaines variables retrouvées comme significatives en analyse bivariée et pas en analyse multivariée ont pu être pénalisées par le faible effectif de la cohorte, rendant difficile des calculs statistiques puissants.

Le nombre de fistule était lui aussi statistiquement faible (N=40), et ne permettait que d'inclure 6 variables dans le modèle de régression logistique pour obtenir des résultats fiables ($p < 0,05$), entraînant un biais de sélection.

- Nous avons eu beaucoup de difficultés à créer le modèle statistique avec deux expositions qui possiblement interagissent (remplissage vasculaire et utilisation d'amines) ; et il existait un facteur confondant : la PAM. Pour simplifier le modèle, nous avons considéré que l'utilisation d'amines et le remplissage étaient des reflets exacts de la PAM, et utilisés dès lors que le patient présentait une PAM < 65mmHg.
- Certains facteurs de risques, essentiellement chirurgicaux, tels que le type de coupe bronchique, le type de suture, le diamètre de la bronche, la longueur du moignon bronchique, n'ont pas été étudiés dans notre étude, et il peut s'agir au final de facteurs confondants qui n'entrent pas dans nos modèles statistiques.
- Les résultats de notre étude ne sont exportables que sur une population de patients bénéficiant d'une résection lobaire ou supra lobaire programmée, d'indication néoplasique, avec curage, et bénéficiant d'une périurale thoracique.

IX Perspectives

Cette étude permet d'appuyer les facteurs de risques de fistule déjà connus dans la littérature, dans le but d'améliorer nos pratiques cliniques et de mieux cibler les patients à risque.

L'enjeu majeur pour ces patients reste une prise en charge optimale péri-opératoire, avec un dépistage et une correction de l'anémie pré-opératoire, une réhabilitation respiratoire et cardio-vasculaire pré-opératoire, en insistant sur la renutrition et l'arrêt total et définitif du tabac.

La durée de la prise en charge au bloc opératoire est reconnue comme facteur indépendant lié à l'augmentation de survenue de fistule broncho-pleurale ; Si ce facteur n'est pas toujours modifiable, il doit cependant faire l'objet de toute notre attention, et il convient de limiter les durées de ventilation mécanique péri-opératoire

autant que possible. En ce sens, l'extubation rapide et la réhabilitation précoce post-opératoire doivent rester des priorités en chirurgie thoracique.

Concernant le remplissage vasculaire en chirurgie thoracique majeure, celui-ci doit obéir à des pratiques restrictives qu'il s'agisse du per-opératoire ou du post-opératoire précoce, et l'utilisation d'un monitoring hémodynamique invasif per-opératoire reste une aide considérable pour la gestion optimale de ces patients. L'hypotension artérielle, quant à elle, doit faire l'objet d'un traitement rapidement efficace, et le recours aux amines vasopressives plutôt qu'au remplissage vasculaire, reste la règle surtout en l'absence d'hypovolémie vraie.

Concernant l'analgésie, la péridurale thoracique reste une technique analgésique de choix pour les patients bénéficiant d'une thoracotomie. Si elle peut être responsable d'une vasoplégie péri-opératoire, son intérêt, particulièrement chez les sujets aux comorbidités cardiaques ou respiratoires lourdes est indéniable.

Enfin, ce travail pourrait être complété avec les années suivantes 2015, afin d'augmenter sa puissance, et d'espérer une analyse multivariée plus robuste. De même, il serait intéressant de reprendre d'autres facteurs de risques qui n'ont pas été étudiés ici, telles que les variétés anatomiques. D'autres études étudiant séparément différents seuils de PAM, de remplissage vasculaire, ou d'utilisation de noradrénaline ; pourraient être réalisées sur la période per-opératoire et post-opératoire précoce.

CONCLUSION

La fistule bronchique reste un évènement rare mais grave après résection carcinologique majeure. L'apparition d'une fistule serait associée à des durées de séjour hospitalier plus élevées, un recours à des services de réanimation plus fréquents, des réintubations plus fréquentes, et une mortalité plus élevée.

Notre travail a permis de mettre en évidence des facteurs associés à la survenue de fistule broncho-pleurale après chirurgie thoracique de résection lobaire et supra-lobaire, avec curage ganglionnaire, en chirurgie programmée, chez des patients bénéficiant d'une péridurale thoracique, Nous avons retrouvé la durée d'anesthésie, la dénutrition, et le coté droit de la chirurgie comme facteurs indépendants liés de manière significatifs à la survenue de fistule bronchique.

En analyse bivariée, le remplissage vasculaire $> 15\text{ml/kg/j}$ pendant les cinq premiers jours post-opératoires, le remplissage $> 6000\text{ml}$ pendant les cinq premiers jours post-opératoires, l'utilisation post-opératoire de Noradrénaline, la ventilation mécanique post-opératoire, la survenue d'une pneumonie post-opératoire, le côté droit de la chirurgie, la pneumonectomie, la dénutrition, le tabagisme actif étaient associées à l'apparition d'une fistule bronchique.

Nous n'avons pas mis en évidence cependant de lien entre le management hémodynamique per-opératoire et la survenue de fistules. En effet, nous n'avons pas retrouvé de relation entre celles-ci et le remplissage vasculaire per-opératoire, l'utilisation d'amines vasopressives per-opératoires ou les épisodes d'hypotension artérielle significatifs per ou post-opératoires.

L'identification des facteurs de risque de fistule reste un enjeu anesthésique important, afin de mieux cibler les patients à risque, de coordonner leur prise en charge avec l'équipe chirurgicale, et de mieux contrôler les facteurs de risque modifiables en amont du bloc opératoire tels que la dénutrition et l'arrêt du tabac.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998; 115:70–3.
2. Licker M, de Perrot M, Höhn L, Tschopp JM, Robert J, Frey JG, et al. Perioperative mortality and major cardio-pulmonary complications after lung surgery for non-small cell carcinoma. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 1999; 15:314–9.
3. Bernard A, Deschamps C, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, Jenkins GD, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 121:1076–82.
4. Watanabe S, Asamura H, Suzuki K, Tsuchiya R. Recent results of postoperative mortality for surgical resections in lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2004; 78:999–1002.
5. Jayle, Corbi. Les complications des résections pulmonaires. *Rev Mal Respir.* 2007; 24:967–82.
6. Suzuki M, Otsuji M, Baba M, Saitoh Y, Iizasa T, Shibuya K, et al. Bronchopleural fistula after lung cancer surgery. Multivariate analysis of risk factors. *J Cardiovasc Surg.* 2002; 43:263–7.
7. Nachira D, Chiappetta M, Fuso L, Varone F, Leli I, Congedo MT, et al. Analysis of risk factors in the development of bronchopleural fistula after major anatomic lung resection: experience of a single centre. *ANZ J Surg.* 2017
8. Pforr A, Pagès P-B, Baste J-M, Thomas P, Falcoz P-E, Lepimpec Barthes F, et al. A Predictive Score for Bronchopleural Fistula Established Using the French Database Epithor. *Ann Thorac Surg.* 2016; 101:287–93.
9. Sonobe M, Nakagawa M, Ichinose M, Ikegami N, Nagasawa M, Shindo T. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2000; 18:519–23.
10. Sirbu H, Busch T, Aleksic I, Schreiner W, Oster O, Dalichau H. Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors, and management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 7:330–6.
11. Haraguchi S, Koizumi K, Hioki M, Hirata T, Hirai K, Mikami I, et al. Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer. *J Nippon Med Sch Nippon .* 2006; 73:314–9.
12. Haraguchi S, Koizumi K, Gomibuchi M, Matsushima S, Masaki Y, Akiyama H, et al. [Analysis of risk factors for development of bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer]. *Zasshi J Nihon Kyōbu Geka Gakkai.* 1996; 44:1835–9.
13. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 104:1456–64.
14. Algar FJ, Alvarez A, Aranda JL, Salvatierra A, Baamonde C, López-Pujol FJ. Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72:1662–7.
15. Yena S, Doddoli C, Benoît D'Journo X, Aragon A, Mondini M, Marghli A, et al. Fistules bronchiques après une pneumonectomie pour cancer thoracique: incidence, gravité et facteurs de risque. *Chir Thorac Cardio-Vasc.* 2007; 37–45.
16. Liberman M, Cassivi SD. Bronchial stump dehiscence: update on prevention and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007; 19:366–73.
17. Deschamps C, Bernard A, Nichols FC, Allen MS, Miller DL, Trastek VF, et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence.

Ann Thorac Surg. 2001; 243–8.

18. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg*. 1998; 86:598–612.
19. Stephan F, Boucheseiche S, Hollande J, Flahault A, Cheffi A, Bazelly B. Pulmonary complications following lung resection. A comprehensive analysis of incidence and possible risk factors. *Chest*. 2000; 1263–70.
20. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg*. 2008; 107:1026–40.
21. Oka T, Ozawa Y, Ohkubo Y. Thoracic epidural bupivacaine attenuates supraventricular tachyarrhythmias after pulmonary resection. *Anesth Analg*. 2001; 93:253–9.
22. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2001; 93:853–8.
23. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology*. 2008; 109:180–7.
24. Pintaric TS, Potocnik I, Hadzic A, Stupnik T, Pintaric M, Novak Jankovic V. Comparison of continuous thoracic epidural with paravertebral block on perioperative analgesia and hemodynamic stability in patients having open lung surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2011; 36:256–60.
25. Licker M, Spiliopoulos A, Tschopp JM. Influence of thoracic epidural analgesia on cardiovascular autonomic control after thoracic surgery. *Br J Anaesth*. 2003; 91:525–31.
26. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013; 32:454–62.
27. Medam S, Antonini F, Hammad E, Vigne C, Meyssignac B, Haddam M, et al. Définir la dose réfractaire de noradrénaline. *Anesth Réanimation*. 2015; 1:A116.
28. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F, Knotzer H, et al. Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med*. 2003; 31:1394–8.
29. Yena S, Doddoli C, Doumbia S, D'journo XB, Aragon A, Mondini M, et al. Bronchial fistula postpneumonectomy: predictive factors. *Ann Chir*. 2006; 131:22–6.
30. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital Malnutrition: Prevalence, Identification and Impact on Patients and the Healthcare System. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8:514–27.
31. Javadpour H, Sidhu P, Luke DA. Bronchopleural fistula after pneumonectomy. *Ir J Med Sci*. 2003; 172:13–5.
32. Mazzella A, Pardolesi A, Maisonneuve P, Petrella F, Galetta D, Gasparri R, et al. Bronchopleural Fistula After Pneumonectomy: Risk Factors and Management, Focusing on Open-Window Thoracostomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017.
33. Recommandations sur la prise en charge du tabagisme en période périopératoire. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2016
34. Falcoz PE, Conti M, Brouchet L, Chocron S, Puyraveau M, Mercier M, et al. The Thoracic Surgery Scoring System (Thoracoscore): risk model for in-hospital death in 15,183 patients requiring thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 133:325–32.
35. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014 24;

370:1583–93.

36. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*. 2013; 119:507–15.
37. Arslantas MK, Kara HV, Tuncer BB, Yildizeli B, Yuksel M, Bostanci K, et al. Effect of the amount of intraoperative fluid administration on postoperative pulmonary complications following anatomic lung resections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 1; 149:314–2.
38. Licker M, Fauconnet P, Villiger Y, Tschopp J-M. Acute lung injury and outcomes after thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009; 22:61–7.
39. Licker MJ, Widikker I, Robert J, Frey J-G, Spiliopoulos A, Ellenberger C, et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81:1830–7.
40. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. Cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35:2383–431.
41. Ishikawa S, Griesdale DEG, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg*. 2012; 114:1256–62.
42. Gao T, Li N, Zhang J, Xi F, Chen Q, Zhu W, et al. Restricted intravenous fluid regimen reduces the rate of postoperative complications and alters immunological activity of elderly patients operated for abdominal cancer: a randomized prospective clinical trial. *World J Surg*. 2012; 36:993–1002.
43. Zakrison T, Nascimento BA, Tremblay LN, Kiss A, Rizoli SB. Perioperative Vasopressors Are Associated with an Increased Risk of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *World J Surg*. 2007; 31:1627–34.
44. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan, Jr JA, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. *JAMA*. 2003; 290:2455–63.
45. Chardon T, Bonnet A, Steer N, Duperret S, Aubrun F. Incidence et facteurs de risque des hypotensions artérielles postopératoires sous analgésie péridurale après chirurgie digestive. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2014; 33, Supplément 2:A240.
46. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015; Available from: <http://sfar.org/les-blocs-perimedullaires-chez-ladulte/>
47. Adanır T, Aksun M, Yılmaz Karaören G, Karabuğa T, Nazlı O, Sencan A, et al. Effect of epidural anesthesia on anastomotic leakage in colonic surgery: experimental study. *J Trauma Emerg Surg*. 2012; 18:5–10.
48. Vercauteren MP. Blocs neuroaxiaux et reprise de la fonction digestive. *Prat En Anesth Réanimation*. 2013; 17:91–6.

ANNEXES

Annexe 1 : description stratifiée de la population selon l'apparition ou non d'une fistule

Effectif	Absence de fistule (N=281)	Fistule (N=40)
DONNEES GENERALES :		
Age (ans)	61,1+/-10,3	61,6+/-8,8
Sexe féminin	74 (26,3%)	9 (22,5%)
IMC (kg/m ²)	26,4%/- 5,6	25,5 +/- 5,6
ASA> ou =3	130 (46,3%)	16 (40%)
Tabagisme actif	76 (27%)	21 (52,5%)
Tabagisme ancien	170 (60,5%)	14 (35%)
Exogénose	104 (37,1%)	15 (37,5%)
Diabète	45 (16,1%)	6 (15%)
Cardiopathie	77 (27,6%)	11 (28,2)
Poly-vasculaire	119 (42,5%)	15 (37,5%)
ACFA	42 (15%)	9 (22,5%)
HTA	133 (47,5%)	17 (42,5%)
BPCO	109 (38,8%)	13 (32,5%)
VEMS (%théorique)	82,7 +/- 38,8	83,7 +/- 32,5
DLCO (%théorique)	72 +/- 16,6	75 +/- 19,4
Dénutrition	131 (46,6)	28 (70%)
Anémie pré-opératoire	10 (5,2%)	3 (9,7%)
Hémoglobine pré-opératoire (d/dL)	13 +/- 1,8	12,8 +/- 1,9
Immunodépression	63 (22,5%)	8 (20,5%)
Chimiothérapie néo-adjuvante	116 (41,3%)	11 (27,5%)
Radiothérapie néo-adjuvante	38 (13,5%)	2 (5%)
DONNEES CHIRURGICALES :		
Antécédent de chirurgie controlatérale	5 (1,8%)	0
Stade III-IV	96 (34,2%)	18 (45%)
Coté droit	158 (56,2%)	31 (77,5%)
Pneumonectomie	25 (9%)	2 (6,1%)
Curage sous carénaire	236 (84,3%)	37 (92,5%)
Moyen mécanique de réduction de fistule	50 (17,9%)	12 (30%)
Durée de chirurgie (min)	237 +/-70,5	271 +/- 78,3
DONNEES PER-OPERATOIRES :		
Durée d'anesthésie (min)	317 +/- 73,6	357 +/- 78,3
PAM moyenne per-opératoire (mmHg)	82 +/- 7,7	82,2 +/- 6,3
PAM<60mmHg per-opératoire	190 (82,3%)	30 (90,9%)
PAM<65mmHg per-opératoire	211 (91,3%)	33 ()
RV moyen per-opératoire (ml)	2083 +/- 598	2463 +/- 598
RV total per-opératoire (ml/kg/h)	5,5 +/- 2,6	6,2 +/- 2,8
Cristalloïdes total per-opératoire (ml)	1650 +/- 597	1818 +/- 598
Colloïdes total per-opératoire (ml)	636 +/- 318	806 +/- 487
Transfusion per-opératoire	18 (6,4%)	9 (22,5%)
Nombre de CGUA per-opératoire	2,3 +/- 1,6	2,1 +/- 0,9

Utilisation d'amines	210 (74,7%)	34 (85%)
Utilisation de noradrénaline	21 (7,5%)	6 (15%)
Dose Noradrénaline per-opératoire (mg/h)	0,28+/- 0,26	2,98+/-2,67
Dose de charge Lidocaïne épidurale (mg)	128 +/-90,5	138 +/- 54
Dose de Chirocaïne épidurale (mg/h)	17,2 +/- 9	18,9 +/- 10
DONNEES POST-OPERATOIRES :		
PAM moyenne (mmHg)	81,6 +/- 9	79,8 +/- 6
PAM<60mmHg	89 (31,8%)	16 (40%)
RV total (ml)	1762 +/-1728	2472 +/- 2211
Transfusion	46 (16,5%)	11 (28,2%)
Nombre de CGUA	2,4 +/- 1,3	2,6 +/- 2
Hémoglobine moyenne (g/dL)	11,6 +/- 1,6	11,3 +/- 1,2
Utilisation d'amines	183 (65,1%)	26 (65%)
Utilisation de noradrénaline	46 (25,8%)	13 (50%)
Sortie sous ventilation mécanique	4 (1,4%)	3 (7,5%)
VM post-opératoire	19 (6,8%)	9 (22,5%)
VNI post-opératoire	100 (35,8%)	16 (40%)
EVA J1	2,1 +/- 1,5	2 +/- 1,6
COMPLICATIONS :		
Mortalité	7 (2,2%)	2 (5%)
Pneumonie	87 (31%)	33 (82,5%)
SDRA	8 (2,9%)	5 (12%)
Transfert en réanimation	8 (2,9%)	7 (17%)
Durée de séjour (jours)	16 +/- 11	31 +/- 20

Annexe 2 : risque ASA

ASA Physical Status Classification System

1 : Patient normal

2 : Patient avec anomalie systémique modérée

3 : Patient avec anomalie systémique sévère

4 : Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante

5 : Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention

6 : Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe

Ces définitions sont disponibles dans l'édition annuelle du "ASA Relative Value Guide". Il n'y a pas d'informations supplémentaires pouvant aider à mieux classer les patients.

Annexe 3 : classification TNM 2017 (cette classification est donnée à titre indicatif)

Statut T	Description
T1	Tumeur de 3 cm ou moins, entourée de parenchyme pulmonaire ou la plèvre, sans invasion des bronches lobaires proximales en bronchoscopie.
T2	Tumeur de plus de 3 cm ou tumeur envahissant la plèvre viscérale ou associée à une atélectasie n'intéressant pas tout un poumon. A la bronchoscopie, la tumeur est située au niveau lobaire et à moins de 2 cm de la carène.
T3	Tumeur de taille indifférente avec une extension à la paroi thoracique, au diaphragme à la plèvre ou au péricarde, sans atteinte du cœur des grands vaisseaux, de la trachée, de l'œsophage ou du corps vertébral. Ou atteinte de la bronche principale sans atteinte de la carène. Ou atélectasie de tout un poumon.
T4	Atteinte du médiastin, du cœur, des grands vaisseaux, de la trachée, de l'œsophage, du corps vertébral, de la carène ou épanchement pleural positif.

Statut N	Description
N0	Pas d'atteinte des ganglions régionaux.
N1	Atteinte(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) péri-bronchique(s) et/ou homolatérale(s) hilare(s) y compris une extension directe à partir de la tumeur primitive.
N2	Adénopathie(s) régionale(s) médiastinale(s) homolatérale(s) et/ou sous carénaire.
N3	Atteinte(s) ganglionnaire(s) médiastinale(s) controlatérale(s), hilare(s) controlatérale(s), scalénique(s) homo ou controlatérale(s) ou sus-claviculaire(s).

Annexe 4 : les 4 stades du CBNPC et la survie à 5 ans (ce tableau est donné à titre indicatif)

Stade	Description	Survie à 5 ans
I	T1N0M0, T2N0M0	>60%
II	T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0	30-50%
III	T3N1M0, TxN2, TxN3, T4Nx	5-30%
IV	Atteinte métastatique	<5%

AUTEUR : Nom : DEMICHEL Prénom : Clara

Date de Soutenance : 3 Avril 2018

Titre de la thèse : Impact de la prise en charge hémodynamique en péri-opératoire de chirurgie thoracique carcinologique lobaire et supra-lobaire sur l'apparition de fistules broncho-pleurale : étude monocentrique Lilloise.

Thèse - Médecine - Lille 2018 Cadre de classement : Anesthésie - Réanimation DES + spécialité : Anesthésie - Réanimation Mots-clés : chirurgie thoracique, fistule broncho-pleurale, cancer, hémodynamique, amines, remplissage

Contexte : La chirurgie thoracique est le principal traitement des cancers pulmonaires de forme localisés non à petites cellules. La fistule broncho-pleurale est une complication rare mais grave des résections pulmonaires, avec une morbi-mortalité élevée. L'identification des facteurs de risque de fistule est un enjeu majeur dans la prise en charge médicale péri-opératoire. Peu d'études se sont intéressées aux facteurs de risques médicaux de fistules broncho pleurales et à l'impact du management péri-opératoire sur la survenue de celles-ci. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer l'impact de la prise en charge hémodynamique et analgésique péri-opératoire sur la survenue de fistules bronchiques au cours des chirurgies de résection pulmonaire lobaire ou supra-lobaire carcinologique. . Les objectifs secondaires ont été de rechercher des facteurs de risques médicaux de fistules dans notre population et d'évaluer l'impact de la pression artérielle moyenne péri-opératoire.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte monocentrique, rétrospective, réalisée au CHRU de Lille dans le service de chirurgie thoracique entre Septembre 2012 et Septembre 2015. Tous les patients bénéficiant d'une chirurgie lobaire ou supra-lobaire ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient l'absence de curage ganglionnaire, l'absence de péridurale thoracique, et une chirurgie réalisée en urgence. Les caractéristiques démographiques de la population, les données chirurgicales globales, les données anesthésiques per et post opératoires, la durée de séjour, et la morbidité post opératoire ont été étudiées.

Résultats : 322 patients ont été inclus dans l'analyse. L'incidence des fistules broncho-pleurales était de 12,5%. Les facteurs significativement liés à l'apparition d'une fistule en analyse bivariée étaient : le côté droit, la pneumonectomie, la dénutrition, la durée d'anesthésie, le tabagisme actif, la ventilation mécanique post-opératoire, le remplissage péri-opératoire > 15ml/kg/j pendant 5 jours post-opératoires, le remplissage péri-opératoire > 6000ml pendant 5 jours post-opératoires, la survenue d'une pneumonie, l'utilisation post-opératoire de Noradrénaline. En analyse multivariée ; seuls le côté droit, la dénutrition, et la durée d'anesthésie apparaissaient comme facteurs de risque indépendants. Nous n'avons pas mis en évidence de liens significatifs entre le remplissage per-opératoire, l'utilisation d'amines per-opératoire, ou les épisodes d'hypotension artérielle significatifs péri-opératoires ; et la survenue de fistules bronchiques.

Conclusion : Cette étude met en évidence des facteurs de risque, déjà connus pour certains, de fistule broncho-pleurale dans la chirurgie de résection carcinologique pulmonaire lobaire et supra-lobaire. Nous n'avons cependant pas retrouvé d'éléments hémodynamiques per-opératoires significativement associés aux fistules dans notre cohorte. L'identification et la correction des facteurs de risques modifiables restent un enjeu majeur pour améliorer le pronostic de ces patients.

Composition du jury : Président : Pr TAVERNIER Benoit, Assesseurs : Pr LEBUFFE Gilles, Dr ROBIN Emmanuel, Dr BELLIER Jocelyn, Directrice de thèse : Dr DEBLAUWE Delphine