

**INTERREGION OUEST
UNIVERSITE DE RENNES 1
FACULTE DE MEDECINE DE RENNES**

Année 2006-2007

MEMOIRE

**Pour l'obtention du
Diplôme d'Etudes Spécialisées en Anesthésie Réanimation**

Présenté et soutenu

Le 4 octobre 2007

par

Cédric Basquin

Né le 8 mai 1976 à Lille

**ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE EN SIMPLE AVEUGLE COMPARANT
L'EFFET D'UNE ANESTHESIE AU PROPOFOL VERSUS UNE ANESTHESIE AU
DESFLURANE SUR LE STRESS OXYDANT ET SUR LA RECUPERATION DE LA
FONCTION HEPATIQUE APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE.**

Certification de la présente version

Enseignant responsable : Mr le Professeur Yannick Mallédant

Le :

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION.....	4
2. MATERIEL ET METHODES.....	7
2.1. Objectifs.....	7
2.1.1. Objectif principal.....	7
2.1.2. Objectifs secondaires.....	7
2.2. Schéma expérimental.....	7
2.3. Définition des sujets éligibles.....	7
2.3.1. Critères d'inclusion.....	7
2.3.2. Critères de non inclusion.....	7
2.4. Bilan initial.....	8
2.4.1. Bilan clinique.....	8
2.4.2. Bilan para clinique de référence.....	8
2.5. Randomisation.....	8
2.6. Modalités thérapeutiques.....	8
2.6.1. Groupe testé (groupe 1).....	8
2.6.2. Groupe de référence (groupe 2).....	9
2.6.3. Traitements non autorisés.....	9
2.7. Modalités de réalisation.....	9
2.7.1. Screening et inclusion des patients.....	9
2.7.2. Temps anesthésique.....	9
2.7.3. Temps chirurgical.....	10
2.7.4. Prélèvement sanguin pour évaluation du stress oxydatif.....	10
2.7.5. Surveillance postopératoire.....	10
2.7.6. Procédures de prélèvements sanguins postopératoires.....	10
2.8. Modalités de dosage des marqueurs biochimiques.....	11
2.8.1. Dosage du MDA.....	11
2.8.2. Dosage du NO.....	11
2.8.3. Détermination de la MPO.....	12
2.8.4. Détermination du Glutathion.....	12
2.8.5. Détermination de l'αGST.....	12
2.8.6. Test au MEGX.....	13
2.9. Critères de jugement.....	13

2.9.1. Critère principal.....	13
2.9.2. Critères secondaires.....	13
2.10. Nombre de sujets nécessaires.....	14
2.11. Analyse statistique	14
2.11.1. Monitoring et data management	14
2.11.2. Analyse descriptive.....	15
2.11.3. Comparaison des groupes en fonction du traitement reçu	15
3. RESULTATS	16
3.1. Caractéristiques générales des patients et valeurs des principales variables pronostiques à l'inclusion.....	16
3.2. Caractéristiques liées à la chirurgie et l'anesthésie.....	17
3.3. Effets des traitements	18
3.3.1. Marqueurs impliqués dans le stress oxydatif	18
3.3.2. Cinétique et récupération des fonctions hépatiques postopératoires.....	20
3.3.3. Hémodynamique per et postopératoires.....	23
3.3.4. Complications cliniques et biologiques liées à la chirurgie hépatique.....	23
4. DISCUSSION	25
5. CONCLUSION.....	31
6. BIBLIOGRAPHIE	32
ANNEXE 1: SUBDIVISION DU PARENCHYME HEPATIQUE	37
ANNEXE 2: CLAMPAGES VASCULAIRES	38
ANNEXE 3: DEFINITION DU SYNDROME HEPATO-RENAL	39
ANNEXE 4: DEFINITION DES INFECTIONS.....	40
ANNEXE 5: NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT.....	43
ANNEXE 6: CONSENTEMENT DE PARTICIPATION.....	45

1. INTRODUCTION

Les progrès effectués ces dernières années dans le domaine de la chirurgie hépatique résultent tant de l'amélioration constante des techniques chirurgicales que d'une meilleure prise en charge anesthésique. Ils ont abouti à l'extension des indications opératoires (tumeurs primitives ou secondaires malignes, tumeurs bénignes de type angiome ou adénome, tumeurs rares comme le phéochromocytome ou les carcinoïdes, kyste hydatique, traumatismes) ainsi qu'à la réalisation de résections hépatiques de plus en plus larges tout en observant une diminution de la morbi mortalité péri opératoire.

Durant ces actes opératoires, des clampages vasculaires sont réalisés dans le but de diminuer le saignement pendant la section du parenchyme hépatique. Ils peuvent être sélectifs ou non. Les sélectifs ne concernent que les pédicules vascularisant la zone réséquée. Les non sélectifs comprennent, d'une part, le Clampage du Pédicule Hépatique (CPH) correspondant à un clampage en masse de l'artère hépatique, du tronc porte et de la voie biliaire principale et d'autre part, l'Exclusion Vasculaire du Foie (EVF) qui associe au CPH un clampage de la Veine Cave Inférieure sous et sus-hépatique (Annexe 2).

En per opératoire, les problèmes principaux de cette chirurgie sont d'une part les modifications hémodynamiques, les risques ischémiques et hémorragiques et d'autre part, les conséquences de la reperfusion sur la fonction du foie restant. Ces conséquences sont tributaires de l'état initial du parenchyme hépatique, la cirrhose majorant les difficultés de prise en charge anesthésique et chirurgicale. En postopératoire, peuvent apparaître une insuffisance hépato-cellulaire avec ascite, une encéphalopathie hépatique, une coagulopathie, un Syndrome Hépato- Rénal (SHR) [1], un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) ou encore un sepsis. Ces complications influent sur la morbidité qui oscille selon les séries de la littérature entre 26 et 70 % [2-7]. Le taux de mortalité de la chirurgie de résection hépatique, bien qu'ayant diminué de moitié en 10 ans passant de 10,4% entre 1988 et 1998 à 5,3% entre 1998 et 2000 [8], reste actuellement voisin de 2,6% [4]. Les défaillances sont principalement sous la dépendance d'une insuffisance de masse hépatique fonctionnelle, la résection chirurgicale laissant en place un parenchyme hépatique réduit ayant subi un stress oxydant lié à l'ischémie-reperfusion induite par le nécessaire clampage du pédicule hépatique [9].

En effet, lors de l'ischémie-reperfusion hépatique, on décrit deux phases [10-12], une initiale (durant 1 à 3 heures) associée à la synthèse de radicaux libres et à l'activation des cellules de

Kupffer et une secondaire (durant 6 à 24 heures) associée à un afflux de polynucléaires neutrophiles dans le foie.

Après reperfusion, des radicaux libres sont synthétisés et libérés. Ceux-ci déclenchent la production de cytokines par les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales. Les cytokines peuvent stimuler leur propre synthèse et amplifier la réponse inflammatoire. Elles peuvent également activer la sécrétion par les cellules parenchymateuses et non parenchymateuses de substances chimiques attirant les neutrophiles. Ceux-ci s'accumulent dans le foie principalement le long des veinules post sinusoidales. Ils vont alors adhérer à l'endothélium vasculaire en présence de molécules d'adhésion. C'est leur action sur l'expression de ces molécules d'adhésion qui confère toute son importance à certaines substances comme la prostaglandine E-1 (PGE1) [12]. Une fois cette adhésion faite :

- les neutrophiles sont activés et sécrètent des anions superoxydes qui endommagent les cellules endothéliales par action et par stimulation de la peroxydation des lipides et la formation de radicaux hydroxyles à l'intérieur de la cellule [13-18];
- les neutrophiles, par leur adhésion étroite et leur viscosité, peuvent obstruer les capillaires après reperfusion et gêner l'accès d'oxygène au tissu.

Complémentairement à l'induction d'un stress oxydant, l'ischémie-reperfusion porte atteinte aux mécanismes impliqués dans la régulation vasoactive et déclenche une réponse inflammatoire avec recrutement/activation leucocytaire. Ceci se traduit notamment par une diminution de la synthèse endogène de l'agent vasodilatateur monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales, mononucléaires, de Kupffer, et hépatocytaires, faisant suite, dans ce dernier type cellulaire, à une diminution de l'activité de la NO synthase inductible (iNOS) [19]. Une diminution post ischémique de la synthèse de NO favorise l'adhésion des neutrophiles aux zones ischémiées ainsi que leur activation, mise en évidence par la myéloperoxydase (MPO) et par la production de radicaux libres oxygénés exacerbant le stress oxydant et la cytolyse hépatique [20].

Le propofol (2,6-di-isopropylphénol), molécule anesthésique hypnotique intra-veineuse, possède *in vitro* des propriétés antioxydantes par inhibition de la peroxydation lipidique et par piégeage du peroxynitrite produit consécutivement à la formation de NO en situation de stress oxydant [21-26]. Cette réduction de la peroxydation lipidique se retrouve *in vivo* lors d'utilisation de doses anesthésiques de propofol [27, 28]. Si les effets bénéfiques du propofol sur le stress oxydant ont déjà été étudiés lors de la chirurgie orthopédique avec garrot de membre [27, 28] ou lors de la chirurgie de greffes rénale ou hépatique [29, 30], il n'existe pas

actuellement de données sur le bénéfice éventuel lors d'une chirurgie de résection hépatique partielle.

L'hypothèse de ce travail est que, chez les malades bénéficiant d'une chirurgie de résection hépatique, une anesthésie totale intraveineuse au propofol permettrait :

- d'augmenter la résistance du foie à l'ischémie-reperfusion initiée par les clampages nécessaires à la résection [31],
- d'améliorer la récupération des fonctions postopératoires du parenchyme hépatique restant,
- et, par ces actions conjuguées, de réduire la morbidité postopératoire.

Cette étude se propose donc d'évaluer l'intérêt de l'administration per opératoire de propofol (induction et entretien) en comparaison au desflurane (agent anesthésique inhalé de référence pour l'entretien de longue durée) sur le stress oxydant secondaire aux phénomènes d'ischémie-reperfusion lors des épisodes de clampage du pédicule hépatique au décours d'hépatectomies partielles.

L'hypothèse d'une amélioration de la qualité de récupération des fonctions hépatiques et d'une diminution des complications postopératoires dans le groupe propofol est à la base du choix des critères de jugement.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Objectifs

2.1.1. Objectif principal

L'objectif de l'étude est d'évaluer les effets d'une anesthésie totale intraveineuse au propofol, comparativement à une anesthésie inhalée au desflurane, sur les marqueurs biologiques du stress oxydant au cours d'un geste chirurgical de réduction hépatique.

2.1.2. Objectifs secondaires

Les effets de ce schéma anesthésique sur l'hémodynamique per opératoire, la récupération des fonctions hépatiques postopératoires, et l'incidence des complications postopératoires suivantes : ascite, encéphalopathie, coagulopathie (chute du facteur V), SHR et infections seront évalués.

2.2. Schéma expérimental

Ce travail conduit à proposer un essai prospectif, monocentrique, comparatif (propofol versus desflurane), randomisé, en simple aveugle, sur deux groupes parallèles.

2.3. Définition des sujets éligibles

2.3.1. Critères d'inclusion

- Adulte de plus de 18 ans et de moins de 70 ans,
- Nécessitant une chirurgie de résection hépatique avec clampage pédiculaire,
- Résection hépatique ≤ 4 segments,
- En cas de cirrhose : Child A.

2.3.2. Critères de non inclusion

- Patient porteur d'une hémochromatose,
- Chimiothérapie préopératoire,
- Thrombose porte ou artérielle,
- Absence de contraception efficace,
- Inclusion dans un autre protocole.

2.4. Bilan initial

2.4.1. Bilan clinique

- Antécédents médicaux et chirurgicaux,
- Age, sexe, poids, taille,
- Traitement médicamenteux habituel.

2.4.2. Bilan para clinique de référence

- Ionogramme sanguin,
- Numération Formule Sanguine (NFS) et plaquettaire,
- Aspartate Amino Transférase (ASAT), Alanine Amino Transférase (ALAT), phosphatases alcalines, gammaglutamyl-transférase (γ -GT), 5'Nucléotidase, bilirubine totale et conjuguée,
- Temps de Quick, Taux de prothrombine (TP), International Normalized Ratio (INR), facteur V, Temps de Céphaline Activée (TCA), Temps de Thrombine (TT), fibrinogène.

2.5. Randomisation

La liste de randomisation a été établie par un logiciel permettant d'attribuer de façon aléatoire un groupe au nouveau patient inclus.

Après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion et relecture du bilan initial, l'investigateur a procédé à la randomisation du malade. Cette phase consistait à appeler le pharmacien de l'hôpital de Pontchaillou qui attribuait au malade le premier numéro disponible sur la liste de randomisation.

2.6. Modalités thérapeutiques

2.6.1. Groupe testé (groupe 1)

Induction anesthésique intraveineuse par propofol en mode AIVOC (Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration) avec une concentration cible entre 4 et 8 μ g/ml en association à un morphinomimétique le sufentanil (0,3 à 0,5 μ g/kg) et à un curare non dépolarisant : l'atracurium (0,6 mg/kg), suivi d'un entretien de l'hypnose par propofol par

Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration (AIVOC), avec une concentration cible entre 3 et 6 µg/ml.

2.6.2. Groupe de référence (groupe 2)

Induction anesthésique intraveineuse par penthotal à la dose de 3 à 5 mg/kg en association au sufentanil (0,3 à 0,5 µg/kg) et à l'atracurium (0,6 mg/kg), suivi d'un entretien de l'hypnose par un gaz halogéné : le desflurane (Concentration Alvéolaire Minimale = 4 à 6).

2.6.3. Traitements non autorisés

En l'absence d'indication formelle, la transfusion de produits sanguins labiles apportant des facteurs de coagulation type Plasma Frais Congelé était évitée.

2.7. Modalités de réalisation

2.7.1. Screening et inclusion des patients

- Sélection des patients programmés pour une chirurgie de résection hépatique partielle avec visite de ces patients la veille de la chirurgie,
- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion,
- Recueil du consentement du patient,
- Inclusion du patient,
- Réalisation du bilan initial.

2.7.2. Temps anesthésique

La prise en charge du malade a été réalisée selon les procédures habituellement mises en œuvre pour les patients devant bénéficier d'une anesthésie générale pour une hépatectomie.

Elle comportait :

- une induction anesthésique réalisée sur une voie veineuse périphérique préalablement posée,
- la mise en place d'un cathéter veineux central et d'un cathéter artériel après induction anesthésique,
- la pose d'une sonde urinaire et d'une sonde naso-gastrique,

- une intubation oro-trachéale et une ventilation mécanique ajustée avec une Fraction Inspirée d'Oxygène (FiO₂) à 40 % pour maintenir une hématoxémie correcte avec saturation artérielle en O₂ > 93 % et une PetCO₂ entre 30 et 40 mmHg,
- un monitoring cardio-respiratoire par un électrocardioscope, une pression artérielle invasive continue, une oxymétrie de pouls et un capnographe.

2.7.3. Temps chirurgical

La procédure chirurgicale a été réalisée par le même opérateur, tout au long du protocole. L'exérèse a été effectuée après laparotomie sous couvert de clampages intermittents (15 minutes de clampage/5 minutes de revascularisation) avec une quantification en valeur totale de clampage.

2.7.4. Prélèvement sanguin pour évaluation du stress oxydatif

Le Malondialdéhyde (MDA), le Monoxyde d'azote (NO), le Glutathion et la Myéloperoxydase (MPO) ont été dosés avant induction, avant le premier clampage, puis à 5, 15, 30, 60 minutes après le déclampage final et à 120 minutes pour le MDA.

Une gazométrie artérielle, comprenant lactates et méthémoglobinémie, a été prélevée avant le premier clampage, puis à 30 et 120 minutes après le déclampage final.

2.7.5. Surveillance postopératoire

La prise en charge postopératoire des patients est réalisée initialement dans le service de réanimation chirurgicale puis dans le service de chirurgie de l'hôpital de Pontchaillou.

L'examen clinique était pluriquotidien jusqu'à J2, puis à J5 et J10. Il comportait la prise de la température, la mesure de la diurèse, et l'évaluation de l'état de conscience du patient (0=conscience normale, 1=somnolence, 2=asterixis, 3=confusion, 4=coma vigil ou non).

Le débit du drain biliaire et du drain d'ascite est mesuré à J1, J2, J5 et J10.

2.7.6. Procédures de prélèvements sanguins postopératoires

- 120 minutes après le déclampage final : l' α GST, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, γ -GT, 5'Nucléotidase, bilirubine totale et conjuguée, TP et facteur V, NFS-plaquettes et ionogramme sanguin.
- J1 : MDA, NO, glutathion, MPO, α GST, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, γ -GT, 5'Nucléotidase, bilirubine totale et conjuguée, TP et facteur V, NFS-plaquettes.

- J2 : MDA, NO, glutathion, MPO , α GST, ALAT , ASAT , phosphatases alcalines, γ -GT, 5'Nucléotidase, bilirubine totale et conjuguée, TP et facteur V, NFS-plaquettes et le Monoéthylglycinexylide (MEGX) test (test d'évaluation de la clairance hépatique après injection intraveineuse de 1mg/kg de lidocaïne 2% (Xylocaïne®) dont le métabolite primaire est le MEGX [32]).
- J5 et J10 : TP, facteur V, ASAT, ALAT.

2.8. Modalités de dosage des marqueurs biochimiques

2.8.1. Dosage du MDA

Les concentrations de MDA ont été mesurées par une méthode colorimétrique utilisant le thiobarbiturate [33]. Après précipitation des protéines par un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide sulfurique, le surnageant a été incubé avec le thiobarbiturate durant 1h à 90°C. Les substances réactives avec le thiobarbiturate (TBARS) ont ensuite été extraites par le N-butanol et la fluorescence a été mesurée à 515/553 nm (excitation/émission). Les concentrations ont été calculées à partir d'une courbe d'étalonnage obtenue par l'hydrolyse acide d'une solution de 1,1,3,3-tétraméthoxypropane, générant des concentrations standards de MDA qui seront alors traitées avec le thiobarbiturate et extraites par le N-butanol comme les échantillons inconnus.

2.8.2. Dosage du NO

Le NO présent dans les liquides biologiques est rapidement transformé en nitrites et en nitrates sous l'effet de l'oxygène dissout. Les nitrites et les nitrates sont mesurés dans le plasma en utilisant une méthode colorimétrique (Kit Oxyde Nitrique, Roche Diagnostic, Allemagne), basée sur l'utilisation du réactif colorimétrique de Griess. Brièvement, après ultrafiltration du sérum (filtration à 10.000da, Centrisart, Sartorius, France), les nitrates sont réduits en nitrites par la nitrate-réductase en présence de NADPH. Les nitrites formés réagissent avec le sulfanilamide et le N-(1-naphtyl) – éthylènediamine dichlorhydrate pour donner une coloration rouge. L'absorption est mesurée en microplaques à 550 nanomètres. La courbe d'étalonnage a été réalisée en utilisant des solutions standards de nitrite de sodium.

2.8.3. Détermination de la MPO

La myéloperoxidase humaine (MPO) relarguée dans le milieu extracellulaire peut être employée comme index d'activation des polynucléaires neutrophiles dans le processus inflammatoire. La MPO a été mesurée dans le plasma en utilisant une analyse de MPO-EIA (Bioxytech, Tebu-Bio, France) basée sur une méthode « sandwich » ELISA avec un anticorps polyclonal anti-MPO biotinylé. Après avoir ajouté le conjugué (phosphatase alcaline-avidine), puis son substrat (le phosphate de p-nitrophényle), la coloration jaune du p-nitrophénol est mesurée sur microplaques à 405 nanomètres, avec une référence à 630 nanomètres.

2.8.4. Détermination du Glutathion

La forme réduite du glutathion (GSH) fournit des équivalents réduits pour l'activité catalytique antioxydante de la glutathion peroxydase. Pendant ce processus, le GSH devient le glutathion oxydé (GSSG) qui pourra être recyclé par la Glutathion réductase en présence de NADPH. Le calcul du rapport GSH/GSSG est un marqueur du stress oxydant fréquemment utilisé. Ainsi, les GSSG et GSH ont été mesurés dans le plasma avec le kit GSH/GSSG-412 (Bioxytech, Tebubio, France). La méthode utilise le réactif d'Ellman (l'acide 5.5' -dithiobis-2-nitrobenzoïque ou DNTB) qui réagit avec le GSH pour former un composé absorbant à 412 nanomètres. Le GSSG peut être déterminé dans le plasma par réduction du GSH après traitement par le 1-méthyl-2-vinylpyridinium trifluoromethanesulfonate (M2VP) afin d'éliminer le GSH initial dans l'échantillon. Les cinétiques de réaction sont proportionnelles aux concentrations en GSH et GSSG. Le rapport GSH/GSSG a été calculé comme suit :

$$\text{Ratio} = \frac{\text{GSHt} - 2\text{GSSG}}{\text{GSSG}}$$

2.8.5. Détermination de l' α GST

La concentration plasmatique en α GST est un indicateur sensible des lésions hépatiques. Les taux d' α GST ont été mesurés de manière quantitative par une méthode immunologique (Hepkit-Alpha, Biotrin, France) utilisant l'anticorps anti- α GST.

2.8.6. Test au MEGX

La clairance du métabolisme de la lidocaïne a été estimée par les taux plasmatiques de lidocaïne et de son métabolite, le monoethylglycineylidide (MEGX). Ces taux ont été mesurés dans l'échantillon sanguin, prélevé 15 minutes après injection IV de lidocaïne (1mg/kg, xylocaïne 2%) [32, 34]. Le dosage de la lidocaïne et du MEGX a été réalisé par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS), après extraction de l'échantillon plasmatique alcalinisé par un mélange d'acétate d'éthyle /butanol (80/20 v/v). La séparation chromatographique a été effectuée sur une colonne C18 (100 x 2.1 millimètres, 3 µm, Hypersil, Thermofisher, France) éluée avec un mélange d'acétate d'ammonium 2mM/ acétonitrile (85/15 v/v) contenant 0.1% d'acide formique. La détection et la quantification du MEGX ont été réalisées dans le mode SRM sur la transition 207/122 avec une énergie de collision de 15 V, tandis que la détermination de la lidocaïne était réalisée en mode balayage sur l'ion m/z 235.

2.9. Critères de jugement

2.9.1. Critère principal

Le critère de jugement privilégié est le MDA plasmatique pour évaluer et quantifier le stress oxydant en réponse à l'ischémie-réperfusion 30 minutes après déclampage final.

2.9.2. Critères secondaires

2.9.2.1 Cinétique et récupération des fonctions hépatiques postopératoires

- Biologiquement par le facteur V, TP, αGST, ASAT et ALAT à J1, J2, J5 et J10.
- Fonctionnellement par le test à la lidocaïne-MEGX à J2.

2.9.2.2 Stress oxydatif

- NO, glutathion (antioxydant plasmatique), MPO (marqueur d'activation des neutrophiles) à J1 et J2.

2.9.2.3 Hémodynamique per et postopératoire

- Nombre de segments réséqués, durée totale du clampage, pertes sanguines per opératoires, la PAM, la FC, la diurèse peropératoire, puis à J1 et J2.

2.9.2.4 *Complications liées à la chirurgie hépatique*

- Altérations hépato-cellulaires : ascite, débit du drain biliaire, encéphalopathie hépatique.
- Syndrome Hépato-Rénal (selon les critères diagnostiques de l'*International Ascites Club*, cf. annexe 1).
- Infections locales (paroi, ascite, péritoine) et générales (pulmonaires, septicémiques, urinaires et cathéters) selon les critères du CDC d'Atlanta (cf. annexe 4).
- Cholestase hépatique : Bilirubine totale et conjuguée, phosphatases alcalines, 5' Nucléotidase et γ -GT

2.10. Nombre de sujets nécessaires

En absence de données sur la chirurgie de résection hépatique, une extrapolation a été faite à partir de patients bénéficiant d'une pose de garrot à l'occasion d'une chirurgie orthopédique, Il est retrouvé des valeurs de MDA plasmatique de l'ordre 2,3 μ moles/l 30 minutes après la levée du garrot avec un écart-type de 0.12 [27]. Pour le calcul de l'effectif à inclure dans cette étude, nous avons choisi de prendre comme référence un écart-type de 0.3 dans l'hypothèse d'une éventuelle augmentation de la variabilité du MDA chez les patients bénéficiant d'une hépatectomie. Par conséquent, pour détecter une diminution du MDA d'environ 15%, soit 0.3 μ moles/l avec le propofol, un total de 30 patients (15 par groupe) était nécessaire pour garantir au test un risque $\alpha= 5\%$ et une puissance de 95% ($\beta=5\%$) en formulation bilatérale.

2.11. Analyse statistique

L'analyse statistique a porté sur tous les patients randomisés et évalués (analyse en intention de traiter). Elle a été réalisée avec le logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) dans l'Unité de Pharmacologie Clinique du Centre d'Investigation Clinique de Rennes.

2.11.1. *Monitoring et data management*

Les données recueillies ont été reportées par les investigateurs dans le cahier d'observation de chaque sujet. Le monitoring et le data management de l'étude ont été assurés par l'Unité de Pharmacologie Clinique du CIC de Rennes.

2.11.2. Analyse descriptive

Une première analyse descriptive globale et par groupe a été réalisée. Elle comportait des estimations ponctuelles, nombres et pourcentages pour les variables qualitatives ; moyennes, écart-types, médianes et intervalles interquartiles pour les variables quantitatives. La normalité de la distribution des variables quantitatives était également vérifiée.

2.11.3. Comparaison des groupes en fonction du traitement reçu

2.11.3.1 Comparabilité des groupes à l'inclusion

Le test du Chi² ou si besoin le test exact de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives. Le test de Student ou si besoin le test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables quantitatives.

2.11.3.2 Analyse sur le critère principal

Le test t de Student a été utilisé pour comparer les valeurs moyennes du MDA entre les 2 groupes, 30 minutes après déclampage.

2.11.3.3 Analyses sur les autres critères

Une analyse de covariance (ANCOVA) par temps répétés a été réalisée avec un modèle mixte pour comparer, entre les deux groupes de traitement, les profils évolutifs des variables quantitatives mesurées au cours du temps, avec un ajustement sur les valeurs basales correspondantes. Cette analyse nous a permis d'obtenir pour chaque variable, un effet temps, un effet traitement et l'interaction temps×traitement. En cas d'interaction temps×traitement significative, des comparaisons temps par temps ont été réalisées par une ANOVA ajustée sur T0.

Les valeurs sont exprimées en moyenne±écart-type pour les variables quantitatives sauf si spécifié autrement. Pour toutes les analyses, une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

3. RESULTATS

Cette étude a reçu un avis favorable du CCPPRB (Comité Consultatif pour la Protection des Personnes se prêtant aux Recherches Biomédicales) de Rennes le 4 février 2004. Entre le 30 août 2004 et le 19 mars 2006, 34 patients ont été randomisés (18 patients dans le groupe propofol et 16 dans le groupe desflurane). Tous les patients ont donné leur consentement par écrit pour participer à l'étude. Quatre patients n'ont pas pu être évalués : un patient dans le groupe propofol (clampage non réalisé) et trois dans le groupe desflurane (une hépatectomie non réalisée et deux problèmes techniques de laboratoire). Par conséquent, l'analyse porte sur 17 patients dans le groupe propofol et 13 patients dans le groupe desflurane.

3.1. Caractéristiques générales des patients et valeurs des principales variables pronostiques à l'inclusion

A l'inclusion, il n'a été observé aucune différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'âge, le poids, la taille, le sexe, l'IGS II (Tableau 1) ainsi que pour les antécédents médicaux-chirurgicaux et les traitements habituels.

Pour les paramètres biologiques à l'inclusion, les deux groupes étaient comparables sur le ionogramme sanguin, le bilan hépatique, le bilan d'hémostase. Toutefois, dans le groupe propofol comparé au groupe desflurane, une glycémie significativement plus basse (respectivement $5,4 \pm 1,2$ et $7,2 \pm 4,4$ mmol/l; $p=0.028$) et une hémoglobininémie plus élevée (respectivement $14.1 \pm 1,6$ et $12,8 \pm 0,7$ g/dl; $p=0.011$) ont été notées.

Les pressions artérielles systolique, diastolique, moyenne ainsi que la fréquence cardiaque basale étaient similaires dans les deux groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

VARIABLES	PROPOFOL (n = 17)	DESFLURANE (n = 13)	P
Age (ans)	60 ± 14	61 ± 13	0,967
Poids (kg)	73,6 ± 9,4	70,0 ± 13,7	0,402
Taille (cm)	170 ± 8	168 ± 9	0,643
Sexe			
Homme	14 (82,4)	6 (46,2)	0,056
Femme	3 (17,6)	7 (53,8)	
IGS II	21,7 ± 10,8	24,2 ± 7,7	0,481

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type et nombre (pourcentage); IGS, indice de gravité simplifié.

3.2. Caractéristiques liées à la chirurgie et l'anesthésie

Concernant la procédure chirurgicale (Tableau 2), les 2 groupes étaient identiques pour le nombre de segments hépatiques réséqués, le nombre et la durée des clampages vasculaires et les volumes de perte sanguine. Les doses de sufentanyl et d'atracrium utilisées pour la période d'entretien de l'anesthésie étaient identiques dans les 2 groupes avec une consommation moyenne respective de $136 \pm 54 \mu\text{g}$ et $41 \pm 25\text{mg}$.

Deux patients du groupe propofol ont été transfusés : l'un d'un Plasma Frais Congelé (PFC) et d'un concentré érythrocytaire, l'autre d'un Concentré Plaquettaire Standard (CPS) et d'un concentré érythrocytaire. Un patient du groupe desflurane a été transfusé d'un concentré érythrocytaire.

Tableau 2 : Caractéristiques liées à la chirurgie

VARIABLES	PROPOFOL (n = 17)	DESFLURANE (n = 13)	P
Segments réséqués			
1	2	0	0.678
2	4	2	
3	3	2	
4	8	8	
5	0	1	
Durée totale de clampage (min)	39 ± 23	40 ± 31	0.867
Nombre de clampages			
1	9	5	0.410
2	4	5	
3	1	3	
5	2	0	
7	1	0	
Perte sanguine (mL)	487 ± 315	433 ± 186	0.902

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type et nombre (pourcentage)

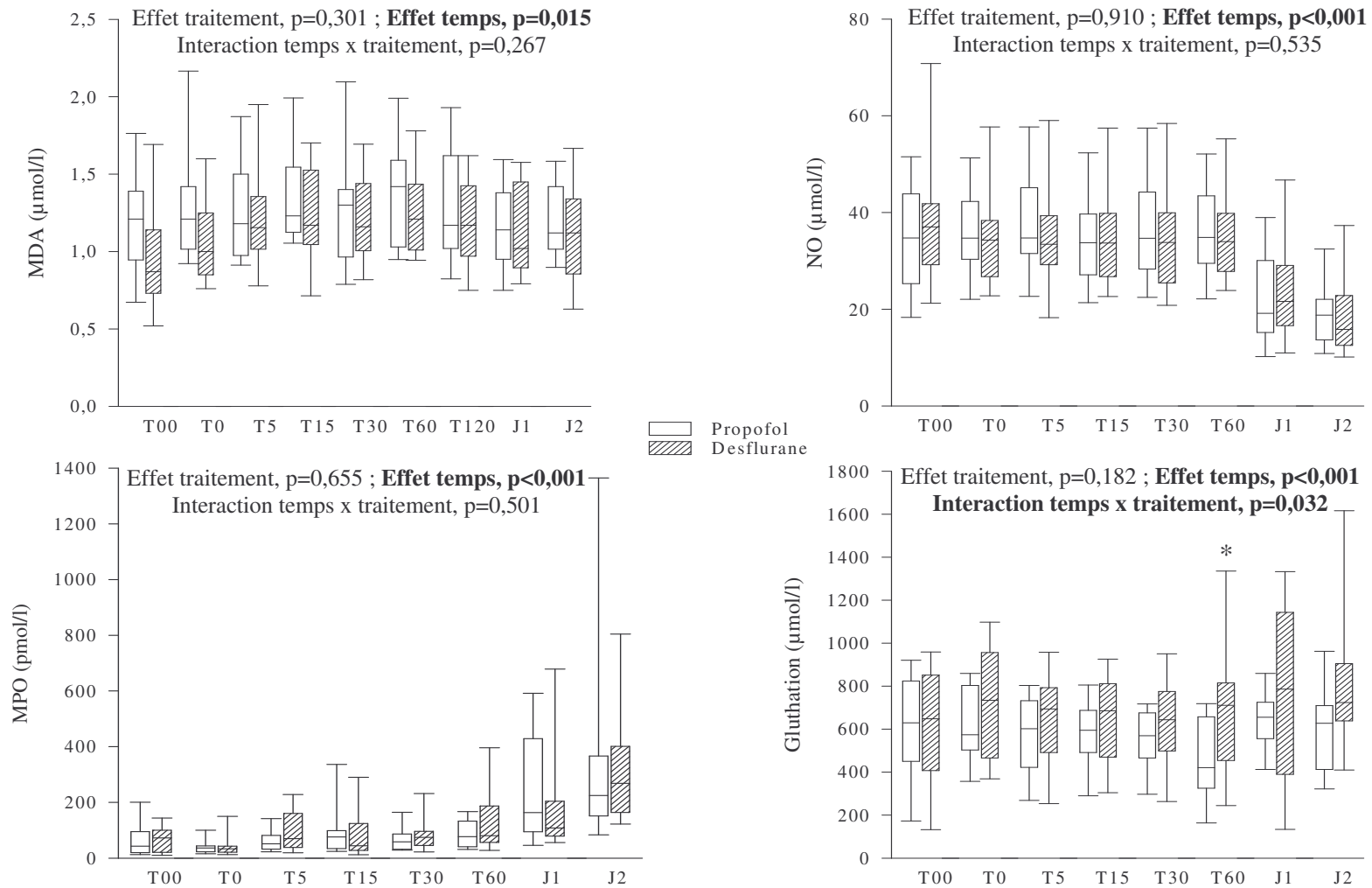
3.3. Effets des traitements

3.3.1. Marqueurs impliqués dans le stress oxydatif

Aucune différence entre les groupes n'a été observée sur le MDA 30 minutes après le déclampage ($1,28 \pm 0,4$ dans le groupe propofol et $1,21 \pm 0,29$ $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe desflurane, $p=0,608$).

Avant l'induction, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la production de MDA, NO, MPO et glutathion. La figure 4 illustre la présence d'un effet temps pour ces 4 variables, sans différence significative entre les 2 groupes pour le MDA, le NO, la MPO. Le MDA a atteint un pic à T60 pour revenir à sa valeur basale dès J1. Les valeurs de NO à J1 et J2 postopératoire sont descendues jusqu'à des valeurs inférieures à celles observées avant l'induction (T00). A l'inverse, et ceci dès T60, les valeurs de MPO plasmatique et de glutathion ont augmenté jusqu'à J2.

Figure N°4 : Evolution des valeurs de malondialdéhyde, monoxyde d'azote, myeloperoxydase et glutathion au cours du temps



Les figures sont présentées sous forme de box plot. Les bornes inférieures et supérieures des boîtes représentent les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. La ligne à l'intérieur des boîtes montre la médiane. Les barres d'erreur au dessous et au dessus des boîtes représentent les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. MDA, malondialdéhyde, NO monoxyde d'azote, MPO myeloperoxydase. T00 prélèvements avant induction; T0, prélèvements avant premier clampage; T5, T15, T30, T60, prélèvements réalisés respectivement 5, 15, 30 et 60 minutes après le déclampage final; J1 et J2, premier et deuxième jour postopératoire. * $p=0,032$.

Suite à la mise en évidence d'une interaction temps×traitement pour le glutathion, les analyses temps par temps ont montré à T60 des taux plasmatiques de glutathion significativement plus bas dans le groupe propofol comparé au groupe desflurane (respectivement exprimés en médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles] : 421 [56-770] vs 711 [186-1641] $\mu\text{mol/l}$; $p=0,037$). A J2, cette différence semblait persister mais de manière non significative (628 [308-1105] vs 724 [357-1851] $\mu\text{mol/l}$; $p=0,054$). Concernant la gazométrie artérielle (taux de lactates et la méthémoglobulinémie), aucune différence n'a été constatée entre les 2 groupes à T0, T30 et T120.

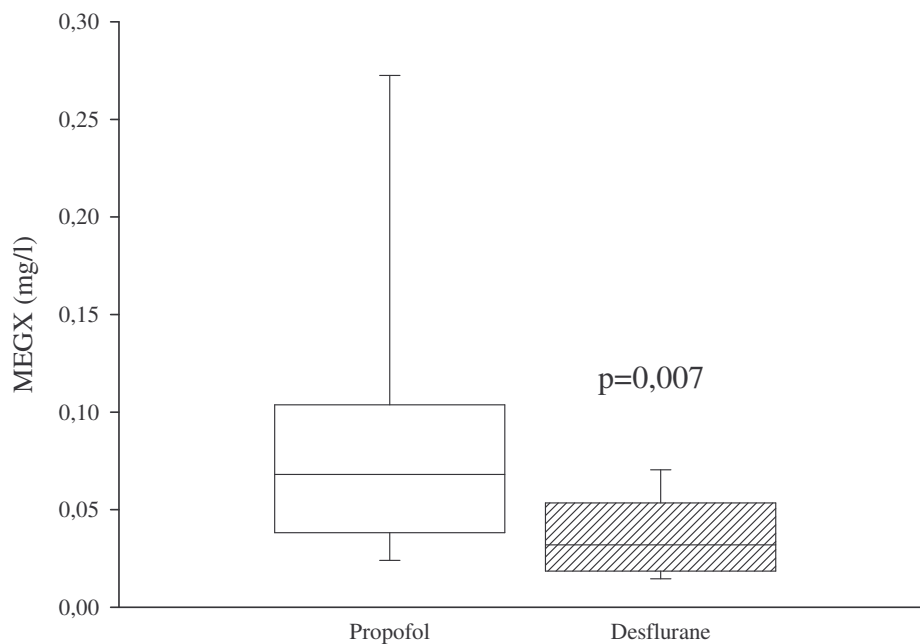
3.3.2. Cinétique et récupération des fonctions hépatiques postopératoires

Le test au MEGX a permis d'évaluer la fonctionnalité hépatique à J2 (figure 5). Les valeurs basales de lidocaïne plasmatique ici exprimées en médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles] étaient équivalentes dans les 2 groupes (propofol : 1,87 [0,85-2,12] vs desflurane : 1,33 [0,53-2,26] mg/l , $p=0,145$) ; le test a révélé, 15 minutes après l'injection de lidocaïne, une production de ses métabolites significativement plus importante dans le groupe propofol (0,068 [0,02-0,40] vs 0,032 [0,013-0,072] mg/l , $p=0,007$).

Le dosage de l' αGST à T120 a permis d'évaluer également la fonction hépatocellulaire mais à un temps plus précoce (Figure 6). Alors que la valeur avant induction était similaire dans les 2 groupes, nous avons constaté un taux d' αGST (ici exprimées en médiane [25^{ème}-75^{ème} percentiles]) significativement plus bas dans le groupe propofol (150,1[6,3-239.7] vs 218.3 [93.3-285.2] $\mu\text{g/l}$, $p=0,023$).

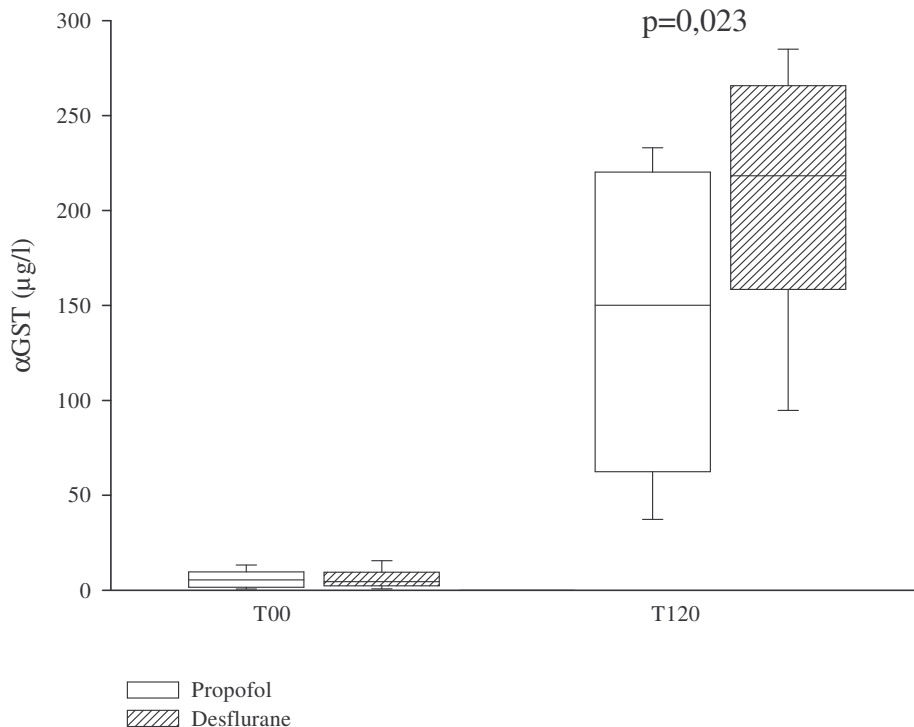
Pour les autres marqueurs tardifs de la fonction hépatocellulaire (ASAT, ALAT, Facteur V, TP), nous n'avons constaté aucune différence significative entre les 2 groupes à l'inclusion. En revanche, nous avons mis en évidence la présence d'un effet temps similaire entre les deux groupes pour ces 4 variables (Figure 7). Les transaminases ont augmenté progressivement jusqu'à J2 pour ensuite diminuer jusqu'à J10. Le TP et le Facteur V ont évolué en sens inverse avec une diminution jusqu'à J2, puis une augmentation jusqu'à J10.

Figure 5 : MEGX Test à J2



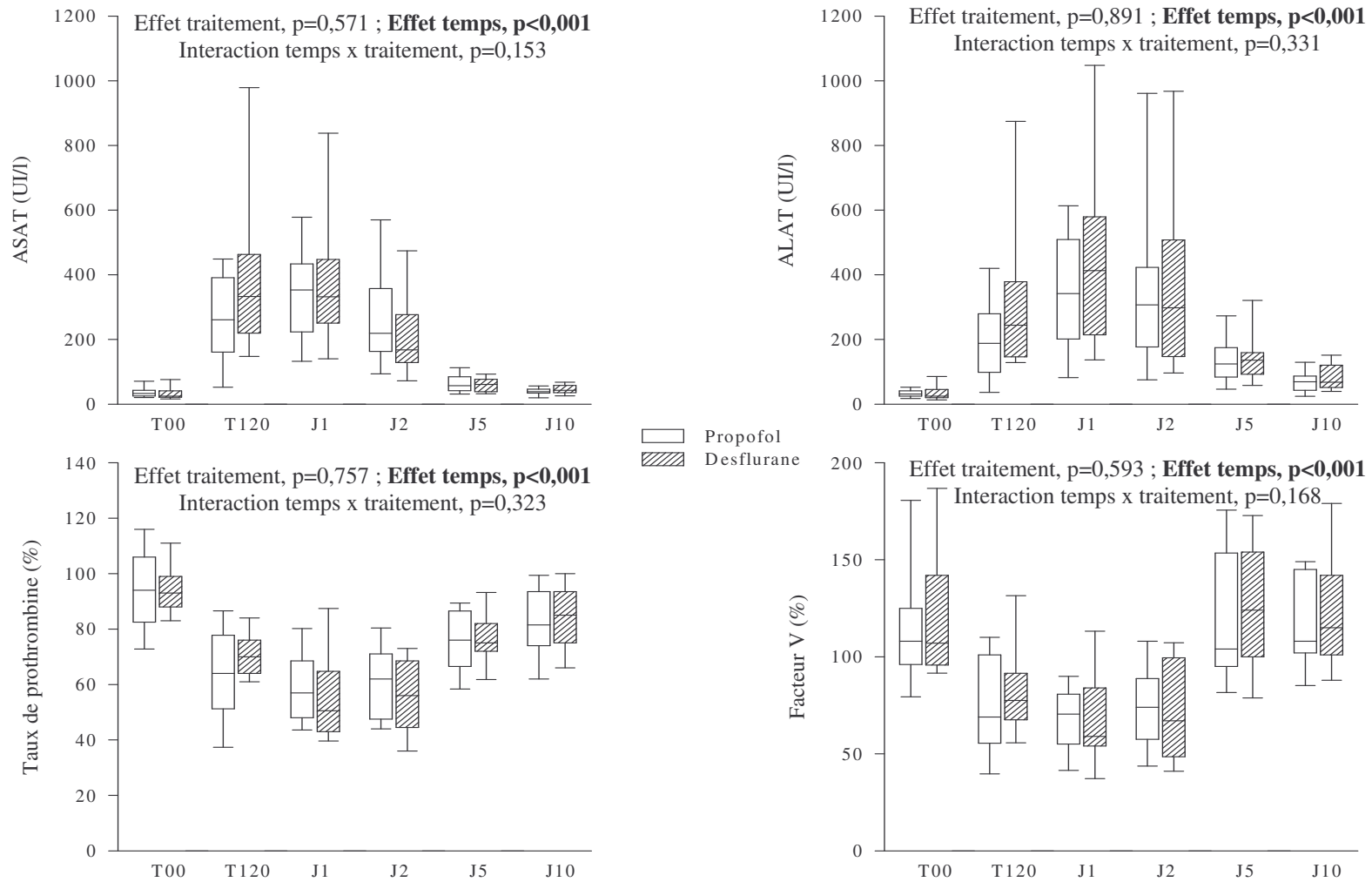
La figure est présentée sous forme de box plot. Les bornes inférieures et supérieures des boîtes représentent les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. La ligne à l'intérieur des boîtes montre la médiane. Les barres d'erreur au dessous et au dessus des boîtes représentent les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. MEGX, monoéthylglycineylidide.

Figure 6 : α GST à T120



La figure est présentée sous forme de box plot. Les bornes inférieures et supérieures des boîtes représentent les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. La ligne à l'intérieur des boîtes montre la médiane. Les barres d'erreur au dessous et au dessus des boîtes représentent les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. α GST, alpha-gluthation s-transferase ; T0 prélèvements avant induction ; T120 prélèvements réalisés 120 minutes après le déclampage final. Valeurs présentées sous forme de box plot avec médiane, 1er et 3eme quartiles, valeurs extrêmes minimale et maximale.

Figure 7 : Evolution des valeurs de ASAT, ALAT, Facteur V et TP au cours du temps



ASAT, aspartate amino transférase; ALAT, alanine amino transférase. Les figures sont présentées sous forme de box plot. Les bornes inférieures et supérieures des boîtes représentent les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles. La ligne à l'intérieur des boîtes montre la médiane. Les barres d'erreur au dessous et au dessus des boîtes représentent les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles. T00, prélèvements avant induction ; T0, prélèvements avant premier clampage ; T5, T15, T30, T60, prélèvements réalisés respectivement 5, 15, 30 et 60 minutes après le déclampage final ; J1, J2, J5 et J10 premier, deuxième, cinquième et dixième jour postopératoire.

3.3.3. Hémodynamique per et postopératoires

Aucune différence significative n'a été observée sur la PAM, la FC et la diurèse en per opératoire, à J1 et J2.

3.3.4. Complications cliniques et biologiques liées à la chirurgie hépatique

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour la survenue d'ascite et d'encéphalopathie.

Aucun Syndrome Hépatéo-Rénal n'a été observé (selon les critères diagnostiques de l'*International Ascites Club*, cf. annexe 1).

Aucune différence significative concernant la survenue d'infections postopératoires n'a été constatée entre les 2 groupes. Cependant, dans le groupe propofol, un patient a contracté à J6 une péritonite secondaire polymicrobienne (*Escherichia coli* et *Hafnia Alvei*) et un autre à J14 une cystite polymicrobienne (*Staphylocoque Aureus* Résistant à la Méthiciline et *Klebsielle*). Dans le groupe desflurane, nous avons mis en évidence chez trois patients des cystites à *Escherichia coli* à J5, J6 et J9,

L'évolution des marqueurs biologiques de la cholestase (Tableau 3) a été identique dans les 2 groupes. Néanmoins, pour les 5 marqueurs étudiés, un effet temps a été observé. Les bilirubines totale et non conjuguée ont augmenté progressivement jusqu'à un pic plasmatique à J2, puis ont diminué à J5 et J10. Nous avons constaté une chute des phosphatases alcalines à J1, des gammaglutamyl-transférase et 5'nucléotidase à J1 puis J2. Ensuite, ces 3 marqueurs ont augmenté de façon progressive jusqu'à J10 postopératoire, en présentant des valeurs supérieures aux valeurs mesurées à l'inclusion.

Tableau 3 : Evolution des marqueurs de la cholestase

Variables	Groupe	Inclusion	T 120	J1	J2	J5	J10	Effet temps	Effet traitement	Interaction temps × traitement
Bilirubine totale ($\mu\text{mol/l}$)	P	9,2 \pm 4,3	11,9 \pm 5,4	24,1 \pm 12,4	27,7 \pm 23,9	24,1 \pm 13,5	16,4 \pm 7,9	p < 0,001	p = 0,288	p = 0,052
	D	7,8 \pm 2,1	12,8 \pm 2,9	20,3 \pm 9,6	20,5 \pm 2,3	15,8 \pm 8,3	12,1 \pm 6,5			
Bilirubine conjuguée ($\mu\text{mol/l}$)	P	1,8 \pm 1,0	4,4 \pm 3,0	8,1 \pm 3,5	10,3 \pm 9,2	8,6 \pm 7,2	6,2 \pm 5,6	p < 0,001	p = 0,258	p = 0,062
	D	1,4 \pm 0,7	4,5 \pm 1,5	5,8 \pm 3,0	7,9 \pm 6,1	4,6 \pm 3,8	3,9 \pm 3,5			
Phosphatases alcalines (UI/l)	P	245 \pm 107	163 \pm 66	197 \pm 82	210 \pm 86	243 \pm 94	263 \pm 185	p < 0,001	p = 0,891	p = 0,331
	D	202 \pm 59	171 \pm 45	179 \pm 42	192 \pm 40	260 \pm 103	262 \pm 156			
5'Nucléotidase (UI/l)	P	6,5 \pm 4,2	3,7 \pm 2,3	3,6 \pm 2,2	3,0 \pm 1,5	5,7 \pm 3,2	8,1 \pm 5,4	p < 0,001	p = 0,669	p = 0,176
	D	5,7 \pm 3,7	3,4 \pm 2,1	3,2 \pm 1,7	2,7 \pm 1,5	7,5 \pm 2,2	10,1 \pm 5,8			
GammaGT (UI/l)	P	145 \pm 145	86 \pm 77	98 \pm 82	83 \pm 67	165 \pm 193	227 \pm 254	p < 0,001	p = 0,891	p = 0,331
	D	59 \pm 36	44 \pm 31	46 \pm 30	38 \pm 23	112 \pm 64	161 \pm 79			

P, Propofol et D, Desflurane ; Inclusion, prélèvements à l'inclusion ; T120, prélèvements réalisés 120 minutes après le déclampage final ; J1, J2, J2, J5 et J10 premier, deuxième, cinquième et dixième jour postopératoire. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type

4. DISCUSSION

Afin de réduire les lésions hépatiques liées aux phénomènes d'ischémie-reperfusion lors d'hépatectomie partielle, plusieurs stratégies protectrices existent, se divisant en 3 catégories différentes.

La première est la thérapie génique qui a comme cible principale les gènes impliqués dans la production d'enzymes antioxydantes comme la Superoxyde dismutase (SOD) [35], l'hème oxygénase 1 [36] ou les gènes promoteurs de protéines anti-apoptotiques. Cette approche expérimentale semble prometteuse mais demande à être évaluée et validée par des études cliniques.

La deuxième concerne la technique chirurgicale employée pour la résection hépatique incluant le pré-conditionnement ischémique [37-40] et le clampage vasculaire intermittent [41].

La troisième stratégie protectrice fait appel à l'utilisation d'agents pharmacologiques. Parmi ceux ayant fait preuve de leur efficacité *in vitro* ou chez l'animal, citons les inhibiteurs des protéases intra cellulaires, les agonistes de l'adénosine, les donneurs de NO, les prostaglandines, les inhibiteurs des métalloprotéases et du TNF alpha et les antioxydants [35, 42-47]. Le propofol fait parti de cette dernière catégorie et rappelons que ses effets bénéfiques sur le stress oxydant avaient déjà été étudiés lors de la chirurgie orthopédique avec garrot de membre [27, 28], et de la chirurgie de greffes rénale ou hépatique [29, 30] .

Dans notre étude, le propofol n'a pas montré de différence d'effet avec le desflurane sur le taux plasmatique de MDA 30 minutes après le déclampage dans le cadre de la chirurgie de résection hépatique. Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ce résultat. La plus importante concerne la réalisation simultanée d'une technique chirurgicale protectrice à l'administration continue de propofol. En effet, dans l'unité de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique du CHU de Rennes, la technique employée est celle dite des « 2 lacs ». Décrite par Boudjema K et al. [48], elle permet d'aborder les pédicules portaux ou hépatiques en restant en situation extra faciale. Ceci limite le risque de plaie vasculaire et d'ischémie d'un territoire hépatique non intéressé par l'exérèse, tout en privilégiant un clampage sélectif du ou des segments à réséquer.

Dans les 2 groupes, le clampage sélectif a été privilégié (53% des clampages réalisés pour le groupe propofol et 39% pour le groupe desflurane) et a induit deux conséquences majeures sur le phénomène d'ischémie-reperfusion. La première est l'absence de perfusion du

parenchyme réséqué (sauf par les collatéralités avec le réseau veineux controlatéral) et donc un moindre relargage dans le réseau d'aval systémique des radicaux libres et des cytokines accumulés dans le parenchyme hépatique. La seconde est une moindre gêne au retour veineux splanchnique (drainé par le pédicule hépatique controlatéral) et donc une diminution de la production de ces cytokines activatrices d'origine digestive. Rappelons que les cellules de Kupffer, en majeure partie à l'origine du stress oxydant hépatique, sont non seulement activées par les phénomènes d'ischémie-reperfusion intra-hépatique, mais également par des endotoxines d'origine digestive [49-51].

Lorsqu'un clampage non sélectif du pédicule hépatique s'est avéré nécessaire (progression dans la tranche devenant hémorragique malgré un clampage sélectif ou en cas de lésions centrales), l'opérateur a alors réalisé un clampage pédiculaire intermittent. Cette technique consiste à réaliser des périodes de clampages de 15 minutes (ischémie) entrecoupées de périodes de déclampage (reperfusion) de 5 minutes. En effet, il a été démontré que les mécanismes protecteurs du clampage intermittent face aux phénomènes d'ischémie-reperfusion sont similaires à ceux décrits au cours du pré-conditionnement ischémique, principalement par réduction de l'apoptose [52]. En outre, comparativement au clampage continu, cette technique entraîne une meilleure protection hépatocellulaire [41].

La réalisation de cette stratégie protectrice chirurgicale a permis de limiter les effets hémodynamiques peropératoires délétères, mais a également limitée la production globale et la libération des marqueurs du stress oxydant dans les deux groupes. Par conséquent, les valeurs de MDA observées ont été plus basses que celles précédemment décrites dans d'autres modèles d'ischémie-reperfusion rendant ainsi difficile la démonstration d'un éventuel effet protecteur du propofol.

D'autres explications sont envisageables pour comprendre l'absence d'effet du propofol sur le MDA plasmatique.

Concernant les durées maximales de clampages continus, il a été démontré dans un modèle animal d'ischémie froide (transplantation), que cette durée intervenait majoritairement dans la genèse de toxines [53]. Hors, dans notre étude cette durée était limitée à 15 minutes, ce qui semble insuffisant pour déclencher un phénomène endotoxinique significatif (18 minutes seraient au minimum nécessaires). En outre, le dosage plasmatique du MDA a été réalisé à partir d'un prélèvement artériel et n'a donc été qu'un marqueur global des phénomènes d'ischémie-reperfusion (au niveau hépatique, mais également systémique). Un dosage du MDA tissulaire hépatique, par biopsie hépatique, ou provenant d'un prélèvement effectué

dans une veine sus hépatique, aurait probablement permis une meilleure estimation de l'activité antioxydante du propofol au sein du parenchyme hépatique.

Concernant maintenant les concentrations sanguines en propofol, plusieurs remarques peuvent être faites. Premièrement, il a été attribué récemment aux métabolites du propofol (les 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxytoluène et 2,6-di-isopropyl-1,4-quinol) les mêmes capacités que le propofol à inhiber la peroxydation lipidique et ceci pour des concentrations plasmatiques correspondant à celles retrouvées lors d'une anesthésie générale (AG) [54]. Hors Murata et al. ont démontré que chez les patients bénéficiant d'une AIVOC par propofol, ceux opérés d'une hépatectomie versus une autre chirurgie abdominale, ont présenté un temps de réveil plus long [55]. Ainsi, les modifications pharmacocinétiques du propofol au décours d'une hépatectomie impliquent une diminution du métabolisme du propofol et une diminution quantitative de l'activité antioxydante de ses métabolites. Deuxièmement, il a été démontré chez l'animal que les effets protecteurs du propofol étaient variables en fonction de l'organe perfusé [13] et que celui en bénéficiant le moins semblait être le foie [56]. L'explication de ce phénomène est qu'il existe sous AG des différences de débits sanguins régionaux modifiant les concentrations tissulaires des drogues circulantes. Dans notre étude, les clampages pédiculaires hépatiques viennent renforcer cette disparité de concentration tissulaire. Troisièmement, il faut rappeler que l'utilisation de l'AIVOC ne permet qu'une estimation des concentrations plasmatiques à partir d'un modèle mathématique utilisant l'âge et le poids et que les données de la littérature divergent quand à une éventuelle corrélation entre la concentration sanguine en propofol et ses propriétés antioxydantes. En effet, une équipe a démontré qu'un effet antioxydant plasmatique était obtenu dès que la concentration sanguine en propofol atteignait 1µg/l [57] alors que d'autres n'ont retrouvé aucune corrélation [58]. Ceci témoigne de la relation complexe qu'il existe entre les concentrations cibles du propofol, les concentrations sanguines obtenues, les concentrations in situ et leur éventuel impact sur les phénomènes d'ischémie-reperfusion.

Les autres agents anesthésiques utilisés dans cette étude pourraient également expliquer en partie les résultats observés. L'anesthésie au propofol a été comparée à une induction utilisant le penthotal qui a également montré des propriétés antioxydantes par inhibition de la production de MDA [59, 60]. De même, il a été rapporté que les gaz halogénés, lors de phénomènes d'ischémie-reperfusion, myocardique (étude animale) [61], périphérique (garrot en chirurgie du genou) [28] et hépatique (étude animale) [62] possédaient des effets protecteurs vis-à-vis du stress oxydant [63].

Ces explications concernant le MDA sont également valables pour les trois autres marqueurs du stress oxydant qui, hormis le glutathion total à T60, n'ont pas permis de différencier nos deux groupes.

La différence observée pour le glutathion total à T60 au profit du propofol (421 [56-770] versus 711 [186-1640] $\mu\text{mol/l}$) n'a été retrouvée à aucun autre temps et n'a pas été confirmée par le rapport Glutathion total/Glutathion oxydé considéré comme étant un marqueur plus représentatif du stress oxydant. Aucune conclusion n'est donc envisageable concernant ce résultat.

Nos résultats concernant les dosages de NO sont semblables à ceux retrouvés lors d'autres hépatectomies partielles humaines [64]. Nous avons constaté, par rapport aux valeurs basales avant induction, des taux de NO plasmatiques peropératoires inchangés et postopératoires diminués à J1 et J2, respectivement de 37% et 47%. Ueda et al ont émis l'hypothèse d'un défaut de production de NO postopératoire en observant une diminution concomitante de la L-arginine plasmatique et de l'activité de la NO Synthase [64].

En constatant des taux de MPO plasmatique augmentés par rapport aux valeurs avant induction de 1,5 fois à T60, puis de façon plus marquée de 3,5 fois à J1 et 5,5 fois à J2, nous avons confirmé et complété les résultats de Yamaguchi et al. de 1997 [65]. Rappelons que la MPO plasmatique est utilisée comme index d'activation des polynucléaires neutrophiles dans le processus inflammatoire. Son élévation précoce, majorée à 24h et 48h, correspond à un afflux massif ainsi qu'à une activation de ces polynucléaires neutrophiles dans le foie restant (phase tardive post hépatectomie).

L'objectif secondaire de notre étude était d'étudier la récupération des fonctions post opératoires du parenchyme hépatique restant. Plusieurs marqueurs ont été utilisés avec chacun une cinétique propre.

Le premier marqueur, αGST est une protéine de 50,000-kDa localisée dans le cytosol des hépatocytes. Sa demi-vie plasmatique est de 60 minutes (ASAT: 47 heures, ALAT: 22 heures). L' αGST est reconnue comme étant un marqueur précoce de la dysfonction hépatocellulaire [66-72] et plus récemment, il lui a été conféré la propriété d'être également un marqueur sensible de l'ischémie-reperfusion au décours d'hépatectomie [73]. L'observation d'un pic plasmatique d' αGST à T120 significativement ($p=0,023$) plus bas dans le groupe propofol (150 [66-216] $\mu\text{mol/l}$) que dans le groupe desflurane (218 [168-255] $\mu\text{mol/l}$), témoigne d'une réduction de la souffrance hépatocellulaire dans ce groupe, tout en confirmant le caractère précoce de ce marqueur.

Le test au MEGX est un deuxième marqueur, mais tardif (réalisé à J2) de la fonctionnalité hépatique [32-34] et nous avons observé une production des métabolites de la lidocaïne significativement plus importante dans le groupe propofol que dans le groupe desflurane. Les résultats concernant l' α GST et le test au MEGX témoigneraient d'un effet protecteur du propofol sur la fonction hépato-cellulaire comparativement au desflurane.

Concernant les autres marqueurs de la fonctionnalité hépatique, peu d'études avant la notre avaient réalisé leur suivi jusqu'au 10ème jour postopératoire. Nos résultats vont cependant dans le même sens que les données de la littérature [74, 75], avec en particulier une élévation des transaminases débutant dès le premier jour postopératoire et ne revenant à la normale, pour les ASAT, qu'au 10ème jour postopératoire. En revanche, pour les ALAT, nous avons observé un retard à leur normalisation avec la persistance à J10 d'un taux deux fois supérieur aux valeurs basales [41, 76].

Il est acquis que les facteurs de la coagulation d'origine hépatique (TP et Facteur V) diminuent précocement après une hépatectomie et que cette chute est corrélée au poids de la pièce opératoire ainsi qu'au nombre de segments réséqués [74]. Nous avons observé une chute du TP et du facteur V de l'ordre de 50 % dès le premier jour postopératoire. Ensuite, une ascension s'est amorcée dès la 48ème heure postopératoire, avec retour aux valeurs normales du Facteur V dès le 5ème jour alors que classiquement décrit au 9ème jour [74]. Un délai plus long de normalisation du TP est attendu en raison de la lenteur de normalisation des autres facteurs de la coagulation (II, VII, X) dont il dépend.

Les autres objectifs secondaires n'ont pas permis de différencier les deux groupes mais les résultats demeurent tout de même intéressants sur le plan clinique.

L'absence de différence entre les deux groupes concernant les paramètres hémodynamiques per ou postopératoires, résulte de l'effet bénéfique des clampages pédiculaires sélectifs.

L'évolution des marqueurs biochimiques de la cholestase a été similaire aux données de la littérature [74]. Nous avons confirmé une chute des phosphatases alcalines à J1, des γ -GT et de la 5'nucléotidase à J1 et J2. Ensuite, ces trois marqueurs ont augmenté de façon progressive jusqu'à J10. Pour certains auteurs, cette augmentation enzymatique s'explique par la mise en évidence sur des coupes histologiques (à J10) de signes de régénération active sous forme d'une activité mitotique élevée. Ce taux élevé persiste deux ou trois mois et semble être corrélé avec l'étendue de la résection, reflétant la régénération hépatique [74].

Dans la phase postopératoire, le taux de bilirubine est classiquement décrit comme ayant tendance à augmenter jusqu'à J3 puis à diminuer progressivement en ne revenant à la normale qu'au-delà des 2 semaines postopératoires chez les patients bénéficiant d'une hépatectomie

sur foie sain [75, 77]. Notre étude vient confirmer ces résultats en retrouvant à J10 des taux de bilirubine totale supérieurs à 1,7 fois les valeurs basales. Cette hyperbilirubinémie prédominant sur la bilirubine conjuguée, supérieure à trois fois les valeurs basales à J10, peut trouver son explication soit dans une anomalie au niveau du passage de la bilirubine conjuguée du réticulum endoplasmique hépatocytaire au canalicule biliaire, soit dans une gêne du flux biliaire entre le canalicule biliaire et le duodénum. Une des interprétations les plus plausibles pourrait être l'apparition d'une congestion hépatique résultant de l'augmentation de la vascularisation du parenchyme conservé avec comme conséquence un ralentissement du flux biliaire, une congestion des canalicules biliaires, une rupture de ceux-ci et un passage de la bile dans la lymphe. Ce taux, qui dépend de l'étendue de la résection, a été considéré et surveillé comme étant un premier signe d'insuffisance hépatique [75].

5. CONCLUSION

En conclusion, en mesurant le MDA plasmatique 30 minutes après déclampage vasculaire, cette étude n'est pas parvenue à démontrer d'effet protecteur du propofol comparativement au desflurane vis à vis des phénomènes d'ischémie-reperfusion liés à la chirurgie de résection hépatique. En revanche, en s'appuyant sur les résultats du dosage de l' α GST à T120 et du MEGX test à J2 (respectivement marqueurs précoces et tardifs), le propofol, comparé au desflurane, a présenté significativement un effet protecteur sur la fonctionnalité hépatique. Ainsi, au cours d'une chirurgie de résection hépatique, les deux agents restent utilisables. Toutefois, si l'on veut privilégier la fonctionnalité hépatique, les résultats de notre étude pourraient permettre de préconiser l'utilisation du propofol comme agent d'induction et d'entretien d'une anesthésie au décours d'une hépatectomie partielle.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Aguillon D, Seguin P, Malledant Y. [Hepatorenal syndrome: from physiopathology to treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2003 Jan;22(1):30-8.
- [2] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):698-708; discussion -10.
- [3] Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):397-406; discussion -7.
- [4] 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*. 2007 Jun;204(6):1284-92.
- [5] Midorikawa Y, Kubota K, Takayama T, Toyoda H, Ijichi M, Torzilli G, et al. A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery*. 1999 Sep;126(3):484-91.
- [6] Das BC, Isaji S, Kawarada Y. Analysis of 100 consecutive hepatectomies: risk factors in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice. *World J Surg*. 2001 Mar;25(3):266-72; discussion 72-3.
- [7] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*. 2000 Jul;191(1):38-46.
- [8] Dimick JB, Wainess RM, Cowan JA, Upchurch GR, Jr., Knol JA, Colletti LM. National trends in the use and outcomes of hepatic resection. *J Am Coll Surg*. 2004 Jul;199(1):31-8.
- [9] Nakano H, Boudjema K, Alexandre E, Imbs P, Chenard MP, Wolf P, et al. Protective effects of N-acetylcysteine on hypothermic ischemia-reperfusion injury of rat liver. *Hepatology*. 1995 Aug;22(2):539-45.
- [10] Simpson KJ, Lukacs NW, Colletti L, Strieter RM, Kunkel SL. Cytokines and the liver. *J Hepatol*. 1997 Dec;27(6):1120-32.
- [11] Sato Y, Koyama S, Tsukada K, Hatakeyama K. Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. *Surg Today*. 1997;27(6):518-26.
- [12] Natori S, Fujii Y, Kurosawa H, Nakano A, Shimada H. Prostaglandin E1 protects against ischemia-reperfusion injury of the liver by inhibition of neutrophil adherence to endothelial cells. *Transplantation*. 1997 Dec 15;64(11):1514-20.
- [13] Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):89-93, table of contents.
- [14] Takeda K, Jin MB, Fujita M, Fukai M, Sakurai T, Nakayama M, et al. A novel inhibitor of Rho-associated protein kinase, Y-27632, ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury in rats. *Surgery*. 2003 Feb;133(2):197-206.
- [15] Pucheu S, Coudray C, Vanzetto G, Favier A, Machecourt J, de Leiris J. Assessment of radical activity during the acute phase of myocardial infarction following fibrinolysis: utility of assaying plasma malondialdehyde. *Free Radic Biol Med*. 1995 Dec;19(6):873-81.
- [16] Kosieradzki M, Kuczynska J, Piwowarska J, Wegrowicz-Rebandel I, Kwiatkowski A, Lisik W, et al. Prognostic significance of free radicals: mediated injury occurring in the kidney donor. *Transplantation*. 2003 Apr 27;75(8):1221-7.

- [17] Vriens MR, Marinelli A, Harinck HI, Zwinderman KH, van de Velde CJ. The role of allopurinol in human liver ischemia/reperfusion injury: a prospective randomized clinical trial. *Hepatology*. 2002 Jul-Aug;49(46):1069-73.
- [18] Demirdag K, Yilmaz S, Ozdarendeli A, Ozden M, Kalkan A, Kilic SS. Levels of plasma malondialdehyde and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2003 May-Jun;50(51):766-70.
- [19] Biasi F, Poli G, Salizzoni M, Cerutti E, Battista S, Mengozzi G, et al. Effect of perioperative infusion of antioxidants on neutrophil activation during liver transplantation in humans. *Transplant Proc*. 2002 May;34(3):755-8.
- [20] Battista S, Mengozzi G, Bar F, Cerutti E, Pollet C, Torchio M, et al. Nitric oxide level profile in human liver transplantation. *Dig Dis Sci*. 2002 Mar;47(3):528-34.
- [21] Murphy PG, Myers DS, Davies MJ, Webster NR, Jones JG. The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol). *Br J Anaesth*. 1992 Jun;68(6):613-8.
- [22] Green TR, Bennett SR, Nelson VM. Specificity and properties of propofol as an antioxidant free radical scavenger. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1994 Nov;129(1):163-9.
- [23] Musacchio E, Rizzoli V, Bianchi M, Bindoli A, Galzigna L. Antioxidant action of propofol on liver microsomes, mitochondria and brain synaptosomes in the rat. *Pharmacol Toxicol*. 1991 Jul;69(1):75-7.
- [24] Murphy PG, Bennett JR, Myers DS, Davies MJ, Jones JG. The effect of propofol anaesthesia on free radical-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes. *Eur J Anaesthesiol*. 1993 Jul;10(4):261-6.
- [25] Kahraman S, Demiryurek AT. Propofol is a peroxy-nitrite scavenger. *Anesth Analg*. 1997 May;84(5):1127-9.
- [26] Demiryurek AT, Cinel I, Kahraman S, Tecder-Unal M, Gogus N, Aypar U, et al. Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: a chemiluminescence study. *Br J Anaesth*. 1998 May;80(5):649-54.
- [27] Kahraman S, Kilinc K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 1997 Mar;78(3):279-81.
- [28] Aldemir O, Celebi H, Cevik C, Duzgun E. The effects of propofol or halothane on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Nov;45(10):1221-5.
- [29] Babacan A, Ayhan G, Akcabay M, Olgay G, Ozturk E. Assessment of total intravenous anesthesia in renal transplantation. *Transplant Proc*. 1998 May;30(3):750-3.
- [30] Basu S, Meisert I, Eggensperger E, Krieger E, Krenn CG. Time course and attenuation of ischaemia-reperfusion induced oxidative injury by propofol in human renal transplantation. *Redox Rep*. 2007;12(4):195-202.
- [31] Nakano H, Nagasaki H, Barama A, Boudjema K, Jaeck D, Kumada K, et al. The effects of N-acetylcysteine and anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody against ischemia-reperfusion injury of the rat steatotic liver produced by a choline-methionine-deficient diet. *Hepatology*. 1997 Sep;26(3):670-8.
- [32] Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, Lamesch P, Gubernatis G, Bunzendahl H, et al. Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. *Lancet*. 1989 Mar 25;1(8639):640-2.
- [33] Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol*. 1998;108:101-6.
- [34] Conti F, Dousset B, Cherruau B, Guerin C, Soubrane O, Houssin D, et al. Use of lidocaine metabolism to test liver function during the long-term follow-up of liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2004 Jun;18(3):235-41.

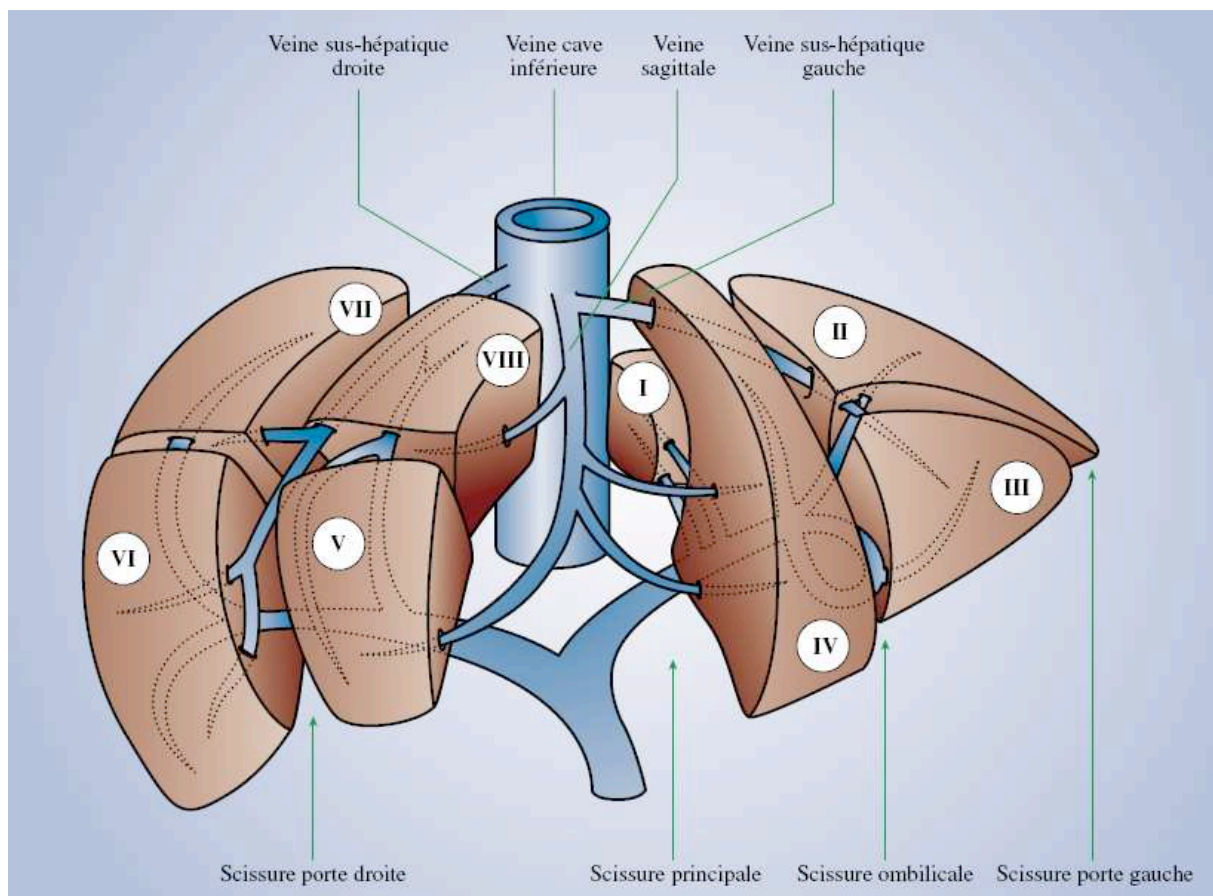
- [35] Zwacka RM, Zhou W, Zhang Y, Darby CJ, Dudus L, Halldorson J, et al. Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces AP1 and NF-kappaB activation. *Nat Med.* 1998 Jun;4(6):698-704.
- [36] Amersi F, Buelow R, Kato H, Ke B, Coito AJ, Shen XD, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 protects genetically fat Zucker rat livers from ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest.* 1999 Dec;104(11):1631-9.
- [37] Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebah M, Ichai P, et al. Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. *J Am Coll Surg.* 2006 Feb;202(2):203-11.
- [38] Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg.* 2003 Dec;238(6):843-50; discussion 51-2.
- [39] Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg.* 2000 Aug;232(2):155-62.
- [40] Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):921-8; discussion 8-30.
- [41] Belghiti J, Noun R, Malafosse R, Jagot P, Sauvanet A, Pierangeli F, et al. Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study. *Ann Surg.* 1999 Mar;229(3):369-75.
- [42] Arora AS, de Groen P, Emori Y, Gores GJ. A cascade of degradative hydrolase activity contributes to hepatocyte necrosis during anoxia. *The American journal of physiology.* 1996 Feb;270(2 Pt 1):G238-45.
- [43] Cursio R, Gugenheim J, Ricci JE, Crenesse D, Rostagno P, Maulon L, et al. A caspase inhibitor fully protects rats against lethal normothermic liver ischemia by inhibition of liver apoptosis. *Faseb J.* 1999 Feb;13(2):253-61.
- [44] Cursio R, Gugenheim J, Ricci JE, Crenesse D, Rostagno P, Maulon L, et al. Caspase inhibition protects from liver injury following ischemia and reperfusion in rats. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S568-72.
- [45] Squier MK, Miller AC, Malkinson AM, Cohen JJ. Calpain activation in apoptosis. *Journal of cellular physiology.* 1994 May;159(2):229-37.
- [46] Wheeler MD, Katuna M, Smutney OM, Froh M, Dikalova A, Mason RP, et al. Comparison of the effect of adenoviral delivery of three superoxide dismutase genes against hepatic ischemia-reperfusion injury. *Human gene therapy.* 2001 Dec 10;12(18):2167-77.
- [47] Yabe Y, Kobayashi N, Nishihashi T, Takahashi R, Nishikawa M, Takakura Y, et al. Prevention of neutrophil-mediated hepatic ischemia/reperfusion injury by superoxide dismutase and catalase derivatives. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* 2001 Sep;298(3):894-9.
- [48] Boudjema K, Veilhan LA, Dupont-Bierre E, Lakehal M. [Two tapes to control the main fissure of the liver]. *Ann Chir.* 2002 Feb;127(2):149-53.
- [49] Jaeschke H, Smith CW, Clemens MG, Ganey PE, Roth RA. Mechanisms of inflammatory liver injury: adhesion molecules and cytotoxicity of neutrophils. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 Aug;139(2):213-26.
- [50] McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res.* 1996 Oct;32(4):752-63.

- [51] Vajdova K, Smrekova R, Kukan M, Jakubovsky J, van Rooijen N, Horecky J, et al. Endotoxin-induced aggravation of preservation-reperfusion injury of rat liver and its modulation. *J Hepatol*. 2000 Jan;32(1):112-20.
- [52] Rudiger HA, Kang KJ, Sindram D, Riehle HM, Clavien PA. Comparison of ischemic preconditioning and intermittent and continuous inflow occlusion in the murine liver. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):400-7.
- [53] Urata K, Nguyen B, Brault A, Lavoie J, Rocheleau B, Huet PM. Decreased survival in rat liver transplantation with extended cold preservation: role of portal vein clamping time. *Hepatology*. 1998 Aug;28(2):366-73.
- [54] Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol. An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs*. 1995 Sep;50(3):513-59.
- [55] Murata F, Iwade M, Hidano G, Tsunoda C, Nagata O, Ozaki M. [Recovery from propofol anesthesia is delayed in hepatectomy patients due to altered pharmacodynamics]. *Masui*. 2006 Feb;55(2):150-7.
- [56] De La Cruz JP, Sedeno G, Carmona JA, Sanchez de la Cuesta F. The in vitro effects of propofol on tissular oxidative stress in the rat. *Anesth Analg*. 1998 Nov;87(5):1141-6.
- [57] Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002 Jun;94(6):1617-20, table of contents.
- [58] Hans P, Deby-Dupont G, Deby C, Pieron F, Verbesselt R, Franssen C, et al. Increase in antioxidant capacity of plasma during propofol anesthesia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1997 Jul;9(3):234-6.
- [59] Yagmurdu H, Cakan T, Bayrak A, Arslan M, Baltaci B, Inan N, et al. The effects of etomidate, thiopental, and propofol in induction on hypoperfusion-reperfusion phenomenon during laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Jul;48(6):772-7.
- [60] Almaas R, Saugstad OD, Pleasure D, Rootwelt T. Effect of barbiturates on hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and hypoxic cell death in human NT2-N neurons. *Anesthesiology*. 2000 Mar;92(3):764-74.
- [61] Schlack W, Preckel B, Stunneck D, Thamer V. Effects of halothane, enflurane, isoflurane, sevoflurane and desflurane on myocardial reperfusion injury in the isolated rat heart. *Br J Anaesth*. 1998 Dec;81(6):913-9.
- [62] Imai M, Kon S, Inaba H. Effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on ischemia-reperfusion injury in the perfused liver of fasted rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996 Nov;40(10):1242-8.
- [63] Ross S, Foex P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 1999 Apr;82(4):622-32.
- [64] Ueda T, Sakabe T, Oka M, Maeda Y, Nishida M, Murakami F, et al. Decreased hepatic nitric oxide synthesis during liver surgery. *Hepatogastroenterology*. 1999 May-Jun;46(27):1917-22.
- [65] Yamaguchi M, Nakamura H, Ogata K, Yorozuya Y, Sumikawa K. Superoxide generation in neutrophils from hepatic vein in patients undergoing hepatectomy. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*. 1997 Nov;98(2):157-64.
- [66] Suehiro T, Matsumata T, Shikada Y, Shimada M, Shirabe K, Sugimachi K. Change in alpha glutathione s-transferase levels during liver resection. *Hepatogastroenterology*. 2004 Nov-Dec;51(60):1747-50.
- [67] Ray DC, Robbins AG, Howie AF, Beckett GJ, Drummond GB. Effect of spinal anaesthesia on plasma concentrations of glutathione S-transferase. *Br J Anaesth*. 2002 Feb;88(2):285-7.

- [68] Kotake Y, Takeda J, Matsumoto M, Tagawa M, Kikuchi H. Subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic colectomy. *Br J Anaesth*. 2001 Nov;87(5):774-7.
- [69] Higuchi H, Adachi Y, Wada H, Kanno M, Satoh T. Comparison of plasma alpha glutathione S-transferase concentrations during and after low-flow sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001 Nov;45(10):1226-9.
- [70] Schmidt CC, Suttner SW, Piper SN, Nagel D, Boldt J. Comparison of the effects of desflurane and isoflurane anaesthesia on hepatocellular function assessed by alpha glutathione S-transferase. *Anaesthesia*. 1999 Dec;54(12):1207-11.
- [71] Suttner SW, Schmidt CC, Boldt J, Huttner I, Kumle B, Piper SN. Low-flow desflurane and sevoflurane anesthesia minimally affect hepatic integrity and function in elderly patients. *Anesth Analg*. 2000 Jul;91(1):206-12.
- [72] Hussey AJ, Aldridge LM, Paul D, Ray DC, Beckett GJ, Allan LG. Plasma glutathione S-transferase concentration as a measure of hepatocellular integrity following a single general anaesthetic with halothane, enflurane or isoflurane. *Br J Anaesth*. 1988 Feb;60(2):130-5.
- [73] Chouker A, Martignoni A, Schauer RJ, Dugas M, Schachtner T, Kaufmann I, et al. Alpha-gluthathione S-transferase as an early marker of hepatic ischemia/reperfusion injury after liver resection. *World J Surg*. 2005 Apr;29(4):528-34.
- [74] Suc B, Panis Y, Belghiti J, Fekete F. 'Natural history' of hepatectomy. *Br J Surg*. 1992 Jan;79(1):39-42.
- [75] Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Jeppsson B, Bengmark S. Major liver resection: perioperative course and management. *Surgery*. 1986 Jul;100(1):1-8.
- [76] Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Gamaletsos EL, Vassiliou JG, Voros DC, Fotopoulos AC, et al. Total versus selective hepatic vascular exclusion in major liver resections. *Am J Surg*. 2002 Feb;183(2):173-8.
- [77] Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. Human liver regeneration after major hepatic resection. A study of normal liver and livers with chronic hepatitis and cirrhosis. *Ann Surg*. 1987 Jul;206(1):30-9.
- [78] Belghiti CP, Gadzijev E, Garden JO, Lau WY, Makuuchi M, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HBP*. 2000;2:333-9.

ANNEXE 1: SUBDIVISION DU PARENCHYME HEPATIQUE

Figure 1 : Segmentation hépatique en fonction de la distribution des pédicules vasculaires.



Extrait du traité d'anesthésie générale B.Dalens

Pour une meilleure compréhension de cette étude, il est important de rappeler que le parenchyme est subdivisé en huit segments selon la classification de Couinaud. La figure 1 illustre ces différents segments et les rapports étroits de certains d'entre eux (I, IV, V, VIII) avec la veine cave inférieure, préjugant des difficultés opératoires potentielles. Un consensus international existe depuis peu quant à la dénomination des différentes résections [78]. Ainsi, on parle d'une segmentectomie simple, bisegmentectomie, ou trisegmentectomie et d'hépatectomie droite ou gauche lorsque la résection emporte respectivement les segments V-VIII ou II-IV +/- I, ces deux masses étant séparées par la scissure principale. La lobectomie gauche comporte l'ablation des segments II-III et la lobectomie droite correspond à une hépatectomie droite élargie au segment IV. Quelques résections atypiques peuvent ne concerner qu'une zone limitée de parenchyme (tumorectomie). Une résection hépatique est considérée comme majeure lorsqu'elle emporte au moins trois segments.

ANNEXE 2: CLAMPAGES VASCULAIRES

Figure 2 : Clampage du pédicule hépatique : *clampage en masse de l'artère hépatique, du tronc porte et de la voie biliaire principale.* Extrait du traité d'anesthésie générale B.Dalens

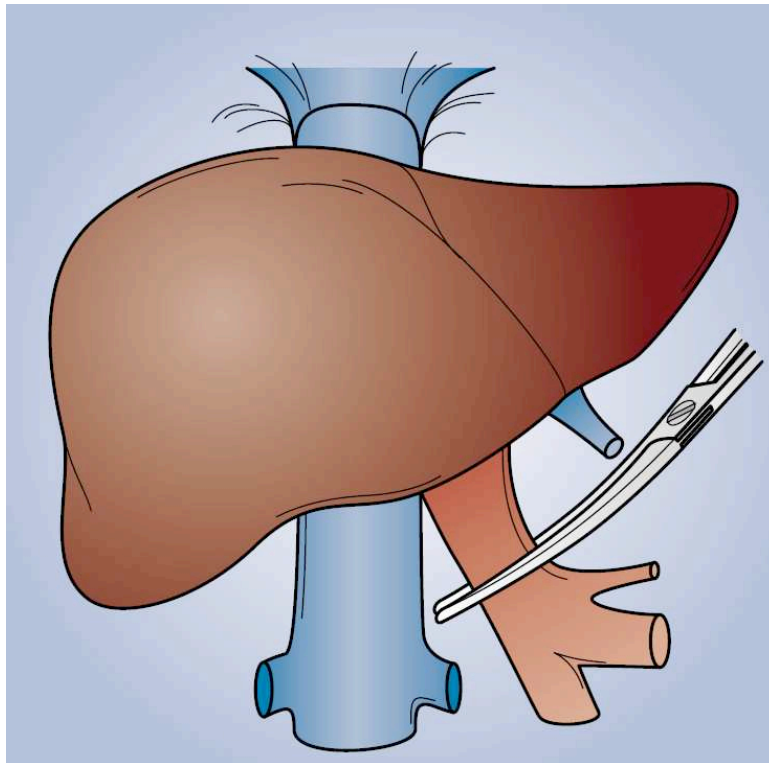
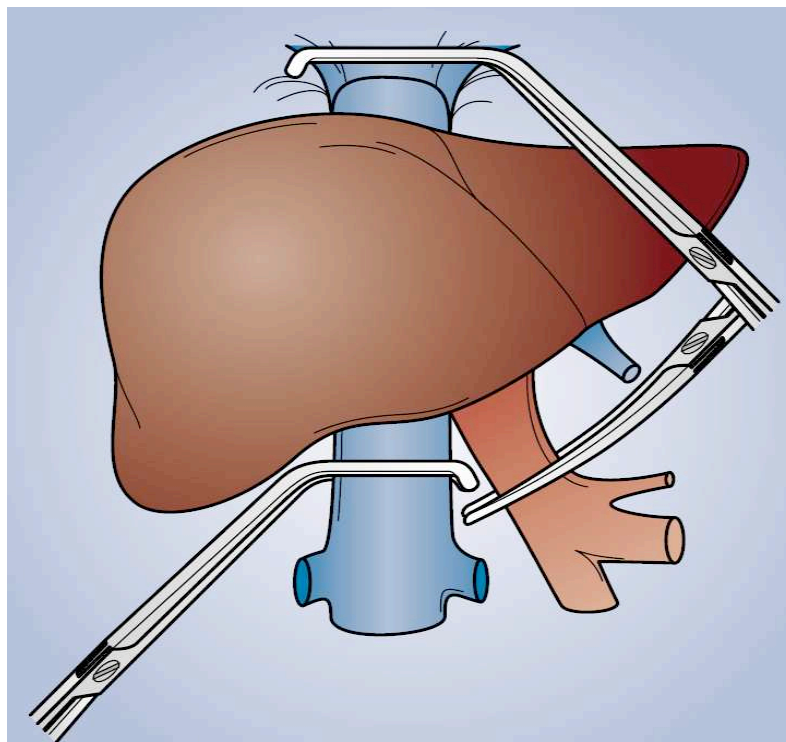


Figure 3 : Exclusion vasculaire du foie : *clampage sous et sus-hépatique de la veine cave inférieure avec clampage du pédicule hépatique.* Extrait du traité d'anesthésie générale B.Dalens



ANNEXE 3: DEFINITION DU SYNDROME HEPATO-RENAL

Critères majeurs :

1. Maladie du foie chronique ou aiguë avec insuffisance hépatique et hypertension portale.
2. Diminution du débit de filtration glomérulaire, au mieux reflété par une créatininémie $> 132 \mu\text{mol/l}$ ou une clairance de la créatinine des 24 heures $< 40 \text{ ml/min}$.
3. Absence d'état de choc, d'infection bactérienne évolutive ou de traitement néphrotoxique récent. Absence de pertes digestives ou urinaires pathologiques (perte de poids $>0.5\text{kg/j}$ ou $>1\text{kg/j}$ respectivement chez les patients porteurs d'ascite sans et avec oedèmes périphériques).
4. Absence d'amélioration de la fonction rénale malgré l'arrêt des diurétiques et une expansion volémique de 1500 ml de sérum salé physiologique.
5. Protéinurie $<0.5 \text{ g}$ et absence d'obstacle sur les voies urinaires ou de maladie parenchymateuse rénale.

Autres critères :

1. Diurèse journalière $< 500 \text{ ml/j}$.
2. Natriurèse $< 10 \text{ mmol/j}$.
3. Osmolarité urinaire $>$ osmolarité plasmatique.
4. Absence d'hématurie.
5. Natrémie $< 130 \text{ mmol/l}$.

Tous les critères majeurs doivent être présents ; les critères additionnels, qui renforcent le diagnostic, ne sont pas indispensables.

ANNEXE 4: DEFINITION DES INFECTIONS

1- BACTERIEMIE

Un des critères suivants :

Au moins une hémoculture positive, prélevée au pic thermique (avec ou sans autre signe clinique) sauf pour les microorganismes suivants :

- Staphylocoques à coagulase négative
- *Corynebacterium spp*
- *Propionibacterium spp*
- *Micrococcus spp*
- Ou autres microorganismes saprophytes ou commensaux à potentiel pathogène comparable, pour lesquels deux hémocultures positives prélevées lors de ponction différentes, à des moments différents sont exigées.

2- PNEUMOPATHIE INFECTIEUSE

Diagnostic radiologique (radiographie thoracique, scanner) d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales, récentes et évolutives

ET l'une des caractéristiques suivantes :

- a. Identification d'un microorganisme isolé :
 - De l'expectoration s'il s'agit un micro-organisme pathogène qui n'est jamais commensal des bronches : *Legionella pneumophila*, *Aspergillus fumigatus*, mycobactéries, virus respiratoire syncytial...
 - Ou d'un lavage broncho alvéolaire avec plus de 10⁴ micro-organismes/mL
 - Ou d'un prélèvement par brosse distale protégé à plus de 10³ micro-organismes/mL
 - Ou d'une ponction d'un abcès pulmonaire ou de plèvre
 - Ou d'une pneumopathie infectieuse ou d'un abcès pulmonaire authentifiés par examen histologique
- b. Sérodiagnostic si le taux d'anticorps est considéré comme significatif par le laboratoire
- c. Au moins un des signes suivants :
 - Expectoration (ou sécrétions trachéales chez les malades ventilés) purulente d'apparition récente,
 - Fièvre > 38°5 d'apparition récente sans autre cause,
 - Hémoculture positive à un micro-organisme pathogène en l'absence de tout autre foyer et après avoir éliminé une infection sur cathéter.

3- PNEUMONIE POSSIBLE

Diagnostic radiologique d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses anormales, récentes et persistantes

Et au moins un des signes suivants :

- Expectoration (ou sécrétions trachéales chez les malades ventilés) purulente d'apparition récente,
- Fièvre $> 38^{\circ}5$ d'apparition récente ou hypothermie,
- Hyperleucocytose ($> 10\ 000/mm^3$) ou leucopénie,
- Détérioration des échanges gazeux
- En l'absence d'un ou plusieurs des éléments infirmant une pneumonie
- Autre étiologie authentifiée
- Résolution sans traitement antibiotique
- Examen histologique pulmonaire pratiqué dans les trois jours montrant l'absence de signes de pneumonie
- Culture négative des sécrétions trachéales

Hémoculture positive à un micro-organisme pathogène en l'absence de tout autre foyer et après avoir éliminé une infection sur cathéter.

4- INFECTION SUR CATHETER

Infection locale

Pus franc ou liquide puriforme au niveau de l'émergence du cathéter

Infection sur catheter avec bactériémie

Hémoculture périphérique (prélevée par ponction veineuse) positive

ET un des critères suivants :

- a. Infection locale et isolement du même micro-organisme dans le pus et le sang périphérique
- b. Culture positive du cathéter (Maki > 15 ufc ou Cléry $> 10^3$ ufc/mL) et isolement du même micro-organisme dans l'hémoculture
- c. Signes cliniques d'infection disparaissant après ablation du cathéter

5- INFECTION URINAIRE

Fièvre > 38°C sans autre localisation infectieuse et/ou envie impérieuse et/ou dysurie et/ou pollakiurie et/ou tension sus pubienne

ET uroculture positive ($\geq 10^5$ micro-organismes /mL) sans qu'il y ait plus de 2 espèces microbiennes isolées, ou une uroculture positive ($\geq 10^3$ micro-organisme/mL) avec leucocyturie ($\geq 10^4$ leucocytes/mL).

6- INFECTIONS DU SITE OPERATOIRE

Infection superficielle de l'incision (abcès de paroi)

Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention et affectant la peau, les tissus sous cutanés ou les tissus au dessus de l'aponévrose de revêtement, diagnostiquée par :

- a. Ecoulement purulent ou puriforme de l'incision, ou
- b. Micro-organisme isolé par la culture du liquide produit par une plaie fermée ou d'un prélèvement tissulaire, ou
- c. Ouverture par le chirurgien en présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur (sauf si la culture du prélèvement de plaie est négative).

7- INFECTION INTRA-ABDOMINALE

Ecoulement purulent ou puriforme

- a. provenant d'un drain sous aponévrotique, ou
- b. Micro-organisme découvert par culture d'un prélèvement de l'organe ou du site ou de l'espace, ou
- c. Signes évidents d'infection impliquant l'organe ou le site ou l'espace, observés lors d'une réintervention chirurgicale ou d'un examen histo-pathologique

8- INFECTION DU LIQUIDE D'ASCITE

Présence de plus de 250 leucocytes polynucléaires par mm^3 dans le liquide d'ascite, en l'absence d'argument pour une péritonite secondaire.

ANNEXE 5: NOTICE D'INFORMATION DU PATIENT

ETUDE PROSPECTIVE, RANDOMISEE EN SIMPLE AVEUGLE COMPARANT L'EFFET D'UNE ANESTHESIE AU PROPOFOL VERSUS UNE ANESTHESIE AU DESFLURANE SUR LE STRESS OXYDANT ET SUR LA RECUPERATION DE LA FONCTION HEPATIQUE APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE.

Madame, Monsieur,

Vous allez être opéré au niveau du foie, l'intervention va consister à enlever la partie malade de celui ci. Le foie est impliqué dans des fonctions essentielles de l'organisme comme la coagulation du sang, l'élimination de certains médicaments, il produit la bile et contient des cellules dont le rôle est de lutter contre les infections. La nécessité d'enlever une partie de votre foie peut être à l'origine d'un défaut transitoire plus ou moins long de certaines de ses fonctions. Puis, après l'intervention, le foie va reprendre progressivement son volume et ses propriétés.

Un certain nombre d'arguments expérimentaux et cliniques pourrait plaider pour un effet bénéfique de l'utilisation de certains produits anesthésiques par rapport à d'autres pendant l'intervention chirurgicale. Ceci permettrait de réduire la souffrance opératoire tissulaire du foie et permettre d'accélérer la vitesse de récupération de l'ensemble des fonctions précédemment citées.

Afin de progresser dans la compréhension de ces données, nous vous proposons de participer à une étude dont le but est de comparer deux des produits anesthésiques les plus couramment utilisés : le propofol et le desflurane.

L'hypothèse émise est que, chez les malades bénéficiant d'une chirurgie de résection hépatique, une anesthésie au propofol doit :

- augmenter la résistance du foie à l'intervention chirurgicale.
- améliorer la récupération des fonctions postopératoires du parenchyme hépatique restant, et par ces actions conjuguées réduire la morbidité postopératoire.

Un de ces deux produits sera choisi de façon aléatoire pour réaliser votre anesthésie générale, toute la procédure anesthésique et chirurgicale sera inchangée. Il sera simplement nécessaire :

- de prélever environ 75 mL de sang en plus de ce qui aurait été nécessaire pour ce type d'intervention chirurgicale afin d'évaluer de façon précise la vitesse de récupération de vos fonctions hépatiques,
- d'effectuer un test fonctionnel hépatique par injection intraveineuse de lidocaïne (Xylocaïne®) avec une incidence exceptionnelle d'effets secondaires indésirables cardiaques ou neurologiques.

Les suites opératoires seront identiques et se dérouleront dans le service de réanimation chirurgicale puis de chirurgie viscérale.

Votre participation à cette recherche est entièrement volontaire et vous n'êtes en aucun cas obligé de l'accepter. Par ailleurs, vous pourrez demander d'interrompre l'étude à tout moment. Dans tous les cas, le médecin ne vous en tiendra aucune rigueur et cela n'affectera en rien la qualité des traitements ou des soins qui vous seront prodigués (maintenant ou à l'avenir).

Vous pouvez à tout moment contacter le Dr AGUILLON au 02.99.28.42.46 pour tout renseignement complémentaire.

ANNEXE 6: CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

ETUDE PROSPECTIVE, RANDOMISEE EN SIMPLE AVEUGLE COMPARANT L'EFFET D'UNE ANESTHESIE AU PROPOFOL VERSUS UNE ANESTHESIE AU DESFLURANE SUR LE STRESS OXYDANT ET SUR LA RECUPERATION DE LA FONCTION HEPATIQUE APRES HEPATECTOMIE PARTIELLE.

Conformément au décret n° 90.870 du 27/09/90 portant application de la loi n° 88.1138 du 20/12/88 destinée à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a reçu un avis favorable du Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Rennes, en date du

Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous pourrez exercer à tout moment un droit d'accès et de rectification aux données recueillies vous concernant. Vous pouvez bien entendu demander toute information complémentaire au médecin.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de bien lire attentivement la notice d'information et ce formulaire de consentement et de le signer.

Je déclare avoir été informé(e) par le Docteur de la nature et du déroulement de cette étude, avoir eu la possibilité de poser toutes les questions s'y rapportant. Je suis absolument libre de refuser d'y participer ou d'interrompre ma participation à tout moment.

J'accepte de participer à cette étude dans les conditions décrites ci-dessus.

Fait à :

le :

L'Investigateur

Le patient

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

Signature :

Signature :