



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**COMPARAISON SCANNOGRAPHIQUE ET SCINTIGRAPHIQUE
DU FUTUR FOIE RESTANT EN PERIODE PERI OPERATOIRE
D'UNE HEPATECTOMIE MAJEURE**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 2014 à 18 heures
Au pôle formation

Par Anne-Claire DESHORGUE – MORTREUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur FR. PRUVOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur O. ERNST

Monsieur le Professeur D. HUGLO

Monsieur le Docteur E. BOLESZAWSKI

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur S. TRUANT

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ALLPS : Associating Liver partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy

CHC : carcinome hépatocellulaire

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EP : embolisation portale

FFR : futur foie restant

FR : foie restant

FT : foie total

GSA : 99mTc-diethylenetriamine-pentacetic acid galactosyl human serum albumin

HIDA : Hydroxy-IminoDiacetic Acid

IHC : Insuffisance hépatocellulaire

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio

MDR2 : Multi drug resistance protein 2

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis

NTCP : Na⁺-taurocholate co-transporting polypeptide

OATP 1B3 : Organic anion transporter polypeptide 1B3

SOS : syndrome d'obstruction sinusoidale

SPECT : single photon emission computed tomography

TP : Taux de prothrombine

VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	13
INTRODUCTION.....	15
1. Insuffisance hépatocellulaire post opératoire	17
1.1. Définition	17
1.2. Facteurs de risque d'IHC post opératoire	18
1.2.1. Facteurs intrinsèques au patient.....	19
1.2.2. Facteurs de risque liés à la chirurgie	22
1.2.3. Facteurs de risque post opératoires.....	24
2. Evaluation pré opératoire du risque d'insuffisance hépatocellulaire.....	25
2.1. Etude volumétrique.....	25
2.1.1. Rapport volume du FFR/volume du FT.....	25
2.1.2. Ratio volume du FFR/poids du corps.....	26
2.1.3. Limites de l'étude volumétrique.....	27
2.2. Tests fonctionnels hépatiques	28
2.2.1. Tests biologiques	28
2.2.2. Examens morphologiques dynamiques	29
3. Objectifs de l'étude.....	35
PATIENTS ET METHODES.....	35
1. Population de l'étude.....	36
2. Protocole de l'étude	37
2.1. Période pré opératoire.....	37
2.2. Chirurgie.....	38
2.3. Période post opératoire	38
3. Volumétrie hépatique	40

4. Scintigraphie à la ^{99m} Tc-mébrofénine	42
4.1 Acquisition des images.....	42
4.2 Traitement des données	44
4.2.1 Clairance du foie total	44
4.2.2 Clairance du futur foie restant.....	46
4.2.3 Rétention hépatique.....	47
5. Etude statistique.....	49
RESULTATS.....	49
1. Population étudiée	50
2. Volume et fonction hépatiques pré opératoires.....	52
2.1. Corrélation volume – fonction pré opératoires.....	53
2.2. Corrélation avec les paramètres biologiques.....	53
2.3. Evaluation de la scintigraphie en cas d'altération du parenchyme hépatique pré opératoire	54
2.3.1. Population générale	54
2.3.2. Chez l'obèse (IMC ≥ 30kg/m ²).....	56
3. Suites post opératoires	57
3.1. Complications générales	57
3.2. Complications d'origine hépatique.....	58
3.3. Insuffisance hépatocellulaire post opératoire	59
4. Régénération hépatique.....	61
4.1. Dans la population générale.....	61
4.1.1. Volume – fonction hépatique.....	61
4.1.2. Corrélation avec les paramètres biologiques	64
4.2. Chez les patients ayant présenté une insuffisance hépatique	64
DISCUSSION.....	68
1. Evaluation des réserves fonctionnelles hépatiques pré opératoires	68
1.1. Corrélation avec les dosages biologiques	68
1.2. Corrélation volume – fonction	69

1.3. Evaluation du volume et de la fonction hépatique en fonction de la qualité du parenchyme hépatique.....	69
2. Régénération hépatique.....	70
3. Morbi-mortalité post opératoire	71
3.1. Morbidité globale	71
3.2. Morbidité liée à des complications d'origine spécifiquement hépatique.....	72
3.3. Insuffisance hépatocellulaire post opératoire	72
4. Limites de notre étude.....	74
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE.....	77
ANNEXE.....	82

RESUME

Contexte : Le risque d'insuffisance hépatique (IHC), première cause de mortalité après hépatectomie, dépend du volume et de la qualité du futur foie restant (FFR). Le but de notre étude était d'analyser la valeur de la scintigraphie à l'HIDA en pré et postopératoire d'une hépatectomie majeure chez des patients non cirrhotiques.

Méthode : Chez 80 patients candidats à une hépatectomie majeure, nous avons réalisé un scanner abdominal injecté et une scintigraphie à l'HIDA en préopératoire, à J7 et à un mois (M1) de l'intervention. Le volume (V) du foie total (FT) et du futur foie restant (FFR) était mesuré par volumétrie scannographique. La fonction hépatique du FT et du FFR, traduite par la captation (C) et l'excrétion biliaire de l'HIDA, était calculée lors d'acquisitions scintigraphiques dynamiques et tomo-scintigraphiques (SPECT). L'IHC était définie selon les critères internationaux ISGLS.

Résultats : En préopératoire, en cas d'anomalies parenchymateuses, il existait une augmentation du VFT (1827cc [1011-2977] vs 1684cc [505-2394], $p = 0,023$) alors que la fonction du FT était diminuée ($9,3\%/min/m^2$ [3,2-15] vs $11,2\%/min/m^2$ [6,1-26,5], $p=0,006$). A J7, la régénération hépatique normale s'accompagnait d'une augmentation relative du VFR (+49,8% [-6,5-177,3]) plus marquée que celle de la fonction (+41,2% [-28-158,3]). A M1, la régénération volumétrique (+86,8% [-70,4-433,3]) était plus faible

que la régénération fonctionnelle (+79,7% [-62,7-259,2]), qui était associée à une hyper excrétion biliaire (115% du taux pré opératoire). En cas d'IHC postopératoire, VFFR/VFT et CFFR/CFT préopératoires étaient significativement plus faibles que chez les patients n'ayant pas d'IHC (28,8% [20,66-100] vs 37,9% [15,61-100], $p = 0,006$ et $33,2\%/min/m^2$ [18,6-51] vs $38,6\%/min/m^2$ [24-95,3], $p=0,039$ respectivement). Le gain volumétrique était identique à la population générale à J7 ($p=0,341$) mais il existait un retard fonctionnel (+8,7% [-25,9-158,3] vs +44,4% [-27,9-139,3], $p=0,062$). A M1, 76% des patients ayant récupéré de leur IHC, le VFR et la CFR étaient respectivement à 70% et 73% du FT préopératoire.

Conclusion: Les patients ayant présenté une IHC postopératoire ont un défaut de volume fonctionnel préopératoire. Pendant la régénération hépatique normale, le gain fonctionnel est plus lent que le gain volumétrique. En cas d'IHC postopératoire transitoire, ce retard fonctionnel à J7 est plus marqué, alors que la régénération volumétrique est normale.

INTRODUCTION

La chirurgie hépatique est le traitement de référence de la plupart des tumeurs hépatiques malignes, primitives ou secondaires. Depuis plusieurs années, le nombre d'hépatectomies majeures (≥ 3 segments) progresse en raison d'une part de l'augmentation d'incidence des cancers primitifs du foie et des voies biliaires et d'autre part de l'augmentation de la résecabilité des métastases de cancers colo-rectaux grâce à la chimiothérapie néo adjuvante.

L'incidence des tumeurs primitives du foie augmente parallèlement à l'incidence de l'obésité ($\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$). Facteur de risque de dysfonction hépatique chronique, l'obésité représente un facteur indépendant de carcinogénèse hépatique. En effet, la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) inclut un panel d'anomalies parenchymateuses, allant de la stéatose simple à la stéatohépatite, qui peut progresser vers la fibrose voire la cirrhose dans 20% des cas ⁹.

L'incidence des tumeurs primitives des voies biliaires augmente également. Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale complète ¹³, même si celle-ci impose une résection hépatique majeure associée à une résection de la voie biliaire principale, chirurgie grevée d'une lourde morbi mortalité (50% de complications post opératoires et 5% de décès ⁸⁰).

Dans le cadre des lésions secondaires hépatiques d'origine colo-rectale, la chimiothérapie péri opératoire a permis d'augmenter le nombre de patients éligibles à

une résection chirurgicale. Ce traitement induit une diminution en nombre et en taille des lésions chez plus de la moitié des patients traités ¹⁷. Cela permet une économie de parenchyme hépatique « sain », rendant certains patients secondairement résécables (24% dans la série de Falcone ¹⁸) après chimiothérapie.

Dans la plupart des cas, ces lésions imposent une résection hépatique majeure et dans le cadre plus spécifique des métastases hépatiques, l'hépatectomie réalisée est de plus en plus complexe (résection bilobaire, réhépatectomie...) ⁸¹. Ces résections peuvent être compromises par un volume de futur foie restant (FFR) trop faible. Pour permettre une augmentation du volume du FFR, l'embolisation portale (EP) percutanée radiologique est fréquemment utilisée. L'hypertrophie du foie non embolisé varie de 28 à 46% en fonction de la qualité du parenchyme hépatique ²⁰. Cette technique permet ainsi d'augmenter de 19% le nombre de patients opérables ¹⁹. En cas de FFR insuffisant malgré l'embolisation portale, on peut proposer une hépatectomie en deux temps très rapprochés. Actuellement en cours d'évaluation, cette technique consiste lors du 1^{er} temps en la ligature de la branche droite de la veine porte et la réalisation d'une parenchymotomie avec un *split in situ*, dénommée ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*). Elle permet une hypertrophie rapide du lobe gauche (40 à 80% en 6 à 9 jours) permettant de réaliser la lobectomie droite lors du 2^{ème} temps, mais elle reste entachée d'une morbi mortalité importante (9% de mortalité) ²⁰.

Malgré les progrès des techniques chirurgicales et réanimatoires, les conséquences d'une hépatectomie majeure ne sont pas négligeables car on assiste à une réascension des taux de mortalité (4%) ⁸ et de complications post opératoires (22 à 47%) ⁸². L'insuffisance hépatocellulaire (IHC), compliquant 0,7 à 9,1% des hépatectomies, reste la première cause de décès post opératoire d'une résection

hépatique. Le facteur déterminant de la survenue de cette complication post opératoire est le volume de FFR, actuellement évalué grâce à une volumétrie scannographique. Mais cette méthode morphologique prend peu en compte la qualité du parenchyme hépatique, élément pourtant important dans la survenue d'une IHC.

Ainsi, afin de mieux sélectionner les patients en période pré opératoire, une étude fonctionnelle du parenchyme hépatique semble nécessaire pour déterminer avec précision un **volume hépatique fonctionnel** minimal. Aux vues des données de la littérature, cette évaluation fonctionnelle peut être réalisée par scintigraphie hépatique à la mébrofénine.

1. Insuffisance hépatocellulaire post opératoire

1.1. Définition

La fonction hépatocytaire est un phénomène complexe puisque le foie intervient dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, dans la production de bile ou encore dans la détoxification de l'organisme ⁴⁵. Parallèlement, il joue un rôle dans le système immunitaire par son système réticulo-endothélial qui est impliqué dans la phagocytose et la clairance de micro-organismes et de toxines du sang portal ⁴⁴.

L'IHC post opératoire survient lorsqu'une ou plusieurs fonctions hépatiques sont défaillantes, secondaire à une mauvaise régénération cellulaire. Cliniquement, cela se traduit par un ictère, une ascite, une coagulopathie, une encéphalopathie puis une défaillance multi viscérale progressive plus ou moins réversible, pouvant conduire au décès ¹. Sa définition biologique a fait l'objet d'un consensus en 2011 selon l'ISGLS ⁴. Elle correspond à une augmentation du taux de bilirubine totale et à une augmentation concomitante de l'INR (International Normalized Ratio) ou un allongement du temps de prothrombine (TP) à partir de J5 post opératoire (par rapport aux normes du

laboratoire). Trois grades de sévérité ont ensuite été déterminés selon la sévérité clinique :

Grade A	Paramètres biologiques anormaux sans anomalies cliniques, n'induisant pas de changement de thérapeutiques
Grade B	Anomalies cliniques telles que ascite, encéphalopathie, insuffisance respiratoire, induisant une adaptation thérapeutique sans recours à des techniques invasives
Grade C	Anomalies cliniques sévères telles que ascite volumineuse, anasarque, instabilité hémodynamique, encéphalopathie stade III ou IV, nécessitant le recours à des traitements invasifs (intubation et ventilation invasive, amines vasopressives, réintervention...)

1.2. Facteurs de risque d'IHC post opératoire

Les facteurs de risque de développer une IHC post opératoire peuvent être distingués en trois catégories : facteurs intrinsèques au patient, facteurs liés à la chirurgie et facteurs intercurrents post opératoires (Tableau 1) ⁶.

Tableau 1 : Facteurs de risque d'insuffisance hépatique post opératoire (extrait de Schreckenbach et al ⁶)

Patient related	Pre-existent liver diseases (cirrhosis, steatosis, fibrosis, cholangitis) Neoadjuvant treatment because of chemotherapy-associated hepatotoxicity Male gender Advanced age (>65 years) Comorbidity Malnutrition
Surgery related	Small remnant liver volume Excessive intraoperative blood loss (>1,250 ml) Prolonged operation time
Miscellaneous	Hepatic parenchymal congestion Ischemia-reperfusion injury Infection

1.2.1. Facteurs intrinsèques au patient

Outre le sexe masculin ¹, l'âge > 65 ans ², ou certains antécédents comme le diabète ⁵ ou la dénutrition, le facteur de risque le plus important est la qualité du parenchyme hépatique car le risque d'IHC lui est directement corrélé ¹.

1.2.1.1. Stéatose et NASH

La stéatose hépatique est l'anomalie du parenchyme hépatique la plus fréquente, plus spécifiquement retrouvée en cas de syndrome métabolique et/ou d'obésité (25,8% en cas de IMC > 30kg/m² vs 1,7% en cas de BMI < 30kg/m², p = 0,001) ¹⁰. Elle est associée à une augmentation significative des complications post opératoires (50% vs 24%, p = 0,007) ^{10,11}. Concernant le risque d'IHC, les études divergent, certaines montrant un risque significativement plus élevé en cas de stéatose (14% vs 4%) ¹¹ alors que d'autres ne retrouvent pas de différences significatives ^{10,12}. Cette anomalie parenchymateuse semble néanmoins altérer la régénération hépatique. Nous avons en effet montré que le gain relatif de volume hépatique après chirurgie était significativement plus faible chez les patients obèses, cette différence persistant à 6 mois de l'intervention (+105,4% vs +137,6%, p = 0,009) ¹². De plus, chez ces patients, la tolérance hépatique à l'ischémie-reperfusion est moins bonne.

1.2.1.2. Cholestase

En cas d'ictère cutanéomuqueux, le risque de complications post opératoires est significativement plus important (40% vs 1,8%, p < 0,001) ⁷⁴, le plus souvent caractérisées par une hyperbilirubinémie persistante et/ou une sensibilité accrue aux infections. Le risque spécifique d'IHC n'est pas augmenté de manière significative. Par contre, la mortalité post opératoire est plus marquée avec 5 à 10% de décès chez les patients ictériques ⁷⁵.

1.2.1.3. Lésions de chimiothérapie néo adjuvante

Dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux, deux grandes associations de chimiothérapie ont montré leur efficacité en terme de survie sans récurrence, qu'elles soient administrées en situation curative ou palliative. Elles sont à base de 5FU et d'acide folinique et elles contiennent en plus de l'oxaliplatine (FOLFOX) ¹⁵ ou de l'irinotécan (FOLFIRI). Plus récemment, l'ajout d'une thérapie ciblée comme le bevacizumab (Anti VEGF) ou le cetuximab (Anti EGFR) semble potentialiser leur efficacité ¹⁶. Mais l'utilisation de ces chimiothérapies avant résection hépatique entraîne une augmentation du risque de complications post opératoires ^{15, 21, 22}, qui est corrélée au nombre de cures ²¹ et à l'intervalle libre entre la fin de la chimiothérapie et la chirurgie ²². Au-delà de 6 cures pré opératoires, la morbidité post opératoire augmente de manière significative (54% vs 19%, $p = 0,047$), tous types de chimiothérapies confondus (Figure 1a) ²¹. De plus, le délai d'attente avant la chirurgie doit être supérieur à 4 semaines afin de diminuer le risque de complications chirurgicales ($p = 0,009$) (Figure 1b) ²².

Figure 1 : Risque d'insuffisance hépatique post opératoire en fonction du nombre de cures de chimiothérapie (1a, extraite de Karoui et al. Ann Surg 2006 ²¹) et du délai entre la dernière cure et la chirurgie (1b, extraite de Welsh et al. Br J Cancer 2007 ²²)

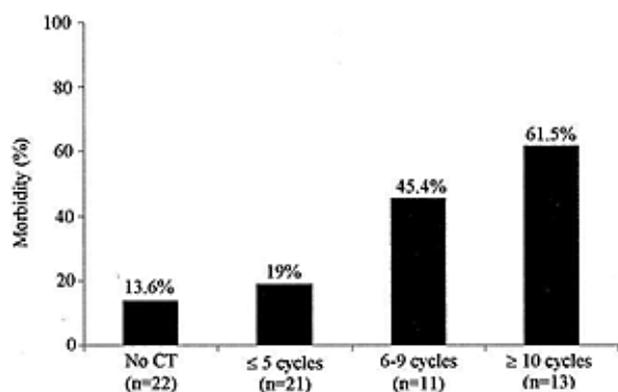


Figure 1a

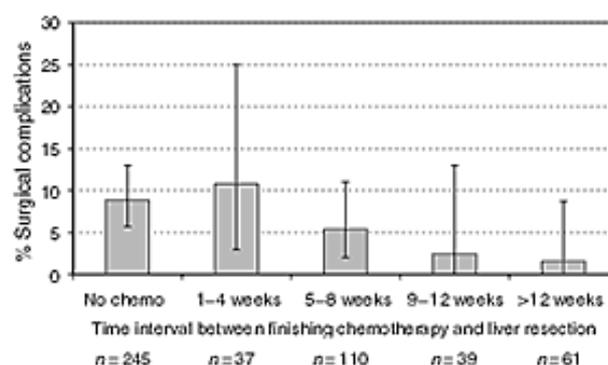


Figure 1b

L'augmentation du risque de complications post opératoires avec la chimiothérapie néo adjuvante s'explique par l'apparition d'anomalies parenchymateuses chimio induites²⁴:

- Syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) : Il s'agit d'une dilatation sinusoidale associée à une atrophie hépatocytaire, évoluant vers une fibrose péri-sinusoidale et l'apparition de nodules de régénération²⁵. Elle est directement liée à l'utilisation de sels de platine (18,9% avec oxaliplatine vs 1,9% sans oxaliplatine, $p < 0,001$)¹⁷, mais l'ajout de bevacuzimab en protégerait le parenchyme hépatique²⁶. Il induit une augmentation significative des complications post opératoires et de la durée du séjour hospitalier²⁷.
- Stéatohépatite : Elle se distingue de la stéatose simple par l'apparition d'un infiltrat inflammatoire associé à une dégénérescence hépatocytaire par ballonnisation²⁵. Elle est liée à l'utilisation d'irinotécan et se développe de manière préférentielle chez les sujets obèses ($p < 0,01$)¹⁷. Enfin, elle est significativement corrélée à un taux de mortalité élevé à 90 jours post opératoires (14,7% vs 1,6%, $p = 0,001$), mortalité le plus souvent due à une insuffisance hépatocellulaire¹⁷.

Concernant les thérapies ciblées, l'impact sur la morbi-mortalité post opératoire est moins détaillé dans la littérature, mais nous avons montré que le bevacizumab, thérapie ciblée dirigée contre le VEGF, facteur de croissance impliqué dans la régénération hépatocytaire, n'altère pas la capacité de régénération hépatique²³.

1.2.2. Facteurs de risque liés à la chirurgie

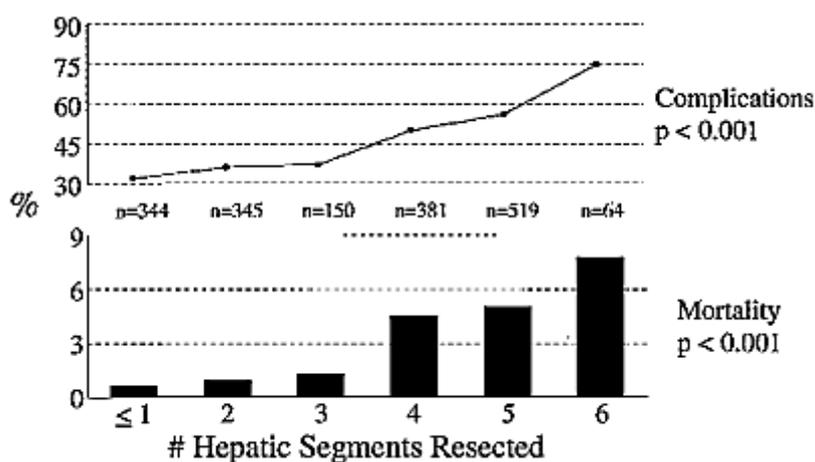
La résection hépatique induit l'activation des voies de l'inflammation, secondaire à l'agression du parenchyme hépatique. Proportionnelle au volume de foie réséqué, la régénération hépatique concerne dans un premier temps les hépatocytes puis intéresse la prolifération cellulaire endothéliale et biliaire. Le FFR doit ainsi résister au stress métabolique lié à la chirurgie, préserver une fonction de synthèse correcte et accroître la régénération cellulaire.

1.2.2.1. Volume du FFR

La diminution du volume hépatique provoque une hypertension portale relative induite par l'augmentation du flux sanguin dans les capillaires sinusoidaux et parfois par diminution associée du retour veineux sus hépatique^{1,6}. Lorsque le volume hépatique restant devient insuffisant pour assurer une fonction hépatocellulaire correcte, on parle de syndrome de petit foie restant ou « *small for size syndrome* ».

Le volume du FFR est associé à une augmentation significative des complications post opératoires immédiates, passant de 32% en cas de résection d'un segment à 75% en cas de résection de 6 segments ($p < 0,001$). La mortalité péri opératoire s'élève à 7,8% en cas de résection de 6 segments ($p < 0,001$)⁷ (Figure 2).

Figure 2 : Morbi-mortalité péri opératoire en fonction du nombre de segments hépatiques réséqués (extraite de Jarnagin et al, Ann Surg 2002 ⁷)



1.2.2.2. Ischémie - reperfusion

L'autre paramètre influençant la régénération hépatique est le syndrome d'ischémie-reperfusion, qui fait suite à une perte sanguine massive et/ou à un clampage pédiculaire prolongé. L'ischémie hépatique active une cascade inflammatoire conduisant à une destruction cellulaire plus ou moins étendue ¹.

Ainsi, les **pertes sanguines per opératoires** sont un facteur de risque d'IHC post opératoire ⁷, notamment lorsqu'elles sont supérieures à 1L ¹. Les transfusions massives qui lui sont corrélées créent une immunosuppression transitoire, favorisant l'infection et aggravant la morbi mortalité post opératoire ³.

Parallèlement, le nombre et la durée du **clampage pédiculaire** constituent un facteur de risque de complications post opératoires et d'IHC, par l'ischémie cellulaire qu'il induit ¹.

1.2.2.3. Gestes associés à l'hépatectomie

Il a été montré que les **gestes extra hépatiques** augmentaient de manière significative la mortalité péri opératoire ⁷, mais leur implication dans le risque d'IHC post

opératoire reste débattue dans la littérature. Les mécanismes avancés seraient l'allongement de la durée opératoire, l'augmentation des pertes sanguines ¹ et/ou les complications propres qu'ils engendrent (fistule digestive...).

1.2.3. Facteurs de risque post opératoires

Le principal facteur de risque post opératoire est représenté par l'infection, qui peut précipiter la survenue d'une IHC et/ou la compliquer. La résection hépatique diminue les capacités de phagocytose inhérentes aux hépatocytes, favorisant la survenue d'une infection en cas d'insuffisance hépatocellulaire. De la même façon, les hépatocytes doivent détoxifier le sang de ses bactéries et toxines après résection, ce qui peut précipiter l'IHC en cas de volume de FFR insuffisant et d'infection sous-jacente.

Ainsi le risque d'IHC est surtout corrélé au volume du FFR et à la qualité du parenchyme hépatique. Jusqu'à présent, seule la quantité de parenchyme hépatique restant est évaluée en pré opératoire par la mesure volumétrique d'un rapport entre le volume du FFR et le volume du FT. La qualité du parenchyme hépatique est peu ou pas étudiée, puisque seuls les paramètres biologiques comme la bilirubine ou le TP sont analysés en pré opératoire.

Devant la complexité de la fonction hépatocellulaire, seule une évaluation comprenant des paramètres cliniques, morphologiques, biologiques et fonctionnels, pourrait permettre une évaluation optimale du **volume fonctionnel hépatique restant**.

2. Evaluation pré opératoire du risque d'insuffisance hépatocellulaire

L'évaluation **clinique** consiste en un interrogatoire précis du patient à la recherche de comorbidités (cardiovasculaire, pulmonaire, métabolique...) et de facteurs de risque d'hépatopathie (chimiothérapie, obésité, cirrhose...). L'évaluation morphologique passera par une **étude volumétrique** avec la réalisation d'un scanner injecté et **l'étude fonctionnelle** pourra faire intervenir les tests biologiques ou les examens dynamiques comme la clairance au vert d'indocyanine et la scintigraphie hépatique.

2.1. Etude volumétrique

Le volume des segments hépatiques est soumis à une variabilité inter individuelle²⁹ ne permettant pas d'apprécier le volume du FFR par simple étude anatomique de la résection²⁸. Cela impose une mesure du volume résiduel, réalisée aujourd'hui par volumétrie scannographique.

2.1.1. Rapport volume du FFR/volume du FT

Traditionnellement, le volume du FFR est exprimé en pourcentage du volume du FT, tous deux mesurés à l'aide de reconstruction tridimensionnelle à partir des coupes scannographiques injectées au temps portal. Le volume tumoral doit être soustrait du volume hépatique total car il est considéré comme non fonctionnel³⁰.

Afin de diminuer le risque d'IHC lié à un trop faible volume de FT, des valeurs seuils ont été déterminées en fonction de la qualité du parenchyme hépatique.

Lorsque le parenchyme hépatique est « sain », le volume du FFR doit être **> 20%** du volume de FT. En dessous de ce seuil, le risque d'IHC post opératoire devient

significativement plus important (34% vs 10%, $p = 0,001$), de même que le risque de décès (11% vs 3%, $p = 0,038$)³³.

En cas de cirrhose ou de stéatose sévère, la valeur seuil admise pour le volume du FFR est **> 40% à 50%** du volume de FT^{35, 36}.

Enfin, en cas d'altération modérée du parenchyme hépatique (fibrose sans cirrhose, cholestase, antécédents de chimiothérapie...), le volume du FFR doit être au minimum de **30 à 35%** du volume de FT^{31, 34}.

Néanmoins, ces valeurs seuil peuvent être prises en défaut dans l'évaluation du risque de complications et de la mortalité post opératoires³¹. En effet, la mesure du volume du FT peut être imprécise lorsqu'il existe des tumeurs hépatiques multiples car la soustraction de leur volume est approximative. De plus, ce volume ne tient pas compte de la possible présence de zones hépatiques non fonctionnelles en lien avec une obstruction biliaire ou vasculaire tumorale³². Pour pallier à ce biais, des auteurs ont proposé d'estimer le volume du FT en fonction du poids du corps ou de la surface corporelle³⁷, appelé « **volume de foie total standardisé** ». Il existe de nombreuses formules décrites dans la littérature et la valeur du volume de FT standardisé varie en fonction de la formule utilisée. Ainsi, cette méthode est controversée, certains auteurs ont montré son manque de précision dans l'estimation des complications post opératoires³⁸ alors que d'autres auteurs, utilisant la formule de Vauthey, ont démontré l'efficacité de cette méthode dans la prédiction des suites opératoires³³.

2.1.2. Ratio volume du FFR/poids du corps

Pour s'affranchir du volume du FT, nous³⁸ avons déterminé un ratio exprimant le volume du FFR par rapport au poids du corps, ratio directement corrélé aux besoins métaboliques du patient, considérant qu'un centimètre cube de foie pèse un gramme.

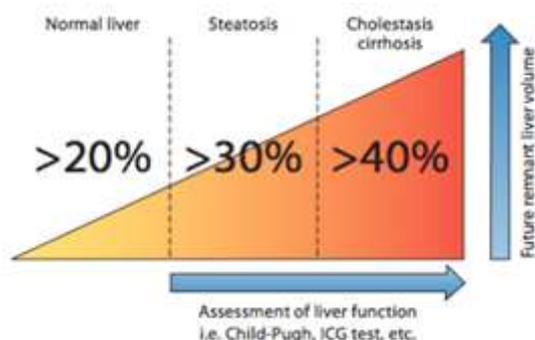
En cas de parenchyme sain, la valeur seuil de **0,5%** ne doit pas être dépassée sous peine d'une augmentation significative de la morbi-mortalité post opératoire (66,5% vs 22,5%, $p = 0,038$ et 33% vs 0%, $p = 0,019$ respectivement)³⁸. En cas de cirrhose, cette valeur serait de 1,4% selon Lin et al³⁹.

2.1.3. Limites de l'étude volumétrique

Quelle que soit l'expression du volume du FFR utilisée, toutes les valeurs seuil établies dans la littérature sont définies en fonction de la **qualité présumée du parenchyme hépatique**. Or la nature précise du foie est difficile à établir que ce soit par l'imagerie ou par ponction biopsie hépatique et le retentissement fonctionnel des lésions identifiées n'est pas connu. Les techniques d'imagerie actuelle ne peuvent détecter qu'une stéatose majeure (>30%)⁴⁰ et ne montrent pas les lésions de chimiothérapies⁴¹, la stéatohépatite ou la fibrose. La ponction biopsie hépatique est prise en défaut par l'hétérogénéité du parenchyme hépatique, qui induit des discordances entre deux prélèvements⁴². Elle est aussi faussée par la variabilité intra et inter individuelle dans le diagnostic et l'évaluation des lésions de chimiothérapie⁴³.

Ainsi, l'utilisation de ces valeurs seuil volumétriques dans l'évaluation du risque d'IHC post opératoire peut être entachée par une mauvaise appréciation de la qualité du parenchyme hépatique. Il apparaît donc nécessaire de compléter cette étude volumétrique par des tests fonctionnels reflétant les réserves du FFR³⁵, à fortiori lorsqu'il existe des facteurs de risques d'anomalies parenchymateuses (Figure 3).

Figure 3 : Evaluation volumétrique et fonctionnelle avant hépatectomie pour prévenir le risque d'IHC (extraite de Guglielmi et al. Dig Surg et al 2012 ³⁵)



2.2. Tests fonctionnels hépatiques

La fonction hépatique est complexe et les réserves hépatocytaires peuvent être approchées par différents examens ³⁵ : des tests biologiques et des tests fonctionnels dynamiques comme la clairance du vert d'indocyanine ou la scintigraphie hépatique.

2.2.1. Tests biologiques

Les principaux paramètres biologiques étudiés dans la fonction hépatique sont le dosage de la bilirubinémie, de l'albuminémie et des facteurs de coagulation comme le taux de prothrombine (TP). La concentration sanguine en bilirubine reflète en effet les capacités hépatocytaires de captation, de conjugaison et d'excrétion biliaire ⁴⁴ alors que l'albuminémie ⁴⁶ et le TP ⁴⁵ correspondent aux fonctions synthétiques du foie.

Cependant, ces dosages biologiques ne sont **pas un reflet pertinent** de la réserve fonctionnelle hépatique puisque chez le patient cirrhotique A5, les paramètres biologiques que sont l'albumine et le TP sont normaux. De plus, des études ⁴⁸ comparant les dosages biologiques à différents tests fonctionnels (scintigraphie à la mébrofénine et clairance du vert d'indocyanine) en période préopératoire ont montré

des taux de corrélation variables, confirmant le caractère peu spécifique de ces dosages.

Devant l'inefficacité des dosages biologiques, des tests fonctionnels dynamiques ont été développés pour étudier les réserves hépatiques.

2.2.2. Examens morphologiques dynamiques

2.2.2.1. Clairance au vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine a le même métabolisme que la bilirubine. Ce colorant tricarboyanine se lie à l'albumine et se distribue de manière homogène dans l'ensemble de l'organisme 2 à 3 min après l'injection. Capté exclusivement par le foie par des récepteurs de type *organic anion transporters polypeptide 1B3* (OATP 1B3) et *Na⁺-taurocholate co-transporting polypeptide* (NTCP)⁵⁷, il est excrété de manière active dans les canaux biliaires sans biotransformation⁴⁶ par le transporteur MPR2 (*Multi drug resistance protein 2*). Les résultats de ce test sont exprimés de façon variée selon les études mais les deux paramètres les plus souvent utilisés sont la clairance du vert d'indocyanine (mL/min/kg) et la rétention du vert d'indocyanine (exprimée en % de la dose administrée) à 15 min.

Cet examen permet d'étudier la **réserve fonctionnelle hépatique globale**. Kawasaki et al⁷⁷ ont montré qu'il existait, chez le patient cirrhotique, une diminution significative de la clairance du vert d'indocyanine de 85% par rapport aux patients ayant un parenchyme sain (0,462±0,048 mL/min/kg vs 41,72±7,75 mL/min/kg). Tralhao et al⁵⁶ ont étudié les variations de la rétention hépatique du vert d'indocyanine en pré et post opératoire immédiat d'une hépatectomie. L'importance des variations post opératoires de la rétention par rapport aux valeurs pré opératoires était corrélée à

l'étendue de la résection, montrant que cet examen était fiable dans l'évaluation des réserves hépatiques en période pré opératoire.

Enfin, ce test est corrélé à la **morbi-mortalité post opératoire**, à la fois chez le patient cirrhotique^{51, 54} et chez le patient au parenchyme sain. Chez ces derniers, Derpapas et al⁵² ont montré une corrélation inverse entre la clairance du vert d'indocyanine pré opératoire et la survenue d'une IHC post opératoire.

Dans la littérature, il n'existe pas de valeurs seuils consensuelles concernant la rétention du vert d'indocyanine à 15 min, amenant certains auteurs à proposer des arbres décisionnels tenant compte des taux de bilirubinémie en plus des résultats de rétention du vert d'indocyanine, chez les patients cirrhotiques⁴⁸. Il est néanmoins admis qu'une rétention du vert d'indocyanine à 15 min > **14%** était le reflet d'une mauvaise réserve hépatocellulaire et devait contre indiquer la résection hépatique^{51, 53, 55}.

Ainsi la clairance et la rétention du vert d'indocyanine sont deux paramètres dynamiques fiables de l'évaluation de la fonction hépatocellulaire, mais ils ne donnent des informations que sur les capacités fonctionnelles du foie total. Le test au vert d'indocyanine ne permet pas une étude segmentaire du foie et notamment pas du FFR.

D'autres limites peuvent lui être opposées : sa dépendance au flux sanguin portal et sa sensibilité à l'hyper bilirubinémie. La captation hépatique du colorant est soumise au flux sanguin portal⁴⁸ qui peut être modifié en cas d'hypertension portale chez le cirrhotique. La clairance sanguine du colorant est ainsi diminuée par défaut de captation hépatique alors que son excrétion biliaire est normale. Concernant l'hyper bilirubinémie, il existe une inhibition compétitive entre la bilirubine et le vert

d'indocyanine au niveau des récepteurs membranaire hépatocytaire, puisque les deux molécules utilisent le NTCP ⁵⁷.

Afin d'étudier la fonction hépatique du FFR de manière segmentaire, **des techniques dynamiques couplées à des acquisitions morphologiques** se sont développées comme la scintigraphie hépatique à la GSA (^{99m}Tc-diethylenetriamine-pentacetic acid galactosyl human serum albumin) ou à un dérivé de l'HIDA (*Hydroxy-IminoDiacetic Acid*).

2.2.2.2. Scintigraphie au GSA (99mTc-diethylenetriamine-pentacetic acid galactosyl human serum albumin)

La GSA est un analogue des asialo glycoprotéines, qui va se fixer de manière spécifique sur des récepteurs membranaires de type *asialoglycoprotein receptor*, uniquement exprimés à la surface des hépatocytes dans l'espace de Disse. Une fois fixé, le couple protéine-récepteur est internalisé par la voie de l'endocytose et le GSA est dégradé par les lysosomes ⁵⁸. Contrairement à la clairance du vert d'indocyanine, cet examen n'est pas affecté par l'hyper bilirubinémie car la bilirubine ne se fixe pas à ce type de récepteur ⁶⁰. Néanmoins, l'étude de l'excrétion biliaire ne peut pas être réalisée puisque le marqueur ne passe pas par les voies biliaires, étant dégradé par les lysosomes ⁴⁵.

Cet examen permet non seulement d'étudier la fonction hépatocellulaire globale avec autant de précision que la rétention du vert d'indocyanine ($r = 0,534, p < 0,0001$)⁶² mais il permet aussi d'évaluer spécifiquement **les réserves du FFR** par l'ajout d'acquisition tomo-scintigraphiques ⁶³. Hwang et al ⁵⁹ ont ainsi montré une forte corrélation entre les valeurs de clairance de la GSA du FFR pré opératoire et celle du FR un mois après l'intervention ($r = 0,84, p < 0,0001$).

La mesure de la clairance de la GSA pré opératoire a une bonne valeur prédictive des **complications post opératoires** ^{59, 61}. Hwang et al ⁵⁹ ont ainsi montré que les valeurs de clairance de la GSA du FFR pré opératoire étaient significativement plus faibles lorsque survenait une IHC post opératoire (90.3 +/- 37.2 mL/min vs 321 +/- 159 mL/min, $p < 0.005$).

Néanmoins, il n'existe actuellement aucune valeur seuil de clairance hépatique de la GSA pré opératoire en dessous de laquelle le geste opératoire devrait être contre-indiqué. De plus, cette molécule n'est commercialisée qu'au Japon, son utilisation étant interdite en Europe et aux Etats Unis. Ainsi, le même type d'examen avec un autre traceur s'est développé en Europe : la scintigraphie à la mébrofénine, un dérivé de l'HIDA (*Hydroxy-IminoDiacetic Acid*).

2.2.2.3. Scintigraphie à la 99mTc-mébrofénine

L'HIDA et ses dérivés, décrits pour la première fois en 1976 par Loberg, permettent une étude spécifique de la fonction hépatique ⁶⁴ car ces traceurs sont épurés à 87% par le système hépatobiliaire, sans captation splénique ni excrétion rénale. La mébrofénine est le dérivé de l'HIDA qui a la meilleure captation hépatique, possédant ainsi les meilleures performances en cas d'altération du parenchyme hépatique ⁶¹.

La mébrofénine a le même métabolisme que la bilirubine ⁶¹. Transportée par l'albumine plasmatique jusqu'au foie, elle est captée de manière active par un récepteur membranaire de l'hépatocyte, de type *organic anion transporter polypeptide 1B1 et 1B3* (OATP1B1 et OATP1B3) ⁶⁰. Durant son trajet intra cellulaire, elle ne subit pas de biotransformation puis elle est excrétée dans les canaux biliaires par le transporteur actif MPR2 (*Multidrug Resistance Protein 2*).

Avant d'être proposée pour étudier la fonction hépatocellulaire ⁶⁶, la scintigraphie à la mébrofénine était utilisée dans le cadre des pathologies biliaires comme l'atrésie des voies biliaires ou l'étude de la dysfonction des anastomoses bilio-digestives ⁶⁵, notamment lorsque les autres examens (échographie et scanner) étaient normaux.

L'utilisation de cet examen dans l'étude de la **fonction hépatique globale** a été validée par Erdogan et al ⁴⁹. Ils ont comparé les valeurs de clairance hépatique calculée par la scintigraphie à la ^{99m}Tc-mébrofénine avec la clairance du vert d'indocyanine à 15 min chez 54 patients porteurs d'une tumeur hépatocytaire (CHC ou cholangiocarcinome) ou de métastases de cancer colorectal. Une forte corrélation entre les deux examens a été retrouvée ($r = 0,73$, $p < 0,0001$), quelle que soit l'étiologie. Au contraire, il n'existait pas ou peu de corrélation avec les résultats des tests biologiques habituels, confirmant que ces derniers ne sont pas un bon reflet des réserves hépatiques.

Bennink et al ⁶⁷ ont analysé la fonction hépatique segmentaire en isolant le FFR du FT avant hépatectomie. Ils ont ainsi montré une forte corrélation entre les valeurs de captation hépatique du FFR pré opératoire et les valeurs effectives du foie restant à J1 ($r = 0,95$, $p < 0,001$) ⁶⁷. Aujourd'hui, la segmentation hépatique lors de la scintigraphie est plus précise grâce à l'ajout d'une acquisition tomo-scintigraphique (SPECT/CT) ⁷⁰.

La scintigraphie à la mébrofénine semble également prédictive des **complications post opératoires** et de la survenue d'une **IHC**. En effet, De Graaf et al ⁶⁹ ont montré qu'il existait des valeurs de clairance pré opératoire du FFR significativement plus faibles chez les patients ayant présenté une complication sévère (Grade 4 et 5 selon Dindo et Clavien ⁷⁸), par rapport aux patients n'ayant pas déclaré de complications post opératoires ($p = 0,0043$) ou ayant présenté une complication mineure ($p = 0,0028$).

Deux études de la même équipe néerlandaise ^{68, 69} se sont intéressées à la valeur prédictive de cet examen dans la survenue d'une IHC. Chez ces patients, les valeurs de clairance pré opératoire du FFR étaient significativement plus faibles ($2,3 \pm 0,6$ %/min/m² vs $4,3 \pm 1,5$ %/min/m², $p = 0,003$) ⁶⁸. Chaque étude a permis de déterminer une valeur seuil de clairance pré opératoire à l'aide de courbes ROC. La première étude, menée par Dinant et al ⁶⁸, a été réalisée sur 46 patients dont la moitié présentait un parenchyme hépatique pathologique. Ils ont établi une valeur seuil de clairance à $2,5$ %/min/m², valeur en dessous de laquelle le risque d'IHC post opératoire s'élève à 56%. Dans la seconde étude, chez 55 patients dont 30 avaient un parenchyme pathologique, De Graaf et al ⁶⁹ ont proposé un seuil à $2,69$ %/min/m², valeur ayant une sensibilité de 89% et une spécificité de 87%, quelle que soit la qualité du parenchyme hépatique. Le risque d'IHC au-dessus de cette valeur tombe à 2,4%.

Malgré une bonne reproductibilité de l'examen ⁷¹, plusieurs limites ont pu être décrites :

- Dépendance au flux sanguin portal ⁴⁶ de la même manière que la clairance du vert d'indocyanine
- Impact de l'hypo albuminémie ⁶¹ : l'albumine étant le transporteur de la mébrofénine, une hypo albuminémie entraîne une sous-estimation de la clairance hépatique. Néanmoins, ce paramètre étant le témoin d'une dysfonction hépatique, la clairance peut être interprétée malgré ce biais. En cas de dénutrition en revanche, ce biais est à prendre en compte.
- Influence de l'hyper bilirubinémie : Le métabolisme de la mébrofénine est similaire à celui de la bilirubine, en dehors des modifications intracellulaires comme la glucuroconjugaison. En cas d'élévation des

taux de bilirubine libre, il existe d'une part, une inhibition compétitive entre les deux molécules, captées par le même transporteur à la surface de l'hépatocyte ⁷² et d'autre part, une régulation inhibitrice de l'expression membranaire de ces mêmes transporteurs, diminuant la capacité de captation ⁷³. Néanmoins, la mébrofénine est la molécule qui résiste le mieux à l'inhibition compétitive liée aux concentrations élevées de bilirubine ⁶⁴. Dans la littérature, aucun seuil limite de bilirubinémie n'a été décrit, mais l'examen n'est pas interprétable en cas de concentration de bilirubine totale sanguine supérieure à 75mg/dL ⁷⁹. Le drainage biliaire chez les patients présentant une hyperbilirubinémie permet de s'affranchir de ce biais.

3. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectif principal de déterminer la valeur prédictive de la scintigraphie à la mébrofénine dans l'insuffisance hépatocellulaire post opératoire d'une hépatectomie majeure.

Parallèlement, on peut dégager d'autres objectifs secondaires :

- Corrélation de la clairance hépatique à la mébrofénine avec les anomalies histologiques du parenchyme
- Evaluation de la scintigraphie hépatique dans la prédiction de la morbi-mortalité à 1 mois post opératoire, selon la classification de Dindo et Clavien
- Etude de la régénération hépatique volumétrique et fonctionnelle après hépatectomie majeure

PATIENTS ET METHODES

1. Population de l'étude

De Mai 2012 à Mars 2014, 80 patients devant bénéficier d'une hépatectomie majeure (≥ 3 segments) ont été inclus de manière prospective dans l'étude. Après avoir vérifié l'absence de critères d'exclusion, les patients étaient inclus après signature d'un consentement écrit.

Les critères d'inclusion étaient :

- Foie non cirrhotique
- Tumeur hépatique bénigne ou maligne
- Résection hépatique anatomique d'au moins 3 segments
- Age ≥ 18 ans
- Score ASA ≥ 3
- Contraception chez la femme non ménopausée
- Consentement écrit signé

Les critères d'exclusion étaient :

- Présence d'un foie de cirrhose
- Hépatectomie en deux temps rapprochés avec un *split in situ* (ALPPS)
- Absence de drainage biliaire en cas d'ictère pré opératoire

- Refus du patient
- Poids corporel > 230kg
- Allergie connue aux dérivés de l'HIDA et/ou aux produits de contraste iodés

2. Protocole de l'étude

2.1. Période pré opératoire

Au moment de l'inclusion en consultation, les données anthropométriques (âge, sexe, poids, taille) ainsi que les comorbidités (antécédents cardiovasculaires, pulmonaires, rénaux, diabète, dénutrition, score ASA) étaient renseignées. En cas de pathologie néoplasique métastatique, les caractéristiques d'une éventuelle chimiothérapie étaient recueillies : type de chimiothérapie, nombre de cures, délai entre la dernière cure et la chirurgie. Enfin, un bilan biologique était réalisé comportant le dosage des paramètres hépatiques (ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, GGT, Bilirubine totale et conjuguée), la protidémie totale complétée par l'albuminémie et les paramètres de coagulation (TP, facteur V et INR).

Puis chaque patient réalisait un scanner abdominal avec injection de produit de contraste iodé associé à une scintigraphie hépatique à la ^{99m}Tc-mébrofénine, avant l'intervention. Il était calculé le volume de foie total et de futur foie restant, la clairance hépatique de la mébrofénine pour le foie total et le futur foie restant et enfin la rétention hépatique à une heure.

En raison de l'inhibition compétitive entre la bilirubine et le traceur dérivé de l'HIDA, les patients ayant un taux de Bilirubinémie > 75mg/L étaient exclus de l'étude. Seuls les

patients ayant eu un drainage des voies biliaires trans pariéto hépatique ou par voie endoscopique au préalable réalisait la scintigraphie.

Après la réalisation de la volumétrie hépatique au scanner, les patients présentant un volume de futur foie restant $\leq 25\%$ du foie total ³³ et/ou un ratio au poids du corps $\leq 0,5$ ³⁸ bénéficiaient d'une embolisation portale. Une réévaluation scannographique et scintigraphique était réalisée 4 à 6 semaines après le geste afin d'évaluer le degré d'hypertrophie du futur foie restant.

2.2. Chirurgie

Les hépatectomies réalisées ont concerné au moins 3 segments hépatiques. L'ensemble des résections hépatiques étaient anatomiques, respectant la segmentation anatomique de Couinaud ⁸⁴. Les données per opératoires recueillies ont été décrites dans la littérature comme facteur de risque d'insuffisance hépatocellulaire post opératoire : le temps d'intervention, la quantité de saignement per opératoire, le nombre et la durée des clampages et la nécessité éventuelle de transfusions.

2.3. Période post opératoire

Les suites post opératoires étaient inscrites dans la base de données informatisée de manière prospective, selon la classification de Dindo et Clavien ⁷⁸, classant les complications en complications mineures (stades I, II), graves (stades III, IV et V) ou sévères (stades IIIb, IV et V) (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification de Dindo et Clavien ⁷⁸

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

Il était ainsi mentionné la survenue de signes cliniques évocateurs d'une insuffisance hépatique :

- Ascite : durée en jours, débit maximal
- Encéphalopathie hépatique

Les complications pouvant favoriser la survenue d'une insuffisance hépatique et/ou témoignant de la défaillance d'un ou plusieurs organes ont aussi été colligées :

- Fistule biliaire
- Complications hémorragiques
- Insuffisance rénale
- Complications cardiovasculaires avec la présence d'une insuffisance coronarienne post opératoire
- Complications pulmonaires : épanchement pleural, pneumopathie, SDRA

- Complications thrombo-emboliques : embolie pulmonaire, thrombose portale
- Complications infectieuses
- Complications neurologiques en dehors de l'encéphalopathie

Les paramètres biologiques répondant à la définition de l'insuffisance hépatocellulaire selon l'ISGLS ⁴ (bilirubinémie totale, TP et INR) étaient dosés en pré opératoire puis toutes les 48h pendant l'hospitalisation et enfin à un mois. Il était aussi dosé en parallèle les marqueurs hépatiques de souffrance hépatocytaire : ASAT et ALAT aux mêmes dates.

L'étude anatomopathologique de la pièce d'hépatectomie permettait de confirmer le diagnostic étiologique de la tumeur hépatique et d'étudier le foie non tumoral. On notait la présence de stéatose (en %), de fibrose selon METAVIR et /ou de lésions induites par la chimiothérapie comme le SOS (sinusoïdal obstruction syndrome) et la stéatohépatite.

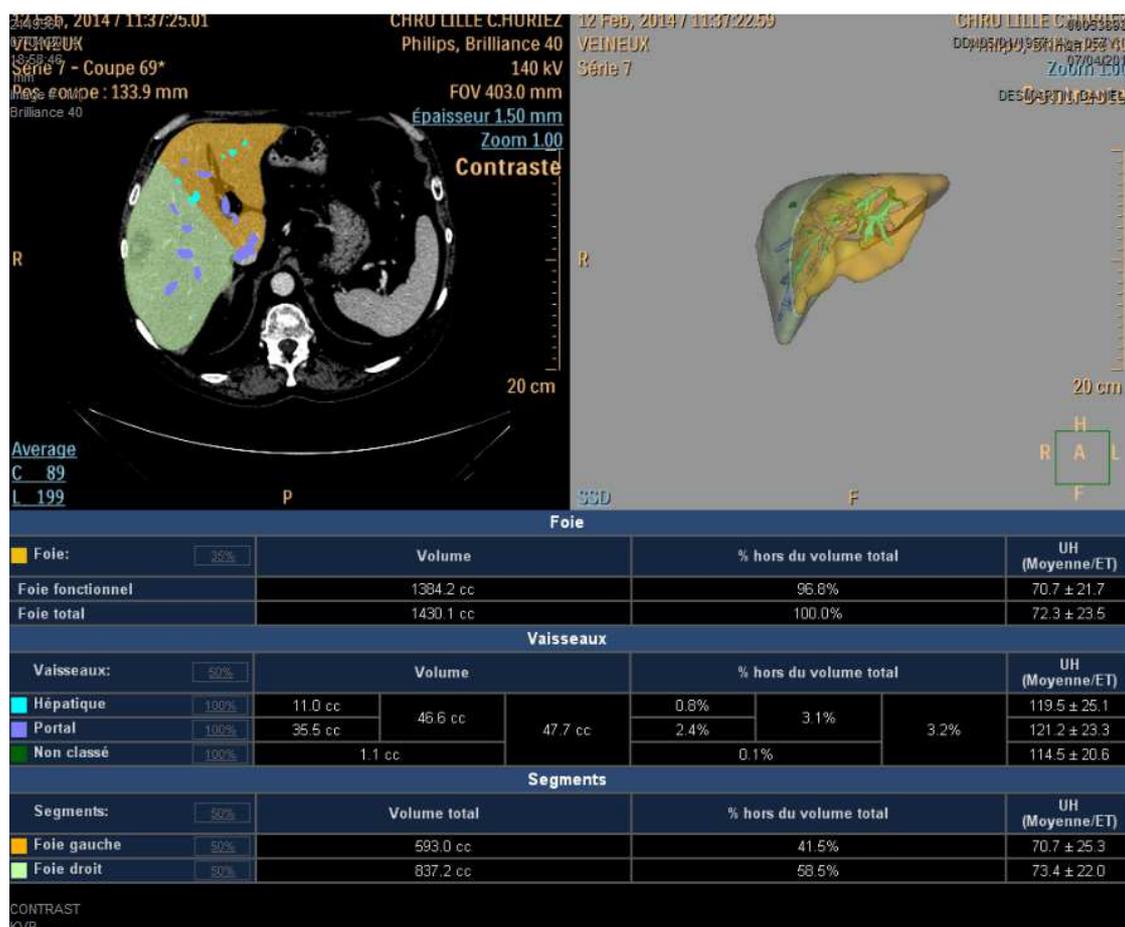
Sur le plan morphologique et fonctionnel, les patients réalisaient un scanner abdomino pelvien avec injection de produit de contraste iodé et une scintigraphie à la ^{99mTc}-mébrofénine à J7 et un mois après l'intervention.

3. Volumétrie hépatique

Afin de réaliser la volumétrie hépatique, il était réalisé un scanner abdomino pelvien avec injection de produit de contraste en coupes coronales de 5 mm d'épaisseur. Au temps portal, sur chaque coupe, les contours du foie total et du futur foie restant étaient

dessinés et la somme des différentes coupes correspondant aux volumes du foie total et du futur foie restant était faite par un logiciel CT Liver Analysis (Philips®) (Figure 4).

Figure 4 : Exemple de volumétrie scannographique



Le volume tumoral était soustrait du volume de foie total car il était considéré comme du parenchyme non fonctionnel³⁰.

Pour chaque patient, le pourcentage de foie restant était calculé en pré opératoire selon la formule volume du futur foie restant (VFFR)/volume du foie total (VFT) x 100. Le ratio³⁸ par rapport au poids du corps était donné selon la formule : VFFR en cc/poids en kg et exprimé en pourcentage.

En post opératoire à J7, la régénération hépatique en terme de volume était mesurée par différentes valeurs :

- Augmentation absolue : $VFR_{J7} - VFFR$
- Augmentation relative : $\frac{VFR_{J7} - VFFR}{VFFR} \times 100$
- Pourcentage du foie total pré opératoire : $\frac{VFR_{J7}}{VFT} \times 100$

Les mêmes valeurs étaient calculées sur les examens effectués à un mois de l'intervention.

4. Scintigraphie à la ^{99m}Tc -mébrofénine

La scintigraphie hépatique était réalisée suivant les protocoles précédemment décrits dans la littérature ^{44, 58}. Le radiotracer utilisé était un dérivé de l'HIDA, la mébrofénine (Cholédiam[®]), secondairement marquée au technetium 99m.

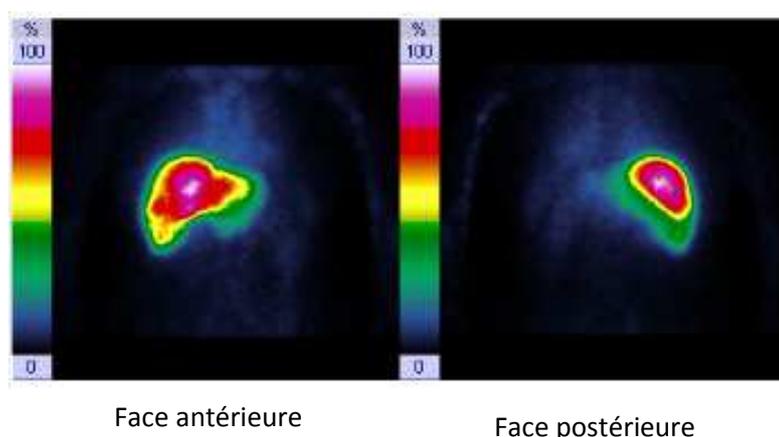
4.1 Acquisition des images

L'examen était réalisé à l'aide d'une gamma caméra à 2 têtes de détection (SYMBIA S, Siemens[®]) dont le champ de vue était centré sur la région thoraco-abdominale afin de visualiser l'aire cardiaque et le foie dans son ensemble. L'acquisition démarrait immédiatement après injection intra veineuse directe de 130MBq de traceur.

L'examen pré opératoire comportait trois phases distinctes : deux phases dynamiques, séparées par une phase tomoscintigraphique.

La première phase de l'examen était une phase dynamique, correspondant à la phase de captation du traceur radioactif. Elle était réalisée en 40 images de 10 secondes, en projections antérieures et postérieures (Figure 5).

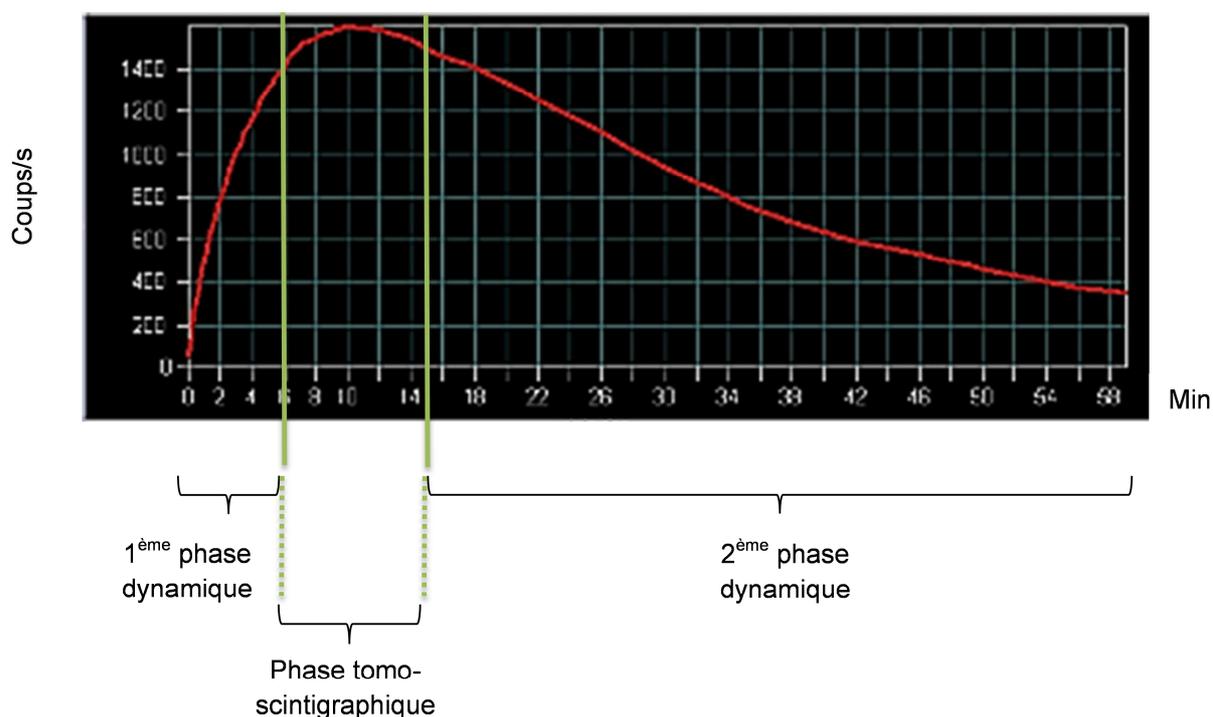
Figure 5 : Projections planaires antérieures et postérieures



La deuxième phase correspondait à l'acquisition tomoscintigraphique (SPECT, *single photon emission computed tomography* ⁷⁰) comprenant 32 projections de 10 secondes. La reconstruction des images était ensuite réalisée avec l'algorithme OSEM Flash 3D.

Enfin, la troisième phase était de nouveau une phase dynamique, correspondant à l'élimination biliaire du traceur. Quarante-cinq images de 1 min étaient réalisées, en projections antérieures et postérieures, permettant de calculer la rétention hépatique en fin d'examen.

Ainsi, au cours de la scintigraphie à la ^{99m}Tc-mébrofénine, l'activité hépatique peut être représentée par cette courbe :



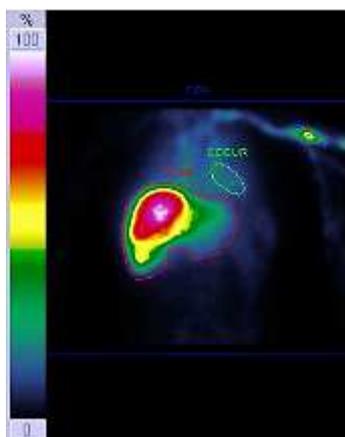
Les deux examens réalisés en post opératoires, à J7 et à un mois de l'intervention, comportaient deux phases d'acquisition dynamique. La phase d'acquisition tomo-scintigraphique n'était plus réalisée puisqu'il n'y avait plus d'étude segmentaire de l'activité hépatique. Il était donc réalisé une première acquisition dynamique de 60 images de 10 secondes et une deuxième série de 50 images de 1 min lors de la phase d'excrétion.

4.2 Traitement des données

4.2.1 Clairance du foie total

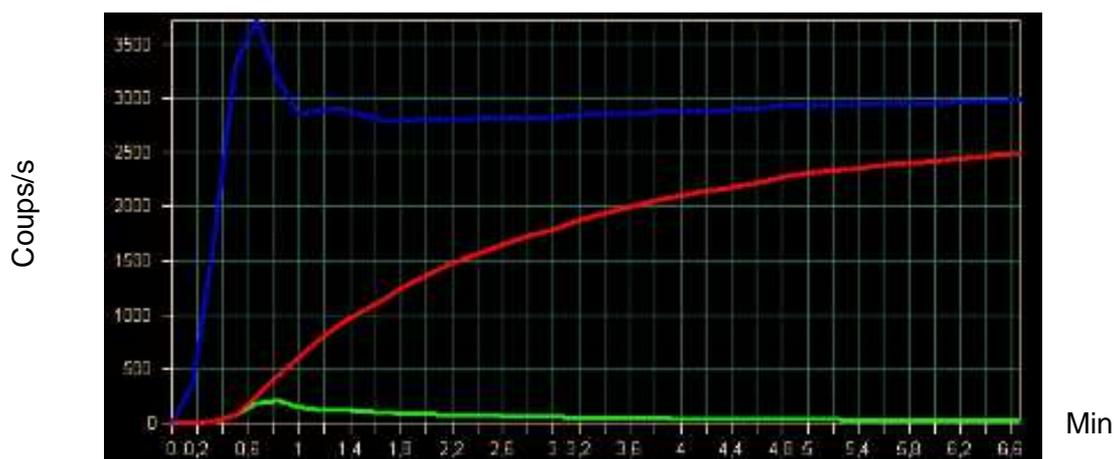
Lors de la première acquisition dynamique, 3 régions d'intérêt (ROI) étaient déterminées : une au niveau du cœur (centrée sur le ventricule gauche), une au niveau du foie et une emportant la totalité du champ de vue (Figure 6).

Figure 6 : Régions d'intérêt centrées sur le cœur (vert), le foie (rouge) et la totalité du champ de vue (bleu)



Pour chaque ROI, on obtenait ainsi une courbe « activité-temps », correspondant au nombre de coups détectés dans la ROI à chaque instant t (Figure 7).

Figure 7 : Courbe activité-temps pour chaque ROI (vert : cœur, rouge : foie, bleu : champ de vue)



La clairance du foie total était ensuite calculée selon la formule d'Ekman⁸⁵ et exprimée en %/min/m² : $Clairance\ FT = \frac{F(t_2) - F(t_1)}{A(t_1) \times \int_{t_1}^{t_2} C_{norm}(t) dt}$

Elle était fonction du nombre de coups comptés dans la ROI cardiaque ($C_{norm}(t)$) et la ROI hépatique ($F(t)$) entre 150 secondes (t_1) et 350 secondes (t_2) après l'arrivée du traceur dans le champ de vue, et de l'activité circulante totale dans le champ de vue au temps t_1 ($A(t_1)$). Cet intervalle correspondait à la phase de répartition homogène du traceur dans le sang et à une captation régulière de la molécule par le foie. La clairance était ensuite normalisée à la surface corporelle selon la formule de Mosteller ($S =$

$$\sqrt{\frac{L \times M}{3600}}$$

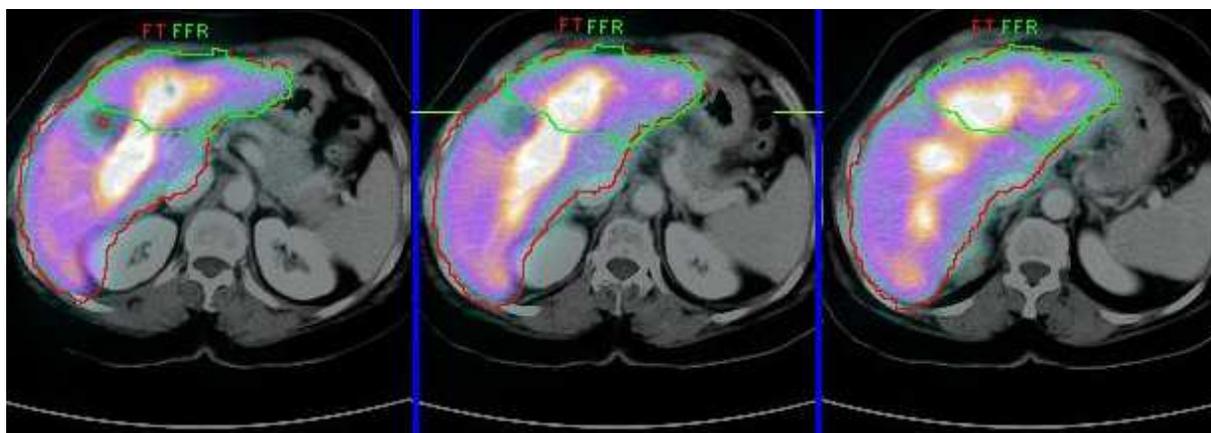
où L est la taille en cm, M la masse en kg).

4.2.2 Clairance du futur foie restant

La clairance du futur foie restant était calculée lors de la phase tomoscintigraphique. Afin de déterminer avec précision les limites du futur foie restant, la tomoscintigraphie était recalée avec les images scanographiques au temps portal. Le contourage du foie total était réalisé à l'aide d'un iso contour prenant en compte les pixels d'intensité au moins égale à un pourcentage de l'intensité maximale au sein d'une ROI tracée par l'observateur. Ce pourcentage était variable et était défini par l'observateur afin de contourer le foie total le plus fidèlement possible.

Concernant le FFR, la limite était définie en fonction du geste chirurgical, contrôlée pour chaque examen par le médecin nucléaire et le chirurgien. L'isocontour était réalisé pour le futur foie restant selon les mêmes principes que pour le foie total. Le pourcentage d'intensité fixé par l'observateur était choisi de telle manière que les limites du FFR soient superposables à celles du foie total pour les bords libres du foie (Figure 8).

Figure 8 : Isocontours du foie total et du futur foie restant, en phase tomoscintigraphique



Lorsque l'excrétion biliaire du traceur était visible lors de la phase tomoscintigraphique, une correction était appliquée permettant de remplacer l'activité dans les voies biliaires par une activité correspondant à du parenchyme hépatique sain.

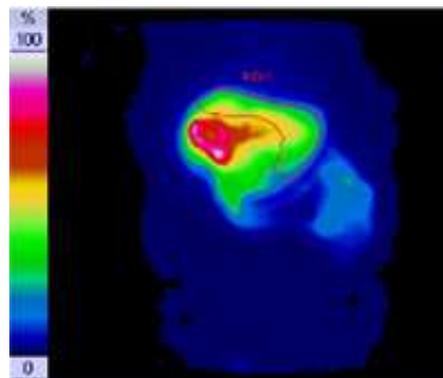
L'activité du FFR était ensuite exprimée en pourcentage de l'activité du foie total ($FFR/FT \times 100$) et la clairance du futur foie restant était ensuite calculée selon la formule :

$$Clairance\ FFR\ (\%/min/m^2) = Clairance\ FT \times \frac{FFR}{FT}$$

4.2.3 Rétention hépatique

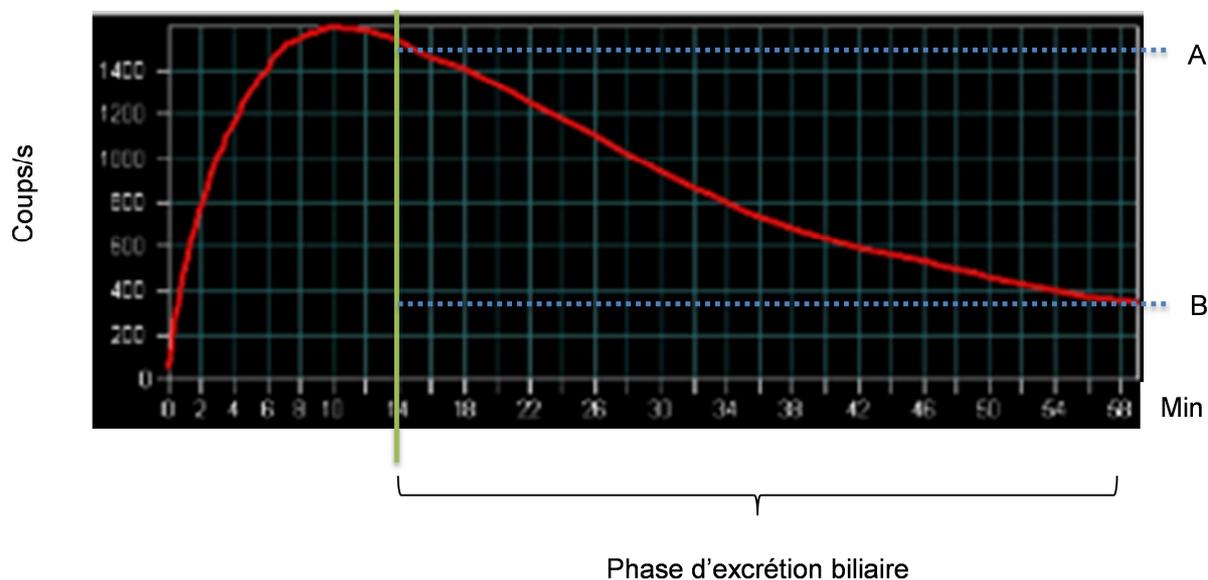
La rétention hépatique était calculée lors de la 3^{ème} phase de l'examen, lors de l'excrétion biliaire du traceur. Sur les acquisitions sommées, il était dessiné une ROI périphérique au niveau du parenchyme hépatique excluant les gros troncs biliaires (Figure 9).

Figure 9 : ROI dessinée pour la rétention hépatique



La rétention hépatique (Figure 10) correspondait ainsi au nombre de coups détectés dans la ROI en fin d'examen (à 1h du début de l'examen) rapporté au nombre de coups maximal dans la ROI. La rétention hépatique était exprimée en %.

Figure 10 : Rétention hépatique à 1h



$$\text{Rétention à 1h (\%)} = \frac{B}{A} \times 100$$

Ainsi, la régénération hépatique fonctionnelle post opératoire était étudiée selon plusieurs paramètres :

- Augmentation relative de la fonction : $\frac{\text{Clairance FR}_{J7} - \text{Clairance FFR}}{\text{Clairance FFR}} \times 100$
- Pourcentage du foie total pré opératoire : $\frac{\text{Clairance FR}_{J7}}{\text{Clairance FT}} \times 100$
- Taux d'excrétion hépatique (%) = 100 – rétention à 1h
- Fonction hépatique par 100g de foie : $\frac{\text{Clairance hépatique non normalisée (\%/min)}}{\text{Volume hépatique correspondant}} \times 100.$

Elle permet de normaliser les données de captation au volume hépatique.

5. Etude statistique

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS, version 17.0 (SPSS, Chicago, IL). Les variables continues étaient exprimées en valeur médiane [minimum-maximum] et étaient comparées à l'aide d'un test de Mann-Whitney U. Les variables binaires ou catégorielles étaient comparées soit avec un test de chi2 soit avec un test exact de Fischer. Les études de corrélation étaient menées avec l'analyse de corrélation de Spearman. Pour l'ensemble de ces tests, le seuil de significativité était $p < 0,05$.

RESULTATS

1. Population étudiée

Cette étude prospective a été menée chez 80 patients, 39 hommes pour 41 femmes, d'âge médian 63 ans (19-82). Les données cliniques et paracliniques pré, per et post opératoires sont décrites dans le Tableau 3. Tous les patients ont été opérés d'une hépatectomie majeure (≥ 4 segments chez 77,5% d'entre eux), pour une tumeur maligne dans 92,5% des cas. Parmi les 40 patients (50%) opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal, 32 ont reçu de la chimiothérapie néo adjuvante, avec une médiane de 6 cures et un délai médian de 1 mois entre la fin du traitement et le geste chirurgical. Sur le plan biologique, pour 95% des patients, la bilirubinémie et le TP préopératoires étaient normaux (médiane = 5mg/dL [1-59] et médiane = 100% [58-100] respectivement). L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire retrouvait un foie non tumoral pathologique chez 43 patients (53,8%) : 40% d'entre eux présentaient une stéatose, 26,3% une fibrose F1 à F3 et 8,7% des lésions de chimiothérapie (3 patients présentant une stéatohépatite et 4 patients un SOS). Des complications post opératoires sont survenues chez 47 patients (58,8%), dont 14 (17,5%) ont présenté des complications sévères nécessitant un traitement invasif et/ou une hospitalisation prolongée en soins intensifs. Une insuffisance hépatocellulaire selon les critères ISGLS était diagnostiquée chez 17 patients (21%) : 4 IHC grade A (24%), 7 IHC grade B (41%) et 6 IHC grade C (35%). Dans notre série, le taux de mortalité était de 5%.

Tableau 3 : Caractéristiques de la population générale et des sous-groupes ayant présentés ou non une insuffisance hépatocellulaire selon les critères ISGLS.

* Valeurs exprimées en médiane [min-max].

	Population générale N = 80	Absence d'IHC N = 63	IHC N = 17	p
Age *	63 [19-82]	63 [25-82]	68 [19-80]	0,473
Sexe (Hommes/Femmes)	39/41	33/30	6/11	0,211
IMC (kg/m ²) *	25,27 [17-40]	25,39 [18-37]	24,69 [17-40]	0,381
ASA *	2 [1-3]	2 [1-3]	2 [1-3]	0,846
Chimiothérapie : néoadjuvante	32 (40%)	25 (39,7%)	7 (41,2%)	0,911
nombre de cures *	6 [3-30]	6 [3-30]	8 [4-30]	0,813
délai avant chirurgie (en mois) *	1 [0-20]	1 [0-20]	1,5 [0-11]	0,88
Embolisation portale	21 (26,3%)	12 (19%)	9 (52,9%)	0,011
Drainage biliaire	7 (8,8%)	4 (6,3%)	3 (17,6%)	0,161
Etiologie :				1
tumeurs bénignes :	6 (7,5%)	5 (7,9%)	1 (5,9%)	
tumeurs malignes :	74 (92,5%)	58 (92,1%)	16 (94%)	
Primitives	34 (42,5%)	26 (32,5%)	8 (47%)	
Secondaires	40 (50%)	32 (50,8%)	8 (47%)	
Anatomopathologie :				
foie non tumoral anormal	43 (53,8%)	33 (53,2%)	10 (58,8%)	0,681
stéatose	32 (40%)	25 (78,1%)	7 (21,9%)	0,056
stéatose > 30%	7 (8,8%)	6 (9,5%)	1 (5,9%)	1
fibrose	21 (26,3%)	14 (22,2%)	7 (41,2%)	0,13
lésions de chimiothérapie	8 (10%)	6 (9,5%)	2 (11,8%)	0,676
Biologie :				
Bilirubine totale (mg/dL) *	5 [1-54]	5 [1-19]	4 [2-54]	0,879
ASAT (U/L) *	31 [3-200]	29 [14-200]	37 [3-119]	0,072
ALAT (U/L) *	28 [8-413]	27,50 [8-413]	33 [16-154]	0,305
TP (%) *	100 [58-100]	100 [80-100]	89 [58-100]	0,015
Albumine (g/L) *	42 [28-51]	42,5 [28-51]	40 [31-45]	0,048
Type de résection :				0,274
Hépatectomie droite	29 (36,3%)	21 (33,3%)	8 (47,1%)	
Lobectomie droite	30 (37,5%)	22 (34,9%)	8 (47,1%)	
Hépatectomie gauche	12 (15%)	12 (19%)	0	
Hépatectomie centrale	4 (5%)	4 (6,3%)	0	
Hépatectomie gauche étendue	3 (3,8%)	2 (3,2%)	1 (5,9%)	
Autres	2 (2,5%)	2 (3,2%)	0	
Nombre de segments réséqués *	4 [3-6]	4 [3-6]	5 [4-6]	0,065

Tableau 3 (suite)

	Population générale N = 80	Absence d'IHC N = 63	IHC N = 17	p
Durée opératoire (min) *	336 [121-630]	330 [121-630]	360 [145-600]	0,215
Pertes sanguines (mL) *	600 [150-3000]	600 [150-3000]	800 [300-1800]	0,071
Transfusions péri opératoires	12 (15%)	8 (12,7%)	4 (23,5%)	0,271
Reconstruction vasculaire ou biliaire	11 (13,8%)	6 (9,5%)	5 (29,4%)	0,05
Clampage	49 (61,3%)	36 (57,1%)	13 (76,5%)	0,147
Nombre de clampages *	1 [0-7]	1 [0-7]	2 [0-5]	0,312
Durée totale de l'ischémie (min) *	15,5 [0-137]	12 [0-99]	27 [0-137]	0,187
Durée d'hospitalisation (j) *	10 [5-109]	10 [5-37]	21 [7-109]	0,001
Durée des Soins intensifs (j) *	3 [0-109]	3 [0-14]	7 [3-109]	0
Mortalité	4 (5%)	0	4 (23,5%)	0,002
Morbidité :	47 (58,8%)	31 (49,2%)	16 (94,1%)	0,001
complications graves	26 (32,5%)	14 (22,2%)	12 (70,6%)	0
complications sévères	14 (17,5%)	7 (11,1%)	7 (41,2%)	0,008

2. Volume et fonction hépatiques pré opératoires

Les **données volumétriques** utilisées en pré opératoire étaient le pourcentage du volume de futur foie restant (VFFR) par rapport au volume du foie total (VFT) ainsi que le ratio rapporté au poids du corps.

Concernant la **captation hépatique**, nous avons utilisé en pré opératoire la captation hépatique du foie total (CFT), du futur foie restant (CFFR) ainsi que le pourcentage de captation du futur foie restant par rapport au foie total. Afin de normaliser les données de captation au volume hépatique, nous avons également utilisé la captation par 100 grammes de foie, calculée à partir de la captation hépatique du FFR non normalisée à la surface corporelle selon la formule : $CFFR \text{ non normalisée} / VFFR \times 100$.

2.1. Corrélation volume – fonction pré opératoires

Le pourcentage de captation CFFR/CFT pré opératoire, calculé à partir des données scintigraphiques, était corrélé au pourcentage volumétrique VFFR/VFT, calculé à partir de mesures scannographiques ($r = 0,714$, $p < 0,001$). Le pourcentage CFFR/CFT était également corrélé au ratio au poids du corps ($r = 0,744$, $p < 0,001$).

Au contraire, aucune corrélation n'était retrouvée entre le VFT et la CFT ($r = -0,278$, $p = 0,014$) ou entre le VFT et l'excrétion hépatique du FT ($r = -0,225$, $p = 0,014$).

2.2. Corrélation avec les paramètres biologiques

Aucune corrélation n'était retrouvée entre le VFT et les dosages biologiques. Concernant la fonction hépatique, seule la bilirubinémie était faiblement corrélée à la CFT, mais de manière inverse ($r = -0,354$, $p = 0,002$). Ainsi, lorsque le taux de bilirubine augmentait, la CFT avait tendance à diminuer. Aucune corrélation n'était mise en évidence entre les paramètres sanguins et l'excrétion hépatique du foie total (Tableau 4).

Tableau 4 : Corrélations entre les paramètres biologiques pré opératoires, le volume du foie total, la clairance du foie total et l'excrétion (selon Spearman).

	VFT		
	N	Coefficient de corrélation	p
ASAT	78	0,106	0,354
ALAT	78	0,059	0,607
Bilirubine	77	0,105	0,364
TP	76	-0,49	0,672
Albumine	67	0,038	0,758

	CFT		
	N	Coefficient de corrélation	p
ASAT	78	-0,179	0,117
ALAT	78	-0,09	0,435
Bilirubine	77	-0,354	0,002
TP	76	0,175	0,131
Albumine	66	0,266	0,031

	Excrétion		
	N	Coefficient de corrélation	p
ASAT	78	-0,31	0,006
ALAT	78	-0,296	0,009
Bilirubine	77	-0,256	0,024
TP	76	0,282	0,013
Albumine	66	0,204	0,1

2.3. Evaluation de la scintigraphie en cas d'altération du parenchyme hépatique pré opératoire

2.3.1. Population générale

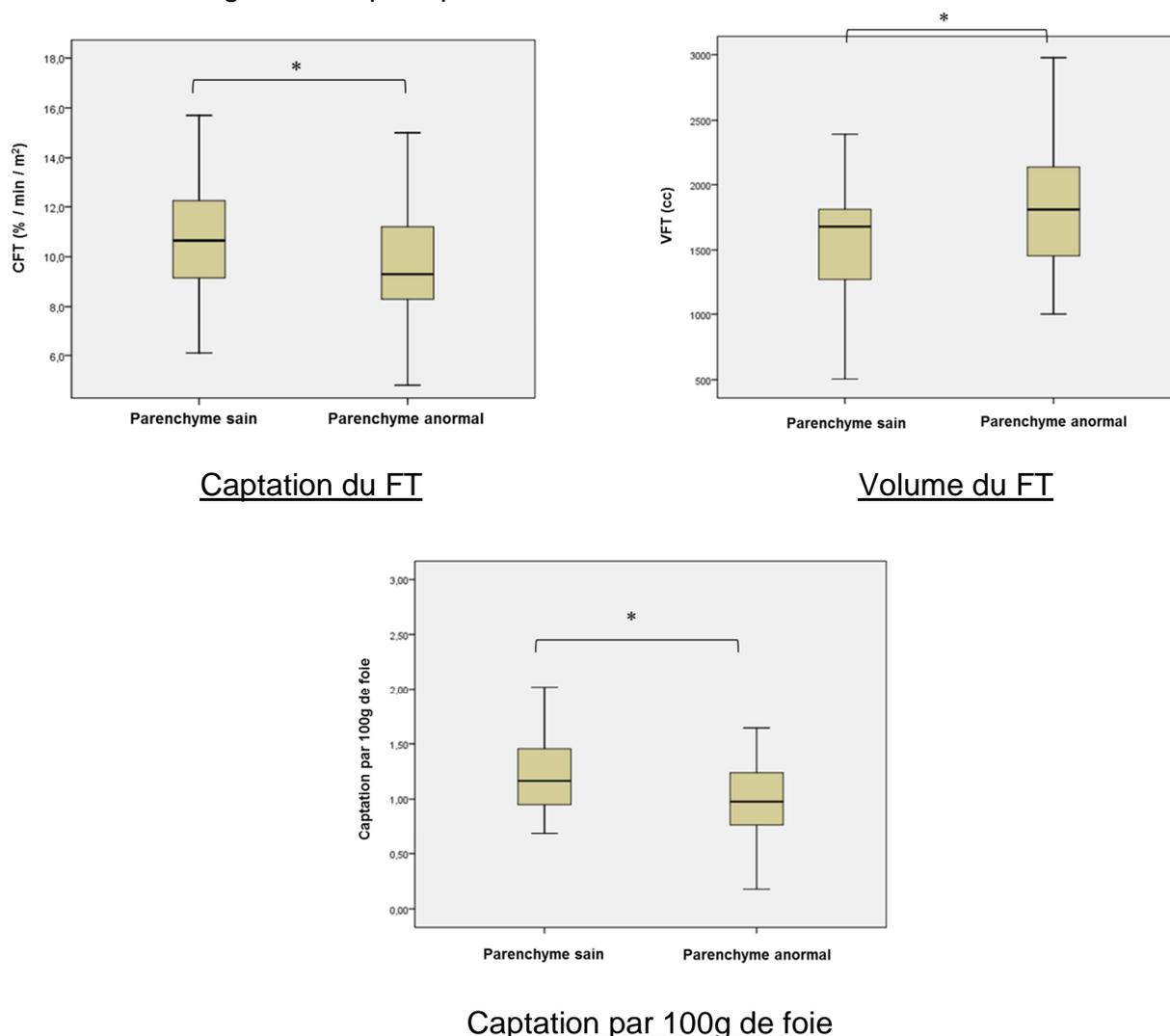
Les anomalies parenchymateuses constatées étaient une stéatose (40%), une fibrose (26,3%) ou des lésions de chimiothérapies (8,6%) de type SOS ou stéatohépatite.

En cas d'atteinte histologique, la CFT était significativement plus faible que chez les patients ayant un parenchyme sain (9,3%/min/m² [3,2-15] vs 11,2%/min/m² [6,1-

26,5], $p = 0,006$), alors que le VFT était significativement plus important (1827 cc [1011-2977] vs 1684 cc [505-2394], $p = 0,023$) (Figure 11). L'étude de captation pour 100 grammes de foie, étudiée à partir du FT, était significativement plus faible en cas d'anomalies parenchymateuses (0,99%/min/100g [0,18-2,22] vs 1,14%/min/100g [0,68-5,78], $p = 0,008$) (Figure 11). Ces différences n'étaient pas retrouvées en terme d'excrétion hépatique ($p = 0,216$).

Figure 11 : *Box Plots* représentant la captation hépatique du foie total, la captation par 100g de foie et le volume du foie total en fonction de la qualité du parenchyme hépatique.

* : différence significative pour $p < 0,05$



Afin de s'affranchir des anomalies parenchymateuses et fonctionnelles liées à la tumeur, nous avons étudié les caractéristiques volumétriques et fonctionnelles du futur foie restant. L'étude volumétrique du FFR était réalisée par calcul du ratio au poids du corps, permettant de normaliser le VFFR au poids corporel et non au VFT.

Il n'existait pas de différences de ratio entre les patients ayant des anomalies parenchymateuses et les patients ayant un parenchyme sain (0,90% [0,46-2,44] vs 0,90% [0,5-2,08], $p = 0,554$).

En revanche, la CFFR (normalisée à la surface corporelle) était significativement plus faible en cas d'anomalies histologiques (9,3%/min/m² [3,2 – 15] vs 11,2%/min/m² [6,1-26,5], $p = 0,020$). La captation par 100g de foie, étudiée à partir du FFR, était également significativement plus faible (0,5%/min/100g [0,19-1,2] vs 0,78%/min/100g [0,31-4,52], $p = 0,001$).

Lorsque le parenchyme était sain, il était retrouvée une bonne corrélation entre le ratio au poids du corps et CFFR ($r = 0,640$, $p = 0,001$) alors qu'en cas d'altération parenchymateuse, cette corrélation était beaucoup plus faible ($r = 0,490$, $p = 0,001$).

Dans notre étude, l'utilisation de courbe ROC n'a pas permis de déterminer une valeur seuil de captation hépatique comme prédictive d'anomalies parenchymateuses.

2.3.2. Chez l'obèse (IMC ≥ 30 kg/m²)

Nous avons comparé les patients obèses à la population générale car ils présentent des anomalies parenchymateuses ¹² plus fréquentes. 10/15 patients obèses (66%) présentaient des anomalies histologiques : les 10 patients avaient une stéatose (médiane = 20% [5-40]) et 3 patients avaient une fibrose associée (1 F1 et 2 F2).

Concernant le foie total, nous avons retrouvé les mêmes tendances chez les patients obèses que dans la population générale. En effet, le VFT était significativement plus important chez les patients obèses (2004 cc [1215-2612] vs 1686,5 [505-2977], $p = 0,01$) et la CFT était significativement plus faible (8,3%/min/m² [6,1-11,7] vs 10,6%/min/m² [3,2-26,5], $p = 0,002$). La captation hépatique par 100g de foie, calculée à partir du FT, était aussi significativement plus faible chez les patients obèses (0,97%/min/100g [0,53-1,10] vs 1,15%/min/100g [0,18-5,78], $p = 0,010$). L'excrétion hépatique n'était pas différente ($p = 0,980$).

Les données fonctionnelles et volumétriques du FFR étaient également similaires à la population générale. Le ratio au poids du corps n'était pas différent entre le groupe obèse et le groupe non obèse (0,83% [0,47-1,75] vs 0,93% [0,46-2,44], $p = 0,185$). La CFFR était significativement plus faible chez les patients obèses (2,9%/min/m² [1,3-5,3] vs 4%/min/m² [1,2-11,6], $p = 0,02$). La captation par 100g de foie, calculée à partir du FFR, était aussi significativement plus faible (0,4%/min/100g [0,19-0,7] vs 0,68%/min/100g [0,19-4,52], $p < 0,001$).

3. Suites post opératoires

3.1. Complications générales

La CFFR/CFT et la CFFR pré opératoires avaient tendance à être plus faibles chez les patients ayant présentés une ou plusieurs complications postopératoires en comparaison aux patients n'ayant pas présentés de complications (37% [19-82] vs 42% [24-95], $p = 0,058$ et 3,52%/min/m² [1,2-11,6] vs 4,4%/min/m² [1,9-11], $p = 0,027$) (Tableau 5).

En terme de volume, le pourcentage de VFFR/VFT n'était pas différent ($p = 0,097$), de même que le ratio au poids du corps ($p = 0,121$) ou l'excrétion hépatique ($p = 0,704$) (Tableau 5).

Ces différences fonctionnelles n'étaient pas retrouvées lorsque survenaient de manière plus spécifique des complications graves ($N = 26$) ou sévères ($N = 14$).

Tableau 5 : Comparaison volumétrique et fonctionnelle en fonction de la survenue ou non d'une complication post opératoire

	Pas de complications N = 33	Complications N = 47	p
VFFR/VFT (%) *	38 [16-80]	33 [16-100]	0,097
Ratio (%) *	0,95 [0,5-2]	0,82 [0,46-2,44]	0,121
CFFR/CFT (%) *	42 [24-95]	37 [19-82]	0,058
CFFR (%/min/m ²) *	4,4 [1,9-11]	3,52 [1,2-11,6]	0,027
Excrétion (%) *	62 [13-77]	58 [5-87]	0,704

* Valeurs exprimées en médiane [minimum-maximum]

3.2. Complications d'origine hépatique

Parmi les patients ayant présenté des complications post opératoires, 26 (55%) ont développé des complications d'origine spécifiquement hépatique (ascite, encéphalopathie, biliome...). Chez ces patients, la CFFR avait une tendance à être plus faible (3,6%/min/m² [1,2-6,8] vs 4,3%/min/m² [1,9-11], $p = 0,05$). Il n'existait pas de différence volumétrique puisque le pourcentage de VFFR/VFT était de 33,1% [15,6-100,1] chez les patients qui ont présenté une complication spécifique du foie vs 38,4%

[16,2-80,5] chez les autres ($p = 0,095$). Il n'existait pas de différences en terme de ratio ($p = 0,410$).

3.3. Insuffisance hépatocellulaire post opératoire

Parmi les patients ayant présenté des complications post opératoires, 17 patients (21%) ont développé une insuffisance hépatique (IHC) selon les critères ISGLS.

Concernant les paramètres pré opératoires, il n'existait pas de différences entre les deux groupes (IHC + vs -) en dehors du taux d'embolisation portale qui était significativement plus important chez les patients ayant présenté une IHC (53% vs. 19% chez les patients sans IHC, $p = 0,011$) et du TP qui était significativement plus bas même s'il restait normal (89% vs 100%, $p = 0,015$). Les autres paramètres décrits dans la littérature comme facteurs de risque d'insuffisance hépatique (perte sanguine, clampage, durée de l'intervention...) n'étaient pas différents entre les deux groupes. (Tableau 3, page 50).

Chez les patients ayant présenté une IHC post opératoire, la résection hépatique était plus étendue : le pourcentage VFFR/VFT était significativement plus faible (28,7% [20,7-100] vs 37,9% [15,6-100], $p = 0,006$), tout comme le ratio au poids du corps (0,67% [0,46-2,44] vs 0,93% [0,5-2,44], $p = 0,021$) (Tableau 6).

Sur le plan fonctionnel, le pourcentage CFFR/CFT était également significativement plus faible (33,2%/min/m² [18,6-51] vs 38,6%/min/m² [24-95,3], $p = 0,039$), tout comme la CFFR (3,3%/min/m² [1,2-5,41] vs 4%/min/m² [1,9-11,6], $p = 0,015$) (Tableau 6). Mais la captation par 100g de foie n'était pas différente entre les deux groupes (0,66%/min/100g [0,3-4,52] vs 0,81%/min/100g [0,19-1,62], $p = 0,880$) et ce quel que soit le grade de sévérité de l'IHC (grade A $p = 0,535$, grade B $p = 0,215$, grade C $p = 0,285$).

L'excrétion pré opératoire n'était pas différente (p=0,9) (Tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison volumétrique et fonctionnelle du foie total et du futur foie restant pré opératoire en fonction de la survenue ou non d'une insuffisance hépatique (IHC).

	Absence d'IHC N = 63	IHC N = 17	p
VFT (cc) *	1718 [505-2678]	1387 [949-2977]	0,625
VFFR (cc) *	665 [199-1869]	473 [245-1320]	0,011
VFFR/VFT (%) *	37,9 [15,6-100]	28,7 [20,7-100]	0,006
Ratio (%) *	0,93 [0,5-2,44]	0,67 [0,46-2,44]	0,021
CFT (%/min/m ²) *	10 [6,1-26,5]	10,4 [3,2-17,1]	0,523
CFFR (%/min/m ²) *	4 [1,9-11,6]	3,3 [1,2-5,4]	0,015
CFFR/ CFT (%) *	38,6 [24-95,3]	33,2 [18,6-51]	0,039
Excrétion FT (%) *	59,5 [13-86]	62 [5-87]	0,9
Captation pour 100g de foie *	1,06 [0,59-5,78]	1,15 [0,18-2,43]	0,908

* Valeurs exprimées en médiane [minimum-maximum]

Chez les patients décédés avec une IHC, aucune différence en terme de pourcentage VFFR/VFT (p = 0,785) ni de CFFR/CFT (p = 0,571) n'était retrouvée par rapport aux patients ayant récupéré de leur IHC. En revanche, l'excrétion hépatique était significativement plus faible (38% [21-55] vs 66% [5-87], p = 0,045).

Malgré l'utilisation de courbe ROC, aucune valeur seuil de captation n'a pu être déterminée comme prédictive d'IHC post opératoire.

4. Régénération hépatique

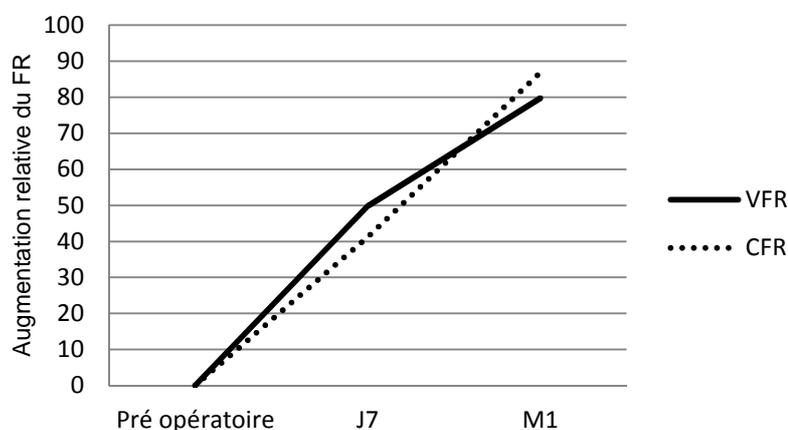
En post opératoire, nous avons analysé l'augmentation relative du volume du foie restant (VFR), calculé selon la formule : $(VFR - VFFR)/VFFR$, et exprimée en pourcentage. Pour la régénération fonctionnelle, comme pour le volume, seule l'augmentation relative de captation du foie restant (CFR) est utilisée, selon la formule : $(CFR - CFFR)/CFFR$ et exprimée en pourcentage.

4.1. Dans la population générale

4.1.1. Volume – fonction hépatique

Dans la population générale, en post opératoire, il n'existait pas de corrélation entre l'augmentation relative du VFR et de CFR à J7 ($r = -0,179$, $p = 0,151$) ni à M1 ($r = 0,235$, $p = 0,045$). En effet, à J7, l'augmentation relative du VFR était plus importante que celle de la CFR (+49,8% [-6,5-177,3] et +41,2% [-28-158,3] respectivement), alors qu'à M1, l'augmentation relative de VFR était plus faible que celle de CFR (+79,7% [-62,7-259,2] et +86,8% [-70,4-433,3] respectivement) (Figure 12).

Figure 12 : Augmentation relative post opératoire du volume (VFR) et de la captation (CFR) du foie restant dans la population générale

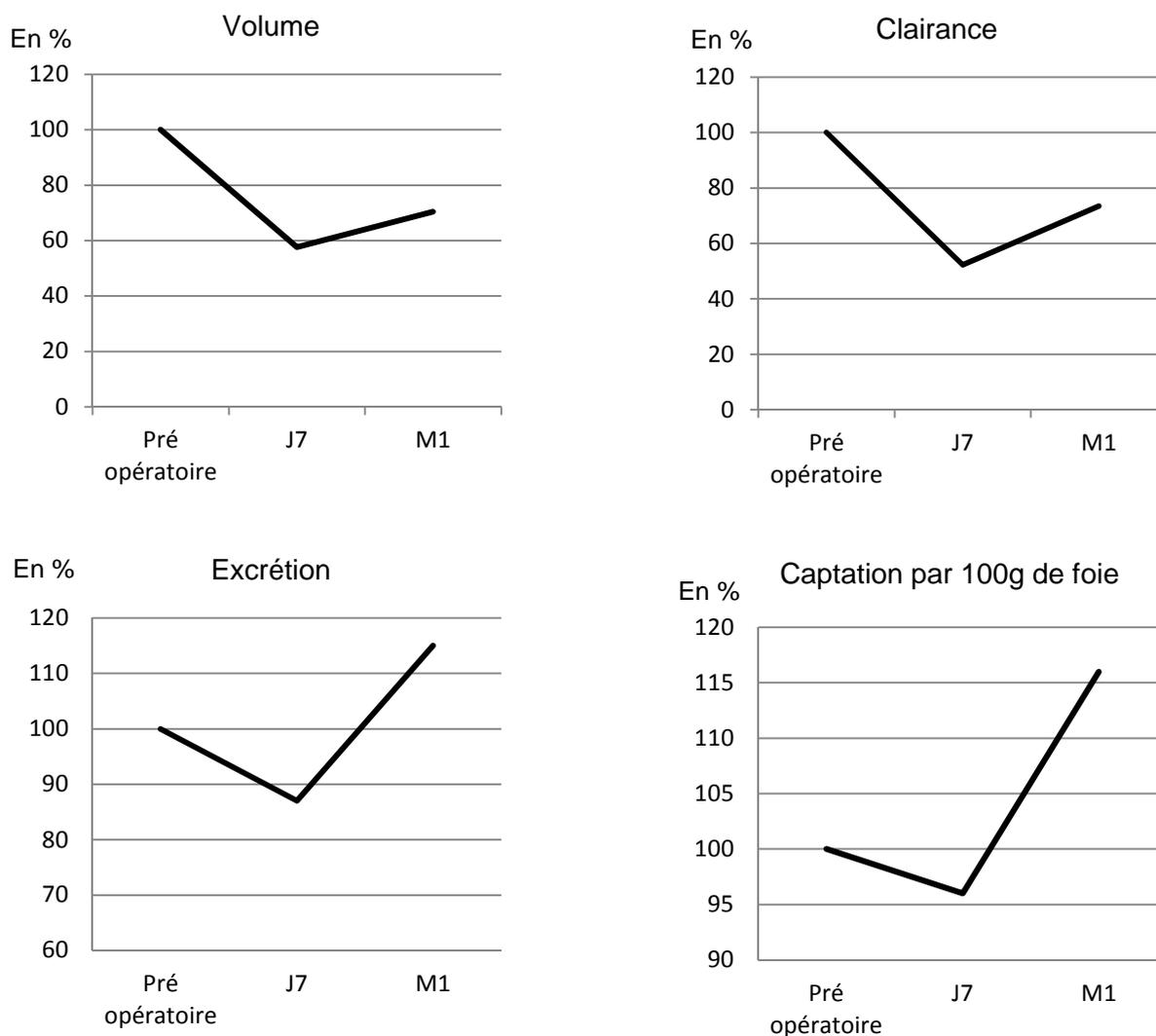


Ainsi, comparées aux valeurs de volume et de captation du foie total préopératoire, le VFR à J7 représentait 57,6% du foie total et la CFR 52,2%. A M1, le VFR représentait 70,4% du foie total pré opératoire et la CFR 73,5% (Figure 13).

L'évolution de l'excrétion hépatique était différente puisqu'à J7, elle diminuait légèrement à 53% (soit 87% du taux pré opératoire de 61%) pour dépasser le taux pré opératoire à M1 (70% soit 115% du taux pré opératoire) (Figure 13).

Concernant la captation par 100g de foie, l'évolution était du même type avec une stabilité des valeurs à J7 par rapport à la période pré opératoire (1,04% [0,36-2,72] vs 1,08% [0,18-5,78]) et une augmentation à M1 atteignant 116% de la valeur pré opératoire (1,25% [0,22-5,34]) (Figure 13).

Figure 13 : Augmentation relative post opératoire du volume (VFR), de la captation (CFR), de l'excrétion hépatique et de la captation par 100g du foie restant par rapport au foie total pré opératoire



L'augmentation relative de volume post opératoire était inversement corrélée au VFFR pré opératoire ($r = -0,707$, $p < 0,001$ à J7 et $r = -0,767$, $p < 0,001$ à M1). Ainsi, au plus le volume du FFR était petit, au plus la régénération volumétrique était importante. Cette corrélation inverse était aussi retrouvée entre l'augmentation relative de captation à M1 et CFFR ($r = -0,550$, $p < 0,001$), mais pas à J7 ($r = -0,153$, $p < 0,001$). Enfin,

l'excrétion hépatique post opératoire n'était pas ou peu corrélée aux valeurs pré opératoires ($r = 0,227$, $p = 0,061$ à J7 et $r = 0,364$, $p = 0,001$ à M1).

4.1.2. Corrélation avec les paramètres biologiques

A J7, il n'existait pas de corrélation entre l'augmentation relative du VFR et les paramètres biologiques. Au contraire, il existait une corrélation inverse entre la bilirubinémie totale et CFR J7 ($r = -0,730$, $p < 0,001$) : on notait ainsi une diminution de CFR lorsque la bilirubinémie augmentait. Une corrélation était également retrouvée entre la CFR J7 et le TP ($r = 0,547$, $p < 0,001$) mais aucune corrélation n'était mise en évidence avec l'albuminémie.

Enfin, l'excrétion hépatique était inversement corrélée à la bilirubine ($r = -0,801$, $p < 0,001$) et au TP ($r = 0,577$, $p < 0,001$) à J7.

Nous n'avons pas étudié les corrélations entre le volume ou la captation et les paramètres biologiques à M1 car la plupart des patients avaient retrouvé un bilan sanguin normal.

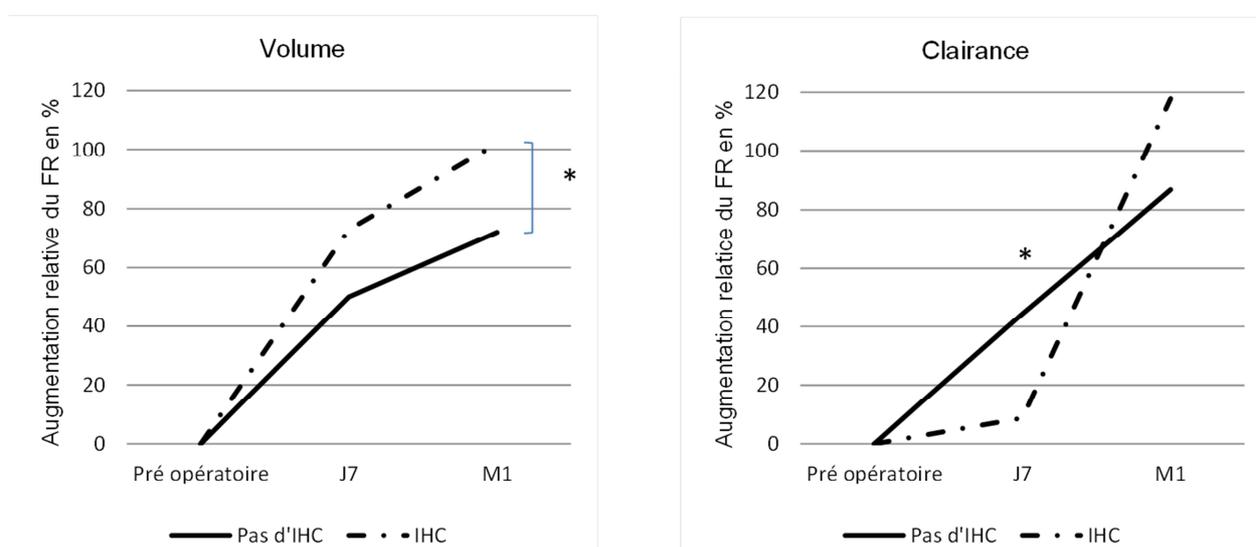
4.2. Chez les patients ayant présenté une insuffisance hépatique

Chez les patients ayant présenté une IHC post opératoire, la régénération volumétrique à J7 était identique à celle des patients n'ayant pas déclaré d'IHC ($p = 0,341$) alors que la régénération fonctionnelle avait tendance à être plus faible (+8,7% [-25,9-158,3] vs +44,4% [-27,9-139,3], $p = 0,062$) (Figure 14). De même, la captation par 100g de foie était significativement plus faible en cas d'IHC à J7 (0,72%/min/100g [0,36-1,22] vs 1,21%/min/100g [0,43-2,72], $p < 0,001$).

A un mois, la plupart des patients (13/17 patients, 76%) avaient récupéré de leur IHC. La régénération volumétrique à M1 était significativement plus importante chez les

patients ayant présenté transitoirement une IHC par rapport aux patients n'ayant pas déclaré d'IHC (102% [-9,8-259,2] vs 72% [-62,7-185,2], $p = 0,027$). La régénération fonctionnelle était aussi plus importante chez ces patients par rapport aux patients n'ayant pas fait d'IHC mais cette augmentation n'était pas significative (117,8% [-19,3-433,3] vs 86,8% [2,8-210,8], $p = 0,239$) (Figure 14). La captation par 100g de foie n'était pas différente entre les deux groupes (1,06%/min/100g [0,34-2,31] vs 1,26%/min/100g [0,79-5,34], $p = 0,149$).

Figure 14 : Régénération volumétrique et fonctionnelle du foie restant en fonction de la survenue ou non d'une insuffisance hépatocellulaire (IHC)



L'excrétion hépatique était significativement plus faible chez les patients ayant présenté une IHC, à J7 comme à M1, même lorsque les patients avaient récupéré (33% [0-46] vs 59% [6-91], $p < 0,001$ à J7 et 59% [25-94] vs 74,5% [15-92], $p = 0,05$ à M1).

Chez les 4 patients décédés avec une IHC, seuls deux étaient vivants à M1. Malgré une augmentation volumétrique importante (+91,8% et +162% respectivement), il n'était pas mis en évidence d'augmentation relative fonctionnelle. Le volume de FR à M1 correspondait à 70% et 81% du FT pré opératoire respectivement mais la captation ne représentait que 0% et 14% et l'excrétion n'était que de 0% et 8% respectivement. Les taux de bilirubinémie étaient élevés, respectivement de 126 mg/dL et 153 mg/dL, pouvant diminuer artificiellement le taux de captation hépatique de la mébrofénine.

DISCUSSION

La chirurgie hépatique représente aujourd'hui le seul traitement curatif des cancers primitifs du foie, des voies biliaires et des métastases de cancers colorectaux^{13,15}. Avec l'amélioration des techniques chirurgicales et réanimatoires, et l'utilisation de traitements néo-adjuvants, les résections hépatiques sont de plus en plus larges et complexes⁸¹. L'insuffisance hépatique représente la complication la plus grave et la première cause de mortalité après hépatectomie. Elle touche 0,7 à 9,1% des patients¹. Les deux facteurs déterminant sa survenue sont **le volume et la qualité du futur foie restant**. La volumétrie hépatique, réalisée à partir de coupes scannographiques, est corrélée à la morbi-mortalité post opératoire^{33, 34, 35, 36, 38} mais ne permet pas d'étudier la qualité fonctionnelle du parenchyme hépatique³¹.

Afin d'évaluer la fonction hépatocellulaire en période péri opératoire d'une hépatectomie majeure, nous avons utilisé la scintigraphie à la mébrofénine avec évaluation de la captation du futur foie restant par tomo-scintigraphie, méthode plus précise que l'approche planaire⁷⁰. Ce traceur emprunte les mêmes voies métaboliques que la bilirubine et d'autres substances endo et exogènes⁶¹, reflétant de manière optimale la fonction hépatocytaire. Une étude antérieure⁶⁷ a montré une forte corrélation entre la captation du futur foie restant pré opératoire et la captation effective du foie restant à J1 post opératoire, validant l'efficacité de cet examen dans l'évaluation de la fonction hépatique pré opératoire.

Le but de cette étude était d'étudier la valeur de la scintigraphie à l'HIDA dans le bilan pré opératoire et dans le suivi post opératoire de patients non cirrhotiques ayant eu une hépatectomie majeure.

1. Evaluation des réserves fonctionnelles hépatiques pré opératoires

L'évaluation pré opératoire des réserves fonctionnelles hépatiques passe actuellement par le dosage biologique des paramètres hépatiques (bilirubine totale, TP, albumine...) et par la mesure volumétrique du futur foie restant, rapporté au volume du foie total ou au poids du corps.

1.1. Corrélation avec les dosages biologiques

Dans notre étude, il n'existait pas de corrélation entre les valeurs biologiques, le VFT et la CFT. Ces résultats montrent que les **paramètres biologiques sont peu pertinents** dans l'évaluation des réserves fonctionnelles hépatiques pré opératoires chez le patient non cirrhotique, comme déjà décrit dans la littérature ⁴⁸.

La tendance à une corrélation inverse entre la bilirubinémie totale et la fonction hépatique totale ($r = -0,354$, $p = 0,002$) peut s'expliquer par la pharmacocinétique de l'HIDA. En effet, ce traceur suit le même trajet que la bilirubine sans être conjugué dans l'hépatocyte ⁶¹. Il existe ainsi une compétition inhibitrice entre les deux molécules ⁷², induisant un défaut de captation lorsqu'il existe un ictère. Dans notre étude, la majorité des patients (95%) avait un taux de bilirubinémie normal au moment de l'examen (médiane : 5mg/dL [1-59]), ne venant probablement pas interférer avec la captation hépatique de la mébrofénine, ce qui peut expliquer la faible corrélation inverse entre la bilirubine et la captation du foie total pré opératoire.

1.2. Corrélation volume – fonction

Concernant l'étude volumétrique, il n'existait pas de corrélation entre le volume et la fonction du foie total pré opératoire ($r = -0,278$, $p = 0,014$). Au contraire, une corrélation était retrouvée dans le futur foie restant, entre le pourcentage VFFR/VFT et le pourcentage CFFR/CFT. Ce manque de corrélation entre le volume et la fonction hépatique du foie total pré opératoire peut s'expliquer par **l'hétérogénéité du parenchyme hépatique** liée à la tumeur ³² ou à des anomalies plus diffuses comme des lésions de chimiothérapie. En effet, même si le volume tumoral, considéré comme non fonctionnel ³⁰, est soustrait du VFT, la tumeur induit des anomalies fonctionnelles dans le parenchyme autour d'elle par obstruction vasculaire et/ou biliaire, créant une hétérogénéité fonctionnelle autour de la lésion ³².

1.3. Evaluation du volume et de la fonction hépatique en fonction de la qualité du parenchyme hépatique

Même si la volumétrie scannographique ne permet pas d'apprécier la qualité du parenchyme hépatique, nous avons montré, de la même manière que De Graaf et al ⁶⁹, qu'en cas d'anomalies histologiques, le volume du foie total pré opératoire était significativement augmenté alors que la captation du foie total était plus faible que chez les patients ayant un parenchyme sain. Cette hépatomégalie pourrait s'expliquer par une augmentation de volume des hépatocytes en cas de stéatose ou de la matrice extracellulaire en cas de fibrose ou de SOS. **L'hypertrophie volumétrique** peut ainsi conduire à une surestimation de la réserve fonctionnelle hépatique, d'autant plus que la fonction hépatocytaire est moins bonne.

Concernant le futur foie restant, la captation hépatique est significativement abaissée chez les patients ayant des anomalies histologiques, alors que le ratio au poids du corps est identique quelle que soit la nature du parenchyme hépatique. Ainsi,

la fonction hépatique par 100g de foie est altérée lorsqu'il existe des anomalies parenchymateuses. La corrélation entre la fonction hépatique du futur foie restant et son volume est moins bonne lorsqu'il existe un parenchyme hépatique pathologique ($r = 0,490$, $p = 0,001$ vs $r = 0,640$, $p = 0,001$ chez les patients ayant un parenchyme sain), confirmant l'intérêt d'une évaluation fonctionnelle pré opératoire du futur foie restant, en complément de l'évaluation volumétrique.

Malgré l'utilisation de courbe ROC, **aucun seuil** de captation hépatique par 100g de foie (calculée sur le futur foie restant) n'a pu être déterminé pour prédire l'existence d'anomalies parenchymateuses du futur foie restant. Ceci peut s'expliquer par un manque d'effectif et donc de puissance statistique aux vues de l'hétérogénéité importante dans la qualité du parenchyme hépatique des patients étudiés.

2. Régénération hépatique

La régénération hépatique a été étudiée à J7 et M1 de l'hépatectomie majeure, période cruciale dans la régénération hépatique, chez des patients non cirrhotiques.

Dans la population générale, nous avons montré une **dissociation** dans l'augmentation relative du **volume** et de la **fonction hépatique**. En effet, il existe un retard de régénération fonctionnelle à J7 qui récupère à un mois, le foie restant représentant alors environ 70% du volume et de la fonction du foie total pré opératoire. Cette dissociation déjà décrite dans la littérature ⁸⁶ peut être expliquée par les modifications histologiques induites par la régénération hépatique ⁸⁷. En effet, elle débute par la prolifération des hépatocytes qui augmentent de taille ⁸⁶ et qui s'organisent en double couche cellulaire dans les lobules, créant des lobules deux fois

plus volumineux que dans un foie « normal » où il n'existe qu'une seule couche cellulaire. De plus, la prolifération vasculaire et biliaire démarre de manière différée pouvant expliquer le retard de régénération fonctionnelle ⁸⁷.

A 1 mois, l'augmentation de la CFR post opératoire est associée à une forte augmentation de l'excrétion biliaire dont les valeurs à un mois dépassent les valeurs pré opératoires (115% des valeurs préopératoires). Cette accélération de l'excrétion biliaire pourrait participer à la régénération hépatique, par l'intermédiaire du cycle entéro hépatique ⁸⁸. Par ailleurs, il existe une augmentation de la captation hépatique par 100g de foie à un mois, dépassant également les valeurs pré opératoires (116%), témoignant d'une **hyper compensation de la fonction par rapport au volume hépatique** à la phase tardive de la régénération hépatocellulaire.

3. Morbi-mortalité post opératoire

3.1. Morbidité globale

La **morbidité globale** dans notre étude est **élevée** puisque 58,8% des patients ont présenté une complication post opératoire, complication majeure dans 50% des cas, alors que dans la littérature, le taux de morbidité globale s'élève à 45% ⁸². Cette augmentation de la morbidité s'explique par l'étendue des résections hépatiques qui comportaient majoritairement ≥ 4 segments (77,5%) et par un taux élevé d'anomalies parenchymateuses (53,8%).

Chez les patients ayant présenté une complication post opératoire, la fonction hépatique du futur foie restant rapportée à la fonction hépatique globale pré opératoire était plus faible, mais de manière peu significative ($p = 0,05$) alors que les autres

paramètres d'évaluation fonctionnelle et volumétrique du futur foie restant (volume, ratio au poids du corps, excrétion et captation hépatique pour 100g de foie) n'étaient pas différents. Les complications étudiées n'étaient pas forcément spécifiques d'un dysfonctionnement hépatique, pouvant expliquer l'absence de différences entre les patients ayant présenté des complications et ceux qui n'en n'ont pas déclaré.

3.2. Morbidité liée à des complications d'origine spécifiquement hépatique

Parmi les complications post opératoires recensées, 55% étaient spécifiques du foie (fistule biliaire, hématome au contact de la tranche d'hépatectomie...). Chez ces patients, la fonction du futur foie restant avait tendance à être plus basse ($p = 0,05$) mais les autres paramètres fonctionnels et volumétriques n'étaient pas différents. Une des explications à ces résultats serait un nombre insuffisant de patients ($N = 26$) ayant présenté des complications spécifiques du foie et un manque de puissance statistique.

3.3. Insuffisance hépatocellulaire post opératoire

L'évaluation pré opératoire du volume du futur foie restant permet de sélectionner les patients à haut risque de développer une insuffisance hépatique post opératoire. Deux études antérieures^{68, 69} ont montré que la fonction hépatique du futur foie restant était significativement plus basse en pré opératoire chez les patients ayant présenté une insuffisance hépatique post opératoire.

Dans notre étude, chez les 17 patients ayant présenté spécifiquement une insuffisance hépatique selon les critères ISGLS, la fonction et le volume du futur foie restant pré opératoire (volume rapporté au volume du foie total ou au poids du corps) étaient significativement plus faibles que dans la population n'ayant pas déclaré d'insuffisance hépatique (Tableau 6, p 59), confirmant les données de la littérature^{68, 69}. La captation par 100g de foie était par ailleurs comparable entre les deux populations, et ce quelle que soit la gravité de l'IHC. Cela traduit un **défaut de volume fonctionnel pré**

opératoire chez les patients ayant développé une insuffisance hépatique post opératoire. Malgré la réalisation de courbes ROC, nous n'avons pas pu déterminer de valeur seuil de captation hépatique du futur foie restant, probablement en raison du manque d'effectif.

Concernant la régénération hépatique chez les patients ayant présenté une insuffisance hépatocellulaire, nous avons constaté qu'en post opératoire immédiat, il existait un **retard significatif de régénération fonctionnelle** alors que le gain volumétrique était identique à la population n'ayant pas fait d'insuffisance hépatique. A un mois, cette dissociation volume-fonction n'existait plus, alors que la plupart des patients avaient récupéré de leur dysfonction hépatique. La captation par 100g de foie devenait ainsi identique entre les patients ayant présenté transitoirement une IHC et ceux n'en ayant pas présenté.

A un mois, l'augmentation relative du volume de foie restant était significativement plus importante chez les patients ayant présenté une insuffisance hépatocellulaire (102% [-9,8-259,2] vs 72% [-62,7-185,2], $p = 0,027$). L'augmentation relative de fonction du foie restant était également plus forte chez ces patients, mais de manière non significative (117,8% [-19,3-433,3] vs 86,8% [2,8-210,8], $p = 0,239$).

En pré opératoire, les patients ayant présenté une insuffisance hépatique avaient un volume et une captation du futur foie restant plus faibles que les patients n'ayant pas présenté ce type de complications. Il existait une corrélation inverse entre le volume du futur foie restant rapporté au volume de foie total et la régénération volumétrique post opératoire à un mois. Le même type de corrélation avait été mis en évidence pour la régénération fonctionnelle à un mois. Ainsi, plus le foie restant pré opératoire a un petit

volume et une clairance diminuée, plus la régénération volumétrique et fonctionnelle sera importante.

4. Limites de notre étude

Notre étude portait sur 80 patients non cirrhotiques ayant été opérés d'une hépatectomie majeure, toutes étiologies et toute qualité de parenchyme confondue. A notre connaissance, dans la littérature, il s'agit de l'étude ayant inclus le plus grand nombre de patients dans l'évaluation de la scintigraphie pré opératoire et sa capacité prédictive de l'insuffisance hépatocellulaire après hépatectomie majeure. Néanmoins, cette étude manque d'**effectif et de puissance statistique** puisqu'il faudrait analyser 400 patients pour pouvoir évaluer la valeur prédictive de la scintigraphie dans la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire post opératoire, en considérant une incidence d'insuffisance hépatique de 10% (40 patients).

La scintigraphie hépatique est dépendante du flux portal, de la même façon que le test au vert d'indocyanine. Or il existe un taux significativement plus important d'**embolisation portale** dans le groupe de patients ayant présenté une insuffisance hépatocellulaire (53% vs. 19% chez les patients sans IHC, $p = 0,011$). L'occlusion de la branche droite de la veine porte pourrait être à l'origine d'une augmentation artificielle de la clairance du FFR, par déviation de l'ensemble du flux portal vers le FFR. Or il n'existait pas de différences significatives en terme de captation par 100g de foie, calculée sur le FFR, entre les patients ayant eu une embolisation portale et ceux n'en ayant pas eu (0,66%/min/100g [0,19-4,52] vs 0,64%/min/100g [0,23-1,62], $p = 0,915$), infirmant cette hypothèse. De plus, l'ensemble des examens volumétriques et

fonctionnels ont été réalisés après l'embolisation portale. Ce geste ne semble donc pas jouer un rôle dans les modifications fonctionnelles observées chez les patients ayant présenté une insuffisance hépatocellulaire post opératoire.

Enfin, il n'a pas été mis en évidence de différences en terme de volume et de fonction pré opératoire du futur foie restant chez les **patients décédés avec une insuffisance hépatocellulaire** par rapport aux patients ayant présentés une insuffisance hépatocellulaire transitoire. Ceci peut être expliqué par les causes de décès de ces patients, parfois non liés directement à la dysfonction hépatique :

- embolie pulmonaire à J7 post opératoire
- insuffisance hépatique secondaire à une thrombose de la veine porte, au décours d'un choc hémorragique par rupture de l'artère gastro-duodénale
- insuffisance hépatique, aggravée par la prise de Xeloda par le patient en post opératoire, à l'insu des médecins
- insuffisance hépatique, compliquée d'une occlusion sur bride et d'une éviscération couverte

L'ensemble de ces patients sont décédés avec une insuffisance hépatocellulaire mais sa survenue n'était pas dépendante uniquement de l'hépatectomie puisque pour les 2 patients ayant présenté une complication post opératoire autre, le bilan hépatique était en cours de normalisation avant l'évènement aggravant. Ainsi dans notre série, la scintigraphie pré opératoire ne pouvait pas dépister ces patients à risque puisque les causes de décès étaient secondaires à une complication extra hépatique, précipitant l'insuffisance hépatique sous-jacente.

CONCLUSION

La survenue d'une insuffisance hépatocellulaire post opératoire dépend du volume et de la fonction du futur foie restant pré opératoire. Les patients développant une telle complication présentent un défaut de volume fonctionnel pré opératoire sans que l'on puisse déterminer un seuil de captation hépatique critique en dessous duquel le risque d'insuffisance hépatique est très important.

Pendant la régénération hépatique normale, le gain fonctionnel est plus lent que l'augmentation relative de volume. Cependant à un mois, cette différence disparaît puisque le volume et la fonction du foie restant représentent 70% du foie total pré opératoire. Le retard de gain fonctionnel à J7 est plus marqué lorsque les patients ont présenté une insuffisance hépatique post opératoire transitoire.

Devant ce retard de régénération fonctionnelle hépatique en post opératoire immédiat, il apparaît nécessaire de prolonger cette étude afin de déterminer un seuil de captation hépatique pré opératoire couplé à l'étude volumétrique permettant de mieux sélectionner les patients à haut risque d'insuffisance hépatocellulaire.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Van Den Broek et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int.* 2008 Jul;28(6):767-80.
- [2] Balzan et al. The “50-50 Criteria” on postoperative day 5, an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242:824-829.
- [3] Mullen et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1059 non cirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854-864.
- [4] Rahbari et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713-24.
- [5] Wiggans et al. Renal dysfunction is an independent risk factor for mortality after liver resection and the main determinant of outcome in posthepatectomy liver failure. *HPB Surg.* 2013;2013:875367.
- [6] Schreckenbach et al. Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg* 2012;29:79-85
- [7] Jarnagin WR 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 406-7.
- [8] Cescon et al. Trends in perioperative outcome after hepatic resection : analysis of 1500 consecutive unselected cases over 20 years. *Ann Surg* 2009;249(6):995-1002.
- [9] Paradis et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-859.
- [10] Mc Cormack et al. Hepatic steatosis is a risk factor for postoperative complications after major hepatectomy. A matched case-control study. *Ann Surg* 2007;245:923-930.
- [11] Behrns et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2(3):292-8.
- [12] Truant et al. Volumetric gain of the liver after major hepatectomy in obese patients: a case-matched study in 84 patients. *Ann Surg* 2013;258(5):696-702
- [13] Kosuge et al. Improved surgical results for hilar cholangiocarcinoma with procedures including major hepatic resection. *Ann Surg* 1999;230(5):663.
- [14] Belghiti et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J AM Coll Surg* 2000;191:38-46).
- [15] Nordlinger et al. Perioperative FOLFOX 4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long term results of a randomized controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1208-15.
- [16] Hurwitz et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.

- [17] Vauthey et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90 day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2996; 24:2065-2072.
- [18] Falcone et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4006-4014.
- [19] Azoulay et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231:480-6.
- [20] Zhang GQ et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): A new strategy to increase resectability in liver surgery. *Int J Surg.* 2014 Apr [Epub ahead of print]
- [21] Karoui et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006; 243: 1-7.
- [22] Welsh et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastasis is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007; 96:1037-42
- [23] Millet et al. Volumetric analysis of remnant liver regeneration after major hepatectomy in bevacizumab-treated patients: a case-matched study in 82 patients. *Ann Surg* 2012; 256:755-762.
- [24] Rubbia Brandt et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460-466
- [25] Robinson et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4287-4299.
- [26] Rubbia Brandt et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastases. *Histopathology* 2010;56(4):430-9.
- [27] Nakano et al. sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247(1):118-24
- [28] Shoup et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7(3): 325-30.
- [29] Abdalla et al. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004;135:404-410.
- [30] Kubota et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26: 1176-1181.
- [31] Ferrero et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? *World J Surg* 2007;31:1643-1651
- [32] Vauthey et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-9.
- [33] Kishi et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009; 250:540-548.
- [34] Vauthey et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010;12(5):289-299.
- [35] Guglielmi et al. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29:6-17.

- [36] Clavien et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1545-1559.
- [37] Vauthey et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in western adult. *Liver transplant* 2002; 8(3):233-40.
- [38] Truant et al. Remnant liver volume to body weight ratio $\geq 0,5\%$: a new cut off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg* 2007; 204:22-33.
- [39] Lin et al. The critical value of remnant liver volume-to-body weight ratio to estimate posthepatectomy liver failure in cirrhotic patients. *J Surg Res* 2014; [Epub ahead of print]
- [40] Saadeh et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123(3):745-50.
- [41] Cho et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008; 206(3):480-8.
- [42] Ratziu et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1898-906.
- [43] Torres DM et al. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1682-98.
- [44] Hoekstra et al. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests. *Ann Surg*. 2013 Jan;257(1):27-36.
- [45] Bennink et al. Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age. *Semin Nucl Med*. 2012 Mar;42(2):124-37.
- [46] Mizuguchi T et al. Preoperative liver function assessments to estimate the prognosis and safety of liver resections. *Surg Today*. 2014 Jan;44(1):1-10.
- [47] Inamura et al. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(1):16-22.
- [48] Erdogan et al. Preoperative assessment of liver function: a comparison of 99mTc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver Int*. 2004 Apr;24(2):117-23.
- [49] Nagashima I et al. A scoring system for the assessment of the risk of mortality after partial hepatectomy in patients with chronic liver dysfunction. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(1):44-8.
- [50] Schroeder RA et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):373-9.
- [51] Hemming AW et al. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 1992 May;163(5):515-8.
- [52] Derpapas MK et al. Correlation of the ICG test with risk factors and postoperative outcomes following hepatic resection. *J BUON*. 2013 Jul-Sep;18(3):703-7.
- [53] Fan ST et al. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg*. 1995 Feb;130(2):198-203.
- [54] Lau et al. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg*. 1997 Sep;84(9): 1255-9.

- [55] Schneider PD et al. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am.* 2004 Apr;84(2):355-73.
- [56] Tralhao JG et al. Study of perioperative liver function by dynamic monitoring of ICG-clearance. *Hepatogastroenterology.* 2012 Jun;59(116):1179-83.
- [57] De Graaf et al. Transporters involved in the hepatic uptake of ^{99m}Tc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol.* 2011 Apr;54(4):738-45.
- [58] De Graaf et al. Nuclear imaging techniques for the assessment of hepatic function in liver surgery and transplantation. *J Nucl Med.* 2010 May;51(5):742-52.
- [59] Hwang EH et al. Preoperative Assessment of residual hepatic functional reserve using ^{99m}Tc-DTPA-Galactosyl-Human Serum Albumin Dynamic SPECT. *J Nucl Med.* 1999 Oct;40(10):1644-51.
- [60] Mitsumori A et al. Preoperative evaluation of hepatic functional reserve following hepatectomy by technetium-99m galactosyl human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998 Oct;25(10):1377-82.
- [61] Takeuchi S et al. Predicting survival and post-operative complications with Tc-GSA liver scintigraphy in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1999 May-Jun;46(27):1855-61
- [62] Kwon AH et al. Preoperative determination of the surgical procedure for hepatectomy using technetium-99m-galactosyl human serum albumin (^{99m}Tc-GSA) liver scintigraphy. *Hepatology.* 1997 Feb;25(2):426-9
- [63] Wu J et al. The functional hepatic volume assessed by ^{99m}Tc-GSA hepatic scintigraphy. *Ann Nucl Med.* 1995 Nov;9(4):229-35
- [64] Loberg et al. Development of New Radiopharmaceuticals based on N-Substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med.* 1976 Jul;17(7):633-8.
- [65] Lambie et al. Tc^{99m}-hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice. *Clin Radiol.* 2011 Nov;66(11):1094-105.
- [66] Heyman S et al. Hepatobiliary scintigraphy as a liver function test. *J Nucl Med.* 1994 Mar;35(3):436-7.
- [67] Benninck et al. Preoperative assessment of postoperative remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy. *J Nucl Med.* 2004 Jun;45(6):965-71.
- [68] Dinant et al. Risk assessment of posthepatectomy liver failure using hepatobiliary scintigraphy and CT volumetry. *J Nucl Med.* 2007 May;48(5):685-92.
- [69] De Graaf et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010 Feb;14(2):369-78
- [70] De Graaf. ^{99m}Tc Mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med.* 2010 Feb;51(2):229-36.
- [71] Olivier et al. Etude de la variabilité de la clairance hépatique de la mébrofénine-^{99m}Tc en scintigraphie hépatobiliaire. *Med Nucl* 37(2013) 379-386
- [72] Lau et al. Uptake of technetium ^{99m} hepatobiliary imaging agents by cultured rat hepatocytes. *Gastroenterology.* 1988 Dec;95(6):1625-31.

- [73] Geier et al. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:283-308.
- [74] Chandra Das et al. Analysis of 100 consecutive hepatectomies: risk factors in patients with liver cirrhosis or obstructive jaundice. *World J Surg* 2001;25:266-273.
- [75] Daniel Cherqui et al. Major Liver Resection for Carcinoma in Jaundiced Patients Without Preoperative Biliary Drainage. *Arch Surg.* 2000;135:302-308.
- [76] Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000 Mar 25;355(9209):1041-7.
- [77] Kawasaki et al. Hepatic clearances of antipyrine, indocyanine green, and galactose in normal subjects and in patients with chronic liver diseases. *Clin Pharmacol Ther.* 1988 Aug;44(2):217-24.
- [78] Clavien PA et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five years experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196.
- [79] Krishnamurthy et al. Technetium-99m-iminodiacetic acid organic anions: review of biokinetics and clinical application in hepatology. *Hepatology.* 1989; 9:139-53.
- [80] Daniel Cherqui et al. Major Liver Resection for Carcinoma in Jaundiced Patients Without Preoperative Biliary Drainage. *Arch Surg.* 2000;135:302-308.
- [81] Luca Vigano et al. Evolution of Long-Term Outcome of Liver Resection for Colorectal Metastases: Analysis of Actual 5-Year Survival Rates over Two Decades. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:2035–2044.
- [82] Hiroshi Sadamori et al. Strategies to Decrease Morbidity After Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatic Surgery* 2013.
- [84] Couinaud C LF. *Etudes anatomiques et chirurgicales.* Paris : Masson, 1957. Pp. 400-409
- [85] Ekman et al. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Nucl Med Commun.* 1996 Mar;17(3):235-42.
- [86] De Graaf et al. Quantitative assessment of hepatic function during liver regeneration in a standardized rat model. *J Nucl Med* 2011; 52:294-302.
- [87] Michalopoulos et al. Liver regeneration. *J Cell Physiol.* 2007 Nov;213(2):286-300.
- [88] Ichikawa et al. Bile secretion in regenerating liver : a comparison of hepatic resection and ligation of the portal vein branch in dogs. *Gastroenterol Jpn* 1984 Aug;19(4):320-7.

ANNEXE

Comparaison entre les volumes et les captations pré et post opératoires dans la population générale et dans les sous-groupes ayant présenté ou non une insuffisance hépatique. Valeurs exprimées en médiane [minimum-maximum]

	Population générale N = 80	Absence d'IHC N = 63	IHC N = 17	P
VFT (cc)	1704 [505-2977]	1718 [505-2678]	1387 [949-2977]	0,625
VFFR (cc)	608,5 [199-1869]	665 [199-1869]	473 [245-1320]	0,011
VFFR/VFT (%)	36,6 [15,6-100,1]	37,9 [15,6-100]	28,7 [20,7-100]	0,006
Ratio (%)	0,90 [0,46-2,44]	0,93 [0,5-2,44]	0,67 [0,46-2,44]	0,021
Pré opératoire				
CFT (%/min/m ²)	10,1 [3,2-26,5]	10 [6,1-26,5]	10,4 [3,2-17,1]	0,523
CFFR (%/min/m ²)	3,8 [1,2-11,6]	4 [1,9-11,6]	3,3 [1,2-5,4]	0,015
CFFR/ CFT (%)	38 [18,6-95,3]	38,6 [24-95,3]	33,2 [18,6-51]	0,039
Excrétion FT (%)	61 [5-87]	59,5 [13-86]	62 [5-87]	0,9
Captation pour 100g de foie	1,08 [0,18-5,78]	1,06 [0,59-5,78]	1,15 [0,18-2,43]	0,908
J7				
VFR J7 (cc)	982 [406-2004]	987,5 [489-2004]	875 [406-2586]	0,422
Augmentation relative (%)	49,76 [-6,53-177,34]	49,44 [-6,53-153,85]	73,27 [5,03-177,34]	0,341
VFR J7/ VFT (%)	57,66 [29,39-112,42]	59,7 [34,86-97,52]	54,48 [29,39-112,42]	0,149
Ratio J7	1,38 [0,77-2,75]	1,39 [0,82-2,60]	1,27 [0,77-2,75]	0,291
CFR J7 (%/min/m ²)	5,5 [1,5-17,10]	5,9 [1,8-17,1]	3,65 [1,5-7,2]	0
Augmentation relative (%)	41,2 [-28-158,3]	44,4 [-28-139,3]	8,7 [-25,9-158,3]	0,062
CFR J7/ CFT (%)	52,1 [21,1-163,5]	54,5 [21,2-163,5]	35,8 [24,5-96,9]	0,03
Excrétion J7 (%)	53 [0-91]	59 [6-91]	33 [0-46]	0
Uptake pour 100g de foie	1,04 [0,36-2,72]	1,21 [0,43-2,72]	0,72 [0,36-1,22]	0

(suite)

	Population générale N = 80	Absence d'IHC N = 63	IHC N = 17	p
M1	VFR M1 (cc)	1111 [251-2041]	1103 [560-1970]	0,467
	Augmentation relative (%)	79,7 [-62,7-259,2]	102,2 [-9,8-259,2]	0,01
	VFR M1/ VFT (%)	70,4 [25,9-108,5]	70 [33,2-108,5]	0,643
	Ratio	1,54 [0,38-2,51]	1,54 [0,38-2,51]	0,877
	CFR M1 (%/min/m ²)	7,5 [1,6-18,8]	7,8 [3,2-17,3]	0,039
	Augmentation relative (%)	86,8 [-70,4-433,3]	86,8 [2,7-210,7]	0,475
	ClFR M1/ ClFT (%)	73,4 [14,1-200]	76,8 [41,6-179,4]	0,064
	Excretion M1	70 [0-94]	74,5 [15-92]	0,011
	Uptake pour 100g de foie	1,25 [0,22-5,34]	1,26 [0,79-5,34]	0,073

AUTEUR : Nom : DESHORGUE – MORTREUX Prénom : Anne-Claire

Date de Soutenance : 24 Juin 2014

Titre de la Thèse : Comparaison scannographique et scintigraphique du futur foie restant en période péri opératoire d'une hépatectomie majeure

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Chirurgie

DES + spécialité : Chirurgie digestive

Mots-clés : Hépatectomie, Insuffisance hépatique, volumétrie, scintigraphie à l'HIDA

Comparaison scannographique et scintigraphique du futur foie restant en période péri opératoire d'une hépatectomie majeure

Contexte : Le risque d'insuffisance hépatique (IHC), première cause de mortalité après hépatectomie, dépend du volume et de la qualité du futur foie restant (FFR). Le but de notre étude était d'analyser la valeur de la scintigraphie à l'HIDA en pré et postopératoire d'une hépatectomie majeure chez des patients non cirrhotiques.

Méthode : Chez 80 patients candidats à une hépatectomie majeure, nous avons réalisé un scanner abdominal injecté et une scintigraphie à l'HIDA en préopératoire, à J7 et à un mois (M1) de l'intervention. Le volume (V) du foie total (FT) et du futur foie restant (FFR) était mesuré par volumétrie scannographique. La fonction hépatique du FT et du FFR, traduite par la captation (C) et l'excrétion biliaire de l'HIDA, était calculée lors d'acquisitions scintigraphiques dynamiques et tomo-scintigraphiques (SPECT). L'IHC était définie selon les critères internationaux ISGLS.

Résultats : En préopératoire, en cas d'anomalies parenchymateuses, il existait une augmentation du VFT (1827cc [1011-2977] vs 1684cc [505-2394], $p = 0,023$) alors que la fonction du FT était diminuée (9,3%/min/m² [3,2-15] vs 11,2%/min/m² [6,1-26,5], $p=0,006$). A J7, la régénération hépatique normale s'accompagnait d'une augmentation relative du VFR (+49,8% [-6,5-177,3]) plus marquée que celle de la fonction (+41,2% [-28-158,3]). A M1, la régénération volumétrique (+86,8% [-70,4-433,3]) était plus faible que la régénération fonctionnelle (+79,7% [-62,7-259,2]), qui était associée à une hyper excrétion biliaire (115% du taux pré opératoire). En cas d'IHC postopératoire, VFFR/VFT et CFFR/CFT préopératoires étaient significativement plus faibles que chez les patients n'ayant pas d'IHC (28,8% [20,66-100] vs 37,9% [15,61-100], $p = 0,006$ et 33,2%/min/m² [18,6-51] vs 38,6%/min/m² [24-95,3], $p=0,039$ respectivement). Le gain volumétrique était identique à la population générale à J7 ($p=0,341$) mais il existait un retard fonctionnel (+8,7% [-25,9-158,3] vs +44,4% [-27,9-139,3], $p=0,062$). A M1, 76% des patients ayant récupéré de leur IHC, le VFR et la CFR étaient respectivement à 70% et 73% du FT préopératoire.

Conclusion: Les patients ayant présenté une IHC postopératoire ont un défaut de volume fonctionnel préopératoire. Pendant la régénération hépatique normale, le gain fonctionnel est plus lent que le gain volumétrique. En cas d'IHC postopératoire transitoire, ce retard fonctionnel à J7 est plus marqué, alors que la régénération volumétrique est normale.

Composition du Jury :

Président : Pr FR. PRUVOT

Assesseurs : Pr O. ERNST – Pr D. HUGLO – Dr E. BOLESZAWSKI – Dr S. TRUANT