

ACADEMIE DE PARIS

Année 2013-2014

MEMOIRE

pour l'obtention du DES

d'Anesthésie-Réanimation

Coordonnateur : Monsieur le Professeur Didier Journois

par

Mr Arthur Neuschwander

Présenté et soutenu le 8 avril 2014

**Impact d'une stratégie de
Ventilation mécanique périopératoire protectrice
sur les pertes sanguines en chirurgie hépatique**

**Intraoperative lung protective ventilation with PEEP does not increase blood losses during
hepatic resection. Additional results from the IMPROVE trial**

**Travail effectué sous la direction de
Madame le Professeur Catherine Paugam-Burtz**

| | |
|----------------------------------|---------------|
| SOMMAIRE..... | Page 2 |
| Résumé..... | Page 3 |
| Abstract..... | Page 4 |
| Prologue..... | Page 5 |
| Introduction..... | Page 6 |
| Matériels et méthodes | Page 7 |
| Résultats..... | Page 10 |
| Discussion..... | Page 13 |
| Conclusion..... | Page 18 |
| Références bibliographiques..... | Page 19 |
| Tableaux..... | Page 22 |
| Figures..... | Page 26 |
| Remerciements..... | Page 29 |
| Annexes..... | Page 30 |

RESUME (235 mots)

Introduction : Une stratégie de ventilation péri opératoire protectrice a été associée à une réduction de morbidité lors de chirurgies abdominales à haut risque. En chirurgie hépatique cette stratégie pourrait être associée à une majoration du saignement per opératoire. L'objectif principal de cette analyse post hoc de l'essai contrôlé randomisé en double aveugle IMPROVE était d'évaluer l'impact de la stratégie ventilatoire sur les pertes sanguines per opératoires en chirurgie hépatique.

Matériel et méthodes : Les patients randomisés dans l'étude initiale et ayant eu une chirurgie hépatique ont été analysés. Le critère de jugement principal était les pertes sanguines estimées conjointement par les équipes anesthésiques et chirurgicales en fonction du groupe d'allocation.

Résultats : 79 patients ont été analysés (38 dans le groupe de ventilation protectrice et 41 dans le groupe conventionnel). La quantité médiane de saignement était de 500 ml (200-800) dans le groupe ventilation conventionnelle et de 275 ml (125-800) dans le groupe ventilation protectrice ($p=0,47$). 14 patients ont été transfusés dans le groupe ventilation conventionnelle (35,0%) et 8 dans le groupe ventilation protectrice (21,5%) ($p=0,17$), avec un nombre médian de culots transfusés de 2,5 (2-4) et 3 (2-6) respectivement ($p=0,54$)

Discussion : Une stratégie de ventilation protectrice combinant l'utilisation d'un volume courant réduit, d'une pression expiratoire positive modérée et de manœuvres de recrutement n'était pas associée à une augmentation des pertes sanguines estimées comparativement à une stratégie de ventilation conventionnelle lors d'une chirurgie hépatique.

ABSTRACT (Word count 237)

BACKGROUND: In high-risk patients undergoing major abdominal surgery, use of a lung-protective ventilation strategy combining low tidal volumes and positive end expiratory pressure (PEEP), has been shown to be associated with improved clinical outcomes. However, use of PEEP during liver resection might increase intraoperative bleeding. The objective of this additional analysis of the double blind randomised controlled IMPROVE trial was to determine the impact of the intraoperative mechanical ventilation strategies on bleeding during hepatectomy.

METHOD: Patients who underwent liver resections among the 400 patients enrolled in the IMPROVE study have been studied. Primary endpoint was the estimated blood loss volume, assessed at the end of the surgical procedure according to the practice of nonprotective or lung-protective ventilation strategies.

RESULTS: 79 patients (41 in the lung-protective and 38 in the nonprotective group) have been liver resected. The median amount of intra operative blood loss was 500 ml (200-800) in the nonprotective ventilation group and 275 ml (125-800) in the lung-protective ventilation group ($p=0.47$). 14 (35.0 %) and 8 (21.5 %) patients were transfused respectively in the nonprotective and in the protective group ($p=0.17$), with a median number of red blood cells of 2.5 (2-4) in the nonprotective and 3 (2-6) in the protective group ($p=0.54$).

CONCLUSION: During hepatic surgery, lung protective ventilation combining low tidal volume, PEEP between 6 to 8 cm of water and recruitment maneuvers was not associated with increased bleeding as compared to nonprotective ventilation.

PROLOGUE

C'est au cours de mon stage d'interne d'anesthésie à l'hôpital Beaujon que m'a été donné l'opportunité de participer activement aux inclusions dans le cadre de l'essai IMPROVE, cherchant à observer la supériorité d'une stratégie de ventilation protectrice per opératoire au cours des chirurgies abdominales à haut risque.

Ayant particulièrement apprécié l'activité d'anesthésie en chirurgie hépatobiliaire et transplantation hépatique j'ai profité de la chance qui m'était offerte de pouvoir ré analyser les données de l'étude princeps. La question soulevée semblait évidente au regard de la discordance entre une stratégie venant de faire la preuve d'une réduction de morbidité et les dogmes régissant les pratiques habituelles de l'anesthésie pour chirurgie hépatique.

Mon rôle dans cette étude a consisté à participer à l'élaboration du projet de ré analyse, la collecte des données sur les hôpitaux parisiens ainsi que la planification de l'analyse statistique en accord avec le statisticien en charge de l'analyse des données issues de l'étude originelle. J'ai également réalisé la bibliographie sur le sujet, l'écriture du manuscrit puis réalisé les corrections suggérées par mon responsable de mémoire.

L'article est en cours de soumission pour publication dans une revue internationale

INTRODUCTION

Malgré une réduction de morbi mortalité importante au cours des dernières années, la chirurgie hépatique reste une chirurgie abdominale à haut risque(1). Le saignement per opératoire est un problème quotidien de l'anesthésie pour chirurgie hépatique et il existe une association statistiquement significative entre le saignement, la morbidité(2) et la mortalité post opératoire(3). Les principes de la prise en charge hémodynamique des patients au cours d'une résection hépatique reposent sur le maintien d'une pression veineuse centrale (PVC) basse, obtenue par une stratégie de remplissage restrictive(4). Ceci repose sur le fait qu'il existe une relation linéaire entre cette pression et la quantité de saignement hépatique(5).

L'étude IMPROVE a récemment observé qu'une stratégie de ventilation protectrice était associée à une réduction du nombre de complications post opératoires comparativement à une stratégie de ventilation conventionnelle(6). La ventilation protectrice associait un volume courant faible (6ml/kg de poids idéal théorique), le maintien d'une pression expiratoire positive (PEEP) entre 6 et 8 cm dH₂O et des manœuvres de recrutement répétées toutes les 30 minutes.

Au cours de la chirurgie hépatique le maintien d'une pression pulmonaire positive est traditionnellement considéré comme délétère. Il est en effet associé à une augmentation de la PVC à son tour responsable d'une majoration des saignements chirurgicaux(7). Cette hypothèse repose néanmoins sur peu de données.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si la ventilation mécanique protectrice appliquée au cours de la chirurgie hépatique était associée à une majoration des saignements per opératoires.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons étudié les données des patients inclus dans l'essai IMPROVE ayant subi une chirurgie hépatique. En résumé, entre Janvier 2011 et Août 2012, 400 patients âgés de plus de 40 ans, ayant un index de risque de complication pulmonaire supérieur à 2 et devant subir un geste chirurgical abdominal d'une durée supérieure à deux heures ont été soumis à une randomisation dans le cadre d'un essai prospectif en double aveugle dans sept centres hospitalo universitaires français(6). Les critères d'exclusion comprenaient un indice de masse corporelle de 35 ou plus, et, dans les deux semaines avant la chirurgie, une ventilation mécanique, un antécédent de sepsis ou d'insuffisance respiratoire aigue.

Le groupe intervention recevait une ventilation mécanique protectrice comprenant un volume courant de 6ml/kg de poids idéal théorique, l'application d'une pression expiratoire positive comprise entre 6 et 8 cm H₂O et des manœuvres de recrutement répétées toutes les 30 minutes (30cm H₂O pendant 30 secondes). Le groupe contrôle recevait une ventilation mécanique standard, association d'un volume courant de 10 à 12 ml/kg de poids idéal théorique et l'absence de PEEP ou manœuvres de recrutement. La procédure anesthésique (choix des molécules, monitoring, gestion de la volémie et transfusion) était laissée au libre choix du médecin anesthésiste réanimateur en charge du patient.

Le protocole de l'étude et l'analyse statistique ont été approuvés par un comité d'éthique central (Comité de protection des Personnes Sud-Est I, Saint Etienne, France) en accord avec la loi française.

L'objectif principal de l'analyse post hoc était la comparaison des pertes sanguines estimées selon la stratégie de ventilation. Le critère de jugement principal était le volume des pertes

sanguines per opératoires estimées, conjointement par l'équipe anesthésique et chirurgicale en comptabilisant les volumes d'aspiration, les champs chirurgicaux et les dispositifs d'épargne sanguine s'ils étaient mis en œuvre.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient le nombre de patients transfusés, la quantité de culots globulaires en cas de transfusion, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, la morbidité et la mortalité post opératoire.

La classification de Clavien-Dindo(8), une échelle de complications chirurgicales à 5 classes était utilisée pour décrire la morbidité post opératoire. La quantité de saignement était également comparée entre les hépatectomies majeures et mineures.

Les données utilisées pour tester l'hypothèse principale avaient été recueillies prospectivement lors de l'étude initiale. Après individualisation des patients ayant été opérés d'une hépatectomie, des données additionnelles ont été colligées dans les dossiers médicaux et chirurgicaux, aucun test biologique additionnel n'ayant été réalisé. Ces données concernaient la biologie pré et post opératoire, la procédure chirurgicale (type d'intervention, nombre de segments reséqués, type de clampage vasculaire et durée) ainsi que l'anesthésie (choix des molécules, utilisation d'un cathéter veineux central et mesure de la PVC, monitoring du débit cardiaque, manœuvres de recrutement durant la tranche de section hépatique et utilisation de vasopresseurs). Les investigateurs collectant les données additionnelles étaient en aveugle du groupe d'attribution.

Analyse statistique : Le critère de jugement principal était évalué en supériorité avec un test de Kruskal wallis bilatéral pour les données non paramétriques.

Un test du chi-deux ou un test exact de Fisher, selon la distribution des données, étaient utilisés pour les critères de jugement secondaires qualitatifs. Les variables continues étaient

comparées par un test t ou un test U de Mann-Withney, après analyse de la distribution des données. Toutes les analyses ont été conduites avec le logiciel Stata, version 12 (StataCorp). Une valeur bilatérale de p inférieure à 0,05 était considérée comme indiquant une différence statistiquement significative. Les résultats sont exprimés en pourcentage avec intervalle de confiance à 95% pour les variables catégorielles et moyenne avec écart type pour les variables continues sauf mention contraire.

RESULTATS

Parmi les 400 patients inclus dans l'étude princeps, 96 avaient bénéficié d'une chirurgie hépatique. Après collection des données additionnelles, 79 patients ont été inclus dans l'analyse finale. Quinze patients ont été exclus car la chirurgie hépatique était associée à une autre chirurgie abdominale et deux pour dossiers manquants. Quarante et un patients avaient été randomisés dans le groupe ventilation conventionnelle et 38 dans le groupe ventilation protectrice. Le diagramme de flux des patients est montré dans la figure 1.

Les caractéristiques initiales étaient similaires dans les deux groupes (Tableau 1). Les patients étaient majoritairement des hommes, avec un âge moyen de 61 ans. Sur l'ensemble de la population, 11% avaient un diagnostic de cirrhose et 66% étaient opérés pour une chirurgie carcinologique. Concernant les données biologiques initiales, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le bilan de coagulation, la numération plaquettaire, le bilan hépatique ou le taux de bicarbonates (Tableau 2). Le taux d'hémoglobine basal était significativement plus élevé dans le groupe ventilation protectrice.

Les procédures chirurgicales sont détaillées dans le tableau 3. La résection était réalisée par laparotomie dans plus de 90% des cas. Parmi l'ensemble des malades, 37% ont subi une résection hépatique majeure (définie par la résection de 3 segments ou plus) avec une distribution équivalente entre les deux groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le nombre moyen de segments réséqués et la durée de chirurgie. L'incidence du clampage vasculaire et sa durée n'étaient pas différentes.

La gestion anesthésique des malades était comparable dans les deux groupes concernant la pose d'un cathéter veineux central, la mesure de la PVC et le choix des agents anesthésiques halogénés.

Critère de jugement principal :

Les pertes sanguines estimées médianes étaient de 500ml (200-800) dans le groupe ventilation conventionnelle et de 275ml (125-800) dans le groupe ventilation protectrice ($p=0,47$). La distribution du saignement au sein des groupes est montrée dans la figure 2. La quantité de saignement était significativement plus élevée dans le groupe des hépatectomies majeures comparativement aux hépatectomies mineures, indépendamment du groupe de randomisation (1060ml \pm 810 vs 407ml \pm 500, $p<0,01$)

Transfusion :

14 patients ont été transfusés dans le groupe dans le groupe conventionnel (35,0%) contre 8 dans le groupe de ventilation protectrice (21,5%) ($p=0,17$).

Chez les sujets transfusés, le nombre médian de culots globulaires était de 2,5 (2-4) dans le groupe conventionnel et 3 (2-6) dans le groupe de ventilation protectrice ($p=0,54$)

Evolution biologique postopératoire :

Le taux d'hémoglobine, le taux de prothrombine et les bicarbonates n'étaient pas différents en post opératoire immédiat (Tableau 4)

Concernant le bilan biologique au deuxième jour post opératoire les seules différences significatives concernaient, pour le groupe ventilation conventionnelle, un taux

significativement plus élevé de bilirubine (49 ± 69 vs $21 \pm 15 \mu\text{mol/l}$; $p=0,03$) ainsi qu'un taux plus faible de bicarbonates sanguin (24 ± 4 vs $26 \pm 3 \text{mmol/l}$; $p=0,02$).

Morbi-mortalité post opératoire :

Aucune différence n'a été observée concernant la durée de séjour en réanimation ($p=0,90$) ou à l'hôpital ($p=0,59$). La mortalité hospitalière n'était pas significativement différente entre les deux groupes (2,5% vs 7,9% $p=0,35$).

La répartition des complications post opératoires, selon le groupe d'attribution, évaluée par la classification de Clavien-Dindo est détaillée dans la figure 3. Il n'existait pas de différence de répartition lorsque les malades étaient regroupés en deux catégories (absence ou complications légères vs complications modérées à sévères).

DISCUSSION

Dans cette analyse ancillaire de l'essai clinique randomisé IMPROVE, une stratégie de ventilation protectrice associant un volume courant réduit, une pression expiratoire positive continue et des manœuvres de recrutement alvéolaire itératives n'était pas associée à une majoration des pertes sanguines estimées per opératoires comparativement à une stratégie de ventilation conventionnelle chez des patients opérés d'une résection hépatique.

La ventilation mécanique protectrice est devenue la stratégie de référence chez les malades de réanimation(9). Parallèlement, les travaux actuels tendent à montrer que l'application d'une stratégie de ventilation protectrice pourrait être également bénéfique en per opératoire pour les patients devant subir une chirurgie abdominale à haut risque(10). Récemment, l'étude IMPROVE a permis d'observer qu'une telle stratégie appliquée chez des patients programmés pour une chirurgie abdominale à haut risque était associée à une réduction des complications post opératoires comparée à une stratégie de ventilation conventionnelle(6). Cependant, dans la situation spécifique de la chirurgie hépatique, les bénéfices d'une stratégie de ventilation protectrice peuvent être discutés au regard d'une éventuelle majoration des saignements per opératoires(11). Ce point est pertinent car la réduction des pertes sanguines reste un sujet fondamental au décours d'une chirurgie hépatique. La transfusion de produits sanguins en rapport avec ce saignement a en effet été rapportée comme un facteur indépendant de réduction de survie(3) ainsi qu'un facteur pronostic péjoratif sur la récurrence tumorale post opératoire(12)(13).

Dans ce contexte de nombreuses procédures cherchant à minimiser les saignements lors d'une hépatectomie sont mises en œuvre telles que le clampage du pédicule vasculaire et le maintien d'une PVC basse.

Cette stratégie vise ainsi à maintenir, dans la mesure du possible, la pression la plus basse possible dans les capillaires hépatiques afin de limiter les saignements rétrogrades des veines sus hépatiques lors de la section de la tranche d'hépatectomie(14). Cela est habituellement obtenu par une stratégie de remplissage vasculaire restrictive et l'évitement des conditions hémodynamiques ou respiratoires pouvant majorer la pression veineuse centrale. Dans ce contexte, une méta analyse récente confirme une diminution du saignement et du temps opératoire, sans différence de taux de transfusion, dans le groupe PVC basse comparativement à un groupe contrôle(14). Cependant, la PVC est une variable extrêmement régulée et dépendante de nombreux facteurs externes tels que la pression transmurale. Ses limites dans la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire sont parfaitement connues depuis plusieurs années(15) et s'appliquent également lors de la chirurgie hépatique.

Des réglages ventilatoires incluant une pression expiratoire positive et des manœuvres de recrutement pourraient conduire à une augmentation de la pression thoracique se transmettant aux cavités cardiaques et majorant la pression veineuse centrale. Cependant, ce concept est assez mal étayé. La transmission directe des pressions alvéolaires à la pression veineuse centrale reste incertaine chez des patients non réanimatoires(16). Il existe de plus une mauvaise corrélation entre la pression veineuse centrale et la pression hépatique du fait de systèmes de régulation neurohormonaux complexes(17) dont l'existence de sphincters à la jonction de la veine cave inférieure et des veines sus hépatiques(18). Enfin l'application d'une PEEP de 10 cm H₂O n'était pas associée à des altérations du débit hépatique efférent durant une transplantation hépatique(19). Nos résultats semblent confirmer qu'une PEEP entre 6 et 8 cm d'H₂O n'est pas associée à une majoration du saignement suggérant que la

relation linéaire entre le niveau de PEEP et les saignements lors d'une hépatectomie n'existe pas forcément, au moins pour ce niveau de valeurs comprises entre 6 et 8 cm d'H₂O.

Malgré le nombre limité de patients étudiés il est intéressant de noter que cette population est représentative des hépatectomies usuelles, le taux de transfusion de 25% étant comparable à celui décrit dans la littérature(20). Les techniques chirurgicales associées à une réduction des pertes sanguines telles que le clampage vasculaire(21) ou l'utilisation d'outils de section(22) ont été mises en œuvre avec une fréquence comparable avec les données de la littérature.

Dans ce sous groupe analysé a posteriori, nous ne retrouvons pas l'effet bénéfique de la ventilation mécanique protectrice sur la morbidité post opératoire. Il existe néanmoins une tendance suggérant un défaut de puissance, le calcul du nombre de sujets réalisé à posteriori ayant montré qu'une population de 190 sujets par groupe était nécessaire pour détecter une réduction de 50% du critère de jugement principal avec une puissance de 80%. Cela correspond au nombre de sujets inclus dans l'essai IMPROVE, suggérant que l'effet positif chez les hépatectomies serait de même intensité que pour l'ensemble des chirurgies abdominales à haut risque.

De manière intéressante, l'absence de différence sur la quantité de pertes sanguines est concordante avec une évolution post opératoire comparable sur la classification de Clavien-Dindo. Par ailleurs on peut noter que les taux de bilirubine et de bicarbonate, significativement différents à J2 post opératoire dans le groupe de ventilation protectrice, pourraient être le signal d'une amélioration dans la récupération de fonction hépatique avec une évolution biologique comparable à celle décrite dans la littérature récente(23).

Notre étude présente un certain nombre de limites. Premièrement, le critère de jugement principal choisi est le volume des pertes sanguines estimé visuellement. Ce critère est critiquable car difficile à évaluer de manière précise(24). L'évaluation conjointe des équipes en charge et la pratique habituelle de cette mesure peuvent néanmoins la rendre plus fiable et reproductible ce qui permet donc sa comparabilité.

De plus, le choix du critère de jugement principal ne s'est pas porté sur le recours à la transfusion, qui pouvait paraître plus pertinent sur le plan clinique. Cela n'a pas été retenu au regard du caractère rare de cet événement et de l'importante variabilité institutionnelle existant sur les stratégies transfusionnelles(25). Enfin le taux d'hémoglobine préopératoire n'étant pas comparable dans les deux groupes, il aurait été difficile de conclure sur un critère directement en rapport avec le taux de transfusion.

Deuxièmement, la randomisation de l'étude initiale n'était pas stratifiée sur le type de chirurgie. On peut cependant remarquer que les deux groupes d'hépatectomie se sont avérés comparables concernant toutes les variables démographiques et cliniques relevées. Ceci était également vrai pour de nombreux facteurs de confusion ayant été associés au risque de saignement en chirurgie hépatique, en terme de procédure chirurgicale(26) ou de gestion anesthésique(27) (nombre de segments réséqués, clampage vasculaire, utilisation d'un cathéter veineux central et mesure PVC) pour lesquels aucune différence n'a été observée entre les deux groupes.

Troisièmement, notre population était limitée en nombre, ce qui nous expose à un défaut de puissance pour mettre en évidence une différence de saignement. Cependant, la distribution du volume des saignements entre les deux groupes, représentée sur la figure 2, montre une distribution très similaire suggérant que l'absence de différence n'est pas due à un manque de puissance. Par ailleurs un calcul d'effectif à posteriori, prenant en compte la distribution

non paramétrique observée, montre que pour détecter une différence de saignement de 200ml entre les deux stratégies il aurait fallu inclure entre 350 et 700 patients par groupe (28). En outre, malgré ce nombre limité de sujets une différence très significative de saignement a pu être observée entre les hépatectomie mineures et majeures, ce qui est habituel.

CONCLUSION

En conclusion, lors d'une chirurgie hépatique, ce travail suggère qu'une stratégie de ventilation protectrice combinant l'utilisation d'un volume courant réduit, d'une PEEP modérée et de manœuvres de recrutement n'était pas associée à une augmentation des pertes sanguines estimées comparativement à une stratégie de ventilation conventionnelle. Ceci pourrait être confirmé dans un essai prospectif.

Validé par le Pr Catherine Paugam-Burtz le 06/03/2014



REFERENCES

1. 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.* 2012 Nov;256(5):697–704; discussion 704–705.
2. Ercolani G. Predictive Indices of Morbidity and Mortality After Liver Resection: *Ann Surg.* 2006 Oct;244(4):635–7.
3. De Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. *Dig Surg.* 2007;24(4):259–64.
4. Beaussier M. The Anesthesiologist's Expanding Role in Perioperative Liver Protection: *Anesthesiology.* 2011 May;114(5):1014–5.
5. Johnson M, Mannar R, Wu AV. Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *Br J Surg.* 1998 Feb;85(2):188–90.
6. 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.* 2013 Aug 1;369(5):428–37.
7. McNally SJ, Revie EJ, Massie LJ, McKeown DW, Parks RW, Garden OJ, et al. Factors in perioperative care that determine blood loss in liver surgery. *HPB.* 2012 Apr;14(4):236–41.
8. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009 Aug;250(2):187–96.
9. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2126–36.
10. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 2012 Oct 24;308(16):1651–9.
11. Sima CS, Jarnagin WR, Fong Y, Elkin E, Fischer M, Wuest D, et al. Predicting the risk of perioperative transfusion for patients undergoing elective hepatectomy. *Ann Surg.* 2009 Dec;250(6):914–21.
12. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg.* 2011 Apr;253(4):656–65.
13. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following

hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2003 Jun;237(6):860–869; discussion 869–870.

14. Gurusamy KS, Li J, Sharma D, Davidson BR. Cardiopulmonary interventions to decrease blood loss and blood transfusion requirements for liver resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD007338.
15. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008 Jul;134(1):172–8.
16. Yang L, Tan J, Yang W. [Effects of mechanical ventilation and positive end-expiratory on central venous pressure]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2011 Jul 19;91(27):1884–5.
17. Lautt WW. *Hepatic Circulation: Physiology and Pathophysiology* [Internet]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2009 [cited 2014 Feb 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53073/>
18. Lautt WW, Legare DJ, Greenway CV. Effect of hepatic venous sphincter contraction on transmission of central venous pressure to lobar and portal pressure. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987 Nov;65(11):2235–43.
19. Saner FH, Olde Damink SWM, Pavlaković G, van den Broek MAJ, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. Positive end-expiratory pressure induces liver congestion in living donor liver transplant patients: myth or fact. *Transplantation.* 2008 Jun 27;85(12):1863–6.
20. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg.* 1998 Dec;187(6):620–5.
21. Richardson AJ, Laurence JM, Lam VWT. Portal triad clamping versus other methods of vascular control in liver resection: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* 2012 Jun;14(6):355–64.
22. Richter S, Kollmar O, Schuld J, Moussavian MR, Igna D, Schilling MK, et al. Randomized clinical trial of efficacy and costs of three dissection devices in liver resection. *Br J Surg.* 2009 Jun;96(6):593–601.
23. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg.* 2011 Jun;98(6):836–44.
24. Toledo P, McCarthy RJ, Hewlett BJ, Fitzgerald PC, Wong CA. The accuracy of blood loss estimation after simulated vaginal delivery. *Anesth Analg.* 2007 Dec;105(6):1736–1740, table of contents.

25. Ozier Y, Pessione F, Samain E, Courtois F, French Study Group on Blood Transfusion in Liver Transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):671–9.
26. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1545–59.
27. Stéphan F, Rezaiguia-Delclaux S. Usefulness of a central venous catheter during hepatic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Mar;52(3):388–96.
28. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J, Participants in the National Veterans Affairs Surgical Quality Improvement Program. Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 20;135(10):847–57.

TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques initiales des patients *

| | Ventilation conventionnelle (n = 41) | Ventilation protectrice (n= 38) | Valeur p |
|--|---|------------------------------------|----------|
| Age — années | 62 ±9,3 | 60 ±9,5 | 0,30 |
| Sexe masculin — no. (%) | 26 (63,4) | 28 (73,7) | 0,33 |
| Taille — cm | 168,9 ±8,8 | 170,7 ±8,4 | 0,36 |
| Poids corporel — kg : | | | |
| - Réel | 72,1 ±11,9 | 75,7 ±71,2 | 0,21 |
| - Idéal† | 63,2±9,5 | 65,7 ±9,1 | 0,24 |
| Indice de masse corporel‡ | 25,2 ±3,5 | 25,8 ±3,8 | 0,41 |
| Index de risque pré opératoire — no. (%) £ | | | |
| Classe de risque 2 | 23 (56,1) | 19 (50,0) | 0,53 |
| Classe de risque 3 | 18 (43,9) | 18 (47,7) | |
| Classe de risque 4 ou 5 | 0 (0) | 1 (2,6) | |
| Antécédents — no. (%)¶ | | | |
| Cirrhose | 6 (14,6) | 5 (13,2) | 0,57 |
| Cancer | 33 (80,5) | 33 (86,9) | 0,45 |
| Chimiothérapie pré opératoire | 9 (22,5) | 14 (36,9) | 0,20 |
| Tabagisme actif | 6 (14,6) | 10 (26,3) | 0,20 |
| Consommation alcool | 4 (9,8) | 9 (23,7) | 0,09 |
| Dépendance pour ADL‡ | 1 (2,4) | 1 (2,6) | 0,96 |
| BPCO | 3 (7,3) | 6 (15,8) | 0,24 |
| Perte de poids > 10% en 6 mois | 8 (19,5) | 3 (7,9) | 0,14 |
| Glucocorticoïdes au long cours | 0 (0) | 1 (2,6) | 0,30 |

* Les valeurs exprimées en plus-moins correspondent à des médianes ± écart type

† Le poids idéal théorique était calculé avec la formule suivante: pour les hommes, $50 + 0.91 \text{ (taille en cm} - 152.4)$; et pour les femmes, $45.5 + 0.91 \text{ (taille en cm} - 152.4)$

‡ L'indice de masse corporel correspond au poids en kg divisé par la taille au carré en cm^2

£ L'index de risque préopératoire pour les complications pulmonaires(28) utilise des classes de risque allant de 1 à 5, les valeurs hautes indiquant un risque plus élevé. Les patients ayant un score supérieur à 2 étaient éligibles dans l'étude.

¶ L'ensemble des facteurs listés, à l'exception de la cirrhose et de la chimiothérapie pré opératoire font partie des facteurs de risque inclus dans le calcul du risque de complications pulmonaires.

‡ ADL sont les activités de la vie quotidienne (activities of daily living – Echelle de Katz)

Tableau 2: Données biologiques initiales *

| | Ventilation conventionnelle (n = 41) | Ventilation protectrice (n= 38) | Valeur p | Données manquantes (%) |
|---------------------|---|------------------------------------|----------|---------------------------|
| Hémoglobine - g/dl | 12,7 ±1,4 | 13,5 ±1,7 | 0,04 | 5 |
| Plaquettes - G/l | 215 ±82 | 238 ±86 | 0,24 | 6 |
| TP - % | 97 ±12 | 98 ±14 | 0,79 | 6 |
| TCA ratio | 0,99 ±0,13 | 1,08 ±0,55 | 0,30 | 6 |
| ASAT - UI/l | 46 ±52 | 40 ±29 | 0,55 | 18 |
| ALAT - UI/l | 52 ±50 | 48 ±49 | 0,73 | 18 |
| PAL - UI/l | 160 ±171 | 137 ±155 | 0,58 | 20 |
| Gamma-GT - UI/l | 225 ±460 | 197 ±331 | 0,79 | 18 |
| Bilirubine - µmol/l | 28 ±68 | 13 ±17 | 0,25 | 20 |
| Bicarbonate - mmo/l | 25 ±3 | 25 ±3 | 0,84 | 11 |

* Les valeurs exprimées en plus-moins correspondent à des médianes ± écart type

Tableau 3: Gestion anesthésique et procédure chirurgicale des patients*

| | Ventilation conventionnelle (n = 41) | Ventilation protectrice (n= 38) | Valeur p |
|--|---|------------------------------------|----------|
| Laparotomie— no. (%) | 37 (90,2) | 36 (94,7) | 0,46 |
| Nombre de segments reséqués – no. | 2,3 ±1,3 | 2,6 ±1,5 | 0,41 |
| Hépatectomie majeure (≥ 3) — no. (%) | 16 (39,0) | 13 (34,2) | 0,66 |
| Durée de la chirurgie - min† | 248 ±100 | 268 ±111 | 0,46 |
| Clampage vasculaire – no. (%) | 18 (43,9) | 17 (44,7) | 0,94 |
| Durée clampage – min‡ | 39,5 ±24,5 | 33,0 ±20,9 | 0,51 |
| Utilisation cathéter veineux – no. (%) | 15 (37,5) | 10 (26,2) | 0,29 |
| Mesure PVC – no. (%) | 4 (10,2) | 3 (8,3) | 0,77 |
| Agents anesthésie – no. (%) | | | |
| - Desflurane | 31 (75,6) | 29 (76,3) | 0,84 |
| - Sevoflurane | 9 (21,9) | 7 (18,4) | |
| - Propofol | 1 (2,4) | 2 (5,3) | |
| Catécholamines – no. (%)¶ | 9 (22,5) | 9 (23,7) | 0,90 |

* Les valeurs exprimées en plus-moins correspondent à des médianes ± écart type

† La durée de chirurgie est calculée entre l'incision cutanée et la fermeture de cette incision.

‡ La durée de clampage vasculaire est la somme des temps d'interruption du flux vasculaire hépatique.

¶ L'utilisation de catécholamines correspond à l'infusion continue de noradrénaline, d'adrénaline ou de dobutamine.

Tableau 4 : Valeurs biologiques post opératoires à H0 et H48*

| | Ventilation conventionnelle (n = 41) | Ventilation protectrice (n= 38) | Valeur p | Données manquantes (%) |
|---------------------------|---|------------------------------------|----------|---------------------------|
| H0 - Hémoglobine - g/dl | 11,6 ±1,3 | 11,5 ±2,1 | 0,81 | 15 |
| H0 - TP - % | 77 ±19 | 78 ±16 | 0,17 | 28 |
| H0 - Bicarbonate - mmo/l | 22 ±3 | 22 ±3 | 0,83 | 24 |
| H 48 | | | | |
| H48 - Hémoglobine - g/dl | 11,6 ±1,7 | 11,3 ±1,9 | 0,48 | 14 |
| H48-TP -% | 72 ±20 | 71 ±20 | 0,84 | 16 |
| H48 - ASAT - UI/l | 509 ±1135 | 286 ±348 | 0,28 | 19 |
| H48 - ALAT - UI/l | 566 ±983 | 379 ±377 | 0,31 | 19 |
| H48 - Bilirubine - μmol/l | 49 ±69 | 21 ±15 | 0,03 | 19 |
| H48 - Bicarbonate - mmo/l | 24 ±4 | 26 ±3 | 0,02 | 15 |

* Les valeurs exprimées en plus-moins correspondent à des médianes ± écart type

FIGURES

Figure 1: Diagramme de flux des patients

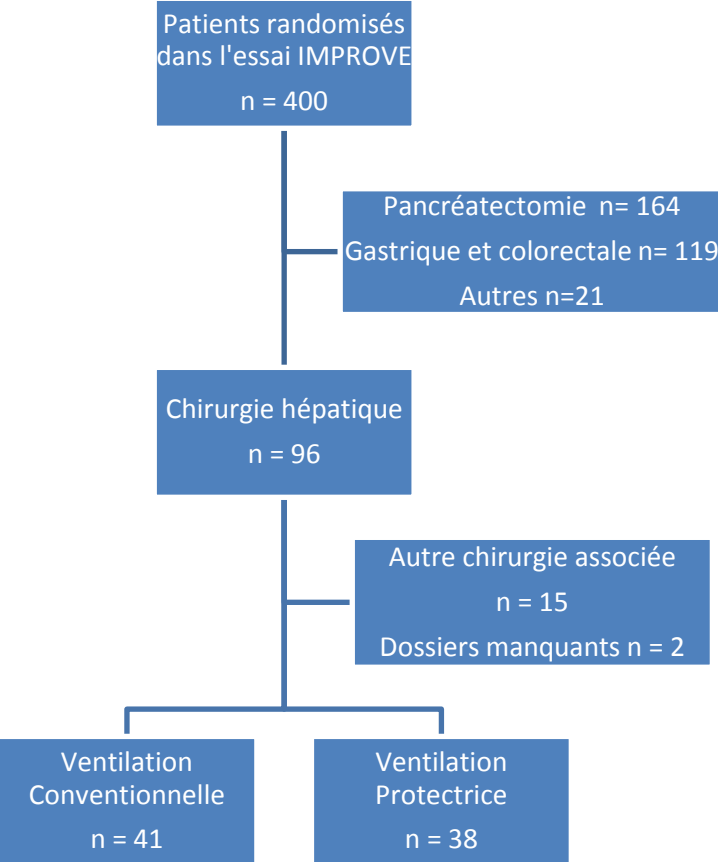
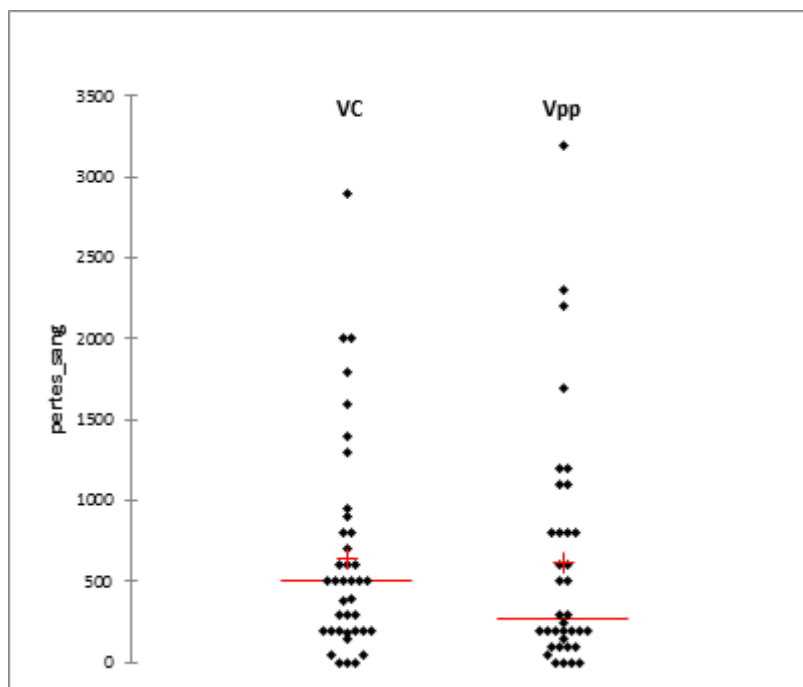


Figure 2 : Saignement per opératoire dans le groupe de ventilation conventionnelle (vc) et de ventilation protectrice (vpp)



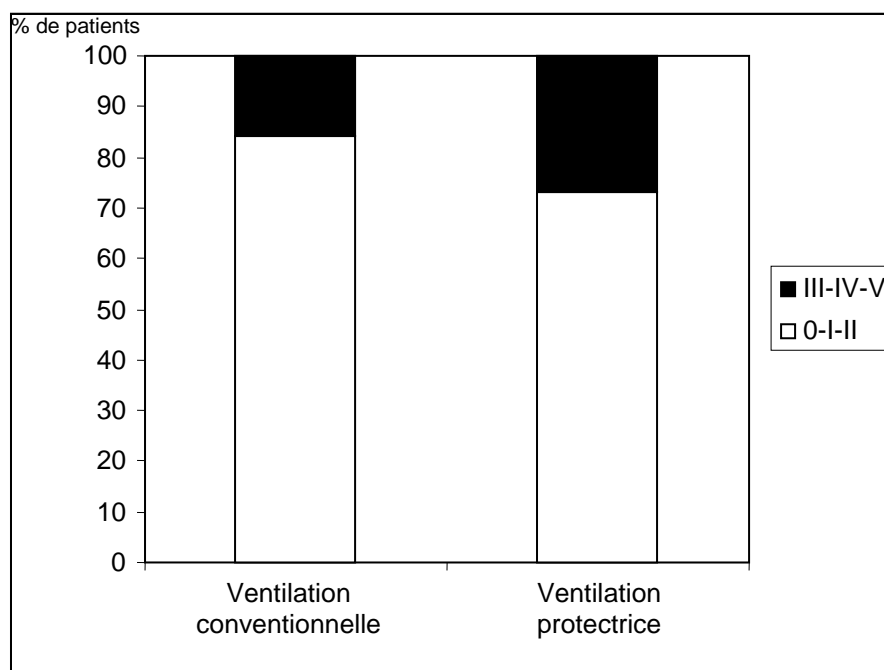
Vc représente le groupe de ventilation conventionnelle
Vpp représente le groupe de ventilation protectrice
p = 0,47 (Kruskall-wallis)

Figure 3: Classification de Clavien-Dindo

a- Répartition des patients selon le groupe de randomisation.

| | Ventilation conventionnelle (n = 41) | Ventilation protectrice (n = 38) |
|----------------------|---|-------------------------------------|
| 0 – no. (%) | 17 (41,5%) | 15 (39,5%) |
| Classe I – no. (%) | 10 (24,4%) | 13 (34,2%) |
| Classe II – no. (%) | 3 (7,3%) | 4 (10,5%) |
| Classe III – no. (%) | 6 (14,6%) | 2 (5,3%) |
| Classe IV – no. (%) | 4 (9,8%) | 2 (5,3%) |
| Classe V – no. (%) | 1 (2,4%) | 2 (5,3%) |

b- Comparaison à deux catégories



Les Classes 0 à V sont les classes d'évolution de la classification de Clavien-Dindo, plus la valeur est élevée plus l'évolution postopératoire est défavorable

0-II et III-V représentent la somme des patients des classes 0,I,II et III,IV,V respectivement

Comparaison inter classe $p = 0,23$ (test exact de Fisher)

REMERCIEMENTS

Aux Pr Paugam-Burtz et Pr Mantz pour la confiance qu'ils m'ont accordé en me permettant de participer activement à l'étude ayant permis ce travail. Au Pr Paugam-Burtz également pour avoir accepté d'être mon responsable de mémoire, me laissant autonomie et responsabilité tout en sachant quand reprendre le contrôle,

Au Dr Futier et au Pr Jaber pour le travail sans lequel tout cela n'aurait pas été possible et leurs conseils précieux,

A Bruno Pereira pour ses lumières statistiques et sa grande patience,

Aux équipes d'anesthésie réanimation de l'hôpital Saint Antoine et de l'hôpital Tenon qui m'ont donné accès à leurs archives pour la récolte des données,

A mes parents et ma sœur,

A Lorraine.

ANNEXES

Classification de Clavien-Dindo

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