



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentation d'un protocole de recherche sur l'optimisation du remplissage vasculaire par la manœuvre de recrutement alvéolaire au cours de la chirurgie hépatique

Présentée et soutenue publiquement le 17/03/2022 à 16H00
au Pôle Formation
par **Alexandre IELLATCHITCH**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Gilles LEBUFFE*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Benoit TAVERNIER*

Monsieur le Professeur *Emmanuel BOLESLAWSKI*

Monsieur le Docteur *Maher FLEYFEL*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Antoine JEANNETEAU*

Avertissements

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

Liste des abbreviations

ASA	American Society of Anesthesiologists
ALAT	Alanine aminotransférases (transaminases)
ASAT	Aspartate aminotransférases (transaminases)
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CaO ₂	Concentration artérielle en oxygène
CPA	Consultation de Pré-Anesthésie
DC	Débit cardiaque
dP/dt max	Dérivée première de Pression maximale
FC	Fréquence cardiaque
F _{et}	Fraction expirée cible
F _{et} CO ₂	Fraction expirée en dioxyde de carbone
IC	Intervalle de confiance
IV	Intra-veineux
IMC	Indice de masse corporelle
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
OD	Oreillette Droite
OG	Oreillette Gauche
PIT	Poids Idéal Théorique
POD	Pression de l'Oreillette Droite
PP	Pression Pleurale
PSM	Pression Systémique Moyenne
PVTSi	Pression Ventriculaire TéléSystolique
RV	Retour Veineux

SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
TP	Taux de Prothrombine
VD	Ventricule Droit
VES	Volume d'éjection Systolique
VG	Ventricule Gauche
VPA	Visite Pré-Anesthésique
VVE	Variation du volume d'éjection
VPP	Variation de la Pression Pulsée

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Données démographiques de la population.....

Tableau 2 : Données biologiques pré-opératoires.....

Tableau 3 : Données per-opératoires et post-opératoires.....

Liste des figures

Figure I : Risque peri-opératoire en fonction du remplissage.....	
Figure II : Courbe de Franck et Starling.....	
Figure III : Protocole fluid challenge recommandé par la SFAR en 2013.....	
Figure IV : Interaction cœur-poumon.....	
Figure V : Aire sous la courbe de l'onde de pouls.....	
Figure VI : Répartition des différentes hépatectomies majeures.....	

Table des matières

1	<i>Introduction</i>	9
2	<i>Matériels et méthodes</i>	16
2.1	Méthodes	16
2.1.1	Type d'étude	16
2.1.2	Objectif de l'étude	16
2.1.3	Critères d'évaluation	17
2.1.4	Population étudiée.....	19
2.1.5	Déroulement de l'étude.....	20
2.1.6	Analyses	25
2.2	Matériels	26
3	<i>Résultats</i>	28
4	<i>Discussion</i>	30
5	<i>Conclusion</i>	37
6	<i>Bibliographie</i>	38
7	<i>Annexes</i>	41

1 Introduction

L'anatomie segmentaire hépatique a été décrite par Couinaud en 1957 (1).

L'hépatectomie majeure est une résection hépatique emportant au moins 3 segments (2).

Cette intervention est associée à une morbi-mortalité élevée, très hétérogène dans la littérature (de 26 à 68% pour la morbidité (3) et de 3,2% à 10,4% pour la mortalité (4)).

Le saignement per-opératoire joue un rôle majeur dans la survenue de complications (5) (6). Le remplissage vasculaire excessif est un de ces déterminants (7). La gestion hémodynamique a donc un double enjeu, maintenir un débit cardiaque suffisant pour préserver la perfusion des organes tout en limitant le risque hémorragique.

La prise en charge actuelle consiste à minimiser le remplissage vasculaire en maintenant une pression veineuse centrale inférieure à 5 mmHg afin de diminuer les pertes sanguines, mais cela n'a pas montré de bénéfice sur la morbi-mortalité (8). En revanche cette gestion de l'hémodynamique très restrictive expose au risque de baisse du débit cardiaque et d'hypoperfusion tissulaire majorant les risques de complications post-opératoires (9).

Dans l'article de Bellamy et al. écrit en 2006 (10), l'auteur critique ces attitudes sur le remplissage qu'elles soient libérales ou restrictives. Nous comprenons par la figure I, l'intérêt de maintenir un débit cardiaque optimal, compris dans une marge étroite et à adapter à chaque patient.

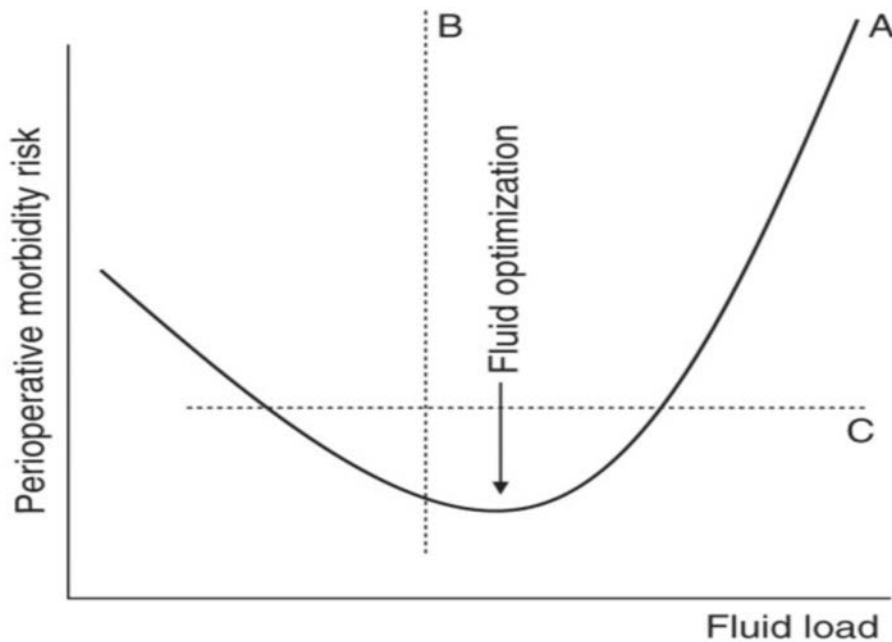


Figure 1 : Risque peri-opératoire en fonction du remplissage

Ce concept qui consiste à trouver une adéquation entre les besoins en oxygène du patient et les apports en oxygène est basé sur la formule suivante :

Transport artériel en oxygène = Débit cardiaque x Concentration artérielle en Oxygène (CaO₂)

*avec CaO₂ = Hémoglobine x Saturation artérielle en oxygène x 1,34 +
Pression artérielle en oxygène x 0,003.*

Dans cette équation l'hémoglobine est contrôlée par une estimation des pertes sanguines tolérables au cours du bloc opératoire, et par la transfusion sanguine si nécessaire. La saturation en Oxygène est suffisante si nos objectifs de saturation pulsée en oxygène dépassent 94%.

L'intérêt de la surveillance du débit cardiaque est donc primordial chez ces patients à haut risque, de part leur terrain ou la nature même de leur intervention. Une chirurgie à risque élevé est définie comme une incidence attendue de complication cardiaque grave à

30 jours > 5% (11), et comprend notamment la chirurgie carcinologique majeure du foie.

Le concept de maximalisation du débit cardiaque au cours des chirurgies à risques élevés a montré une diminution significative de la morbi-mortalité dans de nombreuses études et méta-analyses (12) mais également une diminution de l'insuffisance rénale aigue (13) des complications gastro-intestinales (14), des infections post-opératoires (15).

Il existe à l'heure actuelle plusieurs stratégies d'optimisation du débit cardiaque basées sur l'utilisation d'indices dynamiques, soit des indices prédisant la réponse au remplissage, plus pertinents que de simples indices statiques car prenant en compte la contractilité cardiaque. Nous étudions depuis plus de 20ans ces mécanismes hémodynamiques, illustrés de manière très simple par la courbe de Franck et Starling.

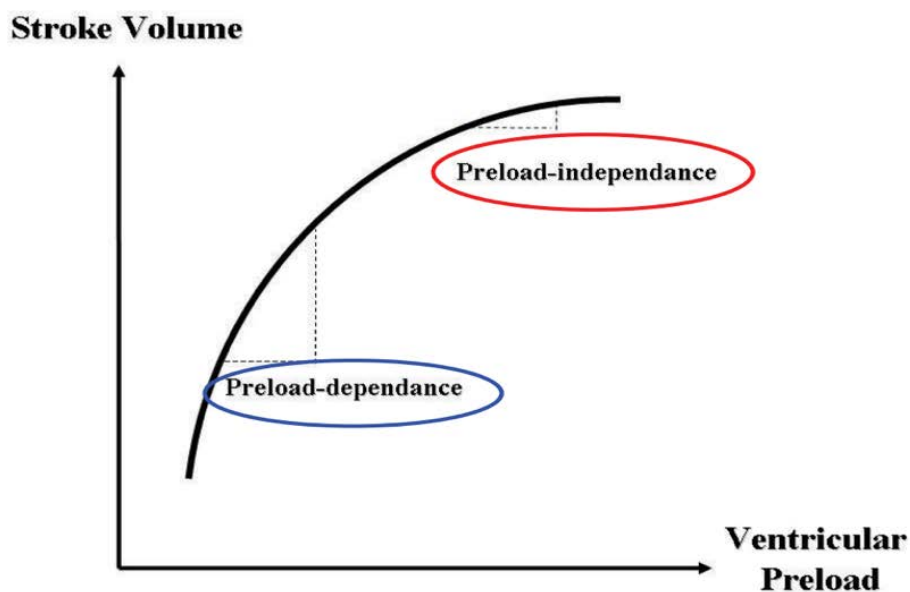


Figure II : Courbe de Franck et Starling

La loi de Frank-Starling représente la relation qui existe entre l'étirement des fibres musculaires et leur performance contractile.

Cette relation suit une pente de recrutement jusqu'à un plateau au-delà duquel il n'y a plus de modification. Une augmentation de volume ne conduit plus qu'à une augmentation des pressions de remplissage, sans améliorer la performance systolique du ventricule.

Actuellement nous avons la possibilité d'appliquer deux grandes stratégies :

- La stratégie dite du « fluid challenge », qui a fait l'objet de recommandations spécifiques la Société Française d'Anesthésie et Réanimation (SFAR) en 2013 (16). Elle consiste à administrer de petits volumes (250ml) tout en monitorant les variations du volume d'éjection systolique (VES). La manœuvre est poursuivie tant que le VES augmente de 10%. Néanmoins si l'augmentation du VES est inférieure à 10% alors le liquide administré n'améliorera pas le débit cardiaque, et un nouveau test sera effectué plus tard au cours de l'intervention.

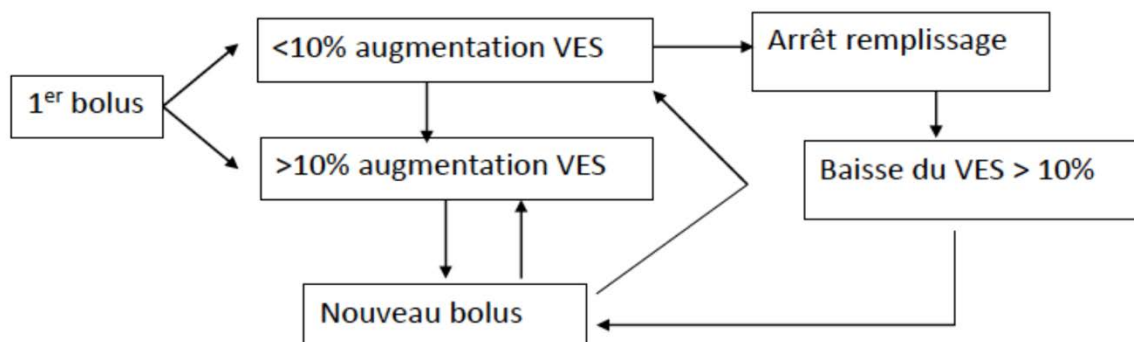


Figure III : protocole fluid challenge recommandé par la SFAR en 2013

Le caractère aléatoire de la réponse aboutit à un excédent de liquide à chaque fois que le test est réalisé. En effet MacDonald et al en 2015, a effectué une sous-analyse dans l'étude OPTIMISE (17). Il retrouve que sur 556 patients bénéficiant d'un « fluid challenges », 159 (28,6%) patients étaient répondeurs avec une augmentation du VES supérieure à 10%. Cela

renforce l'idée selon laquelle une partie de ces remplissages ne permet pas une perfusion optimale des organes et entraîne une surcharge hydro-sodée. Celle-ci est estimée, au vu de la durée de bloc des hépatectomies et de la répétition des manœuvres de fluid challenges, à un excès de plus d'un litre.

- Les stratégies basées sur l'interaction cœur-poumon au cours de la ventilation mécanique (18), dont le principe repose sur l'effet exercé sur le poumon à l'insufflation, lui-même exerçant un effet sur le cœur. En effet lors de l'insufflation, l'augmentation de la pression alvéolaire entraîne une augmentation de la pression pleurale en fonction de la compliance pulmonaire et thoracique. Si la pression pleurale augmente, le gradient de pression entre la pression systémique moyenne et la pression de l'oreillette droite diminue. Cette différence de pression correspond au retour veineux. Ainsi la précharge du ventricule droit baisse. De la même manière, l'augmentation du volume pulmonaire va quant à lui comprimer les capillaires pulmonaires et entraîner une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires, et donc une augmentation de la post charge du ventricule droit. La conséquence d'une moins bonne éjection du VD va entraîner après 3 cycles, une baisse de précharge du VG.

Enfin toujours à l'insufflation, l'augmentation de la pression pleurale va entraîner une baisse de la pression transmurale aortique qui aura pour conséquence une baisse de la post charge du VG.

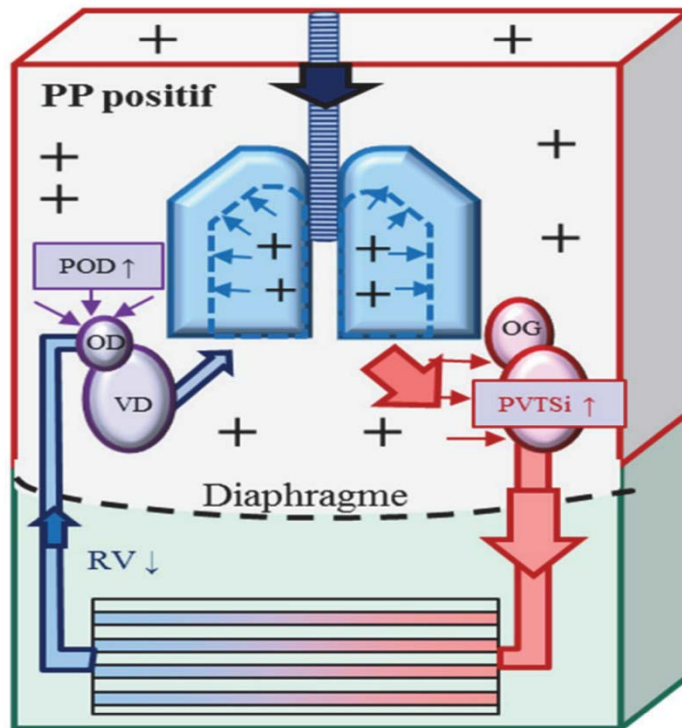


Figure IV : Interaction cœur-poumon

La compréhension de cette physiologie nous a permis de l'utiliser comme un outil de monitoring afin de prédire la réponse au remplissage.

Nous connaissons la variation de la pression artérielle pulsée (VPP) longtemps utilisée car facilement réalisable. Cette mesure repose sur le principe que la pression pulsée est corrélée au VES, et donc au débit cardiaque. Ainsi en se basant sur la physiopathologie de l'interaction cœur-poumon il a été démontré la formule suivante :

$$\frac{\text{Pression Pulsée maximum} - \text{Pression Pulsée minimum}}{\text{Pression Pulsée moyenne}}$$

Appliquée au domaine de la chirurgie hépatique, plusieurs études ont montré son efficacité et innocuité (19). Elle présente toutefois des défauts et limites : zone d'incertitude entre 8 et 13%, un volume courant d'au moins 8ml/kg du poids idéal théorique (PIT) (20). Actuellement cette dernière condition met en défaut l'utilisation de cette technique dans la mesure où les

bénéfices d'une ventilation protectrice (Volume courant à 6ml/kg du PIT) ont été démontrés (21).

Une autre stratégie existe, décrite de manière plus récente, basée sur le recrutement alvéolaire. Le recrutement consiste à appliquer une pression d'insufflation de 30cm d'H₂O pendant 30 secondes. Cette manœuvre a un impact sur le VES. En effet nous pouvons observer dans l'étude de Mathieu Biais et al qu'une diminution > 30 % du VES permettrait de prédire un bénéfice au remplissage et de s'affranchir des défauts et limites de la stratégie de VPP (22). Les bonnes pratiques médicales en ventilation contrôlée recommandent des volumes courant de 6ml/kg du Poids idéal théorique (PIT) avec un recrutement alvéolaire toutes les 20 à 30 minutes (23). Dans notre étude nous mettons à profit le recrutement alvéolaire afin de monitorer le remplissage vasculaire pour optimiser le débit cardiaque au cours de la chirurgie hépatique.

Nous allons dans la suite de ce travail, présenter la conceptualisation de ce protocole de recherche et décrire une partie de la population.

2 Matériels et méthodes

2.1 Méthodes

2.1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, randomisée, contrôlée en ouvert, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, sur deux groupes parallèles, visant à évaluer l'intérêt d'un remplissage par recrutement alvéolaire sur la diminution du volume de remplissage per-opératoire au cours de la chirurgie hépatique. L'étude a débuté après un avis favorable du Comité de Protection des Personnes. Les inclusions ont commencé le 15/02/2021 et se sont encore en cours actuellement.

2.1.2 Objectif de l'étude

a) Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de montrer un excès de remplissage lié à la stratégie du « fluid-challenge » estimé à plus d'un litre, comparé à un monitoring hémodynamique basé sur le recrutement alvéolaire, au cours de la chirurgie hépatique majeure.

b) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de montrer que l'utilisation de la manœuvre de recrutement comme moyen de monitoring hémodynamique permet, comparativement au remplissage standard de:

-Diminuer les saignements per et post-opératoires

-Diminuer les dysfonctions hépatiques post-opératoires

-Diminuer la morbi-mortalité post-opératoire

-Diminuer la dysfonction rénale post-opératoire

2.1.3 Critères d'évaluation

a) Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est le volume de remplissage per-opératoire évalué par la mesure de l'ensemble des apports liquidiens en per-opératoire.

b) Critères de jugement secondaires

-Évaluation du saignement per et post-opératoire: Le volume du saignement per-opératoire est quantifié par les systèmes d'aspiration chirurgicale et le pesage des compresses chirurgicales. Le Volume du saignement post-opératoire est quantifié par l'évaluation du saignement dans les drains et redons à J1, J3 et J5.

-Évaluation de la régénération hépatique : Le dosage biologique des transaminases (ASAT, ALAT) s'évalue à J1, J3, et J5 post-opératoire afin d'évaluer la cinétique de la cytolysse hépatique. Le taux de prothrombine (TP) se mesure à J1, J3, et J5 post-opératoire. La mesure des facteurs II et V se fait à J1 J3 et J5

-Évaluation de la morbi-mortalité à J30 : La morbidité sera évaluée en fonction du score de Clavien-Dindo à J30 (voir annexe 1), de la durée d'hospitalisation, et de la mortalité à J30.

-Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale sera évaluée en fonction de la diurèse et de dosage biologique sanguin (urée, créatinine) à J1, J3 et J5 post-opératoire. L'insuffisance rénale sera définie selon la classification KDIGO (annexe 2).

2.1.4 Population étudiée

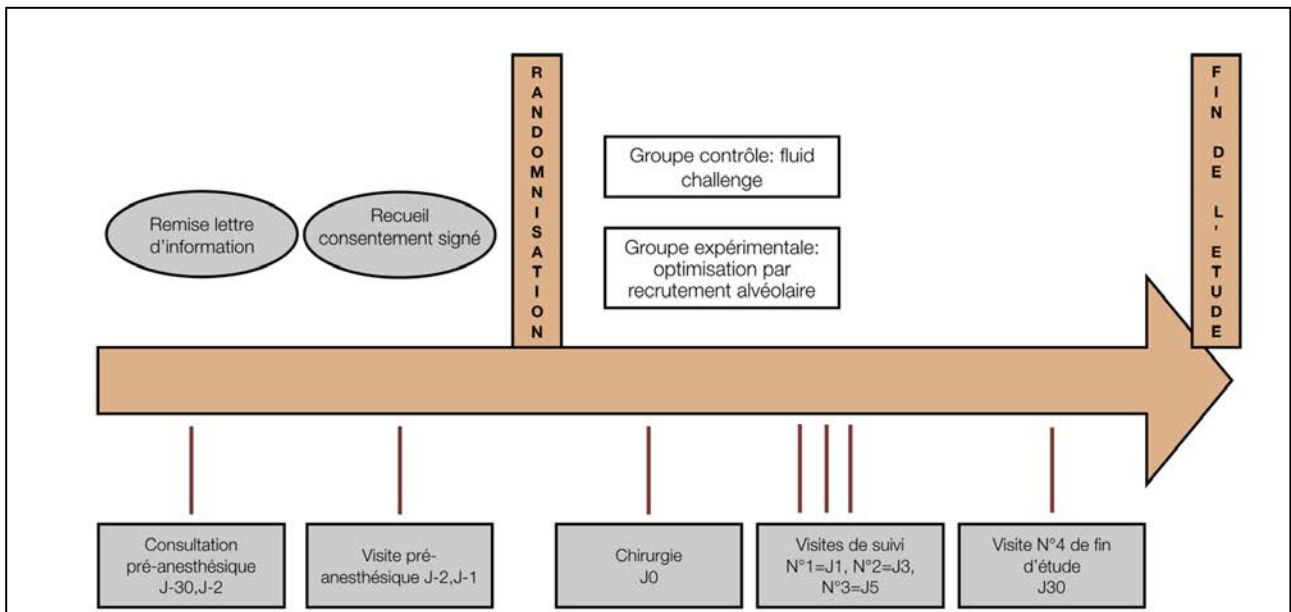
Critères d'inclusion

- Patient majeur bénéficiant d'une hépatectomie majeure carcinologique (>2 segments) programmée par laparotomie

Critères d'exclusion

- Patient mineur
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Femme enceinte ou allaitante
- Fibrillation atriale
- Cirrhose
- BPCO stade 3 ou 4
- Insuffisance cardiaque droite
- Obésité (IMC >40)
- Chirurgie en urgence vitale immédiate
- Contre-indication à un traitement utilisé lors de l'étude
- Patient présentant un trouble psychique ou psychiatrique rendant difficile l'adhésion au protocole à l'appréciation de l'investigateur
- Impossibilité de recevoir une information éclairée
- Refus de signer le consentement
- Absence de couverture par un régime de sécurité sociale

2.1.5 Déroulement de l'étude



a) Sélection / recrutement des patients

Les patients seront sélectionnés et recrutés lors de la consultation pré anesthésique après vérification de la présence de tous les critères d'inclusion et de l'absence de critères d'exclusions.

b) Visite d'information (entre J-30 et J-2)

La visite se déroule lors de la consultation de pré-anesthésie (CPA). Après vérification des critères d'éligibilité, l'étude sera présentée au patient avec :

- Explication de la manœuvre de recrutement alvéolaire et l'optimisation hémodynamique ainsi que sur l'optimisation habituellement réalisée.
- Information sur l'absence de prélèvement sanguin supplémentaire et de l'homogénéité de la prise en charge et du suivi.
- Information sur l'utilisation du monitoring par Pulsioflex pour l'obtention du VES.

c) Visites de suivi : visite pré-anesthésique et inclusion

La visite pré-anesthésique (VPA) est planifiée la veille de l'intervention chirurgicale, au lit du patient hospitalisé à la clinique d'anesthésie Claude Huriez, dans le service de chirurgie viscérale.

Le principe de l'étude est de nouveau réexpliqué et les patients éligibles sont inclus dans l'étude après recueil du consentement éclairé, signé, et ce après un délai de réflexion raisonnable entre la consultation et visite pré anesthésique.

La randomisation entre les deux groupes se fera par enveloppe scellée.

d) Visite per-opératoire

Tous les patients bénéficieront d'un protocole anesthésique standardisé avec mesure de l'entropie permettant d'assurer une profondeur égale d'anesthésie identique entre les deux groupes.

Le patient sera monitoré par un scope, une oxymétrie de pouls, une mesure non-invasive de la pression artérielle, un curamètre et une évaluation de la profondeur de l'anesthésie selon l'entropie. En l'absence de contre-indications ou de refus du patient, une rachianalgésie sera réalisée à la morphine.

L'induction commencera par une pré-oxygénation du patient pendant 3 à 5 minutes, avec un objectif de $F_{et} > 90\%$, l'administration du morphinique par sufentanil 0,1-0,2 μ g/kg puis l'administration d'un hypnotique avec des doses variables selon les comorbidités du patient et l'appréciation de l'anesthésiste-réanimateur : propofol 2 à 5mg/kg, précédé d'adjuvants à visée anti-hyperalgésique type kétamine 0,5mg/kg et lidocaïne 1-1,5mg/kg.

L'intubation oro-trachéale se fera après étalonnage du curamètre et curarisation par atracurium 0,5mg/kg ou rocuronium 0,6mg/kg.

Nous continuerons par la pose d'une voie veineuse centrale et d'un monitoring de la pression artérielle invasive par cathéter artériel radial, après manœuvre d'Allen.

L'entretien de l'anesthésie sera assuré par un mélange d'oxygène et de Sévoflurane pour un objectif d'entropie entre 30 et 50, et des injections itératives de morphinique. Les réinjections de curares se feront selon le monitoring de la curarisation par bolus IV d'un tiers de la dose initiale d'induction.

La ventilation mécanique sera réglée avec un volume courant de 6 ml/kg du poids idéal théorique, et une fréquence respiratoire adaptée en fonction de la $P_{et}CO_2$.

Une fois le patient intubé, l'entretien par halogénés débutés, la voie veineuse centrale posée, et le monitoring hémodynamique en place, la stratégie d'optimisation du VES peut commencer selon le groupe randomisé.

-Groupe expérimental : Nous mesurons le VES avant et après chaque manœuvre de recrutement alvéolaire. Si le VES baisse de 30% le patient est précharge-dépendant et il reçoit 250ml de soluté cristalloïde, administrés sur 10 minutes. Une nouvelle manœuvre de recrutement est réalisée à la fin de chaque remplissage, afin de déterminer si le patient reste précharge-dépendant, et ainsi poursuivre le remplissage par 250ml de soluté dans ce cas. À contrario, si le VES ne baisse pas de plus de 30%, il faudra attendre la prochaine

manœuvre de recrutement alvéolaire. Elles sont réalisées après l'intubation puis toutes les 30 minutes.

-Groupe contrôle : Nous débutons le test de remplissage après l'intubation. Après avoir administré 250ml de soluté cristalloïde sur 10 minutes nous mesurons la variation du VES. Si le VES augmente de 10% alors le patient est précharge-dépendant et un nouveau test de remplissage doit être effectué. Dans le cas contraire, refaire le test dès que le VES baisse de 10%.

-Épreuve de remplissage et de recrutement : Les solutés de remplissage sont uniquement des cristalloïdes par Ringer lactate. Si l'hémodynamique est instable, la manœuvre est repoussée jusqu'à stabilisation de la situation. Au cours de la transsection hépatique qui correspond au moment des clampages chirurgicaux de la vascularisation hépatique, tous les patients seront en condition de précharge dépendance afin de limiter le saignement. Dans ce contexte, les épreuves de remplissage et de recrutement ne seront pas réalisées à cette étape de la chirurgie.

-Mesure des liquides en per-opératoire : Le saignement total, le volume de remplissage ainsi que la diurèse du patient sont notés. Les liquides sont quantifiés lors de l'intervention chirurgicale via le logiciel Diane. La mesure du saignement per-opératoire est réalisée grâce à la pesée des compresses chirurgicales, et des collecteurs des systèmes

d'aspiration chirurgicale. Les seuils transfusionnels sont ceux des recommandations actuelles. Une perte sanguine tolérable est calculée en début d'intervention. Lors d'une arrivée au seuil, un dosage d'hémoglobine capillaire par le système Hemocue® est réalisé afin d'évaluer la nécessité d'une transfusion ou non.

e) Visites post-opératoires

4 visites post-opératoire sont prévues.

Les trois premières suivront le même schéma :

- Évaluation du saignement via le recueil dans les drains et redons chirurgicaux
- Dosage des enzymes hépatiques : ASAT et ALAT pour évaluation de la régénération hépatique
- Dosage du Taux de Prothrombine, facteurs II et V pour l'évaluation de la fonction de synthèse hépatique
- Dosage de l'urémie et la créatininémie, recueil de la diurèse des 24heures pour évaluation du score KDIGO.

Ces visites se dérouleront à J1 post-opératoire (visite 1), J3 post-opératoire (visite 2) et à J5 post-opératoire (visite 3).

La dernière visite aura lieu 4 à 5 semaines après la chirurgie lors de la consultation post-opératoire avec le chirurgien hépatique (visite 4) où sera évalué le score de Clavien-Dindo.

2.1.6 Analyses

a) Randomisation

La randomisation sera effectuée selon une table de randomisation fournie par le promoteur de l'étude. La table de randomisation sera générée par le logiciel SAS (procédure plan) selon un design en plan parallèle équilibré (1 :1) en utilisant des blocs de tailles variables. Un document décrivant la procédure de randomisation sera conservé de manière confidentielle par le promoteur : les investigateurs n'auront pas connaissance de cette table.

b) Nombre de sujets nécessaires

D'après les données non publiées d'une thèse réalisée dans le service sur 46 patients, le volume de remplissage per-opératoire est en moyenne de 3181 mL \pm 965. Nous faisons l'hypothèse que le remplissage par recrutement alvéolaire permettra de réduire le volume per-opératoire de 1000 mL. Sous cette hypothèse, avec un test bilatéral, avec un niveau de significativité de 5% et une puissance de 80, il est nécessaire d'inclure 21 patients par groupe. En considérant un taux de 10% de données non utilisables, il faut inclure 46 patients (23 par groupe).

c) Analyses statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4 ou supérieure) et conduites à l'Unité de Méthodologie, Biostatistiques et Datamanagement du CHU de Lille. Tous les tests statistiques seront bilatéraux avec un risque de première

espèce de 5%. Pour répondre à l'objectif principal, le volume de remplissage per-opérateur sera comparé entre les deux bras de l'étude par un test t de Student ; la différence moyenne (expérimental vs. contrôle) avec son intervalle de confiance à 95% sera calculée comme taille d'effet. En cas d'écart à la normalité de la distribution du volume de remplissage per-opérateur (excepté si une transformation logarithmique peut être appliquée), le test U de Mann-Whitney sera utilisé.

2.2 Matériels

ProACT® et Pulsioflex : La technologie ProAQT combinée au Pulsioflex™ a été développée par PULSION Medical Systems SE (Allemagne). Cet outil de monitoring du débit cardiaque, non-invasif, repose sur l'analyse du contour de l'onde de pouls.

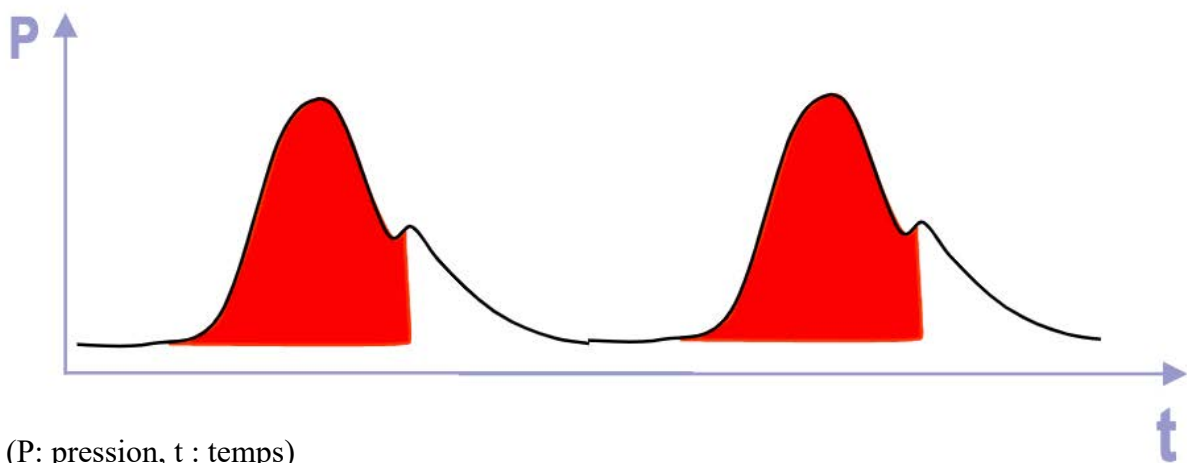


Figure V : Aire sous la courbe de l'onde de pouls

Il existe une relation de proportionnalité entre le VES et la surface sous la partie systolique de la courbe de pression artérielle :

$$VES = A \times \text{facteur de calibration}$$

$$A = \text{surface sous la partie systolique de la courbe artérielle}$$

Le facteur de calibration obtenu par un algorithme en fonction des mesures anthropométriques.

Le moniteur Pulsioflex™ comporte un écran tactile. Le signal est enregistré à 250 Hz. La mesure du débit cardiaque se fait selon la méthode de l'analyse du contour de l'onde de pouls, avec : $DC = VES \times FC$. Le moniteur s'utilise avec le capteur Pro-AQT installé entre un cathéter artériel et une tête de pression standard. On obtient alors différentes mesures : DC, VES, des indices de précharge-dépendance : VPP, VVE, une évaluation des résistances vasculaires systémique et une évaluation de la fonction cardiaque : dt/dP max. Ces données sont proposées en valeur absolue ou valeur indexée.

3 Résultats

Les 23 premiers patients ont été décrit dans cette première partie de thèse. Les principales caractéristiques des patients sont indiquées dans le tableau 1, et leurs données biologiques sont présentées dans le tableau 2.

		Population
Age (années)		66 (56-72)
Sexe (%)	Homme	43
	Femme	57
IMC (kg/m²)		26,6 ± 4,7
ASA>ou= 3 (%)		34 (8/23)
Embolisation (%)		17

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne, de médiane (avec le 1^{er} et le 3^{ème} quartile) ou de nombre de patients (%).

Tableau 1 : données démographiques de la population

		Population
ASAT (UI/L)		34 [27 ;43]
ALAT (UI/L)		33 [22 ;58]
TP (%)		100 [93 ;100]
Urée (g/L)		0,35 [0,25 ;0,39]
Créatinine (mg/L)		8 [6 ;10]

Tableau 2 : données biologiques pré-opératoires

Les différentes interventions sont réparties selon les proportions représentées dans la figure 7.

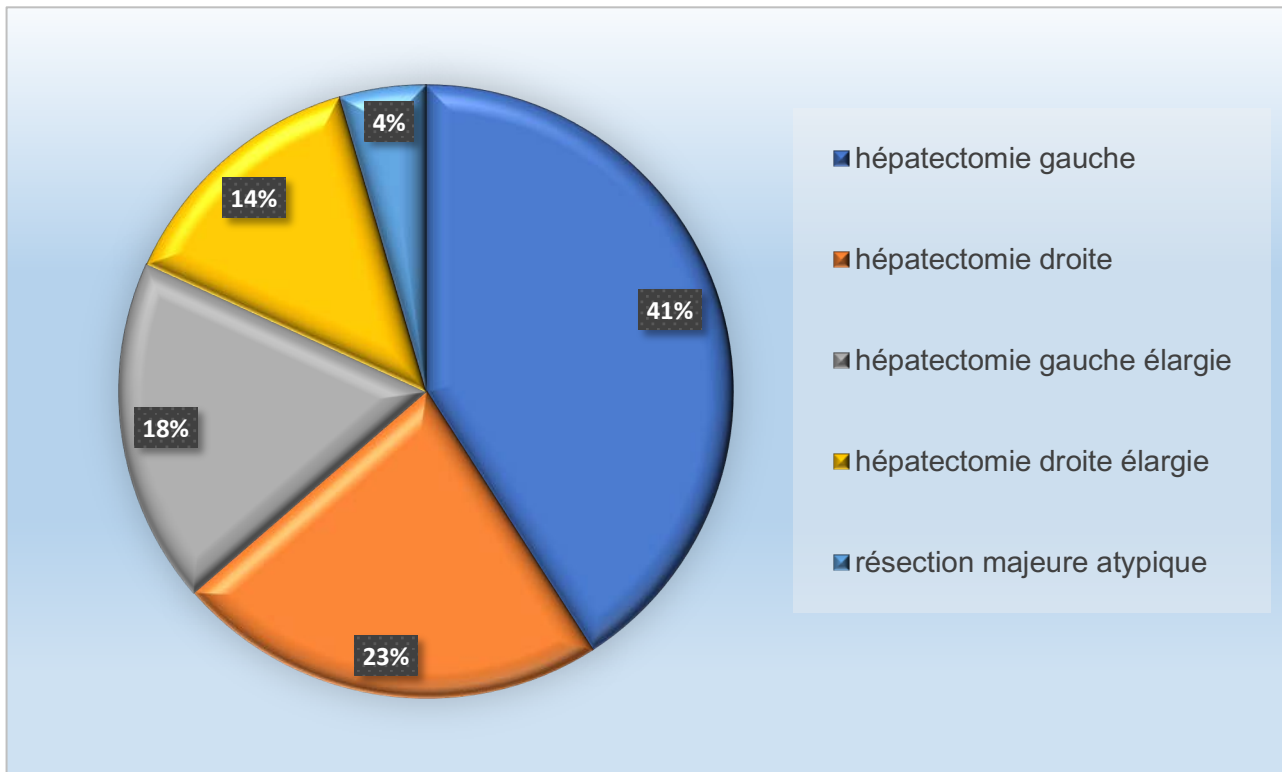


Figure VI : Répartition des différentes hépatectomies majeures

Les données per anesthésiques et post-opératoires sont représentées dans le tableau 3.

	Population
Nombre d'épreuves	6 [3,5 ;7,5]
Durée d'intervention (min)	420 [285 ;525]
Durée de clampage (min)	70 [60 ;90]
Perte sanguine (ml)	675 [540 ;1225]
Patients sous noradrénaline (%)	80
Score de Clavien et Dindo	1 [1-2]
Durée d'hospitalisation (jours)	7 [6-11]

Les résultats sont présentés sous forme de médiane (avec le 1^{er} et le 3^{ème} quartile) ou de nombre de patients (%).

Tableau 3 : données per-opératoires et post-opératoires

4 Discussion

Le remplissage vasculaire n'est pas un geste dénué de risque. Il est maintenant bien démontré que l'hypervolémie est néfaste pour le patient en réanimation, mais également au bloc opératoire (24,25).

Nous nous sommes inspirés de l'étude publiée en 2017 par Biais et al., révélant l'efficacité de la manœuvre de recrutement comme procédure de monitoring du débit cardiaque. Ce travail observationnel a inclus vingt-huit patients sous anesthésie générale pour une chirurgie intracrânienne. Chaque patient subissait une manœuvre de recrutement de 30 cm H₂O pendant 30 secondes, suivi d'un remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïdes administrés sur 10 minutes. Le VES était mesuré avant et après chaque manœuvre de recrutement, avant et après les épreuves de fluid challenge. Les changements du VES induits par la manœuvre de recrutement pulmonaire étaient corrélés à ceux induits par l'expansion du volume ($r^2 = 0,56$; $P < 0,0001$). Une diminution de 30 % du VES pendant la manœuvre de recrutement permettait de prédire la réponse du remplissage avec une sensibilité de 88 % (IC 95 %, 62 à 98) et une spécificité de 92 % (IC 95 %, 62 à 99). L'aire sous la courbe des variations du VES induites par la manœuvre de recrutement pulmonaire est de 0,96 (IC à 95 %, 0,81 à 0,99) (22).

Notre travail utilise un protocole per-anesthésique similaire, avec des manœuvres de recrutements effectuées en per-opératoire de manière systématique pour tous les patients, après l'intubation puis toutes les 30 minutes. Le choix d'appliquer une pression continue de 30cm H₂O pendant 30 secondes est tiré de l'étude IMPROVE, qui montre l'intérêt de la

manœuvre afin de diminuer les complications pulmonaires post-opératoire dans le cas des chirurgies majeures (26).

Néanmoins notre population est différente de l'étude princeps de Mathieu Biais. En effet notre essai comprend uniquement des chirurgies par laparotomie. Au moment de l'incision de la paroi abdominale la pression intra-abdominale baisse, et au cours de la dissection des organes elle peut monter. Ainsi le VES risque d'être modifié à chacune de ces étapes chirurgicales.

Pour autant il a été démontré dans l'essai mené par De Broca et al. en 2016, qu'un monitoring hémodynamique basé sur l'interaction cœur-poumon est faisable chez des patients subissant une chirurgie intra-abdominale majeure. Les résultats publiés, montrent que la manœuvre de recrutement est un très bon moyen pour estimer la précharge dépendance, avec une aire sous la courbe à 0,95 (IC à 95%, 0,91 à 0,99 ; $p < 0,0001$) (27). Toutefois il nous semblait raisonnable d'exclure les patients opérés par coelioscopie devant une modification importante des régimes de pression et le manque de données dans la littérature.

Critère de jugement principal

Épargne liquidienne :

Le choix de montrer un excès de remplissage en per-opératoire de 1000ml lié à la technique « fluid challenge » vient de l'étude de MacDonald. En effet il observe sur 556 manœuvres « fluid challenge » que seulement 30% se traduisent par une augmentation significative du VES (17). De cette manière, si 70% du remplissage vasculaire ne permet

pas d'augmenter le débit cardiaque après un bolus de 250ml de cristalloïdes, alors au cours d'une intervention comme une hépatectomie où 6 manœuvres « fluid challenge » sont réalisées en moyenne, l'excès de liquide calculé est supérieur à 1000ml.

Critères de jugement secondaire

Saignement post-opératoire :

Le saignement est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité. (28)

Au cours des hépatectomies majeures, la gestion de la volémie est primordiale, avec une majoration du risque de saignement en cas d'hypervolémie (7). De cette manière ils nous paraissent intéressant de rechercher une diminution du saignement grâce à la technique de la manœuvre de recrutement alvéolaire.

Néanmoins la technique chirurgicale, l'expérience de l'opérateur et les clampages vasculaires sont les facteurs clés qui déterminent la perte sanguine en chirurgie hépatique (29). Ainsi, la manœuvre de recrutement alvéolaire répétée ne doit pas mettre en difficulté ou ralentir le chirurgien. Toutefois le CHRU de Lille est un centre expert avec un taux de complication faible, ce qui rend moins probable ce type d'aléas.

Dysfonction hépatique post-opératoire :

L'insuffisance hépatocellulaire ou *small for size syndrome* après hépatectomie majeure est la conséquence d'un volume hépatique restant insuffisant. Son taux d'incidence se situe entre 1 et 5 % (30). Il s'agit de la principale cause de mortalité en post-opératoire. Sa définition varie dans la littérature. Un des critères prédictifs le plus

utilisé est le « 50-50 »(31). Il a été proposé de mesurer en pré-opératoire la clairance hépatique par des méthodes tel que le vert d'indocyanine afin de prédire le volume de foie fonctionnel restant et donc le risque de dysfonction hépatique post-opératoire (32). Ce syndrome est secondaire à une augmentation du débit porte et à une destruction hépatocytaire par élévation pressions vasculaires (33). De cette manière l'épargne liquidienne proposée par notre moyen de monitoring hémodynamique peut avoir tout son intérêt.

L'insuffisance rénale post-opératoire :

L'hypovolémie permissive, la répétition des clampages vasculaires, l'utilisation de drogue vasoactive peuvent conduire à une hypoperfusion rénale. Cette situation, si elle est prolongée, risque d'entraîner une insuffisance rénale aiguë post-opératoire.

Dans une analyse rétrospective d'une cohorte de 457 patients subissant une hépatectomie, l'incidence d'insuffisance rénale aiguë est élevée à 15%. L'insuffisance rénale est un facteur prédictif indépendant de mortalité post-opératoire (34).

L'optimisation précise de la volémie semble être une priorité.

Morbi-mortalité à 30 jours :

Il existe une multitude de facteurs indépendants pré, per et post-opératoire pouvant influencer sur taux de morbi-mortalité (35). Dans notre étude la morbidité-mortalité est définie par le score de Clavien-Dindo, la durée d'hospitalisation, et la mortalité à 30 jours. Le score de Clavien-Dindo est maintenant largement utilisé sur la chirurgie à haut risque, en particulier la chirurgie digestive (36). De cette manière nous cherchons à montrer,

conformément aux données de la littérature, que l'excès de remplissage majore les complications post-opératoire et notamment dans le cadre des hépatectomies.

Forces et Limites :

L'originalité de cette étude réside dans le fait qu'il s'agisse du premier essai randomisé à utiliser la manœuvre de recrutement comme moyen de monitoring hémodynamique afin de permettre une baisse des apports liquidiens per-opératoire.

De plus l'Hôpital universitaire de Lille est un centre expert avec un nombre important d'hépatectomie chaque année.

Enfin la surveillance du débit cardiaque a été mesuré en continue par le moniteur Pulsioflex®. Il s'agit d'un outil de monitoring précis et fiable au bloc opératoire (37).

Cependant Il existe plusieurs limites dans la réalisation de ce travail.

Tout d'abord, le protocole n'a pas pu être réalisé en aveugle, car les stratégies de monitoring hémodynamique appliquées sont trop différentes entre les groupes. En revanche l'analyse statistique se fera en aveugle.

Ensuite, la modification des résistances vasculaires peut entrainer des erreurs de mesure du débit cardiaque. En effet, celles-ci sont prises en compte dans l'algorithme du calcul du débit cardiaque avec le système ProACT. Chez un patient sous amines vasopressives, elles sont modifiées, par conséquent la valeur absolue et les variations du VES ne sont pas tout le temps interprétables (38). En revanche, il n'est pas indiqué dans la littérature à partir de quelle quantité d'amines l'analyse non calibrée est biaisée. De plus,

l'étude de Biais et al. sur la prédiction de la réponse au remplissage, montre une bonne efficacité des moyens de monitoring non calibrés sur 40 patients opérés d'une transplantation hépatique (39). Au cours de notre essai nous avons eu recours à de la noradrénaline dans la plupart des interventions. Toutefois celle-ci était introduite le plus souvent au cours de la transection, étape chirurgicale où aucune manœuvre et mesure ne sont faites.

Enfin les patients étaient programmés pour une chirurgie hépatique majeure sous laparotomie, l'extrapolation des résultats n'est donc pas possible pour une autre chirurgie. Nous avons exclu les patients présentant une BPCO modérée et sévère pour s'affranchir du risque de barotraumatisme lors des manœuvres de recrutements. On évite également des erreurs de mesures du VES liées à une compliance plus élevée et une transmission des pressions pulmonaires au cœur plus importante. Les patients présentant une insuffisance cardiaque droite sont exclus pour limiter le risque de mauvaise tolérance hémodynamique lors des manœuvres de recrutement.

Pour finir nous avons étudié les hépatectomies majeures, selon la définition anatomique, avec une résection d'au moins 3 segments (2). Pourtant cette définition est controversée. En effet plusieurs auteurs réfléchissent à de nouvelles définitions sans prendre en compte uniquement le nombre de segments, mais également leur localisation, l'intervention sur les voies biliaires ou sur la vascularisation (40).

La pandémie COVID a ralenti considérablement le recrutement des patients opérés d'une chirurgie hépatique carcinologique majeure. En effet c'est tout un parcours de soins qui a été perturbé. Les patients restaient chez eux, ils consultaient moins et étaient moins dépistés. Les blocs opératoires ont dû être reprogrammés. Les résultats de ces travaux seront présentés dans une prochaine thèse.

5 Conclusion

Au CHRU de Lille, l'intérêt qu'un monitoring hémodynamique basé sur la manœuvre de recrutement alvéolaire permet une épargne liquidienne par rapport à la technique du fluid challenge actuellement recommandée, est en cours d'évaluation.

6 Bibliographie

1. Couinaud C. Le foie: études anatomiques et chirurgicales. Masson; 1957. 556 p.
2. Bismuth H, Chiche L. Surgery of hepatic tumors. *Prog Liver Dis.* 1993;11:269-85.
3. Cescon M, Vetrone G, Grazi GL, Ramacciato G, Ercolani G, Ravaioli M, et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg.* juin 2009;249(6):995-1002.
4. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* janv 2013;100(2):274-83.
5. Redai I, Emond J, Brentjens T. Anesthetic considerations during liver surgery. *Surg Clin North Am.* avr 2004;84(2):401-11.
6. Gurusamy KS, Li J, Vaughan J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mai 2012;(5):CD007338.
7. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg.* août 1998;85(8):1058-60.
8. Gurusamy KS, Li J, Vaughan J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mai 2012;(5):CD007338.
9. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA.* 4 juin 2014;311(21):2181-90.
10. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth.* déc 2006;97(6):755-7.
11. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: 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 J Anaesthesiol.* oct 2014;31(10):517-73.
12. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med.* août 2010;36(8):1327-32.
13. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med.* juin 2009;37(6):2079-90.

14. Giglio MT, Marucci M, Testini M, Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth.* nov 2009;103(5):637-46.
15. Dalfino L, Giglio MT, Puntillo F, Marucci M, Brienza N. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl.* 24 juin 2011;15(3):R154.
16. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B, et al. Guidelines for perioperative haemodynamic optimization. *Ann Fr Anesth Reanim.* oct 2013;32(10):e151-158.
17. MacDonald N, Ahmad T, Mohr O, Kirk-Bayley J, Moppett I, Hinds CJ, et al. Dynamic preload markers to predict fluid responsiveness during and after major gastrointestinal surgery: an observational substudy of the OPTIMISE trial. *Br J Anaesth.* avr 2015;114(4):598-604.
18. *Interactions_coeur-poumon.pdf* [Internet]. [cité 4 mars 2022]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Interactions_coeur-poumon.pdf
19. Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *Br J Anaesth.* déc 2006;97(6):808-16.
20. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent J-L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* avr 2005;31(4):517-23.
21. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 4 mai 2000;342(18):1301-8.
22. Biais M, Lanchon R, Sesay M, Le Gall L, Pereira B, Futier E, et al. Changes in Stroke Volume Induced by Lung Recruitment Maneuver Predict Fluid Responsiveness in Mechanically Ventilated Patients in the Operating Room. *Anesthesiology.* févr 2017;126(2):260-7.
23. Young CC, Harris EM, Vacchiano C, Bodnar S, Bukowy B, Elliott RRD, et al. Lung-protective ventilation for the surgical patient: international expert panel-based consensus recommendations. *Br J Anaesth.* déc 2019;123(6):898-913.
24. Møller AM, Pedersen T, Svendsen PE, Engquist A. Perioperative risk factors in elective pneumonectomy: the impact of excess fluid balance. *Eur J Anaesthesiol.* janv 2002;19(1):57-62.
25. Thacker JKM, Mountford WK, Ernst FR, Krukas MR, Mythen MMG. Perioperative Fluid Utilization Variability and Association With Outcomes: Considerations for Enhanced Recovery Efforts in Sample US Surgical Populations. *Ann Surg.* mars 2016;263(3):502-10.
26. Futier E, Constantin J-M, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 1 août 2013;369(5):428-37.
27. De Broca B, Garnier J, Fischer M-O, Archange T, Marc J, Abou-Arab O, et al. Stroke volume changes induced by a recruitment maneuver predict fluid responsiveness in patients with protective ventilation in the operating theater. *Medicine (Baltimore).* juill 2016;95(28):e4259.

28. de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. *Dig Surg.* 2007;24(4):259-64.
29. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. *Clin Liver Dis.* févr 2009;13(1):145-54.
30. Tucker ON, Heaton N. The « small for size » liver syndrome. *Curr Opin Crit Care.* avr 2005;11(2):150-5.
31. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The « 50-50 criteria » on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* déc 2005;242(6):824-8, discussion 828-829.
32. Ohwada S, Kawate S, Hamada K, Yamada T, Sunose Y, Tsutsumi H, et al. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* mars 2006;93(3):339-46.
33. Xu X, Man K, Zheng SS, Liang TB, Lee TK, Ng KT, et al. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* avr 2006;12(4):621-7.
34. Lim C, Audureau E, Salloum C, Levesque E, Lahat E, Merle JC, et al. Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB.* juin 2016;18(6):540-8.
35. Franken LC, Schreuder AM, Roos E, van Dieren S, Busch OR, Besselink MG, et al. Morbidity and mortality after major liver resection in patients with perihilar cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Surgery.* mai 2019;165(5):918-28.
36. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery.* mai 1992;111(5):518-26.
37. Michard F, Giglio MT, Brienza N. Perioperative goal-directed therapy with uncalibrated pulse contour methods: impact on fluid management and postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1 juill 2017;119(1):22-30.
38. Monnet X, Vaquer S, Anguel N, Jozwiak M, Cipriani F, Richard C, et al. Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth.* févr 2015;114(2):235-43.
39. Biaïis M, Nouette-Gaulain K, Cottenceau V, Revel P, Sztark F. Uncalibrated pulse contour-derived stroke volume variation predicts fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth.* déc 2008;101(6):761-8.
40. Pothet C, Drumez É, Joosten A, Genin M, Hobeika C, Mabrut J-Y, et al. Predicting Intraoperative Difficulty of Open Liver Resections: The DIFF-scOR Study, An Analysis of 1393 Consecutive Hepatectomies From a French Multicenter Cohort. *Ann Surg.* 1 nov 2021;274(5):805-13.

7 Annexes

Table 1	
Clavien-Dindo classification	
Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment, or surgical, endoscopic, and radiological interventions. Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics and electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications. Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic, or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including central nervous system complications) requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient

Annexe 1 : score Clavien Dindo

Stage	Serum creatinine
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dL (≥26.5 μmol/L) increase
2	2.0-2.9 times baseline
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dL (≥353.6 μmol/L) OR Initiation of renal replacement therapy, OR in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 mL/min/1.73 m ²

Annexe 2 : classification KDIGO

AUTEUR : Nom : IELLATCHITCH

Prénom : Alexandre

Date de soutenance : 17/03/2022

Titre de la thèse : Présentation d'un protocole de recherche sur l'optimisation du remplissage vasculaire par la manœuvre de recrutement alvéolaire au cours de la chirurgie hépatique

Thèse - Médecine - Lille « 2022 »

Cadre de classement : Anesthésie

DES: Anesthésie-réanimation

Mots-clés : Hépatectomie, monitoring hémodynamique, manœuvre de recrutement

Résumé :

Contexte : L'hépatectomie est associée à une morbi-mortalité élevée. Le saignement per-opératoire joue un rôle majeur dans la survenue de complications, le remplissage excessif est un de ces déterminants. La gestion hémodynamique a donc un double enjeu : maintenir un débit cardiaque optimal afin de préserver la perfusion des organes sans aggraver le saignement. Il existe une stratégie basée sur le recrutement alvéolaire qui consiste à appliquer une pression d'insufflation de 30 cm d'H₂O pendant 30 secondes et d'observer l'impact sur le volume d'éjection systolique (VES). Une diminution de plus de 30 % du VES permettrait de prédire un bénéfice au remplissage.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, randomisée, contrôlée en ouvert réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, à deux groupes parallèles équilibrés, visant à démontrer une diminution du volume de remplissage per-opératoire au cours de la chirurgie hépatique en utilisant un monitoring hémodynamique basé sur le recrutement alvéolaire, comparativement au monitoring actuellement recommandé du « fluid challenge ».

Résultats : les résultats en cours d'évaluation seront présentés dans une prochaine thèse.

Composition du Jury :

Président : M. le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

M. le Professeur Benoit TAVERNIER

M. le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

M. le Docteur Maher FLEYFEL

Directeur de thèse : M. le Docteur Antoine JEANNETEAU