



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Optimisation du remplissage vasculaire par manoeuvre de
recrutement alvéolaire au cours de la chirurgie hépatique : étude
RECLIVER**

Présentée et soutenue publiquement le 11/10/2023 à 18H00
au Pôle Recherche
par **Thibaud CHEVRIER-DENIAU**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Gilles LEBUFFE*

Assesseurs :

Monsieur le Professeur *Benoit TAVERNIER*

Monsieur le Professeur *Emmanuel BOLESLAWSKI*

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur *Lucas RULLIER*

Avertissements

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

Liste des abreviations

ASA	American Society of Anesthesiologists
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
FC	Fréquence cardiaque
Fet	Fraction expirée cible
FetCO 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
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
TP	Taux de Prothrombine
VES	Volume d'éjection Systolique
VPA	Visite Pré-Anesthésique

Liste des Tableaux

- Table 1. Caractéristiques de la population
- Table 2. Comparaison des objectifs principaux et secondaires entre les deux groupes de l'étude.
- Table 3. Comparaison des variations des paramètres biologiques entre les deux groupes étudiés par rapport aux valeurs préopératoires.

Liste des figures

- Figure 1: Anatomie segmentaire du foie selon Couinaud, issu de Cahiers intégrés de médecine, 1971
- Figure 2: Risque de morbidité péri-opératoire en fonction du remplissage vasculaire, MC Bellamy, BJA 2006 (19)
- Figure 4: Stratégie du “Fluid challenge”, A.Caillard et al, SFAR 2014 (26)
- Figure 5: Illustration de la VPP, A. Caillard et al, SFAR 2014 (26)
- Figure 6: Organisation de l'étude RECLIVER
- Figure 7: Principe de l'analyse du contour de l'onde de pouls. Manuel Pulsioflex™
- Figure 8: Flow chart
- Figure 9: Evolution de la PAM en per-opératoire

Table des matières

Liste des abreviations	3
Liste des Tableaux	4
Liste des figures	5
Table des matières	6
Introduction	7
Matériels et Méthodes	15
Résultats	26
Discussion	33
Conclusion	39
Bibliographie	40
Annexes	44

Introduction

L'hépatectomie majeure est définie par une résection emportant 3 segments hépatiques ou plus (1). Cette résection se fait selon l'anatomie segmentaire décrite par Couinaud en 1957 (2).

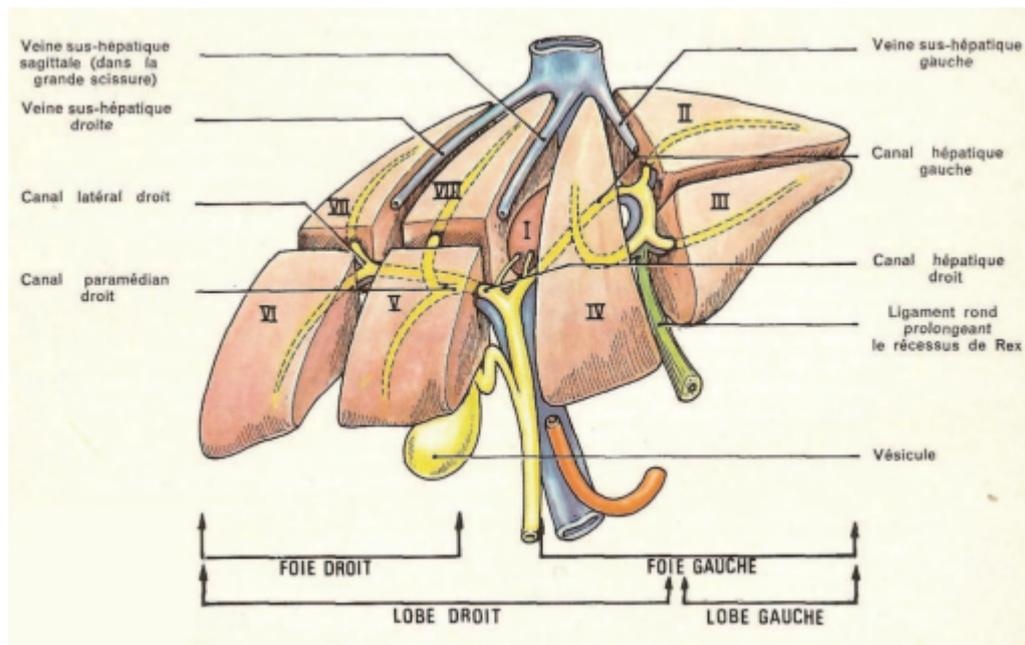


Figure 1 : Anatomie segmentaire du foie selon Couinaud, issu de Cahiers intégrés de médecine, 1971

Les principales indications sont les métastases hépatiques (50,8%), les tumeurs primitives malignes hépatiques et biliaires (23,1%) et enfin certaines tumeurs hépatiques bénignes (11,1%) (3)(4).

L'amélioration des traitements oncologiques et l'existence de techniques telles que l'embolisation veineuse portale pré-opératoire ont permis d'élargir les indications et la faisabilité des hépatectomies majeures (5).

C'est une chirurgie lourde, grevée d'une morbi-mortalité élevée mais très hétérogène selon les études (de 2,6% à 10,4% pour la mortalité et de 22,6% à 68% pour la morbidité) (3)(6)(7)(8). C'est une chirurgie à risque, notamment cardio-vasculaire (défini par un risque d'événement cardiovasculaire >5% dans les 30

jours) (9) et impliquant une prise en charge anesthésique spécifique avec une évaluation préopératoire précise, un monitoring hémodynamique per-opératoire le plus souvent invasif et une surveillance post-opératoire rapprochée pour cette chirurgie dont au moins 20% des patients présenteront une complication en post-opératoire (10).

Un des éléments majeurs de cette morbi-mortalité est le saignement per-opératoire (7)(8). Celui-ci est compris en moyenne entre 600 et 900 ml (12). Associé à la durée opératoire, au temps de transsection et au nombre de clampages réalisés, il a été identifié par les chirurgiens comme un des 4 principaux facteurs prédictifs de difficultés opératoires (13).

Un remplissage vasculaire trop important étant un facteur de risque d'aggravation du saignement per-opératoire (14), une des techniques de référence consiste à maintenir une pression veineuse centrale (PVC) inférieure à 5mmHg, permettant ainsi de diminuer le saignement moyen de 800ml à 200ml (15).

Cette stratégie, dite restrictive, est discutée. Tout d'abord, comparée à d'autres interventions cardiovasculaires comme l'hypotension permissive, l'hémodilution, l'hypoventilation, la transfusion autologue ou même comparée à l'absence d'intervention spécifique, elle n'a pas montré de différence significative concernant la mortalité péri-opératoire et le risque de transfusion (16).

Ensuite, cette stratégie dite de "basse PVC" présente le risque d'induire une baisse du débit cardiaque par une diminution excessive de précharge (17).

Selon la formule suivante, le débit cardiaque est un des déterminants majeurs du transport artériel en oxygène (18) :

Transport artériel en oxygène (TaO₂) = Débit cardiaque (DC) x Contenu artériel en oxygène (CaO₂)

Contenu artériel en oxygène (CaO₂) = Hémoglobine (Hb) x 1,34 x Saturation artérielle en oxygène (SaO₂) + 0,003 x Pression artérielle en oxygène (PaO₂)

En privilégiant une stratégie restrictive pure, on s'expose ainsi à un risque de diminution du transport artériel en oxygène et donc par conséquent à une hypoxie tissulaire à l'origine de complications post-opératoires.

Le dilemme réside donc dans l'équilibre à trouver entre un excès ou un défaut de remplissage vasculaire, comme l'explique MC Bellamy dans son éditorial du *British Journal of Anesthesia* en 2006 (19).

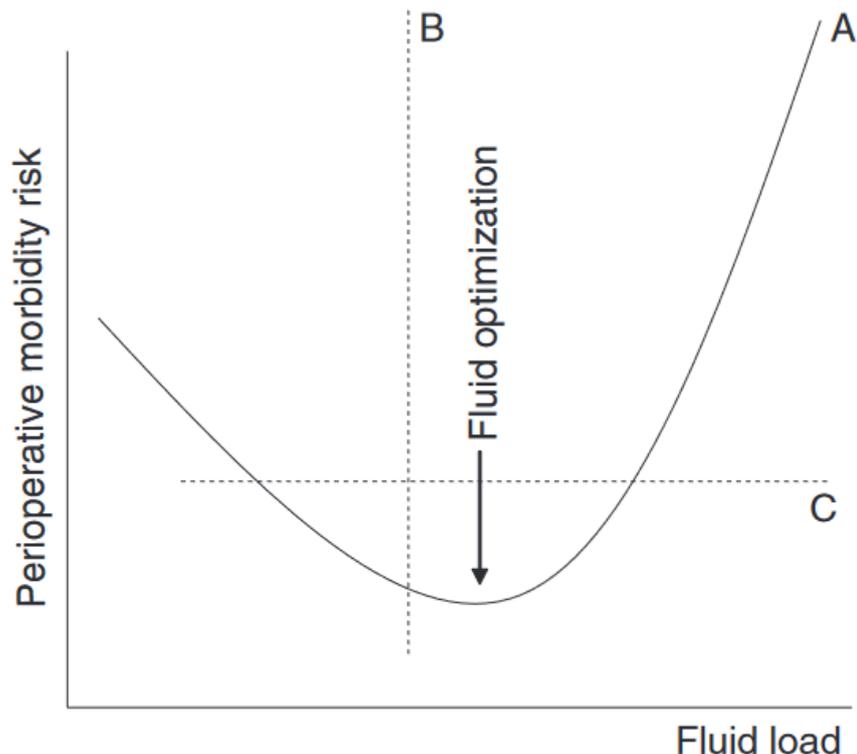


Figure 2 : Risque de morbidité péri-opératoire en fonction du remplissage vasculaire.

MC Bellamy, BJA 2006 (19)

Les stratégies de remplissage vasculaire visant l'optimisation du débit cardiaque, aussi appelées "Goal-Directed Fluid Therapy", ont d'abord été développées au sein des services de soins intensifs mais sont désormais présentes au cœur des blocs opératoires. De nombreuses études ont montré leur intérêt comparativement à des stratégies dites "libérales", notamment dans la réduction des complications rénales (20), gastro-intestinales (21) et infectieuses (22)(23). De même, certaines études ont montré un intérêt dans la réduction de la durée d'hospitalisation (24), avec néanmoins des

résultats non significatifs sur la mortalité à 30 jours (25). L'intérêt d'utiliser une "Goal directed therapy" à la place d'une stratégie de PVC basse réside également dans un remplissage moindre (28) et un saignement moindre (29).

Ces stratégies reposent sur la courbe de Frank-Starling qui caractérise le concept de précharge dépendance :

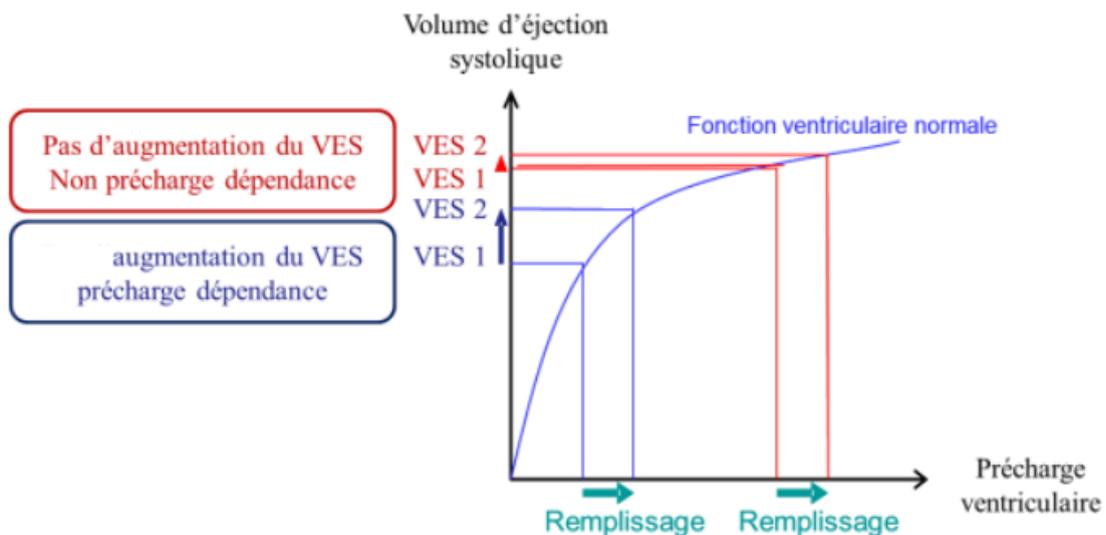


Figure 3 : courbe de Frank-Starling, d'après A.Caillard et al, SFAR 2014 (26)

L'enjeu est donc de déterminer si le patient se situe dans la zone de précharge dépendance ou non à un moment donné, et ainsi de savoir si la réalisation d'un remplissage vasculaire sera bénéfique ou non, c'est à dire permettant une maximisation du VES, avec comme objectif final d'optimiser le débit cardiaque ($\text{Débit cardiaque} = \text{Volume d'éjection systolique} \times \text{Fréquence cardiaque}$).

Afin de déterminer cette précharge dépendance, il existe plusieurs stratégies :

- La réalisation de mesures statiques, comme celle de la PVC ou la mesure du diamètre de la veine cave inférieure en échographie. Ces mesures sont difficiles à interpréter car elles comprennent des zones grises importantes, ont une sensibilité et spécificité moindres que les indices dit "dynamiques" (27), sans compter la difficulté technique à réaliser en peropératoire une mesure

échographique de la veine cave. Ces indices statiques sont donc à éviter.

- La stratégie dite du “Fluid challenge”, ayant fait l’objet de recommandations de la Société Française d’Anesthésie Réanimation (SFAR) en 2013 (30). Cette stratégie consiste à réaliser des remplissages vasculaires itératifs de 200 +/- 50ml de cristalloïdes en monitorant le VES. Si l’augmentation du VES est supérieure à 10%, on peut alors estimer que le patient est précharge dépendant, et donc renouveler la manœuvre jusqu’à obtenir une augmentation de VES inférieure à 10%. Si l’augmentation de VES est inférieure à 10%, on considère alors le patient comme non précharge dépendant et il faut donc envisager d’autres moyens de stabilisation hémodynamique si nécessaires, notamment l’introduction d’amines vasopressives.

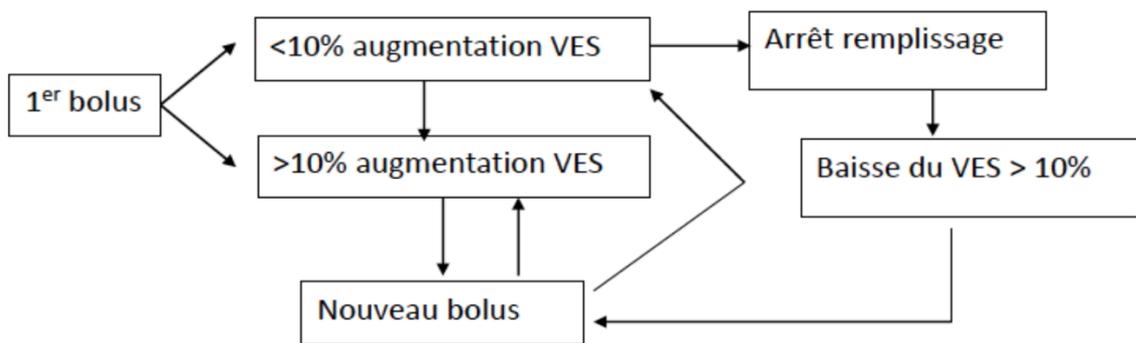


Figure 4 : stratégie du “Fluid challenge”, A.Caillard et al, SFAR 2014 (26)

Le monitoring peropératoire du VES peut être réalisé soit par Doppler transoesophagien, soit par méthode d’analyse du contour de l’onde de pouls (invasive via un cathéter artériel ou non via la photopléthysmographie).

Le risque de cette stratégie repose sur le caractère aléatoire de la réponse. Ainsi, si le patient présente une augmentation de VES inférieure à 10%, il aura reçu un remplissage de 250ml de cristalloïdes non nécessaire, pouvant aboutir à une surcharge hydrosodée. Cela est bien démontré par *MacDonald et al* en 2015 dans l’étude OPTIMISE (31) qui met en évidence que seul 28,6% des

556 fluids challenges réalisés dans le cadre de chirurgies gastro-intestinales majeures permettent une augmentation de VES supérieure à 10%. Un total de 397 remplissages vasculaires sur les 556 réalisés s'avèrent ainsi inutiles voir délétères. Ramené au contexte de l'hépatectomie majeure où en moyenne il est réalisé 6 manœuvres de fluid challenge, cela peut aboutir à un excès de remplissage de 1000mL comme montré dans une thèse réalisée dans notre service en 2018 par R. Descamps (32).

Parmi les autres stratégies existantes on retrouve celles basées sur les interactions cœur-poumon, bien décrites par A. Caillard et al en 2014 à la SFAR (26). La variation de pression pulsée (VPP) est l'indice dynamique le plus connu et validé reposant sur cette interaction cœur-poumon. Elle peut être utilisée à partir d'une onde de pouls obtenue de manière invasive ou non (33). Son principe repose sur un double phénomène lors de l'insufflation en ventilation mécanique. Tout d'abord, on obtient un effet de chasse vers l'oreillette gauche, aboutissant immédiatement à une amélioration de la précharge ventriculaire gauche et donc à une augmentation du VES. Dans le même temps on observe une augmentation de la postcharge du ventricule droit, et donc une diminution de l'éjection du ventricule droit aboutissant après quelques cycles cardiaques à une diminution de la précharge ventriculaire gauche et donc à une diminution du VES. Plus le patient est précharge-dépendant, plus cette variation de VES sera importante. Le seuil retenu de positivité du test est de 13% (24).

Cet indice dynamique présente néanmoins l'inconvénient de n'être validé que dans des conditions très strictes : ventilation mécanique sans déclenchement du respirateur, volume courant (VT) d'au moins 8 ml/kg de poids idéal théorique, absence d'arythmie cardiaque, absence de dysfonction cardiaque droite, absence d'insuffisance cardiaque gauche congestive, absence de syndrome du compartiment abdominal,

absence de chirurgie à thorax ouvert. En dehors de ces conditions, sa sensibilité et spécificité ne sont plus suffisantes pour l'utiliser (32). Ces critères, notamment l'exigence d'un VT minimum de 8 ml/kg, rendent l'utilisation de la VPP difficile en pratique courante au bloc opératoire. En effet, les bénéfices d'une ventilation protectrice appliquant des VT plutôt aux alentours de 6 ml/kg ont bien été mis en évidence, tout d'abord en réanimation dans le cas de patients atteints de syndrome de détresse respiratoire aiguë (33), puis secondairement au bloc opératoire avec une diminution des complications post-opératoire (34).

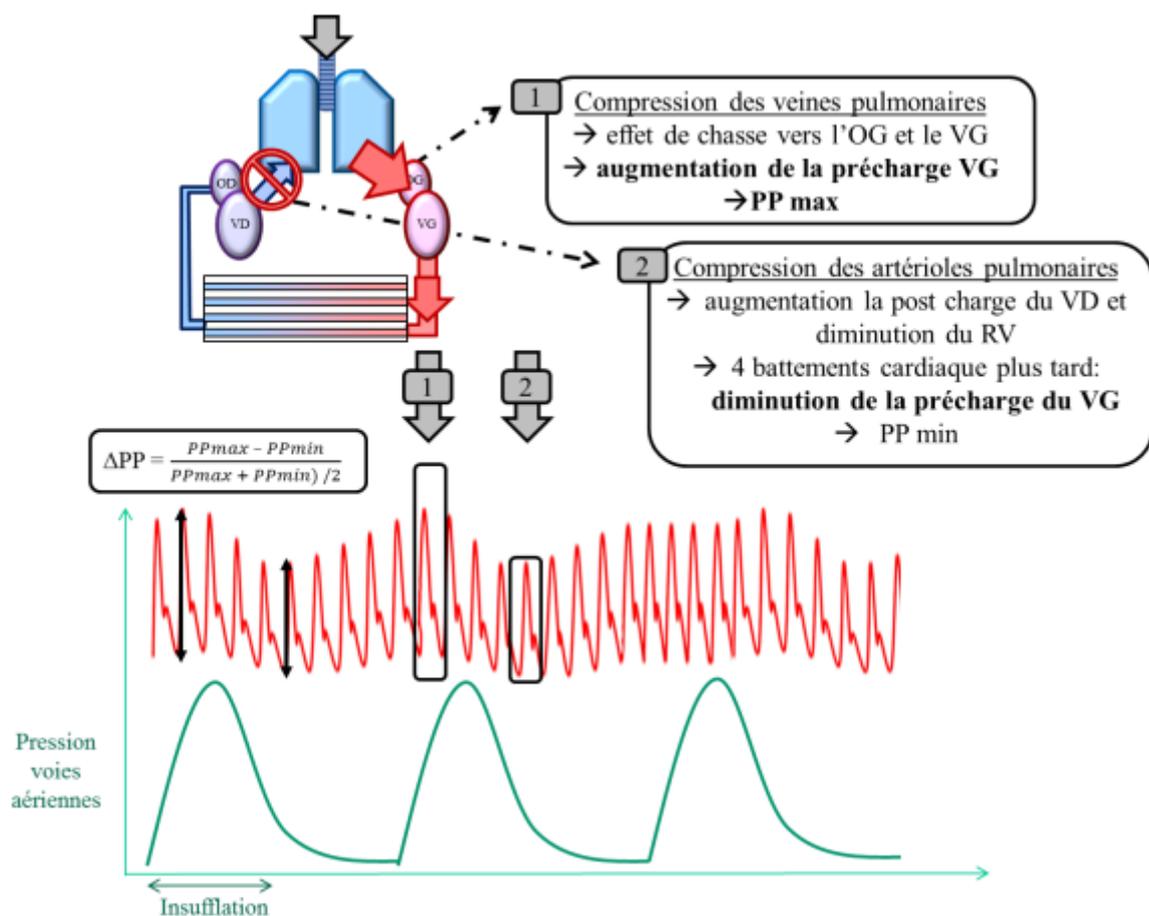


Figure 5 : illustration de la VPP, A. Caillard et al, SFAR 2014 (26)

- Une autre stratégie basée sur les variations du VES lors de manœuvres de recrutement alvéolaire a été étudiée notamment dans une publication de M. Biais

de 2017 (34) portant sur 28 patients opérés en neurochirurgie. Cette étude montre qu'une baisse de 30% du VES au cours d'une manœuvre de recrutement de 30cmH₂O durant 30 secondes permet de déterminer qu'un patient est précharge dépendant avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 92%. Cette stratégie a donc l'avantage d'offrir une optimisation du débit cardiaque compatible avec les conditions inhérentes au bloc opératoire, et notamment le respect d'une ventilation protectrice à 6 ml/kg de VT associée à des manoeuvres de recrutement alvéolaire réalisées toutes les 20 à 30 minutes telles que recommandé actuellement en chirurgie abdominale (34)(36).

Le but de notre étude est de comparer la stratégie d'optimisation du débit cardiaque lors des hépatectomies majeures réglées par laparotomie guidée par des "fluid challenge", actuellement recommandée, à celle basée sur les variations de VES lors des manoeuvres de recrutement alvéolaire. Nous cherchons notamment à montrer une diminution des remplissages vasculaires inutiles tels que décrits dans la stratégie "fluid challenge".

Matériels et Méthodes

2.1 Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective randomisée contrôlée réalisée en ouvert. Elle était menée en monocentrique au sein du service de chirurgie digestive et de transplantation hépatique de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille. Elle se composait de deux groupes parallèles et visait à évaluer l'intérêt d'un remplissage vasculaire guidé par des manœuvres de recrutement alvéolaire comparativement à un remplissage vasculaire guidé par des "fluid-challenge" durant une hépatectomie majeure réglée par laparotomie. L'étude RECLIVER a bénéficié d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes OUEST III en date du 7 septembre 2020. Les inclusions se sont déroulées du 15/12/2020 au 24/06/2022.

2.2 Objectifs de l'étude :

2.2.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était de démontrer une diminution du volume de remplissage peropératoire de 1000ml en utilisant un moyen de monitoring hémodynamique basé sur le recrutement alvéolaire, comparativement au remplissage standard qui reposait sur la réponse au fluid challenge au cours d'hépatectomies majeures réalisées par laparotomie.

Critère d'évaluation :

Le critère d'évaluation de l'objectif principal était le volume de remplissage vasculaire peropératoire évalué par l'ensemble des apports liquidiens rapportés sur le logiciel de suivi DIANE ANESTHÉSIE.

2.2.2 Objectifs secondaires

- Evaluation du saignement per-opératoire :

Critère d'évaluation : volume du saignement per-opératoire évalué par les moyens d'aspirations chirurgicales et le pesage des compresses.

- Evaluation de la régénération hépatique :

Critères d'évaluation : dosage biologique des transaminases (ASAT, ALAT) à J1, J3, et J5 post-opératoire afin d'évaluer la cinétique de la cytolyse hépatique. Dosage du taux de prothrombine (TP) à J1, J3, et J5 post-opératoire. Dosage des facteurs II et V à J1, J3 et J5. Proportion de patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire à J5, défini par un TP<50% et une bilirubinémie totale > 50mg/L (37)

- Évaluation de la fonction rénale :

Critères d'évaluation : dosage de l'urée sanguine et de la créatininémie à J1, J3 et J5. Quantification de la diurèse à J1, J3 et J5. En cas d'insuffisance rénale aiguë, celle-ci sera définie selon la classification KDIGO (annexe 1).

- Evaluation de la morbi-mortalité :

Critères d'évaluation : Score de Clavien-Dindo à J30 (38) (annexe 2)

Mortalité à J30

Durée d'hospitalisation

2.3 Critères d'inclusion et de non inclusion :

Critères d'inclusion
<ul style="list-style-type: none">● Patient majeur
<ul style="list-style-type: none">● Patient bénéficiant d'une chirurgie carcinologique hépatique majeure (>2 segments) réglée par laparotomie
<ul style="list-style-type: none">● Patient assuré social
<ul style="list-style-type: none">● Francophone
<ul style="list-style-type: none">● Libre et consentant

Critères de non inclusion
<ul style="list-style-type: none">● Patient sous tutelle ou curatelle
<ul style="list-style-type: none">● Femme enceinte ou allaitante
<ul style="list-style-type: none">● Fibrillation atriale
<ul style="list-style-type: none">● Cirrhose
<ul style="list-style-type: none">● BPCO classée GOLD III ou IV
<ul style="list-style-type: none">● Insuffisance cardiaque droite
<ul style="list-style-type: none">● Obésité morbide (IMC > 40 kg/m²)
<ul style="list-style-type: none">● Chirurgie en urgence vitale immédiate
<ul style="list-style-type: none">● Contre indication à un traitement utilisé dans l'étude
<ul style="list-style-type: none">● Patient présentant un trouble psychique ou psychiatrique rendant difficile l'adhésion au protocole à l'appréciation de l'investigateur
<ul style="list-style-type: none">● Impossibilité à recevoir une information éclairée
<ul style="list-style-type: none">● Refus de signer le consentement

2.4 Déroulement de l'étude :

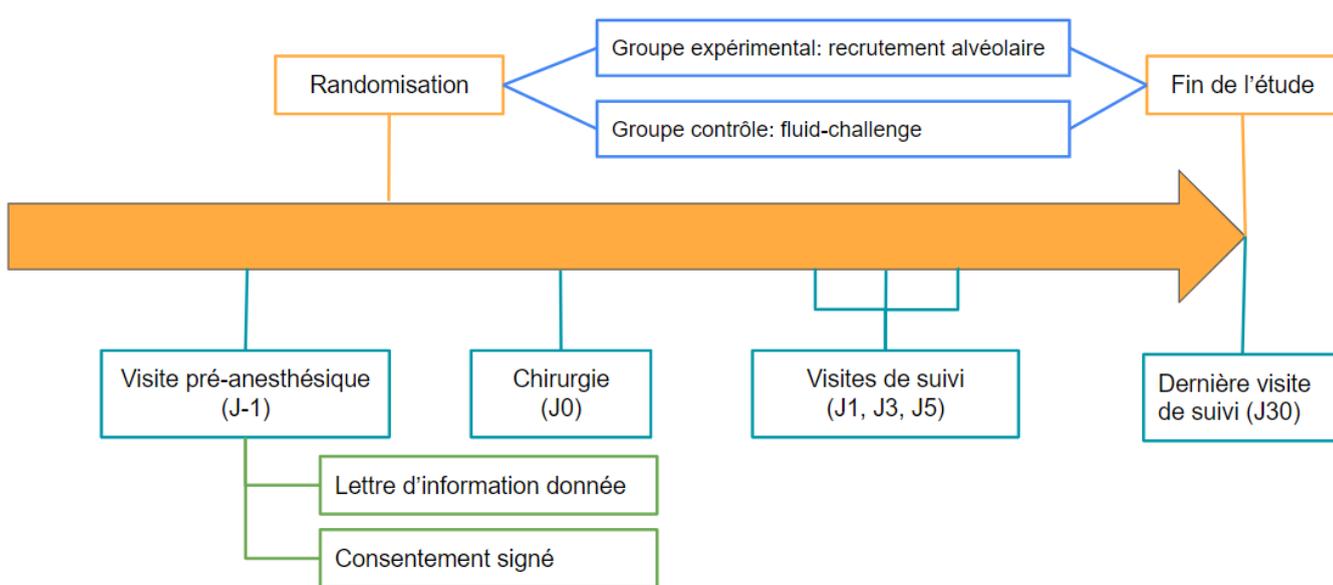


Figure 6: organisation de l'étude RECLIVER

2.4.1 Visite pré-anesthésique

Les patients étaient recrutés lors de la visite pré-anesthésique la veille du bloc opératoire. La présence des critères d'inclusion et l'absence de critères de non-inclusion étaient alors évaluées. Les informations étaient délivrées aux patients de même qu'une lettre d'information de l'étude RECLIVER. Le consentement était signé lors de cette visite, un exemplaire était délivré au patient et un exemplaire conservé au sein du classeur de suivi de l'étude.

2.4.2 Le jour de la chirurgie (J0)

Le protocole anesthésique était standardisé pour tous les patients quel que soit leur groupe. Le patient était installé au bloc opératoire et il était mis en place un monitoring comportant une mesure de l'entropie, un curamètre, un scope, un oxymètre de pouls et une mesure non invasive de la pression artérielle par brassard.

Une rachianalgésie avec administration intrathécale de 100 à 200µg de morphine était réalisée en l'absence de contre-indication et de refus du patient. Une voie veineuse périphérique était également posée afin de réaliser l'induction anesthésique.

Celle-ci était réalisée selon les recommandations en vigueur. Elle comportait tout d'abord une pré-oxygénation de 3 à 5 minutes avec un objectif de fraction expirée en oxygène > 90%. Ensuite il était réalisé une administration de SUFENTANIL 0,1 à 0,2µg/kg suivie de l'administration de PROPOFOL 2 à 5mg/kg. Les posologies exactes et l'administration d'adjuvants à visée anti-hyperalgésique tels que la KETAMINE 0,5mg/kg et la LIDOCAINE 1-1,5mg/kg étaient laissées à la discrétion du médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient.

La curarisation était ensuite réalisée après étalonnage du curamètre par administration de ROCURONIUM 0,6mg/kg ou ATRACURIUM 0,5mg/kg dont le choix était également laissé à la discrétion de l'anesthésiste-réanimateur. Le patient était ensuite intubé par la mise en place d'une sonde oro-trachéale et placé sous ventilation mécanique. En cas d'instabilité hémodynamique lors de l'induction, le patient pouvait bénéficier de l'administration d'ÉPHÉDRINE par bolus itératifs de 3 à 9mg jusqu'à une dose maximale de 30mg.

Une fois l'induction anesthésique effectuée, une voie veineuse centrale jugulaire interne gauche ou droite était posée de manière échoguidée. Un cathéter artériel radial droit ou gauche était mis en place après la réalisation d'une manœuvre d'Allen afin d'obtenir une mesure invasive de la pression artérielle au cours de l'intervention. Ce cathéter radial était relié au dispositif de mesure du débit cardiaque Pulsioflex™.

L'entretien de l'anesthésie était conduit par administration d'un mélange gazeux de SEVOFLURANE et d'oxygène avec un objectif d'entropie compris entre 30 et 50. Des injections itératives de SUFENTANIL de 5 à 10µg étaient réalisées selon les

pratiques habituelles. De la même manière, il était réalisé des ré-injections itératives de curares d'environ 30% de la dose d'induction, guidées par les données per-opératoires du curamètre.

La ventilation mécanique était réalisée en mode VAC avec un volume courant de 6 ml/kg de poids idéal théorique et une PEP comprise entre 5 et 7cmH₂O. Les autres paramètres étaient ajustés en fonction de la PetCO₂. Tous les patients bénéficiaient de manœuvres de recrutement alvéolaire régulières selon les recommandations en vigueur (34)(36). Ces manœuvres consistaient à appliquer une pression positive de 30cmH₂O durant 30 secondes toutes les 30 minutes environ. Elles n'étaient pas réalisées en cas d'instabilité hémodynamique ou durant la phase de transsection hépatique .

La transsection correspond au moment de la réalisation des différents clampages de la vascularisation hépatique qui permettent au chirurgien de limiter le saignement lors de la section des tissus hépatiques. Lors de cette étape cruciale, le patient devait être maintenu dans un état de précharge dépendance et il n'était pas réalisé d'épreuve de fluid challenge ou de manœuvre de recrutement alvéolaire.

Les solutés de remplissage vasculaire utilisés lors de l'intervention étaient des cristalloïdes balancés type RINGER LACTATE. En complément des remplissages itératifs, le patient bénéficiait d'un apport de base de 3 ml/kg/h de cristalloïdes balancés type RINGER LACTATE.

Il était réalisé en début d'intervention l'estimation du volume de pertes sanguines tolérables selon la formule suivante :

Pertes sanguines autorisées = Volume sanguin total x (Hématocrite initial - Hématocrite seuil)

Volume sanguin total = 70ml/kg pour les hommes et 65ml/kg pour les femmes

Hématocrite = Hémoglobine (g/dl) / 0,34

L'hématocrite seuil correspondait aux seuils transfusionnels recommandés (39).

Une fois le volume de pertes sanguines autorisé atteint, un contrôle de l'hémoglobine capillaire était réalisé par Hemocue™ afin de guider une éventuelle transfusion de culots globulaires selon les seuils transfusionnels définis.

En fin d'intervention, le patient bénéficiait de l'administration d'une analgésie multimodale par PARACETAMOL 1000mg pouvant être associé à du TRAMADOL 50 à 100mg et/ou de l'ACUPAN 20mg selon les comorbidités du patient. Après décurarisation monitorée par le curamètre et réchauffement externe, le patient était réveillé, extubé et transféré en salle de surveillance post-interventionnelle où la prise en charge était standardisée et identique entre les 2 groupes.

Groupe contrôle “Fluid challenge” : le premier test de remplissage était réalisé environ 30 minutes après intubation. Il consistait en l'administration de 250ml de RINGER LACTATE. En cas d'augmentation du VES>10%, on considérait le patient comme précharge dépendant et il bénéficiait d'un nouveau remplissage de 250ml. L'administration était renouvelée jusqu'à obtention d'une augmentation de VES<10%. Le test de remplissage était réalisé plusieurs fois au cours de l'intervention lorsqu'il était constaté une baisse d'environ 10% du VES.

Groupe expérimental “Recrutement alvéolaire” : le VES était mesuré avant et après chaque manœuvre de recrutement. En cas de baisse du VES>30%, le patient était considéré comme précharge dépendant et bénéficiait de l'administration de 250ml de RINGER LACTATE. Une manœuvre de recrutement était à nouveau réalisée après le remplissage et celui-ci était renouvelé en cas de baisse du VES à nouveau supérieure à 30%. En cas de baisse inférieure à 30% il n'était pas réalisé de remplissage vasculaire et une nouvelle mesure était réalisée lors de la manœuvre de recrutement suivante.

2.4.3 Visites de suivi (J1, J3 et J5)

Durant les jours suivants les objectifs principaux et secondaires étaient évalués au cours de 3 visites à J1, J3 et J5 selon leurs critères d'évaluation respectifs (cf *parties 2.2.1 et 2.2.2*).

2.4.4 Visite finale (J30)

La dernière visite était réalisée à J30. Cette visite servait à évaluer la morbi-mortalité notamment via la mortalité à 30 jours, la durée totale d'hospitalisation et le score de Clavien-Dindo. En cas de sortie d'hospitalisation, cette visite correspondait à la visite de suivi effectuée par le chirurgien à J30 et le score de Clavien-Dindo était calculé à partir du compte-rendu de consultation et d'hospitalisation réalisé par le chirurgien référent.

2.5 Matériels :

Afin de réaliser les mesures de variation du VES, le cathéter artériel radial était relié au dispositif de monitoring Pulsioflex™ développé par Pulsion Medical Systems (Allemagne). Ce dispositif de monitoring du débit cardiaque peut être relié à plusieurs dispositifs invasifs (système PiCCO™, système ProAQT™) ou non invasifs (système NICCI™). Dans notre étude et en présence d'un cathéter artériel radial, le moniteur Pulsioflex était relié à ce cathéter via le dispositif invasif ProAQT™. Ce dispositif se positionne entre la tête de pression habituellement utilisée pour la mesure invasive de la pression artérielle et le cathéter artériel radial. Il consiste en un capteur de pression permettant d'obtenir une courbe d'onde de pouls. Après calibration réalisée à partir des caractéristiques du patient (sexe, âge, taille et poids), un débit cardiaque est estimé grâce à la méthode de l'analyse du contour de l'onde de pouls selon la formule suivante

VES = Aire sous la partie systolique de la courbe artérielle x facteur de

calibration

On obtient ensuite le débit cardiaque via la formule $DC = VES \times Fc$

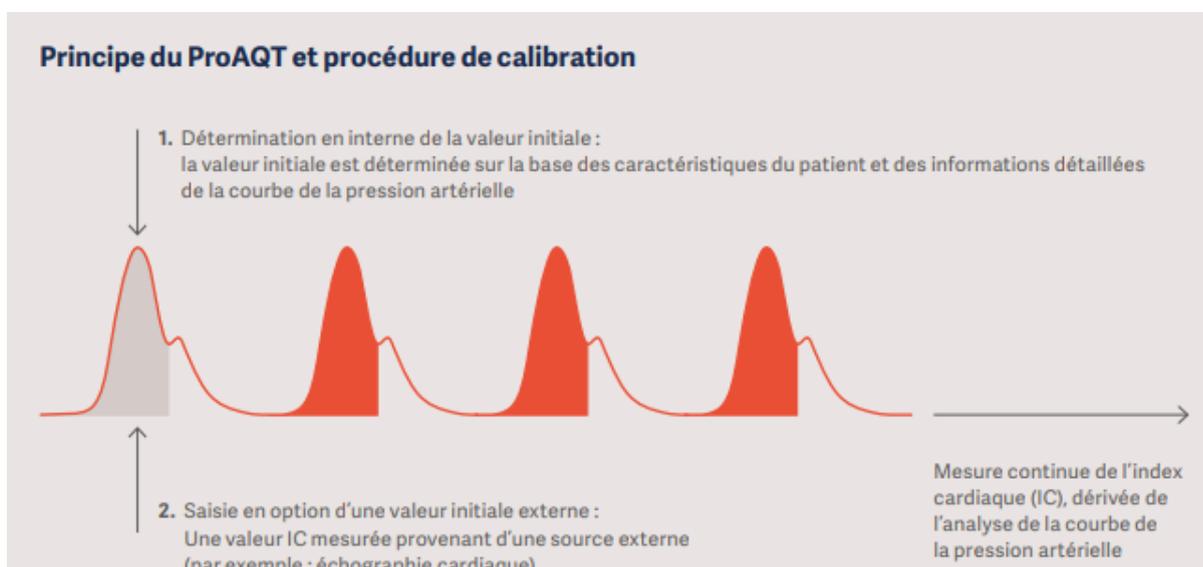


Figure 7 : Principe de l'analyse du contour de l'onde de pouls. Manuel Pulsioflex™

2.6 Méthodes statistiques :

2.6.1 Randomisation

La randomisation a été effectuée selon une table de randomisation en 1:1 utilisant des blocs de taille variable générés par le logiciel SAS™. Cette table a été fournie par le promoteur de l'étude et la procédure précise de randomisation n'était connue que par le promoteur sans transmission de l'information aux investigateurs.

2.6.2 Nombre de sujets nécessaires

D'après les données non publiées d'une thèse réalisée dans le service sur 46 patients (32), le volume de remplissage vasculaire per-opératoire est en moyenne de 3181 mL \pm 965. Notre hypothèse était qu'un remplissage vasculaire guidé par des manœuvres de recrutement alvéolaire permettrait de réduire ce volume d'environ 1000 mL au vu des données de l'étude OPTIMISE (31). Sous cette hypothèse, avec un test bilatéral, avec un niveau de significativité de 5% et une puissance de 80%, il était

nécessaire d'inclure 21 patients par groupe. En considérant un taux de 10% de données non utilisables, il fallait inclure 46 patients, soit 23 par groupe.

2.6.3 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (Version 9.4. SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) par l'Unité de Méthodologie, Biostatistiques et Datamanagement du CHU de Lille sous la responsabilité de Elodie Drumez.

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les volumes de remplissage peropératoire (total, pré-transsection et post-transsection), le volume de pertes sanguines peropératoire et les durées d'hospitalisation (totale, en secteur de soins critiques et en hospitalisation conventionnelle) ont été comparés entre les 2 groupes (manœuvre de recrutement alvéolaire versus stratégie « fluid-challenge ») à l'aide du test t de Student (sur les données log-transformées). Les différences moyennes et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés comme mesure de la taille d'effet.

Le score KDIGO à 1 jour, 3 jours et 5 jours post-opératoire ainsi que le score Clavien-Dindo à 30 jours ont été comparés entre les 2 groupes à l'aide du test U de Mann-Whitney (distribution non Gaussienne, même après transformation log). Les odds-ratios généralisés et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés comme mesure de la taille d'effet.

Les variations d'ASAT à 1 jour, 3 jours et 5 jours de la baseline ont été estimées et comparées entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle d'analyse de données longitudinal contraint (cLDA) (sur les données log-transformées) (40). Les différences

moyennes inter-groupes des variations par rapport à la baseline et leur intervalle de confiance à 95% ont été dérivées du modèle comme mesure de la taille d'effet. Les variations de d'ALAT et du TP à 1 jour, 3 jours et 5 jours de la baseline ont été estimées et comparées entre les 2 groupes à l'aide du même modèle que pour la variation de l'ASAT (sur les données log-transformées pour l'ALAT). La variation du niveau de lactates à 1 jour de la baseline a aussi été estimée et comparée entre les 2 groupes à l'aide du même modèle (sur les données log-transformées).

Aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives avec un effectif <5.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

Résultats

3.1 Population :

Un total de 46 patients a été inclus dans l'étude de décembre 2020 à juin 2022, dont 23 dans le groupe "Fluid challenge" et 23 dans le groupe "Recrutement alvéolaire". Il y a eu 4 exclusions secondaires (2 dans chaque groupe), à chaque fois en lien avec la mise en évidence dès le début de l'intervention d'une carcinose péritonéale ou d'un envahissement tumoral trop important contre-indiquant la réalisation de l'hépatectomie. Un des patients du groupe "Recrutement alvéolaire" a également été exclu pour cause de données perdues (Figure 8).

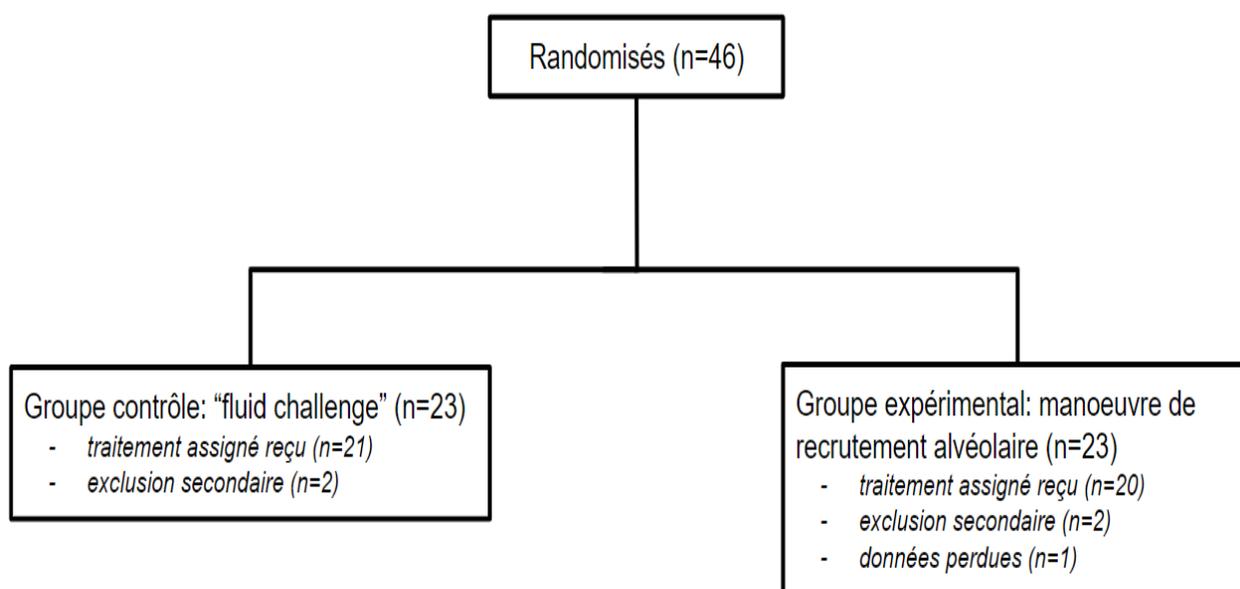


Figure 8 : Flow chart

Les caractéristiques de la population sont décrites dans la table 1 et sont similaires. Il n'a pas été réalisé de dosage préopératoire du facteur II et du facteur V, ceux-ci ne faisant pas partie du bilan standard pré-opératoire des hépatectomies dans notre centre.

Table 1. Caractéristiques de la population

Caractéristiques	Total (N=41)	Groupe "Fluid challenge" (N=21)	Groupe "Recrutement alvéolaire" (N=20)
Femme	20 (48.8)	9 (42.9)	11 (55.0)
Age, années	63.8 ± 9.5	61.7 ± 11.0	66.0 ± 7.1
IMC, kg/m ²	26.6 ± 5.2	24.7 ± 5.2	28.6 ± 4.4
Classe ASA			
1	2 (4.9)	1 (4.8)	1 (5.0)
2	24 (58.5)	12 (57.1)	12 (60.0)
3	15 (36.6)	8 (38.1)	7 (35.0)
Type de chirurgie			
Hépatectomie gauche	3 (7.3)	2 (9.5)	1 (5.0)
Hépatectomie droite	12 (29.3)	8 (38.1)	4 (20.0)
Hépatectomie gauche élargie	9 (22.0)	5 (23.8)	4 (20.0)
Hépatectomie droite élargie	4 (9.8)	2 (9.5)	2 (10.0)
Résection atypique	13 (31.7)	4 (19.0)	9 (45.0)
TP ¹ préopératoire, %	100 (93 à 100)	100 (93.5 à 100)	100 (90 à 100)
Créatininémie préopératoire, mg/L	8.4 ± 2.6	8.0 ± 2.3	8.8 ± 2.8
ASAT ² préopératoire, UI/L	36.5 (29 to 72)	40.5 (29 to 68)	35 (29 to 83)
ALAT ² préopératoire, UI/L	38 (23 to 68)	50.5 (27 to 67)	34 (20 to 83)
Urée préopératoire, g/L	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
Durée totale de l'intervention, minutes	420.4 ± 140.3	403.0 ± 142.9	438.7 ± 138.8
Durée de clampage total, minutes	69.4 ± 32.5	67.2 ± 37.2	71.8 ± 27.6

Les valeurs sont des nombres (%) pour les variables catégorielles et sont des moyennes avec leur déviation standard ou leur médiane (espace interquartile) pour les variables quantitatives.

¹ Calculé sur 40 patients (20 vs. 20). ² Calculé sur 38 patients (20 vs. 18).

Le nombre moyen de manœuvres réalisées était de 4,5 manœuvres en moyenne dans le groupe "Fluid challenge" et de 5,5 manœuvres en moyenne dans le groupe recrutement alvéolaire.

3.2 Données hémodynamiques :

L'évolution de la PAM au cours du temps pour les deux groupes est résumée par le graphique de la Figure 9. Durant l'intervention, 19 patients sur 21 dans le groupe

“Fluid challenge” ont nécessité l’administration de NORADRÉNALINE en per-opérateur, contre 19 sur 20 dans le groupe “Recrutement alvéolaire”.

Evolution de la PAM en per-opérateur

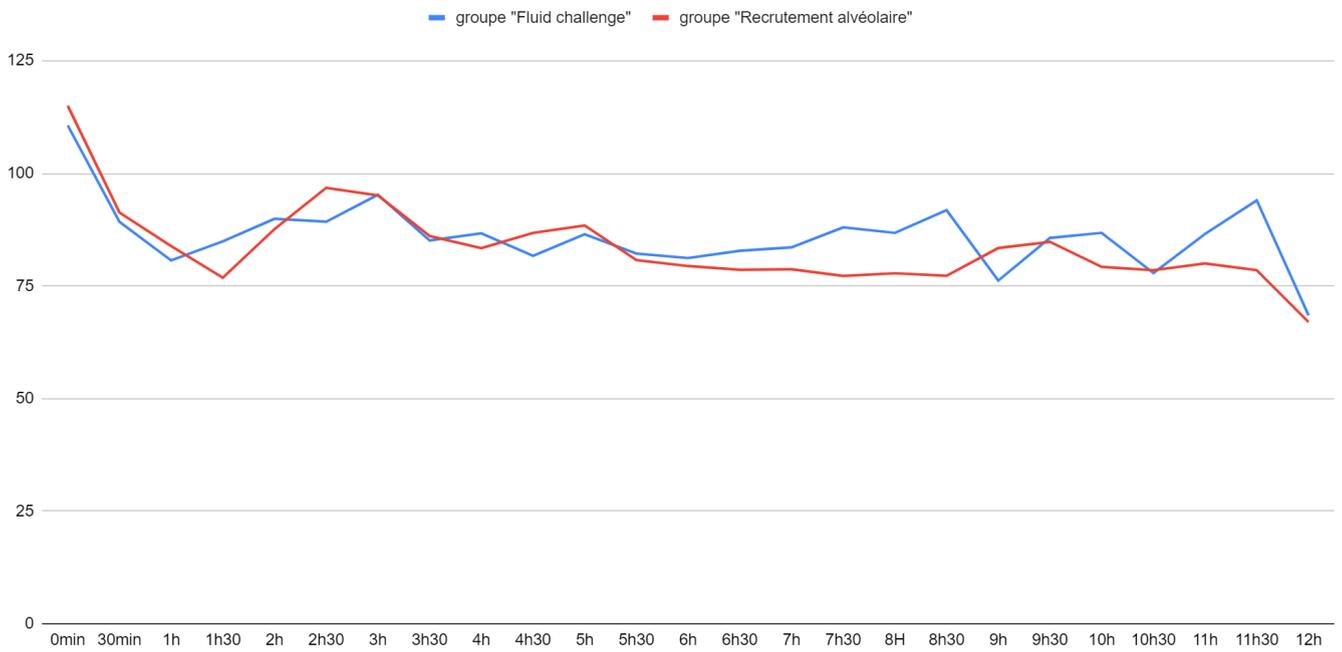


Figure 9 : Evolution de la PAM en per-opérateur

Table 2. Comparaison des objectifs principaux et secondaires entre les deux groupes de l'étude.

	Groupe "Fluid challenge" (N=21)	Groupe "Recrutement alvéolaire" (N=20)	Taille d'effet	Valeur (95%IC)	p
Objectif principal					
Remplissage vasculaire per-opératoire total, mL	4000 (3345 à 4400)	3700 (3250 à 4500)	Différence moyenne	-0.05 (-0.36 à -0.23) ¹	0.53 ¹
Objectifs secondaires					
Saignement per-opératoire, mL	650 (520 à 1000)	850 (500 à 1000)	Différence moyenne	-0.14 (-0.52 à 0.23) ¹	0.44 ¹
Durée d'hospitalisation, days	9 (6 à 15)	12 (6 à 16)	Différence moyenne	0.20 (-0.23 à 0.63) ¹	0.34 ¹
KDIGO post-opératoire					
à J1	0 (0 à 0)	0.5 (0 à 2)	Odd ratio généralisé	1.90 (1.01 à 3.56)	0.046
à J3	0 (0 à 0)	0.5 (0 à 1.5)	Odd ratio généralisé	2.73 (1.50 à 4.98)	0.001
à J5 ²	0 (0 à 0)	0.5 (0 à 2)	Odd ratio généralisé	2.49 (1.31 à 4.74)	0.005
Insuffisance hépato-cellulaire à J5	0/20 (0.0)	1/19 (5.3)		NA	NA
Score de Clavien-Dindo à J30	1 (0 à 2)	1.5 (0.5 à 5)	Odd ratio généralisé	2.00 (0.97 à 4.10)	0.060
Mortalité à J30	0/21 (0.0)	2/20 (10.0)		NA	NA
Analyses post-hoc					
Remplissage per-opératoire avant transsection, mL	2050 (1600 à 2400)	1400 (1140 à 1650)	Différence moyenne	-0.42 (-0.64 à -0.20) ¹	<0.001 ¹
Remplissage per-opératoire après transsection, mL	1822 (1494 à 2440)	2257 (1970 à 3052)	Différence moyenne	0.21 (-0.03 à 0.46) ¹	0.079 ¹
Durée d'hospitalisation en soins critiques, jours	5 (3 à 7)	6 (4 à 12)	Différence moyenne	0.24 (-0.22 à 0.71) ¹	0.30 ¹
Durée d'hospitalisation conventionnelle, jours	2 (1 à 9)	4 (1 à 9)	Différence moyenne	0.05 (-0.56 à 0.66) ¹	0.87 ¹
Facteur II en post-opératoire, %					
à J1 ³	68.8 ± 12.3	69.9 ± 17.4	Différence moyenne	1.06 (-10.74 à 12.87)	0.86
à J3 ⁴	68.1 ± 14.4	48.6 ± 25.6	Différence moyenne	-19.56 (-40.36 à 1.25)	0.064
à J5 ⁵	71 ; 45 ; 426	54.7 ± 24.7		NA	NA
Facteur V en post-opératoire, %					
à J1 ⁶	75.9 ± 23.0	79.2 ± 37.6	Différence moyenne	3.25 (-16.69 à 23.19)	0.74
à J3	92.5 ± 30.7	88.4 ± 36.1	Différence moyenne	-4.12 (-25.27 à 17.02)	0.70
à J5 ⁷	130.4 ± 32.1	127.7 ± 35.1	Différence moyenne	-2.72 (-24.51 à 19.08)	0.80

Les valeurs sont le nombre/nombre total pour les variables catégorielles et la moyenne ± écart type, la médiane (écart interquartile) ou les valeurs individuelles (où n<5) pour les variables quantitatives. Les tailles d'effet sont calculées pour le groupe de manœuvre de recrutement alvéolaire par rapport au groupe de stratégie Fluid-challenge. Un odd-ratio généralisé inférieur à 1 indique une augmentation de la durée d'hospitalisation par rapport au groupe de référence.

¹ Évalué sur des données après transformation log. ² Évalué sur 38 patients (20 vs. 18). ³ Évalué sur 31 patients (12 vs. 19). ⁴ Évalué sur 18 patients (9 vs. 9). ⁵ Évalué sur 10 patients (3 vs. 7). ⁶ Évalué sur 40 patients (20 vs. 20). ⁷ Évalué sur 39 patients (20 vs. 19).

Table 3. Comparaison des variations des paramètres biologiques entre les deux groupes étudiés par rapport aux valeurs préopératoires.

	Groupe "Fluid challenge" (N=21)	Groupe "Recrutement alvéolaire" (N=20)	Différence moyenne entre les deux groupes (95% IC)	p
ASAT ¹ , UI/L				
J1 vs. J0	2.33 (1.80 à 2.87)	2.47 (1.93 à 3.01)	0.13 (-0.53 à 0.79)	0.68
J3 vs. J0	1.17 (0.82 à 1.51)	1.50 (1.15 à 1.86)	0.33 (-0.08 à 0.74)	0.10
J5 vs. J0	0.50 (0.19 à 0.81)	0.63 (0.31 à 0.95)	0.13 (-0.22 à 0.49)	0.45
ALAT ¹ , UI/L				
J1 vs. J0	2.35 (1.85 à 2.84)	2.39 (1.89 à 2.89)	0.04 (-0.58 à 0.67)	0.89
J3 vs. J0	1.76 (1.37 à 2.16)	1.84 (1.44 à 2.24)	0.08 (-0.40 à 0.55)	0.73
J5 vs. J0	1.13 (0.77 à 1.48)	1.27 (0.91 à 1.64)	0.15 (-0.27 à 0.56)	0.47
TP, %				
J1 vs. J0	-29.97 (-35.98 à -23.96)	-31.35 (-37.47 à -25.22)	-1.38 (-9.82 à 7.07)	0.74
J3 vs. J0	-25.35 (-32.98 à -17.72)	-29.35 (-37.14 à -21.55)	-4.00 (-14.91 à 6.91)	0.46
J5 vs. J0	-13.36 (-19.11 à -7.62)	-15.57 (-21.42 à -9.71)	-2.20 (-10.27 à 5.87)	0.58
Lactatémie, mmol/L				
J1 vs. J0	-0.56 (-0.83 à -0.30)	-0.49 (-0.74 à -0.23)	0.08 (-0.24 à 0.40)	0.62

Les valeurs sont la différence moyenne (IC à 95 %). Les différences moyennes entre les groupes sont exprimées pour le groupe de stratégie Fluid-challenge par rapport au groupe de manœuvre de recrutement alvéolaire.

¹ Évalué sur des données après transformation log

3.4 Objectif principal :

Concernant le critère de jugement principal portant sur une différence de volume de remplissage total entre les deux groupes, il n'a pas été mis en évidence de différence significative avec un remplissage médian de 4000ml pour le groupe "Fluid challenge" et de 3700ml pour le groupe "Recrutement alvéolaire" (Table 2). Une analyse post-hoc complémentaire a été réalisée afin de différencier le remplissage pré et post transsection, mettant en évidence un remplissage pré-transsection moindre dans le groupe "Recrutement alvéolaire" ($p < 0,001$) (Table 2).

3.5 Objectifs secondaires :

Saignement per-opératoire :

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le saignement per-opératoire total entre les deux groupes. Parmi les patients du groupe "Fluid challenge", 7 sur 21 ont nécessité un recours à une transfusion contre 1 sur 20 dans le groupe "Recrutement alvéolaire".

Régénération hépatique :

Un seul patient appartenant au groupe "Recrutement alvéolaire" a présenté un critère 50/50 à J5 (Table 2). Concernant l'évolution des ASAT, des ALAT et du TP par rapport à leurs valeurs pré-opératoires, il n'a pas non plus été mis en évidence de différence significative (Table 3). L'évolution du Facteur V et du Facteur II n'a pas pu être comparée par rapport à leur valeur préopératoire en l'absence de ces dernières. Une comparaison à J1, J3 et J5 a donc été réalisée pour ces facteurs en analyse post-hoc, sans mise en évidence de différence statistiquement significative (Table 2).

Morbi-mortalité :

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la durée d'hospitalisation et le score de Clavien Dindo à J30 entre les deux groupes. La

comparaison de la mortalité à J30 n'a pas été effectuée du fait du trop faible effectif. Une analyse post-hoc complémentaire a été réalisée afin de différencier la durée d'hospitalisation en secteur de chirurgie conventionnelle et en secteur de soins critiques (SIPO, USC et Réanimation), sans mettre en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes (Table 2).

Fonction rénale :

Si le score KDIGO ne diffère pas statistiquement entre les 2 groupes à J1, il a été mis en évidence un sur-risque statistiquement significatif d'insuffisance rénale aiguë à J3 ($p=0,001$) et J5 ($p=0,005$) dans le groupe "Recrutement alvéolaire" (Table 2).

Discussion

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre l'utilisation d'un remplissage guidé par le "Fluid Challenge" ou par des manoeuvres de recrutement alvéolaire concernant le volume de remplissage peropératoire total, le saignement peropératoire, la régénération hépatique post-opératoire et la morbi-mortalité post-opératoire évaluée par la durée d'hospitalisation et le score de Clavien-Dindo. On retrouve néanmoins un sur-risque d'insuffisance rénale dans le groupe "Recrutement alvéolaire" à J3 et à J5.

Concernant l'objectif principal qui portait sur le remplissage per-opératoire total, l'utilisation d'une stratégie de recrutement alvéolaire ne semble pas montrer d'intérêt comparée à celle actuellement recommandée du "fluid challenge". Les volumes de remplissage retrouvés sont plutôt plus importants que dans les autres études portant sur la gestion du remplissage par une méthode d'optimisation du débit cardiaque au cours des hépatectomies, avec habituellement des volumes autour de 2700 à 3800 ml avec une importante variabilité selon les études (28)(29)(41) contre 3700 à 4000 ml dans notre étude. Les études portant sur la stratégie de PVC basse quant à elles retrouvent des volumes de remplissage plutôt autour de 2900ml en moyenne (41). On peut néanmoins discuter de la pertinence de comparer le remplissage peropératoire total. En effet, au cours des hépatectomies, l'objectif étant de diminuer le saignement au cours de la transection, on doit donc chercher à optimiser d'autant plus le remplissage jusqu'à la fin de celle-ci afin de limiter le saignement, tout en sachant qu'un excès de remplissage entraîne une majoration de ce saignement. Sur l'analyse post-hoc que nous avons réalisée afin de différencier le remplissage pré et post-transection, on constate un remplissage significativement moindre dans le groupe expérimental en pré-transection avec 650ml de remplissage en moins administré en moyenne. Cette différence est contre

balancée en post-transsection avec une tendance à un remplissage plus important dans le groupe expérimental, néanmoins non significative. Une des explications à cette différence pourrait résider dans une application plus stricte du protocole de notre étude en début d'intervention, suivie d'un remplissage plus libéral après la transsection pour compenser l'état de précharge dépendance important, tel qu'actuellement réalisé en pratique courante au sein de notre service. L'importance des volumes administrés en post transsection (1822ml dans le groupe contrôle et 2257ml dans le groupe expérimental) alors que cette partie de l'intervention n'est pas la plus longue en terme de temps opératoire peut d'ailleurs également refléter ce caractère plus libéral du remplissage à la fin de l'intervention chirurgicale. De même, le nombre relativement faible de manœuvres réalisées (4,5 en moyenne pour le groupe contrôle et 5,5 en moyenne pour le groupe expérimental) et le fait que celles-ci ont été essentiellement réalisées en début d'intervention peut signifier un moindre respect du protocole en fin d'intervention.

Concernant le saignement peropératoire, notre étude ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes, et les volumes de saignement sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature (12). Cette absence de différence peut s'expliquer par un défaut de puissance statistique de notre étude. On peut également se poser la question du type d'analyse statistique réalisée, comparant la différence moyenne entre les 2 groupes. En effet, cette comparaison peut être mise en défaut devant la présence d'un écart type important, comme c'est le cas dans notre étude (écart-type de 408 pour le groupe expérimental et 543 pour le groupe témoin). Ce problème de l'importante variabilité du saignement au cours des hépatectomies a également été retrouvé dans de nombreuses études, dont celle de *K.Mizunoya et al* publiée en 2019 (29). La solution alors apportée était de comparer non pas le volume médian ou moyen de saignement, mais plutôt de comparer la proportion de patients présentant un saignement inférieur à 400ml. A noter

néanmoins que le saignement constaté dans l'étude de *K.Mizunoya et al* est nettement moindre que dans les autres études portant sur les hépatectomies et également moindre que dans la nôtre, avec un saignement médian de 220ml pour le groupe expérimental (évaluant l'utilisation de la VPP) et 385ml pour le groupe témoin (utilisation la stratégie basse PVC) dans l'étude de *K.Mizunoya et al*. Le seuil de 400ml semblerait donc non applicable à notre étude.

Concernant la régénération hépatique post-opératoire, notre étude ne montre aucune différence statistiquement significative. Un seul patient (dans le groupe expérimental) ayant présenté une défaillance hépatique à J5 décrite par une bilirubinémie $>50\mu\text{mol/L}$ et un TP $<50\%$, il n'a pas été possible de réaliser d'analyse. Concernant les facteurs de coagulation, les transaminases et le TP, on peut observer une tendance en défaveur du groupe expérimental, sans jamais être statistiquement significative. Cette absence de significativité peut s'expliquer par un défaut de puissance statistique devant le faible effectif de l'étude.

Concernant la morbi-mortalité, si aucun des critères de jugement n'est revenu statistiquement significatif, on note néanmoins une tendance à un score de Clavien-Dindo et une durée d'hospitalisation légèrement plus importante dans le groupe expérimental. Les deux seuls décès constatés dans les 30 jours l'ont été chez des patients du groupe expérimental, mais avec un taux de mortalité et de morbidité néanmoins inférieurs à ceux de la littérature (6)(8). Même après réalisation d'une analyse post-hoc afin de différencier l'hospitalisation conventionnelle de l'hospitalisation en unité de soins critiques (en l'occurrence au CHRU de Lille cela correspond à la Réanimation Chirurgicale, au SIPO et à l'USC médico-chirurgicale), il n'est pas retrouvé de différence significative.

Concernant la fonction rénale, notre étude montre de façon intéressante un sur-risque d'insuffisance rénale à J3 et à J5 dans le groupe expérimental. Ce sur-risque peut potentiellement s'expliquer par le caractère plus restrictif du remplissage vasculaire (table 2) de notre stratégie avant la transsection, tel que décrit précédemment. Il est effectivement établi qu'un défaut de perfusion rénale peropératoire induit par une hypovolémie conduit à davantage d'insuffisance rénale aiguë post-opératoire (44). L'incidence dans notre étude reste néanmoins faible et l'évolution favorable, aucun patient n'ayant nécessité le recours à une épuration extra-rénale au décours de l'intervention, et cette incidence semble cohérente avec les données de la littérature, qui sont néanmoins très variables allant de 0,9 à 15,1% des patients présentant une insuffisance rénale aiguë au cours des résections hépatiques (42).

Notre étude présente de nombreuses limites. Tout d'abord, l'objectif de réduction du remplissage est discutable. Celui-ci a été fixé suite aux résultats de la thèse de *R.Descamps* ayant montré qu'environ 6 manœuvres de fluid challenge étaient réalisées en per-opératoire d'une hépatectomie (32). Suite à l'étude OPTIMISE de *MacDonald et al* publiée en 2015 (31) et affirmant que seul 28,6% des manœuvres de fluid challenge s'avéraient utiles, nous en avons déduit un objectif de réduction du remplissage de 1000 ml. Cela correspond à un volume très important, sachant que le volume de remplissage moyen est habituellement autour de 3000ml avec une importante variabilité selon les études, ce qui fait donc un objectif de réduction d'un tiers du remplissage peropératoire total, objectif non atteint par notre intervention. Le choix de cet objectif de 1000ml est peut être à l'origine d'une sous-estimation du nombre de sujets nécessaires à notre étude et donc à un risque de défaut de puissance statistique.

Le choix d'une variation de VES de 30% au cours des manœuvres de recrutement alvéolaire peut également être sujet à discussion. Ce seuil a été fixé suite à l'étude de *M.Biais* de 2017 portant sur des patients de neurochirurgie (34). On peut s'interroger sur l'applicabilité de ce seuil, défini pour une chirurgie influent peu sur les pressions intra-thoraciques et non à une chirurgie intra-abdominale allant impacter les pressions intra-abdominale et thoracique. Ainsi est-il peut être nécessaire de définir des seuils différents pour ce type de chirurgie. Par ailleurs, un seuil trop élevé implique également de peut-être finalement laisser le patient en situation de précharge dépendance trop importante et ainsi de l'exposer à des complications semblables à celles des stratégies très restrictives comme celle de la basse PVC.

Une autre limite de notre étude réside dans la rigueur dans l'application du protocole. En effet, si l'optimisation du débit cardiaque par réalisation de fluid challenge fait l'objet de recommandation de la SFAR, cela n'est pas la pratique courante de notre centre. De même, le faible nombre de manœuvres réalisées et leur précocité dans l'intervention reflète de probables multiples violations de protocole avec des remplissages réalisés en dehors du cadre de l'étude.

Notre étude n'a également pas évalué un critère plus subjectif mais néanmoins indispensable à la bonne réalisation du geste : la satisfaction per-opérateur du chirurgien par rapport à l'hémostase. En effet, la réalisation de manœuvres de recrutement itératives ou de remplissages vasculaires à certains moments clés de l'intervention peuvent venir entraver le travail de l'opérateur et ainsi compliquer la réalisation du geste.

Enfin une autre limite concerne le principal critère d'inclusion, à savoir une chirurgie réalisée par laparotomie. En effet, ces dernières années ont vu l'avènement des hépatectomies réalisées par coelioscopie, permettant notamment une réduction de la

morbi-mortalité post-opératoire (43). Un nombre de plus en plus important d'hépatectomies est également désormais réalisé par coelioscopie robot-assistée. Notre étude, reposant sur les interactions cœur-poumons dans un régime de pression bien défini, semble difficilement extrapolable à des chirurgies où la pression intra-abdominale est artificiellement augmentée.

Conclusion

En conclusion, notre étude ne permet pas de mettre en évidence une diminution du volume de remplissage vasculaire peropératoire total en cas d'utilisation d'une stratégie basée sur des épreuves de recrutement alvéolaire comparativement à une stratégie basée sur des épreuves de "Fluid challenge".

Bibliographie

1. Bismuth H, Chiche L. Surgery of hepatic tumors. *Prog Liver Dis.* 1993;11:269-85.
2. Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales.* Masson; 1957. 556 p.
3. Farges O, Goutte N, Bendersky N, Falissard B, ACHBT-French Hepatectomy Study Group.
Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study. *Ann Surg.* nov 2012;256(5):697-704; discussion 704-705.
4. Hepatic Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Considerations - ClinicalKey [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032359604600016X>
5. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al.
Preoperative Portal Vein Embolization for Major Liver Resection: A Meta-Analysis. *Ann Surg.* janv 2008;247(1):49.
6. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG, et al.
Morbidity and Mortality after Liver Resection: Results of the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg.* 1 juin 2007;204(6):1284-92.
7. Trends in Perioperative Outcome After Hepatic Resection: Ana... : *Annals of Surgery* [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2009/06000/Improved_Surgical_Results_for_Hi-ar.00020.aspx
8. 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.
9. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, 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 Heart J.* 14 sept 2014;35(35):2383-431.
10. Redai I, Emond J, Brentjens T. Anesthetic considerations during liver surgery. *Surg Clin North Am.* 1 avr 2004;84(2):401-11.
11. de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. *Dig Surg.* 2007;24(4):259-64.

12. J.T. Lutz, C. Valentin-Gamazo, K. Görlinger, M. Malagó, J. Peters Blood-transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation *Anesth Analg*, 96 (2) (2003), pp. 351-355.
13. Pothet C, Drumez É, Joosten A, Genin M, Hobeika C, Mabrut JY, 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.
14. 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.
15. Jones RMcL, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *BJS Br J Surg*. 1998;85(8):1058-60.
16. 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* [Internet]. 2012 [cité 6 févr 2023];(5). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007338.pub3/abstract>
17. Effect of stroke volume variation-directed fluid management on blood loss during living-donor right hepatectomy: a randomised controlled study - Choi - 2015 - *Anaesthesia - Wiley Online Library* [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://associationofanaesthetists-publications.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.13155>
18. Soummer A, Langeron O. Conduite à tenir devant un état de choc. *EMC - Médecine*. 1 juin 2005;2(3):245-52.
19. Bellamy MC. Wet, dry or something else? *Br J Anaesth*. 1 déc 2006;97(6):755-7.
20. 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.
21. 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. *BJA Br J Anaesth*. 1 nov 2009;103(5):637-46.
22. 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*. 24 juin 2011;15(3):R154.
23. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*. mars 2012;114(3):640-51.
24. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. oct 2002;97(4):820-6.
25. 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.

26. A. Caillard, A. Tantot, H. Nougué, A. Mebazaa. Interaction coeur-poumon. SFAR 2014 [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: https://sfar.org/wp-content/uploads/2014/04/09_Mebazaa.pdf

27. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. juin 2002;121(6):2000-8.

28. Correa-Gallego C, Tan KS, Arslan-Carlon V, Gonen M, Denis SC, Langdon-Embry L, et al. Goal-Directed Fluid Therapy Using Stroke Volume Variation for Resuscitation after Low Central Venous Pressure-Assisted Liver Resection: A Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Surg*. 1 août 2015;221(2):591-601.

29. Mizunoya K, Fujii T, Yamamoto M, Tanaka N, Morimoto Y. Two-stage goal-directed therapy protocol for non-donor open hepatectomy: an interventional before–after study. *J Anesth*. 1 déc 2019;33(6):656-64.

30. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation*. juin 2013;32(6):454-62.

31. 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. *BJA Br J Anaesth*. 1 avr 2015;114(4):598-604.

32. Descamps R. Rapport entre pression veineuse centrale et saignement per-opératoire lors d'hépatectomies bénéficiant d'une optimisation hémodynamique, Thèse CHRU Lille 2018.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. Futier E, Constantin JM, 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.

37. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 Criteria” on Postoperative Day 5. *Ann Surg*. déc 2005;242(6):824-9.

38. 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.
39. Bonhomme F. Le saignement au bloc opératoire. *SFAR* 2014 [Internet]. [cité 8 févr 2023]. Disponible sur: https://sfar.org/wp-content/uploads/2014/04/27_Bonhomme.pdf
40. Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics*. mars 1986;42(1):121-30.
41. Wang F, Sun D, Zhang N, Chen Z. The efficacy and safety of controlled low central venous pressure for liver resection: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg*. avr 2020;9(2):311-20.
42. Bredt LC, Peres LAB. Risk factors for acute kidney injury after partial hepatectomy. *World J Hepatol*. 28 juin 2017;9(18):815-22.
43. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic vs. open liver resection for malignant liver disease. A systematic review. *The Surgeon*. 1 août 2012;10(4):194-201.
44. O. Goren , I. Matot, Perioperative acute kidney injury, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 115, Issue suppl_2, December 2015, Pages ii3–ii14

Annexes

Stade	Créatinine	Diurèse
1	1.5-1.9 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	< 0.5 ml/kg/h pour 6-12h
2	2.0-2.9 x la <u>baseline</u>	< 0.5 ml/kg/h pour $\geq 12\text{h}$
3	3.0 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ou Début de l'épuration extra-rénale ou Chez patient < 18 ans, diminution du DFGe < 35 ml/ min/1.73 m ²	< 0.3 ml/kg/h pour $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$

Annexe 1 : classification de KDIGO

Grade 1

Toute déviation des suites postopératoires sans utilisation de médicaments (autres que ceux listés ci-dessous) ou d'interventions chirurgicale, endoscopique ou radiologique
Les médicaments tels que antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes sont autorisés, de même que la physiothérapie.
Ce grade inclut aussi l'ouverture de la plaie pour drainage d'un abcès sous-cutané au lit du malade

Grade 2

Complication nécessitant un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale

Grade 3

- a) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie autre que générale
- b) Complication nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique en anesthésie générale

Grade 4

- Complication vitale nécessitant un séjour aux soins intensifs
- a) Dysfonction d'un seul organe (y compris dialyse)
 - b) Dysfonction multiorganique

Grade 5

Décès du patient

Annexe 2 : score de Clavien-Dindo

AUTEUR : Nom : CHEVRIER-DENIAU

Prénom : Thibaud

Date de soutenance : 11/10/2023

Titre de la thèse : Optimisation du remplissage vasculaire par manoeuvre de recrutement alvéolaire au cours de la chirurgie hépatique: étude RECLIVER

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Anesthésie

DES: Anesthésie-réanimation

Mots-clés : Hépatectomie, monitoring hémodynamique, manoeuvre 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 peropératoire 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 : L'utilisation d'une stratégie basée sur le recrutement alvéolaire ne montre pas de diminution significative du volume de remplissage peropératoire total. Concernant les objectifs secondaires, il n'est pas mis en évidence de différence significative sur le saignement per-opératoire, l'insuffisance hépato-cellulaire à J5, le score de Clavien-Dindo à J30, la mortalité à J30 et le score de KDIGO à J1 et J3. Il existe néanmoins un sur-risque d'insuffisance rénale aiguë à J5 dans le groupe recrutement alvéolaire comparativement au groupe contrôle.

Conclusion : Notre étude ne permet pas de mettre en évidence une diminution du volume de remplissage vasculaire peropératoire total en cas d'utilisation d'une stratégie basée sur des épreuves de recrutement alvéolaire comparativement à une stratégie basée sur des épreuves de "Fluid challenge".

Composition du Jury :

Président : M. le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

M. le Professeur Benoît TAVERNIER

M. le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Directeur de thèse : M. le Docteur Lucas RULLIER