



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evaluation du métabolisme du paracétamol en post-opératoire de
résection hépatique**

Présentée et soutenue publiquement le 25 avril à 18 heures

Au Pôle Recherche de la Faculté

Par Benoit LAMOUR

JURY :

Président :

Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Monsieur le Professeur Emmanuel Boleslawski

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Sabine Ethgen

Avertissement

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

Liste des Abréviations

AIVOC = Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration

ALAT = Alanine Amino Transférase

ALPPS = Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA = American Society of Anesthesiology

ASAT = Aspartate Amino Transférase

CHRU = Centre Hospitalier Régional Universitaire

CPP = Comité de Protection des Personnes

CYP2E1 = Cytochrome P450 2E1

FV = Facteur V (ou proaccéléline)

GRITA = Groupe de Recherche sur les Formes Injectables et Technologies Associées

Gamma-GT = Gamma Glutamyl-Transférase

IC 95% = Intervalle de Confiance à 95%

ICG = Vert d'Indocyanine

IMC = Indice de Masse Corporel

MP = Méthoxyparacétamol

MTP = Méthylthioparacétamol

NAPQI = *N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PG = Glucuronide de Paracétamol

PGT = Paracétamol-Glutathion

PM = Mercapturate de Paracétamol

PS = Sulfate de Paracétamol

R15 = Résiduel à 15 minutes du vert d'indocyanine

ROC = " receiver operating characteristic"

TDP-ICG = Taux de Décroissance Plasmatique du Vert d'Indocyanine

TP = Taux de Prothrombine

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| RESUME | 1 |
| INTRODUCTION | 3 |
| MATERIELS ET METHODES | 7 |
| 1. Population | 7 |
| 2. Protocole | 9 |
| a. Prélèvements sanguins..... | 9 |
| b. Prélèvements urinaires | 10 |
| c. Monitoring de la clairance du vert d'indocyanine | 11 |
| 3. Données recueillies | 12 |
| 4. Analyse statistique | 13 |
| RESULTATS | 14 |
| 1. Caractéristiques des patients..... | 14 |
| 2. Caractéristiques chirurgicales et peropératoires | 15 |
| 3. Critère de jugement principal : dosage de la paracétamolémie..... | 17 |
| 4. Métabolisme urinaire du paracétamol | 20 |
| 5. Evaluation de la clairance du vert d'indocyanine par le LiMon®..... | 21 |
| 6. Métabolisme du paracétamol et clairance du vert d'indocyanine..... | 22 |
| 7. Marqueurs biologiques | 26 |
| a. Cytolyse | 26 |
| b. Cholestase | 28 |
| c. Hémostase | 29 |
| 8. Analyse en sous-groupes | 30 |
| 9. Analyse globale selon les données peropératoires | 31 |
| 10. Morbi-mortalité..... | 32 |
| DISCUSSION | 34 |
| CONCLUSION | 39 |
| BIBLIOGRAPHIE | 41 |
| Annexe 1..... | 44 |
| Annexe 2..... | 45 |
| Annexe 3..... | 49 |
| Annexe 4..... | 50 |

RESUME

Contexte. Le paracétamol est à la base de toute prise en charge analgésique post-opératoire mais son métabolisme hépatique pourrait être à l'origine d'un risque de surdosage et de toxicité en post-hépatéctomie.

L'objectif de cette étude est donc d'étudier le métabolisme du paracétamol après une chirurgie du foie, de manière comparative selon l'importance de la résection.

Matériel et Méthodes. Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude prospective, transversale, monocentrique, ayant reçu l'accord du CPP et de l'ANSM, réalisée au CHRU de Lille. Les patients étaient répartis en 3 groupes, selon qu'ils bénéficiaient d'un geste majeur (résection de plus de 3 segments hépatiques), mineur (moins de 3 segments), ou d'une réintervention hépatique. Ils recevaient en post-opératoire de manière systématique 4g de paracétamol par jour, et bénéficiaient d'un dosage de paracétamolémie quotidiennement de J0 à J5, ainsi que le dosage des métabolites urinaires du paracétamol à J1, J3 et J5.

Résultats. 43 patients étaient inclus. Il n'était pas retrouvé d'élévation importante de la paracétamolémie durant l'étude. Une légère différence de cinétique était constatée entre les groupes Majeur et Mineur. Les analyses des échantillons urinaires n'étaient alors réalisés que sur 17 patients, et ne retrouvaient pas de différence marquée entre les groupes. Une majoration significative des taux de paracétamolémie était retrouvée chez les patients ayant subi au moins un épisode de clampage du pédicule hépatique de plus de 20 minutes, et également chez les patients avec des pertes sanguines peropératoires de plus de 500mL.

Conclusion. A ce stade, l'étude est plutôt rassurante quant à l'utilisation de paracétamol après une chirurgie du foie, et cela indifféremment de l'importance de la

résection. D'autres facteurs peropératoires comme les pertes sanguines et le clampage prolongé pourraient être à l'origine d'une altération du métabolisme du paracétamol.

INTRODUCTION

Le paracétamol, antalgique de palier I de l'OMS, occupe une place importante dans la stratégie multimodale des protocoles analgésiques post-opératoires. En chirurgie abdominale notamment, il permet une diminution de la consommation en morphiniques (sans observer une réduction de leurs effets secondaires) [1], avec toutefois une efficacité moins marquée que celle du néfopam [2].

Synthétisé à la fin du 19^{ème} siècle, le paracétamol a connu un regain d'intérêt dans les années 50 suite à la mise en cause de la phénacétine pour sa néphrotoxicité. C'est aujourd'hui l'un des traitements les plus utilisés en première ligne par les professionnels de santé et le grand public, contre la fièvre et les douleurs faibles à modérées. Malgré son succès, son mécanisme d'action reste incertain et débattu plus d'un siècle après sa découverte [3]. Son métabolisme passe par plusieurs voies. Environ 85% des molécules sont conjuguées par sulfation ou par glucuronidation, générant des métabolites éliminés par voie urinaire, alors que 5% sont excrétées sous forme inchangée. Une autre voie, dépendante du cytochrome P-450 et notamment de son isoforme CYP2E1, aboutit à un intermédiaire hautement toxique pour le foie, le NAPQI (*N*-acétyl-*p*-benzoquinone imine). Ce réactif est cependant physiologiquement conjugué au glutathion, formant le mercaptate, non toxique, d'élimination urinaire également.

La chirurgie hépatique a connu un essor important ces dernières décennies, avec un élargissement des indications devant l'amélioration des techniques chirurgicales, mais aussi de la prise en charge anesthésique. Les principales indications sont les tumeurs malignes secondaires, principalement les métastases de cancer colorectal, mais aussi les tumeurs primitives malignes ou bénignes, parfois

même sur foie cirrhotique. Une résection hépatique peut emporter, lors d'une lobectomie droite, près de 80% du volume hépatique. Ceci est permis par la capacité régénérative spontanée du foie [4]. L'une des complications les plus redoutées est l'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire définie par l'incapacité du foie à assurer ses fonctions principales de synthèse, de sécrétion et de détoxification. Elle se caractérise biologiquement par une élévation de la bilirubinémie et par une baisse du taux de prothrombine (TP) et du facteur V [5]. Un taux de bilirubinémie supérieur à 50 µmol/L associé à un TP inférieur à 50%, au cinquième jour post-opératoire, est corrélé à un taux de mortalité de 50% [6].

De nos jours la fonction hépatique peut être monitorée de manière non invasive. Cette technique se base sur la mesure de la décroissance de la concentration sanguine d'un colorant par spectrométrie transcutanée [7]. Ce colorant, le vert d'indocyanine, est utilisé depuis plusieurs décennies pour l'étude du débit sanguin hépato-splanchnique et de la fonction hépatique intrinsèque. Alors que la technique historique consistait en l'analyse photométrique d'échantillons de sangs artériels consécutifs [8], plusieurs études ont attesté de la validité de cette méthode non invasive et sa comparabilité, en termes de fiabilité, aux techniques invasives. Ces travaux ont été réalisés sur animaux [9], en clinique humaine [10], ainsi qu'en milieu de réanimation [11] et en période d'instabilité hémodynamique durant une transplantation hépatique [12].

Dans ce contexte, l'utilisation de paracétamol dans le cadre de la chirurgie du foie pourrait être pourvoyeuse de surdosage en raison non seulement d'une réduction du volume hépatocytaire, mais aussi d'un phénomène de stress oxydatif. En effet, les chirurgiens ont de manière quasi systématique recouru au clampage du pédicule hépatique en peropératoire. Cette manœuvre, appelée manœuvre de

Pringle, permet une diminution du risque hémorragique et donc transfusionnel. Cependant, son retentissement est non seulement hémodynamique en peropératoire [13] mais également métabolique, liés au syndrome d'ischémie-reperfusion hépatique [14]. En conséquence, est observé une diminution des stocks en glutathion au niveau du foie, alors conjugués aux radicaux libres, avec possiblement un impact sur le métabolisme du paracétamol et du NAPQI [15].

Les différentes recommandations ou articles traitant de la chirurgie hépatique ne se prononcent que peu ou pas vis à vis du paracétamol et parfois de manière contradictoire. Certains déconseillent son utilisation [16 ; 17], alors que d'autres le considèrent comme sûr, sauf dans les plus grosses résections [18]. D'autres encore reprennent des avis d'experts avec comme tendance la diminution de la posologie maximale pour les patients consommateurs chroniques d'alcool, comme chez les cirrhotiques [19], à 2 grammes par jour maximum. En effet, ces patients présentent une déplétion des stocks de glutathion, souvent aggravée par une malnutrition, et un accroissement du métabolisme toxique du paracétamol par élévation des taux de l'enzyme CYP2E1 du cytochrome P450.

Peu de travaux se sont intéressés aux variations du métabolisme du paracétamol après résection hépatique, retrouvant des taux de paracétamolémie plus élevés après une chirurgie hépatique qu'une chirurgie abdominale autre, mais sans franchissement des seuils de toxicité [20], ou encore sans élévation des métabolites urinaires dérivés du NAPQI chez quelques patients [21]. Une étude récente, sur 40 patients, a mis en évidence une majoration significative du recours à cette voie métabolique du NAPQI. Les stocks de glutathion étaient alors altérés, mais sans franchir des seuils à risque d'atteinte hépatique [22].

La question de la sécurité d'utilisation du paracétamol en post-opératoire de chirurgie hépatique reste donc ouverte, et des données supplémentaires sont nécessaires pour orienter nos pratiques.

L'objectif principal de cette étude est ainsi d'évaluer la cinétique sur 5 jours des taux plasmatiques de paracétamol en post-opératoire de chirurgie hépatique majeure (résection supérieure ou égale à trois segments hépatiques) par rapport à une résection hépatique moins étendue et à une ré-intervention hépatique.

Les principaux objectifs secondaires sont :

- Evaluer le métabolisme urinaire du paracétamol et ses différentes voies en post-hépatectomie,
- Evaluer la clairance du vert d'indocyanine et sa relation avec les paracétamolémies observées,
- Identifier une ou plusieurs catégories de patients chez qui l'utilisation du paracétamol pourrait être à modérer.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude prospective, mono-centrique, transversale actuellement en cours au sein de la Clinique d'Anesthésie-Réanimation du Professeur Lebuffe et du service de Chirurgie Digestive et Transplantation du Professeur Pruvot au CHRU de Lille. Les patients ont été inclus de manière consécutive de novembre 2016 à mars 2017.

Cette étude, sous l'égide de la Fédération de Recherche Clinique du CHRU de Lille, a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV (n° enregistrement 2016-002632-32 en date de la réunion du 11 octobre 2016) ainsi que l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (Réf ANSM 160661A-42 en date du 12 septembre 2016). Le consentement éclairé de chaque patient inclus a été recueilli par écrit en trois exemplaires ainsi qu'un exemplaire signé d'une lettre d'information (Annexes 1 et 2).

1. Population

L'étude portait sur l'ensemble des patients du service devant bénéficier d'une chirurgie de résection hépatique.

Les critères d'inclusion étaient :

- L'âge de plus de 18 ans,
- Les patients devant subir une chirurgie de résection hépatique, par abord laparoscopique ou par laparotomie, sans insuffisance hépatocellulaire,
- Le score ASA côté de 1 à 3,

- La vérification de la bonne compréhension du protocole,
- L'information et le consentement libre, éclairé, écrit et signé par le patient.

Les critères de non inclusion étaient :

- Les patients avec score ASA côté 4 ou 5,
- L'allergie ou intolérance au vert d'indocyanine,
- L'allergie ou intolérance au paracétamol,
- Les patients de moins de 60 Kg (car diminution des doses de paracétamol),
- L'insuffisance rénale chronique terminale avec clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min,
- La chirurgie en urgence, la chirurgie palliative et la reprise chirurgicale,
- L'existence d'un désordre psychique,
- L'existence d'une contre-indication à un traitement utilisé lors de l'étude,
- Le patient mineur ou incapable majeur,
- L'incapacité intellectuelle empêchant la bonne compréhension du protocole,
- Le patient non coopérant ou ayant refusé de signer la lettre de consentement éclairé,
- Les patientes enceintes ou allaitantes,
- L'absence de couverture par un régime de protection sociale.

Les critères d'exclusion étaient :

- La non réalisation de la chirurgie prévue,
- L'hospitalisation en réanimation ou la défaillance d'organe sévère en post-opératoire immédiat,
- Le retrait du consentement en cours de protocole,

- La survenue d'un effet indésirable grave.

2. Protocole

Après information et consentement éclairé, le patient était inclus la veille de l'intervention. Trois groupes étaient constitués, selon l'importance de la résection réalisée et les antécédents de chirurgie hépatique : le groupe Mineur (patients subissant une résection mineure, c'est-à-dire moins de 3 segments hépatiques), le groupe Majeur (résection de 3 segments ou plus), le groupe Rehépatectomie (patients subissant une réintervention hépatique).

Les patients étaient inclus pour une durée totale de 6 jours, avec 5 jours de surveillance post-opératoire. Le J0 correspondait au jour de l'intervention.

Ils recevaient de manière systématique 4 grammes de paracétamol par jour, en intraveineux, répartis en 4 doses espacées d'un intervalle de 6 heures.

a. Prélèvements sanguins

Ils bénéficiaient quotidiennement d'un bilan hépatique comprenant les marqueurs de cytolyse, ASAT et ALAT, la bilirubinémie totale, les phosphatases alcalines et les gamma-GT ainsi qu'un bilan d'hémostase avec le TP, les facteurs II et V (FV).

La paracétamolémie était mesurée une première fois 6 heures après la dose administrée au bloc opératoire, puis quotidiennement pendant 6 jours, à horaires fixes, avant une dose de paracétamol. Chaque dosage nécessitait un prélèvement sanguin de 5 mL sur tube sec.

Une suspension de l'administration de paracétamol était prévue dans le protocole pour les patients ayant obtenu un dosage de paracétamolémie supérieur à 60 mg/L, en se basant sur le seuil de toxicité à 6 heures du diagramme de Prescott [23].

b. Prélèvements urinaires

Des échantillons urinaires de 10 mL étaient prélevés à J1, J3 et J5 post-opératoire, en même temps que la paracétamolémie correspondante, et stockés sous congélation à - 20°C au Centre de Ressources Biologiques du CHRU de Lille pour l'étude du métabolisme urinaire du paracétamol. Une méthode de dosage par électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse a été développée par le Groupe de Recherche sur les Formes Injectables et Technologies Associées (GRITA - EA 7365), réalisée au Laboratoire de Chimie Analytique de la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Lille. L'analyse du paracétamol urinaire et de 6 de ses métabolites était prévue. Il s'agissait du sulfate (PS) et du glucuronide (PG) de paracétamol, issus de la voie classique d'élimination du paracétamol, du Paracétamol-Glutathion (PGT), fruit de la liaison entre le NAPQI et le glutathion, du mercapturate de paracétamol (PM) et du méthylthioparacétamol (MTP), derniers métabolites de la voie du NAPQI, lui-même ne pouvant pas être dosé à cause de son instabilité. Un dernier métabolite, issu d'une autre voie, minoritaire d'hydroxylation du paracétamol devait également être dosé, le méthoxyparacétamol (MP). Ces voies métaboliques sont représentées dans la figure 1.

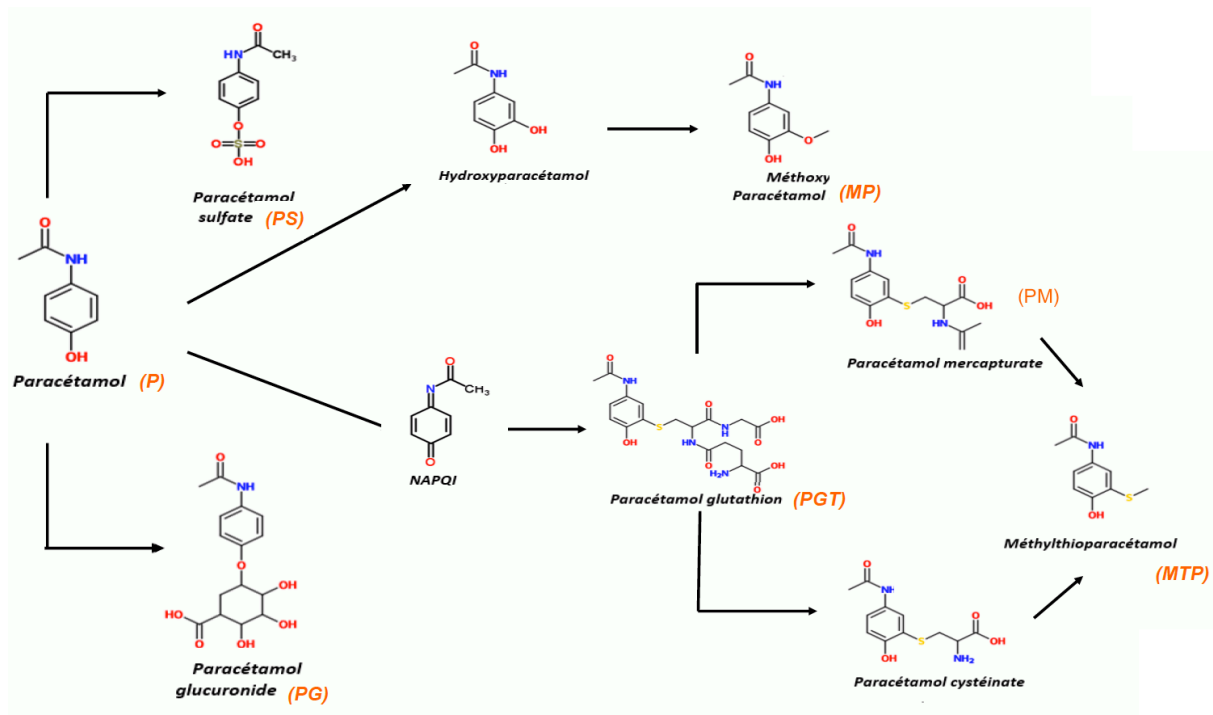


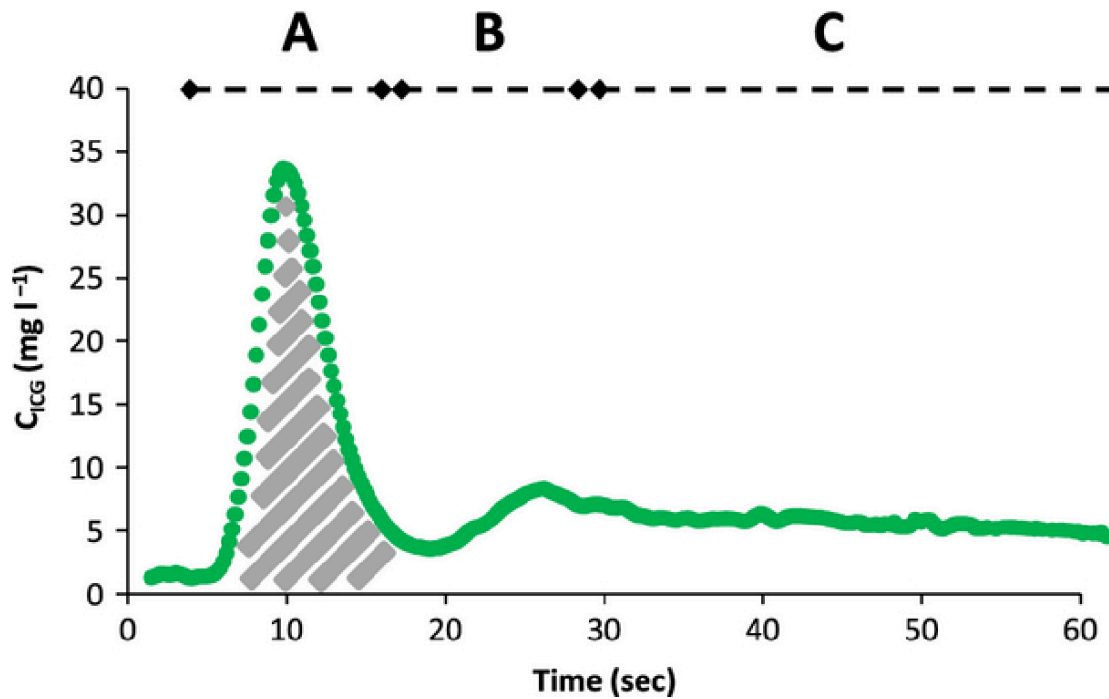
Figure 1 : Métabolisme urinaire du paracétamol d'après poster du GRITA pour le congrès 2017 de l'Association Francophone des Sciences Séparatives [24].

c. Monitoring de la clairance du vert d'indocyanine

Les patients bénéficiaient également d'une surveillance de la clairance du vert d'indocyanine, par 4 mesures. La première était effectuée au bloc opératoire, après l'induction anesthésique et le retour à une stabilité hémodynamique, avant incision chirurgicale. Trois autres mesures étaient effectuées par la suite, à J1, J3 et J5 post-opératoires, dans la journée.

La technique d'évaluation de la clairance du vert d'indocyanine se basait sur l'utilisation du module LiMon® relié au moniteur PULSIOFLEX® de la société PULSION MEDICAL SYSTEMS dont le principe est la mesure de la décroissance de la concentration sanguine du colorant par spectrophotométrie transcutanée, après injection d'un bolus intraveineux de 0,25 mg/Kg. A l'écran du moniteur apparaît la courbe de dilution du colorant (Figure 2) à partir de laquelle le taux de décroissance

plasmatique du vert d'indocyanine (TDP-ICG), exprimé en %/min, et le taux résiduel à 15 minutes (R15), exprimé en %, sont calculés. Les plages de valeurs normales, établies par le constructeur et la littérature [25] étaient de 18 à 25 %/min pour le TDP-ICG et 0 à 10 % pour le R15.



- A = pic primitif
- B = phase de recirculation
- C = phase d'élimination hépatique

Figure 2 : Courbe typique de dilution d'indicateur coloré du vert d'indocyanine [25].

3. Données recueillies

Le recueil de données s'intéressait à la démographie, aux mesures anthropométriques, aux antécédents médicaux, notamment de cirrhose, à l'indication opératoire (pathologie bénigne, métastatique, cancer primitif du foie ou des voies

biliaires), au type précis de résection avec classification selon le groupe. La durée de chirurgie, la quantification des saignements peropératoires, ainsi que celle du remplissage vasculaire peropératoire (cristalloïdes, colloïdes ou produits sanguins labiles) étaient également recueillies. Le type de clampage du pédicule hépatique (continu ou intermittent), la durée totale de clampage et la durée de chaque clampage étaient recueillis. Le type d'entretien anesthésique était relevé (administration de gaz halogéné ou de propofol par anesthésie intraveineuse à objectif de concentration). Les complications post-opératoires graves (à type de thrombose vasculaire, d'insuffisance hépatique post-opératoire, de défaillance d'organe majeure) et la mortalité à 30 jours étaient notées.

4. Analyse statistique

Le logiciel MedCalc[®] version 9.6.4.0 a été utilisé. Les variables ont été décrites par leur médiane associée à la distance interquartile (1er - 3e quartile). Les tests statistiques utilisés étaient le test non paramétrique de Mann Whitney, les coefficients de corrélation avec leur intervalle de confiance à 95%, ainsi que des courbes ROC avec calcul de l'aire sous la courbe. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative.

S'agissant d'une étude pilote, l'effectif nécessaire n'avait pas été calculé mais fixé à 30 patients par groupes.

RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Durant la période de l'analyse, cinquante patients répondant aux critères d'inclusion sans critères de non-inclusion ont été inclus. Sept patients ont été exclus. Pour cinq d'entre eux la chirurgie prévue n'a pas été pas réalisée devant les constatations peropératoires de carcinose péritonéale. Deux autres patients ont été exclus du protocole en post-opératoire précoce, soit en raison d'une prise en charge immédiatement organisée après l'intervention en réanimation chirurgicale, soit devant la persistance d'une instabilité hémodynamique et respiratoire majeure à J1 post-opératoire.

Quarante-trois patients ont donc été analysés. Vingt-et-un patients ont été inclus dans le groupe Majeur, 17 dans le groupe Mineur, et 5 dans le groupe Rehépatectomie.

Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le tableau I.

Tableau I. Caractéristiques de base de la population

| Variable | GROUPE | | |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | REHEPATECTOMIE (n=5) |
| Age (années) | 65 [49,75 - 70,75] | 68 [50,75 - 73,25] | 60 [56,75 - 70,25] |
| Sexe (%) | | | |
| Masculin | 61,9 | 82,3 | 40 |
| Poids (kg) | 75 [69 - 80,75] | 84 [76,5 - 94,25] | 72 [65,25 - 75,5] |
| Taille (m) | 1,69 [1,60 - 1,75] | 1,75 [1,678 - 1,792] | 1,69 [1,66 - 1,72] |
| IMC (kg/m ²) | 26,44 [24,75 - 28,5] | 28,88 [27,02 - 33,95] | 25,21 [22,94 - 27,01] |
| Antécédents (%) | | | |
| Cirrhose | 19,05 | 11,7 | 0 |

Les médianes sont exprimées avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

Dans le groupe résection majeure, 33% des patients avaient un score ASA côté à 3, et 9,5% un score ASA à 1, alors que dans le groupe avec résection mineure, 23,5% avaient un score à 3 et 1 patient (soit 5,9%) un score à 1. Parmi les 5 patients du groupe Rehépatectomie, 2 avaient un score ASA côté à 3, et 3 patients un score à 2.

2. Caractéristiques chirurgicales et peropératoires

Les principales indications opératoires étaient la prise en charge de métastases colorectales (n=22), d'un carcinome hépatocellulaire (n=9) ou des voies biliaires (n=6). Les autres indications étaient des kystes hépatiques (n=2), un adénome (n=1), des métastases grêliques (n=1) ou rénales (n=1). Une maladie de Caroli avec angiocholites à répétition (n=1) a également été incluse.

Les principales caractéristiques peropératoires de la population sont résumées dans le tableau II.

| Tableau II. Caractéristiques peropératoires de la population | | | |
|---|--------------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Variable | GROUPE | | |
| | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | REHEPATECTOMIE (n=5) |
| Durée Anesthésie (min) | 483 [332,5 - 556] | 272 [242,5 - 423,5] | 363 [331,5 - 435] |
| Durée Chirurgie (min) | 392 [276,5 - 446,5] | 190 [145,25 - 335] | 242 [237,75 - 314,75] |
| Saignement total (mL) | 600 [450 - 962,5] | 200 [137,5 - 325] | 300 [262,5 - 437,5] |
| Saignement > 500ml (%) | 57,14 (n=12) | 5,9 (n=1) | 20 (n=1) |
| Durée totale Clampage (min) | 51 [35,5 - 70] | 36,5 [24,5 - 56] | 54 [18 - 68,5] |
| Clampage unitaire > 20min (%) | 33,3 (n=7) | 5,88 (n=1) | 20 (n=1) |
| Noradrénaline peropératoire (%) | 47,6 (n=10) | 23,5 (n=4) | 60 (n=3) |

Les médianes sont exprimées avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

Il existait une différence significative entre le groupe Majeur et le groupe Mineur au niveau de la durée de chirurgie, avec une médiane à 392 minutes (IC 95% [278,68 - 446,03]) contre 190 minutes (IC 95% [142,24 - 338,44]) et $p = 0,0045$. Le volume total de saignement était également significativement plus important dans le groupe Majeur, avec une médiane à 600ml (IC 95% [465,71 - 958,57]) contre 200 ml (IC 95% [116 - 368]) avec $p = 0,0002$.

La durée de clampage pédiculaire n'était quant à elle pas significativement plus longue dans le groupe Majeur, avec une médiane à 51,5 minutes (IC 95% [35,23 - 70,22]) contre 36,5 minutes (IC 95% [23,81 - 65,53]) et $p = 0,176$.

Sur ces mêmes données, il n'y avait aucune différence significative entre le groupe Rehépatomie et les deux autres groupes.

Aucun patient n'a subi d'exclusion vasculaire du foie. Trois patients, repartis dans chacun des 3 groupes, ont bénéficié d'une chirurgie sans clampage pédiculaire.

Seuls 2 patients ont été transfusés en peropératoire. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes Majeur et Mineur au niveau du volume de remplissage vasculaire, qu'il s'agisse des cristalloïdes, avec une médiane à 2500mL [1900 - 3000] contre pour le groupe Majeur contre 1550mL [1475 - 2625] avec $p=0,175$ ou des colloïdes avec 900mL [500 - 1000] contre 500mL [0 - 750] avec $p=0,101$.

Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour l'ensemble des comparaisons.

Sur la totalité des 43 patients, l'entretien anesthésique avait été réalisé aux halogénés pour 27 patients, dont 13 du groupe Majeur, 10 du groupe Mineur et 4 patient du groupe Rehépatomie. Le propofol en Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration (AIVOC) avait été utilisé pour 16 patients, dont 8 du groupe Majeur, 7 du groupe Mineur et un patient du groupe Rehépatomie.

3. Critère de jugement principal : dosage de la paracétamolémie

Aucun patient n'a dû être exclu du protocole pour des dosages trop élevés de paracétamolémie.

Lorsque le laboratoire rendait une valeur de paracétamolémie $< 2,5$ mg/L, la valeur utilisée par les analyses statistiques était 0.

Indifféremment de l'importance de la résection, la médiane de la paracétamolémie s'élevait à J1, pour atteindre 7,7 mg/L (distance interquartile 25e-75e percentile [4,45 - 13]) et diminuait par la suite (figure 3).

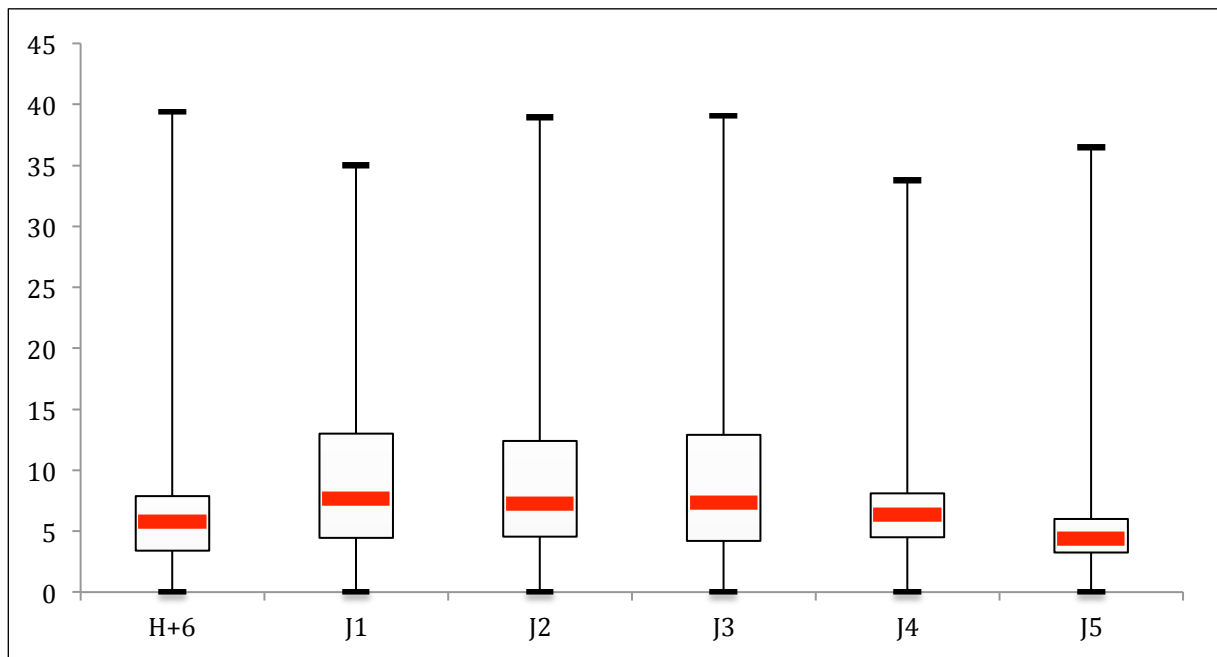


Figure 3. Evolution globale de la paracétamolémie (mg/L) sur 43 patients.

Le tableau III présente les dosages de paracétamol selon les groupes.

| Tableau III. Evolution de la paracétamolémie par Groupe | | | |
|--|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| | MAJEUR (n = 21) | MINEUR (n = 17) | REHEPATECTOMIE (n = 5) |
| H + 6 (mg/L) | 7,8 [5 - 9,6] | 3,55 [1,5 - 6] | 5 [3,35 - 7,825] |
| J1 (mg/L) | 9,8 [4,87 - 14,52] | 5,5 [3,45 - 8,45] | 5 [4,025 - 15, 025] |
| J2 (mg/L) | 9,6 [5,65 - 17,5] | 5,5 [3,2 - 7,6] | 7,1 [3,9 - 11,35] |
| J3 (mg/L) | 9,85 [5,1 - 19,25] | 5,6 [3,77 - 7,77] | 7,9 [4,05 - 9,6] |
| J4 (mg/L) | 7,4 [4,57 - 15,05] | 5,7 [3,17 - 6,92] | 6,35 [2,95 - 8,15] |
| J5 (mg/L) | 5,5 [3,65 - 6,95] | 3,7 [2,9 - 5,05] | 4,05 [1,8 - 5,3] |

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles.

La médiane des paracétamolémies présentait une différence significative entre les groupes Majeur et Mineur à H+6 avec un $p = 0,0058$. Cette différence se retrouvait à J2 ($p = 0,0067$), à J3 ($p = 0,0443$) et à J4 ($p = 0,0394$), selon le test de Mann-Whitney. Le seuil de significativité n'était pas atteint à J1 ni à J5.

Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les patients ayant bénéficié d'une réintervention hépatique avec ceux des deux autres groupes au niveau du dosage de la paracétamolémie.

4. Métabolisme urinaire du paracétamol

Au moment de cette analyse, seuls 3 des 7 métabolites ont pu être analysés et seulement pour un faible nombre de patients.

Les résultats pour 17 patients étaient disponibles, concernant le paracétamol urinaire, le paracétamol sulfate (PS) et le paracétamol mercapturate (PM).

Le tableau IV présente les dosages de ces métabolites par groupe.

| Tableau IV. Evolution des métabolites urinaires par groupe | | | | |
|--|----|-------------------|-------------------|----------------------|
| | | MAJEUR (n=8) | MINEUR (n=7) | REHEPATECTOMIE (n=2) |
| Paracétamol (µg/ml) | J1 | 82 [58 - 191] | 112 [75 - 147] | 118 [68 - 168] |
| | J3 | 137 [104 - 151] | 180 [97 - 277] | 237 [201 - 273] |
| | J5 | 128 [85 - 141] | 76 [69 - 202] | 1444 [246 - 2642] |
| Paracétamol Sulfate (µg/ml) | J1 | 1059 [827 - 1329] | 896 [586 - 1503] | 1618 [599 - 2638] |
| | J3 | 840 [573 - 1587] | 1146 [608 - 1780] | 833 [418 - 1248] |
| | J5 | 847 [702 - 1511] | 1069 [631 - 1116] | 886 [637 - 1136] |
| Paracétamol Mercapturate (µg/ml) | J1 | 285 [144 - 494] | 159 [56 - 447] | 309 [210 - 409] |
| | J3 | 597 [366 - 898] | 304 [239 - 665] | 565 [334 - 797] |
| | J5 | 785 [650 - 1116] | 414 [242 - 552] | 582 [560 - 605] |

Les médianes sont exprimées avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

Une corrélation était retrouvée à J5 entre paracétamolémie et paracétamol mercapturate avec un coefficient de corrélation R à 0,89 (IC 95% [0,77 - 0,98]), $R^2 = 0,79$ et $p < 0,0001$, tout comme entre paracétamolémie et paracétamol sulfate, avec

R = 0,84 (IC 95% [0,60 - 0,94]) et p < 0,0001. Les liens statistiques entre paracétamolémie et les 3 molécules urinaires étaient beaucoup plus faibles aux autres périodes de l'étude. Il existait une différence significative entre les groupes Majeur et Mineur pour le paracétamol mercapturate à J5 avec 785 µg/ml [650 - 1116] contre 414 µg/ml [242 - 552], et p = 0,014. Aucune autre différence au niveau des dosages de métabolites entre les 2 groupes n'était relevée.

Le test de Mann-Whitney et les coefficients de corrélation ont été utilisés.

5. Evaluation de la clairance du vert d'indocyanine par le LiMon®

Les résultats sont exprimés dans le tableau V.

| Tableau V. Evolution de la clairance du vert d'indocyanine par groupe | | | | |
|--|-------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| | | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | REHEPATECTOMIE (n=5) |
| J0 | TDP (%/min) | 16,3 [11,3 - 19,5] | 13 [9,6 - 13,1] | 16,4 [14,6 - 17,9] |
| | R15 (%) | 8,6 [5,5 - 18,1] | 14,2 [5,7 - 23,7] | 8,5 [6,8 - 11,2] |
| J1 | TDP (%/min) | 14,9 [7,7 - 16,3] | 16,3 [13,6 - 24,1] | 16,2 [13,7 - 18] |
| | R15 (%) | 10,7 [8,7 - 31,5] | 8,5 [2,5 - 13] | 8,8 [6,7 - 12,8] |
| J3 | TDP (%/min) | 15,7 [9,8 - 18,7] | 18,6 [11,8 - 26,5] | 19 [18,8 - 20] |
| | R15 (%) | 9,5 [6,1 - 23] | 6,1 [1,9 - 17] | 5,8 [5 - 6] |
| J5 | TDP (%/min) | 15,8 [10,3 - 20] | 18,9 [12 - 22] | 19,9 [14,3 - 21,8] |
| | R15 (%) | 9,3 [4,9 - 21,3] | 5,9 [3,7 - 16,5] | 5,1 [3,8 - 14,6] |

Les médianes sont exprimées avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

Il n'y avait aucune différence significative aux différents temps entre les groupes au niveau du TDP ou du R15 avec le test de Mann-Whitney.

Deux patients avaient une clairance du vert d'indocyanine très altérée à J1. Le premier patient avait un TDP à 3,8%/min et un R15 à 56,6%, et le second un TDP à 4%/min et un R15 à 55%. Il s'agissait des 2 patients dont les marqueurs biologiques révélaient une insuffisance hépatique post-opératoire.

6. Métabolisme du paracétamol et clairance du vert d'indocyanine

Nous avons ensuite analysé le lien entre la paracétamolémie et la clairance du vert d'indocyanine. La liaison statistique était très faible à J1, avec un coefficient de corrélation R à - 0,4088 ($p=0,0120$ et IC 95% [- 0,6471 ; - 0,09773]), mais se renforçait à J3 avec un coefficient R à - 0,6808 ($p<0,001$ et IC 95% [- 0,8249 ; - 0,4538]) (Figure 4).

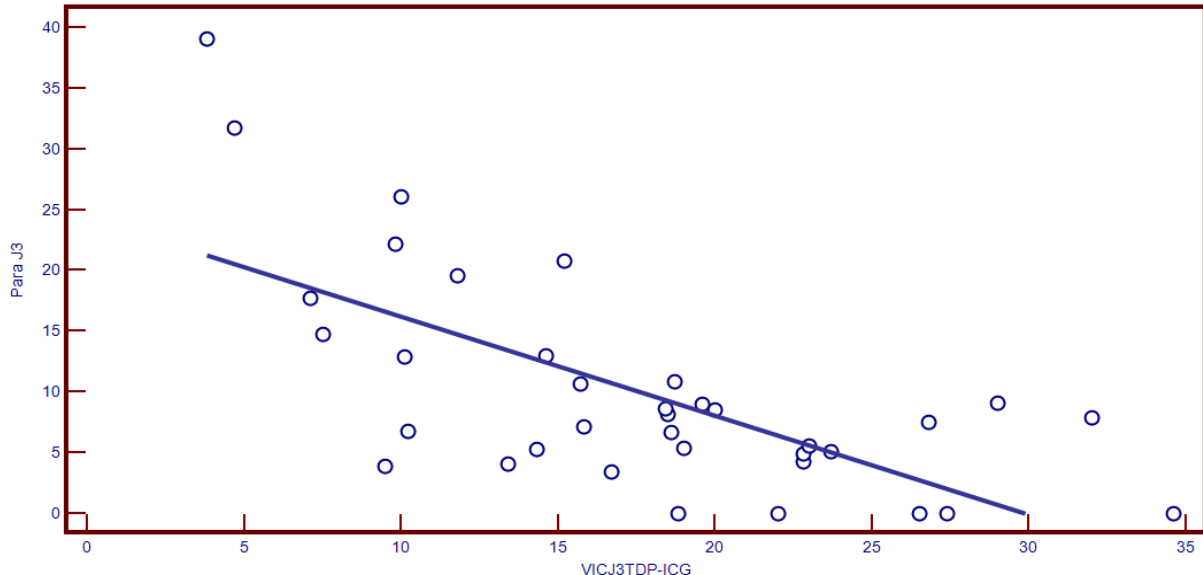


Figure 4. comparaison entre TDP à J3 ("VICJ3TDP-ICG") et paracétamolémie à J3 ("Para J3").

Le taux de disparition plasmatique du vert d'indocyanine a été évalué à l'aide de courbes ROC comme prédicteur de la paracétamolémie à J3 et à J5, avec des seuils respectivement fixés à 10 mg/L et à 6 mg/L. Les résultats sont présentés dans les figures 5 à 8.

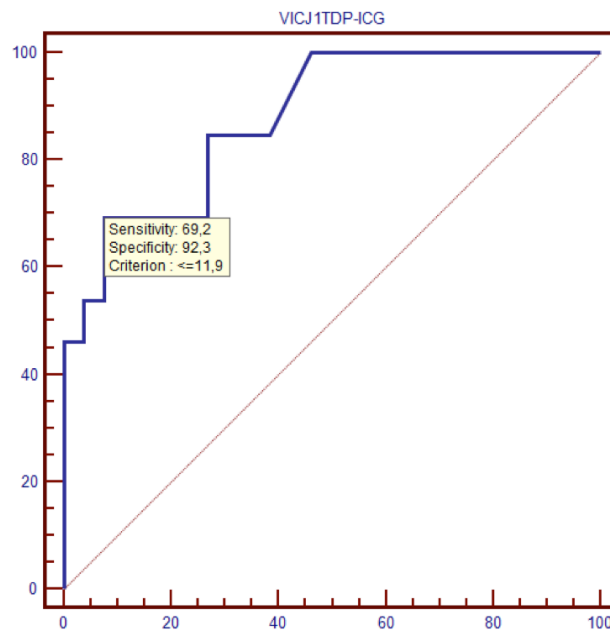


Figure 5. Courbe ROC du TDP-ICG à J1 et paracétamolémie à J3 avec seuil à 10mg/L.

L'aire sous la courbe était de 0,88 avec IC 95% [0,73 - 0,86] et $p=0,0001$.

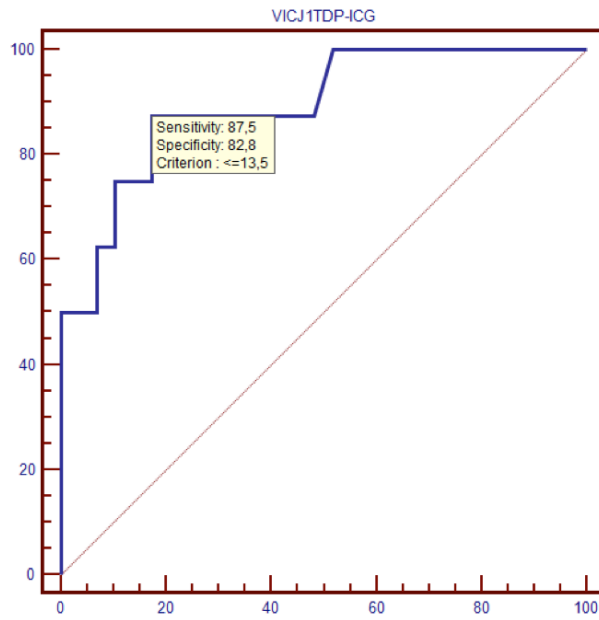


Figure 6. Courbe ROC du TDP-ICG à J1 et paracétamolémie à J5 avec seuil à 6mg/L

L'aire sous la courbe était de 0,89 avec IC 95% [0,75 - 0,97] et $p=0,0001$

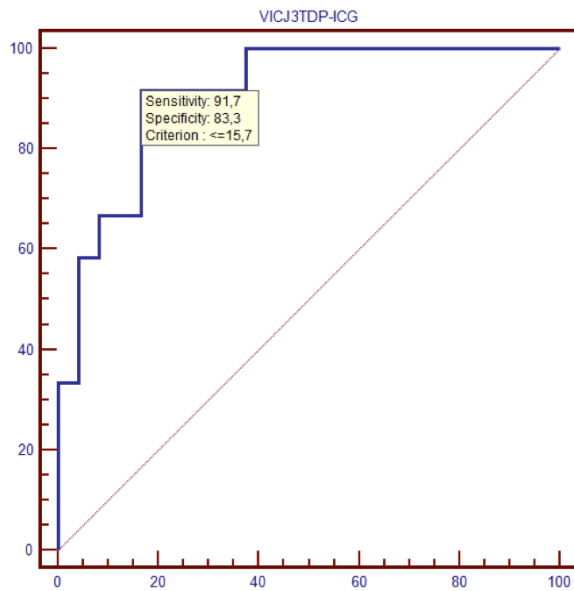


Figure 7. Courbe ROC du TDP-ICG à J3 et paracétamolémie à J3 avec seuil à 10mg/L

L'aire sous la courbe était de 0,91 avec IC 95% [0,77 - 0,98] et $p=0,0001$

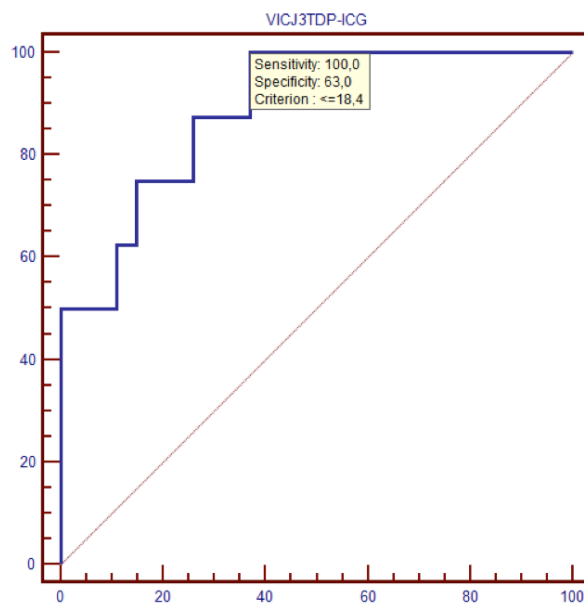


Figure 8. Courbe ROC du TDP-ICG à J3 et paracétamolémie à J5 avec seuil à 6mg/L

L'aire sous la courbe était de 0,89 avec IC 95% [0,74 - 0,97] et $p=0,0001$

7. Marqueurs biologiques

Les résultats du dosage sanguin des marqueurs de cytolysse, de cholestase, ainsi que du TP et des facteurs de coagulation II et V sont présentés en annexes 3 et 4.

Deux patients, du groupe Majeur, présentaient une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ et un TP inférieur à 50% au 5e jour.

a. Cytolyse

On observait dans les 3 groupes un pic des ASAT et des ALAT à J1, avec ensuite une décroissance progressive jusque J5.

Aucune différence significative n'était retrouvée entre le groupe Rehépatectomie et les 2 autres groupes.

La comparaison entre les groupes Majeur et Mineur est présentée dans le Tableau VI.

| Tableau VI. Comparaison des marqueurs de cytolysse entre groupes Majeur et Mineur | | | | |
|--|----|-----------------|-----------------|-----------|
| | | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | |
| ASAT (UI/L) | J0 | 393 [187 - 793] | 177 [119 - 263] | p = 0,007 |
| | J1 | 515 [309 - 658] | 240 [129 - 296] | p = 0,005 |
| | J2 | 223 [148 - 292] | 134 [86 - 243] | p = 0,065 |
| | J3 | 112 [87 - 141] | 85 [65 - 97] | p = 0,015 |
| | J4 | 75 [56 - 81] | 54 [47 - 70] | p = 0,123 |
| | J5 | 54 [46 - 68] | 45 [34 - 76] | p = 0,326 |
| ALAT (UI/L) | J0 | 365 [200 - 629] | 161 [118 - 258] | p = 0,012 |
| | J1 | 561 [295 - 712] | 235 [147 - 300] | p = 0,011 |
| | J2 | 381 [187 - 580] | 199 [140 - 326] | p = 0,039 |
| | J3 | 272 [137 - 390] | 149 [95 - 242] | p = 0,031 |
| | J4 | 190 [100 - 216] | 128 [88 - 143] | p = 0,089 |
| | J5 | 156 [78 - 194] | 101 [85 - 150] | p = 0,326 |

Les résultats sont exprimés avec leurs médianes pondérées de leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Mann-Whitney.

b. Cholestase

La bilirubinémie était globalement stable durant les 6 jours de l'étude dans les 3 groupes. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Rehépatectomie et les deux autres groupes. La comparaison entre les groupes Majeur et Mineur est présentée dans le Tableau VII.

| Tableau VII. Comparaison des marqueurs de cholestase entre groupes Majeur et Mineur | | | | |
|--|----|-----------------|-----------------|-----------|
| | | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | |
| Bilirubinémie (µmol/L) | J0 | 14 [9 - 19] | 10 [7 - 12] | p = 0,045 |
| | J1 | 12 [9 - 27] | 12 [9 - 14] | p = 0,432 |
| | J2 | 14 [10 - 18] | 14 [10 - 15] | p = 0,619 |
| | J3 | 15 [12 - 26] | 14 [10 - 15] | p = 0,170 |
| | J4 | 15 [10 - 34] | 12 [10 - 14] | p = 0,040 |
| | J5 | 12 [10 - 21] | 10 [9 - 14] | p = 0,082 |
| GGT (UI/L) | J0 | 108 [66 - 244] | 55 [31 - 83] | p = 0,003 |
| | J1 | 115 [78 - 184] | 57 [33 - 90] | p = 0,001 |
| | J2 | 99 [80 - 149] | 62 [30 - 75] | p = 0,004 |
| | J3 | 119 [94 - 136] | 96 [43 - 127] | p = 0,078 |
| | J4 | 163 [115 - 284] | 102 [63 - 141] | p = 0,084 |
| | J5 | 210 [152 - 284] | 191 [128 - 226] | p = 0,501 |
| PAL (UI/L) | J0 | 99 [67 - 145] | 56 [52 - 71] | p = 0,001 |
| | J1 | 93 [76 - 136] | 61 [48 - 71] | p = 0,001 |
| | J2 | 100 [79 - 124] | 63 [55 - 75] | p = 0,002 |
| | J3 | 121 [96 - 130] | 78 [72 - 84] | p = 0,005 |
| | J4 | 145 [114 - 161] | 92 [83 - 128] | p = 0,004 |
| | J5 | 174 [147 - 197] | 143 [102 - 174] | p = 0,024 |

Les résultats sont exprimés avec leurs médianes pondérées de leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Mann-Whitney.

c. Hémostase

La comparaison entre les groupes Majeur et Mineur est présentée dans le Tableau VIII. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe Rehépatectomie et les deux autres groupes.

| Tableau VIII. Comparaison du TP et des facteurs II et V entre groupes Majeur et Mineur | | | | |
|---|----|-----------------|-----------------|------------|
| | | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | |
| TP (%) | J0 | 84 [76 - 88] | 82 [79 - 88] | p = 0,75 |
| | J1 | 73 [67 - 80] | 79 [73 - 82] | p = 0,052 |
| | J2 | 69 [55 - 76] | 79 [72 - 83] | p = 0,004 |
| | J3 | 75 [63 - 79] | 80 [78 - 83] | p = 0,019 |
| | J4 | 76 [65 - 82] | 85 [79 - 91] | p = 0,006 |
| | J5 | 80 [73 - 84] | 86 [80 - 89] | p = 0,048 |
| Facteur II (%) | J0 | 79 [71 - 84] | 84 [75 - 94] | p = 0,126 |
| | J1 | 76 [67 - 84] | 78 [73 - 87] | p = 0,314 |
| | J2 | 67 [57 - 73] | 79 [69 - 85] | p = 0,015 |
| | J3 | 69 [64 - 83] | 85 [76 - 91] | p = 0,02 |
| | J4 | 70 [59 - 88] | 89 [80 - 100] | p = 0,015 |
| | J5 | 74 [66 - 89] | 99 [90 - 102] | p < 0,0001 |
| Facteur V (%) | J0 | 90 [69 - 115] | 95 [78 - 116] | p = 0,354 |
| | J1 | 82 [68 - 94] | 93 [80 - 108] | p = 0,175 |
| | J2 | 74 [51 - 89] | 91 [83 - 120] | p = 0,008 |
| | J3 | 102 [79 - 125] | 110 [96 - 126] | p = 0,352 |
| | J4 | 128 [99 - 157] | 126 [113 - 147] | p = 0,86 |
| | J5 | 146 [123 - 163] | 152 [134 - 169] | p = 0,426 |

Les résultats sont exprimés avec leurs médianes pondérées de leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Mann-Whitney.

8. Analyse en sous-groupes

Six patients du groupe Majeur ont bénéficié d'une intervention chirurgicale en deux temps, selon la technique de l'ALPPS pour Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy. Le premier temps opératoire consistait alors à une parenchymotomie complète associée à une ligature porte, tout en restant conservateur sur la vascularisation artérielle. Le deuxième temps complétait le geste avec la résection hépatique dans sa globalité [26]. Les patients étaient inclus au moment du premier temps opératoire. Une analyse en sous-groupe a été réalisée entre ces patients et les autres patients du groupe Majeur au niveau du dosage de paracétamolémie, et du monitoring de la clairance du vert d'indocyanine, dont les résultats sont présentés dans les tableaux IX et X. Les patients du sous-groupe ALPPS avaient une paracétamolémie globalement moins élevée.

| Tableau IX. Comparaison de la paracétamolémie entre sous-groupes ALPPS et Majeur non ALPPS | | | |
|---|------------------|-------------------|---------|
| | GROUPE | | |
| | ALPPS (n=6) | Majeur (n=14) | |
| H6 (mg/L) | 4,45 [0 - 5] | 8,1 [6,8 - 9,8] | P=0,003 |
| J1 (mg/L) | 4,7 [0 - 5] | 10,9 [9,3 - 14,8] | p=0,01 |
| J2 (mg/L) | 5,25 [3,7 - 7,1] | 12,7 [9,2 - 16,8] | P=0,007 |
| J3 (mg/L) | 4,2 [0 - 7,9] | 10,7 [7,1 - 17,7] | p=0,046 |
| J4 (mg/L) | 4,8 [0 - 5,9] | 8,1 [5,5 - 14] | p=0,037 |
| J5 (mg/L) | 3,35 [3,1 - 4,1] | 6 [4 - 7,8] | P=0,009 |

Les résultats sont exprimés avec leurs médianes pondérées de leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Mann-Whitney.

Tableau X. Comparaison de la clairance du vert d'indocyanine entre sous-groupes ALPPS et Majeur non ALPPS

| | GROUPE | | |
|----|-------------|--------------------|----------------------------|
| | ALPPS (n=6) | MAJEUR (n=14) | |
| J0 | TDP (%/min) | 18,6 [13,6 - 33] | 16,5 [11,6 - 17,7] p=0,416 |
| | R15 (%) | 6,75 [0,7 - 13] | 8,4 [7 - 17,6] p=0,416 |
| J1 | TDP (%/min) | 20,2 [15,8 - 24,4] | 11,5 [7,5 - 15,6] p=0,01 |
| | R15 (%) | 5,75 [2,6 - 9,3] | 17,7 [9,7 - 32,5] p=0,01 |
| J3 | TDP (%/min) | 22 [18,7 - 27,4] | 14,4 [7,3 - 15,7] p=0,004 |
| | R15 (%) | 3,7 [1,6 - 6,1] | 11,45 [9,4 - 33,5] p=0,004 |
| J5 | TDP (%/min) | 20,3 [18,2 - 21,1] | 14,1 [10,3 - 16] p=0,023 |
| | R15 (%) | 4,8 [4,3 - 6,7] | 12,1 [9,1 - 21,3] p=0,023 |

Les résultats sont exprimés avec leurs médianes pondérées de leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

Une différence significative était retrouvée au niveau de la clairance du vert d'indocyanine entre les patients du sous-groupe ALPPS et les patients du sous-groupe Majeur non ALPPS à J1, J3 et J5, en faveur du sous-groupe ALPPS.

9. Analyse globale selon les données peropératoires

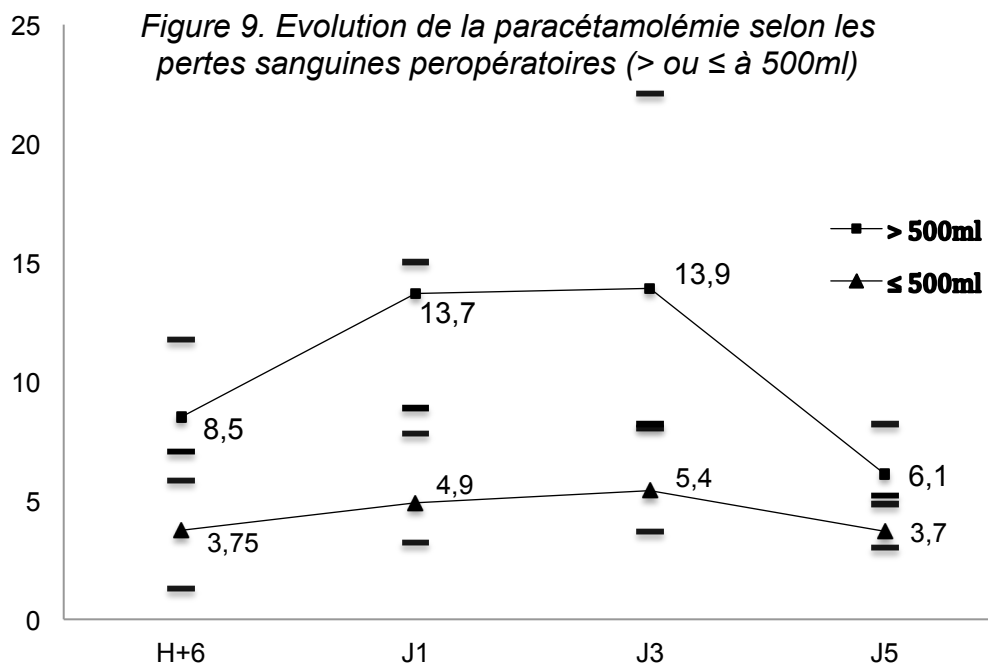
Au sein de l'ensemble de la population, il n'existait pas de liaison statistique entre le temps de clampage et l'évolution de la paracétamolémie.

Cependant en s'intéressant aux 9 patients ayant subi un épisode unitaire de clampage pédiculaire d'au moins 20 minutes, indépendamment du temps de clampage cumulé, une différence significative a été retrouvée. En effet, à J1, la médiane de paracétamolémie était à 14,8mg/L (IC 95% [9,81 - 34,97] dans ce groupe "clampage d'au moins 20 minutes" contre 5,4mg/L (IC 95% [4,46 - 8,42] chez

l'ensemble des autres patients, avec $p = 0,0011$. Idem à J3, avec une médiane à 19,6 mg/L (IC 95% [5,88 - 34,82]) contre 6,7 mg/L (IC 95% [4,22 - 8,31]) et $p = 0,0034$.

La population globale comportait 5 patients cirrhotiques. Aucune différence n'a été mise en évidence sur l'évolution de la paracétamolémie postopératoire entre les patients cirrhotiques et les non cirrhotiques.

Les dosages de paracétamolémie en fonction du saignement per opératoire (inférieur et supérieur ou égal à 500 ml) ont été également comparés. Quatorze patients ont saigné plus de 500ml en peropératoires (Figure 9).



Les résultats sont exprimés en médiane, avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles

10. Morbi-mortalité

Un seul patient a présenté une insuffisance hépatique post-opératoire sévère durant les 6 jours de l'étude, dans un contexte de thrombose porte après une lobectomie

droite avec geste vasculaire. Chez ce patient, les taux de paracétamolémie s'approchaient de 40mg/L de J2 à J5, alors que la surveillance de la clairance du vert d'indocyanine montrait un taux de décroissance plasmatique au plus bas dès J1. Il s'agit du seul patient décédé à J30.

Un second patient a présenté une insuffisance hépatique post-opératoire biologique, mais sans nécessité de changement majeure dans sa prise en charge.

Aucune autre complication notable n'a été relevée durant les 5 premiers jours post-opératoires.

DISCUSSION

Le paracétamol est l'une des principales causes d'insuffisance hépatique aigüe, voir fulminante. Il est même aujourd'hui rapporté l'existence d'une toxicité hépatique du paracétamol aux doses thérapeutiques, notamment parmi les patients avec des facteurs de risques en commun avec ceux rencontrés en chirurgie hépatique, comme les hépatopathies chroniques, la consommation chronique d'alcool, le jeûne et la malnutrition [27]. Pourtant, les études s'intéressant à son métabolisme dans ce contexte chirurgical spécifique restent peu nombreuses.

Le caractère préliminaire de cette étude en est sa principale limite, avec le manque de puissance qui en découle. Un peu moins de la moitié de l'effectif total prévu pour l'étude était inclus au moment de cette analyse, avec des disparités au niveau de la répartition par groupe.

La faible incidence des insuffisances hépatiques post-opératoires ne nous permet pas pour l'instant de réaliser une analyse sur ces patients au métabolisme du paracétamol potentiellement altéré.

Les premiers résultats ne montrent pas d'élévation de la paracétamolémie à des seuils toxiques en post-hépatectomie, et cela malgré l'utilisation pour tous les patients de la posologie maximale recommandée de 4g par 24 heures en intraveineux. Une légère élévation post-opératoire était retrouvée dès J1, avec un plateau jusque J3, suivi d'une décroissance jusque J5 qui était significativement un peu plus lente chez les patients ayant bénéficié d'une hépatectomie majeure.

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude de Galinski de 2006, qui avait étudié 26 patients bénéficiant une résection hépatique (13 avec exclusion vasculaire du foie et 13 avec clampage pédiculaire) contre 11 patients "témoins" subissant une

chirurgie abdominale autre [20]. Tous les patients avaient reçu 1g de paracétamol par 6 heures, le dosage sanguin de la paracétamolémie retrouvait des taux plus importants à 6 heures et à 24 heures de la première injection chez les hépatectomisés que chez les autres patients. Les taux étaient également significativement plus important après une exclusion vasculaire du foie, mais sans attendre un seuil reconnu comme toxique avec un maximum à 22 mg/L. Des taux de paracétamolémie plus importants ont été relevés lors de l'étude menée à Lille, notamment chez ce patient ayant bénéficié d'une lobectomie droite avec geste vasculaire associé, qui s'est vu diagnostiquer à J3 une thrombose porte.

La même équipe a étudié le métabolisme urinaire du paracétamol, par une technique différente de celle utilisée dans notre étude, la spectrométrie par résonance magnétique nucléaire, permettant de doser directement le NAPQI [21]. Elle ne montrait pas d'élévation du recours à la voie toxique, mais l'analyse portait sur 5 patients seulement.

Une autre étude, plus récente et de plus grande ampleur, s'est intéressée aux métabolites urinaires du paracétamol, avec un schéma se rapprochant du nôtre [22]. La durée d'étude n'était que de 3 jours, mais en plus du dosage sanguin du paracétamol, de l'étude des métabolites urinaires (par chromatographie liquide couplé à la spectrométrie de masse), le glutathion était dosé dans le sang. Les 2 groupes de patients retenus pour l'analyse étaient les patients avec un volume résiduel hépatique post-opératoire inférieur à 35,5% et 1000g opposés aux patients présentant un volume résiduel post-opératoire supérieur à 90%. Les patients avec une résection intermédiaire étaient exclus de l'analyse, avec un effectif final de 11 patients dans chacun des 2 groupes. Ils ont mis en évidence une élévation de la paracétamolémie dans les 2 groupes dès J1, mais qui se poursuivait de manière plus

franche entre J1 et J3 contrairement aux résultats de ce travail, et cela de manière également plus importante chez les résections les plus étendues. A propos du métabolisme urinaire, ils retrouvaient des niveaux plus élevés du dérivé cystéinate, issu de la voie du NAPQI mais qui ne sera pas dosé dans cette étude, et du sulfate de paracétamol, issu de la voie standard. Les concentrations des autres métabolites ne se modifiaient pas de manière significative sur les 3 premiers jours post-opératoire. Le Glutathion, quant à lui, voyait sa concentration décroître, dans les 2 groupes, mais sans différence significative intergroupe, et à un niveau (- 31%) sans risque d'atteinte hépatique.

Concernant les résultats des métabolites urinaires, les délais de mise en place et de calibration sont en cause dans le manque d'une part très importante des résultats, avec des dosages disponibles pour moins de la moitié des patients lors de cette analyse. Les réactifs nécessaires pour le dosage des 4 autres métabolites n'étaient quant à eux pas encore disponibles au laboratoire. Ces résultats préliminaires, dont le plus important est l'existence d'une concentration urinaire de paracétamol mercapturate (issu de la voie toxique du NAPQI) plus importante dans le groupe Majeur, sont donc à prendre avec beaucoup de précaution et à confirmer avec les résultats définitifs de l'étude.

Quant aux données du LiMon®, la littérature actuelle précise des seuils pré et post-opératoire précoces prédictifs de complication post-opératoire à type de dysfonction hépatique [25 ; 28]. L'effectif actuel, avec un très faible taux de complication, ne permet pas d'analyse visant à apporter des arguments supplémentaires dans ce sens. La recherche d'une corrélation entre le TDP post-opératoire précoce et les marqueurs biologiques classiques semble intéressante à

étudier par la suite, afin d'apporter des arguments pour une utilisation plus adaptée à la pratique clinique de ce monitoring.

Le lien entre la clairance du vert d'indocyanine et le dosage de la paracétamolémie pourrait refléter les capacités de métabolisme global du foie. Le TDP réalisé précocement semble être un bon facteur prédictif de la paracétamolémie dosée 2 ou 4 jours plus tard. Les seuils choisis pour la réalisation des courbes ROC sont légèrement au-dessus de la médiane mais correspondent à des niveaux de paracétamolémie probablement encore loin des seuils de toxicité. Une analyse identique sera intéressante à réaliser avec l'effectif total et les dérivés urinaires toxiques du paracétamol, afin d'affiner un seuil de TDP post-opératoire précoce au dessus duquel l'utilisation du paracétamol aux doses thérapeutiques maximales, si nécessaire, pourrait être envisagée sereinement.

Concernant l'analyse des données biologiques, un pic de cytolyse était retrouvé comme attendu en post-opératoire précoce, d'autant plus important après une résection majeure. Il est maintenant établi que l'importance de ce pic n'est pas corrélée à la morbidité [29]. Les phosphatases alcalines et les gamma glutamyl-transférases montraient une élévation progressive au cours de l'étude, reflétant la régénération hépatique, d'autant plus importante lors des résections majeures.

L'analyse en sous-groupes des patients du groupe Majeur selon la réalisation ou non d'une chirurgie de type ALPPS n'était pas initialement prévue dans le protocole. Le but de cette technique, en préservant la vascularisation artérielle, est d'optimiser l'hypertrophie compensatrice du foie restant, de manière plus efficace que par embolisation ou ligatures vasculaires préopératoires. Les objectifs sont de permettre des résections plus étendues et de réduire le délai entre les 2 gestes et ainsi le risque de progression tumorale. L'inclusion de ces patients a donc été

maintenue, avec pour idée d'apporter des arguments métaboliques, en plus des arguments anatomiques, à l'efficacité de la technique. Ces premiers résultats indiquent que cette technique pourrait être à l'origine d'une altération moindre du métabolisme du paracétamol après le premier temps opératoire. Le très faible effectif impose d'interpréter ces premiers résultats avec beaucoup de précaution. De plus, chez ces patients du sous-groupe ALPPS, beaucoup de valeurs de paracétamolémie étaient revenues inférieures à 2,5 mg/L, donc comptabilisées à 0 pour l'analyse statistique, ce qui a pu renforcer artificiellement la différence. Le risque, si la différence au sein du groupe se confirme, est d'amener un biais dans l'analyse final, avec des patients inclus dans le groupe Majeur.

Concernant l'analyse selon les données peropératoires, elle a été réalisée au sein de l'effectif global et non au sein de chaque groupe afin d'optimiser la taille de l'effectif, et d'essayer de mettre en évidence d'autres facteurs que l'importance de la résection pouvant être à l'origine d'une altération du métabolisme du paracétamol. Les clampages intermittents du pédicule hépatique consistent habituellement à des périodes de clampage de 15 minutes, entrecoupés de périodes de déclampage d'au moins 5 minutes [4]. Les difficultés opératoires empêchent parfois les chirurgiens de respecter ces délais. Même si les résultats actuels ne permettent pas de parler de risque accru, ces patients pourraient nécessiter une surveillance renforcée sur le plan métabolique.

Le raisonnement est identique avec les patients ayant saigné plus de 500 mL en peropératoire, même s'il s'agit probablement d'un reflet des difficultés chirurgicales et de l'importance du geste (il ne s'agissait quasi exclusivement que de gestes majeurs : hépatectomies droites, lobectomies droites et hépatectomies gauches élargies). Seuls deux de ces patients avaient nécessité le recours à une transfusion de

produits sanguins labiles. Alors que le lien entre morbi-mortalité et transfusion semble établi dans la littérature, l'étude de la relation entre les saignements peropératoires et la morbidité nécessitent des arguments supplémentaires [30].

Le retentissement de l'existence d'une cirrhose sur la clairance du vert d'indocyanine et sur le métabolisme du paracétamol sera intéressant à étudier sur une population plus fournie.

L'intérêt d'avoir prévu un 3e groupe regroupant les patients ayant déjà eu un geste hépatique auparavant peut se discuter. En effet, même si le but était de pouvoir homogénéiser les groupes Majeur et Mineur, en évitant entre autres le biais d'un patient subissant une résection minime pour l'étude alors qu'il aurait subi un geste beaucoup plus délabrant récemment, cela amène à créer un groupe hétérogène. Des pertes sanguines peropératoires plus importantes pourraient être attendues, du fait d'un abord rendu plus difficile sur une loge déjà opérée. Ce n'est pas le cas pour l'instant, mais seuls 5 malades étaient inclus au moment de cette analyse. On pourrait également prédire une durée d'intervention plus longue pour les mêmes raisons, ce qui n'a pas été montré ici mais l'hétérogénéité des interventions (de la tumorectomie simple à la lobectomie droite avec geste vasculaire associé) et surtout le très faible effectif comparativement aux autres groupes, rend l'analyse statistique impossible à ce stade. Ce groupe risque également de prolonger la durée de l'étude, le recrutement des patients étant effectivement plus long, et avec peut-être un taux de refus de consentement plus important chez ces patients déjà multi-opérés.

CONCLUSION

Ces premiers résultats ne mettent pas en évidence d'élévation importante des taux de paracétamolémies en post-opératoire de chirurgie hépatique, quelque soit l'importance de la résection. Ils seront à confronter au métabolisme urinaire du paracétamol, dont l'étude est à ce stade trop peu fournie. Les périodes de clampage du pédicule hépatique inhabituellement longues et les pertes sanguines peropératoires supérieures à 500 mL pourraient être des facteurs de risque d'altération du métabolisme du paracétamol.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Aubrun F, Kalfon F, Mottet P. Adjunctive analgesia with intravenous proparacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003 ; 90 : 314-9.
- 2 Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, Soilleux H, Fletcher D. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. proparacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001 Jun ; 56(6) : 520-5.
- 3 Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anestesiologica* 2009 Nov ; 75(11) : 644-53.
- 4 Ethgen S, Boleslawski E, Fleyfel M, Pruvot FR, Lebuffe G. Anesthésie pour chirurgie hépatique. *SFAR Les essentiels* 2013.
- 5 Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R and al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011 May;149(5):713-24.
- 6 Balzan S, Belghiti J, Farges O. The « 50-50 Criteria » on postoperative Day 5 : an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2009 ; 249 : 995-1002.
- 7 Sakka SG, Meier-Hellmann A. Non-invasive liver function monitoring by indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. *Int J Intensive Care* 2002; 9(2): 66-72.
- 8 Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S. The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clinical Science* 1961; 21: 43–57.
- 9 Kaminski C, Gratadour P, Rimmelé T, Goudable J, Chassard D. Comparaison of measurements of Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate between LiMon and Plasmatic Dosages in Septic Pigs. *Anesthesiology* 2004 ; 101 :A720.
- 10 Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine Green Elimination : A Comparison of LiMon and Serial Blood Sampling Methods. *ANZ J Surg* 2006 ; 76 : 75-7
- 11 Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Comparison of invasive and non invasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 2000 ; 26(10) : 1553-6.
- 12 Faybik P, Krenn CG, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H, Hetz H. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective

investigator-blinded study. *Liver Transpl* 2004 Aug;10(8):1060-4.

13 Tympa A, Theodoraki K, Tsaroucha A, Arkadopoulos N, Vassiliou I, Smyrniotis V. Anesthetic Considerations in Hepatectomies under Hepatic Vascular Control. *HBP Surgery* 2012 ;2012:720754

14 Van de Poll M, Dejong C, Fischer M, Bast A, Koek G. Decreased hepatosplanchnic antioxidant uptake during hepatic ischaemia/reperfusion in patients undergoing liver resection. *Clinical science* 2008 ; 114 : 553-560.

15 Kretzschmar M, Krüger A, Schirrmester W. Hepatic ischemia-reperfusion syndrome after partial liver resection : Hepatic venous oxygen saturation, enzyme pattern, reduced and oxidized glutathione, procalcitonin and interleukine-6. *Exp Toxic Pathol* 2003 ; 45 : 423 – 431.

16 Hartog A, Mills G. Anaesthesia for hepatic surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2009;9(1):1-5.

17 Vezinet C, Eyraud D, Savier E. *Anesthésie pour chirurgie hépatique*. Le praticien en anesthésie réanimation. 2009 ; 13 : 418-428.

18 Stümpfle R, Riga A, Deshpande R, Singh Mudan S, Rao Baikady R. Anaesthesia for metastatic liver resection surgery. *Current Anaesthesia and Critical Care*. 2009 ; 20 : 3-7.

19 Chandok N, Watt K. Pain Management in the Cirrhotic Patient: The Clinical Challenge. *Mayo Clin Proc*. 2010 ; 85(5) : 451-458.

20 Galinski M, Delhotal-Landes B, Lockey DJ, Rouaud J, Bah S, Bossard AE, Lapostolle F, Chauvin M, Adnet F. Reduction of Paracetamol Metabolism after Hepatic Resection. *Pharmacology* 2006 ; 77:161-165.

21 Galinski M, Racine SX, Bossard AE, Fleyfel M, Hamza L, Bouchemal N, Adnet F, Le Moyec L. Detection and Follow-up, after partial liver resection, of the urinary paracetamol metabolites by proton NMR Spectroscopy. *Pharmacology* 2014 ; 93 : 18-23.

22 Hughes MJ, Harrison EM, Jin Y, Homer N, Wigmore SJ. Acetaminophen metabolism after liver resection : A prospective case-control study. *Dig Liver Dis* 2015 Dec ; 47(12): 1039-46.

23 Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdose. *Lancet* 1971 ; 1 :519-22.

24 Rabenirina G, Lecoer M et al. Dosage urinaire du paracétamol et de ses métabolites par électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

25 Vos JJ, Wietasch JKG, Absalom AR, Hendriks HGD, Sceeren TWL. Green light for liver function monitoring using indocyanine green ? An overview of current clinical

applications. *Anaesthesia* 2014 ;69 :1364-76.

26 Truant S, Baillet C, Millet G, Ernst O, Huglo D, Boleslawski E, Pruvot FR. L'ALPPS: une nouvelle technique de résection hépatique extrême pour métastases colorectales non résécables. *Hépatogastro* 2015 ; 22 : 506-512.

27 Seirafi M, Iten A, Hadengue A. Acetaminophen : hepatotoxicity at therapeutic dose and risk factors. *Rev Med Suisse* 2007 ; 3 : 2345-9.

28 De Liguori Carino N, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu AV. Perioperative use of the LiMon method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *Eur J Surg Oncol* 2009 Sep;35(9):957-62.

29 Boleslawski E, Vibert E, Pruvot FR, Le Treut YP, Scatton O, Laurent C, Mabrut JY, Régimbeau JM, Adham M, Cosse C, Farges O. Relevance of postoperative peak transaminase after elective hepatectomy. *Ann Surg* 2014 Nov;260(5):815-20.

30 Cescon M, Vetrone G, Grazi GL et al. Trends in Perioperative Outcome After Hepatic Resection. *An Surg* 2009 ; 249 : 995-1002.

Annexe 1

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT Participation à une recherche biomédicale

CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

ETUDE DU METABOLISME DU PARACETAMOL EN POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE HEPATIQUE

Promoteur CHRU de Lille
Investigateur coordonnateur Pr Lebuffe Gilles

Je soussigné(e) Mme, M^{lle}, M. (rayer les mentions inutiles)

Accepte librement et volontairement de participer à la recherche biomédicale intitulée

**« ETUDE DU METABOLISME DU PARACETAMOL EN POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE
HEPATIQUE : PARAFOI. »**

dont le CHRU de Lille est promoteur et qui m'a été proposée par :
le Docteur Nom : Prénom :
(Clinique d'anesthésie réanimation Hôpital Claude Huriez CHRU Lille, Tel : 03 20 44 41 12)

Etant entendu que :

- Le médecin qui m'a informé et a répondu à toutes mes questions, m'a précisé que ma participation à cette étude est libre et que je peux arrêter d'y participer à tout moment en informant préalablement mon médecin,
- J'ai été clairement informé (e) des éléments suivants : But de la Recherche- Méthodologie- Durée de ma participation- Bénéfices attendus- Contraintes- Risques prévisibles,
- J'ai bien compris que pour pouvoir participer à cette recherche, je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être ayant droit d'un assuré social. Je confirme que c'est bien le cas,
- Si je le souhaite, je serai informé(e) par le médecin des résultats globaux de cette recherche selon les modalités figurant dans la note d'information qui m'a été remise,
- Mon consentement ne décharge en rien le médecin et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi,
- J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles pour la bonne compréhension de la lettre d'information et de recevoir des réponses claires et précises,
- J'ai disposé d'un délai de réflexion suffisant avant de prendre ma décision.

Fait à, le.....

Fait à, le.....

Signature du participant :

Signature du médecin investigateur :

Annexe 2

LETTRE D'INFORMATION

Note d'information pour les participants à la recherche biomédicale
intitulée

**« ETUDE DU METABOLISME DU PARACETAMOL EN
POSTOPERATOIRE DE CHIRURGIE HEPATIQUE »**

Promoteur : CHRU de Lille
Investigateur coordonnateur **Pr Gilles LEBUFFE**
Pôle d'anesthésie réanimation Hôpital CI Huriez CHRU Lille
Tel : 03 20 44 41 12 Fax : 03 20 44 63 65

Madame, Monsieur,

Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer. Il résume les informations actuellement disponibles en répondant aux différentes questions que vous pouvez vous poser dans le cadre de votre participation à cette recherche.

1) Pourquoi me propose t-on de participer à cette étude?

Vous allez bénéficier d'une intervention chirurgicale qui vise à enlever une partie plus ou moins importante du foie par incision sous costale ou cœlioscopie sous anesthésie générale. Durant l'intervention, afin de diminuer les pertes sanguines, il peut être procédé à un clamage transitoire des vaisseaux du foie, responsable d'une chute des apports en oxygène. Cette ischémie per-opératoire, ainsi que l'acte chirurgical en lui-même, expliquent l'apparition d'une perturbation de la fonction hépatique, décelable par les bilans sanguins, durant les jours suivants l'intervention.

La prise en charge de la douleur après une telle intervention repose sur l'association de plusieurs antalgiques par voie intraveineuse, dont fait partie le paracétamol. Ce médicament est transformé par le foie avant d'être éliminé dans les urines. Il a un effet toxique bien connu sur les cellules hépatiques en cas de surdosage. Actuellement, il n'y a aucune étude scientifique apportant des arguments suffisamment forts contre l'utilisation de ce médicament durant la période d'altération des capacités du foie que représentent les suites d'une résection hépatique, même chez les patients subissant les résections les plus volumineuses.

2) Quel est l'objectif de la recherche ?

Nous vous proposons de participer à une étude qui se déroulera dans le service de chirurgie digestive et transplantation de l'hôpital Claude Huriez. Cette étude a pour but d'essayer d'établir un lien entre l'importance de la résection hépatique et/ou le temps de clamage des vaisseaux du foie pendant la chirurgie avec le risque de surdosage et d'effets toxiques du paracétamol, pour mieux guider son utilisation future. Le taux de paracétamol sanguin (appelé paracétamolémie) peut être dosé en laboratoire sur un prélèvement standard. Les métabolites urinaires du paracétamol peuvent également être dosés à partir d'un échantillon d'urine. Vous pouvez participer à cette étude car votre bilan anesthésique le permet et que vous ne prenez pas de médicaments qui interagiraient avec les produits que nous allons utiliser.

3) Comment va se dérouler la recherche ?

Lors de la consultation d'anesthésie le déroulement de l'étude vous a été expliqué en particulier le besoin de surveiller le taux sanguin de paracétamol (appelé paracétamolémie) en postopératoire

pendant 5 jours et l'utilisation d'un nouveau système de monitoring de la fonction hépatique non invasif appelé LiMon.

La veille de l'intervention, dans le service de chirurgie, lors de la visite d'anesthésie après votre inclusion dans l'étude on procédera à une première mesure de référence de votre fonction hépatique grâce au système de monitoring LiMon. Cette mesure est non douloureuse et nécessite simplement l'administration intra-veineuse d'un colorant uniquement métabolisé par le foie et faiblement toxique : le vert d'indocyanine. Le recueil des données du système de monitoring LiMon est réalisé par un capteur placé au bout du doigt durant plusieurs minutes dans les suites de l'injection. A visée de référence, une première mesure doit être effectuée avant l'incision chirurgicale ; les autres se faisant dans les premiers jours suivant la chirurgie. Deux groupes de sujets seront constitués selon l'ampleur de la résection hépatique (mineure ou majeure).

Après l'intervention, nous évaluerons pendant cinq jours, la fonction hépatique postopératoire grâce au système LiMon mais nous surveillerons également la paracétamolémie et les métabolites urinaires du paracétamol. La prise en charge de la douleur sera identique et adaptée à vos besoins dans les deux groupes. Tous les patients recevront systématiquement du paracétamol pour le traitement de la douleur en post-opératoire comme déjà réalisé en pratique. Pour les besoins de l'étude (mesure du taux sanguin de paracétamol à J0 J1 J2 J3 J4 et J5) 5 mL de sang seront prélevés en plus des prélèvements habituels, pendant 5 jours, soit 30mL au total. Il n'y aura pas de ponctions supplémentaires (prélèvements à partir de la voie veineuse centrale). Des prélèvements urinaires supplémentaires seront également effectués pour l'étude, à savoir 30 mL au total (10mL x 3 prélèvements).

Le LiMon est donc utilisé pour évaluer la fonction hépatique avant la chirurgie, mais également pour surveiller la récupération du foie après l'intervention. Les données recueillies feront donc intégralement parties de la surveillance après votre intervention et seront également utilisables par la suite à des fins scientifiques.

4) Que se passera-t-il à la fin de ma participation à cette recherche ?

A l'issue de l'étude, et après analyse des résultats, nous pourrions voir s'il existe une altération plus significative de la fonction hépatique avec résection hépatique majeure et si cela impacte sur le métabolisme du paracétamol en postopératoire pouvant le rendre toxique.

5) Quels sont les bénéfices attendus ?

Les bénéfices attendus au terme de l'étude :

- Pour le patient : une meilleure qualité de la prise en charge anesthésique et analgésique post-opératoire avec une meilleure appréhension de la défaillance hépatique post hépatectomie, voire une diminution de leur incidence si le paracétamol s'avère un facteur aggravant. Si le paracétamol s'avère toxique notamment avec des taux plasmatiques sanguins élevés en postopératoire, celui-ci sera immédiatement arrêté.
- Pour la communauté scientifique : l'amélioration des pratiques médicales courantes en montrant l'intérêt du LiMon et en éclaircissant la potentielle toxicité du paracétamol après une chirurgie hépatique.

6) La recherche comporte-t-elle des risques, des effets indésirables et/ou des contraintes particulières ?

Les risques prévisibles liés au protocole sont représentés par la survenue des complications chirurgicales ou anesthésiques habituelles d'une résection hépatique par voie sous costale ou coelioscopique. Il n'y a pas de sur risque lié à ce protocole car le paracétamol est déjà utilisé en routine en postopératoire de chirurgie hépatique et le vert d'indocyanine est faiblement toxique.

Il n'y a pas de contre-indications au vert d'indocyanine, les effets indésirables décrits pour ce médicament sont (la plupart des effets indésirables signalés sont transitoires) :

- Peu fréquents : nausée, vomissements,
- Rares : malaise, bouffée de chaleur, hypersudation, réactions cutanées,
- Très rares : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Une coloration passagère des téguments est observée en cas d'injection paraveineuse accidentelle

Pour les besoins de l'étude (mesure du taux sanguin de paracétamol à J0, J1, J3, J5), un volume total de 30 mL de sang sera prélevé en plus des 40 mL de sang prélevé dans la pratique courante. **Il n'y aura pas de ponction supplémentaire** (prélèvements à partir de la voie veineuse centrale). Les effets indésirables suivants peuvent survenir : douleur, hématome au point de ponction, malaise vagal.

7) Quelles sont les conditions de participation à la recherche ?

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous devez être affilié(e) à un régime obligatoire d'Assurance Maladie ou ayant droit d'un assuré social.

Votre participation à cette étude nécessite que nous informions votre médecin traitant, sauf si vous le refusez.

Nous vous informons que votre participation implique que vous soyez inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales prévues par l'article L1121-16 du code de la santé publique. Vous avez la possibilité de vérifier auprès du ministère de la santé, l'exactitude des données vous concernant présentes dans ce fichier ainsi que la destruction de ces données au terme du délai prévu par la loi.

9) Quels sont mes droits en tant que participant à la recherche ?

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche sans avoir à vous justifier et sans que cela ne modifie la relation de soin existant avec l'équipe médicale vous prenant en charge. Vous n'êtes pas obligé de nous donner votre décision tout de suite ; vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison, et sans que cela n'altère la qualité des soins qui vous sont dispensés.

Par ailleurs, vous pourrez obtenir au cours ou à l'issue de la recherche, communication de vos données de santé détenues par votre médecin.

Dans le cadre de la recherche, un traitement de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de l'étude au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant ou tout autre type de données existantes seront transmises au Promoteur de la recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous a proposé de participer à cette étude.

Si vous le souhaitez, vous obtiendrez par courrier la communication des résultats globaux de l'étude à la fin de celle-ci.

Vous n'aurez à supporter aucune charge financière supplémentaire du fait de votre participation à cette étude.

10) Le CHRU de Lille est-il autorisé à réaliser ce type de recherche?

Oui, en application de la loi, cette étude a été autorisée par l'ANSM¹, le 12/09/16, et elle a également reçu, le 11/10/16 un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV, organisme officiel et indépendant qui a vocation à protéger la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

En outre, le CHRU de Lille, en sa qualité de promoteur, a souscrit une assurance pour la réalisation de cette étude.

11) A qui dois-je m'adresser en cas de questions ou de problèmes ?

¹ ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez, avant, pendant et après l'étude en vous adressant à : **Pr Gilles LEBUFFE** - Pôle d'anesthésie réanimation Hôpital CI Huriez CHRU Lille
Tel : 03 20 44 41 12 Fax : 03 20 44 63 65

Fait à, le.....

Signature du participant :

Signature du médecin investigateur :

Annexe 3

| Evolution des marqueurs biologiques de cytolyse et de cholestase par groupe | | | | |
|---|----|-----------------|-----------------|----------------------|
| | | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | REHEPATECTOMIE (n=5) |
| ASAT (UI/L) | J0 | 393 [187 - 793] | 177 [119 - 263] | 327 [282 - 379] |
| | J1 | 515 [309 - 658] | 240 [129 - 296] | 405 [307 - 590] |
| | J2 | 223 [148 - 292] | 134 [86 - 243] | 218 [209 - 445] |
| | J3 | 112 [87 - 141] | 85 [65 - 97] | 104 [100 - 190] |
| | J4 | 75 [56 - 81] | 54 [47 - 70] | 57 [47 - 81] |
| | J5 | 54 [46 - 68] | 45 [34 - 76] | 49 [44 - 54] |
| ALAT (UI/L) | J0 | 365 [200 - 629] | 161 [118 - 258] | 305 [289 - 306] |
| | J1 | 561 [295 - 712] | 235 [147 - 300] | 365 [335 - 388] |
| | J2 | 381 [187 - 580] | 199 [140 - 326] | 351 [251 - 506] |
| | J3 | 272 [137 - 390] | 149 [95 - 242] | 250 [161 - 340] |
| | J4 | 190 [100 - 216] | 128 [88 - 143] | 162 [98 - 218] |
| | J5 | 156 [78 - 194] | 101 [85 - 150] | 138 [103 - 214] |
| Bilirubinémie (µmol/L) | J0 | 14 [9 - 19] | 10 [7 - 12] | 7 [5 - 9] |
| | J1 | 12 [9 - 27] | 12 [9 - 14] | 9 [7 - 12] |
| | J2 | 14 [10 - 18] | 14 [10 - 15] | 12 [7 - 17] |
| | J3 | 15 [12 - 26] | 14 [10 - 15] | 12 [9 - 24] |
| | J4 | 15 [10 - 34] | 12 [10 - 14] | 17 [7 - 21] |
| | J5 | 12 [10 - 21] | 10 [9 - 14] | 8 [5 - 13] |
| GGT (UI/L) | J0 | 108 [66 - 244] | 55 [31 - 83] | 113 [73 - 170] |
| | J1 | 115 [78 - 184] | 57 [33 - 90] | 134 [77 - 363] |
| | J2 | 99 [80 - 149] | 62 [30 - 75] | 70 [45 - 155] |
| | J3 | 119 [94 - 136] | 96 [43 - 127] | 80 [64 - 197] |
| | J4 | 163 [115 - 284] | 102 [63 - 141] | 234 [105 - 260] |
| | J5 | 210 [152 - 284] | 191 [128 - 226] | 259 [96 - 411] |
| PAL (UI/L) | J0 | 99 [67 - 145] | 56 [52 - 71] | 73 [63 - 81] |
| | J1 | 93 [76 - 136] | 61 [48 - 71] | 89 [80 - 101] |
| | J2 | 100 [79 - 124] | 63 [55 - 75] | 79 [75 - 79] |
| | J3 | 121 [96 - 130] | 78 [72 - 84] | 87 [81 - 101] |
| | J4 | 145 [114 - 161] | 92 [83 - 128] | 121 [55 - 171] |
| | J5 | 174 [147 - 197] | 143 [102 - 174] | 153 [123 - 207] |

Les médianes sont exprimées avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

Annexe 4

| Evolution du TP et des facteurs II et V par groupe | | | | |
|--|----|-----------------|-----------------|-------------------------|
| | | MAJEUR (n=21) | MINEUR (n=17) | REHEPATECTOMIE (n=5) |
| TP (%) | J0 | 84 [76 - 88] | 82 [79 - 88] | 87 [72 - 93] |
| | J1 | 73 [67 - 80] | 79 [73 - 82] | 87 [70 - 88] |
| | J2 | 69 [55 - 76] | 79 [72 - 83] | 76 [67 - 84] |
| | J3 | 75 [63 - 79] | 80 [78 - 83] | 85 [73 - 86] |
| | J4 | 76 [65 - 82] | 85 [79 - 91] | 91 [60 - 94] |
| | J5 | 80 [73 - 84] | 86 [80 - 89] | 85 [81 - 87] |
| Facteur II (%) | J0 | 79 [71 - 84] | 84 [75 - 94] | 75 [71 - 84] |
| | J1 | 76 [67 - 84] | 78 [73 - 87] | 82 [71 - 84] |
| | J2 | 67 [57 - 73] | 79 [69 - 85] | 79 [59 - 82] |
| | J3 | 69 [64 - 83] | 85 [76 - 91] | 76 [57 - 91] |
| | J4 | 70 [59 - 88] | 89 [80 - 100] | 74 [51 - 97] |
| | J5 | 74 [66 - 89] | 99 [90 - 102] | 93 [72 - 111] |
| Facteur V (%) | J0 | 90 [69 - 115] | 95 [78 - 116] | 84 [60 - 112] |
| | J1 | 82 [68 - 94] | 93 [80 - 108] | 93 [80 - 114] |
| | J2 | 74 [51 - 89] | 91 [83 - 120] | 97 [65 - 97] |
| | J3 | 102 [79 - 125] | 110 [96 - 126] | 112 [87 - 128] |
| | J4 | 128 [99 - 157] | 126 [113 - 147] | 135 [79 - 143] |
| | J5 | 146 [123 - 163] | 152 [134 - 169] | 170 [106 - 179] |

Les médianes sont exprimées avec leurs interquartiles entre le 25e et le 75e percentiles.

AUTEUR : Nom : LAMOUR

Prénom : Benoit

Date de Soutenance : 25 avril 2017

Titre de la Thèse : Evaluation du métabolisme du paracétamol en post-opératoire de résection hépatique

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Anesthésie-Réanimation

DES + spécialité : DES d'Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Paracétamol. Chirurgie Hépatique. Métabolisme Hépatique. LiMon®.

Résumé :

Evaluation du métabolisme du paracétamol en post-opératoire de résection hépatique

Contexte. Le paracétamol est à la base de toute prise en charge analgésique post-opératoire mais son métabolisme hépatique pourrait être à l'origine d'un risque de surdosage et de toxicité en post-hépatéctomie.

L'objectif de cette étude est donc d'étudier le métabolisme du paracétamol après une chirurgie du foie, de manière comparative selon l'importance de la résection.

Matériel et Méthodes. Il s'agit de l'analyse intermédiaire d'une étude prospective, transversale, monocentrique, ayant reçu l'accord du CPP et de l'ANSM, réalisée au CHRU de Lille. Les patients étaient répartis en 3 groupes selon l'importance de la résection : groupe Majeur (résection de plus de 3 segments hépatiques), groupe Mineur (moins de 3 segments), groupe Rehépatéctomie (antécédent de geste hépatique). Ils recevaient en post-opératoire de manière systématique 4g de paracétamol par jour, et bénéficiaient d'un dosage de paracétamolémie quotidiennement de J0 à J5, ainsi que des métabolites urinaires du paracétamol à J1, J3 et J5.

Résultats. Quarante trois patients étaient inclus. Il n'était pas retrouvé d'élévation importante de la paracétamolémie durant l'étude. Une légère différence de cinétique était constatée entre les groupes Majeur et Mineur. Les analyses des échantillons urinaires n'étaient réalisées que sur 17 patients, et ne retrouvaient pas de différence marquée entre les groupes. Une majoration significative des taux de paracétamolémie était retrouvée chez les patients ayant subi au moins un épisode de clampage du pédicule hépatique de plus de 20 minutes, et également chez les patients avec des pertes sanguines peropératoires de plus de 500mL.

Conclusion. A ce stade, l'étude est plutôt rassurante quant à l'utilisation de paracétamol après une chirurgie du foie, et cela indifféremment de l'importance de la résection. D'autres facteurs peropératoires comme les pertes sanguines et le clampage prolongé pourraient être à l'origine d'une altération du métabolisme du paracétamol.

Composition du Jury :

Président : Mr le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Mr le Professeur Gilles LEBUFFE

Mr le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Mme Le Docteur Sabine ETHGEN