

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Intérêt du préconditionnement de la rachianalgésie à la morphine au cours des hépatectomies

Présentée et soutenue publiquement le 06 Avril 2021
à 14h au pôle formation

Par Arnaud DUFOR

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Monsieur le Docteur Maher FLEYFEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Antoine JEANNETEAU

Avertissement

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

Sigles

ALAT	Alanine Aminotransférase
ANI	Analgesia Nociception Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASAT	Aspartate Aminotransférase
ATP	Adénosine TriPhosphate
BHT	Butylated Hydroxytoluene
CCR	Cancer colorectal
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
FV	Facteur V
HMGB1	High-Mobility Group Box 1
IGSLS	Groupe International de Recherche en Chirurgie Hépatique
IHPO	Insuffisance hépatocellulaire post-opératoire
IMC	Indice de Masse Corporel
INR	International Normalized Ratio
IV	Intraveineuse
OFA	Opioïde Free Anesthesia
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PCA	Analgésie Contrôlée par le Patient
PI3K	Phosphoinositide 3-Kinase
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SPI	Pression Artérielle Moyenne
TP	Taux de Prothrombine

Sommaire

Avertissement.....	3
Sigles.....	4
Sommaire	5
Résumé	7
Introduction.....	9
Matériel et méthodes	13
1 Schéma de l'étude	13
2 Population	14
2.1 Critères d'inclusion	14
2.2 Critères d'exclusion	14
3 Protocole anesthésique.....	15
3.1 Protocole commun	15
3.2 Groupe 1 : PCA morphine seule	16
3.3 Groupe 2 : PCA morphine et rachianalgésie morphine.....	16
4 Protocole chirurgical.....	17
5 Recueil des données.....	17
5.1 Données préopératoire	18
5.2 Données peropératoire	18
5.3 Données post-opératoire.....	19
5.4 Méthodes de calculs	19
6 Objectifs de l'étude.....	21
6.1 Objectif principal.....	21
6.2 Objectifs secondaires	21
7 Critères de jugements	21
7.1 Critère de jugement principal	21
7.2 Critères de jugements secondaires.....	22
8 Analyse statistique	22
8.1 Généralités	23
8.2 Comparabilité pré et peropératoire	23
8.3 Critère de jugement principal	23
8.4 Critères de jugements secondaires.....	24
Résultats	25

1	Les données préopératoires	25
2	Les données peropératoires	27
2.1	Données chirurgicales.....	27
2.2	Données anesthésiques.....	27
2.3	Comparabilité entre les groupes	28
3	Les données post-opératoire	29
3.1	Critère de jugement principal	29
3.2	Critères de jugements secondaires.....	31
3.2.1	Variation du taux d'enzyme hépatique durant les 5 premiers jours.....	31
3.2.2	Variations du facteur V et du TP.....	33
3.2.3	Variations de la bilirubine totale et de l'albumine	33
3.2.4	Créatinine, urée et troponine	34
3.2.5	SPI moyen peropératoire.....	34
3.2.6	Score de morbidité post-opératoire	34
3.2.7	Durée de séjour hospitalier.....	35
	Discussion.....	36
1	Principaux résultats	36
1.1	Les transaminases	36
1.2	Variations des taux de TP, FV, albuminémie et bilirubinémie.....	37
1.3	Créatinine, urée.....	38
1.4	Troponine	39
1.5	Lactate	40
1.6	Morbi-mortalité post-opératoire et durée de séjour	41
2	Les forces de l'étude	41
3	Les limites de l'étude.....	42
3.1	Manque de puissance	42
3.2	Biais de confusion	43
3.2.1	Sufentanyl.....	43
3.2.2	Propofol	44
3.2.3	Méthode de clampage	44
3.3	Monitoring analgésique	46
3.4	Morbi-mortalité à long terme	47
	Conclusion.....	48
	Références	49
	Annexes	53

Résumé

Contexte : La chirurgie est la pierre angulaire du traitement des tumeurs du foie. Le saignement peropératoire est le facteur majeur de mauvais pronostic post-opératoire. Afin de limiter le saignement, le chirurgien à recours au clampage du pédicule vasculaire. Ce clampage puis le déclampage provoque des lésions dit d'ischémie-reperfusion pourvoyeur de radicaux libres délétères pour la reprises de la fonction des hépatocytes. Afin d'éviter ce phénomène plusieurs techniques ont été proposées dont les méthodes de préconditionnement à l'ischémie. Parmi ces procédés, l'utilisation de la morphine intrathécale a déjà montré son efficacité chez le rat. Le but de cette étude est de vérifier cette méthode chez l'homme.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective, monocentrique, ancillaire de l'étude CATHEPAT. 120 patients analysés en deux groupes : groupe 1 témoin, PCA morphine (60 patients) / groupe 2 expérimental, PCA morphine et rachi morphine (60 patients). Critère de jugement principal : Pic de transaminases dans les 5 jours post-opératoire. Critères de jugements secondaire : Variation du taux de transaminases durant les 5 jours post-opératoire, variation du TP et du FV, variation de la bilirubine totale et de l'albumine, pic de créatinine, d'urée, de troponine et de lactates, évaluation de la morbi-mortalité post-opératoire et la durée de séjour.

Résultats : Il n'existe pas de différence significative sur le pic de transaminases. Pic d'ASAT à 326 UI/L [224 ; 493] dans le groupe 1, 320 UI/L [225 ; 493] dans le groupe 2 ($p = 0,67$) et pic d'ALAT à 333 UI/L [218 ; 491] pour le groupe 1 et 375 UI/L [211 ;

507] pour le groupe 2 ($p = 0,65$). Il existe une différence significative concernant le taux de lactates post-opératoire ($p = 0,012$). Il n'est pas retrouvé de différence significative pour le reste des critères secondaires.

Conclusion : Chez l'homme, il n'a pas été mis en évidence d'effet de la rachianalgésie à la morphine sur l'ischémie-reperfusion au cours de la résection hépatique.

Introduction

Le cancer du foie est le 4^{ème} cancer en terme de mortalité chez l'homme, son incidence est de plus de 10 000 nouveaux cas en France par an [1].

Dans la majorité des cas, les hépatectomies sont réalisées à but curatif dans le traitement des tumeurs malignes du foie [2].

La prise en charge péri-opératoire des patients opérés d'une hépatectomie s'est largement améliorée depuis les années 80, la mortalité est passée de 20% à moins de 2,5% voire même 1% en centre expert [3,4]. Cette amélioration majeure a été rendue possible grâce à l'amélioration des techniques chirurgicales (clampage intermittent, laparoscopie) [5,6], mais aussi grâce aux manœuvres anesthésiques (monitorage hémodynamique, patient blood management) [7,8].

Le saignement peropératoire est un facteur majeur de morbidité hépatique post-opératoire [9]. Pour limiter le saignement, le chirurgien réalise un clampage du pédicule hépatique aussi appelée manœuvre de Pringle (Figure 1. Clampage du pédicule hépatique par la technique de Pringle.) afin de diminuer le débit sanguin hépatique de manière transitoire. Il existe deux méthodes décrites dans la littérature, le clampage continu et le clampage intermittent.

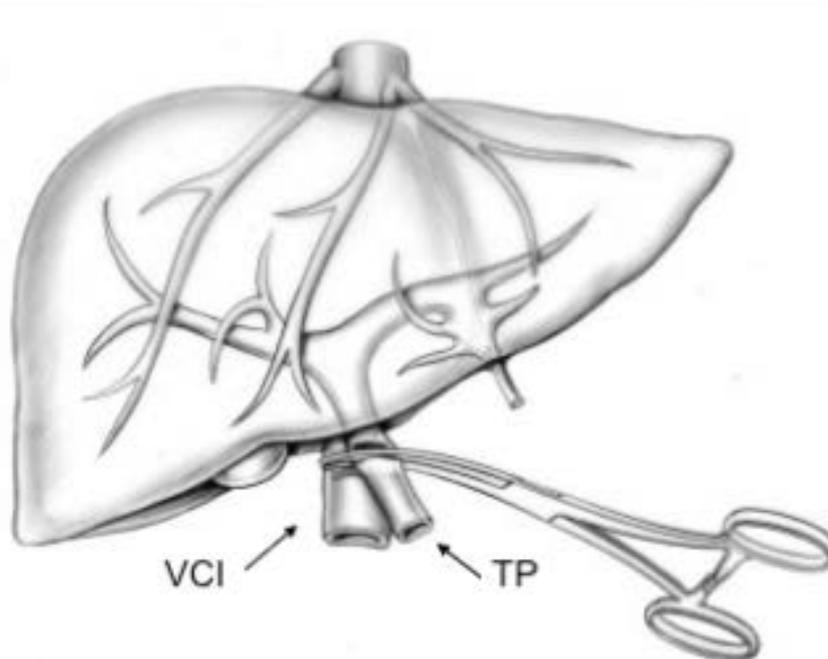


Figure 1. Clampage du pédicule hépatique par la technique de Pringle.

TP : Tronc porte, VCI : Veine Cave Inférieure.

Un phénomène dit d'ischémie et de reperfusion fait suite à l'hypoxie générée par le clampage du pédicule vasculaire. La revascularisation du parenchyme hépatique est responsable de la libération de radicaux libres délétères pour la reprise de la fonction des hépatocytes [10,11].

L'ischémie-reperfusion a pour effet l'activation d'un stress oxydatif résultant de l'activation du système du complément, de la protéine pro-inflammatoire HMGB1 (High-Mobility Group Box 1) et de l'interleukine IL-23. Ces derniers vont stimuler les cellules de Kupffer et induire la production de $\text{TNF-}\alpha$, responsable de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles (PNN). Dans le même temps, les lymphocytes CD4 seront recrutés par ces même molécules pro-inflammatoire et vont aboutir à l'accumulation des PNN. Ces PNN vont directement induire des lésions sur les hépatocytes via des oxydants et des protéases provoquant la nécrose et la mort cellulaire [12].

La destruction du parenchyme hépatique peut provoquer une dégradation de la fonction hépatique, aussi appelée insuffisance hépatocellulaire post-opératoire (IHPO), aggravant le pronostic des patients en post-opératoire [13].

Il existe de nombreuses définitions et critères diagnostics pour parler d'IHPO ce qui fait que son incidence varie beaucoup selon les études entre 0,7% et 35% [14].

Afin de lutter contre le phénomène d'ischémie-reperfusion pourvoyeur d'IHPO, il a été décrit dans la littérature des techniques appelées de préconditionnement ischémique. Ces dernières utilisent des moyens pharmacologiques [15] ou mécaniques [16] afin de diminuer les phénomènes pourvoyeur de stress oxydatif.

Parmi ces travaux, le préconditionnement pharmacologique grâce à la morphine a été particulièrement étudié. En effet, son action sur les récepteurs δ et μ provoquent une activation de ceux-ci et permettrait une diminution des réactions pro-inflammatoires [17–20].

Le préconditionnement hépatique à la morphine serait induit par le recrutement de médiateurs de survie tels que le PI3K (phosphoinositide 3-kinase), l'Akt (Protéine Kinase B jouant un rôle dans l'homéostasie cellulaire et la régulation de l'apoptose [21]) et modulerait le NO endogène ainsi que les médiateurs de transduction JAK/STAT.

L'ensemble de ces mécanismes provoquent la diminution de la congestion et du degré de nécrose des hépatocytes. Ces phénomènes induiraient donc une diminution du taux de cellules apoptotiques et donc des transaminases sériques [22,23].

Une étude réalisée par Yuan Wang et al a testé l'intérêt de l'injection de morphine en intrathécale afin d'induire un préconditionnement lors d'hépatectomies chez le rat

[24]. Cette étude montre que cette technique permettait de diminuer le taux du pic d'enzymes hépatiques telles que l'ASAT et l'ALAT, l'inflammation, l'apoptose cellulaire ainsi que la préservation des structures hépatocytaires en post-opératoire.

L'objectif de notre travail est de vérifier en pratique clinique l'existence d'une action protectrice de la rachianalgésie à la morphine sur les lésions d'ischémie-reperfusion au cours des hépatectomies.

Matériel et méthodes

1 Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative, ancillaire de l'étude CATHEPAT.

L'étude CATHEPAT est une étude prospective, randomisée, comparative dont l'objectif était de montrer l'intérêt de techniques d'anesthésies locorégionales (cathéter sous-cutané et rachianalgésie à la morphine) dans les douleurs post-opératoire d'hépatectomies.

L'étude CATHEPAT [25] s'est déroulée de juin 2015 à septembre 2019 au sein du Service de Chirurgie Digestive de l'Hôpital Claude Huriez du CHU de Lille, 186 patients ont été inclus.

Pour notre étude nous avons utilisé la base de données des patients de l'étude CATHEPAT afin d'en extraire deux groupes :

- Groupe 1 : PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient) morphine seule, groupe témoin (62 patients).
- Groupe 2 : Rachianalgésie à la morphine et PCA morphine, groupe expérimental (62 patients).

2 Population

2.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions sont :

- Homme ou femme âgé de plus de 18 ans.
- Chirurgie de résection hépatique par abord sous costal.
- Patient classé ASA 1 à 3.
- Information et consentement libre et éclairé signés
- Assuré social

2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusions sont :

- Patients classés ASA 4 ou 5.
- Allergie ou intolérance à l'un des produits utilisés lors du protocole.
- Chirurgie en urgence, chirurgie palliative, reprise chirurgicale.
- Antécédent de douleurs chroniques nécessitant la prise régulière d'antalgiques notamment opioïdes.
- Antécédent de mésusage médicamenteux.
- Incapacité à comprendre et/ou utiliser la pompe à morphine autocontrôlée par le patient.
- Antécédents connus de troubles psychiatriques ou traitement psychotrope en cours (excluant les benzodiazépines en monothérapie)

- Conduite additive vis-à-vis de l'alcool ou de substances psychodysleptiques non sevrées
- Contre-indication à un traitement par morphine.
- Contre-indication à un traitement lié au protocole anesthésique.
- Contre-indication à un traitement utilisé lors de l'étude.
- Mineur ou incapable majeur.
- Incapacité intellectuelle empêchant la bonne compréhension du protocole.
- Patient non coopérant ou ayant refusé de signer la lettre de consentement éclairé.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Absence de couverture par un régime de protection sociale

3 Protocole anesthésique

3.1 Protocole commun

L'ensemble des patients ont bénéficiés d'un protocole commun standardisé afin d'assurer la comparabilité des groupes en ce qui concerne les facteurs anesthésiques confondants. De plus, une mesure de l'entropie a été utilisée pour maintenir une profondeur anesthésique identique dans les deux groupes.

L'induction anesthésique est réalisée par du Propofol en intraveineux (IV) à une posologie entre 2 et 4 mg/kg associée à du Sufentanyl à dose de 0,2 à 0,3 µg/kg et de l'Atracurium à 0,5 mg/kg.

L'entretien est réalisé par du Propofol par voie parentérale continue par Diprifusor® avec pour objectif le maintien de l'entropie entre 40 et 60.

Un ajout de Sufentanyl en bolus IV entre 5 et 10 µg peut être administré en peropératoire selon les pratiques habituelles (variations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle).

Le remplissage vasculaire peropératoire a été réalisé par du Ringer Lactate à hauteur de 3 ml/kg/h associé à des épreuves de remplissage répétés selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR).

Toute variation de plus de 20% de la pression artérielle moyenne (PAM) ne répondant pas au remplissage vasculaire bénéficiait d'un support par amine vasopressive de type Noradrénaline.

3.2 Groupe 1 : PCA morphine seule

Dans le groupe 1, les patients ont bénéficiés uniquement d'une analgésie post-opératoire par PCA morphine associé à du Droleptan®.

3.3 Groupe 2 : PCA morphine et rachianalgésie morphine

Dans le groupe 2, les patients ont bénéficiés en plus de la PCA morphine/Droleptan®, d'une injection intrathécale de 300 µg de morphine en préopératoire juste avant l'induction anesthésique.

4 Protocole chirurgical

La chirurgie était toujours dans le cadre d'une chirurgie programmée et réalisée par un médecin sénior.

Les temps de clampages du pédicule hépatique étaient transmis de manière orale à l'équipe d'anesthésie. Le clampage a été chronométré afin de réaliser un clampage par période de 15 minutes suivi de 5 minutes de déclampage.

Le type de chirurgie dépendait de l'indication opératoire et de l'extension de la ou des lésions.

Il est défini qu'une hépatectomie est majeure si elle emporte au moins trois segments hépatique, sinon elle est considérée comme mineure.

5 Recueil des données

Les données ont été recueillies de manière rétrospectives.

Elles ont été extraites grâce aux informations notées sur les cahiers d'observations des patients inclus dans l'étude, aux données informatiques des logiciels DIANE ® et SILLAGE ®.

5.1 Données préopératoire

En préopératoire étaient recueillies les informations générales des patients : âge, sexe, IMC (Indice de Masse Corporel), le score ASA, la présence d'un diabète, d'une cirrhose, d'une chimiothérapie antérieure et le type opératoire (Carcinome Hépatocellulaire, Cholangiocarcinomes, Métastases de cancer colorectal et autres indications).

Les patients ont bénéficié, de plus, d'un bilan biologique préopératoire afin de connaître les valeurs de base des marqueurs suivants : ASAT, ALAT, FV, TP, bilirubine totale, albuminémie, créatininémie et urée.

5.2 Données peropératoire

En peropératoire étaient recueillies : les valeurs de remplissage vasculaire par cristalloïdes et colloïdes, la quantité de transfusion de culots globulaire, de saignement peropératoire, de Noradrénaline utilisée, de Sufentanyl, la durée d'hypotension artérielle définie par une PAM (Pression Artérielle Moyenne) inférieure à 65mmHg, la durée de l'anesthésie générale et des clampages vasculaires, et enfin, le niveau de SPI (Surgical Pleth Index) moyen durant toute la durée de l'intervention.

En fin d'intervention, le nombre de segments réséqués définitif était recueilli ainsi que le taux de lactate en post-opératoire immédiat.

5.3 Données post-opératoire

En post-opératoire, nous avons récupéré l'évolution des données préopératoires dans les 5 jours suivant le geste : ASAT et ALAT, la bilirubine totale, l'albumine, le facteur V, le taux de TP, la créatinine, l'urée et le pic de troponine. De plus, il était recherché si les patients avaient subi une complication selon la classification de Clavien et Dindo (Annexe 1. Score de morbidité selon Clavien et Dindo.) ainsi que le nombre de jour d'hospitalisation.

5.4 Méthodes de calculs

Pour étudier les variations des paramètres biologiques entre le pré et le post-opératoire, nous avons réalisé les calculs suivant :

$$\text{Var_FV} = (\text{FVmin} - \text{FVpre}) / \text{FVpre}$$

FVmin était le taux de FV le plus bas en post-opératoire, FVpre était le taux de FV préopératoire.

$$\text{VarTP} = (\text{TPmin} - \text{TPpre}) / \text{TPpre}$$

TPmin était le taux de TP le plus bas en post-opératoire, TPpre était le taux de TP préopératoire.

$$\text{VarBili} = (\text{Bilimax} - \text{Bilipre}) / \text{Bilipre}$$

Bilimax était le taux de bilirubine totale le plus haut en post-opératoire, Bilipre était le taux de bilirubine totale préopératoire.

$$\text{VarAlb} = (\text{Albmin} - \text{Albpre}) / \text{Albpre}$$

Albmin était le taux d'albumine le plus bas en post-opératoire, Albpre était le taux d'albumine préopératoire.

Nous avons calculé le SPI moyen durant la procédure par le calcul suivant :

$$\text{SPI}_{\text{moy}} = (\text{SPI}_{\text{max}} + \text{SPI}_{\text{min}}) / 2$$

SPI_{moy} : SPI moyen durant le geste, SPI_{max} : SPI maximal durant le geste,
 SPI_{min} : SPI minimal durant le geste.

6 Objectifs de l'étude

6.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la rachianalgésie à la morphine dans les hépatectomies par la diminution du pic de transaminases durant les cinq jours post-opératoire.

6.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluer l'évolution de la cytolyse et de la synthèse hépatique post-opératoire.
- Observer la variation des marqueurs de la fonction rénale et cardiaque.
- Evaluation de la morbi-mortalité et de la durée de séjour hospitalier.

7 Critères de jugements

7.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la valeur du pic d'ASAT et d'ALAT dans les 5 premiers jours post-opératoire.

7.2 Critères de jugements secondaires

Les critères de jugements secondaires sont :

- L'évolution du taux d'ASAT et ALAT entre J1, J3 et J5.
- La variation du facteur V.
- La variation du taux de TP.
- La variation de la bilirubine totale.
- La variation de l'albumine.
- Le pic de créatinine.
- Le pic d'urée.
- Le pic de troponine.
- Le pic de lactate en post-opératoire immédiat.
- La morbidité post-opératoire selon la classification de Clavien et Dindo.
- Le nombre de jours d'hospitalisation.

8 Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

8.1 Généralités

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

8.2 Comparabilité pré et peropératoire

La comparabilité des deux groupes (PCA morphine seule vs rachianalgésie morphine et PCA morphine) a été évaluée à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens et à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens.

8.3 Critère de jugement principal

Les valeurs de pics d'ASAT et d'ALAT dans les 5 premiers jours post opératoire ont été comparés entre les deux groupes par une analyse de variance. Un diagnostic de validité du modèle de variance a été réalisé (normalité des résidus, valeurs influentes). Les variables ont été transformées en logarithme afin de vérifier la normalité des résidus.

8.4 Critères de jugements secondaires

Les comparaisons, selon les deux groupes, des critères secondaires ont été effectuées à l'aide d'un test du Chi-deux pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens et à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens.

L'évolution de l'ASAT et de l'ALAT à J1, J3 et J5 a été analysée à l'aide d'un modèle linéaire mixte (avec covariance pattern) incluant comme effet fixe, le groupe, le temps et l'interaction entre le temps et le groupe.

Ce modèle est une extension de l'analyse de la variance à mesure répétées qui permet de prendre en compte la corrélation entre les mesures répétées d'un patient et l'existence de données manquantes. Le choix de la structure de covariance repose sur le critère d'AIC et un diagnostic de validité du modèle de régression a été réalisé (normalité des résidus, valeurs influentes). Les variables ont été transformées en logarithme afin de vérifier la normalité des résidus.

Les comparaisons des variations (post et pré opératoire) des données biologiques (TP, FV, bilirubine totale et l'albumine) entre les deux groupes ont été réalisées en ajustant systématiquement sur la valeur pré opératoire en utilisant une analyse de la variance pour les paramètres continus gaussiens et une analyse de la variance non-paramétrique pour les paramètres continus non-gaussiens.

Résultats

Entre juin 2015 et septembre 2019, 124 patients ont été randomisés dans les deux groupes.

Parmi ces patients, 120 ont été inclus et 4 ont été exclus car jugés non opérables en peropératoire.

Ces patients ont été répartis : 60 dans le groupe PCA seul et 60 dans le groupe PCA et rachianalgésie à la morphine.

1 Les données préopératoires

Les caractéristiques de bases sont résumées dans le tableau 1.

L'âge moyen était de 63,9 ans, le ratio homme/femme de 3,1, le IMC moyen de 26,8 kg/m², le taux de diabète de 27,5%, le taux de cirrhose de 12,5%, le taux de chimiothérapie préopératoire de 55,8%.

Il s'agissait d'une chirurgie carcinologique dans 94,2% des cas dont 9,1% pour des Carcinome Hépatocellulaire (CHC), 10,1% pour des cholangiocarcinomes, 52,5% pour des métastases de cancer colorectal (CCR), 0,75% pour d'autres tumeurs malignes.

	Groupe 1 (PCA)	Groupe 2 (PCA + rachi)	p value
Sexe masculin (%)	75	76,7	0,83
Age (en années)	63 ± 11,6	64,8 ± 9,5	0,37
IMC (kg/m2)	26,7 ± 4,5	26,9 ± 4,7	0,82
ASA (médiane)	2	2	0,87
Diabète (%)	31,7	23,3	0,31
Cirrhose (%)	8,3	16,7	0,17
Chimiothérapie (%)	58,3	53,3	0,58
Indication opératoire :			0,3
- CHC	9 (15%)	14 (23,3%)	-
- Cholangiocarcinomes	10 (16,7%)	8 (13,3%)	-
- Métastase de CCR	30 (50%)	33 (55%)	-
- Autre indication	11 (18,3%)	5 (8,3%)	-
ASAT préop (UI/L)	29,0 [21,0 ; 40,0]	29,5 [23,0 ; 39,0]	0,78
ALAT préop (UI/L)	28,0 [19,0 ; 41,0]	27,0 [21,0 ; 37,0]	0,73
TP préop (%)	100 [93 ; 100]	97 [88 ; 100]	0,12
FV préop (%)	118,5 ± 23,9	115,2 ± 32,1	0,57
Bilirubine totale préop (mg/L)	5,4 [4,0 ; 7,5]	5,0 [3,0 ; 7,0]	0,39
Albumine préop (g/L)	42,5 ± 4,1	41,7 ± 4,1	0,36
Créatinine préop (mg/L)	8,8 ± 2,6	8,5 ± 1,6	0,46
Urée préop (g/L)	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,9

Tableau 1. Caractéristiques de bases.

L'âge, le IMC, le FV, l'albumine, la créatinine et l'urée sont exprimés en moyenne ± écart-type.

L'ASAT, l'ALAT, le TP et la bilirubine totale sont exprimés en médiane [quartiles 25 ; 75].

2 Les données peropératoires

2.1 Données chirurgicales

Le geste réalisé était une hépatectomie majeure (≥ 3 segments) dans 56% des cas.

La moyenne du saignement estimé en peropératoire était de 615 mL pour une médiane à 500 mL [300 ; 800].

La durée de clampage du pédicule hépatique durant l'hépatectomie était en moyenne de 47,9 minutes pour une médiane à 45 min [24,5 ; 70,5].

2.2 Données anesthésiques

En peropératoire, le recourt à la transfusion de concentrés érythrocytaire était de 9%.

La durée moyenne de l'hypotension artérielle (PAM $<$ 65mmHg) était de 16,8 minutes pour une médiane à 10 min [0 ; 26,5].

Le taux moyen de lactates post-opératoire immédiat était de 2,8 mmol/L pour une médiane à 2,4 mmol/L [1,6 ; 3,7].

2.3 Comparabilité entre les groupes

L'ensemble des valeurs recueillies en peropératoire sont résumées dans le tableau

2.

	Groupe 1 (PCA)	Groupe 2 (PCA + rachi)	p value
Hépatectomies majeur (%)	51,6	60	0,40
Remplissage vasculaire (mL)	2952 ± 928	2905 ± 889,8	0,78
Transfusion (%)	8,3	10	0,75
Saignement (mL)	500 [250 ; 700]	500 [350 ; 800]	0,24
Utilisation de Noradrénaline (%)	41,7	26,7	0,083
Noradrénaline (mg)	1,0 [0,5 ; 2,5]	0,7 [0,3 ; 871,0]	0,83
Sufentanyl (µg)	61,9 ± 21,2	55,9 ± 19,4	0,11
Hypotension artérielle (min)	11 [1 ; 23]	9,5 [0 ; 29,5]	0,99
Durée d'AG (min)	436,0 ± 135,8	423,9 ± 114,0	0,60
Durée de clampage (min)	53 [17 ; 79,5]	40,5 [25,5 ; 65]	0,32
Lactates (mmol/L)	3,0 [1,8 ; 4,5]	2,0 [1,3 ; 3,2]	0,012*

Tableau 2. Caractéristiques en peropératoire.

Le remplissage vasculaire, la dose du Sufentanyl, la durée de l'anesthésie générale sont exprimés en moyenne ± écart-type.

Le saignement, la dose de Noradrénaline, la durée d'hypotension artérielle, la durée de clampage et le taux de lactate sont exprimés en médiane [quartile 25 ; quartile 75].

Les deux groupes sont comparables sur les données peropératoires suivantes :

Le taux d'hépatectomie, le volume de remplissage vasculaire, le recours à la transfusion, le volume de saignement, la quantité de Sufentanyl, la durée d'hypotension artérielle, la durée d'anesthésie générale et les durées de clampage, sur l'utilisation de la Noradrénaline, de plus chez les patients ayant eu recours à la Noradrénaline, les doses n'étaient pas différentes.

Il existe cependant une différence significative sur le taux de lactate en post-opératoire immédiat qui est plus faible dans le groupe 2 comparé au groupe 1 ($p = 0,012^*$).

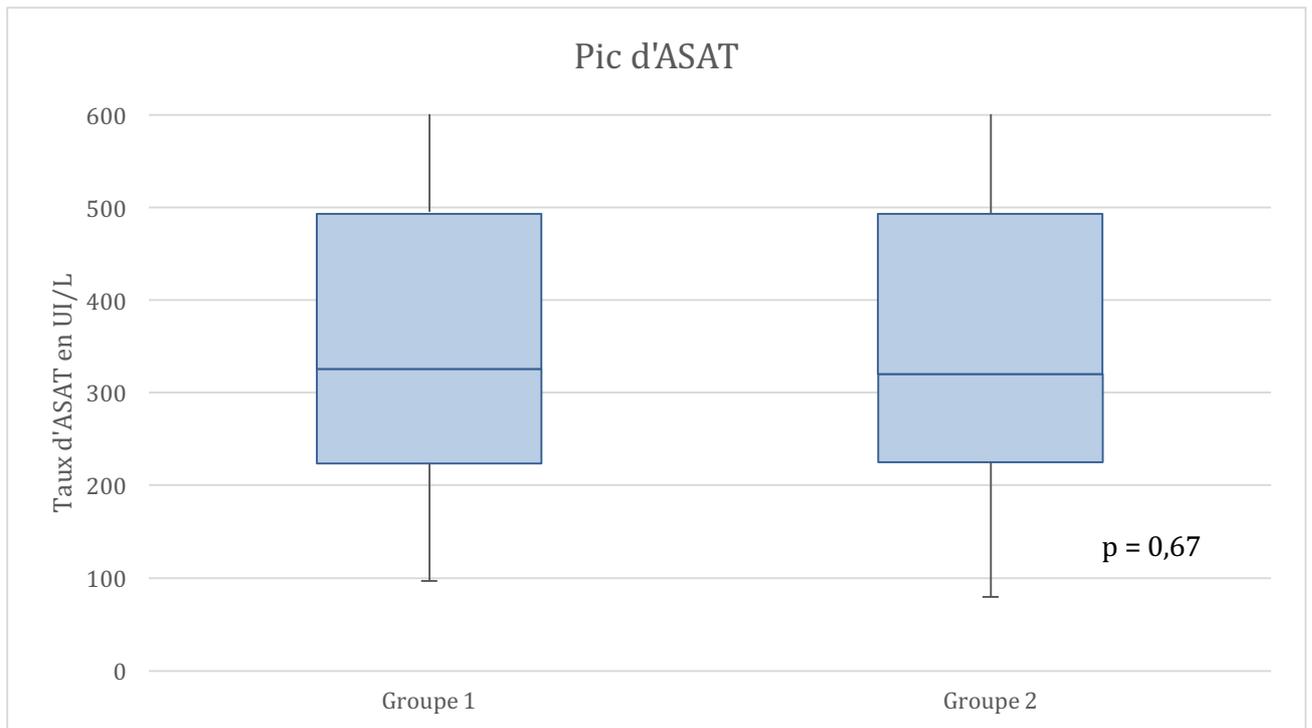
3 Les données post-opératoire

L'ensemble des résultats sont résumés dans les annexes 2 à 6.

3.1 Critère de jugement principal

Le pic des enzymes hépatiques ASAT et ALAT dans les 5 premiers jours post-opératoire.

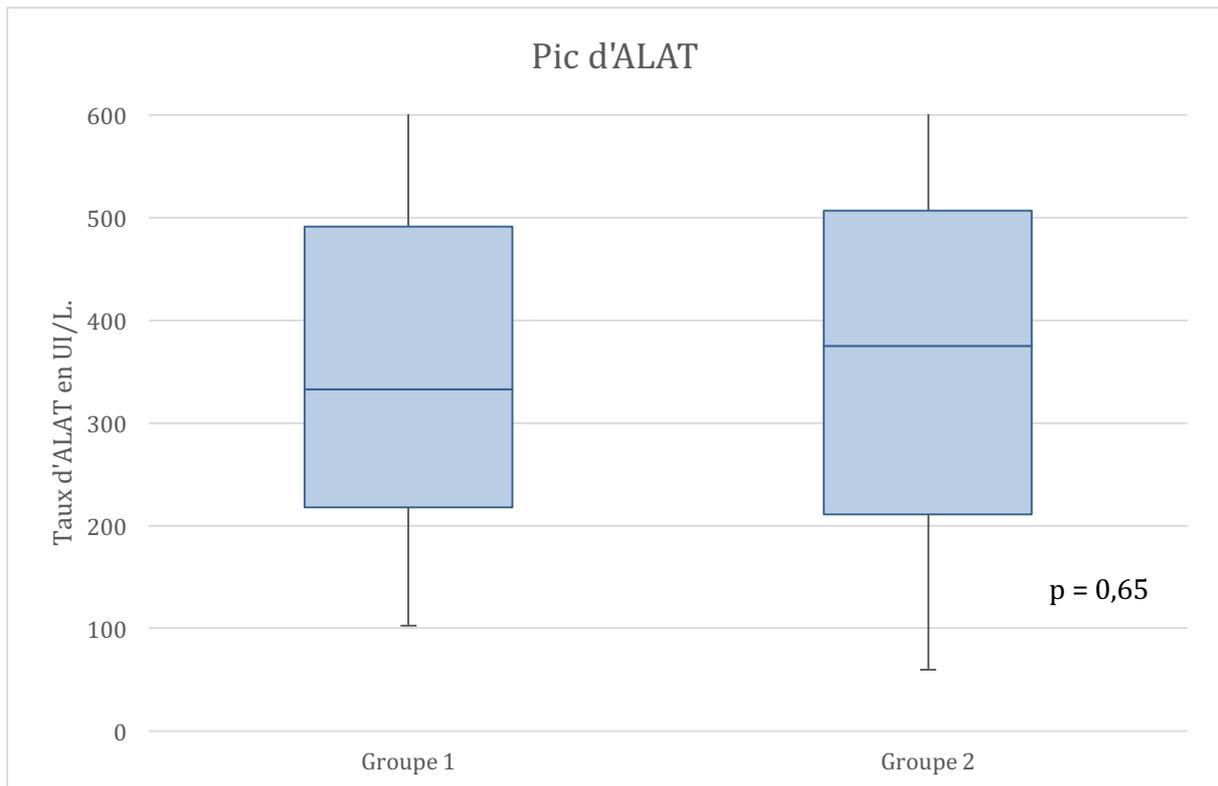
Les graphiques 1 et 2 représentent le pic d'ASAT et ALAT dans les 2 groupes sous forme de boîte à moustache.



Graphique 1. Pic d'ASAT dans les 5 premiers jours pour les groupes 1 et 2. $p = 0,67$.

Le pic d'ASAT n'est pas significativement différent dans les groupes 1 et 2 ($p = 0,67$)

A noter que les valeurs maximales ne sont pas affichées sur le graphique, elles sont de 4923 UI/L pour le groupe 1 et de 1259 UI/L pour le groupe 2.



Graphique 2. Pic d'ASAT dans les 5 premiers jours pour les groupes 1 et 2. $p = 0,65$.

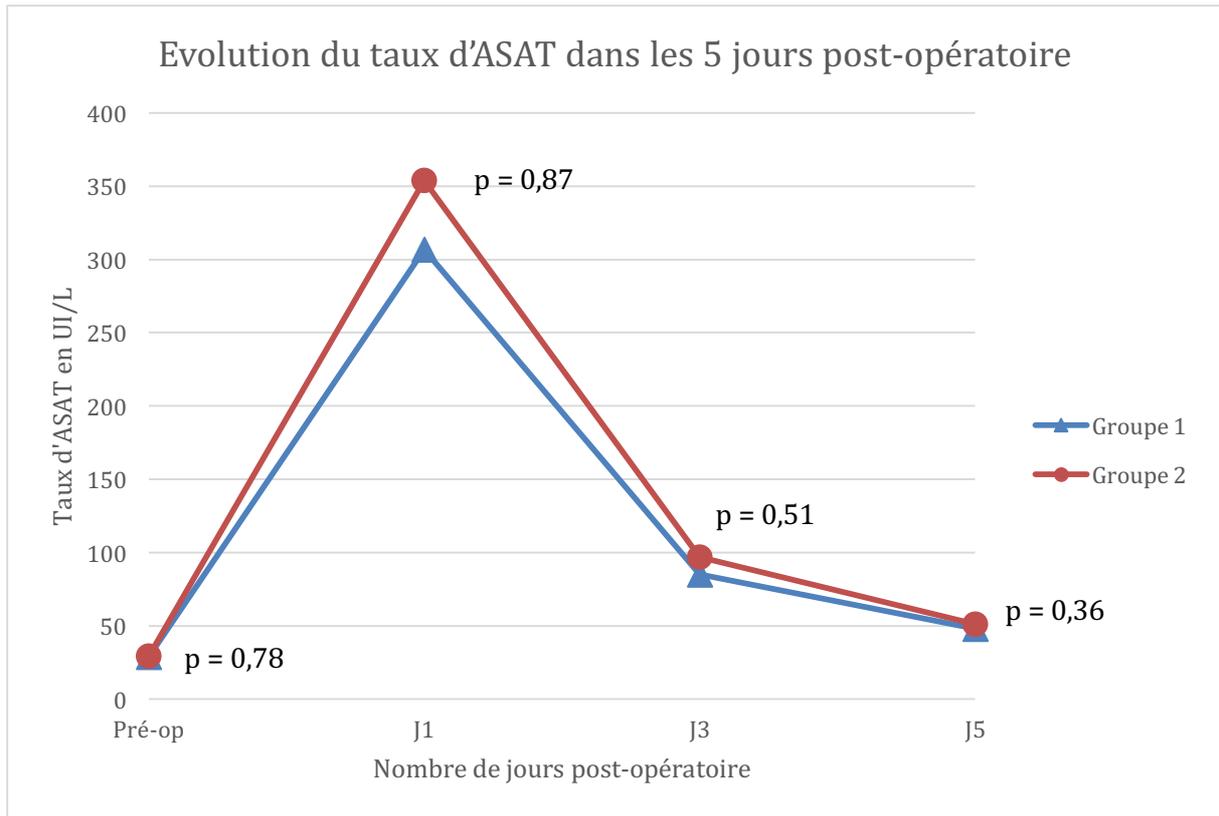
Le pic d'ALAT n'est pas significativement différent dans les groupes 1 et 2 ($p = 0,65$)

A noter que les valeurs maximales ne sont pas affichées sur le graphique, elles sont de 1498 UI/L pour le groupe 1 et de 1130 UI/L pour le groupe 2.

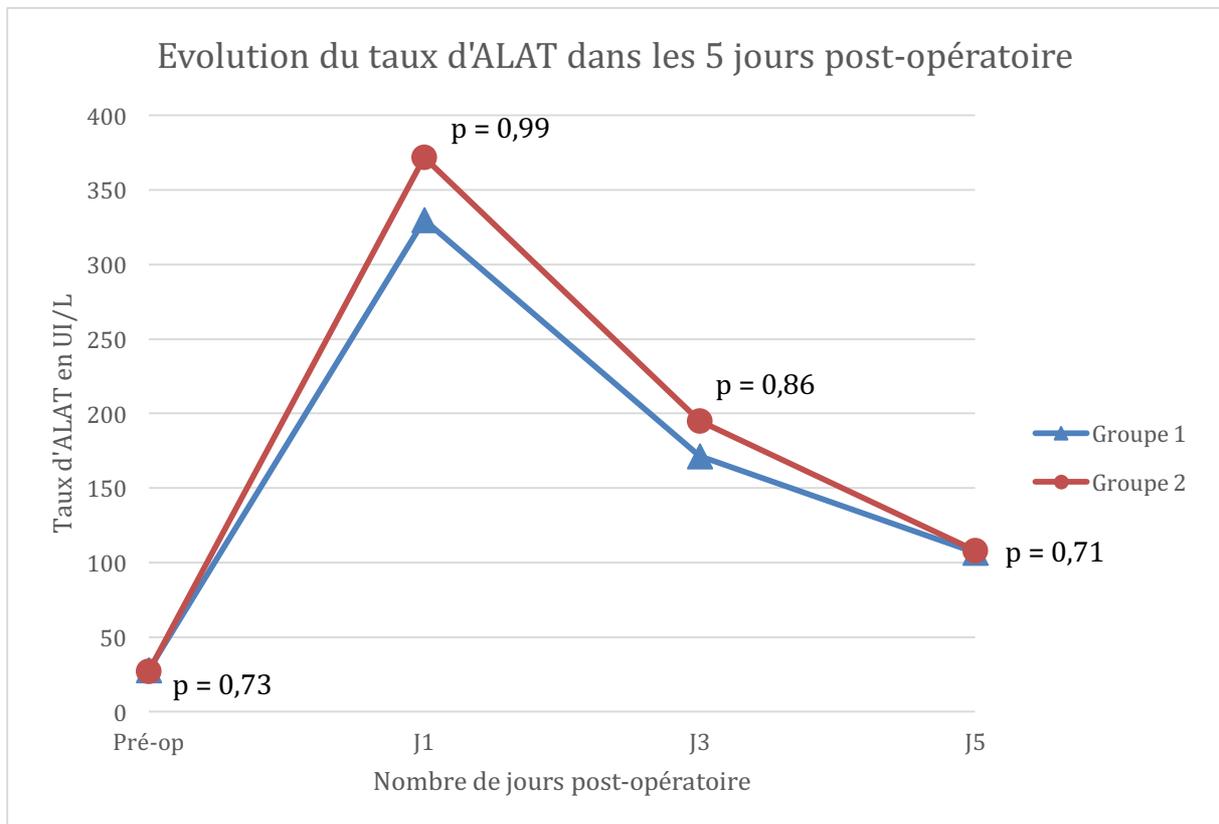
3.2 Critères de jugements secondaires

3.2.1 Variation du taux d'enzyme hépatique durant les 5 premiers jours.

Les graphiques 3 et 4 représentent l'évolution du taux d'ASAT et d'ALAT dans les 5 jours post-opératoire.



Graphique 3. Evolution du taux d'ASAT dans les 5 jours post-opératoire. $p = 0,73$.



Graphique 4. Evolution du taux d'ALAT dans les 5 jours post-opératoire. $p = 0,81$.

Il n'existe pas de différence entre les groupes 1 et 2 sur l'évolution de la croissance puis décroissance du taux d'enzyme hépatique pour l'ASAT ($p = 0,73$), ni pour les ALAT ($p = 0,81$).

De plus, il n'existe pas non plus de différences entre les groupes sur l'ensembles des jours étudiés en sous-groupe.

3.2.2 Variations du facteur V et du TP

Nous avons regardé la variation des facteurs synthétisés par le foie, il n'y a pas de différence significative de la variation du FV entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,32$)

De plus, il n'existe pas non plus de différence significative de la variation du TP entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,58$).

3.2.3 Variations de la bilirubine totale et de l'albumine

L'étude de la variabilité des métabolites hépatiques ne trouve pas de différence significative de la variation de la bilirubine totale entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,60$), il n'est pas retrouvé de différence significative de la variation de l'albumine entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,58$).

3.2.4 Créatinine, urée et troponine

Nous avons étudié le pic des marqueurs de la fonction rénale en post-opératoire, il n'existe pas de différence entre les groupes 1 et 2 pour la créatinine ($p = 0,57$) et l'urée ($p = 0,93$).

Il en est de même pour le marqueur de la souffrance myocardique. Il n'existe pas de différence entre les groupes sur le pic de troponine ($p = 1,0$).

Il y a 46 données manquantes (38%) pour les valeurs de troponine.

3.2.5 SPI moyen peropératoire

L'étude de l'analgésie peropératoire par le SPI ne permet pas de trouver de différence significative entre les 2 groupes ($p = 0,67$).

A noter 79 données manquantes sur 120 patients pour cette variable.

3.2.6 Score de morbidité post-opératoire

La morbidité sévère est définie par un score de Clavien et Dindo \geq IIIa, elle est de 18,3 % dans notre étude.

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 sur la proportion de patients ayant eu une morbidité sévère en post-opératoire ($p = 0,35$).

La comparabilité entre tous les stades du score n'a pas pu être réalisée devant le trop faible nombre de patients par groupe.

3.2.7 Durée de séjour hospitalier

La durée médiane de séjour dans notre population est de 8 jours [7 ; 11].

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes pour la durée du séjour hospitalier ($p = 0,41$).

Discussion

Il n'a pas été retrouvé dans notre étude, d'intérêt de la rachianalgésie à la morphine dans le préconditionnement à l'ischémie-reperfusion pour notre objectif primaire.

Cette étude est la première à étudier son intérêt chez l'homme, seuls des travaux sur des modèles animaux ont été testés préalablement.

1 Principaux résultats

1.1 Les transaminases

Le pic de transaminases dans les cinq premiers jours n'est pas significativement diminué dans le groupe rachi-morphine comparé au groupe PCA seule.

De plus, il n'existe pas non plus de différence significative sur la variabilité du taux de transaminase à J1, J3 et J5 entre les groupes.

L'étude du taux de transaminases et leurs évolutions est un marqueur communément utilisé dans les études traitant du préconditionnement en chirurgie hépatique [5,15,23,26].

Cependant cet indicateur n'est pas spécifique de la souffrance hépatocytaire, il est modifié dans le nombreux cas comme dans la transfusion érythrocytaire, le type de clampage vasculaire, la durée opératoire, l'ablation in-situ concomitante mais ne serait pas impacté par l'ischémie-reperfusion [27].

Dans notre étude, il n'y a pas eu d'analyse multivariée sur le taux de transfusion et la durée opératoire, cependant il n'existait pas de différence significative pour ces deux variables entre les groupes. Le clampage continu n'a pas été utilisé durant ce travail,

selon les besoins, le chirurgien procédait soit à un clamage intermittent soit il n'utilisait pas de clamage. La présence d'un geste de radiofréquence associé n'a pas été retranscrite dans le dossier anesthésique.

1.2 Variations des taux de TP, FV, albuminémie et bilirubinémie

En chirurgie hépatique, la complication la plus sévère est l'apparition d'une IHPO. Cette complication est entravée d'une morbi-mortalité élevée [13].

L'IHPO n'a pas de diagnostic consensuelle, il existe à ce jour trois grandes définitions [13,28]:

- « 50-50 » : TP < 50% et/ou une bilirubinémie totale > 50 mmol/L à J5.
- Les valeurs d'INR et de bilirubine totale supérieurs à la norme du laboratoire à J5.
- Le pic de bilirubine totale > 7 mg/L.

Du fait d'un taux faible de patients répondant à ces caractéristiques, il a été décidé de réaliser un calcul de variabilité entre les dosages pré et post-opératoire de ces marqueurs qui avaient déjà montré son intérêt dans l'étude de Nguyen dans le préconditionnement hépatique au Sévoflurane [15].

La variabilité entre les données pré et post-opératoire du taux de FV et TP (reflet de la synthèse des hépatocytes) n'est pas significativement différentes ainsi que les valeurs d'albuminémie et de bilirubinémie.

L'absence de mise en évidence de résultats probant en terme d'ischémie-reperfusion sur la fonction hépatocytaire est probablement en partie due à l'absence de

consensus concernant les marqueurs hépatiques à analyser dans le cadre de l'ischémie-reperfusion en pratique clinique comme vu précédemment (transaminase, bilirubine, TP, INR).

1.3 Créatinine, urée

L'insuffisance rénale en post-opératoire de chirurgie majeur est une complication fréquente (13% en moyenne) et pourvoyeur une morbi-mortalité élevée [29].

Il existe peu de travaux sur l'effet préconditionnant de la morphine sur la fonction rénale mais les résultats de ces études sont prometteurs [30,31].

Dans notre étude, nous n'avons pas établi de différences significatives concernant les marqueurs de la fonction rénale.

Nos résultats sont en contradiction avec les études publiées sur le sujet.

Cependant, ces travaux traitent de modèles animaux uniquement. De plus, ces modèles expérimentaux sont basés sur des rats dépendants à la morphine. Dans notre population, toute dépendance à un opiacé était un critère d'exclusion.

Il existe possiblement un effet temps-dépendant de la morphine dans le préconditionnement rénal. Cette théorie est appuyée par les résultats de l'étude de Lee et al ne retrouvant pas d'effet bénéfique de la morphine lors de l'utilisation d'une dose unique [32].

De surcroît, la morphine par voie intrathécale n'a jamais été étudiée pour le préconditionnement rénal.

1.4 Troponine

La troponine est une protéine ubiquitaire qui sensibilise les cellules musculaires au calcium. Il en existe plusieurs types dont la troponine-T qui, lorsqu'elle est dosée dans le sang, est la plus spécifique de la souffrance myocardique.

L'étude VISION, cohorte internationale prospective, retrouve un taux de complication cardiaque en chirurgie digestive de 20,1% et une mortalité ajustée de 1,58% dans cette même population [33].

Quelques études se sont penchées sur l'effet préconditionnant de la morphine intrathécale sur le myocarde [34,35]. Celles-ci montrent un effet bénéfique de la morphine sur la taille de l'infarctus comparé au placebo. Cet effet est antagonisé par l'ajout de la naloxone par voie périphérique.

Dans notre travail, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes.

Cependant on peut noter, dans notre étude, l'utilisation du sufentanyl par voie IV dans les deux groupes. Le sufentanyl a prouvé son efficacité dans l'étude de Wu et al a visée post-conditionnant myocardique [36]. L'effet préconditionnant de la morphine intrathécale a pu être masqué par l'effet systémique du sufentanyl sur la fonction cardiaque.

De plus il existe un grand nombre de données manquantes pour les valeurs de troponines. Enfin il est possible qu'un nombre significatif de troponines augmentées chez des patients totalement asymptomatiques n'ont pas été diagnostiqués.

1.5 Lactate

Le lactate est un métabolite énergétique qui est un reflet de la souffrance cellulaire. Lors d'une agression, le métabolisme anaérobie de la cellule se met en route afin de produire de l'ATP.

De plus, le lactate est métabolisé par le foie, en cas de dégradation de celui-ci, il peut exister une hyperlactatémie.

Dans notre étude, il existe une différence significative entre les deux groupes sur le taux de lactate (**p = 0,012**).

Les médianes sont respectivement de 3 et 2 mmol/L pour les groupes 1 et 2.

Cette différence est probablement le reflet d'un effet de la rachianalgésie à la morphine dans le préconditionnement hépatique. En effet, il existe possiblement une diminution de la souffrance cellulaire dans le groupe expérimental.

De plus, le travail de E.Vibert et al met en lumière la corrélation entre le taux de lactate artériels supérieur à 3 mmol/L en post-opératoire immédiat d'hépatectomie et la probabilité de complication post-opératoire [9]. Il est donc probable que le groupe témoin présente une morbidité post-opératoire augmentée.

Cependant en pratique clinique, c'est la vitesse de décroissance du taux de lactate qui semble plus importante que le pic post-opératoire. Dans notre travail, l'ensemble des patients ont bénéficié d'une prise en charge personnalisée en post-opératoire afin de permettre cette décroissance. Cette prise en charge précoce explique possiblement l'absence de différence sur la morbidité post-opératoire.

1.6 Morbi-mortalité post-opératoire et durée de séjour

Il n'existe pas de différence sur le taux de morbi-mortalité sévère entre les groupes.

Ce taux est de 18,3% dans cette étude, ces chiffres sont en corrélation avec les données d'une étude prospective sur 650 patients [28].

Six patients sont décédés dans les suites de leur chirurgie soit 5,8%, ces résultats sont aussi concordant avec les données de la littérature.

Cependant, nous pouvons voir que ce taux de mortalité est plus élevé que la moyenne nationale, en effet notre étude a été réalisée dans le centre de référence de chirurgie hépatique du Nord de la France, les patients sont possiblement atteints de pathologies plus graves, il existe donc très probablement un effet centre.

Il n'existe pas de différence sur la durée de séjour hospitalier. La médiane est à 8 jours. Ces données sont en accord avec la littérature.

2 Les forces de l'étude

Notre travail est une étude rétrospective mais elle est ancillaire du protocole CATHEPAT, une étude prospective, randomisée, contrôlée, raison pour laquelle, notre population est parfaitement identique sur l'ensemble des variables préopératoire.

Le protocole anesthésique est aussi parfaitement standardisé, pour diminuer au maximum les biais. Le sévoflurane a été volontairement exclu du protocole en accord

avec les résultats des études analysant son efficacité sur le préconditionnement hépatique [15].

A notre connaissance le préconditionnement grâce à l'injection intrathécale de morphine dans les hépatectomies n'a jamais été étudié chez l'homme ce qui fait l'originalité de cette étude.

3 Les limites de l'étude

3.1 Manque de puissance

Cette étude est une étude ancillaire ce qui implique que le protocole et le nombre de sujet nécessaire n'ont pas été déterminés pour nos variables d'intérêts. De plus, certaines données n'ont pas été récupérées dans le dossier anesthésique telle que la durée de transsection. Il existe donc probablement un manque de puissance ce qui pourrait expliquer que nos résultats soient non significatifs.

Nous avons donc réalisé un calcul de la taille de l'effet qui permet de mesurer la force de l'effet d'une variable sur une autre. Cette donnée permet de conclure si la relation observée existe bel et bien dans la réalité.

Dans la littérature, la magnitude de l'effet en rapport avec l'hypothèse nulle est décrite comme :

- Effet faible : 0,2
- Effet moyen : 0,5
- Effet fort : 0,8

Nous avons réalisé ce calcul pour trouver une différence avec un test bilatéral de 5% et une puissance de 80%, la taille de l'effet est de 0,52. Il existe donc une corrélation moyenne entre le pic de transaminase et le préconditionnement par la rachianalgésie à la morphine. Nous ne pouvons donc pas conclure sur la puissance suffisante ou non de notre étude.

3.2 Biais de confusion

3.2.1 Sufentanyl

Dans notre travail, nous retrouvons une utilisation de sufentanyl par voie IV dans les deux groupes.

D'après l'étude de Lian et al [23], le sufentanyl par voie systémique possède un effet préconditionnant sur les hépatocytes.

En effet, il possède un effet anti-inflammatoire propre par diminution de l'expression des protéines pro-inflammatoire telle que le TNF- α , l'IL-1 β , IL-6 et par diminution de la phosphorylation des protéines kinases p38, EKR, JNK inhibant ainsi l'activation des phénomènes apoptotiques.

Nous ne retrouvons pas de différence significative sur la dose de sufentanyl utilisée dans les deux groupes.

Il est possible que l'effet préconditionnant du sufentanyl sur les hépatocytes atténue les effets similaires de la morphine intrathécale.

Afin de se soustraire de ce biais de confusion probable, il serait licite de reproduire cette étude en utilisant comme protocole standardisé une prise en charge anesthésique de type Opioïde Free Anesthesia (OFA) [37].

3.2.2 Propofol

Les effets antioxydants du propofol ont été démontrés depuis de nombreuses années de par sa conformation proche du Butylated Hydroxytoluene (BHT) et de la vitamine E endogène qui sont deux antioxydants reconnus [38].

Sa conformation lui permettrait de diminuer la synthèse des radicaux libres pourvoyeurs de lésions sur les hépatocytes même si sa concentration plasmatique est relativement faible par rapport à la vitamine E qui reste l'antioxydant majoritaire.

Son action sur le métabolisme hépatique a déjà être testé par Zhang et al et montre que la perfusion de propofol permet la diminution des transaminases, améliore la viabilité hépatocytaire et diminue l'apoptose cellulaire [39].

Dans notre protocole l'ensemble des patients ont bénéficié d'une perfusion continue de propofol a visée hypnotique durant l'anesthésie.

Il existe peut-être une diminution de l'effet bénéfique de la rachianalgésie dans le préconditionnement par diminution du stress oxydant.

Cependant, le sévoflurane ayant déjà montré son efficacité dans le préconditionnement et le propofol montrant un effet bénéfique sur le stress oxydatif, il paraît difficile de trouver une molécule hypnotique permettant de maintenir une hypnose correcte sans effet bénéfique hépatique.

3.2.3 Méthode de clampage

La technique de clampage est un facteur principal de la variabilité du pic de transaminases post-opératoire comme le montre Boleslawski et al [27].

Il est décrit dans cette même étude quatre type de techniques :

- Le clampage continu
- Le clampage intermittent
- L'absence de clampage
- L'exclusion vasculaire totale du foie

De nombreux travaux ont essayé de montrer la supériorité du clampage intermittent par rapport au clampage continu [5,40] mais aucun n'a pu démontrer cette hypothèse.

Cependant on peut noter qu'il existerait une tendance à la diminution des transaminases dans l'étude de Petrowsky pour le groupe clampage intermittent. De plus, en analyse en sous-groupe, la Cochrane démontre bien une supériorité du clampage intermittent chez les patients cirrhotiques.

Au CHU de Lille le clampage continu a été remplacé par le clampage intermittent (15 minutes de clampage puis 5 minutes de revascularisation avant un nouveau clampage).

Il est donc possible que cette technique ait diminué le stress oxydatif chez les patients ce qui atténuerait les effets du préconditionnement.

De plus, dans notre travail, 16 patients (10 dans le groupe 1 et 6 dans le groupe 2) n'ont pas nécessité de clampage vasculaire peropératoire. De ce fait, il n'existe pas de phénomène d'ischémie-reperfusion chez ces patients. Ce collectif de sujets n'a cependant pas été exclus de l'analyse ce qui peut induire un biais.

3.3 Monitoring analgésique

Le mécanisme d'action de la morphine dans le préconditionnement durant les hépatectomies n'est pas encore clairement identifié.

D'après la littérature [22,41], il existerait deux voies de signalisation possibles :

- Voie périphérique via le passage de la morphine à travers la barrière hémato-encéphalique afin d'activer les récepteurs opioïdes systémiques.
- Voie centrale par action directe sur les récepteurs morphiniques médullaires et cérébraux.

Ces deux voies aboutissent à l'activation des récepteurs opioïdes centraux et périphériques. C'est cette activation qui aboutit à un effet anti-inflammatoire et anti-apoptotique sur les hépatocytes.

Ces mêmes effets sont retrouvés dans les travaux ciblant l'effet du système parasympathique via l'activation du nerf vague [42,43].

Cui dans son étude [44] fait le parallèle entre les effets préconditionnant du rémifentanyl et l'activation du nerf vague. Ce travail montre que c'est la stimulation du système parasympathique via le nerf vague qui conduit au préconditionnement hépatique.

Il est possible de monitorer l'activité parasympathique via l'analyse de l'analgésie peropératoire. En effet, le SPI ou l'Analgesia Nociception Index (ANI) se basent sur la variabilité de la fréquence cardiaque modulée par l'activation du système nerveux sympathique et parasympathique [45,46].

Dans notre étude, le monitoring de l'analgésie a été réalisé par le SPI. Il n'est pas trouvé de différence significative de la valeur du SPI moyen entre les groupes.

Cependant, il existe un grand nombre de données manquantes dans les deux groupes.

Dans une prochaine étude, il serait intéressant de monitorer au mieux l'activation parasympathique et donc de l'activité du nerf vague, via l'ANI par exemple, afin de conclure si l'optimisation de l'analgésie peropératoire à un effet préconditionnant sur le foie.

3.4 Morbi-mortalité à long terme

Il existe de nombreuses recherches étudiant l'effet des opioïdes sur le métabolisme tumoral [47].

Ces travaux ont démontré un effet immunomodulateur, anti-angiogénique et modulateur des cellules cancéreuses.

Smith et al [48], dans son travail sur la survie chez les patients ayant reçu une dose de morphine intrathécale pris en charge pour un CHC, ne retrouve pas de différence significative entre les groupes. Cependant il observe une tendance à l'amélioration de la survie à long terme en analyse univariée. A noter que dans ce travail, il n'était question que de la prise en charge des CHC.

Dans notre étude, l'effet de la morphine intrathécale sur la survie à long terme n'a pas été évaluée. Il serait intéressant d'observer si les effets bénéfiques in vitro des opioïdes sur les cellules cancéreuses ont un impact en situation clinique.

Conclusion

Il n'a pas été retrouvé dans notre étude, d'intérêt de la rachianalgésie à la morphine dans le préconditionnement de l'ischémie-reperfusion au cours des hépatectomies.

Il semble nécessaire d'effectuer de nouveaux travaux se basant sur le taux de lactate post-opératoire et en monitorant l'analgésie via l'analyse de l'activité parasympathique.

Références

- [1] SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides: Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim n.d. /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-tumeurs-solides-etude-a-partir (accessed February 1, 2021).
- [2] RECOMMANDATIONS DE LA SOCIETE FRANCAISE DE CHIRURGIE DIGESTIVE (SFCD) ET DE L'ASSOCIATION DE CHIRURGIE HEPATOBILIAIRE ET DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE (ACHBT), Fév 2009 n.d.
- [3] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection11No competing interests declared. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(00\)00261-1](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(00)00261-1).
- [4] Tzeng C-WD, Cooper AB, Vauthey J-N, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB* 2014;16:459–68. <https://doi.org/10.1111/hpb.12155>.
- [5] Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien P-A. A Prospective, Randomized, Controlled Trial Comparing Intermittent Portal Triad Clamping Versus Ischemic Preconditioning With Continuous Clamping for Major Liver Resection: *Ann Surg* 2006;244:921–30.
- [6] Cauchy F, Fuks D, Nomi T, Dokmak S, Scatton O, Schwarz L, et al. Benefits of Laparoscopy in Elderly Patients Requiring Major Liver Resection. *J Am Coll Surg* 2016;222:174-184.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.006>.
- [7] Hallet J, Jayaraman S, Martel G, Ouellet J-FB, Lin Y, McCluskey S, et al. Patient blood management for liver resection: consensus statements using Delphi methodology. *HPB* 2019;21:393–404. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.09.022>.
- [8] Yoshino O, Perini MV, Christophi C, Weinberg L. Perioperative fluid management in major hepatic resection: an integrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2017;16:458–69. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60055-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60055-9).
- [9] Vibert E, Boleslawski E, Cosse C, Adam R, Castaing D, Cherqui D, et al. Arterial Lactate Concentration at the End of an Elective Hepatectomy Is an Early Predictor of the Postoperative Course and a Potential Surrogate of Intraoperative Events. *Ann Surg* 2015;262:787–92; discussion 792-793. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001468>.
- [10] Quesnelle KM, Bystrom PV, Toledo-Pereyra LH. Molecular responses to ischemia and reperfusion in the liver. *Arch Toxicol* 2015;89:651–7. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1437-x>.
- [11] Nakazato PCG, Victorino JP, Fina CF, Mendes KDS, Gomes MCJ, Evora PRB, et al. Liver ischemia and reperfusion injury. Pathophysiology and new horizons in preconditioning and therapy. *Acta Cir Bras* 2018;33:723–35. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180080000008>.

- [12] Konishi T, Lentsch AB. Hepatic Ischemia/Reperfusion: Mechanisms of Tissue Injury, Repair, and Regeneration. *Gene Expr* 2017;17:277–87. <https://doi.org/10.3727/105221617X15042750874156>.
- [13] Truant S, El Amrani M, Skrzypczyk C, Boleslawski E, Sergent G, Hebbar M, et al. Factors associated with fatal liver failure after extended hepatectomy. *HPB* 2017;19:682–7. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2017.04.006>.
- [14] Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg* 2018;34:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012>.
- [15] Nguyen TM, Fleyfel M, Boleslawski E, M’Ba L, Geniez M, Ethgen S, et al. Effect of pharmacological preconditioning with sevoflurane during hepatectomy with intermittent portal triad clamping. *HPB* 2019;21:1194–202. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2019.01.009>.
- [16] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124–36. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>.
- [17] Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ. Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol* 1995;268:H2157–61. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.5.H2157>.
- [18] Zhang TZ, Zhou J, Jin Q, Sun YJ, Diao YG, Zhang YN, et al. Protective effects of remifentanil preconditioning on cerebral injury during pump-assisted coronary artery bypass graft. *Genet Mol Res* 2014;13:7658–65. <https://doi.org/10.4238/2014.September.26.3>.
- [19] Shen J-T, Li Y-S, Xia Z-Q, Wen S-H, Yao X, Yang W-J, et al. Remifentanil preconditioning protects the small intestine against ischemia/reperfusion injury via intestinal δ - and μ -opioid receptors. *Surgery* 2016;159:548–59. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.028>.
- [20] Palomino J, Echavarria R, Franco-Acevedo A, Moreno-Carranza B, Melo Z. Opioids Preconditioning Upon Renal Function and Ischemia-Reperfusion Injury: A Narrative Review. *Medicina (Mex)* 2019;55:522. <https://doi.org/10.3390/medicina55090522>.
- [21] Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancéro Dig* 2009;1:187. <https://doi.org/10.4267/2042/28434>.
- [22] Wang Y, Wong GTC, Man K, Irwin MG. Pretreatment with intrathecal or intravenous morphine attenuates hepatic ischaemia-reperfusion injury in normal and cirrhotic rat liver. *Br J Anaesth* 2012;109:529–39. <https://doi.org/10.1093/bja/aes209>.
- [23] Lian Y, Fang J, Zhou H, Jiang H, Xie K. Sufentanil Preconditioning Protects Against Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Suppressing Inflammation. *Med Sci Monit* 2019;25:2265–73. <https://doi.org/10.12659/MSM.913145>.
- [24] Wang Y, Liu J, Qu Y, Fan Y, Yu W. Intrathecal morphine pretreatment ameliorated hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation through peripheral and spinal opioid activation in rats. *In Review*; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.2.21894/v1>.
- [25] University Hospital, Lille. Management of Pain Post Hepatectomy : Infiltration of Local Anesthetics Versus Continuous Spinal Analgesia . clinicaltrials.gov; 2020.

- [26] Zhang H, Zhang T, Zhong F, Xia X. Effects of remote ischemic preconditioning on liver injury following hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Surg Today* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00595-020-02205-1>.
- [27] Boleslawski E, Vibert E, Pruvot F-R, Le Treut Y-P, Scatton O, Laurent C, et al. Relevance of postoperative peak transaminase after elective hepatectomy. *Ann Surg* 2014;260:815–20; discussion 820-821. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000942>.
- [28] Skrzypczyk C, Truant S, Duhamel A, Langlois C, Boleslawski E, Koriche D, et al. Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection: study on 680 hepatectomies. *Ann Surg* 2014;260:865–70; discussion 870. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000944>.
- [29] Dedinská I, Mikolajčík P, Skálová P, Mokáň M, Laca L. Acute kidney injury after liver resection in elderly patients. *BMC Nephrol* 2019;20:272. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1449-0>.
- [30] Habibey R. Nitric oxide and renal protection in morphine-dependent rats 2010:10.
- [31] Habibey R, Pazoki-Toroudi H. MORPHINE DEPENDENCE PROTECTS RAT KIDNEY AGAINST ISCHAEMIA-REPERFUSION INJURY. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35:1209–14. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.04986.x>.
- [32] Lee HT, Emala CW. Protein Kinase C and Gi/o Proteins Are Involved in Adenosine- and Ischemic Preconditioning–Mediated Renal Protection. *J Am Soc Nephrol* 2001:8.
- [33] Botto F, Alonso-Coello P, Chan MTV, Villar JC, Xavier D, Srinathan S, et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology* 2014;120:564–78. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000113>.
- [34] Li R, Wong GTC, Wong TM, Zhang Y, Xia Z, Irwin MG. Intrathecal Morphine Preconditioning Induces Cardioprotection via Activation of Delta, Kappa, and Mu Opioid Receptors in Rats: *Anesth Analg* 2009;108:23–9. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181884ba6>.
- [35] Wong GTC, Ling Ling J, Irwin MG. Activation of central opioid receptors induces cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *Anesth Analg* 2010;111:24–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181b8b77e>.
- [36] Wu Q, Shen T, Ma H, Wang J. Sufentanil postconditioning protects the myocardium from ischemia-reperfusion via PI3K/Akt-GSK-3 β pathway. *J Surg Res* 2012;178:563–70. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2012.05.081>.
- [37] Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open* 2018;8:e020873. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020873>.
- [38] Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. THE

ANTIOXIDANT POTENTIAL OF PROPOFOL (2,6-DIISOPROPYLPHENOL) †. *Br J Anaesth* 1992;68:613–8. <https://doi.org/10.1093/bja/68.6.613>.

[39] Zhang Y, Chen Z, Feng N, Tang J, Zhao X, Liu C, et al. Protective effect of propofol preconditioning on ischemia-reperfusion injury in human hepatocyte. *J Thorac Dis* 2017;9:702–10. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.02.80>.

[40] Gurusamy KS, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006409.pub2>.

[41] Wang Y, Liu J, Qu Y, Fan Y, Yu W. Intrathecal morphine pretreatment ameliorated hepatic ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation through peripheral and spinal opioid activation in rats. *In Review*; 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.2.21894/v1>.

[42] Ikeda O, Ozaki M, Murata S, Matsuo R, Nakano Y, Watanabe M, et al. Autonomic regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Surg Res* 2009;152:218–23. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.02.059>.

[43] Hiramoto T, Chida Y, Sonoda J, Yoshihara K, Sudo N, Kubo C. The Hepatic Vagus Nerve Attenuates Fas-Induced Apoptosis in the Mouse Liver via $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptor. *Gastroenterology* 2008;134:2122–31. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.005>.

[44] Cui C, Yu F, Yin S, Yang Y, Jiao Y, Cheung C, et al. Remifentanyl Preconditioning Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rats via Neuronal Activation in Dorsal Vagal Complex. *Mediators Inflamm* 2018;2018:1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/3260256>.

[45] Logier R, Jeanne M, De jonckheere J, Dassonneville A, Delecroix M, Tavernier B. PhysioDoloris: a monitoring device for Analgesia / Nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. 2010 Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol., Buenos Aires: IEEE; 2010, p. 1194–7. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5625971>.

[46] Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2007;98:447–55. <https://doi.org/10.1093/bja/aem004>.

[47] Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? *Br J Anaesth* 2012;109 Suppl 1:i17–28. <https://doi.org/10.1093/bja/aes421>.

[48] Smith NK, Demaria S, Katz D, Tabrizian P, Schwartz M, Miller JC, et al. Intrathecal Morphine Administration Does Not Affect Survival After Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2019;23:309–18. <https://doi.org/10.1177/1089253219832647>.

Annexes

Annexe 1. Score de morbidité selon Clavien et Dindo.

Grade I	Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique. Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie.
Grade II	Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique.
Grade IIIa	Sous anesthésie générale.
Grade IIIb	Sous anesthésie générale
Grade IV	Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs.
Grade IVa	Défaillance d'un organe
Grade IVb	Défaillance multi-viscérale.
Grade V	Décès

Annexe 2. Médiane des valeurs de transaminases avec quartiles (25 ; 75).

		Groupe 1	Groupe 2	p value
ASAT en UI/L	préop	29 [21 ; 40]	29,5 [23 ; 39]	0,78
	J1	307 [211 ; 493]	354,5 [229,5 ; 517]	0,87
	J3	85 [69,5 ; 130,5]	97 [71 ; 140,5]	0,51
	J5	48 [39 ; 67]	51 [37 ; 65]	0,36
Pic d'ASAT en UI/L		326 [224 ; 493]	320 [225 ; 493]	0,67
ALAT en UI/L	préop	28 [19 ; 41]	27 [21 ; 37]	0,73
	J1	330 [182 ; 491]	372 [230 ; 514]	0,99
	J3	171,5 [114 ; 261]	195 [126 ; 311]	0,86
	J5	107 [71 ; 135]	108 [77 ; 147]	0,71
Pic d'ALAT en UI/L		333 [218 ; 491]	375 [211 ; 507]	0,65

Annexe 3. Moyenne avec écart-type des valeurs de FV et médiane des valeurs de TP avec quartiles.

		Groupe 1	Groupe 2	p value
FV en %	préop	118,5 ± 23,9	115,2 ± 32,1	0,57
	Variation	-0,3 ± 0,2	-0,4 ± 0,2	0,32
TP en %	préop	100 [93 ; 100]	97 [88 ; 100]	0,12
	Variation	-0,3 [-0,5 ; -0,2]	-0,3 [-0,4 ; -0,2]	0,58

Annexe 4. Moyenne avec écart-type des valeurs d'albumine et médiane des valeurs de bilirubine totale avec quartiles.

		Groupe 1	Groupe 2	p value
Bilirubine totale en mg/L	préop	5,4 [4 ; 7,5]	5 [3 ; 7]	0,39
	Variation	1,6 [0,6 ; 3,2]	1,9 [0,4 ; 4]	0,6
Albumine en g/L	préop	42,5 ± 4,1	41,7 ± 4,1	0,36
	Variation	-0,3 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	0,36

Annexe 5. Moyenne avec écart-type des valeurs de créatinine, urée et médiane de troponine avec quartiles.

		Groupe 1	Groupe 2	p value
Créatinine en mg/L	préop	8,8 ± 2,6	8,5 ± 1,6	0,46
	Pic	9 [7 ; 10,5]	9 [8 ; 11]	0,57
Urée en g/L	préop	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,9
	Pic	0,4 [0,3 ; 0,5]	0,4 [0,3 ; 0,5]	0,93
Troponine en ng/L	Pic	12,5 [10 ; 18]	12 [8 ; 23,5]	1,00

Annexe 6. Moyenne avec écart-type du SPI moyen, médiane de la durée de séjour hospitalier avec quartiles et proportion de morbidité sévère post-opératoire.

		Groupe 1	Groupe 2	p value
SPI moyen		53,1 ± 7,6	54,1 ± 8,4	0,67
Score de morbidité sévère en %	Clavien et Dindo ≥ IIIa	21,7	15	0,35
Durée de séjour hospitalier en jours		8 [7 ; 12]	8 [6 ; 10]	0,41

AUTEUR : Nom : DUFOUR

Prénom : Arnaud

Date de Soutenance : 06/04/2021

Titre de la Thèse : Intérêt du préconditionnement de la rachianalgésie à la morphine au cours des hépatectomies

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : préconditionnement, morphine, ischémie-reperfusion, hépatectomie, intrathécal

Résumé :

Contexte : La chirurgie est la pierre angulaire du traitement des tumeurs du foie. Le saignement peropératoire est le facteur majeur de mauvais pronostic post-opératoire. Afin de limiter le saignement, le chirurgien a recours au clampage du pédicule vasculaire. Ce clampage puis le déclampage provoque des lésions dites d'ischémie-reperfusion pourvoyeur de radicaux libres délétères pour la reprise de la fonction des hépatocytes. Afin d'éviter ce phénomène plusieurs techniques ont été proposées dont les méthodes de préconditionnement à l'ischémie. Parmi ces procédés, l'utilisation de la morphine intrathécale a déjà montré son efficacité chez le rat. Le but de cette étude est de vérifier cette méthode chez l'homme.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective, monocentrique, ancillaire de l'étude CATHEPAT. 120 patients analysés en deux groupes : groupe 1 témoin, PCA morphine (60 patients) / groupe 2 expérimental, PCA morphine et rachi morphine (60 patients). Critère de jugement principal : Pic de transaminases dans les 5 jours post-opératoire. Critères de jugements secondaires : Variation du taux de transaminases durant les 5 jours post-opératoire, variation du TP et du FV, variation de la bilirubine totale et de l'albumine, pic de créatinine, d'urée, de troponine et de lactates, l'évaluation de la morbi-mortalité post-opératoire et la durée de séjour.

Résultats : Il n'existe pas de différence significative sur le pic de transaminases. Pic d'ASAT à 326 UI/L [224 ; 493] dans le groupe 1, 320 UI/L [225 ; 493] dans le groupe 2 ($p = 0,67$) et pic d'ALAT à 333 UI/L [218 ; 491] pour le groupe 1 et 375 UI/L [211 ; 507] pour le groupe 2 ($p = 0,65$). Il existe une différence significative concernant le taux de lactates post-opératoire ($p = 0,012$). Il n'est pas retrouvé de différence significative pour le reste des critères secondaires.

Conclusion : Chez l'homme, il n'a pas été mis en évidence d'effet de la rachianalgésie à la morphine sur l'ischémie-reperfusion au cours de la résection hépatique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs : Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI
Monsieur le Docteur Maher FLEYFEL

Directeur : Monsieur le Docteur Antoine JEANNETEAU