



Université droit et Santé Lille 2  
**Faculté de médecine Henri Warembourg**  
Année : 2017

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine

**Modélisation du risque d'insuffisance hépatique symptomatique  
après résection hépatique sur cirrhose: étude à partir d'une  
cohorte prospective nationale des actes de chirurgie hépatique**

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2017 à 16 heures :  
**Par Prodeau Mathieu**

---

<i>Pr.</i>	François-René Pruvot	Chirurgien Viscéral et Digestif Université droit et santé Lille II	(Président)
<i>Pr.</i>	Olivier Farges	Chirurgien Viscéral et Digestif Université Paris VII	(Assesseur)
<i>Pr.</i>	Alain Duhamel	Biostatisticien Université droit et santé Lille II	(Assesseur)
<i>Dr.</i>	Guillaume Lassailly	Gastro-Entérologue Université droit et santé Lille II	(Assesseur)
<i>Pr.</i>	Emmanuel Boleslawski	Chirurgien Viscéral et Digestif Université droit et santé Lille II	(Directeur)

---

---

# Avertissent

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

# Sommaire

<b>Sommaire des graphiques</b>	<b>vi</b>
<b>Sommaire des tableaux</b>	<b>viii</b>
<b>1 Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Généralités . . . . .	1
1.2 Épidémiologie et traitement du carcinome hépatocellulaire . . . . .	2
1.3 Autres indications de résection sur cirrhose . . . . .	2
1.4 Objectif de cette thèse . . . . .	3
<b>I Revue de la littérature</b>	<b>5</b>
<b>1 Méthodologie et limites</b>	<b>6</b>
<b>2 Critère de jugement utilisés</b>	<b>7</b>
2.1 Définition et évaluation de la mortalité postopératoire . . . . .	7
2.2 Définition et évaluation de la morbidité postopératoire précoce . . . . .	7
2.2.1 La classification de <i>Dindo-Clavien</i> . . . . .	8
2.2.2 La <i>Comprehensive Complication Index</i> . . . . .	8
2.3 Critère de jugement évaluant l'insuffisance hépatique postopératoire . . . . .	9
2.3.1 Le critère 50-50 . . . . .	9
2.3.2 Le pic de bilirubinémie à 7 mg/dL . . . . .	9
2.3.3 L'ISGLS . . . . .	9
2.4 Critères de jugement utilisés dans les résections hépatiques sur cirrhose .	10
<b>3 Paramètres de sélections</b>	<b>13</b>
3.1 Paramètres évaluant la réserve hépatique . . . . .	13
3.1.1 Le score de Child-Pugh . . . . .	13
3.1.2 Le score de MELD et ses dérivés . . . . .	14
3.1.3 Évaluation préopératoire de la cytolyse hépatique . . . . .	16
3.1.4 La clairance au vert d'indocyanine . . . . .	16
3.1.5 Le maximum liver function capacity ou LiMAx . . . . .	17
3.1.6 Évaluation du volume hépatique restant . . . . .	17
3.2 Paramètres évaluant l'hypertension portale . . . . .	18
3.2.1 Signes cliniques d'hypertension portale . . . . .	18

## SOMMAIRE

---

3.2.2	Corrélation entre taux de plaquettes et hypertension portale . . .	18
3.2.3	Critères composites de la BCLC . . . . .	18
3.2.4	Mesure du gradient de pression porto-systémique . . . . .	19
3.2.5	L'élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée . . . . .	19
3.2.6	Évaluation scannographique de l'hypertension portale . . . . .	20
3.3	Paramètres évaluant l'opérabilité générale . . . . .	21
3.3.1	L'âge . . . . .	21
3.3.2	Le sexe . . . . .	21
3.3.3	Le BMI . . . . .	22
3.3.4	Le diabète . . . . .	22
3.3.5	Le score ASA . . . . .	22
3.3.6	Le score Charlson . . . . .	23
3.3.7	Paramètre voie d'abord chirurgical . . . . .	23
<b>4</b>	<b>Paramètres opératoires</b>	<b>25</b>
4.1	Paramètre nombre de culots érythrocytaires transfusés . . . . .	25
4.2	Paramètre pertes sanguines . . . . .	25
4.3	Paramètre durée opératoire . . . . .	26
4.4	Paramètre durée de clampage pédiculaire . . . . .	26
<b>5</b>	<b>Algorithmes de sélection</b>	<b>28</b>
5.1	Algorithme décisionnel selon Yamanaka . . . . .	28
5.2	Algorithme décisionnel selon Makuuchi . . . . .	28
5.3	Algorithme décisionnel selon Cescon . . . . .	29
5.4	Algorithme décisionnel selon Stockmann . . . . .	29
5.5	Algorithme décisionnel selon Citterio . . . . .	29
5.6	Algorithme décisionnel selon Cucchetti . . . . .	30
<b>6</b>	<b>Résumé</b>	<b>31</b>
<b>II</b>	<b>Modélisation du risque d'insuffisance hépatique après résection hépatique sur cirrhose</b>	<b>32</b>
<b>1</b>	<b>Méthodologie</b>	<b>33</b>
1.1	Sélection des patients . . . . .	33
1.1.1	L' <i>Observatoire Des Hépatectomies</i> . . . . .	33
1.1.2	Critères d'inclusions et d'exclusions . . . . .	33
1.1.3	Diagramme de flux . . . . .	34
1.2	Recueil et comparaison des critères de jugement . . . . .	34
1.2.1	Méthode de recueil des différents critères de jugement . . . . .	34
1.2.2	Méthode de recueil du critère d'insuffisance hépatique selon l'IS- GLS . . . . .	36
1.2.3	Comparaison des différents critères de jugement . . . . .	37
1.2.4	Comparabilités entre le critère <i>ISGLS</i> et la morbidité postopératoire	38
1.3	Sélection des paramètres . . . . .	40
1.4	Gestion des données manquantes . . . . .	42

## SOMMAIRE

---

1.5	Plan d'analyse statistique . . . . .	43
1.5.1	Choix du modèle statistique . . . . .	43
1.5.2	Étape de la modélisation . . . . .	44
1.5.3	Qualité de prédiction et stabilité du modèle . . . . .	44
1.6	Logiciel statistique et packages . . . . .	45
<b>2</b>	<b>Résultats</b>	<b>46</b>
2.1	Description de la population d'étude . . . . .	46
2.1.1	Caractéristiques générales de la population d'étude . . . . .	46
2.1.2	Type de chirurgie réalisée . . . . .	48
2.1.3	Description des paramètres pre-opératoires . . . . .	49
2.1.4	Description des paramètres opératoires . . . . .	52
2.2	Description et gestion des données manquantes . . . . .	53
2.2.1	Description des données manquantes . . . . .	53
2.2.2	Comparabilité des patients entre les centres . . . . .	55
2.3	Constructions des modèles multivariés . . . . .	57
2.3.1	Vérification de la loglinéarité . . . . .	57
2.3.2	Analyse univariée . . . . .	58
2.3.3	Première analyse multivariée . . . . .	58
2.3.4	Proportionnalité des odds-ratios . . . . .	58
2.3.5	Modèle avec les paramètres préopératoires . . . . .	61
2.4	Vérification de la qualité de prédiction et de la stabilité des modèles . . . . .	62
2.4.1	Qualité de prédiction . . . . .	62
2.4.2	Stabilité des modèles . . . . .	62
<b>3</b>	<b>Discussion</b>	<b>65</b>
3.1	Principaux résultats . . . . .	65
3.1.1	Niveau de preuve scientifique . . . . .	65
3.1.2	Description des paramètres de nos deux modèles . . . . .	66
3.1.3	Intérêt cliniques des deux modèles . . . . .	67
3.2	Limites de nos modèles . . . . .	68
3.2.1	Biais de recrutement . . . . .	68
3.2.2	Biais de données manquantes . . . . .	69
3.2.3	Corrélation entre Décès à 90 jours et l' <i>ISGLS</i> . . . . .	70
3.3	Interprétation des résultats . . . . .	71
3.3.1	Utilité clinique des modèles statistiques complexes . . . . .	71
3.3.2	Interprétation des probabilités données . . . . .	71
3.4	Comparaison aux arbres décisionnels disponibles dans la littérature . . . . .	72
3.4.1	Algorithme décisionnel selon <i>Yamanaka</i> . . . . .	72
3.4.2	Arbre décisionnel selon <i>Makuuchi</i> . . . . .	72
3.4.3	Arbre décisionnel selon <i>Cescon</i> . . . . .	73
3.4.4	Arbre décisionnel selon <i>Citterio</i> . . . . .	73
3.4.5	Arbre décisionnel selon <i>Cucchetti</i> . . . . .	77
3.5	Conclusion et perspectives . . . . .	78
3.5.1	Conclusion . . . . .	78
3.5.2	Perspectives proches . . . . .	78
3.5.3	Perspectives d'études complémentaires . . . . .	78

<b>III Annexes</b>	<b>80</b>
<b>A Graphiques</b>	<b>81</b>
<b>B Tableaux</b>	<b>101</b>
<b>C Scripts</b>	<b>108</b>
C.1 Scripts MySQL . . . . .	108
C.2 Scripts R . . . . .	113
<b>D Bibliographie</b>	<b>118</b>
	<b>119</b>

# Sommaire des graphiques

1.1	Critères <i>BCLC</i> et répartition des patients de l'étude de <i>Torzilli et al</i> . . . . .	3
1.2	Extrait de la conférence de consensus de 2015 sur l'indication de la destruction percutanée et de la résection hépatique . . . . .	4
1.1	Diagramme de flux . . . . .	35
1.2	Distribution de l'INR du TP et de la bilirubinémie préopératoires . . . . .	38
1.3	Variation du score de CCI en fonction de L'ISGLS . . . . .	40
2.1	Proportion des types histologiques . . . . .	47
2.2	Distribution du pourcentage de volume restant en fonction du nombre de segments réséqués . . . . .	49
2.3	ACP des paramètres . . . . .	50
2.4	Distribution des pertes sanguines . . . . .	53
2.5	Pourcentage de données manquantes . . . . .	54
2.6	Analyse des correspondances multiples entre les centres de compétences et les paramètres catégoriels . . . . .	56
2.7	Courbes ROC obtenues pour nos probabilités prédites par rapport à notre critère de jugement . . . . .	63
3.1	P(ISGLSB ou C) et P(ISGLS C) en fonction du gradient de pression porto-systémique . . . . .	69
3.2	Effectifs de notre étude selon l'arbre décisionnel de <i>Makuuchi</i> Les effectifs entre parenthèse correspondent aux patients décédés . . . . .	74
3.3	Effectifs de l'étude selon l'arbre décisionnel de <i>Cescon</i> Les effectifs entre parenthèse correspondent aux patients décédés . . . . .	75
3.4	Effectifs de notre étude selon l'arbre décisionnel de <i>Citterio</i> Les effectifs entre parenthèse correspondent aux patients décédés . . . . .	76
A.1	Classification de Dindo-Clavien . . . . .	82
A.2	Définition et classement de l'insuffisance hépatique post-opératoire selon l'isgls . . . . .	82
A.3	Critère de classement de l'insuffisance hépatique post-opératoire selon l'isgls . . . . .	83
A.4	Résultats de l'étude de <i>Skrzypczyk et al</i> pour les 783 patients . . . . .	83
A.5	Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon <i>Makuuchi et al</i> . . . . .	84
A.6	Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon <i>Cescon et al</i> . . . . .	85
A.7	Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon <i>Stockmann et al</i> . . . . .	86

## SOMMAIRE DES GRAPHIQUES

---

A.8	Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon Citterio et al . . . .	86
A.9	Histogramme des inclusion au cours du temps . . . . .	87
A.10	Distribution des pertes sanguines et de la durée opératoire en fonction de la voie d'abord . . . . .	88
A.11	Carte représentant la proportion d'ISGLS et d'inclusions dans chaque centre	89
A.12	Boxplots des paramètres : âge, BMI, ASAT,ALAT, ggt/ALAT, plaquettes	90
A.13	Boxplots des paramètres : MELD, MELD-Na, iMELD, clairance au vert d'indocyanine, fibroscan, gradient de pression . . . . .	91
A.14	Boxplots des paramètres : rate, pourcentage de foie restant, perte san- guine, durée de la chirurgie, durée de clampage . . . . .	92
A.15	Marginplots : le boxplot rouge de la variable à gauche représente la dis- tribution de la variable de gauche en cas de données manquante de la variable du bas, le boxplot bleu des valeurs restantes de la variable de gauche . . . . .	93
A.16	Représentation de la variation des imputations pour 6 variables . . . . .	94
A.17	Loglinéarité 1 . . . . .	95
A.18	Loglinéarité 2 . . . . .	96
A.19	Loglinéarité 3 . . . . .	97
A.20	Loglinéarité 4 . . . . .	98
A.21	Proportionnelités des odds-ratios . . . . .	99
A.22	Relation entre décès et probabilités prédites . . . . .	100

# Sommaire des tableaux

2.1	Critères de jugement utilisés pour les résections hépatiques sur cirrhose ou pour les carcinomes hépatocellulaires . . . . .	10
3.1	Score de Child-Pugh . . . . .	13
3.2	Odds-ratios des différents scores de MELD . . . . .	16
3.3	Valeurs de cut-off pour le FibroScan® . . . . .	20
5.1	Caractéristiques des inclusions dans les études utilisant l'arbre décisionnel de Makuuchi . . . . .	29
1.1	Tableau récapitulatif du nombre et du pourcentage d'évènements des critères de jugements . . . . .	39
1.2	Correspondance entre l' <i>ISGLS</i> et la morbi-mortalité postopératoire . . .	39
1.3	Tableau récapitulatif des paramètres recueillis . . . . .	41
2.1	Proportion des paramètres qualitatifs en fonction du critère de jugement	52
2.2	Type de résection et pourcentage de foie restant en fonction du score de MELD . . . . .	52
2.3	P-values des comparaisons des degrés de polynômes pour les paramètres pertes sanguines et Durée opératoires . . . . .	57
2.4	Tableau récapitulatif des P-values en fonction des différents paramètres en analyse univariée . . . . .	59
2.5	Tableau récapitulatif de la sélection des deux modèles multivariés binomiaux	60
2.6	Tableau de sélections des modèles multivariés . . . . .	60
2.7	Modèle multivarié complet . . . . .	61
2.8	Modèle multivarié avec uniquement les variables préopératoires . . . . .	62
2.9	Deltas des courbes ROC après bootstrap pour les deux modèles . . . . .	64
3.1	Proportion de décès à 3 mois en fonction des 3 classes d' <i>ISGLS</i> . . . . .	70
3.2	Probabilités seuils pour les 2 modèles . . . . .	72
3.3	Effectifs des hépatectomies à risque selon <i>Yamanaka</i> . . . . .	72
B.2	Description de la population d'étude . . . . .	101
B.1	Tableau récapitulatif du critère <i>ISGLS</i> avec les effectifs de l'étude . . . .	104
B.3	Caractéristiques des résections hépatiques . . . . .	105
B.4	Comparabilité des centres experts . . . . .	106
B.5	Pourcentage de données manquantes . . . . .	107

# Sommaire des sripts

1.1	script du critère de jugement ISGLS . . . . .	36
C.1	scripts des critères de jugement . . . . .	108
C.2	scripts des paramètres recueillis . . . . .	109
C.3	Scripts des volumes recueillis . . . . .	112
C.4	Script de répartition des patients et du critère de jugement . . . . .	113
C.5	Script d'imputation multiple . . . . .	113
C.6	Script de vérification de la loglinéarité des paramètres quantitatifs . . . . .	113
C.7	Script d'analyse univarié . . . . .	114
C.8	Script d'analyse multivarié . . . . .	114
C.9	Script de proportionnalité des odds-ratios . . . . .	114
C.10	Script de proportionnalité des odds-ratios par cross validation . . . . .	115
C.11	Script des courbes ROC . . . . .	115
C.12	Script des bootstraps sur les AUC . . . . .	116
C.13	Script de calcul du shrinkage factor . . . . .	116
C.14	Script de création du site internet shiny . . . . .	116
C.15	script de définition des probabilités limites selon la mortalité . . . . .	117

# Chapitre 1

## Introduction

### 1.1 Généralités

La résection hépatique est un acte chirurgical principalement réalisé pour des pathologies malignes et demeure le seul traitement curatif de la plupart des tumeurs primitives et secondaires hépatiques. La réduction du risque associé à cette chirurgie, avec une mortalité hospitalière actuellement estimée à 2.4% [88], a favorisé son acceptation par la communauté médicale et l'a rendue accessible à un nombre croissant de patients.

Cependant, lorsqu'elle est pratiquée en présence d'une cirrhose sous-jacente, la résection hépatique est grevée d'une mortalité comprise entre 3 et 14% [13] et d'une morbidité chiffrée à 40 et 70% [9] selon l'étiologie, expliquée principalement par un saignement per-opératoire plus important et par la décompensation de la fonction hépatocellulaire dans les suites opératoires précoces. La complication la plus grave est l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire associée à une mortalité de 50% [41].

La définition de la cirrhose est histologique [97]. C'est une atteinte irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle désorganisant l'architecture lobulaire normale (fibrose F4). Il en résulte trois conséquences :

1. L'insuffisance hépatocellulaire.
2. L'hypertension portale (avec l'apparition de voies de dérivation porto-systémiques).
3. Un état pré-cancéreux favorisant la formation des carcinomes hépatocellulaires et dans une moindre mesure de cholangiocarcinome intra-hépatique.

Les étiologies des cirrhoses hépatiques sont [97] :

- L'alcool (50 à 70% des cas).
- Le virus de l'hépatite C (15 à 25% des cas).
- Le virus de l'hépatite B (5% des cas).
- Les autres causes (5% des cas) sont plus rares : hémochromatose génétique, cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 antitrypsine, cirrhose biliaire secondaire, etc.

La principale indication de résection hépatique sur cirrhose est le carcinome hépatocellulaire ou hépatocarcinome. La résection hépatique sur cirrhose peut être proposée pour traiter le cholangiocarcinome intra-hépatique. Les autres indications comme les métastases sont minoritaires.

## 1.2 Épidémiologie et traitement du carcinome hépatocellulaire

La principale indication des résections hépatiques sur cirrhose est représentée par le carcinome hépatocellulaire (CHC). Le CHC se développe dans 70 à 80% des cas sur une cirrhose. En France, l'incidence annuelle en 2012 était de 12.7 cas pour 10000 hommes et 2.4 cas pour 10000 femmes (rapport InVS 2013 [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)). Une meilleure prise en charge de la cirrhose et une optimisation des méthodes diagnostiques ont entraîné une augmentation du nombre de nouveau cas par an (1800 en 1980, 7100 en 2008 et 8723 en 2012) [112]. La survie à 5 ans est passée de 3% en 1973 à 12% en 2004 [43].

Le traitement curatif du CHC sur cirrhose repose principalement sur la faisabilité de trois techniques : la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la destruction percutanée [59].

- La transplantation hépatique est considérée comme le traitement optimal en prenant en charge la tumeur et la cirrhose sous-jacente. Cette indication représente 10% des transplantations hépatiques réalisées en France. Seul 3 à 4% des patients atteints de CHC seront transplantés, conséquence directe de la pénurie de greffons et d'une optimisation des résultats oncologiques de cette opération.
- La destruction percutanée, le plus souvent par radiofréquence, reste le traitement le moins invasif. Elle est envisageable pour des tumeurs de moins de 3cm et accessible à la ponction. Un taux plus élevé de récurrence est observé en comparaison de la résection chirurgicale [19, 29].
- La résection chirurgicale est devenue ces dernières années le traitement de première intention du CHC sur cirrhose lorsque la destruction percutanée n'est pas réalisable. Elle nécessite cependant une évaluation rigoureuse de la fonction hépatique. Elle peut être réalisée comme traitement d'attente avant une transplantation hépatique pour limiter le risque d'évolution locale et métastatique.

Les critères *BCLC* définissent quels patients sont éligibles à quelles prises en charge. *Torzillu et al* ont publié en 2013 [108] les indications de résections de CHC chez plus de 2000 malades. Plus de la moitié des patients ne respectaient pas les critères *BCLC* (figure 1.1). La revue de la cochrane de mars 2017 [73] sur la prise en charge des carcinomes hépatocellulaires de moins de 3cm ne met pas en évidence de différence de survie entre un traitement par destruction percutanée et une résection chirurgicale avec un niveau de preuve faible.

## 1.3 Autres indications de résection sur cirrhose

Le cholangiocarcinome intra-hépatique est la 2<sup>e</sup> indication de résection hépatique sur cirrhose. Son incidence est 7 à 8 fois inférieure à celle du CHC. La cirrhose hépatique est un facteur de risque connu de développer cette tumeur avec un odds-ratio à 7.4 pour les cirrhoses d'origine alcoolique ou 6.3 pour les cirrhoses d'origine virale [93]. La résection chirurgicale, lorsqu'elle est réalisable, est le traitement de référence pour le cholangiocarcinome intra-hépatique.

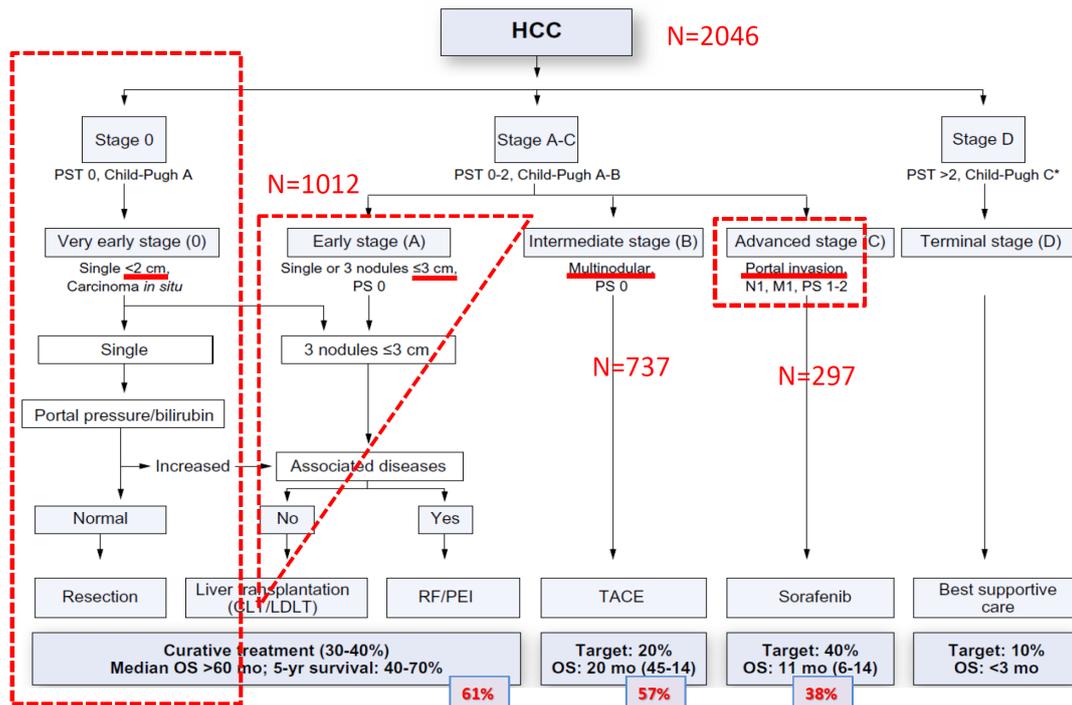


Figure 1.1 – Critères *BCLC* et répartition des patients de l'étude de *Torzilli et al*

Nous n'aborderons pas dans ce mémoire le bilan préopératoire des cholangiocarcinomes se compliquant d'une cirrhose biliaire secondaire (cholangiocarcinome hilaire ou tumeur de Klatskin). Ces tumeurs, en obstruant les voies biliaires, créent une cirrhose biliaire secondaire par cholestase. Le parenchyme hépatique dont les voies biliaires ne sont pas obstruées est sain. Ce type de tumeur ne correspond pas à la problématique des résections hépatiques sur cirrhose primitive et nécessite un management péri-opératoire différent.

Les autres indications de résections hépatiques sur cirrhose sont minoritaires.

## 1.4 Objectif de cette thèse

Afin de sélectionner les candidats à une résection hépatique sur cirrhose, plusieurs examens cliniques et para-cliniques sont à la disposition du clinicien comme la clairance du vert d'indocyanine, l'élastométrie hépatique par FibroScan<sup>®</sup>, la volumétrie hépatique scannographique ou la mesure transjugulaire du gradient de pression porto-systémique.

Il existe une importante littérature sur le sujet, les critères de jugement utilisés dans ces études sont très variables et parfois peu pertinents sur le plan clinique. A partir de différents paramètres cliniques et para-cliniques, de nombreux modèles pronostiques ont été construits afin d'évaluer le risque postopératoire des résections hépatiques sur cirrhose. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour un algorithme de sélection des bons « candidats » à une résection chirurgicale. La conférence de consensus sur le CHC mise à jour le 30 juillet 2015 ne définit pas les critères d'éligibilité à ce type de chirurgie (figure 1.2).

Malgré une sélection rigoureuse des malades et une optimisation de la prise en charge

	<b>Destruction percutanée</b>	<b>Résection</b>
Nombre et taille des nodules tumoraux	nodule unique ≤ 3 cm	nodule unique de 3 à 5 cm
	2 ou 3 nodules situés dans des zones éloignées	2 ou 3 nodules situés dans le même segment
Localisation des nodules tumoraux	profonde	superficielle
Fonction hépatique	bonne <sup>a</sup>	excellente <sup>b</sup>
Hypertension portale	oui	non

a Malades appartenant principalement à la classe A de Child-Pugh.

b Critères à définir.

Figure 1.2 – Extrait de la conférence de consensus de 2015 sur l'indication de la destruction percutanée et de la résection hépatique

péri-opératoire, la mortalité postopératoire des résections hépatiques sur foie cirrhotique reste importante, entre 3% et 14% selon l'étiologie de la cirrhose.

**L'objectif de cette thèse est :**

- **Dans une 1<sup>re</sup> partie : réaliser une revue de la littérature sur la sélection des résections hépatiques sur cirrhose en répertoriant les critères de jugement utilisés, les modèles pronostiques (paramètres) et les algorithmes décisionnels construits.**
- **Dans une 2<sup>e</sup> partie : modéliser le risque opératoire des résections hépatiques sur cirrhose à partir des données sur une population externe constituée de la cohorte prospective nationale gérée par l'Association de Chirurgie Hépato-Biliaire et de Transplantation (ACHBT), qui inclut tous les patients consécutifs candidats à une résection hépatique dans 6 centres de chirurgie hépato-biliaire français depuis octobre 2012.**

**Nous espérons ainsi pouvoir standardiser le bilan préopératoire avant résection hépatique sur foie cirrhotique.**

Vous trouverez page 118 l'article en cours d'écriture. Nous souhaitons le soumettre à la revue *Journal of hepatology*. La méthodologie et les résultats ont été corrigés avec le Pr Boleslawski. Nous aimerions avoir vos éventuels commentaires, si vous le désirez, lors de la soutenance de thèse.

## **Première partie**

**Revue de la littérature sur les critères d'évaluations du risque des résections hépatiques sur cirrhose : critères de jugement, examens ou paramètres utilisés et algorithme de sélection des malades**

# Chapitre 1

## Méthodologie et limites

Une revue de la littérature a été réalisée selon les critères *PRISMA* (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) [77]. Le moteur de recherche utilisé était PubMed selon une syntaxe appropriée [54]. Les mots-clefs utilisés étaient : *cirrhosis, liver resection, operative risk, liver function, liver failure, decompensation, laparoscopic, Hepatocarcinoma, hepatocellular carcinoma*. Il n'a pas été défini de limite de date.

Les critères d'éligibilités étaient tous les articles en anglais ou en français sur les résections hépatiques sur foie cirrhotique ou pour un carcinome hépatocellulaire. Un premier screening a été réalisé en se basant sur le titre et l'abstract de l'article.

Le critère de jugement était recueilli. Un paramètre était jugé valide si il provenait d'une régression logistique et était statistiquement associé au critère de jugement principal. Un paramètre pouvait être un unique examen ou une combinaison d'examen.

Enfin certains articles ont construit des algorithmes de sélection des malades à partir de leurs données ou de leurs expériences. Ceux-ci seront répertoriés et comparés.

Il existe plusieurs limites à ce travail :

- La majorité des carcinomes hépatocellulaires se développent sur une hépatopathie à différents stades de fibrose. Un foie cirrhotique correspond à une fibrose F4. Plusieurs études ont inclus des patients à différents stades de fibrose. Les morbi-mortalités observées de ces études ne peuvent donc être représentatives des morbi-mortalités chez les patients cirrhotiques. De plus certaines études ne fournissaient pas les effectifs des différents stades de fibrose. L'application de leurs modèles est sujette à plus de cautions.
- L'évaluation des morbi-mortalités des résections hépatiques sur cirrhose pour les autres indications (cholangiocarcinome, métastases) est peu documentée.
- Toutes ces études sont des cohortes, il n'existe pas d'essai randomisé sur la question.
- Il n'existe pas de gold standard pour évaluer la morbi-mortalité postopératoire. De nombreux critères de jugement sont donc utilisés rendant la comparaison entre les études plus difficile.
- La taille des effectifs des résections hépatiques uniquement sur cirrhose limite la puissance de ces études.

L'hétérogénéité des études rend difficile la réalisation d'une méta-analyse.

## Chapitre 2

# État des lieux des critères de jugement utilisés dans la littérature pour les résections hépatiques sur cirrhose

### 2.1 Définition et évaluation de la mortalité postopératoire

La mortalité postopératoire est définie comme le rapport entre le nombre de décès postopératoire sur le nombre de chirurgie totale sur un temps donné. L'ambiguïté vient de la définition du temps postopératoire. La survie à 1 ans comprend par exemple les décès dus à une récurrence précoce néoplasique.

La mortalité postopératoire précoce était définie initialement par le décès hospitalier. Elle a été définie ensuite par le décès à 30 jours du geste chirurgicale. Une amélioration globale des prises en charges a permis d'éviter la plupart des décès à 30 jours. La mortalité postopératoire est de nos jours définie comme le décès 90 jours après le geste chirurgicale.

Cette tendance se retrouve pour la mortalité des résections hépatiques. L'optimisation de la sélection et de la gestion per-opératoire de ces résections a permis une diminution de la mortalité postopératoire. Elle était de 19% en 1968 [91]. *Foster et al* [46] ont rapporté en 1978 une mortalité postopératoire de plus de 10% après 400 hépatectomies. Cette mortalité est aujourd'hui comprise entre 0 et 5% selon les séries [50].

La mortalité postopératoire était le gold-standard de l'évaluation d'une pratique chirurgicale. La diminution du taux de mortalité a amené des auteurs à développer d'autres critères de jugement comme la morbidité postopératoire.

### 2.2 Définition et évaluation de la morbidité postopératoire précoce

La morbidité postopératoire est de premier abord simple : c'est la fréquence de survenue d'une complication après chirurgie. Néanmoins, il convient de définir ce qu'est

une complication postopératoire et comment prendre en compte la survenue de plusieurs complications.

La mortalité postopératoire, toutes chirurgies confondues, a sensiblement diminué ces 40 dernières années. De nombreuses chirurgies dites lourdes sont de nos jours réalisables avec une mortalité acceptable mais au prix d'une morbidité importante pouvant contre indiquer cette chirurgie. Une standardisation de la mesure de la morbidité postopératoire a permis son utilisation en tant que critère de jugement. Deux échelles sont couramment utilisées en chirurgie : la classification de *Dindo-Clavien* et l'échelle de CCI.

### 2.2.1 La classification de Dindo-Clavien

La classification de *Dindo-Clavien* cote les complications en 5 catégories en fonction du type de traitement nécessaire (A.1). Si un patient présente plusieurs complications, seule la complication la plus grave est prise en compte. Cette classification a été validée en 2004 [40] avec une cohorte multicentrique de 6336 patients opérés d'une chirurgie abdominale. La *classification de Dindo-Clavien* était corrélée avec la durée d'hospitalisation et la complexité du geste chirurgicale.

En 2009, Les auteurs ont rapporté l'impact de leur classification dans la littérature [31]. Cette classification c'est progressivement imposée comme la référence pour l'évaluation de la morbidité postopératoire. Ils ont étudié la corrélation entre les patients, les infirmières et les chirurgiens pour le ressenti des différents grades de complications. Il y avait une différence significative entre ces 3 groupes avec une perception plus grave pour le patient puis l'infirmière et enfin le chirurgien. La principale critique est de ne prendre en compte que la complication la plus grave et non l'ensemble des complications.

### 2.2.2 La Comprehensive Complication Index

La *Comprehensive Complication Index* ou CCI est une classification de morbidités développée par *Clavien*. Les complications ont été cotées entre 0 et 100 selon un panel de médecins et de patients. Le score de CCI pour un patient correspondra à la somme de ses complications, contrairement à la classification de *Dindo-Clavien*.

L'étude de 2013 [95] a validé cette échelle sur une cohorte multicentrique de 1299 patients. Elle était corrélée avec l'état de santé postopératoire selon le questionnaire EuroQuol ( $r=0.24$ ,  $p=0.002$ ) et avec les cotations initiales des patients ( $r=0.94$ ,  $p<0.001$ ).

L'étude de 2014 [96] a comparé la sensibilité du CCI par rapport aux critères de jugement classiques dans 3 essais randomisés. Les 3 essais portaient sur la réalisation ou non d'une anastomose colo-rectale suite à une perforation sigmoïdienne, la comparaison des anastomoses termino-terminales et latéro-terminales dans la chirurgie œsophagienne et l'utilité de la pose d'un stent pour traiter une fistule pancréatique post-chirurgie avec pour critère de jugement principal respectivement une complication sévère supérieure à un *Clavien IIIb*, une sténose anastomotique à 1 ans et l'apparition d'une fistule pancréatique. Pour l'essai sur la chirurgie colique, le CCI n'était pas différent du critère de jugement classique. Pour l'essai sur la chirurgie œsophagienne, le CCI était moins sensible que le critère de jugement principal ( $p=0.014$  contre  $p=0.004$ ). Pour la chirurgie pancréatique, le CCI était plus sensible que le critère de jugement principal ( $p=0.009$  contre  $p=0.035$ ). Dans les 3 études, le nombre de sujet nécessaire en utilisant l'échelle de CCI était inférieur

au nombre de sujet nécessaire avec les autres critères de jugement.

La principale limite du CCI est la définition d'une morbidité sévère. L'utilisation de cette échelle dans une régression logistique nécessite de définir un seuil. Certains auteurs [117] ont défini le 3<sup>ième</sup> quartile comme limite de morbidité acceptable.

## 2.3 Critère de jugement évaluant l'insuffisance hépatique postopératoire

Une complication spécifique des résections hépatiques est la survenue d'une insuffisance hépatique postopératoire. C'est une complication grave avec 50% de mortalité chez le cirrhotique [41]. L'absence de définition consensuelle explique la variabilité de son incidence (0 à 13% sur parenchyme sain) [50]. Trois principaux critères ont été développés :

- Le critère 50-50
- Le pic de bilirubinémie à 7 mg/dL
- L'ISGLS

L'insuffisance hépatique postopératoire est un critère de jugement de plus en plus utilisé (tableau 2.1).

### 2.3.1 Le critère 50-50

*Balzan et al* [7] ont inclus 775 résections hépatiques dont 12% sur cirrhose. Ils ont étudié la corrélation entre la bilirubinémie et le TP à J5 postopératoire avec la mortalité à 60 jours (26 patients décédés dont 12 cirrhotiques). Ils montrent qu'une chute à moins de 50% du TP et une hausse à plus de 50  $\mu\text{mol/L}$  de la bilirubinémie à J5 étaient associées à un risque relatif de décès de 66 (intervalle de confiance à [30,147]).

### 2.3.2 Le pic de bilirubinémie à 7 mg/dL

*Mullen et al* [79] ont inclus 1059 résections hépatiques sur foie non cirrhotique. L'insuffisance hépatique était définie soit par un pic de bilirubinémie supérieur à 7 mg/dL, soit un pic d'INR supérieur 2.0 en postopératoire. Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours. L'odds-ratio associé au pic de bilirubinémie était le plus significatif (10.8).

### 2.3.3 L'ISGLS

*L'international Study Group of Liver Surgery* a proposé en mai 2011 une définition de l'insuffisance hépatique postopératoire [87].

La bilirubine est excrétée par le foie. L'INR est une mesure de la coagulation sanguine dont la plupart des molécules sont synthétisées par cet organe. L'insuffisance hépatique est définie par une augmentation de ces 2 examens biologiques à partir de J5 postopératoire par rapport aux normes biologiques en cas d'absence de perturbations biologiques en préopératoire. En cas de perturbations biologiques, l'insuffisance hépatique est définie

par une augmentation de ces variables biologiques à J5 comparées aux valeurs précédentes (figure A.3). Trois stades d'insuffisance hépatique sont ensuite définis en fonction de la gravité des complications (figure A.3). Ce score a été validé avec une cohorte de 576 patients. Au total, 11% des patients ont présenté une insuffisance hépatique selon les critères de l'ISGLS (5 grade A, 47 grade B, 13 grade C). La mortalité dans chaque classe est de 0%, 11% et 54% respectivement.

*Skrzypczyk et al* [94] ont comparé les sensibilités et spécificités du score ISGLS, du critère 50-50, et du pic de bilirubine à 7 mg/dL sur une cohorte rétrospective de 783 patients dont 14% de cirrhose. Le score d'ISGLS était le plus sensible pour la morbidité sévère et la mortalité (32.6, 16.3, 11.1% et 47.2, 31.6, 26.3% respectivement) au prix d'une moins bonne spécificité (94.4, 99.5, 98.6% et 91.7, 98.3, 98.1%) (figure A.4).

Le critère ISGLS est de plus en plus utilisé dans la littérature récente et s'impose progressivement comme le gold-standart de l'évaluation de l'insuffisance hépatique post-opératoire [5, 57].

## 2.4 Critères de jugement utilisés dans les résections hépatiques sur cirrhose

Comme vue ci-dessus, les critères de jugement utilisés en chirurgie sont variés et il n'existe pas de référence. Les études de la fin du XX<sup>ème</sup> siècle utilisaient la mortalité comme critère de jugement principal. Avec l'amélioration globale de la prise en charge des patients, d'autres critères se sont imposés comme la morbidité ou l'insuffisance hépatique postopératoire.

Le tableau 2.1 répertorie les critères de jugements utilisés dans les articles sur résections hépatiques sur foie cirrhotique ou pour les carcinomes hépatocellulaires.

Table 2.1 – Critères de jugement utilisés pour les résections hépatiques sur cirrhose ou pour les carcinomes hépatocellulaires

Articles	critère de jugement	effectif (% cirrhose)
<i>Yamanaka et al</i> 1984 [125]	IH post-op : <ul style="list-style-type: none"> <li>• décès</li> <li>• bilirubinémie &gt; 6 mg/L</li> <li>• encéphalopathie</li> <li>• ascite</li> <li>• amionémie &gt; 130 µg/dL</li> </ul>	27 (81%)
<i>Hemming et al</i> 1992 [51]	Décès à J30	22(100%)
<i>Yamanaka et al</i> 1994 [126]	Décès hospitalier	434(66%)
<i>Myagawa et al</i> 1995 [76]	Toutes complications post-op	172 (52%)
<i>Bruix et al</i> 1996 [17]	IH à 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ictère</li> <li>• ascite</li> <li>• encéphalopathie</li> </ul>	29 (100%)
<i>Lau et al</i> 1997 [66]	Décès	127 (100%)

## CHAPITRE 2. CRITÈRE DE JUGEMENT UTILISÉS

Articles	critère de jugement	effectif (% cirrhose)
<i>Farges et al</i> 1999 [44]	Décès	55 (36%)
<i>Torzilli et al</i> 1999 [107]	Décès à J30	107 (60%)
<i>Teh et al</i> 2005 [103]	Décès à J30	82 (100%)
<i>Capussotti et al</i> 2006 [20]	Survie	217 (100%)
<i>Cucchetti et al</i> 2006 [36]	Décès ou transplantation	154 (100%)
<i>Ohwada et al</i> 2006 [82]	IH post-op : <ul style="list-style-type: none"> <li>• décès</li> <li>• ascite &gt;2000ml/jours</li> <li>• épanchement pleural</li> <li>• encéphalopathie</li> <li>• bilirubinémie &gt; 5 mg/L</li> <li>• amionémie &gt; 150 µg/dL</li> </ul>	75 (100%)
<i>Kim et al</i> 2008 [64]	Décès ou bilirubinémie > 5 mg/L	72 (72%)
<i>Cescon et al</i> 2009 [24]	Décès ou transplantation	466 (100%)
<i>Cucchetti et al</i> 2009 [37]	Décès ou transplantation	70 (100%)
<i>Delis et al</i> 2009 [39]	Décès à J30 et survie 3 ans	94 (100%)
<i>Ju et al</i> 2009 [60]	Décès	290 (86%)
<i>Stockmann et al</i> 2010 [102]	Décès	329 (23%)
<i>Maithel et al</i> 2011 [72]	IH post-op : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ascite réfractaire</li> <li>• bilirubinémie &gt; 5 mg/L</li> </ul>	231 (100%)
<i>Cescon et al</i> 2012 [23]	IH post-op : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ascite réfractaire</li> <li>• bilirubinémie &gt; 3 mg/L</li> <li>• INR&gt;1.5</li> <li>• créatinémie &gt; 2 mg/L</li> <li>• dialyse</li> </ul>	90 (63.3%)
<i>Boleslawski et al</i> 2012 [13]	IH post-op : <ul style="list-style-type: none"> <li>• ascite réfractaire</li> <li>• bilirubinémie &gt; 5 mg/L</li> <li>• INR&gt;2 et signes cliniques</li> <li>• ascite &gt; 500 ml/J</li> <li>• encéphalopathie</li> </ul>	40 (100%)
<i>Chen et al</i> 2012 [25]	ISGLS	190 (100%)
<i>Wong et al</i> 2013 [122]	Morbidité > Clavien 2	105 (79%)
<i>Cross et al</i> 2013 [32]	Décès ou greffe à 1 ans	158 (100%)
<i>Jara et al</i> 2015 [57]	ISGLS B ou C	1170 (11.3%)

## CHAPITRE 2. CRITÈRE DE JUGEMENT UTILISÉS

Articles	critère de jugement	effectif (% cirrhose)
<i>Citteroni et al</i> 2016 [30]	IH post-op : <ul style="list-style-type: none"><li>• ascite réfractaire</li><li>• bilirubinémie &gt; 3 mg/L</li><li>• INR&gt;1.5</li><li>• créatinémie &gt; 2 mg/L</li><li>• dialyse</li></ul>	543 (NS)
<i>Cucchetti et al</i> 2016 [35]	ISGLS B ou C	70 (100%)
<i>Cucchetti et al</i> 2016 [33]	ISGLS B ou C	202 (56.9%)
<i>Ross et al</i> 2016 [88]	Décès	11933 (3.3%)
<i>Cheung et al</i> 2016 [26]	Durée d'hospitalisation	440 (70.9%)
<i>Sposito et al</i> 2016 [99]	Clavien	269 (100%)

De 1999 à 2012, *Lim et al* [69] ont répertorié 91 études sur des modèles pronostiques post résection hépatique. 31% des études utilisaient la mortalité, 47% la morbidité et 23% l'insuffisance hépatique postopératoire comme critères de jugement principal avec des définitions variables. Ce tableau confirme ces données. Le critère de jugement « Décès » était surtout utilisé dans les anciennes études. Les critères de jugement évaluant l'insuffisance hépatique postopératoire sont de plus en plus utilisés comme « l'ISGLS ».

# Chapitre 3

## État des lieux des paramètres de sélection des résections hépatiques sur cirrhose

Comme vu précédemment, il existe plusieurs examens pour évaluer le risque opératoire d'un patient pour une résection hépatique sur foie. Ils peuvent être cliniques ou paracliniques (biologique ou radiologique). Des paramètres ont été construits à partir d'un ou plusieurs examens. Ils peuvent être classés en trois groupes :

- Paramètres évaluant la réserve hépatique
- Paramètres évaluant l'hypertension portale
- Paramètres évaluant l'opérabilité générale

### 3.1 Paramètres évaluant la réserve hépatique

#### 3.1.1 Le score de Child-Pugh

Le score de CHILD-PUGH, créé en 1964, évalue l'importance de l'atteinte hépatique grâce à 5 paramètres : le TP, l'albuminémie, la bilirubinémie, la présence d'ascite, la présence d'une encéphalopathie hépatique et classe le malade en 3 catégories : A, B, et C (tableau 3.1) [27].

Pour toutes chirurgies confondues, un malade CHILD-PUGH C a une mortalité post-opératoire de près de 80% contre 30% pour un CHILD-PUGH B et 10% pour un CHILD-PUGH A [56]. Ce score reflète les capacités de synthèse hépatique (taux de TP et d'albu-

	1 point	2 points	3 points
Bilirubine totale ( $\mu\text{mol/L}$ )	<34	34-50	>50
Albumine ( g/L)	>35	28-35	<28
TP (%)	>50	40-50	<40
Ascite	absente	minime	modérée
Encéphalopathie	absente	grade I ou II	grade III ou IV

Table 3.1 – Score de Child-Pugh

mine) et d'excrétion hépatique (taux de bilirubine et grade de l'encéphalopathie). Mais ce score présente plusieurs limites comme l'utilisation de deux critères subjectifs rendant la reproductibilité plus aléatoire. La présence d'ascite peut être expliquée par une hypertension portale ou par une insuffisance hépatique. Ce score ne permet donc pas de différencier l'hypertension portale et l'insuffisance hépatique. Mais la principale limite de ce score est une sélection insuffisante des patients éligibles à une résection hépatique sur cirrhose puisque presque tous les patients ayant bénéficié d'une résection dans la littérature étaient CHILD-PUGH A [13, 51, 17, 67].

Dans l'étude de *CHEN et al* [25], 190 patients CHILD-PUGH A ont été recrutés. Les signes cliniques d'hypertension portale ont permis de classer cette population en 3 groupes. L'hypertension portale clinique sévère était associée à un sur-risque d'insuffisance hépatique postopératoire avec un odds-ratio à 30 par rapport aux groupes sans signe clinique bien que ces patients soient CHILD-PUGH A. Ces signes cliniques sont dépendants de l'appréciation du clinicien.

### 3.1.2 Le score de MELD et ses dérivés

#### Le score de MELD

Le score de MELD (model for end stage liverdisease) a été publié en 2001 par *Kamath et al* [61] pour prédire la survie à 3 mois post pose d'un shunt intra-hépatique trans-jugulaire chez des patients atteints de cirrhose. Il est aujourd'hui utilisé pour évaluer la survie des patients sur liste d'attente de greffe hépatique [121]. Il utilise la bilirubinémie, l'INR (deux marqueurs reflétant la réserve hépatique) et la créatininémie évaluant la fonction rénale du patient (un facteur indépendant de mortalité chez le cirrhotique).

$$\begin{aligned}
 MELD = & \quad 3.8 \ln(\text{bilirubinémie en mg/dl}) \\
 & \quad + 11.2 \ln(INR) \\
 & \quad + 9.6 \ln(\text{créatininémie en mg/dl}) \\
 & \quad + 6.4(\text{étiologie : 0 si alcoolique ou cholestatique, 1 si autre})
 \end{aligned}$$

*Wang et al* [119] ont ajouté quelques modifications et ont développé le score de MELD modifié.

- la valeur minimale de chaque variable est 1.0
- la valeur maximale de la créatininémie est 4 mg/dL
- en cas de dialyse, la valeur de créatininémie est 4 mg/dL

Le score de MELD a ensuite été appliqué aux résections hépatiques sur cirrhose. Dans l'article de *Teh et al* [103], un  $MELD \geq 9$  est associé à une mortalité à 1 mois de 29% contre 0% si le  $MELD \leq 9$ . La mortalité élevée (16% au total) peut être expliquée par l'ancienneté des inclusions (1993-2003).

L'article de *Cuccheti et al* [36] a inclus 154 cirrhotiques avec résection hépatique d'un carcinome hépatocellulaire. Le critère de jugement principal était le décès ou une transplantation. Un  $MELD > 9$  avait 40% de risque de développer l'outcome en postopératoire contre 0% si le  $MELD \leq 9$ .

L'article de *Delis et al* [39] confirme cette limite de  $MELD > 9$  en postopératoire précoce (mortalité à 1 mois de 15.3% contre 0%). Il montre aussi qu'un score de  $MELD > 9$  est associé à une diminution de survie à 3 ans. Ce dernier résultat doit être interprété avec précaution puisqu'il est possible que cette diminution de survie soit expliquée par une l'hépatopathie plus évoluée.

L'augmentation de morbi-mortalité en cas de  $MELD \geq 10$  peut être appliquée à tous types de degré de fibrose hépatique. L'étude de *Ky et al* [52] a inclus 1017 patients pour un carcinome hépatocellulaire sur tous types de parenchymes hépatiques. La mortalité globale était de 1.9% expliquée en partie par un recrutement de patients majoritairement non cirrhotiques. L'article de *Ross et al* [88] a recueillis 11933 résections hépatiques à partir de l'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. La mortalité à 30 jours était respectivement de 6.9%, 15.3%, 25% pour un  $MELD < 10$ , entre 10 et 19 et  $> 20$ .

### Le score de MELD-Na

Les décompensations hépatiques sur cirrhose sont associées à des hyponatrémies causées par une dysfonction rénale secondaire à la pathologie cirrhotique ou iatrogène (diurétiques). Cette hyponatrémie est un facteur de mortalité [4]. Des auteurs ont donc associé le score de MELD à la natrémie du patient [12, 65]. Nous ne retiendrons que le modèle de *Kim et al* [65] publié dans une revue à haut impact-factor et avec une plus grande cohorte. Le MELD-Na était plus prédictif de la survie des patients sur liste d'attente de greffes hépatiques (coefficient de corrélation à 0,883 contre 0,868 pour le MELD,  $p < 0,001$ ). La formule est :

$$MELD - Na = MELD - Na - (0,025 \times MELD \times (140 - Na)) + 140$$

L'étude de *Causey et al* [22] de l'American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database a évalué le score MELD-Na pour prédire la morbi-mortalité post-chirurgie colo-rectale chez des patients cirrhotiques ou non. 10842 patients ont été inclus. Le MELD-Na était significativement associé avec une surmorbimortalité (odds-ratio à 1.05 et 1.13).

### Le score de iMELD

Le score de iMELD utilise les variables MELD, âge et natrémie [71]. Le critère de jugement principal était la mortalité à 12 mois après la pose d'un shunt porto-systémique chez des patients cirrhotiques. 761 patients ont été inclus. Après validation, le score de iMELD était :

$$iMELD = 1.06 \times MELD + 0.96 \times Na + 1.22 \times \text{âge (par décade)}$$

L'aire sous la courbe de l'iMELD était plus élevée que l'aire sous la courbe du MELD (0.78 contre 0.69) dans cette étude.

### Comparaison des scores de MELD

*Ross et al* [88] ont comparé les valeurs prédictives de ces différents scores sur la mortalité post-hépatectomies à 30 jours. 11933 patients dont 3.3% cirrhotiques ont été inclus. Le tableau 3.2 rapporte les odds-ratios observés. Le score iMELD avait l'aire sous la courbe la plus élevée (0.737).

Score	Odds-raio	Intervalle de confiance	p
MELD	1.11	1.07-1.14	<0.001
MELD modifié	1.16	1.11-1.20	<0.001
MELD-Na	1.12	1.08-1.16	<0.001
i-MELD	1.13	1.10-1.17	<0.001

Table 3.2 – Odds-ratios des différents scores de MELD

### 3.1.3 Évaluation préopératoire de la cytolyse hépatique

Une cytolyse hépatique est le reflet d'une hépatite active (virale ou alcoolique). Elle peut être mesurée par le dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT) ou des gammaglutamyl-transférases ( $\gamma GT$ ).

Dans l'étude de *Farges et al* [44], 55 patients atteints d'une hépatopathie et d'un carcinome hépatocellulaire (36% cirrhoses) ont bénéficié d'une hépatectomie droite. Pour les patients cirrhotiques, le taux d'ASAT préopératoire était plus élevé dans le groupe décès postopératoire que dans le groupe vivant (68 à 207 Ui/L contre 20 à 62 Ui/L). La faible taille de cet effectif rend ce résultat non généralisable.

L'étude de *Min-jie et al* [60] a corrélié  $\frac{\gamma GT}{ALAT}$  avec la survie post-résection de carcinome hépatocellulaire chez 219 patients cirrhotiques. La durée moyenne de suivi était de 26 mois. Sur la survie globale, ce rapport avait le hazard ratio le plus élevé (2.1 [1.4,3.2]) par rapport aux autres marqueurs de cytolyse hépatique, aux stades de différenciation du CHC (1.7) et aux critères de Barcelone (1.6). Ce rapport n'a pas été évalué en postopératoire précoce.

### 3.1.4 La clairance au vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine est un colorant exclusivement éliminé par le foie sans conjugaison ni cycle entéro-hépatique. Il est dépourvu de toxicités. Son élimination est le reflet de la clairance hépatique. Le monitoring de la dégradation de ce marqueur est classiquement réalisé par dosage intra-veineux mais des techniques plus récentes de spectrophotométrie ont permis de surseoir au monitoring intraveineux [45].

L'article de *Yamanaka et al* [125], publié en 1984, est le premier article évaluant l'intérêt de cet examen pour les résections hépatiques sur cirrhose. 36 patients ont été recrutés. La mortalité postopératoire était de 22%. À partir de 17 paramètres préopératoires, les auteurs ont construit un modèle utilisant la clairance au vert d'indocyanine, l'âge du patient et le pourcentage de résection hépatique.

Entre 1981 et 1990, *Yamanaka et al* [126] ont inclus 434 patients dont 376 carcinomes hépatocellulaires. La clairance au vert d'indocyanine était significativement associée à la mortalité hospitalière en analyse multivariée.

*Hemming et al* [51] ont inclus 22 patients avec une résection hépatique sur cirrhose. La mortalité à 30 jours était de 18%. Seul la clairance au vert d'indocyanine était significativement associée à la mortalité contrairement à l'âge du patient et aux types de résection.

*Lau et al* [66] ont inclus, entre 1989 et 1993, 127 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire. La mortalité postopératoire était de 11%. La clairance au vert

d'indocyanine était significativement corrélée à la mortalité postopératoire précoce. Une clairance supérieure à 14 avait un risque relatif de mortalité de 3. Ce résultat est obtenu dans le sous groupe « résection hépatique majeure » soit 92 patients avec des degrés de fibrose hépatique variables.

*Naonami et al* [81] ont inclus 315 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire. La survie était corrélée en analyse multivariée avec les pertes sanguines et la clairance au vert d'indocyanine. La proportion de résection sur foie cirrhotique n'était pas disponible.

*Makuuchi et al* ont développé un algorithme de sélection des patients pour les résections de carcinome hépatocellulaire (figure A.5 page 84). Nous en discuterons plus en détail dans le paragraphe 5.2. Entre 1990 et 1992 [76], 172 hépatectomies sur tous types de parenchyme hépatique ont été réalisées avec une morbi-mortalité à 37% et 2.3%. L'article publié en 1999 [107] incluant 107 patients dont 64 cirrhotiques montre des résultats similaires. Les principales conclusions de ces articles étaient que la morbi-mortalité dépendait en analyse multivariée de la durée opératoire, des pertes sanguines per-opératoire et du type d'hépatectomie.

Cet algorithme a été construit à partir de leurs expériences sans justification statistique. L'article publié en 2005 par cette équipe [53] rapporte 1 décès avec 1500 hépatectomies dont 685 carcinomes hépatocellulaires sélectionnés à l'aide de cet algorithme.

Dans la cohorte de *Citterio et al* [30] incluant 543 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire, la clairance au vert d'indocyanine n'était pas associée en analyse univariée à un risque de décompensation hépatique.

### 3.1.5 Le maximum liver function capacity ou LiMAx

Le LiMAx utilise du paracétamol marqué au  $^{13}C$ . Le  $^{13}C$  est dégradé par le foie puis éliminé par les voies respiratoires. La fraction de  $^{13}C$  expirée reflète la fonction hépatique. En 2010, *Stockmann et al* [102] ont inclus 329 patients pour hépatectomies. Tous les patients bénéficiaient en préopératoire et postopératoire d'une mesure du LiMAx. La valeur de LiMAx préopératoire n'était pas significativement différente dans les groupes décès postopératoires et vivants. La valeur de LiMAx était par contre statistiquement différente entre ces deux groupes en postopératoire. Les auteurs en déduisaient un algorithme décisionnel (figure A.7 page 86).

Cette équipe a publié en 2015 [57] leurs expériences sur 1170 hépatectomies dont 10.7% sur cirrhose. Ils observaient une décroissance de la mortalité post-hépatectomie entre 2006 et 2011. La mesure du LiMAx ne montrait pas après la réalisation d'un score de propension de corrélation significative avec la survenue d'une insuffisance hépatique postopératoire.

Cet examen n'est pas accessible en pratique courante en France.

### 3.1.6 Évaluation du volume hépatique restant

La morbi-mortalité dépend de la quantité de parenchyme hépatique réséqué [58]. L'estimation du volume du foie restant par tomographie multi-barrettes est un paramètre reconnu pour prédire le risque d'insuffisance hépatique post-résection sur foie sain. L'article de *Truant et al* [113] a étudié le rapport entre  $\frac{\text{volume du foie restant}}{\text{poids du corps}}$ . En

supposant que  $1 \text{ cm}^3$  correspond à 1g de foie, un rapport inférieur à 0.5% était associé à une surmortalité postopératoire après résection hépatique sur foie sain.

Cette limite n'est pas adaptée en cas de résection sur cirrhose. *Kim et al* [63] ont inclus 81 patients dont 38 cirrhotiques pour résections hépatiques. Le volume hépatique réséqué était plus corrélé avec l'insuffisance hépatique que la clairance au vert d'indocyanine dans la population totale, ces résultats étaient non significatifs chez les cirrhotiques.

Malgré l'absence de preuves statistiques évidentes, plusieurs équipes s'accordent à une limite de 40% pour le rapport  $\frac{\text{volume du foie restant}}{\text{volume du foie avant résection}}$  sans réel fondement scientifique [48, 53, 116]. Il est de plus conseillé de réaliser une embolisation portale préopératoire en cas de résection hépatique sur cirrhose de plus de 50% pour le carcinome hépatocellulaire [5].

## 3.2 Paramètres évaluant l'hypertension portale

### 3.2.1 Signes cliniques d'hypertension portale

L'apparition d'une fibrose hépatique entraîne une augmentation des résistances intra-hépatiques et par conséquent une élévation de la pression portale. La veine porte draine le système mésentérico-splanchnique soit 25% du débit cardiaque. Les signes cliniques d'hypertension portale sont : circulation veineuse collatérale, splénomégalie et ascite. L'ascite est un facteur de mauvais pronostic pour la résection hépatique sur foie cirrhotique [18].

### 3.2.2 Corrélation entre taux de plaquettes et hypertension portale

Un des signes biologiques de cirrhose est une thrombopénie. Elle est causée par la splénomégalie. L'étude de *Maithel et al* [72] a inclus 231 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire (85% de cirrhotiques). Un taux de plaquettes inférieur à  $150000 /\text{mm}^3$  était associé indépendamment à une sur-morbidité, sur-mortalité à 2 mois et à un sur-risque de décompensation hépatique par rapport aux patients ayant plus de  $150000$  plaquettes  $/\text{mm}^3$  (28% contre 14%, 22% contre 6% et 30% contre 6%).

### 3.2.3 Critères composites de la BCLC

*Llovet et al* [70] ont proposé le critère composite BCLC pour évaluer l'hypertension portale définie par :

- Des varices œsophagiennes à l'endoscopie
- Ou diamètre maximal de rate supérieur à 12cm
- Et moins de  $100000$  plaquettes  $/\text{mm}^3$

Les études [20, 37] incluant respectivement 245 et 217 patients cirrhotiques ont montré une absence de corrélation entre ce critère et la mortalité précoce et tardive après résection de carcinome hépatocellulaire.

A contrario, l'étude de *Citterio et al* [30] incluant 543 résections de carcinome hépatocellulaire a montré une corrélation entre ce critère et la survenue d'une insuffisance hépatique (odds-ratio à 2.2,  $p=0.01$ ).

### 3.2.4 Mesure du gradient de pression porto-systémique

La mesure du gradient de pression porto systémique est une technique invasive. Un gradient supérieur à 5mmHg définit l'hypertension portale. Dans l'étude de *Bruix et al* [17], 29 cirrhotiques ont eu une résection hépatique. 11 ont présenté une décompensation hépatique non résolutive à 3 mois. Le groupe avec décompensation avait un gradient significativement plus élevé que le groupe sans décompensation (13.9mmHg contre 7.4mmHg). Seule la mesure du gradient était associée à un sur-risque de décompensation hépatique en analyse multivariée (odds-ratio 1.90).

Dans l'étude de *Boleslawski et al* [13], 40 patients réséqués d'un carcinome hépatocellulaire sur cirrhose ont été inclus. Le groupe décompensation hépatique postopératoire avait significativement un gradient plus élevé (11mmHg contre 7mmHg,  $p=0.017$ ) de même que le groupe décès à 90 jours (12mmHg contre 8mmHg,  $p=0.026$ ). Les valeurs prédictives positive et négatives de survenue d'une décompensation hépatique pour un gradient porto-systémique supérieur à 10mmHg étaient respectivement de 67 et 64%.

L'étude de *Cuccheti et al* [35] a inclus 70 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire. La décompensation hépatique correspondait à un score d'ISGLS B ou C. Le MELD et la mesure du gradient étaient significativement associés au risque de décompensation hépatique. Les aires sous les courbes ROC étaient de 0.727 pour le MELD et 0.792 pour le gradient.

La méta-analyse de *Berzigotti et al* [11] comprenant 8 études portait sur l'impact de la mesure de l'hypertension portale avant résection de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. L'odds-ratio de la mesure du gradient porto systémique pour la décompensation hépatique postopératoire était de 14.59 (intervalle de confiance : 2.81-80.06 ;  $p=0.002$ ) contre 2.56 pour les critères de la BCLC (intervalle de confiance : 1.73-3.80,  $p=0.04$ ).

### 3.2.5 L'élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée ou FibroScan<sup>®</sup>

L'élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée ou FibroScan<sup>®</sup> estime non invasivement le degré de fibrose hépatique [21]. Plusieurs études ont montré une corrélation entre les résultats de l'élastométrie et le gradient de pression porto-systémique [67, 118].

L'étude de *Kim et al* [64] a inclus 72 patients (72.3% de cirrhose) pour résection hépatique. Les patients bénéficiaient d'une clairance au vert d'indocyanine et une mesure d'élastométrie en préopératoire. Le critère de jugement était la survenue d'une insuffisance hépatique à J5 postopératoire. Seule la mesure d'élastométrie était corrélée à l'insuffisance hépatique. Le cut-off était défini à 26 kPa avec un odds-ratio à 19.1.

L'étude de *Cescon et al* [23] a inclus 92 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire (63% de cirrhose). Une valeur seuil de 15.7 kPa était associée à un sur-risque de décompensation hépatique. En analyse multivariée, la natrémie, la présence d'une cirrhose et une valeur de FibroScan<sup>®</sup> supérieure à 15.7 kPa étaient associées à un sur-risque de décompensation hépatique.

L'étude de *Wong et al* [122] a inclus 105 patients pour toutes résections hépatiques. Les patients bénéficiaient d'une clairance au vert d'indocyanine et une mesure d'élastométrie en préopératoire. La mesure d'élastométrie était prédictive de la survenue d'une morbidité sévère en analyse multivariée contrairement à la clairance au vert d'indocyanine. Le cut-off était à 12 kPa.

La variabilité des cut-offs (3.3) peut être expliquée par l'hétérogénéité des populations et par l'utilisation de critères de jugement différents. Néanmoins il apparaît que le FibroScan<sup>®</sup> semble plus prédictif que la clairance au vert d'indocyanine. L'étude de *Cucchetti et al* [35] montre de plus que l'aire sous la courbe du FibroScan<sup>®</sup> était plus élevée comparé à celles du MELD et de la mesure du gradient porto-systémique pour la prédiction l'insuffisance hépatique (aire sous la courbe : 0.813, 0.727 et 0.792 respectivement avec une différence non significative).

Étude	Nb patients (% cirrhose)	Critère de jugement	Cut-off
<i>Kim et al</i> [64]	72 (72.3%)	IH	26 kPa
<i>Cescon et al</i> [23]	105 (63%)	IH	15.7 kPa
<i>Wong et al</i> [122]	105 (Na)	Clavien $\geq$ 3	12 kPa

Table 3.3 – Valeurs de cut-off pour le FibroScan<sup>®</sup>

### 3.2.6 Évaluation scannographique de l'hypertension portale

#### Étude des voies de dérivations porto-systémiques

L'augmentation de la pression portale a pour conséquence la formation de voies de dérivations porto-systémiques qui vont shunter le foie et compenser l'augmentation de la pression portale. Elles peuvent être classées en 5 catégories :[2].

- augmentation du diamètre de la veine gastrique gauche au dessus de 6mm [28]
- vaisseaux courts gastriques
- varices œsophagiennes et para-œsophagiennes
- reperméabilisation de la veine ombilicale et de ses collatérales
- shunt gastro-rénale ou spléno-rénale

Des modifications portales sont observées comme l'apparition d'un cavernome ou d'une thrombose. La variabilité inter-individuelle et inter-examen est importante rendant l'utilisation de ces signes scannographiques impossible. En dehors de l'article de *CHO and al* [28], il existe peu de littérature sur ce sujet. La limite majeure est l'absence de consensus sur les vitesses et quantités de produits de contraste lors d'un examen tomographique expliquant la grande variabilité inter-examen.

#### Rapport entre hypertension portale, volume hépatique et volume de rate

L'article de *Iranmanesh et al* [55] montre une relation importante entre l'hypertension portale mesurée par un gradient porto-systémique et le rapport  $\frac{\text{Volume hépatique}}{\text{Volume rate}}$  mesuré par volumétrie préopératoire. Le coefficient de corrélation de Pearson est à -0,71 ( $p < 0.001$ ). Les patients étaient sujets soit à une résection hépatique sur cirrhose soit à

une transplantation. Un modèle statistique relie la mesure de l'hypertension portale avec  $\frac{\text{Volume hépatique}}{\text{Volume rate}}$  et la présence d'ascite péri-hépatique.

$$\text{HVPG score} = 17,37 - 4,91 * \ln\left(\frac{\text{Volume hépatique}}{\text{Volume rate}}\right) + 3.8(\text{si ascite})$$

La présence d'une ascite est considérée par certaines équipes comme un facteur de mauvais pronostic pour une résection hépatique sur cirrhose. La définition scannographique de l'ascite n'est pas consensuelle. Nous étudierons uniquement le rapport entre volume hépatique et volume de rate comme critère prédictif de morbidité postopératoire.

### Rapport entre surface du foie et surface corporelle

L'article de *Cross et al* [32] construit un modèle à partir du rapport entre l'aire du foie et l'aire de l'abdomen. 158 patients atteints de cirrhose ont été inclus avec une médiane de suivi de 211 jours. Le critère de jugement principal était le décès ou une transplantation hépatique. Il existait une relation significative entre ce modèle, le score de MELD et la survenue de l'outcome ( $p=0.008$  et  $0.004$ ). Ce modèle n'a pas été validé pour d'autres indications, notamment les résections sur cirrhose.

## 3.3 Paramètres évaluant l'opérabilité générale

### 3.3.1 L'âge

L'âge est un facteur de risque connu pour toute chirurgie. *Phan et al* [84] ont publié une méta-analyse sur les hépatectomies chez les personnes âgées. Un âge de plus de 70 ans définissait une personne âgée. 4769 personnes de plus de 70 ans et 15855 personnes de moins de 70 ans ont été analysées. Une personne de plus de 70 ans avait un sur-risque de décès à 30 jours à 1.10 ( $p=0.002$ ).

*Ross et al* [88] ont montré dans leur cohorte de 11933 hépatectomies sur tous types de parenchyme aux États-Unis, que les patients décédés à 30 jours avaient un âge plus élevé que les vivants (66.0 VS 58.6 ans).

La relation entre âge et surmortalité est moins évidente pour les résections hépatiques sur cirrhose. Dans l'étude de *Cescon et al* [24] incluant 466 résections hépatiques sur cirrhose, un âge supérieur à 65 ans était associé à un odds-ratio de 0.51 ( $p>0.005$ ) pour la mortalité à 30 jours. Dans l'étude de *Cucchetti et al* [34] incluant 919 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire, il n'y avait pas de différence de mortalité à 30 et 90 jours pour les classes moins de 60 ans, entre 60 et 66 ans, entre 67 et 70 ans et plus de 70 ans.

### 3.3.2 Le sexe

Le sexe du patient est un facteur de risque souvent retrouvé pour plusieurs pathologies. Il en est de même pour la chirurgie hépatique. Il existe de nombreux facteurs de confusions pour notre problématique puisqu'il y a 2 fois plus d'homme que de femme cirrhotique [49]. *Ross et al* [88] ont montré une surmortalité à 30 jours chez les hommes sur

une cohorte de 11933 hépatectomies. D'autres études ont montré l'absence d'interaction entre le sexe et les suites postopératoires [24, 60].

Il existe une différence importante d'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire, indication la plus fréquente de résections sur cirrhose, entre les deux sexes (12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme) [59]. Il est donc difficile de conclure à une interaction entre sexe et suites postopératoires précoces pour cette pathologie.

### 3.3.3 Le BMI

Le BMI (body mass index) est un paramètre évaluant l'obésité d'un patient. Il est égal à :

$$BMI = \frac{\text{poids (kg)}}{(\text{taille (m)})^2}$$

*Mathur et al* [75] ont inclus 279 hépatectomies. 35% étaient obèses. Les patients obèses avaient significativement plus de complications pulmonaires (9.3% contre 2.2%,  $p=0.0074$ ), d'abcès profonds (7.2% contre 1.7%,  $p=0.024$ ) et étaient plus longtemps hospitalisés (10.5 contre 8.6 jours,  $p=0.029$ ).

### 3.3.4 Le diabète

Le diabète est associé à une surmortalité post-chirurgie. *Ross et al* [88] ont inclus 11933 hépatectomies, dont 15.9% avaient un diabète. La mortalité postopératoire était de 2.4%. Dans le groupe décès, il y avait significativement plus de diabète que dans le groupe vivant (29.8% contre 15.6%,  $p<0.0001$ ).

*Li et al* ont publié une méta-analyse [68] sur le sujet. 15710 patients ont été inclus. Le diabète était associé à une sur-morbidité postopératoire avec un risque relatif à 1.34 (IC à 95% 1.19-1.51).

L'impacte du diabète pour les résections hépatiques sur cirrhose n'est pas clairement démontré. *KY et al* [52] ont inclus 1017 résections hépatiques pour carcinome hépatocellulaire. Les proportions de diabète n'étaient pas significativement différentes dans le groupe ayant eu des complications, comparé au groupe sans complication (13.5% contre 12.6%).

### 3.3.5 Le score ASA

Le score ASA ou *American Society of Anesthesiologists Score* a été utilisé dès 1941 et publié en 1970 [115] à partir d'une cohorte de 68388 patients. Il évalue la mortalité postopératoire. Il classe les patients en 5 catégories :

- I Patient sain
- II Maladie systémique légère
- III Maladie sévère ou invalidante sans incapacité
- IV Maladie sévère avec mis en jeu du pronostic vital
- V Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures sans intervention chirurgicale

Le score ASA est un facteur de surmortalité à 30 et 90 jours post-chirurgie chez le cirrhotique [80, 104] (194 patients cirrhotiques inclus).

### 3.3.6 Le score Charlson

D'autres scores d'anesthésie sont disponibles comme le score de Charlson [6]. Ce score prend en compte les différentes comorbidités du patient et non uniquement la plus grave. Ce modèle a été validé en 2010 sur une cohorte anglaise de plus de 400 000 malades après une chirurgie aortique, prostatique, valvulaire ou de prothèse de hanche. Ce score était associé à une surmortalité à 90 jours et une survie diminuée à 1 an. Il n'a pas été validé pour la chirurgie hépatique.

### 3.3.7 Paramètre voie d'abord chirurgical

La chirurgie abdominale a été pratiquée initialement par laparotomie. Les hépatectomies peuvent être réalisées par laparotomie médiane ou sous costale. D'autres voies d'abord ont été développées ensuite comme la coelioscopie. En 1987, le Pr Mouret réalisa la première cholécystectomie par coelioscopie (ou laparoscopie). Depuis cette date, le nombre d'intervention par coelioscopie n'a cessé d'augmenter.

La coelioscopie a sensiblement amélioré les suites opératoires de certaines pathologies digestives. *Tjandra et al* [106] ont réalisé une méta-analyse sur l'impact de la laparoscopie sur les suites opératoires des résections colo-rectales. Une diminution de la morbidité opératoire est observée dans le groupe coelioscopie (odds-ratio à 0.33,  $p=0.005$ ). La durée d'hospitalisation, le temps de reprise alimentaire et les douleurs postopératoires étaient significativement diminuées.

Les bénéfices de la coelioscopie pour les résections hépatiques sur cirrhose sont documentés. *Tranchart et al* [111] ont apparié 42 résections de carcinome hépatocellulaire par coelioscopie avec 42 résections par laparotomie. 75% des patients étaient cirrhotiques. Les saignements per-opératoires étaient significativement moins élevés dans le groupe coelioscopie (724 mL VS 364 mL,  $p<0.001$ ). L'ascite était moins fréquente dans ce groupe (7.1% VS 26.1%,  $p = 0.003$ ). La morbidité postopératoire et la survie étaient comparables dans les 2 groupes.

*Kanazawa et al* [62] ont inclus 56 résections de carcinome hépatocellulaire, 28 par laparotomie et 28 par coelioscopie. Il y avait significativement moins d'abcès de paroi, de patient Clavien III-a (uniquement) dans le groupe coelioscopie. La durée d'hospitalisation était diminuée.

*Soubrane et al* [98] ont inclus 341 résections de carcinomes hépatocellulaires par coelioscopie. 70% des patients présentaient une cirrhose. La mortalité à 30 jours était de 30%. La survie à 1 an était de 90.3%. Les auteurs concluaient à une comparabilité des morbi-mortalités et de la survie entre la coelioscopie et la laparotomie sans groupe contrôle.

Des études plus récentes apportent plus d'éléments en faveur de la coelioscopie. *Cheung et al* [26] ont inclus 440 carcinomes hépatocellulaires dont 110 réséqués par coelioscopie (70.9% de cirrhose). Après analyse par score de propension, le groupe coelioscopie avait significativement moins de pertes sanguines (150 contre 400 mL), une

durée opératoire (185 contre 255 minutes) et une durée d'hospitalisation (4 contre 7 jours) plus courte . La survie était comparable.

*Sposito et al* [99] ont inclus 269 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose dont 43 par cœlioscopie. La morbidité sévère était significativement diminuée dans le groupe cœlioscopie après score de propension (Clavien  $\geq 3$  : 49 contre 19%).

## Chapitre 4

# État des lieux des paramètres opératoires impactant sur les suites des résections hépatiques sur cirrhose

### 4.1 Paramètre nombre de culots érythrocytaires transfusés

De nombreuses études ont montré une corrélation entre le nombre de culots érythrocytaires transfusés et la morbi-mortalité après hépatectomie. *Wei et al* [120] ont inclus 155 patients pour résections hépatiques pour carcinome hépatocellulaire. Le pourcentage de fibrose n'était pas renseigné. La transfusion de culots érythrocytaires était significativement associée à une sur-mortalité et à une sur-morbidité (odds ratios à 11.1 et 4.8 respectivement). *Mullen et al* [79] ont inclus 1059 résections hépatiques. Les transfusions sanguines étaient significativement associées à une morbi-mortalité postopératoire plus élevée (odds ratio à 3.22, intervalle de confiance à 95% 1.73-8.25).

*Boleslawski et al* [14] ont inclus 651 hépatectomies provenant de l'*Observatoire des Hépatectomies*. Ils ont étudié la relation entre le pic de transaminase et la morbi-mortalité à 90 jours. 12% des patients étaient cirrhotiques. Une morbidité grave correspondait à un score de Clavien  $\geq 3$ . En analyse multivariée, la transfusion était significativement associée à la morbidité à 90 jours (hazard-ratio à 3.4, intervalle de confiance à 95% 2.5-5.2).

*Cing-wei et al* [114] ont inclus 894 patients pour hépatectomies. Les transfusions de plus de 2 culots érythrocytaires et de plus de 4 culots étaient significativement plus nombreuses dans le groupe morbidité sévère (15.7% contre 42.3%, 5.6% contre 18.8%).

### 4.2 Paramètre pertes sanguines

Le foie est un organe complexe richement vascularisé par la veine portale et l'artère hépatique. Il se draine dans la veine cave inférieure. Le débit sanguin est voisin de 1.5L/-mins. Cette triple vascularisation entraîne des pertes sanguines, importantes notamment lors de la transection du parenchyme hépatique. Bien qu'il soit corrélé aux transfusions sanguines, ce paramètre est moins utilisé dans la littérature de par la difficulté de recueil

et de renseignement dans le dossier médical.

L'hypertension portale majore les saignements chez les cirrhotiques à cause de 3 phénomènes :

- L'existence de voies de dérivation porto-systémiques responsable d'un saignement veineux à haut débit si elles sont lésées.
- Le clampage pédiculaire hépatique selon la méthode de *Pringle* d'efficacité réduite par l'existence de ces mêmes voies de dérivation.
- Une artérialisation du parenchyme hépatique causée par l'augmentation des résistance parenchymateuse responsable d'une chute du débit portal.

*Wei et al* [120] ont inclus 155 patients pour résections hépatiques pour carcinome hépatocellulaire. Le pourcentage de fibrose n'était pas renseigné. Des pertes sanguines supérieures à 1.5L étaient significativement associées à une surmortalité (odds ratio à 4.5).

*Schindl et al* [92] ont inclus 104 patients pour hépatectomies. Le critère de jugement était la survenue d'une insuffisance hépatique. Les pertes sanguines étaient significativement plus élevées dans le groupe avec insuffisance hépatique (2090mL VS 1059mL, p-value = 0.007) en analyse univariée.

*Cing-wei et al* [114] ont inclus 894 patients pour hépatectomies. Les pertes sanguines étaient significativement plus élevées dans le groupe morbidité sévère (Clavien>3) (500mL contre 300mL).

### 4.3 Paramètre durée opératoire

La durée opératoire pour les résections hépatiques sur cirrhose est insuffisamment évaluée dans la littérature. Ce paramètre est corrélé aux pertes sanguines et aux volumes réséqués par exemple. Son impacte, indépendamment des autres paramètres, a rarement été mis en évidence. *Del Olmo et al* [38] ont inclus 135 interventions chirurgicales non hépatiques chez des patients cirrhotiques. En analyse multivariée, la durée opératoire était significativement associée à la mortalité (odds-ratio à 5, intervalle de confiance à 95% 1.2-15.6).

*Alghandi et al* [3] ont inclus 144 patients pour hépatectomie complexe (>3 segments). La durée opératoire n'était pas significativement associée aux complications postopératoires.

### 4.4 Paramètre durée de clampage pédiculaire

Pour limiter le saignement per-opératoire, un clampage du flux hépatique peut être réalisé. Plusieurs types de clampage ont été décrits. La manœuvre de *Pringle*, clampage non sélectif du pédicule hépatique, est le plus souvent réalisée.

*Man et al* [74] ont réalisé en 1997 un essai randomisé incluant 100 hépatectomies. Pendant la transection hépatique, une manœuvre de *Pringle* intermittente était réalisée chez la moitié des patients. Les saignements per-opératoires étaient significativement diminués dans le groupe avec *Pringle* (12 /dm<sup>3</sup> contre 22 /dm<sup>3</sup> p<0.0001). Les morbi-mortalités étaient similaires dans les deux groupes.

La méta-analyse de *Rahbari et al* [86] incluait 8 essais randomisés. La manœuvre de *Pringle* intermittente ne diminuait pas de façon significative la morbi-mortalité post-hépatectomie.

*Boleslawski et al* [14] ont inclus 651 hépatectomies provenant de *l'Observatoire des Hépatectomies*. Ils ont étudié la relation entre le pic de transaminase et la morbi-mortalité à 90 jours. Une morbidité grave correspondait à un score de Clavien  $\geq 3$ . 12% des patients étaient cirrhotiques. En analyse multivariée, le clampage pédiculaire était significativement corrélé à la morbidité sévère à 90 jours (hazard-ratio à 2.6, intervalle de confiance à 95% 1.4-3.9).

Au vue de ces différents articles aux conclusions divergentes, il n'est pas possible de statuer sur l'effet de la durée de clampage pédiculaire sur les suites opératoires.

## Chapitre 5

# État des lieux des algorithmes de sélection des malades disponibles dans la littérature pour les résections hépatiques sur cirrhose

### 5.1 Algorithme décisionnel selon Yamanaka

En 1984, *Yamanaka et al* [125] ont publié le premier modèle décisionnel pour la sélection des patients sujets à une hépatectomie. 36 patients ont été inclus avec 17 paramètres recueillis. Le critère de jugement principal était l'insuffisance hépatique post-opératoire (tableau 2.1 page 10). Leur modèle permettait de classer les patients en 3 catégories selon une régression linéaire incluant comme variable l'âge, le pourcentage de parenchyme réséqué et la clairance au vert d'indocyanine. L'équation obtenue est :

$$Y = -84.6 + 0.933(\% \text{ de parenchyme réséqué}) + 1.11(\text{ICG}) + 0.999(\text{âge})$$

Un score supérieur à 55 définissait une hépatectomie à risque élevé, un score entre 45 et 55 une hépatectomie à risque intermédiaire et un score inférieur à 45 une hépatectomie à risque faible.

Ce modèle fut confirmé en 1994 [126]. 434 patients ont été inclus dont 376 carcinomes hépatocellulaires et 286 cirrhotiques. Le risque de l'hépatectomie était corrélé à la mortalité hospitalière (75% de mortalité pour une hépatectomie à risque élevé contre 7.3% pour une hépatectomie à risque faible dans le groupe carcinome hépatocellulaire).

### 5.2 Algorithme décisionnel selon Makuuchi

*Makuuchi et al* ont proposé l'arbre décisionnel (figure A.5 page 84) en 1993. Il a été utilisé pour sélectionner les résections hépatiques dans plusieurs études [53, 76, 107].

*Imamura et al* [53] rapporte la sélection de 1429 hépatectomies grâce à cet arbre décisionnel pour seulement 1 décès.

Il existe quelques limites à cet arbre. La justification statistique de cet arbre n'est pas disponible et semble plus être construit en fonction de dogmes chirurgicaux. Les résultats semblent être déduits de l'étude de *Yamanaka et al* [125] de 1984.

Étude	% CHC	% Métastases	Autres	Effectif
<i>Miyagawa et al</i> 1995 [76]	52%	21%	27%	172
<i>Torzilli et al</i> 1999 [107]	100%	0	0	107
<i>Imamura et al</i> 2005 [53]	48%	NS	52%	1429

Table 5.1 – Caractéristiques des inclusions dans les études utilisant l’arbre décisionnel de Makuuchi

Cet arbre décisionnel est développé pour les résections hépatiques de carcinome hépatocellulaire. Mais plusieurs étiologies tumorales ont été publiées dans les études citées ci-dessus. De plus, il est possible de développer un carcinome hépatocellulaire sur un parenchyme non cirrhotique (fibrose non F4).

### 5.3 Algorithme décisionnel selon Cescon

*Cescon et al* ont publié en 2009 [24] 466 résections de carcinome hépatocellulaire sur cirrhose. La cirrhose était confirmée histologiquement. Le critère de jugement était la survenue d’une insuffisance hépatique (tableau 2.1 page 10).

23 patients ont développé cette insuffisance hépatique en postopératoire. En analyse multivariée, la natrémie, le nombre de segments réséqués et le score de MELD étaient associés à l’outcome. Ils en déduisaient l’arbre décisionnel suivant (figure A.6 page 85) sans justification statistique. Une majorité de cirrhose virale ont été inclus (77%) limitant la généralisation aux cirrhoses alcooliques.

### 5.4 Algorithme décisionnel selon Stockmann

Comme vue précédemment, l’équipe de *Stockmann et al* ont publié un algorithme de sélection pour leurs hépatectomies à risques [57, 102] utilisant notamment le LiMax. L’algorithme A.7 est disponible page 86. Plusieurs limites existent

- cet algorithme a été construit pour tous types d’hépatectomies. Dans l’étude de 2015 [57], sur les 1170 patients inclus, 10.9% avaient une cirrhose hépatique.
- Dans l’étude de 2010 [102], la valeur de LiMax préopératoire n’était pas corrélée au risque de décès.
- Dans l’étude de 2015 [57], le score de LiMax préopératoire n’était pas associé à l’insuffisance hépatique postopératoire après un score de propension.
- Il n’y a pas de justification statistique pour la construction du modèle.

Le LiMax n’étant pas disponible en France, cet algorithme n’est pas utilisé pour la sélection des hépatectomies sur cirrhose.

### 5.5 Algorithme décisionnel selon Citterio

*Citterio et al* [30] ont publié en 2016 un algorithme obtenu après 543 résections de carcinome hépatocellulaire (figure A.8 page 86). Ils ont construit un arbre de classification

à partir du package *ctree* du logiciel R. Les variables utilisées sont :

- Une hépatectomie majeure définie par la résection de minimum 3 segments hépatiques
- Une hypertension portale définie par les critères BCLC [70]
- Le score de MELD

Il existe quelques limites.

- Cette étude est unicentrique.
- Les étiologies virales sont majoritaires (74%).
- Le degré de fibrose n'est pas précisé.
- Le critère de jugement n'est pas consensuel (cf tableau 2.1 page 10)
- La définition des hépatectomies majeures dépend du nombre de segments. Nous verrons que cette définition est biaisée.

Bien que valide statistiquement, l'utilité clinique de ce modèle se discute.

## 5.6 Algorithme décisionnel selon Cucchetti

*Cucchetti et al* [33] ont publié en 2016 un algorithme pour la sélection des résections de carcinome hépatocellulaire. 202 patients ont été inclus. Le critère de jugement était l'insuffisance hépatique grade B ou C de l'*ISGLS*. Le score de MELD, le taux d'ASAT et une hypertension portale définie par les critères BCLC [70] étaient significativement associés à un sur risque d'insuffisance hépatique postopératoire.

L'application clinique de cette analyse multivariée est disponible sur ce graphique. Les transformations de variables quantitatives en variables catégorielles, nécessaire pour ce tableau, bien que d'utilité clinique évidente, n'est pas valide statistiquement.

Ils utilisent ensuite le FibroScan<sup>®</sup> pour sélectionner des patients à risque de décompensation hépatique *ISGLS* A, B ou C. Cet examen n'était pas corrélé à leur critère de jugement principal (insuffisance hépatique *ISGLS* B ou C).

L'idée intéressante de cet article est de vouloir appliquer la théorie de l'utilité espérée à la sélection de ces patients. Cette théorie sous-entend que nos choix ne dépendent uniquement que des bénéfices et avantages attendus après une décision. Elle est remise

en cause depuis les travaux de *Daniel Kahneman* (prix Nobel d'économie en 2002) et *Amos Tversky*. Ici, le FibroScan<sup>®</sup> réalisé en préopératoire permettrait une aide à la sélection de ces malades en plus de leur algorithme.

patient characteristics	estimated PHLF risk (95% C.I.)
absence of clinical signs of portal hypertension <sup>†</sup>	
normal AST (i. e. 25 UI/L)	
MELD = 6	5.2 % (4.4 – 6.0)
MELD = 7	9.1 % (7.7 – 10.5)
MELD = 8	15.5 % (13.2 – 17.8)
MELD = 9	25.1 % (21.3 – 28.9)
MELD = 10	38.1 % (32.4 – 43.8)
increased AST (i. e. 70 UI/L)	
MELD = 6	7.3 % (6.2 – 8.4)
MELD = 7	12.7 % (10.8 – 14.6)
MELD = 8	21.0 % (17.9 – 24.2)
MELD = 9	32.8 % (27.9 – 37.7)
MELD = 10	47.2 % (40.1 – 54.3)
presence of clinical signs of portal hypertension <sup>†</sup>	
normal AST (i. e. 25 UI/L)	
MELD = 6	13.8 % (11.7 – 15.9)
MELD = 7	22.7 % (19.3 – 26.1)
MELD = 8	35.0 % (29.7 – 40.3)
MELD = 9	49.7 % (42.2 – 57.2)
MELD = 10	64.4 % (54.7 – 74.1)
increased AST (i. e. 70 UI/L)	
MELD = 6	18.8 % (16.0 – 21.6)
MELD = 7	29.9 % (25.4 – 34.4)
MELD = 8	43.9 % (37.3 – 50.5)
MELD = 9	59.0 % (50.2 – 67.9)
MELD = 10	72.5 % (61.6 – 83.4)

# Chapitre 6

## Résumé

Les résections hépatiques sur cirrhose sont des interventions morbides. Une sélection rigoureuse des patients est nécessaire mais il n'y a aucun consensus. Les critères de jugement utilisés dans la littérature sont nombreux et il n'existe pas de gold-standard.

Les paramètres de sélection préopératoire peuvent être regroupés en trois catégories.

- Paramètres évaluant l'insuffisance hépatique
- Paramètres évaluant l'hypertension portale
- Paramètres évaluant l'opérabilité générale

Les suites opératoires sont corrélées à des paramètres opératoires comme les pertes sanguines ou la durée de l'intervention.

Des algorithmes de sélections ont été publiés mais leurs applications cliniques sont limitées. À partir de la cohorte prospective nationale multicentrique de l'*Association de Chirurgie Hépato-Biliaire et de Transplantation (ACHBT)*, nous voulons modéliser le risque opératoire des résections hépatiques sur cirrhose selon des paramètres préopératoires. Nous étudierons aussi l'impacte des paramètres opératoires sur ce risque.

## **Deuxième partie**

# **Modélisation du risque d'insuffisance hépatique après résection hépatique sur cirrhose**

# Chapitre 1

## Méthodologie de l'étude

### 1.1 Sélection des patients

#### 1.1.1 L'Observatoire Des Hépatectomies

L'*Observatoire Des Hépatectomies* est une étude observationnelle multicentrique gérée par l'*Association de Chirurgie Hépato-Biliaire et de Transplantation (ACHBT)* (clinicaltrials.gov : NCT01715402). Elle regroupe toutes les hépatectomies réalisées dans les centres y participant. Créé en octobre 2012, cette cohorte prospective utilise le logiciel *MySQL* pour la gestion de la base de données sécurisées disponible à l'adresse [http://hpbchir.u707.jussieu.fr/ehpbchir/gestion\\_site/](http://hpbchir.u707.jussieu.fr/ehpbchir/gestion_site/). Toutes les données nécessaires aux critères de jugement (décès à 1 et 3 mois, score de Clavien, CCI, IS-GLS) sont recueillies prospectivement suivant les recommandations Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) [10].

Les critères d'inclusions de cette base sont tous gestes hépatiques programmés pour un patient. Il n'y a pas de critère d'exclusions. Le consentement libre et éclairé du patient est recueilli avant son inclusion.

Près de 4000 interventions ont été enregistrées fin juin 2016. 14 centres participent. Pour notre étude, seuls les centres réalisant fréquemment des hépatectomies sur cirrhose ont participé soit :

- Le centre hépato-biliaire de Paul-Brousse
- Le service de chirurgie digestive foie et pancréas de l'hôpital Beaujon
- Le service de chirurgie digestive et transplantation du CHRU de Lille
- Le service de chirurgie digestive et transplantation de l'hôpital Rouse à Lyon
- Le service de chirurgie générale et digestive du CHU d'Amiens
- Le service de chirurgie générale et digestive à l'hôpital de la Conception Marseille

Ces centres devaient participer activement à l'*Observatoire Des Hépatectomies*.

#### 1.1.2 Critères d'inclusions et d'exclusions

Le critère d'inclusion était toutes hépatectomies sur foie cirrhotique. La cirrhose était définie par une fibrose F4 sur la pièce opératoire. La fibrose F4 est une affection

irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle évolutive ou non qui désorganise l'architecture lobulaire normale et la formation de nodules.

Les critères d'exclusions étaient :

- Une hépatectomie non réalisée sur un foie cirrhotique F4
- Une cirrhose biliaire secondaire à une obstruction de la voie biliaire principale (cholangiocarcinome hilair)
- Une re-hépatectomie sur cirrhose
- Des suites opératoires non renseignées dans l'*Observatoire des Hépatectomies*

Les données de tous les patients éligibles à notre étude ont été contrôlées avec le dossier médical dans chaque centre pour vérifier la présence d'une cirrhose prouvée histologiquement sur la pièce opératoire. En cas de fibrose non F4, le patient était exclu.

Les cholangiocarcinomes hilaires (tumeur de Klatskin) entraînent une cirrhose biliaire secondaire dans le territoire d'obstruction. Le reste du parenchyme hépatique est sain. La prise en charge péri-opératoire de ces tumeurs est différente. Ils ont été exclus de notre étude.

Les re-hépatectomies sur cirrhose ont été exclues pour deux raisons. En cas de récurrence ou d'apparition d'un nouveau carcinome hépatocellulaire, la place d'une re-hépatectomie est débattue. La transplantation hépatique est préférée en l'absence de contre-indications. D'un point de vue statistique, l'inclusion des re-hépatectomies aurait nécessité la prise en compte d'un « effet patient » (modèle prenant en compte le fait qu'un patient ayant déjà présenté une complication à une première intervention à une probabilité plus élevée de complication après une nouvelle intervention). De tels modèles complexifient les analyses statistiques pour une indication de re-hépatectomie non reconnue. Le nombre de re-hépatectomies sur cirrhose est de plus faible dans notre base de données (20 interventions). Nous les avons donc exclus.

Les patients n'ayant pas de suites opératoires renseignées dans l'*Observatoire des Hépatectomies* ont été exclus.

Une durée minimale de suivi de 90 jours était nécessaire.

### 1.1.3 Diagramme de flux

Les inclusions ont débuté en octobre 2012 et se sont terminées le 30 mai 2016. La flow chart 1.1 est disponible page 35. Sur les 4008 interventions disponibles sur l'*Observatoire des hépatectomies* le 30 mai 2016, 631 interventions étaient étiquetées sur foie cirrhotique. 20 re-interventions ont été exclues. 199 patients ont été exclus car la cirrhose n'était pas prouvée sur la pièce opératoire. La principale indication de résection hépatique est le carcinome hépatocellulaire avec 88% des inclusions.

## 1.2 Recueil et comparaison des critères de jugement

### 1.2.1 Méthode de recueil des différents critères de jugement

De nombreux critères de jugement ont été développés pour les résections hépatiques sur cirrhose (tableau 2.1 page 10). L'*Observatoire Des Hépatectomies* recueille de façon

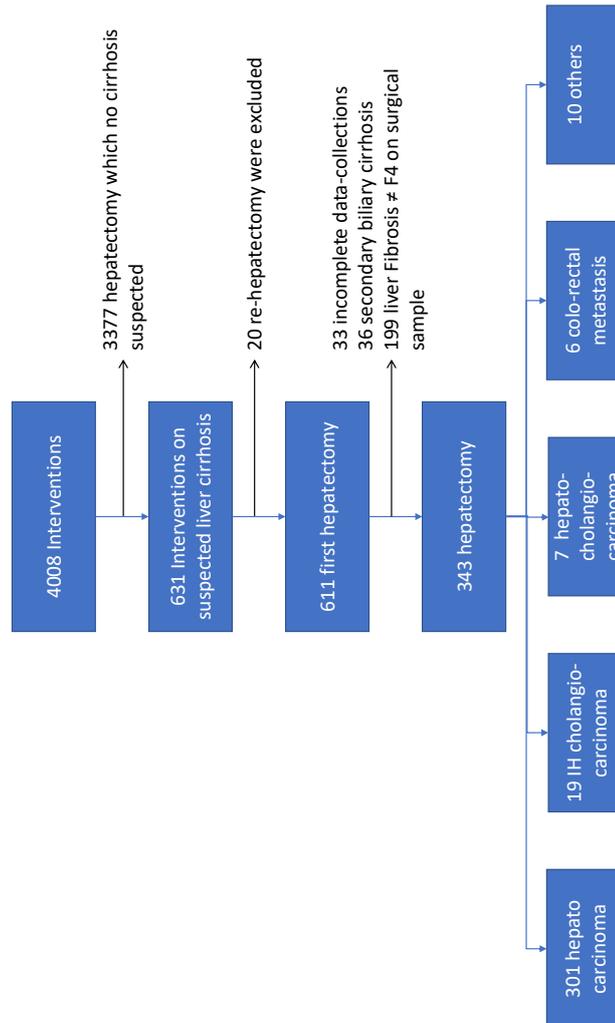


Figure 1.1 – Diagramme de flux

prospective tous les événements indésirables de l'inclusion du patient jusqu'à sa rémission ou son décès. Nous avons donc pu recueillir les critères de jugements grâce aux requêtes SQL via le logiciel *MySQL Workbench 6.3*. Vous trouverez à la fin de ce mémoire le script d'extraction des différents critères de jugement (script C.1 page 108).

Ces requêtes ont permis un recueil fiable des différents critères de jugement. La principale limite de ces requêtes est la qualité de recueil. Tous les dossiers informatiques des patients inclus dans notre étude ont été vérifiés et complétés par son dossier médicale.

## 1.2.2 Méthode de recueil du critère d'insuffisance hépatique selon l'ISGLS

Le script du critère de jugement *ISGLS* est disponible ci-dessous.

Listing 1.1 – script du critère de jugement ISGLS

```

IF (
    (GREATEST(IFNULL(bili_J5 ,0), IFNULL(bili_J6 ,0), IFNULL(bili_J7 ,0), IFNULL(bili_J8 ,0), IFNULL(bili_J9 ,0), IF
    NULL(bili_J10 ,0))
    >LEAST(IFNULL(bili_J0 ,2000), IFNULL(bili_J1 ,2000), IFNULL(bili_J2 ,2000), IFNULL(
    bili-preop ,2000)))

    AND

    ((GREATEST(IFNULL(INR_J5 ,0), IFNULL(INR_J6 ,0), IFNULL(INR_J7 ,0), IFNULL(INR_J8 ,0), IFNULL(INR_J9 ,0), IFNULL(
    INR_J10 ,0))
    >LEAST(IFNULL(INR_J0 ,12), IFNULL(INR_J1 ,12), IFNULL(INR_J2 ,12), IFNULL(INR-preop ,12)))

    OR

    LEAST(IFNULL(tp_J5 ,300), IFNULL(tp_J6 ,300), IFNULL(tp_J7 ,300), IFNULL(tp_J8 ,300), IFNULL(tp_J9 ,300), IFNULL
    (tp_J10 ,300))
    <GREATEST(IFNULL(tp_J0 ,20), IFNULL(tp-preop ,20), IFNULL(tp_J1 ,20), IFNULL(tp_J2 ,20))),

IF (
    type_reprise_chir LIKE '%transplant%'
    OR type_reprise_chir LIKE '%greffe%'
    OR type_reprise_chir LIKE '%hepatect%'

    OR (GREATEST(INR_J5 ,INR_J6 ,INR_J7 ,INR_J8 ,INR_J9 ,INR_J10)>2 AND INR-preop <1.5)
    OR (GREATEST(uree_J5 ,uree_J6 ,uree_J7 ,uree_J8 ,uree_J9 ,uree_J10)>115 AND uree-preop <10)
    OR suites_op_rad_encephalo_postop = 'Oui'
    OR suites_op_rad_desorientation_postop_clav IN ('Trt invasif sous AL à déclarer dans Trait. spécifiques
    ', 'Trt invasif sous AG à déclarer dans Trait. spécifiques', 'Défaillance sévère d'un organe
    vital', 'Défaillance multiviscérale', 'Décès')
    OR suites_op_rad_dialyse = 'Oui' AND evaluation_initiale_rad_dialyse <>'OUI'

    OR (SELECT rad_vasoactive_post_op <>'Absente' FROM suivi_journalier
    WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
    AND DATEDIFF(suivi_journalier.date_consultation , intervention.date_consultation
    ) BETWEEN 3 AND 90
    ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1 )

    OR (SELECT rad_ventilation='Oui' FROM suivi_journalier
    WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
    AND DATEDIFF(date_consultation , intervention.date_consultation) BETWEEN 1 AND
    90
    ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1 )

    OR (SELECT SUM(rad_lieu_hospit= 'Réanimation') FROM suivi_journalier
    WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
    AND DATEDIFF(suivi_journalier.date_consultation , intervention.date_consultation
    ) BETWEEN 3 AND 90
    AND
    (SELECT SUM(rad_lieu_hospit <>'Réanimation') FROM suivi_journalier
    WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
    AND DATEDIFF(suivi_journalier.date_consultation , intervention.date_consultation
    ) BETWEEN 0 AND 3)
    ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1)

    , 'C',

IF (
    (suites_op.chk_ascite_postop_ttt IN ('Albumine', 'Diurétiques, Albumine', 'Diurétiques', 'Diurétiques,
    Albumine, Paracétèse')
    OR (GREATEST(INR_J5 ,INR_J6 ,INR_J7 ,INR_J8 ,INR_J9 ,INR_J10)>1.5 AND INR-preop <1.5 AND GREATEST(INR_J5 ,
    INR_J6 ,INR_J7 ,INR_J8 ,INR_J9 ,INR_J10)<2)
    OR (GREATEST(uree_J5 ,uree_J6 ,uree_J7 ,uree_J8 ,uree_J9 ,uree_J10)<115 AND uree-preop <10 AND GREATEST(uree_J5 ,
    uree_J6 ,uree_J7 ,uree_J8 ,uree_J9 ,uree_J10)>15)

```

```

OR (SELECT MIN(diurese_jour)<12*(evaluation_initiale.poids_hab) AND MIN(diurese_jour)>0 FROM
suivi_journalier
WHERE ID_patient = patient.ID_patient
AND DATEDIFF(date_consultation , intervention.date_consultation) BETWEEN 0 AND
90
ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1 )

OR (SELECT SUM(rad_scanner_abdo= 'Oui ciblée' ) FROM suivi_journalier
WHERE ID_patient = patient.ID_patient
AND DATEDIFF(date_consultation , intervention.date_consultation) BETWEEN 0 AND
90
ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1 )

OR (SELECT SUM(rad_echo_abdo= 'Oui ciblée' ) FROM suivi_journalier
WHERE ID_patient = patient.ID_patient
AND DATEDIFF(date_consultation , intervention.date_consultation) BETWEEN 0 AND
90
ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1 )

OR (SELECT SUM(rad_lieu_hospit= 'Réanimation') FROM suivi_journalier
WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
AND DATEDIFF(suivi_journalier.date_consultation , intervention.date_consultation
) BETWEEN 3 AND 90
AND
(SELECT SUM(rad_lieu_hospit <> 'USC') FROM suivi_journalier
WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
AND DATEDIFF(suivi_journalier.date_consultation , intervention.date_consultation
) BETWEEN 0 AND 3)
ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1)

OR (SELECT rad_ventilation_non_inv='Oui' FROM suivi_journalier
WHERE suivi_journalier.ID_patient=intervention.ID_patient
AND DATEDIFF(date_consultation , intervention.date_consultation) BETWEEN 1 AND
90
ORDER BY suivi_journalier.date_consultation ASC LIMIT 1 )

OR suites_op.rad_desorientation_postop_clav IN ( 'Pas de traitement', 'Trt médical exclusif')
, 'B', 'A') ,
'NON')
AS 'ISGLS'

```

Pour les patients présentant des perturbations biologiques importantes, la définition de l'insuffisance hépatique selon l'ISGLS (A.2 page 82) correspond à une élévation du taux de bilirubine ou d'INR à partir de J5 comparé aux jours précédents. Cette définition nécessite beaucoup plus de valeurs biologiques. Cette définition entraînait un nombre insuffisant d'évènements.

Les auteurs ne définissent pas de valeurs limites pour l'IRN et la bilirubinémie anormalement élevés. De plus, les cirrhoses bénéficiant d'une résection hépatique sont compensées. Les perturbations biologiques sont modérées. Les graphiques 1.2 page 38 représentent la distribution de l'INR, de la bilirubinémie et du TP préopératoires. Moins d'un quart des patients ont des valeurs au dessus des normes biologiques.

Pour ces deux raisons, nous avons décidé de définir l'insuffisance hépatique selon l'ISGLS comme une augmentation de la bilirubine ou de l'INR ou une baisse du TP par rapport aux valeurs de références. Les classes Non, A, B et C ont été définies selon le tableau A.3 (page 83).

### 1.2.3 Comparaison des différents critères de jugement

Le tableau 1.1 page 39 récapitule le nombre et le pourcentage d'évènements pour les différents critères de jugement. La mortalité à 3 mois dans notre série est de 5.25%, comparable aux données de la littérature récente.

Pour l'échelle de *Clavien*, 2 limites de morbidités ont été définies selon la littérature :

- Morbidité supérieure ou égale à III-A
- Morbidité supérieure ou égale à III-B

Pour l'échelle de *CCI*, la définition de la limite de comorbidité n'est pas consensuelle.

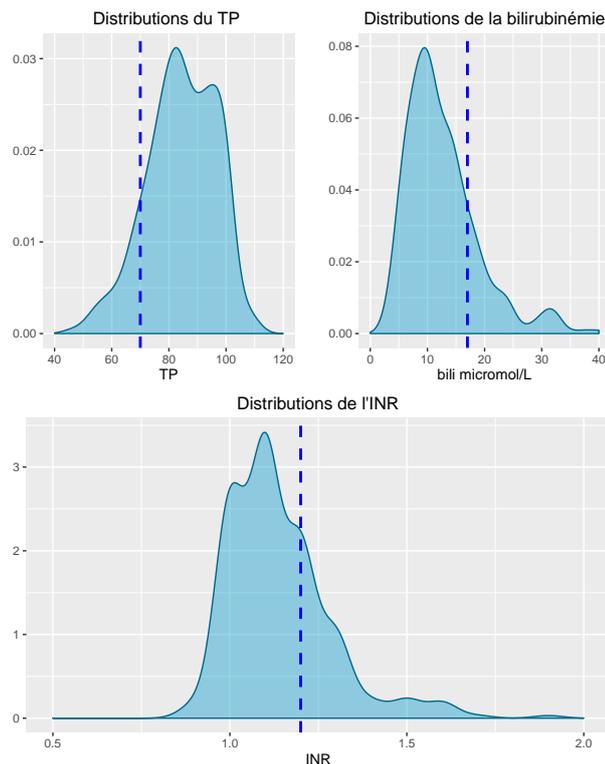


Figure 1.2 – Distribution de l'INR du TP et de la bilirubinémie préopératoires

Nous avons donc pris pour valeur seuil le 3<sup>ème</sup> quartile comme dans l'étude de *Vibert et al* [117].

Notre critère de jugement principal devait répondre à deux problématiques :

- Avoir suffisamment d'évènements pour permettre une analyse statistique robuste
- Être pertinent cliniquement

Les critères de jugement *ascite > 5 jours*, *Ascite traitée med + chir*, *Critère de Maithel*, *Clavien>II*, *CCI* et *l'ISGLS* répondent à la première problématique. Une ascite postopératoire n'est pas considérée comme un événement indésirable grave si un traitement médical suffit. Construire un score prédictif sur ce critère n'est pas pertinent cliniquement. Les limites de morbidité pour les critères *Clavien>II* et *CCI* sont arbitraires et ne sont pas spécifiques des complications d'insuffisance hépatique.

Le critère *ISGLS* répond aux 2 problématiques mais il faut vérifier qu'il est corrélé à la morbi-mortalité.

#### 1.2.4 Comparabilités entre le critère ISGLS et la morbidité post-opératoire

Le tableau 1.2 rapporte les effectifs de décès, score de Clavien et de moyenne de CCI par catégorie d'*ISGLS*. La probabilité de décès à 3 mois augmente en fonction du score *ISGLS* (1.8% en cas d'*ISGLS* Non/A contre 26% en cas d'*ISGLS* C). Cette différence est significative ( $p = 1.1 \times 10^{-06}$ ) après un test de Fisher. Le score *ISGLS* est corrélé à la mortalité à 3 mois.

## CHAPITRE 1. MÉTHODOLOGIE

	N°		Pourcentage	
Décès à 3 mois	18		5.25%	
Ascite >5 jours	121		35.2%	
Ascite traitée chir	26		7.6%	
Ascite traitée med + chir	89		26.0%	
Critère 50-50 [7]	3		0.9%	
Critère de <i>Kim et al</i> [64] <sup>1</sup>	12		3.5%	
Critère de Maithel [72] <sup>2</sup>	224		65.3%	
Critère de <i>Cescon et al</i> 2009 [24] <sup>3</sup>	19		5.6%	
Critère de <i>Cescon et al</i> 2012 [23] <sup>4</sup>	31		9.0%	
Calvien>II	81		23.8%	
Clavien>III-A	63		18.4%	
CCI > 3 <sup>ème</sup> quartile	86		25%	
Score ISGLS	Non	A	B	C
	118 (34.4%)	93 (27.1%)	95 (27.7%)	37 (10.8%)

<sup>1</sup> Décès ou hyperbilirubinémie > 5mg/L

<sup>2</sup> IH définie par ascite réfractaire ou hyperbilirubinémie > 5mg/L

<sup>3</sup> Décès ou transplantation

<sup>4</sup> IH définie par hyperbilirubinémie, ascite réfractaire, dialyse, INR>1.5

Table 1.1 – Tableau récapitulatif du nombre et du pourcentage d'évènements des critères de jugements

66% des patients ISGLS B ont un score de Clavien supérieur ou égal à II. Seulement 64% des patients ayant un Clavien supérieur à IIIb sont ISGLS B ou C. Cette donnée est expliquée par :

- La nécessité de perturbations du bilan hépatique pour être classée ISGLS B ou C
- Les complications classant ISGLS B ou C sont essentiellement d'origine hépatique. Des complications chirurgicales comme une éviscération ne sont pas prises en compte dans ce score.

Les moyennes du score de CCI augmentent en fonction du score *ISGLS* comme le montre le graphique 1.3 page 40. Le score moyen de CCI en fonction de nos 3 groupes est de respectivement 17, 37 et 62 ( $p = 2 \times 10^{-16}$ ).

	Effectif	ISGLS Non/A	ISGLS B	ISGLS C	P-value
No. de patients	343	211 (61.5%)	95 (27.7%)	37 (10.8%)	
Mortalité à 90 jours	18 (5.25%)	4(1.8%)	4(4.1%)	10 (26%)	$1.1 \times 10^{-6}$
Dindo Clavien score					
≥ III-B	63 (10.4%)	22 (23.2%)	22 (30.5%)	29 (51.3%)	$6.3 \times 10^{-8}$
≥ IV	23 (6.7%)	7 (3.3%)	4 (4.2%)	12 (32,4%)	$4.2 \times 10^{-7}$
CCI (moyenne)	27.8	17	37	62	$2.0 \times 10^{-16}$

Table 1.2 – Correspondance entre l'*ISGLS* et la morbi-mortalité postopératoire

**Notre critère de jugement principal est donc l'*ISGLS*.**

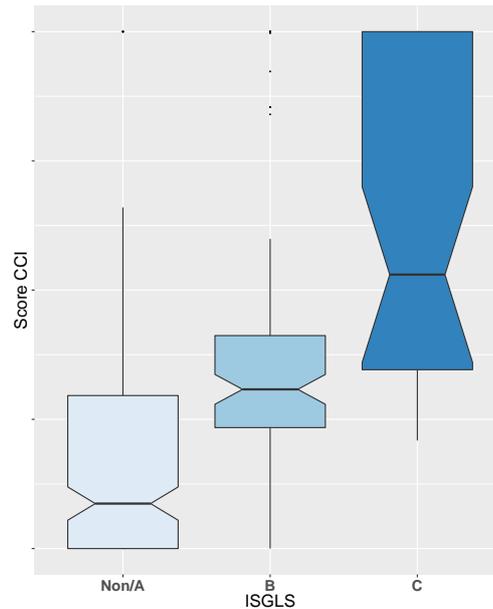


Figure 1.3 – Variation du score de CCI en fonction de L'ISGLS

Pour nos 343 patients, 225 (66%) ont présenté une insuffisance hépatique biologique selon l'*ISGLS*. Ce critère de jugement est trop fréquent pour être pertinent cliniquement. Les patients *ISGLS A* ont eu juste des perturbations biologiques et pas de complications cliniques. Ils sont donc comparable aux patients *ISGLS Non* selon ces complications. Les patients *ISGLS B* ont présenté des complications modérées. Les patients *ISGLS C* ont présenté des complications sévères (figure : A.2 page 82). Nous avons donc trois groupes aux suites opératoires différentes.

**L'objectif de ce mémoire est donc de modéliser le risque d'insuffisance hépatique symptomatique des résections hépatiques sur cirrhose selon trois groupes : *ISGLS Non* ou *A*, *ISGLS B* et *ISGLS C*.**

### 1.3 Sélection des paramètres

Les paramètres ont été recueillis grâce à la requête MySQL C.2, page 109. Le tableau 1.3 41 récapitule les différents paramètres recueillis ainsi que le type de variable. Ils peuvent être classés en 4 groupes : caractéristique du patient, paramètres évaluant l'insuffisance hépatique, paramètres évaluant l'hypertension portale et paramètres per-opératoires.

Tous les paramètres préopératoires ont été recueillis prospectivement avant la prise à charge chirurgicale. Les paramètres opératoires ont été recueillis une fois l'intervention réalisée.

Le type histologique de la tumeur a été divisé en 2 classes : tumeur type carcinome hépatocellulaire, autres types histologiques. Le paramètre varices œsophagiennes était défini comme des varices grade 2 ou 3 lors de la dernière fibroscopie oeso-gastro-duodénale précédant l'intervention. Un patient peut présenter une cirrhose mixte (alcool et métabolique par exemple). Nous avons séparé en 3 variables qualitatives les étiologies

Paramètres	Type de variables
<b>Paramètres évaluant l'opérabilité générale</b>	
Age	quantitatif
Sexe	qualitatif
BMI	quantitatif
Diabète	qualitatif à 2 classes
Score ASA	qualitatif à 5 classes
Cirrhose alcoolique	qualitatif à 2 classes
Cirrhose virale	qualitatif à 2 classes
Cirrhose métabolique	qualitatif à 2 classes
Type histologique la tumeur	qualitative à 2 classes
Traitement néo-adjuvant	qualitatif à 2 classes
Voie d'abord préopératoire	qualitative à 2 classes
<b>Paramètres évaluant l'insuffisance hépatique</b>	
Présence d'une ascite	qualitatif à 2 classes
Score de CHILD	qualitatif à 11 classes
Score de MELD	quantitatif
Score de i-MELD	quantitatif
Score de MELD-Na	quantitatif
Clairance au vert d'indocyanine	quantitatif
ASAT	quantitatif
ALAT	quantitatif
$\frac{\gamma GT}{ALAT}$	quantitatif
Pourcentage de foie restant	quantitatif
<b>Paramètres évaluant l'hypertension portale</b>	
Présence de varices œsophagiennes	qualitative à 2 classes
Gradient de pression porto-systémique	quantitatif
Taux de plaquettes	quantitatif
FibroScan®	quantitatif
Critères composites de la BCLC [70]	qualitatif à 2 classes
Volume de rate	quantitatif
$\frac{\text{volume de rate}}{\text{volume hépatique}}$	quantitatif
<b>Paramètres opératoires</b>	
Perte de sang per-opératoire	quantitative
Nombre de culots erythrocytaires	quantitatif
Durée de clampage per-opératoire	quantitatif
Durée opératoire	quantitatif
Voie d'abord postopératoire	qualitative à 2 classes

Table 1.3 – Tableau récapitulatif des paramètres recueillis

des cirrhoses. L'hémochromatose n'a pas été retenue car elle n'était pas assez fréquente.

*Gourmard et al* ont publié en 2014 une étude de 49 patients évaluant le rapport entre le volume scannographique et la densité hépatique [47]. La densité du parenchyme hépatique chez le cirrhotique était estimée à 1.1 kg/L. Les volumétries ont été réalisées à partir du scanner préopératoire le plus récent à l'aide du logiciel *Philips Portal Healthcare Nederland v5.0.2.40009*. Les hépatectomies anatomiques étaient définies comme une résection emportant au minimum un segment hépatique défini selon *Couinaud et al*. Les sous-segmentectomies n'étaient pas considérées comme une hépatectomie anatomique pour faciliter la réalisation des volumétries. Le pourcentage de foie restant était défini :

- En cas d'hépatectomie anatomique, le volume de chaque segment hépatique était calculé. Le volume de foie restant était déduit selon le volume des segments réséqués. Si le scanner préopératoire n'était pas disponible, le paramètre était considéré comme donnée manquante.
- En cas d'hépatectomie non anatomique, le volume réséqué était déduit du poids de la pièce opératoire (1.1 g  $\approx$  1 cl de foie). Si le scanner préopératoire ou le poids de la pièce n'était pas disponible, le rapport était égal à 100.
- En cas d'hépatectomie anatomique associée à une tumorectomie, nous considérons le volume de tumorectomie négligeable et le rapport était calculé comme pour une hépatectomie anatomique simple

Le pourcentage de foie restant correspondait au rapport du volume du futur foie restant défini ci-dessus sur le volume total hépatique avant intervention. Le diamètre maximale de la rate pour le critère BCLC a été déduit du volume de rate en considérant sa forme comme une hémicylindrique. La formule est disponible dans la requête *MySQL C.3* page 112.

Deux voies d'abord ont été définis :

- La voie d'abord préopératoire correspond à la voie d'abord débutée lors de l'intervention. Les coéloscopies converties sont dans le groupe coéloscopie. C'est un paramètre recueilli en intention de traiter.
- La voie d'abord postopératoire correspond à la voie d'abord à la fin de l'intervention. Les coéloscopies converties sont dans le groupe laparotomie. C'est un paramètre recueilli en per-protocole.

Ces deux paramètres sont fortement corrélés. Nous utiliserons dans nos modélisations un seul de ces paramètres en fonction de la pertinence clinique pour limiter la colinéarité.

### 1.4 Gestion des données manquantes

Tous les examens ne sont pas réalisés pour tous nos patients. Le pourcentage de données manquantes sera important. Pour pouvoir analyser tous nos paramètres, nous prévoyons de réaliser des imputations multiples. La proportion de données manquantes sera calculée pour chaque paramètre.

Deux hypothèses doivent être vérifiées avant :

- Les données doivent être *missing completely at random* c'est à dire que la probabilité des données manquantes ne dépend pas d'autres variables.

- La population de chaque centre participant à l'étude doit être comparable à la population générale de l'étude.

Des imputations multiples seront réalisées selon la technique des équations chaînées (MICE [1]). 20 jeux de données seront imputés. Les analyses sur données imputées respecteront les règles de *Rubin* qui développa à partir de 1978 la théorie de la *procédure d'imputation multiple appropriée* [89, 123]. Le script C.5 est disponible page 113.

La stabilité des imputations sera vérifiée à l'aide de graphiques représentant la distribution de nos données non imputées et des données imputées pour chaque paramètre.

## 1.5 Plan d'analyse statistique

### 1.5.1 Choix du modèle statistique

Notre critère de jugement comporte 3 classes :

- ISGLS Non/A correspondant à des patients n'ayant pas eu de complication clinique
- ISGLS B correspondant à des patients ayant eu des complications modérées
- ISGLS C correspondant à des patients ayant eu des complications sévères

L'idée de notre modélisation n'est donc pas de comparer 2 classes mais d'obtenir la probabilité pour chacune de ces 3 classes.

Plusieurs modèles statistiques sont possibles. Notre critère de jugement est une variable catégorielle à 3 classes de gravité croissante. C'est une variable ordinale. Les modèles logistiques multinomiales permettent de prédire les probabilités de chaque classe en fonction d'une classe de référence. Ces modèles ne sont donc pas adaptés ici puisque nous n'avons pas de classe de référence et ils ne prennent pas en compte le caractère ordinal de notre critère.

Les modèles logistiques polytoniques prédisent la probabilité d'une classe par rapport à une autre classe. Deux grandes types sont possibles :

- Le modèle logistique polytonique à LOGITS adjacents modélise l'odds-ratio du passage d'une classe à l'autre en fonction de nos variables. Mais il ne donne pas de probabilité globale de nos 3 catégories. Nous ne retenons pas ce modèle.
- Le modèle logistique polytonique à LOGITS cumulatifs permet de comparer une classe avec les classes qui lui sont inférieures. Pour notre exemple, ce modèle nous donne les probabilités d'être ISGL B ou C et d'être ISGLS C. Nous pouvons ainsi en déduire le  $P(\text{ISGLS Non/A})$ ,  $P(\text{ISGLS B})$  et  $P(\text{ISGLS C})$ . Nous retenons ce modèle.

Un sous type est particulièrement utilisé : le modèle logistique polytonique à LOGITS cumulatifs et odds-ratio proportionnels. Ce modèle estime un unique coefficient de régression pour chacun des paramètres (contrairement aux autres modèles qui estiment un coefficient pour chaque changement de classes, ici au nombre de 2). Les avantages sont une meilleure stabilité du modèle puisqu'il y a ici 2 fois moins de coefficients estimés, et une meilleure lisibilité et application clinique. **Nous retenons donc le modèle logistique polytonique à LOGITS cumulatifs et odds-ratio proportionnels.**

Ce modèle nous donnera donc les  $P(\geq \text{ISGLS B})$  et  $P(\geq \text{ISGLC C})$ . Nous pourrons ensuite en déduire les probabilités de nos 3 classes.

## 1.5.2 Étape de la modélisation

### Vérification de la loglinéarité

Les régressions logistiques utilisent habituellement des relations linéaires. Cette hypothèse, bien que pratique, n'est souvent pas évaluée. Nous vérifierons la loglinéarité de nos paramètres quantitatifs graphiquement. Nous travaillerons sur nos 20 jeux de données imputés regroupés. Plusieurs fonctions mathématiques ont été développées pour modéliser les variables quantitatives. On peut citer les polynômes, le logarithme népérien ou encore les fonctions splines [101]. En cas de doute sur une relation linéaire, nous modéliserons nos paramètres selon des polynômes de degré supérieur à 1 [15]. Nous utiliserons des polynômes pour leurs relatives simplicités. Des tests de Wald compareront les différents ordres pour chaque variable. En cas de différence non significative, le modèle le plus simple sera retenu.

### Construction de la modélisation

Nous travaillons sur des données imputés. Pour construire notre modèle, nous utiliserons la méthode décrite par *Royston et al* [123]. Tous les paramètres significatifs au seuil  $\alpha \leq 0.2$  en analyse univariée sont inclus dans l'analyse multivariée. Un premier modèle multivarié est construit avec tous les paramètres significatifs. Le 2<sup>e</sup> modèle multivarié est ensuite construit sans le paramètre le moins significatif du modèle dessus. Nous comparons ensuite ces 2 modèles avec un test de *Wald* en respectant les règles de *Rubin* [89](la p-value finale correspond à la moyenne des p-values obtenues sur nos 20 datasets imputés). Cette procédure est répétée jusqu'à obtenir une différence significative ( $\alpha \leq 0.05$ ). Le modèle multivarié final est le modèle construit avant d'observer une différence significative.

### Vérification de la proportionnalité des odds-ratios

Le modèle nécessite des odds-ratios proportionnels. Pour chaque paramètre retenu, des graphiques représentant les probabilités prédites en fonction de la variation de ce paramètre seront construits à partir du modèle sans odds-ratio proportionnel. Ces graphiques seront composés de 2 courbes puisque notre modèle prédit 2 probabilités. En cas de globale parallélisme des 2 courbes, l'hypothèse d'odds-ratios proportionnels sera acceptée.

Des cross-validations permettront aussi de déterminer si l'hypothèse de proportionnalité des odds-ratios est associée à de meilleurs prédictions.

## 1.5.3 Qualité de prédiction et stabilité du modèle

Notre modèle nous fournit deux probabilités. Il est donc possible de construire pour chacune de ces probabilités une courbe ROC [78]. Une prédiction est jugée satisfaisante si l'aire sous la courbe est supérieur à 0.7 [109]. Cette approche pour un modèle ordinal a déjà été utilisée dans la littérature [110].

Pour contrôler la stabilité de notre modèle, 2 méthodes seront utilisées :

- Bootstrapping sur les AUC [16]

- Calcul du *Shrinkage factor* [42] qui correspond à un facteur correctif d'estimation de nos facteurs. Une valeur comprise entre 0.8 et 1 est considérée comme satisfaisante.

## 1.6 Logiciel statistique et packages

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel *R* 3.2.4 sur la plateforme *RStudio* version 0.99.903.

Plusieurs packages ont été utilisés :

- `library(dplyr)` pour la manipulation de données  
(<https://cran.r-project.org/web/packages/dplyr/dplyr.pdf>)
- `library(ggplot2)` pour la réalisation de graphiques  
(<https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/ggplot2.pdf>)
- `library(MICE)` pour l'imputation multiple  
(<https://cran.r-project.org/web/packages/mice/mice.pdf>)
- `library(VGAM)` pour la régression ordinale  
(<https://cran.r-project.org/web/packages/VGAM/VGAM.pdf>)
- `library(ROCR)` pour les courbes ROC  
(<https://cran.r-project.org/web/packages/ROCR/ROCR.pdf>)
- `library(shiny)` pour le site internet  
(<https://cran.r-project.org/web/packages/shiny/shiny.pdf>)

La qualité des packages est jugée sur le nombre de publications disponibles (CRAN, Journal of Statistical Software), au nombre de tutoriels disponibles sur le web, au nombre et à la fréquence de mises à jours et enfin à la qualité de programmation (bien que nos connaissances en la matière soient limitées).

# Chapitre 2

## Résultats

### 2.1 Description de la population d'étude

L'effectif total est de 343 patients inclus. Six centres ont participé à cette étude :

- Le centre hépato-biliaire de Paul-Brousse avec 134 inclusions (39%)
- Le service de chirurgie digestive foie et pancréas de l'hôpital Beaujon avec 43 inclusions (13%)
- Le service de chirurgie digestive et transplantation du CHRU de Lille avec 101 inclusions (29%)
- Le service de chirurgie digestive et transplantation de l'hôpital Croix-Rousse à Lyon avec 26 inclusions (7.6%)
- Le service de chirurgie générale et digestive du CHU d'Amiens avec 16 inclusions (4.6%)
- Le service de chirurgie générale et digestive de l'hôpital de la Conception Marseille avec 23 inclusions (6.7%)

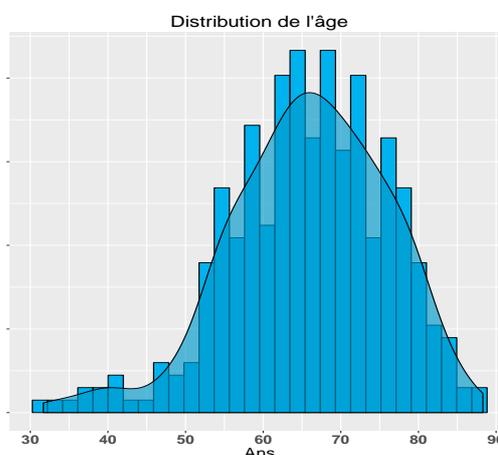
Les analyses descriptives sont réalisées avec les données non imputées.

#### 2.1.1 Caractéristiques générales de la population d'étude

343 patients sont inclus dans notre étude. L'âge moyen est de 66.4 ans (minimum : 31 ans, maximum : 88 ans). Il y a une majorité d'homme (84%). Le BMI moyen est de 26.8 kg/m<sup>2</sup> (minimum à 15 kg/m<sup>2</sup>, maximum à 41 kg/m<sup>2</sup>).

39% des patients ont un diabète (90% de diabète de type II). 58% des patients sont hypertendus. 23% sont sous traitement antiagrégant plaquettaire et 5% sous anticoagulant anti-vitamine k.

Les cirrhoses d'origine alcoolique sont les plus fréquentes (51.9%). 40.3% sont d'origine virale (28.9% d'hépatite C et 11.4%



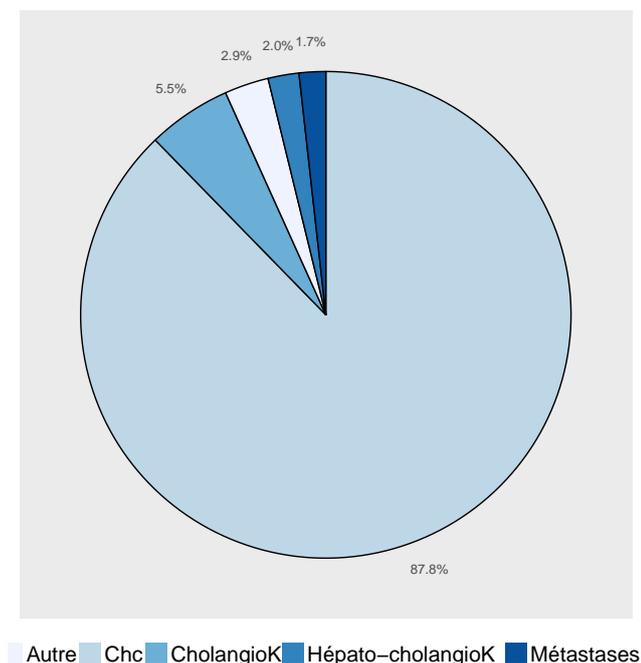


Figure 2.1 – Proportion des types histologiques

d'hépatite B). Une virémie positive est observée dans 41% des cas en cas d'hépatite C et 31% en cas d'hépatite B. Un syndrome métabolique est rapporté chez 28.9% des patients. 4.8 % des patients présentent une hémochromatose (50 homozygote, 50% hétérozygote). Une co-infection VIH est observée chez 2.9% des patients.

Les cirrroses sont essentiellement CHILD-A5 (76.1%). 18.1%, 4.4% et 1.5% des cirrroses sont classées CHILD-PUGH respectivement A6,B7 et B8. Le MELD moyen est à 8 pour un minimum à 6 et un maximum à 18. L'ascite est peu fréquente (2.3%).

Près de 60% des patients ont un antécédent de tabagisme dont 21.3% ne sont pas sevrés. Un antécédent d'alcoolisme est retrouvé chez 51% des patients. 95.5% des patients sont ASA 2-3. 48.7% des patients ont un antécédent de chirurgie abdominale.

Toutes ces informations sont disponibles dans le tableau B.2, page 101.

L'indication principale de résection hépatique sur cirrhose est le carcinome hépatocellulaire (88%). Le cholangiocarcinome intra-hépatique représente 5.5% des indications. Sept hépto-cholangiocarcinomes ont été réséqués. Les autres indications sont minoritaires (métastases colo-rectales, une métastase de sein, nodules de régénération) (diagramme circulaire 2.1 page 47). Près de 15% des patients ont bénéficié d'un traitement préopératoire (8% d'embolisation portale, 11% de chimio-embolisation). 4.1% des patients ont bénéficié d'une chimio-embolisation puis d'une embolisation portale (tableau B.2, page 101).

L'histogramme A.9, page 87, représente le nombre d'inclusions au cours du temps. Entre 2012 et 2013, le nombre d'inclusions par mois a augmenté, correspondant à la mise en place de l'*Observatoire des Hépatectomies*. Depuis début 2015, le nombre d'inclusions

par mois a diminué, expliqué par un défaut de renouvellement d'attachés de recherche dans 2 centres.

### 2.1.2 Type de chirurgie réalisée

Deux types de résections hépatiques sont possibles :

- Les résections non-anatomiques ou tumorectomies qui consistent à réséquer principalement la lésion sans respecter les plans anatomiques. Ce type de résection n'est valable que pour des lésions périphériques à distance des pédicules.
- Les résections anatomiques emportent un ou plusieurs segments hépatiques définis selon *Couinaud et al.* Ce type de résection est réalisable au prix d'un sacrifice parenchymateux plus important.

Les hépatectomies anatomiques sont majoritaires (62%) avec un pourcentage de foie restant de 69%. Les hépatectomies par tumorectomie (38%) ont un pourcentage de foie restant moyen de 97%.

33% des interventions sont débutées en cœlioscopie mais seul 25.7% au total sont réalisées uniquement par cette voie d'abord. Le taux de conversion des cœlioscopies est de 22%. Le geste a consisté en une tumorectomie simple dans 42.3% des cas et une hépatectomie anatomique dans 57.7% des cas (tableau B.3, page 105).

Les résections par cœlioscopie sont 52% de tumorectomies, 20.5% de résections d'un segment et 22.7% de résections de 2 segments. Les hépatectomies de 3 segments et plus ne correspondent qu'à 3.4% des cœlioscopies. Les résections par laparotomies sont 35% de tumorectomies. Les hépatectomies anatomiques sont 43% des hépatectomies mineures (moins de 3 segments hépatiques réséqués) et 22% des hépatectomies majeures (au moins 3 segments hépatiques réséqués).

Le pourcentage moyen de foie restant est de 80% en cas de laparotomie et 89.6% par voie cœlioscopique. Ce pourcentage est corrélé au nombre de segments réséqués (coefficient de corrélation à 0.77 (IC à 95% : 0.69-0.83) selon la méthode de *Spearman*, significativement différent de 0). En considérant uniquement les hépatectomies majeures ( plus de 3 segments réséqués), le coefficient de corrélation est à 0.35 (IC à 95% 0.07-0.58).

Le graphique 2.2 page 49 représente le pourcentage moyen de foie restant en fonction du nombre de segments réséqués. Les losanges rouges représentent les moyennes de volume de foie restant. Ces moyennes sont de bonnes approximations du volume moyen restant mais ne reflètent pas la grande variabilité de cette mesure. Il existe une variation de pourcentage de plus de 15% par exemple entre le 1<sup>er</sup> et le 3<sup>e</sup> quartile pour les résections de 2 segments hépatiques. Cette variation passe à plus de 20% pour les résections de 4 segments hépatiques.

Le tableau B.3, page 105, montre le pourcentage moyen de volume de foie par segment hépatique. Le segment IV est le plus volumineux avec un peu moins de 20% du volume total. Le segment I est le moins volumineux. Le tableau suivant montre les pourcentages de volume de différentes parties du foie. Il existe une grande variabilité notamment pour le lobe gauche.

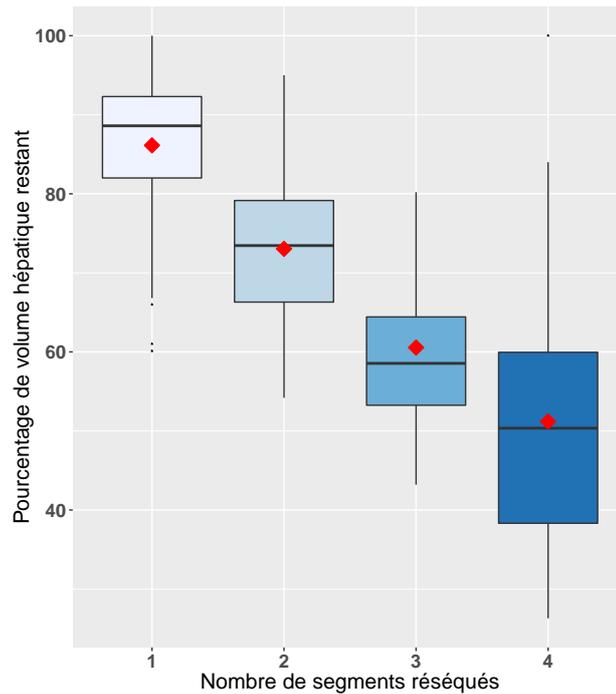


Figure 2.2 – Distribution du pourcentage de volume restant en fonction du nombre de segments réséqués

	Minimum	1 <sup>er</sup> quartile	moyenne	3 <sup>e</sup> quartile	maximum	effectif
Lobectomie gauche	5%	19%	26%	32 %	49%	116
Foie droit	33%	52%	60%	68%	82%	63
Foie gauche	18%	34%	42%	0.48	0.69	122

Le nombre de segments réséqués est souvent utilisé dans la littérature pour évaluer le volume réséqué [30, 13, 47]. Nous pensons que l'approximation du volume hépatique réséqué par le nombre de segments est insuffisante et nous utiliserons pour évaluer l'importance de la résection, le pourcentage de volume de foie restant.

### 2.1.3 Description des paramètres pre-opératoires

#### Analyse en composantes principales

Nous avons sélectionné 32 paramètres répartis en 4 classes (tableau 1.3 page 41) :

- Paramètres évaluant la réserve hépatique fonctionnelle
- Paramètres évaluant l'hypertension portale
- Paramètres d'opérabilité générale
- Paramètres opératoires

Une analyse en composante principale a évalué la corrélation entre les paramètres quantitatifs. Nous avons sélectionné certains paramètres par soucis de clarté des graphiques. Les graphiques 2.3 représentent l'analyse en composante principale de la 1<sup>re</sup> avec la 2<sup>e</sup> dimension à gauche et de la 2<sup>e</sup> avec la 3<sup>e</sup> dimension à droite.

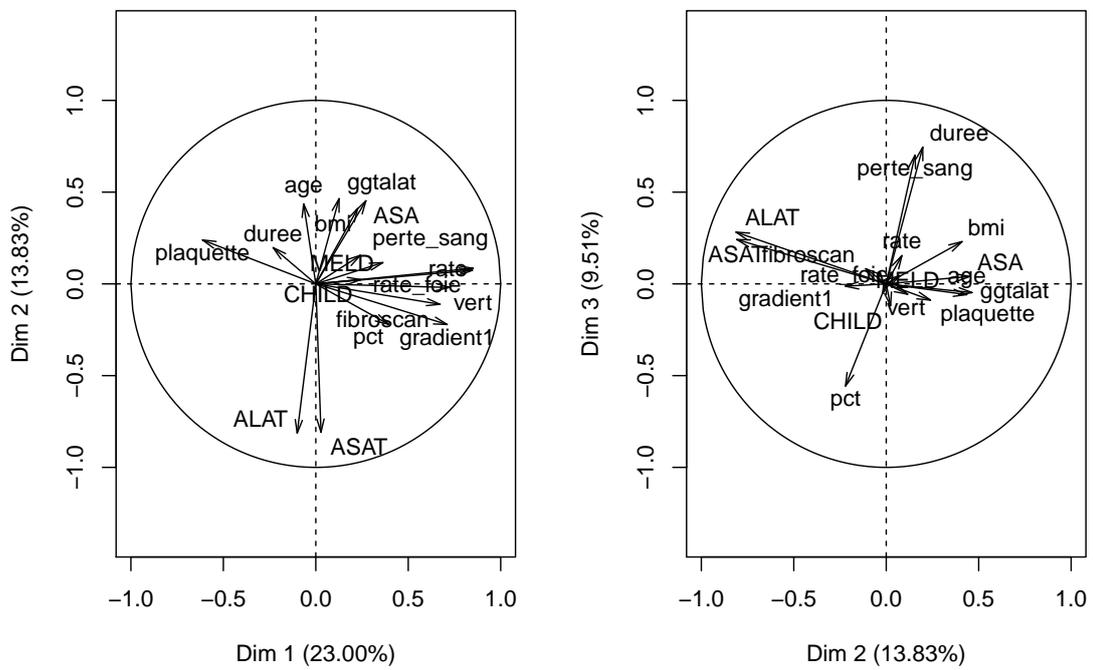


Figure 2.3 – ACP des paramètres

Les pourcentages de variances partagées sont médiocre (37% et 23%), néanmoins on remarque :

- Les paramètres ASAT ALAT sont fortement corrélés et inversement corrélés au paramètre  $\frac{\gamma GT}{ALAT}$  sur les 1<sup>er</sup> et 2<sup>e</sup> graphiques.
- Les paramètres gradient de pression, FibroScan<sup>®</sup>, clairance au vert d'indocyanine, volume splénique et  $\frac{\text{volumedépartite}}{\text{volumehépatique}}$  semblent corrélés entre eux et inversement corrélés au taux de plaquettes sur le 1<sup>er</sup> graphique.
- Le pourcentage de foie restant ne semble pas être corrélé à d'autres paramètres.
- Les paramètres durée opératoire et pertes de sang sont corrélés sur le 2<sup>e</sup> graphique.
- Les corrélations des autres paramètres ne sont pas interprétables.

Cette méthode statistique n'est pas à but analytique. Mais les 4 classes définies pour nos paramètres ne semblent pas être retrouvées après analyse en composante principale.

Le tableau B.2, page 101 répertorie les moyennes, valeurs minimales et maximales pour les paramètres quantitatifs et les proportions pour les paramètres qualitatifs.

### Relation entre les paramètres et l'ISGLS

Les graphiques A.12, A.13, A.14 aux pages 90, 91, 92 représentent la distribution des paramètres en fonction de l'ISGLS.

Le boxplot représentant le score de MELD en fonction de l'ISGLS montre une relation contraire à celle attendue. Le MELD moyen dans le groupe ISGLS NON/A est de 8.54, de 8.25 dans le groupe ISGLS B et 8.21 dans le groupe ISGLS C. Le MELD reflète la gravité de la cirrhose. Une relation similaire est visible avec le MELD-Na. Le boxplot du pourcentage de foie restant montre que les patients ISGLS C ont une résection hépatique plus importante (pourcentage moyen dans chaque classe : 87, 77, 71).

Pour les variables qualitatives, une approche est de comparer la proportion de ce paramètre en fonction des groupes d'ISGLS. Le tableau 2.1 page 52 les récapitule. Le pourcentage de coelioscopie est plus important dans le groupe ISGLS Non/A (pourcentage moyen dans chaque classe : 35, 12, 10).

### Relation entre le MELD et le score d'ISGLS

Le score MELD moyen dans le groupe ISGLS Non/A est de 8.54, de 8.25 dans le groupe ISGLS B et 8.21 dans le groupe ISGLS C.

Le tableau 2.2 montre le type de résection et le pourcentage de foie restant en fonction du score de MELD. Ce score est ici divisé en 3 classes : entre 6 et 8, 8 et 10 et plus de 10. Ces classes sont utilisées dans la littérature.

Pour un score de MELD compris entre 6 et 8, le pourcentage de foie restant est plus faible que pour les 2 autres classes. Le geste consiste plus souvent en une hépatectomie anatomique. Le pourcentage de coelioscopie est plus faible (20% contre 29% dans les 2 autres classes).

Les patients avec un score de MELD élevé ont donc plus souvent un geste hépatique de type tumorectomie réséquant moins de parenchyme hépatique et par voie coelioscopie. Le geste sera donc moins morbide. Tout patient éligible à une résection hépatique peut être inclus dans l'*Observatoire des hépatectomies*. Les dossiers des patients ont été

	ISGLS NON/A	ISGLS B	ISGLS C
Homme	85%	84%	76%
Diabète	41	40	22
Ascite préopératoire	2	2	3
Varices œsophagiennes	6.6	12	2.7
Cirrhose alcoolique	51	48	65
Cirrhose virale	39	40	32
Cirrhose type NASH	32	23	27
Critère composite de la BCLC	19	21	16
Cœlioscopie en ITT	42	19	14
Cœlioscopie non convertie	36	11	5
CHC = oui	88	88	84
Traitement préopératoire	13	17	16

Table 2.1 – Proportion des paramètres qualitatifs en fonction du critère de jugement

MELD	% de tumorectomies	% de cœlioscopie NC	% de foie restant
(6,8)	31%	20%	80.16
(8,10)	43%	29%	86.29
(10,19)	47%	29%	86.44

Table 2.2 – Type de résection et pourcentage de foie restant en fonction du score de MELD

discutés au préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les patients ayant une cirrhose plus grave (score de MELD plus élevé), ne seront inclus que si cette RCP juge le risque opératoire acceptable. Le geste est donc adapté en fonction du score de MELD du patient.

L'analyse multivariée montrera que les principaux paramètres prédictifs sont le pourcentage de foie restant et la voie d'abord. Ce résultat inattendu est expliqué par des résections hépatiques différentes dans ces 3 classes de MELD.

### 2.1.4 Description des paramètres opératoires

La durée moyenne des interventions est de 280 minutes pour un minimum de 60 minutes et un maximum de 610 minutes. Le pourcentage de données manquantes est de 17%.

Les pertes sanguines moyennes sont de 540mL pour une médiane de 400mL. L'histogramme 2.4, page 53, représente les pertes sanguines. Les saignements supérieurs à 1000mL représentent 17% des patients. Le pourcentage de données manquantes est de 24%.

Le coefficient de corrélation entre les pertes sanguines et la durée opératoire est de 0.42, significativement différent de 0 ( $p = 8.5 \times 10^{-12}$ ).

Dix-sept patients ont reçu des culots érythrocytaires en per-opératoire. Les patients

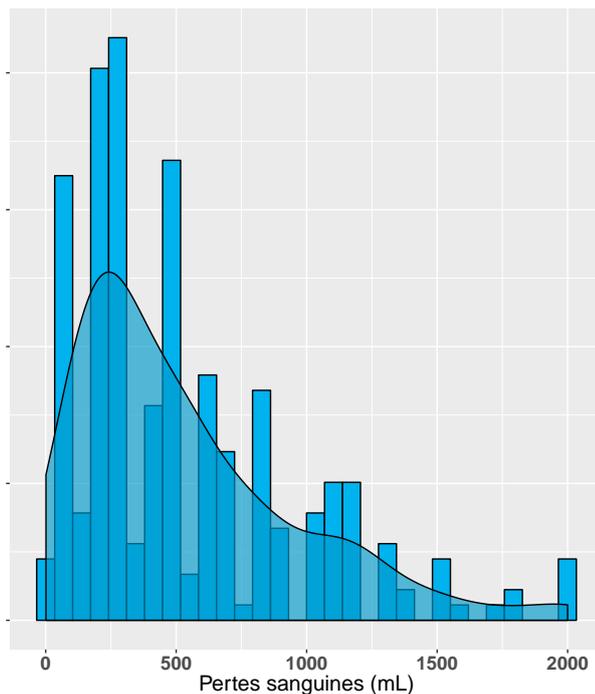


Figure 2.4 – Distribution des pertes sanguines

transfusés ont eu en moyenne 3 culots, le maximum étant de 16 culots. Chez ces patients transfusés, les pertes sanguines moyennes sont de 700mL. Le pourcentage de transfusion en per-opératoire est de 9% en excluant les données manquantes (46%).

158 patients n'ont pas eu de clampage pédiculaire en per-opératoire. Le pourcentage de données manquantes n'est pas disponible pour cette variable pour les raisons évoquées précédemment. La durée de clampage moyen est de 18.6 minutes avec un minimum de 2 minutes et un maximum de 89 minutes.

Les graphiques A.10, page 88, représentent les pertes sanguines et les durées opératoires en fonction de la voie d'abord (laparotomie, coelioscopie non convertie). Les saignements et la durée opératoire sont diminués dans le groupe coelioscopie par rapport au groupe laparotomie.

Les graphiques A.14 à la page 92 représentent les pertes sanguines moyennes, la durée opératoire moyenne et la durée de clampage moyenne en fonction des classes d'*ISGLS*. Les pertes sanguines (saignement moyen dans chaque classe : 437, 642, 895), la durée opératoire (durée moyenne dans chaque classe : 220, 265, 305) et le temps de clampage (durée moyenne dans chaque classe : 9, 11, 15) augmentent en fonction de l'*ISGLS*.

## 2.2 Description et gestion des données manquantes

### 2.2.1 Description des données manquantes

Le pourcentage de données manquantes pour nos paramètres est de 14%. Ce pourcentage ne reflète pas les inégalités de données manquantes en fonction des paramètres.

Le graphique 2.5 page 54 représente le pourcentage de données manquantes pour

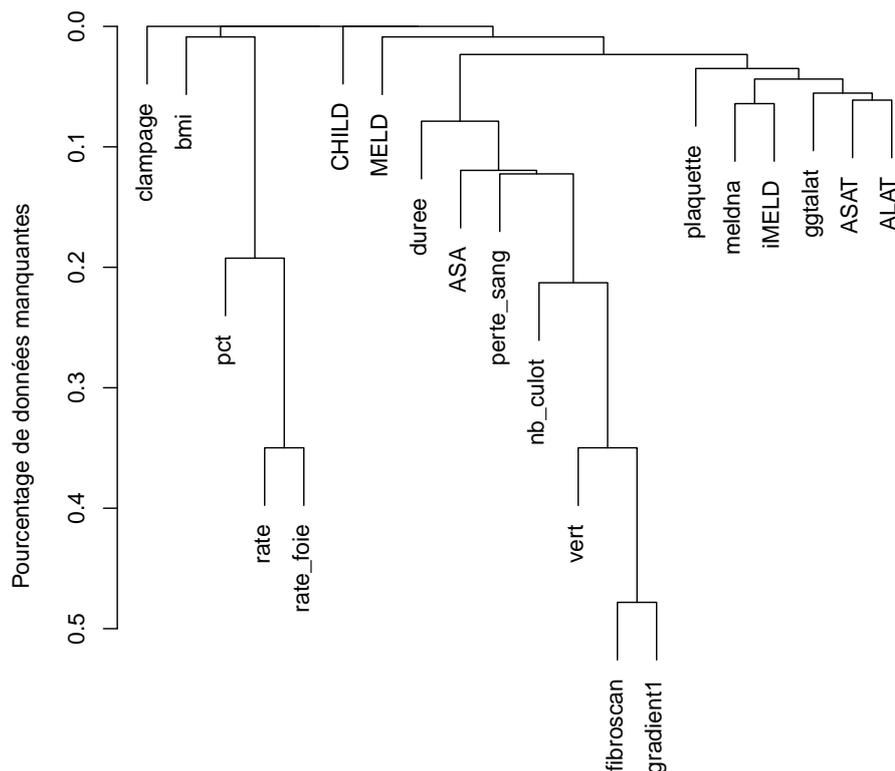


Figure 2.5 – Pourcentage de données manquantes

les paramètres quantitatifs. Les paramètres tels que le score de MELD, le MELD-Na, le iMELD, les ASAT et ALAT, le taux de plaquettes, le BMI et le score de CHILD ont moins de 10% de données manquantes. Les paramètres opératoires comme les pertes sanguines ou la durée opératoire ont un taux de données manquantes de 20 %.

Les paramètres volumétriques ont 35% de données manquantes. La proportion de données manquantes du pourcentage de foie restant (pct) est à 21% car nous avons modélisé ce pourcentage en cas de tumorectomie en fonction du poids de la pièce opératoire (paragraphe 1.3, page 42). Enfin les paramètres clairance au vert d'indocyanine, FibroScan<sup>®</sup> et gradient de pression porto-systémique ont plus de 50% de données manquantes. Le tableau B.5 , page 107, récapitule le pourcentage de données manquantes pour chaque paramètre quantitatif.

Il y a plusieurs explications à l'hétérogénéité des données manquantes :

- Le bilan préopératoire dépend du centre du patient. Le gradient de pression porto-systémique est réalisé par exemple essentiellement à Lille. Les données manquantes de ces 3 paramètres sont du type *missing at random* puisqu'elles dépendent du centre expert.
- Les volumétries ont été réalisées à partir du scanner préopératoire provenant des PACS radiologiques des centres. L'examen était des fois non disponible car non enregistré, situation fréquente au début de nos inclusions.

## 2.2.2 Comparabilité des patients entre les centres

Il n'existe pas de consensus clair et reconnu de tous pour les indications et la sélection des résections hépatiques sur cirrhose. Les critères de sélection varient en fonction des centres. Il est nécessaire de vérifier la comparabilité des patients entre chaque centre avant de réaliser des imputations.

Les paramètres sont comparés en fonction des centres de référence selon une anova pour les paramètres quantitatifs ou par un test du Chi2 pour les paramètres catégoriels. Le tableau B.4, page 106, montre les résultats obtenus. Au risque  $\alpha = 0.05\%$ , les centres sont comparables pour l'âge des patients, le MELD, le pourcentage de foie restant, le volume de rate et les pertes sanguines. Les centres ne sont pas comparables pour les étiologies de cirrhose avec notamment plus de cirrhose d'origine alcoolique au CHRU de Lille.

Le bilan préopératoire dépend du centre de référence. Des paramètres comme le FibroScan<sup>®</sup>, le gradient de pression porto-systémique et la clairance au vert d'indocyanine ne sont pas réalisés dans chaque centre. Le tableau ci-joint montre le pourcentage de données manquantes pour ces 3 examens en fonction des centres.

	Paul-Brouse	Beaujont	Lille	Lyon	Amien	Marseille
FibroScan <sup>®</sup>	45	74	50	85	75	100
Clairance au vert	33	95	77	11	94	26
Gradient de pression	95	79	29	100	100	100

Il existe clairement une différence entre les centres pour ces trois examens. Mais il existe des examens communs comme le MELD qui permettent de comparer ces centres. On peut réaliser une analyse des correspondances multiples entre les centres de compétences et les paramètres catégoriels (graphique 2.6, page 56).

Les différents centres sont comparables pour la voie d'abord, les traitements préopératoires. Les patients du CHRU de Lille et du CHR d'Amiens ont plus souvent une cirrhose alcoolique qu'une cirrhose virale et inversement pour les CHU de Paul Brousse et de Beaujont.

Le pourcentage de décès à 3 mois est comparable selon les centres ( $p=0.61$ ). La carte A.11, page 89, représente la proportion d'ISGLS B ou C dans chaque centre, la taille du cercle étant proportionnelle au nombre d'inclusions dans chaque centre. Le script C.4 est à la page 113. Le taux d'ISGLS est comparable entre les différents centres sauf pour le CHRU d'Amiens. En réalisant un test du Chi2 entre les proportions de notre critère de jugement dans chaque centre, il n'est pas retrouvé une différence significative ( $p = 0.33$ ). Une explication possible du faible pourcentage d'ISGLS B/C à Amiens est que les hépatectomies sont plus souvent des tumorectomies (pourcentage à Amiens 63% contre 38% dans la population générale). Le pourcentage de volume hépatique restant est plus élevé à Amiens (88% contre 82% pour les autres centres). Le pourcentage de données manquantes ne dépend pas du centre de référence puisque le minimum est à 12% et le maximum à 18% dans les centres.

Les graphiques A.15 page 93 sont des marginplots. Le boxplot rouge de la variable à gauche représente la distribution de la variable de gauche en cas de données manquante de la variable du bas, le boxplot bleu les valeurs restantes de la variable de gauche (donc

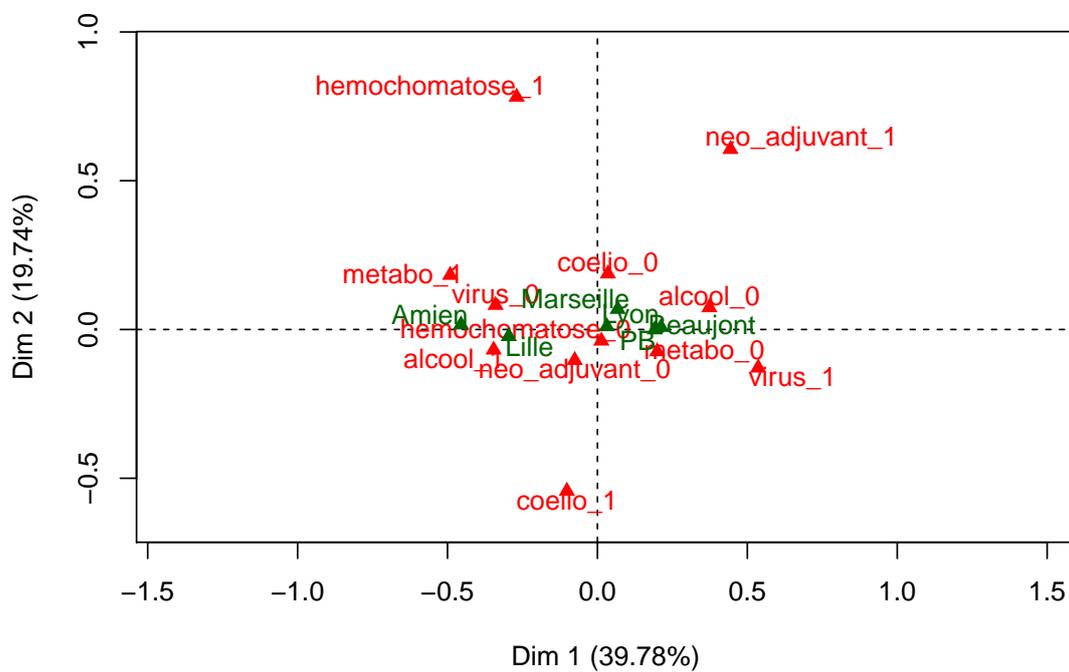


Figure 2.6 – Analyse des correspondances multiples entre les centres de compétences et les paramètres catégoriels

	Pertes sanguines	Durée opératoire
Ordre 1	ref	ref
Ordre 2	0.015	0.50
Ordre 3	0.42	&

Table 2.3 – P-values des comparaisons des degrés de polynômes pour les paramètres pertes sanguines et Durée opératoires

en cas de valeur non manquante). Ils montrent graphiquement si la distribution d'une variable dépend des données manquantes d'une autre variable. Ce n'est pas le cas ici. Par soucis de clarté, nous avons représenté que 4 graphiques.

Malgré ces quelques limites nous considérons pour la suite de ce mémoire que les données manquantes sont de type *missing completely at random*.

Les graphiques A.16, page 94 représentent les densités des données observées (en bleu) et des données imputées (en rouge) pour les paramètres pourcentage de foie restant, pertes sanguines, gradient de pression porto-systémique, clairance au vert d'indocyanine et FibroScan®. Les données imputées ont globalement une distribution similaire aux données initiales en dehors du paramètre score de MELD. Nous considérons nos imputations stables.

## 2.3 Constructions des modèles multivariés

### 2.3.1 Vérification de la loglinéarité

Notre modèle calcule 2 relations entre une variable qualitative ( $P(\geq ISGLS B)$  et  $P(\geq ISGLC C)$ ) et nos paramètres sous la forme de 2 régressions logistiques. En cas de paramètre qualitatif (exemple, cirrhose alcoolique Oui/Non), la modélisation ne pose pas de problème particulier.

En cas de paramètres quantitatif (exemple l'âge), il est important de vérifier la linéarité des relations. Comme décrit dans le livre de *Bouyer et al* [15] ou dans l'article de *Sauerbrei et al* [90] des graphiques exploreront cette hypothèse.

Nos variables quantitatives sont : MELD, MELD-Na, iMELD, âge, BMI, taux de plaquettes, pourcentage de volume de foie restant, volume de rate, Volume de rate/BMI, Rate/foie, ALAT, ASAT, gradient de pression porto-systémique, Fibroscan, Vert d'indocyanine, GGT/ALAT, Clampage, Durée opératoire, Pertes sanguines.

Les graphiques A.17, A.18, A.19, A.20 page 95, 96, 97, 98 représentent ces relations. Ces graphiques ont été réalisés avec un modèle à odds-ratios non proportionnels. la linéarité ne semble pas être vérifiée pour 2 paramètres : les pertes sanguines et la durée opératoire.

Nous avons modélisé ces deux paramètres avec des polynômes d'ordre 2 et 3. Les modèles d'ordre inférieur sont comparés aux modèles d'ordre supérieur jusqu'à obtenir une différence significative. Le tableau 2.3 récapitule les résultats des comparaisons entre ces modèles. Nous retenons donc une modélisation par un polynôme d'ordre 2 pour les pertes sanguines et une relation linéaire (polynôme d'ordre 1) pour la durée opératoire.

### 2.3.2 Analyse univariée

Pour l'analyse univariée, nous comparons le modèle construit avec chaque paramètre contre le modèle sans paramètre selon un test de Wald (script C.7 page 114).

Le tableau 2.4 représente les p-values pour chaque paramètre. Le modèle utilisé est une régression logistique polytonique à LOGITS cumulatifs sans odds-ratio proportionnel. Nous avons décidé de ne pas représenter les 2 odds-ratios pour chaque paramètre par souci de clarté.

### 2.3.3 Première analyse multivariée

Nous travaillons sur des données imputées. Pour construire notre modèle, nous utiliserons donc la méthode décrite par *Royston et al* [123]. Tous les paramètres significatifs au seuil  $\alpha \leq 0.2$  sont inclus dans l'analyse multivariée. Un premier modèle multivarié est construit avec tous les paramètres significatifs. Nous construisons ensuite le 2<sup>e</sup> modèle multivarié sans le paramètre le moins significatif du modèle ci-dessus. Nous comparons ensuite ces 2 modèles avec un test du Chi<sup>2</sup> en respectant les règles de *Rubin* [89] (la p-value finale correspond à la moyenne des p-values obtenues sur nos 20 datasets imputés). Cette procédure est répétée jusqu'à obtenir une différence significative au test du Chi<sup>2</sup> ( $\alpha \leq 0.05$ ). Le modèle multivarié final est le modèle obtenu avant d'avoir une différence significative.

Nous utiliserons dans un premier temps tous les paramètres notamment les paramètres per-opératoires. Nous incluons donc les paramètres : taux de plaquettes, voie d'abord postopératoire, pourcentage de foie restant,  $\frac{\gamma^{GT}}{ALAT}$ , pertes sanguines, durée opératoire, durée de clampage, nombre de culots erythrocytaires.

Le script d'analyse multivariée C.8 est disponible page 114.

Le tableau 2.6 représente les étapes de sélection pour obtenir notre modèle multivarié final. Le modèle multivarié final construit à partir de tous nos paramètres est donc composé de 4 variables :

- La voie d'abord chirurgicale
- Le taux de plaquettes
- Le pourcentage de foie restant
- Les pertes sanguines

La voie d'abord chirurgicale dans le modèle complet correspond soit aux cœlioscopies non converties, soit aux interventions faites par laparotomie (cœlioscopies converties comprises). C'est une analyse per-protocole. Les pertes sanguines sont disponibles une fois le bloc chirurgical terminé. Ce modèle ne peut pas prédire en préopératoire le risque de décompensation hépatique. Nous allons déjà vérifier l'hypothèse de proportionnalité des odds-ratios.

### 2.3.4 Proportionnalité des odds-ratios

Pour vérifier cette hypothèse, nous construirons des graphiques représentant la distribution des probabilités prédites par le modèle logistique polytonique à LOGITS cumulatifs sans odds-ratio proportionnel. Le script C.9 est disponible page 114. Les graphiques

Paramètres	P-values
<b>Paramètres évaluant l'opérabilité générale</b>	
Âge	0.94
Sexe	0.57
BMI	0.21
Diabète	0.082
Score ASA	0.73
CHC (Oui/non)	0.74
Étiologie alcoolique	0.23
Étiologie virale	0.70
Syndrome métabolique	0.29
Traitement néo-adjuvant	0.69
Voie d'abord (Coelioscopie)	$1.3 \times 10^{-06}$
<b>Paramètres évaluant l'insuffisance hépatique</b>	
Ictère clinique	0.35
Ascite clinique	0.98
CHILD	0.38
MELD	0.39
MELD-Na	0.51
iMELD	0.38
Clairance au vert d'indocyanine	0.97
ASAT	0.46
ALAT	0.37
$\frac{\gamma GT}{ALAT}$	0.05
Pourcentage de foie restant	$6.1 \times 10^{-05}$
<b>Paramètres évaluant l'hypertension portale</b>	
Présence de varices œsophagiennes	0.28
Gradient de pression porto-systémique	0.80
Taux de plaquettes	0.16
FibroScan®	0.47
Critères composites de la BCLC [70]	0.83
Volume splénique	0.97
Volume splénique/Volume hépatique	0.86
<b>Paramètres opératoires</b>	
Pertes sanguines	$3.2 \times 10^{-08}$
Durée opératoire	$4.0 \times 10^{-06}$
Durée de clampage	0.044
Nombre de culots erythrocytaires	0.13

Table 2.4 – Tableau récapitulatif des P-values en fonction des différents paramètres en analyse univariée

Table 2.5 – Tableau récapitulatif de la sélection des deux modèles multivariés binomiaux

	Poly(pertes sanguines,2)	Coelioscopie <sup>3</sup>	% de foie restant	Taux de plaquettes	Nombre de culots	Diabète	Durée clampage	Durée bloc	Comparaison
<b>Modèle A<sup>1</sup></b>									
Étape 1	0.0005, 0.14	0.0008	0.025	0.042	0.082	0.11	0.30	0.34	
Étape 2	0.000026, 0.077	0.00067	0.00495	0.042	0.076	0.10	0.169		0.34
Étape 3	0.000016, 0.094	0.00034	0.004	0.043	0.068	0.093			0.17
Étape 4	0.00027, 0.19	0.00013	0.0078	0.024					0.092
Étape 5	0.000020, 0.19	0.00013	0.0078	0.025					0.0.68
Étape 6	0.000040, 0.19	0.00019	0.023						0.025
<b>Modèle B<sup>2</sup></b>									
Étape 1		$2.2 \times 10^{-5}$	$4.5 \times 10^{-5}$	$3.3 \times 10^{-3}$		0.15			$1.62 \times 10^{-3}$
Étape 2		$2.1 \times 10^{-5}$	$5.1 \times 10^{-5}$	$3.1 \times 10^{-3}$					$3.0 \times 10^{-3}$
Étape 3		$3.7 \times 10^{-5}$	$2.7 \times 10^{-4}$						

<sup>1</sup> Modèle complet

<sup>2</sup> Modèle avec uniquement les variables préopératoires

<sup>3</sup> La coelioscopie dans le modèle complet correspond à des coelioscopies non converties. Dans le modèle 2, elles correspondent à toutes interventions députées par cette voie d'abord.

Table 2.6 – Tableau de sélections des modèles multivariés

montrent une globale vérification de l'hypothèse de proportionnalité des odds-ratios (les courbes sont globalement parallèles). Seul les pertes sanguines extrêmes ne semblent pas respecter cette proportionnalité.

Des cross-validations ont été réalisées (script C.10 page 115). Après cross-validations, le modèle à odds-ratios proportionnels est supérieur au modèle sans odds-ratios proportionnels. On a donc le modèle suivant 2.7 page 61.

	coefficient	borne inférieure	borne supérieure	P-value
Intercepte 1	1.25	-0.62	3.12	
Intercepte 2	-0.71	-2.57	1.15	
Perte de sang 1	$2.3 \times 10^{-3}$	$5.0 \times 10^{-5}$	$1.2 \times 10^{-2}$	$5.2 \times 10^{-3}$
Perte de sang 2	$-6.3 \times 10^{-7}$	$-1.6 \times 10^{-6}$	$3.3 \times 10^{-7}$	$2.0 \times 10^{-1}$
	Odds-ratio	borne inférieure	borne supérieure	P-value
Coelioscopie = oui	0.25	0.12	0.51	$1.3 \times 10^{-4}$
Volume restant	0.98	0.97	0.99	$7.8 \times 10^{-3}$
Plaquettes	0.99	0.99	0.99	$1.2 \times 10^{-2}$

Table 2.7 – Modèle multivarié complet

### 2.3.5 Modèle avec les paramètres préopératoires

Le paramètre pertes sanguines n'est disponible qu'une fois l'intervention chirurgicale terminée. Ce modèle ne peut donc être utilisé en préopératoire pour prédire les suites opératoires des résections hépatiques sur cirrhose. Nous avons donc construit un modèle basé uniquement sur les paramètres disponibles en préopératoire. La coelioscopie est définie dans le modèle complet comme toutes coelioscopies non converties. On ne peut pas connaître en préopératoire le risque de conversion en laparotomie. Le paramètre voie d'abord chirurgical a donc été défini comme la voie d'abord utilisée pour débiter l'intervention (analyse en intention de traité). Les paramètres pertes sanguines, durée opératoire, durée de clampage et nombre de culots érythrocytaires ont été exclus. Le modèle a été construit avec la même méthodologie. Le tableau 2.5 page 60 décrit les étapes pour l'obtenir.

Ce modèle final comporte 3 paramètres

- La voie d'abord chirurgical
- Le taux de plaquettes
- Le pourcentage de foie restant

Nous retrouvons donc les 3 paramètres du modèle complet, signe d'une stabilité des prédictions. On obtient le tableau 2.8 page 62.

Nous avons donc 2 modèles multivariés finaux. Un 1<sup>er</sup> modèle composé uniquement des paramètres préopératoires. Un 2<sup>e</sup> modèle comprenant tous les paramètres de notre base de données.

	coefficient	borne inférieur	borne supérieur	P-value
Intercepte 1	3.32	1.84	4.81	
Intercepte 2	1.46	0.034	2.88	
	Odds-ratio	borne inférieur	borne supérieur	P-value
Coelioscopie = oui	0.31	0.18	0.53	$2.2 \times 10^{-5}$
Volume restant	0.98	0.97	0.99	$5.1 \times 10^{-5}$
Plaquettes	0.99	0.99	0.99	$3.1 \times 10^{-3}$

Table 2.8 – Modèle multivarié avec uniquement les variables préopératoires

## 2.4 Vérification de la qualité de prédiction et de la stabilité des modèles

### 2.4.1 Qualité de prédiction

Nous avons deux modèles. Chaque modèle donne 2 probabilités ( $P(\geq ISGLS B)$  et  $P(\geq ISGLS C)$ ). Pour évaluer la qualité de prédiction de nos 2 modèles, nous utiliserons l'aire sous la courbe (AUC) de chacune des prédictions. Le script C.11 est disponible page 115. Nous obtenons le graphique 2.7 page 63. Chaque graphique est composé de nos 20 courbes obtenues sur nos 20 bases de données imputées. Les variations entre les 20 bases sont faibles.

Le modèle préopératoire a des prédictions correctes puisque les deux aires sous la courbe sont supérieures à 0.7. L'ajout des pertes sanguines améliore ces prédictions avec des aires sous la courbe passant de 0.72 à 0.77 pour  $P(\geq ISGLS B)$  et 0.73 à 0.81 pour  $P(\geq ISGLS C)$ . Le modèle avec les pertes sanguines est significativement supérieur au modèle préopératoire ( $p\text{-value}=7.0 \times 10^{-4}$ ).

### 2.4.2 Stabilité des modèles

#### Bootstrap sur les AUC

Plusieurs méthodes sont possibles pour s'assurer de la stabilité d'un modèle. Une cross-validation basique consiste à diviser la population en 2 parties : la 1<sup>re</sup> partie servira à construire le modèle, la 2<sup>e</sup> à valider ce modèle en calculant le pourcentage d'erreur par exemple.

Cette méthode souvent utilisée ([14]) nécessite une comparabilité des 2 groupes.

Nous avons donc utilisé une autre méthode. L'idée est de calculer la variation des AUC en utilisant une technique de bootstrap. Nous allons créer 200 nouveaux jeux de données en sélectionnant au hasard 343 patients chez nos 343 patients initiaux. Un patient peut être choisit plusieurs fois. Le delta moyen sera donné par la soustraction de l'AUC initialement calculée moins l'AUC après bootstrap. Si l'AUC corrigée est toujours supérieure à 0.7, nous pourrons confirmer la stabilité de nos modèles. Le script C.12 est disponible page 116. Nous obtenons le tableau 2.9

Nos AUC corrigées sont supérieurs à 0.7, nos prédictions sont donc stables. Cette méthode évite la perte d'information due à la séparation en deux parties de notre base de

## Courbes ROC de nos deux modèles ordinaux

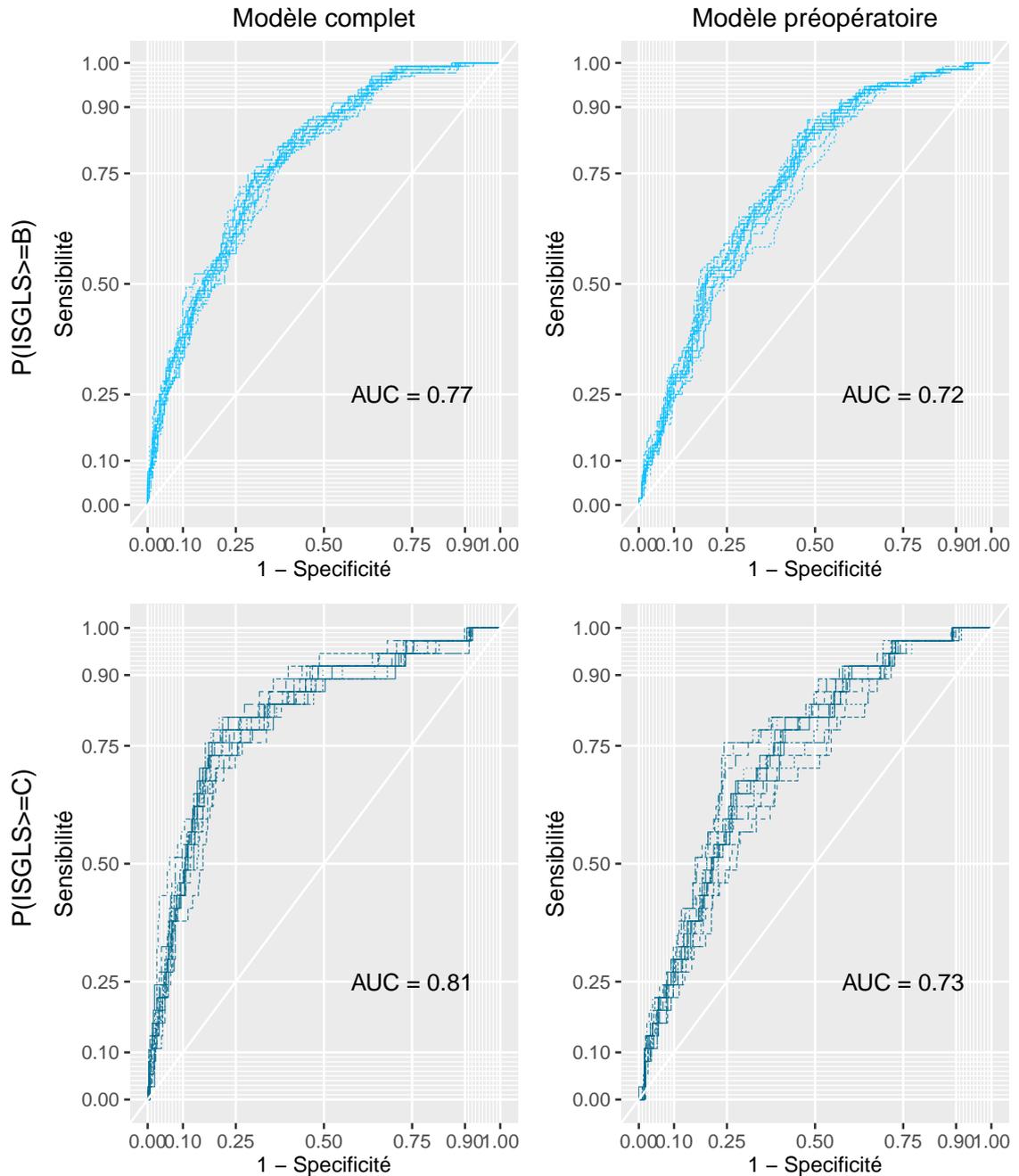


Figure 2.7 – Courbes ROC obtenues pour nos probabilités prédites par rapport à notre critère de jugement

	Modèle avec pertes sanguines	Modèle préopératoire
Delta		
$P(\geq ISGLS B)$	0.022	0.022
$P(\geq ISGLS C)$	0.032	0.033
AUC corrigée		
$P(\geq ISGLS B)$	0.75	0.70
$P(\geq ISGLS C)$	0.78	0.70

Table 2.9 – Deltas des courbes ROC après bootstrap pour les deux modèles

données et les problème de comparabilité inter-groupe.

### Calcul du Shrinkage Factor

Le shrinkage factor est le pourcentage estimant la sous estimation de nos prédictions par rapport à notre critère de jugement[42, 105]. Il n'est pas clairement défini de valeur seuil pour évaluer la qualité d'un modèle mais nous retiendrons une limite à 0.7. Nous avons soustrait les coefficients estimés par les prédictions de nos modèles initiaux et des nouveaux jeux de données sélectionnés par bootstrap. Comme nous avons 2 probabilités estimées pour chaque modèle, nous avons fait la moyenne des deux shrinkages factors pour obtenir l'effet global pour un modèle donné. Le script C.13 est disponible page 116.

Nous obtenons donc :

- Shrinkage factor pour le modèle préopératoire : 0.77
- Shrinkage factor pour le modèle complet : 0.85

Nos prédictions sont donc bonnes. Le modèle complet a de meilleurs prédictions que le modèle préopératoire.

# Chapitre 3

## Discussion

### 3.1 Principaux résultats

#### 3.1.1 Niveau de preuve scientifique

Les résultats de cette étude proviennent d'une large cohorte prospective, multicentrique (six centres de chirurgie hépato-biliaire), gérée par l'*Association de Chirurgie Hépato-Biliaire et de Transplantation (ACHBT)*. Les inclusions se sont déroulées sur une période de 4 ans.

Toutes les inclusions avaient une fibrose F4 à l'histologie de la pièce opératoire. Peu d'études ont inclus uniquement des patients avec une cirrhose F4 prouvée sur la pièce opératoire. Notre étude s'est intéressée à toutes les indications de résections hépatiques sur cirrhose et non uniquement aux carcinomes hépatocellulaires. Notre critère de jugement a été développé par le *International Study Group of Liver Surgery* [87]. Dans l'étude de *Skrzypczyk et al* [94], L'*ISGLS* était le critère biologique le plus sensible pour la morbidité sévère et la mortalité par rapport aux critères 50-50 et au pic de bilirubine à 7 mg/dL (32.6, 16.3, 11.1% et 47.2, 31.6, 26.3% respectivement) au prix d'une moins bonne spécificité (94.4, 99.5, 98.6% et 91.7, 98.3, 98.1%).

Nous avons utilisé les grades cliniques d'*ISGLS* pour modéliser trois classes grâce à un modèle logistique à LOGITS cumulatifs et odds-ratios proportionnels. Les avantages de ce modèle sont :

- Donner les probabilités de chaque classe pour un patient donné
- Avoir une stabilité statistique suffisante

Nous avons analysé 28 paramètres préopératoires. Aucun score pronostique précédent sur le sujet n'avait intégré autant de paramètres. Nous avons de plus étudié 4 paramètres opératoires, ce qui n'avait pas été réalisé antérieurement. Le modèle préopératoire utilise trois paramètres usuels : la voie d'abord, le pourcentage de foie restant et le taux de plaquettes. Ces trois paramètres peuvent facilement être utilisés en préopératoire. Le paramètre pertes sanguines est disponible dès la fin de l'intervention chirurgicale et améliore significativement les prédictions.

Selon la *Haute Autorité de Santé*, le niveau de preuve d'une telle étude est de 2.

### 3.1.2 Description des paramètres de nos deux modèles

#### Intérêt du pourcentage de volume hépatique restant

Il n'a pas été démontré de limite de pourcentage de volume hépatique réséqué en cas de cirrhose hépatique [48, 53, 116] comme pour le foie sain (*Truant et al* [113]). L'importance de la résection est dans la littérature évaluée par le nombre de segments réséqués [99], par le caractère majeur de l'hépatectomie ( $\geq 3$  segments réséqués) [13, 100] ou encore par le type d'hépatectomie [57, 82, 98]. Aucune étude sur la morbidité des résections hépatiques sur cirrhose n'avait utilisé une estimation de l'importance de la résection par volumétrie hépatique préopératoire.

Dans notre population, le nombre de segments réséqués est insuffisamment corrélé au pourcentage de volume hépatique réséqué. Le coefficient de corrélation est à 0.44 en cas de résection supérieure à 30% du foie total. Le nombre de segment réséqué est donc une mauvaise estimation de l'importance de la résection car il ne prend pas en compte les différences de volume entre ces segments. C'est la première étude à utiliser des volumétries hépatiques préopératoires pour estimer l'importance de la résection hépatique. Cette étude montre que plus la résection hépatique est importante, plus le risque de décompensation hépatique post-chirurgie est importante.

#### Intérêt du taux de plaquettes

L'étude de *Maithel et al* [72] a inclus 231 patients pour résection de carcinome hépatocellulaire (85% de cirrhotiques). Un taux de plaquettes inférieur à  $150000 /\text{mm}^3$  était associé indépendamment à une sur-morbidité, une sur-mortalité à 2 mois et un sur-risque de décompensation hépatique (28% contre 14%, 22% contre 6% et 30% contre 6% respectivement).

Deux métaanalyses publiées en 2015 et 2017 [83, 127] ont inclus 4163 et 10730 patients bénéficiant d'un traitement curatif pour un carcinome hépato-cellulaire. Un taux de plaquettes inférieur à  $100000 /\text{mm}^3$  était associé à une moins bonne survie globale (HR à 1.41).

Cette étude confirme une relation entre risque d'insuffisance hépatique post-résection hépatique sur cirrhose et la thrombopénie. Elle montre en plus une relation linéaire entre ce paramètre et le risque d'insuffisance hépatique.

#### Bénéfice de la coelioscopie

Le bénéfice de la coelioscopie pour les résections hépatiques sur cirrhose est démontré dans la littérature. *Cheung et al* [26] ont inclus 440 carcinomes hépatocellulaires dont 110 réséqués en coelioscopie (70.9% de cirrhose). Après analyse par score de propension, le groupe coelioscopie avait significativement moins de pertes sanguines (150 contre 400 mL), moins de durée opératoire (185 contre 255 minutes) et une durée d'hospitalisation plus courte (4 contre 7 jours). *Xiang et al* [124] ont montré une diminution de la morbidité postopératoire après coelioscopie.

Notre étude confirme la diminution du risque de décompensation hépatique en cas de coelioscopie. Nous avons différencié la voie d'abord programmée en début d'intervention (en intention de traiter) de la voie d'abord prenant en compte les conversions (en per-protocole). La voie d'abord coelioscopique en intention de traiter est associée à un odds-

ratio à 0.31. La voie d'abord coelioscopique per-protocolaire est associée à un odds-ratio à 0.25.

Après score de propension, l'odds-ratio associé à une coelioscopie est à 0.31 (IC à 95% : 0.12-0.78). Ce travail spécifique fera l'objet d'une communication orale à l'*International Laparoscopic Liver Society* mais ne sera pas détaillé dans cette thèse. Cette étude confirme la diminution du risque d'insuffisance hépatique symptomatique en cas de résection par coelioscopie. L'influence d'une conversion a de plus été analysée.

### Intérêt du paramètre pertes sanguines

Le modèle avec les pertes sanguines est significativement supérieur au modèle préopératoire ( $p\text{-value}=7.0 \times 10^{-4}$ ). C'est une des conclusions importantes de notre étude. Les suites opératoires des résections hépatiques ne dépendent pas uniquement des caractéristiques préopératoires du patient et du type de résection hépatique. Il existe des événements per-opératoires, ici représentés par les pertes sanguines, qui vont influencer, indépendamment des caractéristiques initiales, les suites opératoires.

Dans la littérature, les pertes sanguines sont corrélées à la morbidité des résections hépatiques [92, 114, 120]. La durée opératoire est corrélée aux suites opératoires [3, 38] de même que le nombre de culots érythrocytaires transfusés [79, 114].

Dans notre population, les pertes sanguines ( $p = 3.2 \times 10^{-08}$ ), la durée opératoire ( $p = 4.0 \times 10^{-06}$ ) et la durée de clampage pédiculaire ( $p=0.044$ ) étaient significativement associées à un sur-risque de décompensation hépatique postopératoire en analyse univariée au risque  $\alpha = 0.05$ .

Des auteurs (*Pruvot et al* [85]) ont émis l'hypothèse que les modèles prédictifs disponibles dans la littérature ne sont pas optimaux puisqu'ils ne prennent en compte que les paramètres préopératoires. Notre étude confirme cette hypothèse. L'analyse en correspondance principale 2.3 page 50 montre que nos paramètres opératoires (durée opératoire et pertes sanguines) ne sont pas corrélés aux paramètres préopératoires. Au vue des résultats de cette étude, il est nécessaire de prendre en compte pour la modélisation des suites opératoires des résections hépatiques sur cirrhose les paramètres per-opératoires.

### 3.1.3 Intérêt cliniques des deux modèles

La décision d'opérer un patient d'une hépatectomie sur cirrhose prend en compte le risque opératoire et les alternatives thérapeutiques. L'évaluation du risque de décompensation hépatique est sous-optimal et aucun algorithme de sélection des patients ne s'est imposé. À partir d'une large cohorte prospective multicentrique, nous avons modélisé ce risque grâce à un modèle ordinal selon 3 classes :

- Patient n'ayant pas eu de complications hépatiques ISGLS Non/A.
- Patient avec des complications postopératoires modérées ISGLS B.
- Patient avec des complications postopératoires sévères ISGLS C.

Deux modèles ont été construits.

**Le 1<sup>er</sup> modèle** construit uniquement avec nos paramètres préopératoires est composé de 3 variables :

1. La voie d'abord chirurgical avec un odds-ratio à 0.31 pour la coelioscopie.

2. Le pourcentage de foie restant. Plus la résection est importante, plus le risque de décompensation est élevé. L'odds-ratio d'une résection de 30% du foie total est à 2.43.
3. Le taux de plaquettes. Une diminution de  $50000/mm^3$  plaquettes est associée à un odds-ratio de 1.37

Ce 1<sup>er</sup> modèle peut être utilisé en préopératoire pour évaluer le risque de décompensation hépatique. Il pourrait aider à la décision entre deux traitements pour un carcinome hépatocellulaire. Par exemple, il est découvert chez un patient cirrhotique une lésion centro-hépatique compatible avec un carcinome hépatocellulaire. Le bilan d'extension ne retrouve pas d'extension métastatique mais une extension lymphatique au niveau de la faux de l'artère hépatique. Cette lésion est accessible, dans notre exemple, à deux traitements : une résection chirurgicale curative ou un traitement palliatif par chimio-embolisation. Ce patient a une survie sans récurrence diminuée causée par l'atteinte ganglionnaire. Le traitement palliatif pourrait être préférée chez ce patient si le risque opératoire et le risque de récurrence sont élevés.

**Le 2<sup>e</sup> modèle** construit avec tous nos paramètres est composé de 4 variables :

1. La voie d'abord chirurgical avec un odds-ratio à 0.25 pour la cœlioscopie.
2. Le pourcentage de foie restant. Plus la résection est importante, plus le risque de décompensation est élevé. L'odds-ratio d'une résection de 30% du foie total est à 1.92.
3. Le taux de plaquettes. Une diminution de  $50000/mm^3$  plaquettes est associée à un odds-ratio de 1.29
4. Les pertes sanguines modélisées par un polynôme d'ordre 2. Un passage de 100 ml de pertes sanguines à 1000 ml est associé à un odds-ratio de 10.8.

L'ajout des pertes sanguines améliore significativement les prédictions de notre modèle. Nous pensons que ce modèle permettrait de dépister les patients à risque de décompensation en postopératoire immédiat. Ces patients pourraient être surveillés en unité de soins intensifs de façon plus attentive. Un traitement prophylactique des complications de l'insuffisance hépatique pourrait se discuter. La durée moyenne de séjour des patients est de plus en plus raccourcie. Ce modèle pourrait sélectionner les patients éligibles à une hospitalisation de courte durée en évaluant, une fois l'intervention réalisée, le risque de décompensation hépatique.

Nos modèles estiment les probabilités d'être ISGLS Non/a, B et C pour un patient. Par exemple, un patient avec  $70000/mm^3$  de plaquettes chez qui il est réalisé une hépatectomie par cœlioscopie emportant 40% du foie totale aurait pour probabilités préopératoires  $P(\text{Non/A})=0.54$ ,  $P(\text{B})=0.34$  et  $P(\text{C})=0.13$ . En cas de conversion et de saignement de 700 mL, les probabilités postopératoires seraient de  $P(\text{Non/a})=0.27$ ,  $P(\text{B})=0.45$  et  $P(\text{C})=0.28$ .

## 3.2 Limites de nos modèles

### 3.2.1 Biais de recrutement

Certains paramètres spécifiques permettent de sélectionner les malades dans des centres. Par exemple un gradient de pression porto-systémique supérieur à 10 mmHg est

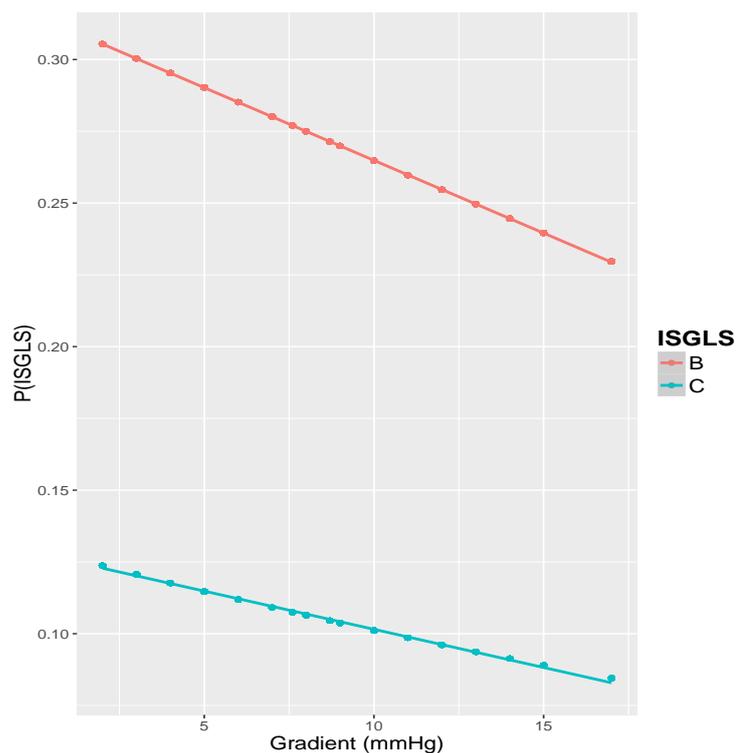


Figure 3.1 – P(ISGLSB ou C) et P(ISGLS C) en fonction du gradient de pression porto-systémique

une contre-indication relative pour une résection hépatique sur cirrhose au CHRU de Lille. Cette limite est corrélée dans la littérature à la morbi-mortalité post-résection hépatique sur cirrhose [13]. Cette relation n'est pas retrouvée dans notre étude. Le graphique 3.1 montre au contraire une diminution du risque d'être ISGLS B ou C lorsque le gradient de pression porto-systémique augmente.

Sur les 88 patients ayant eu un gradient de pression porto-systémique, seulement 15 (17%) étaient supérieurs à 10mmHg. En cas de gradient supérieur à 10 mmHg, les hépatectomies étaient majoritairement des tumorectomies (50% contre 33%) par coelioscopie (33% contre 23%). Les patients avec un gradient élevé (lorsqu'il était réalisé) ont soit pas été inclus dans l'*Observatoire des hépatectomies* ou soit eu une hépatectomie limitée. Ce biais de recrutement explique pourquoi nous ne retrouvons pas certaines données publiées dans la littérature. Nos modèles ont été construits non pas à partir des patients éligibles à une résection hépatique sur cirrhose selon des critères oncologiques 1.1 mais avec des patients jugés opérables par 6 centres référents en chirurgie hépatobiliaire.

### 3.2.2 Biais de données manquantes

L'*Observatoire des hépatectomies* est une base de données basée sur le logiciel MySQL. La structure des tables comprend des variables qualitatives à choix par défaut. Par exemple, les différentes étiologies de cirrhose sont par défaut cochées non. Il est donc impossible de connaître le pourcentage de données manquantes pour ces

	ISGLS Non/A	ISGLS B	ISGLS C
Nb Décès à 3 mois	4	4	10
% Décès	1.9%	4.2%	27%

Table 3.1 – Proportion de décès à 3 mois en fonction des 3 classes d'ISGLS

paramètres. 34 patients n'ont pas d'étiologie de cirrhose renseignée pour cette raison.

Le pourcentage de données manquantes est de 14% mais varie en fonction des paramètres. L'utilisation d'imputations multiples a permis d'analyser tous nos patients et tous nos paramètres avec une méthodologie statistique adaptée. Trois paramètres n'étaient pas réalisés systématiquement dans chaque centre : la clairance au vert d'indocyanine, le gradient de pression porto-systémique et FibroScan®. Les pourcentages de données manquantes pour ces paramètres étaient respectivement : 54%, 74% et 58%. Malgré l'utilisation d'une analyse statistique adaptée aux données imputées, les résultats pour ces 3 variables sont biaisés par manque de puissance.

Certains paramètres sont réalisés préférentiellement dans certains centres. La clairance au vert d'indocyanine qui est réalisée systématiquement au CHU de Paul-Brousse ou le gradient de pression porto-systémique au CHRU de Lille. Ces paramètres sont de type *missing at random* puisqu'ils dépendent du centre expert. Nous avons du faire l'hypothèse que nos données manquantes étaient totalement aléatoires (*missing completely at random*) pour pouvoir réaliser nos imputations multiples. L'effet de cette hypothèse est difficilement estimable.

### 3.2.3 Corrélation entre Décès à 90 jours et l'ISGLS

Le tableau 3.1 page 70 rapporte le nombre et le pourcentage de décès à 90 jours en fonction de nos 3 classes d'ISGLS. Les proportions de mortalités diffèrent significativement ( $p = 1.1 \times 10^{-06}$ ). La majorité des décès sont classés ISGLS C mais 22% sont classés ISGLS Non/A.

Les décès à 90 jours classés ISGLS Non/A peuvent être expliqués par :

- Le critère « décès » ne fait pas partie des items de l'ISGLS (cf A.3 83)
- La définition de l'insuffisance hépatique selon l'ISGLS utilise 3 marqueurs biologiques : l'INR, la bilirubinémie et le TP. Elle compare les valeurs préopératoires aux valeurs à partir de J5 postopératoire. Un décès avant J5 postopératoire ne peut pas développer une insuffisance hépatique selon cette définition.
- Une défaillance d'organe sans insuffisance hépatique est classée ISGLS Non/A.

Huit patients décédés à 90 jours sont classés ISGLS Non/A ou B. La cause de ces décès a été vérifiée :

- Quatre décès inexpliqués après retour à domicile (étiologie embolique évoquée).
- Deux décès à 90 jours pour une récurrence précoce de la pathologie tumorale.
- Un décès à 1 mois postopératoire d'origine cardiaque.
- Un décès lors d'une re-hospitalisation à 1 mois post-chirurgie pour sepsis.

Ces huit décès sont correctement classés selon le critère *ISGLS*. Notre critère évalue le risque d'insuffisance hépatique. La mortalité due aux pathologies thrombo-emboliques ou par récurrence précoce n'est pas prise en compte dans ces modèles. L'*ISGLS* est néanmoins corrélé à la mortalité postopératoire à 3 mois

### 3.3 Interprétation des résultats

#### 3.3.1 Utilité clinique des modèles statistiques complexes

Les formules suivantes permettent de calculer les 3 probabilités pour le modèle avec les pertes sanguines.

$$1. P(X \geq B, C) = \frac{e^{2.2-1.36 \times coelio-2.1.10^{-2} \times volume-4.5.10^{-6} \times platelets+10.0 \times blood-3.7 \times blood^2}}{1+e^{2.2-1.36 \times coelio-2.1.10^{-2} \times volume-4.5.10^{-6} \times platelets+10.0 \times blood-3.7 \times blood^2}}$$

$$2. P(X \geq C) = \frac{e^{0.24-1.36 \times coelio-2.1.10^{-2} \times volume-4.5.10^{-6} \times platelets+10.0 \times blood-3.7 \times blood^2}}{1+e^{0.24-1.36 \times coelio-2.1.10^{-2} \times volume-4.5.10^{-6} \times platelets+10.0 \times blood-3.7 \times blood^2}}$$

$$3. P(A) = 1 - P(X \geq B, C); P(C) = P(X \geq C); P(B) = 1 - P(A) - P(C)$$

Trois nouvelles formules sont nécessaires pour le modèle préopératoire. Il est illusoire de les calculer sans aide informatique en consultation ou au bloc opératoire. Cette complexité statistique, idéale pour une modélisation adéquate, limite l'utilité clinique de nos modèles.

Pour palier ce problème, nous avons créé un site internet disponible à l'adresse suivante <https://prodeau.shinyapps.io/shiny/>. Ce site permet de calculer les prédictions de nos deux modèles facilement en consultation par exemple. Le script est disponible C.14 page 116. Nous espérons ainsi pouvoir utiliser nos deux modèles en pratique clinique courante.

#### 3.3.2 Interprétation des probabilités données

Nos deux modèles donnent les probabilités estimées d'être *ISGLS* Non/A, *ISGLS* B et *ISGLS* C. Par exemple, une lobectomie gauche emportant 30% du foie initialement, débutée en coelioscopie puis convertie, avec  $75000 \times plaquettes/mm^3$ , ayant eu 1L de pertes sanguines aura pour probabilités :

- Modèle préopératoire : P(*ISGLS* Non/A)=61%, P(*ISGLS* B)=30% et P(*ISGLS* C)=9%
- Modèle postopératoire : P(*ISGLS* Non/A)=24%, P(*ISGLS* B)=45% et P(*ISGLS* C)=31%

Les probabilités pré et postopératoires ont évolué à cause de la conversion et des pertes sanguines importantes.

Ces probabilités ne définissent pas de limite contre-indiquant une résection chirurgicale. Une approche possible est de déterminer à partir de quelles prédictions la mortalité à 90 jours est la mieux détectée. Nous avons calculé les probabilités limites de P(*ISGLS* B) et P(*ISGLS* C) qui ont la meilleure sensibilité et spécificité pour la mortalité à 90 jours. La méthodologie est identique à un test diagnostique. Les scripts C.15 sont page 117. Nous avons 2 courbes ROC par modèles A.22 disponibles page 100. La probabilité seuil est définie comme la valeur optimisant la sensibilité et la spécificité pour prédire la mortalité. On obtient le tableau 3.2 :

	Modèle préopératoire	Modèle postopératoire
P(ISGLS=B)	0.277	0.278
P(ISGLS=C)	0.110	0.112

Table 3.2 – Probabilités seuils pour les 2 modèles

En prenant pour limite une probabilité prédite d'être ISGLS C supérieure à 0.112, 69% des patients décédés sont classés à risque. Les mortalités dans chacun des groupes ainsi définis sont de 2.6% et 9.8%.

Ces valeurs ne doivent pas être considérées comme des limites devant contre-indiquer une résection hépatique sur cirrhose. Cette étude a été construite pour modéliser le risque d'insuffisance hépatique après résection sur cirrhose et non pour prédire la mortalité à 90 jours. L'indication opératoire dépend des alternatives thérapeutiques et du pronostic oncologique du patient.

Mais des probabilités estimées supérieures à 30% pour ISGLS B et 10% pour ISGLS C multiplient par 4 la mortalité dans notre population. Elles pourraient servir de repère pour les cliniciens.

### 3.4 Comparaison aux arbres décisionnels disponibles dans la littérature

#### 3.4.1 Algorithme décisionnel selon Yamanaka

Cet algorithme, développé en 1984 [125], classe les hépatectomies en 3 risques. Nous l'avons appliqué à notre base de données.

Le tableau 3.3 décrit les effectifs, les probabilités de décès, d'ISGLS B et ISGLS C en fonction des catégories de risque d'hépatectomies selon *Yamanaka*. Les probabilités de décès ne varient pas significativement entre ces trois classes ( $p=0.55$ ). La proportion d'ISGLS C ne varie pas significativement en fonction des 3 classes ( $p=0.6013$ ).

Cet algorithme ne permet pas d'identifier une population à risque.

	Risque faible	Risque modéré	Risque élevé
Effectifs	308	16	19
Décès à 3 mois	17 (5.5%)	1 (6.3%)	0 (0%)
P(B)	82 (27%)	6 (38%)	7 (37%)
P(C)	32 (10%)	2 (13%)	3 (16%)

Table 3.3 – Effectifs des hépatectomies à risque selon *Yamanaka*

#### 3.4.2 Arbre décisionnel selon Makuuchi

*Makuuchi et al* ont proposé l'arbre décisionnel (figure A.5 page 84) en 1993. Il a été utilisé pour sélectionner les résections hépatiques dans plusieurs études [53, 76,

107]. *Imamura et al* [53] rapporte 1429 hépatectomies sélectionnées grâce à cet arbre décisionnel avec seulement 1 décès.

Le graphique 3.2 page 74 décrit les effectifs de notre population selon cet arbre décisionnel. Treize patients n'auraient pas du être réséqués avec une mortalité à 7.6% (mortalité dans notre population générale à 5.25%). Les probabilités de décès ne varient pas significativement entre ces différents groupes ( $p=0.55$  après un test de *Fisher*). 56% des décès observés dans notre population sont classés dans les hépatectomies à faible risque. Le pourcentage de foie restant ne varie pas en fonction des groupes. Les probabilités d'être ISGLS C ne varient pas significativement entre ces groupes ( $p=0.37$ ).

Cet algorithme ne permet pas sur notre population d'identifier un groupe à risque.

### 3.4.3 Arbre décisionnel selon Cescon

*Cescon et al* ont publié en 2009 [24] l'arbre décisionnel A.6 page 85. Le critère de jugement était une insuffisance hépatique irréversible définie comme un décès ou une transplantation hépatique. Les auteurs préconisaient une alternative thérapeutique à la résection chirurgicale en cas de score de MELD supérieur à 10.

Le graphique 3.3 page 75 représente notre population classée selon cet algorithme. Sur nos 343 patients 54 patients soit 15.7% avaient un score de MELD supérieur à 10 et n'auraient donc pas du être opérés. Sur ces 54 patients, 5 patients ont présenté une insuffisance hépatique postopératoire ISGLS C et 3 sont décédés.

La mortalité ne varie pas significativement dans ces 4 groupes ( $p=0.76$ ). La probabilité d'être ISGLS C ne dépend pas non plus des groupes ( $p=0.66$ ). Le pourcentage de foie restant varie significativement entre ces 4 groupes ( $p=0.017$ ). Les patients avec un score de MELD supérieur à 10 avaient une résection moins étendue (moyenne de pourcentage de foie restant : 86% contre 80%,  $p=0.02$ ) réalisée plus souvent par coelioscopie (32% contre 24%). Cet algorithme ne permet pas d'individualiser des patients à risque puisque les groupes définis par *Cescon et al* ont des mortalités et des probabilités d'ISGLS C comparables. Un score de MELD supérieur à 10 ne doit pas être une contre indication à une résection hépatique mais doit nécessiter un geste adapté.

### 3.4.4 Arbre décisionnel selon Citterio

*Citterio et al* [30] ont publié en 2016 un algorithme obtenu après 543 résections de carcinome hépatocellulaire (figure A.8 page 86). Le graphique 3.4 76 représente les effectifs de notre population selon l'arbre décisionnel. Trois risques d'hépatectomies sont définis : risque faible, risque modéré, risque élevé. Les probabilités de décès observées pour ces 3 groupes sur notre population sont : 6,0%, 4,7% et 0% comparées aux 4,4%, 9,0% et 25% publiées dans l'article. La mortalité dans ces 3 catégories ne varie pas significativement ( $p=0.72$ ).

Les probabilités d'être ISGLS C observées avec notre modèle ne diffèrent pas significativement en fonction des 3 catégories (0.10, 0.11, 0.20,  $p=0.56$ ). Cet algorithme ne permet pas de sélectionner sur notre population des hépatectomies à risque. En effet, les hépatectomies à risque élevé ne représentent que 1.5% de la population totale avec une probabilité d'être ISGLS C et de décès ne différant pas des deux autres groupes.

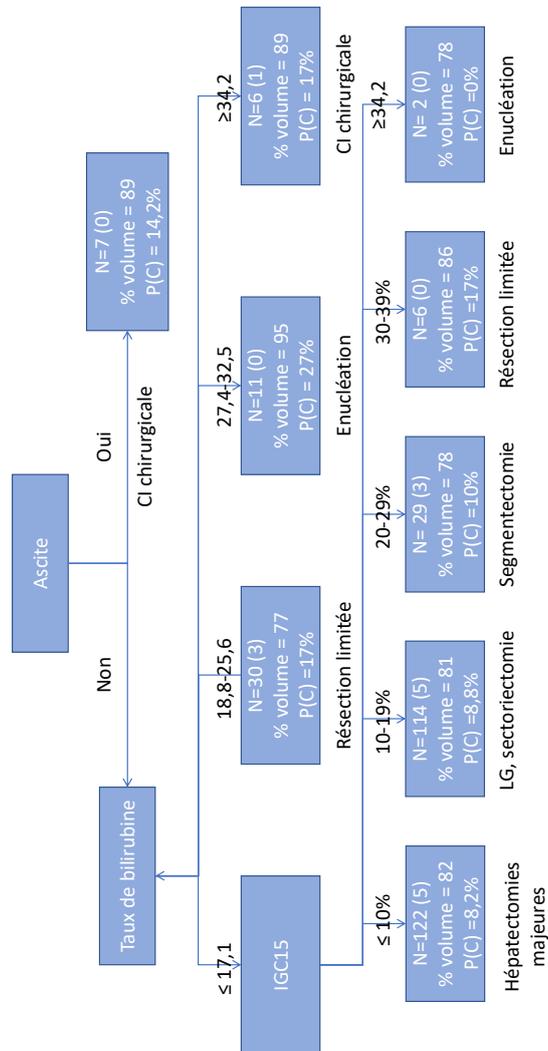


Figure 3.2 – Effectifs de notre étude selon l’arbre décisionnel de *Makuuchi*  
 Les effectifs entre parenthèse correspondent aux patients décédés

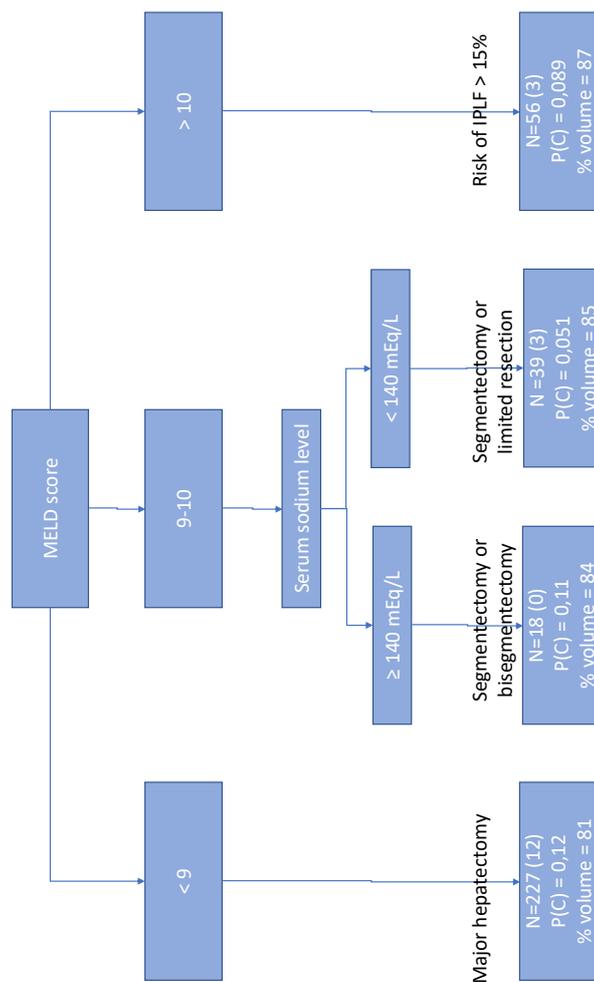


Figure 3.3 – Effectifs de l'étude selon l'arbre décisionnel de *Cescon*  
 Les effectifs entre parenthèse correspondent aux patients décédés

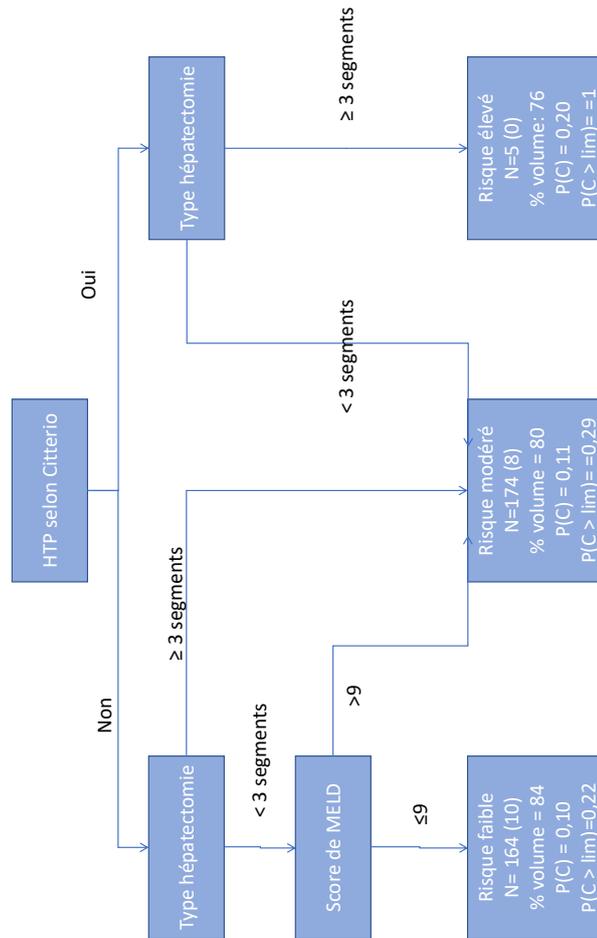


Figure 3.4 – Effectifs de notre étude selon l’arbre décisionnel de *Citterio*  
Les effectifs entre parenthèse correspondent aux patients décédés

### 3.4.5 Arbre décisionnel selon Cucchetti

*Cucchetti et al* [33] ont publié en 2016 un algorithme pour la sélection des résections de carcinome hépatocellulaire. Le critère de jugement principal était défini comme une insuffisance hépatique ISGLS B ou C. En analyse multivariée, le score de MELD, les signes cliniques d'hypertension portale (*Llovet et al* [70]) et le taux d'ASAT étaient significatifs. L'équation de leur analyse multivariée a pu être appliquée à notre base de données. Elle donne une probabilité d'être classée ISGLS B/C.

En utilisant leur modèle multivarié, les patients décédés dans notre population ont en moyenne une probabilité de 0.34 comparé à 0.33 des patients non décédés, différence non significative ( $p=0.82$ ). Les probabilités moyennes des patients ISGLS Non/A et ISGLS B/C dans notre population sont de 0.33 et 0.30 respectivement ( $p=0.376$ ). Les prédictions de nos modèles et de ce modèle ne sont pas corrélées (coefficient à  $-0.09$ ,  $p=0.08$ ).

Ce modèle ne permet pas de sélectionner une population à risque.

## 3.5 Conclusion et perspectives

### 3.5.1 Conclusion

Notre modèle pronostic a été construit à partir de la cohorte prospective multicentrique nationale gérée par l'*Association de Chirurgie d'Hépatobiliaire et de Transplantation*. Cette étude a inclus 343 patients. L'insuffisance hépatique a été classée selon 3 grades de gravité croissante.

Deux modèles ont été construits. Le modèle préopératoire utilise les paramètres : taux de plaquettes, pourcentage de volume hépatique restant et voie d'abord chirurgicale. Il pourrait sélectionner les patients en préopératoire. Le modèle postopératoire ajoute les pertes sanguines. Il permettrait d'adapter la surveillance postopératoire et de prévenir des complications. Nos modèles sont plus prédictifs sur notre population que les algorithmes disponibles dans la littérature. Le site <https://prodeau.shinyapps.io/shiny/> permet de calculer facilement les prédictions des deux modèles pour la pratique clinique.

### 3.5.2 Perspectives proches

Ces modèles seront soumis pour publication au journal *Journal of hepatology* prochainement. L'article est en cours d'écriture mais vous le trouverez page ??.

Nous avons aussi réalisé un travail sur le bénéfice de la coelioscopie sur les résections hépatiques sur cirrhose avec analyse par score de propension. Ce travail n'a pas été détaillé dans cette thèse mais fera l'objet d'une communication orale lors du prochain *International Laparoscopic Liver Society*.

La place de l'hospitalisation ambulatoire pour les résections hépatiques n'est pas encore définie. Un projet intra-hospitalier au CHRU de Lille est en cours d'élaboration. Pour les patients éligibles à une résection hépatique à faible risque de complication (tumoréctomie par coelioscopie par exemple), une hospitalisation en ambulatoire pourrait leur être proposée. Une hospitalisation à domicile (HAD) permettrait ensuite d'assurer les soins postopératoires. Ce projet intra-hospitalier serait initialement adressé uniquement aux patients non-cirrhotiques. Mais à moyen terme, les patients cirrhotiques pourraient être inclus dans ce projet une fois l'HAD formée. Le modèle postopératoire aurait sa place dans un tel projet. Une fois l'intervention chirurgicale terminée, ce modèle estimerait le risque d'insuffisance hépatique postopératoire et sélectionnerait les candidats à la prise en charge ambulatoire.

### 3.5.3 Perspectives d'études complémentaires

Certains paramètres comme le gradient de pression porto-systémique ou la clairance au vert d'indocyanine étaient biaisés (nombre de données manquantes élevé, sélection des patients grâce à ce paramètre). Nos modèles n'ont pas été validés sur une cohorte externe mais en étudiant la stabilité des aires sous la courbe des prédictions par bootstraps. Une cohorte prospective multicentrique permettrait d'étudier ces problèmes. Le critère d'inclusion serait toute résection hépatique sur foie cirrhotique F4. Notre critère de jugement serait l'*ISGLS*. Tous les patients devraient avoir, dans la mesure du possible, un gradient de pression porto-systémique, une clairance au vert d'indocyanine et un FibroScan<sup>®</sup>. Cette nouvelle cohorte évaluerait la qualité de prédiction des 2 modèles

construits. Elle limiterait les biais observés pour certains paramètres en diminuant le nombre de données manquantes et la sélection sur ces paramètres.

L'impacte clinique de nos modèles est difficilement estimable à l'heure actuelle. Son utilisation nécessite d'interpréter correctement les probabilités fournies.

Deux grande courants théoriques s'opposent en économie. La théorie de l'utilité espérée sous-entend que nos choix dépendent des bénéfices et des risques attendus. Nos choix sont cartésiens. La théorie des perspectives développée par *Daniel Kahneman* (prix Nobel d'économie en 2002) et *Amos Tversky* est fondatrice de l'économie comportementale. Elle remet en cause la théorie de l'utilité espérée. Elle soutient que les individus apprécient les gains et les pertes différemment. Ils fondent principalement leurs décisions sur les probabilités de gains plutôt que sur les éventuelles pertes, même quand ils obtiennent le même résultat économique. Cette théorie a été vérifiée en économie [8] mais n'a pas pu être appliquée en chirurgie. La théorie des perspectives appliquée à la chirurgie reviendrait dans notre cas à une évaluation différente du risque opératoire en fonction de la présentation du risque de non complication ou du risque d'insuffisance hépatique symptomatique.

*Cuccheti et al* [33] ont appliqué la théorie de l'utilité espérée pour la sélection des résections des carcinomes hépatocellulaires avec plusieurs limites citées précédemment. Mais aucune étude n'a pris en compte la théorie des perspectives.

La cohorte pourrait évaluer ces hypothèses. Pour chaque patient jugé opérable par un chirurgien et par la réunion de concertation pluri-disciplinaire (RCP), présenter soit la probabilité que l'hépatectomie soit asymptomatique ( $P(\text{ISGLS Non/A})$ ) soit compliquée ( $P(\text{ISGLS B})$  et  $P(\text{ISGLS C})$ ) à chacun des acteurs de façon indépendante. Deux questions seraient ensuite posées : considérez vous cette hépatectomie maintenant à risque élevé et contre indiquez vous ce patient à une résection. Le chirurgien pourra participer à la RCP de son malade mais ne devra pas influencer les choix de réponses de la RCP.

Après appariement sur la  $P(\text{ISGLS Non/A})$ , nous pourrions savoir si notre score a contre indiqué certains patients (ce qui est peu probable) et si l'évaluation du risque opératoire est objective (pas d'influence du risque chirurgical estimé selon la présentation des prédictions) ou subjective (influence du risque chirurgical estimé selon la présentation des prédictions) pour le chirurgien et pour la RCP.

Cette étude aurait 3 objectifs :

- Valider les deux modèles sur une population externe.
- Limiter les biais observés pour certains paramètres.
- Affirmer ou infirmer la théorie des perspectives appliquée à notre domaine et l'objectivité plus importante des RCP.

Cette étude devrait faire l'objet d'un programme hospitalier de recherche clinique.

## **Troisième partie**

### **Annexes**

# **Annexe A**

## **Graphiques**

## ANNEXE A. GRAPHIQUES

Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions
Grade II	Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade III	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications
Grade IIIa	Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade IIIb	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IV	Intervention not under general anesthesia
Grade IVa	Intervention under general anesthesia
Grade IVb	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade V	Single organ dysfunction (including dialysis)
Suffix "d"	Multiorgan dysfunction
	Death of a patient
	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

\*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.  
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

Figure A.1 – Classification de Dindo-Clavien

Definition	A postoperatively acquired deterioration in the ability of the liver (in patients with normal and abnormal liver function) to maintain its synthetic, excretory, and detoxifying functions, characterized by an increased INR (or need of clotting factors to maintain normal INR) and hyperbilirubinemia (according to the normal cut-off levels defined by the local laboratory) on or after postoperative day 5. If INR or serum bilirubin concentration is increased preoperatively, PHLF is defined by an increasing INR (decreasing prothrombin time) and increasing serum bilirubin concentration on or after postoperative day 5 (compared with the values of the previous day). Other obvious causes for the observed biochemical and clinical alterations such as biliary obstruction should be ruled out.
Grade A	PHLF resulting in abnormal laboratory parameters but requiring no change in the clinical management of the patient.
Grade B	PHLF resulting in a deviation from the regular clinical management but manageable without invasive treatment.
Grade C	PHLF resulting in a deviation from the regular clinical management and requiring invasive treatment.

Figure A.2 – Définition et classement de l'insuffisance hépatique post-opératoire selon l'isgls

## ANNEXE A. GRAPHIQUES

	<i>Criteria for PHLF Grade A</i>	<i>Criteria for PHLF Grade B</i>	<i>Criteria for PHLF Grade C</i>
Specific treatment	Not required	Fresh-frozen plasma Albumin Daily diuretics Noninvasive ventilation Transfer to intermediate/ intensive care unit	Transfer to the intensive care unit Circulatory support (vasoactive drugs) Need for glucose infusion Hemodialysis Intubation and mechanical ventilation Extracorporeal liver support Rescue hepatectomy/liver transplantation
Hepatic function	Adequate coagulation (INR <1.5) No neurological symptoms	Inadequate coagulation (INR ≥1.5 <2.0) Beginning of neurologic symptoms (ie, somnolence and confusion)	Inadequate coagulation (INR ≥2.0) Severe neurologic symptoms/ hepatic encephalopathy
Renal function	Adequate urine output (>0.5 mL/kg/h) BUN <150 mg/dL No symptoms of uremia	Inadequate urine output (≤0.5 mL/kg/h) BUN <150 mg/dL No symptoms of uremia	Renal dysfunction not manageable with diuretics BUN ≥150 mg/dL Symptoms of uremia
Pulmonary function	Arterial oxygen saturation >90% May have oxygen supply via nasal cannula or oxygen mask	Arterial oxygen saturation <90% despite oxygen supply via nasal cannula or oxygen mask	Severe refractory hypoxemia (arterial oxygen saturation ≤85% with high fraction of inspired oxygen)
Additional evaluation	Not required	Abdominal ultrasonography/CT Chest radiography Sputum, blood, urine cultures Brain CT	Abdominal ultrasonography/CT Chest radiography/CT Sputum, blood, urine cultures Brain CT ICP monitoring device

Figure A.3 – Critère de classement de l'insuffisance hépatique post-opératoire selon l'isgls

	On POD5			Within 10 d Postoperative		
	ISGLS	50–50	Peak Bili >7	ISGLS	50–50	Peak Bili >7
Major morbidity						
Se (%)	32.6	16.3	11.1	42.2	22.2	26.7
Sp (%)	94.4	99.5	98.6	92.9	99.4	97.3
PPV (%)	54.3	88.0	62.5	54.8	88.2	66.7
NPV (%)	87.2	85.3	84.4	88.7	86.2	86.6
Mortality						
Se (%)	47.4	31.6	26.3	65.8	42.1	57.9
Sp (%)	91.7	98.3	98.1	89.5	97.6	95.8
PPV (%)	22.2	48.0	41.7	24.0	47.6	40.7
NPV (%)	97.2	96.6	96.4	98.1	97.1	97.8

Se indicates sensitivity; Sp, specificity.

Figure A.4 – Résultats de l'étude de *Skrzypczyk et al* pour les 783 patients

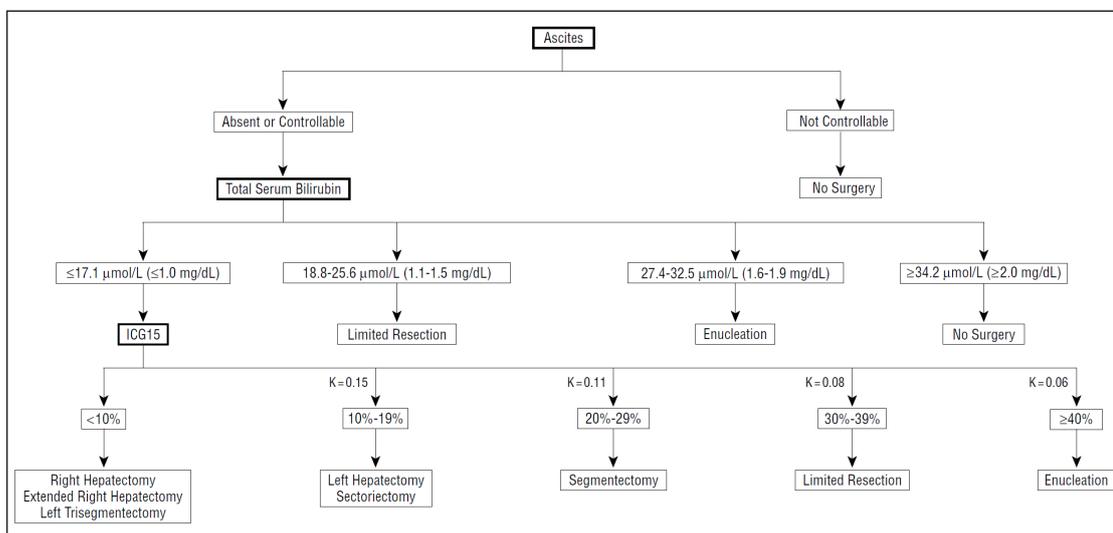


Figure A.5 – Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon Makuuchi et al

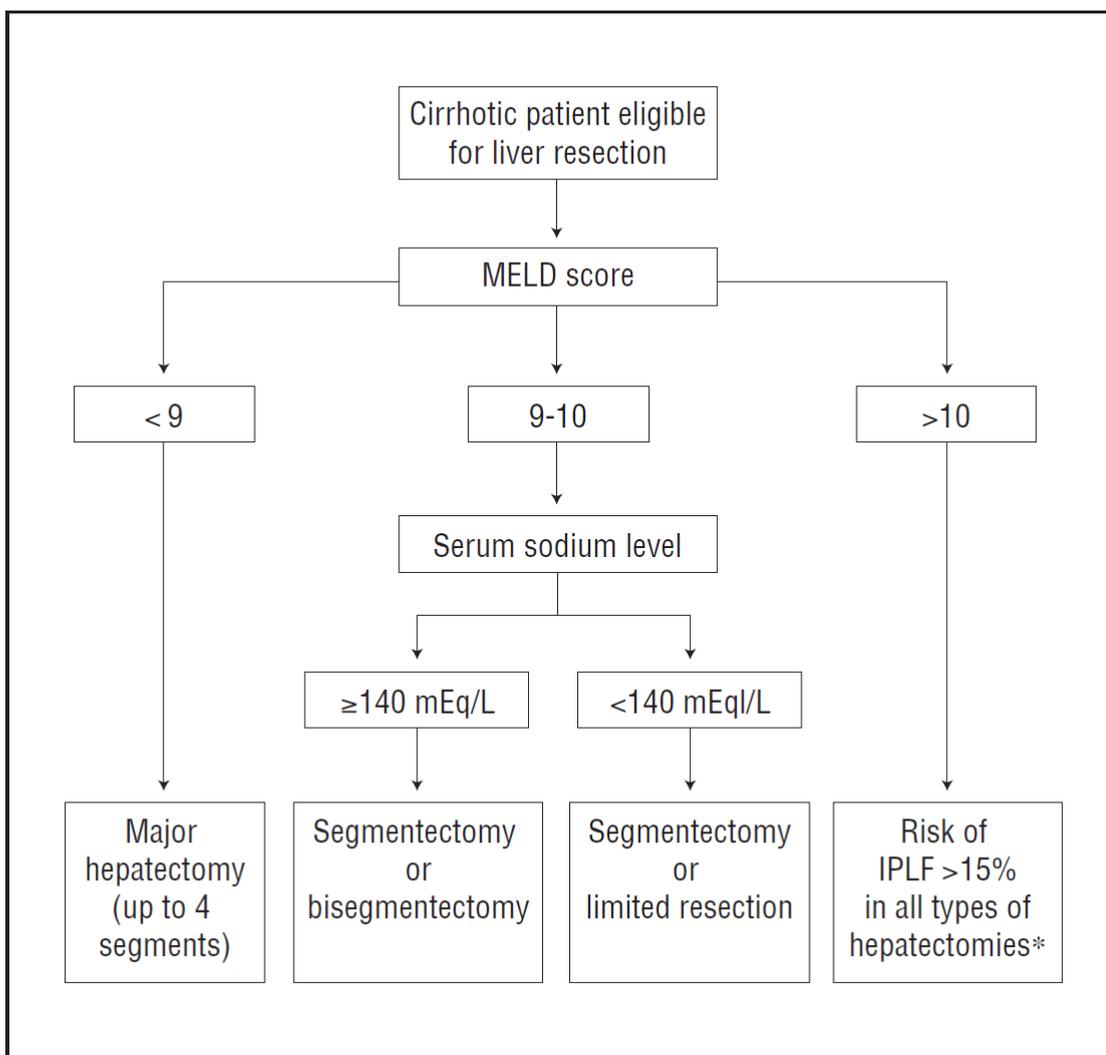


Figure A.6 – Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon Cescon et al

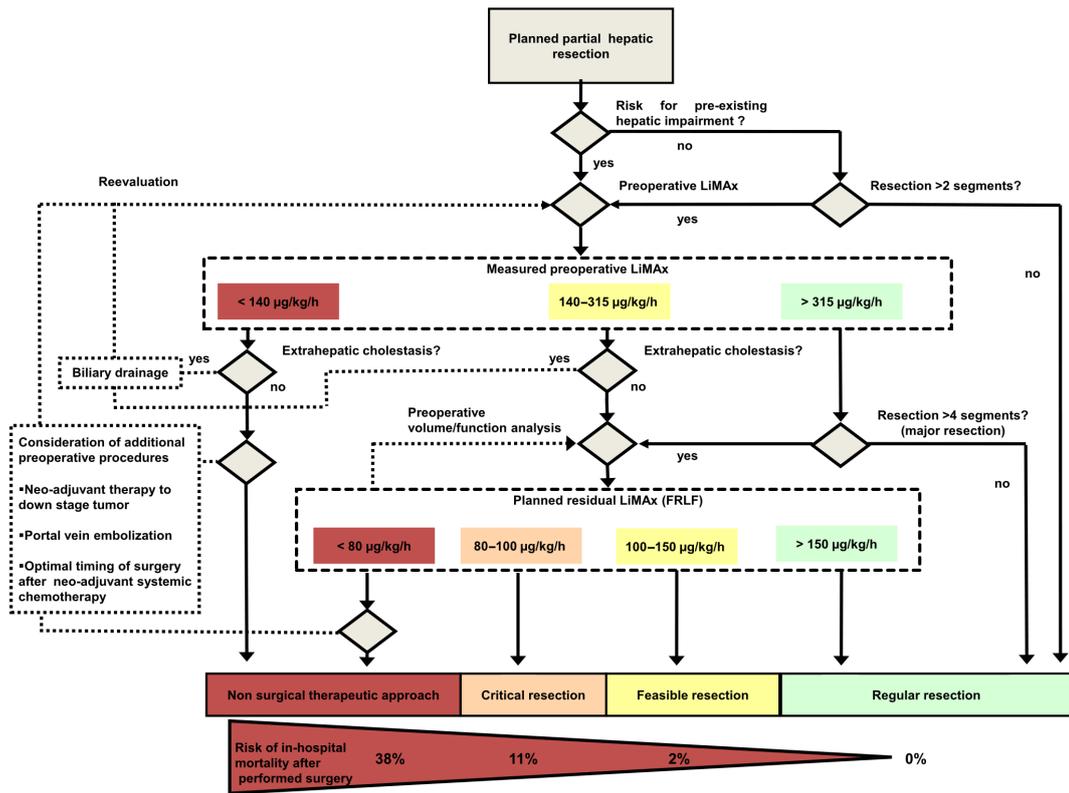


Figure A.7 – Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon Stockmann et al

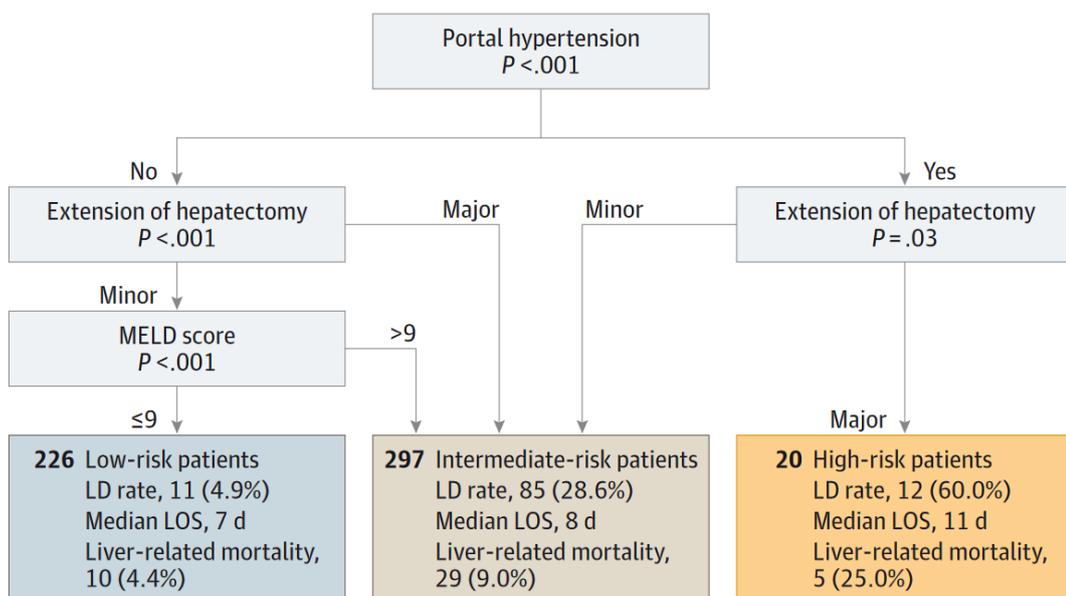


Figure A.8 – Arbre décisionnel de sélection des hépatectomies selon Citterio et al

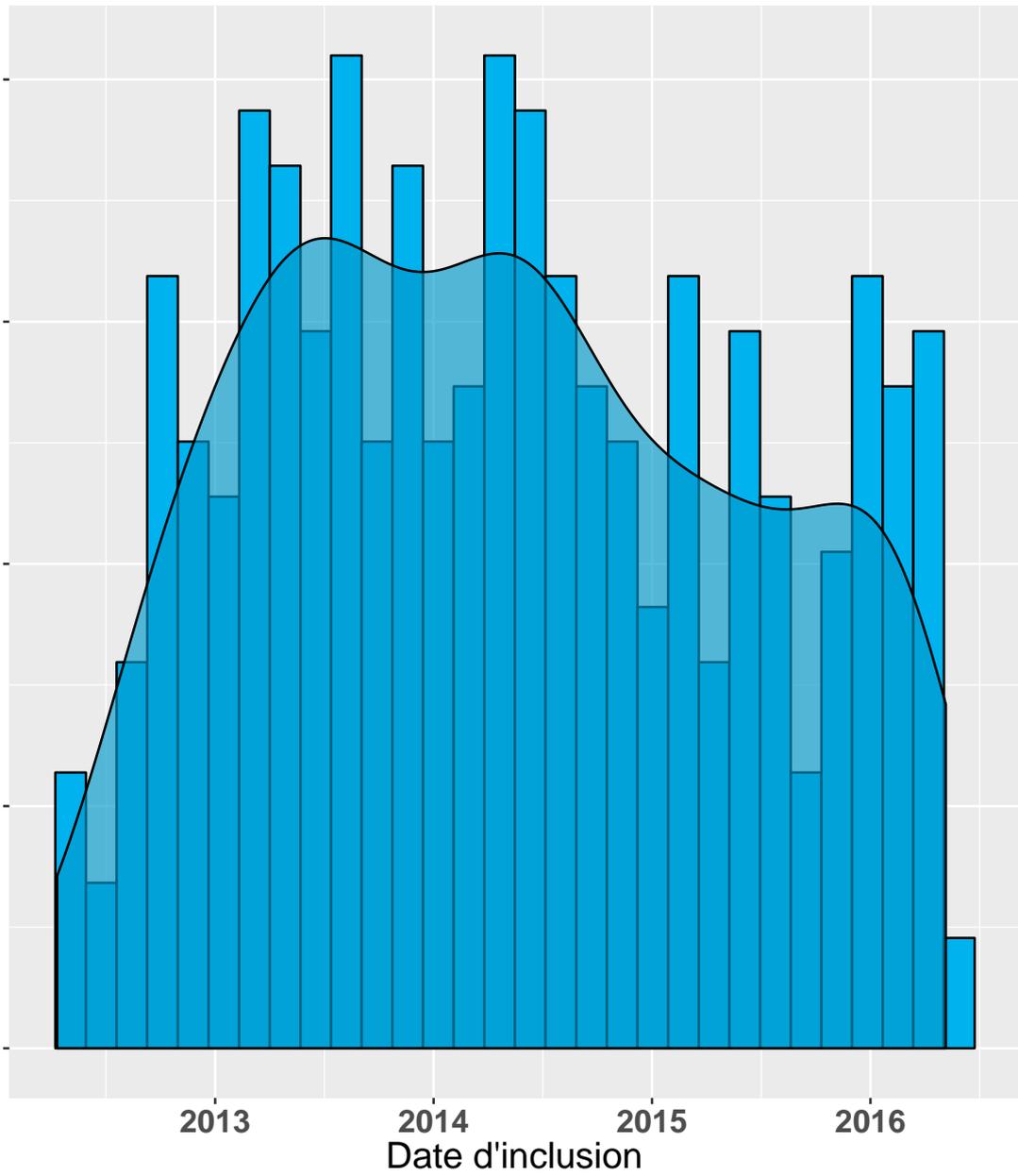


Figure A.9 – Histogramme des inclusion au cours du temps

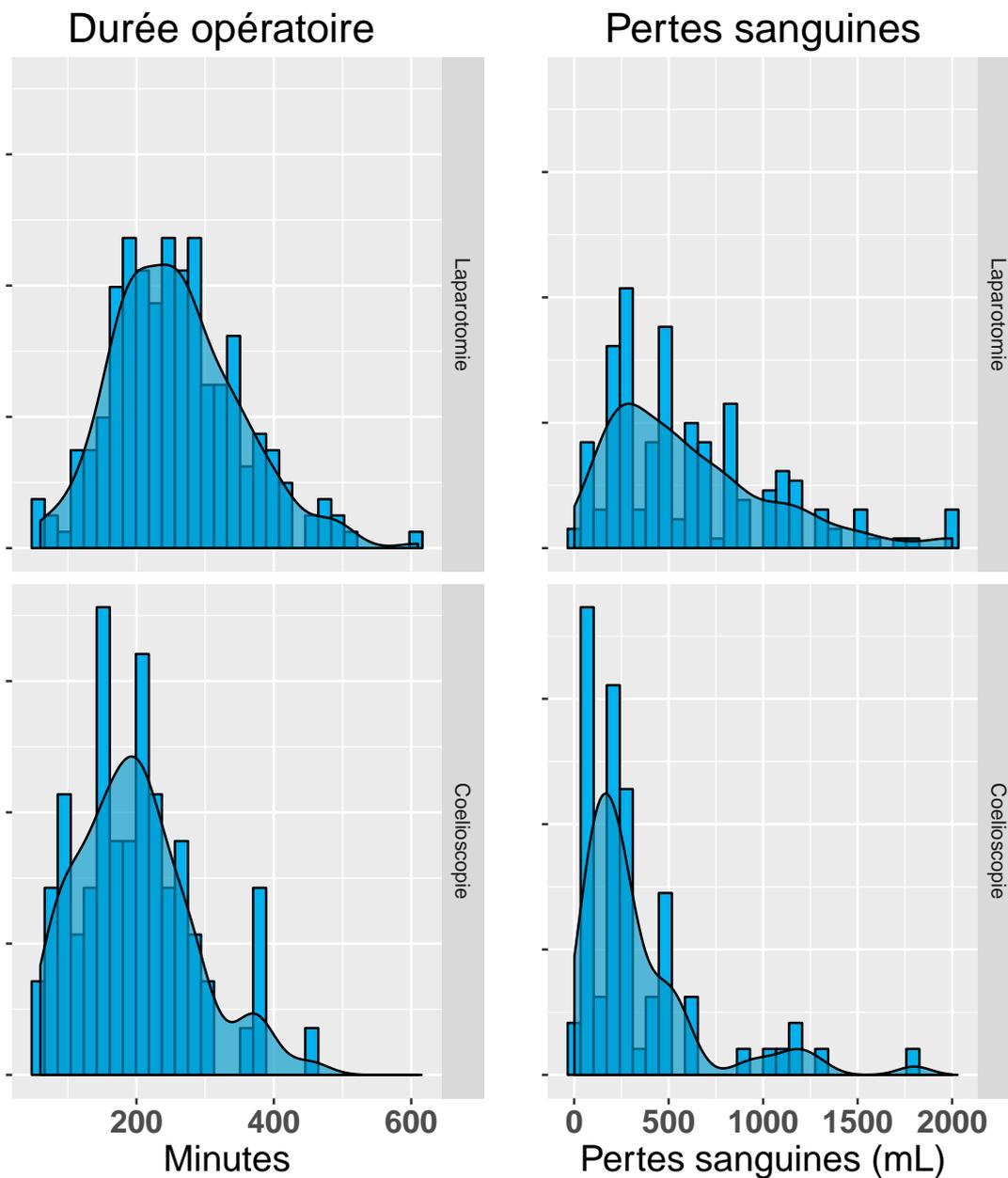


Figure A.10 – Distribution des pertes sanguines et de la durée opératoire en fonction de la voie d'abord

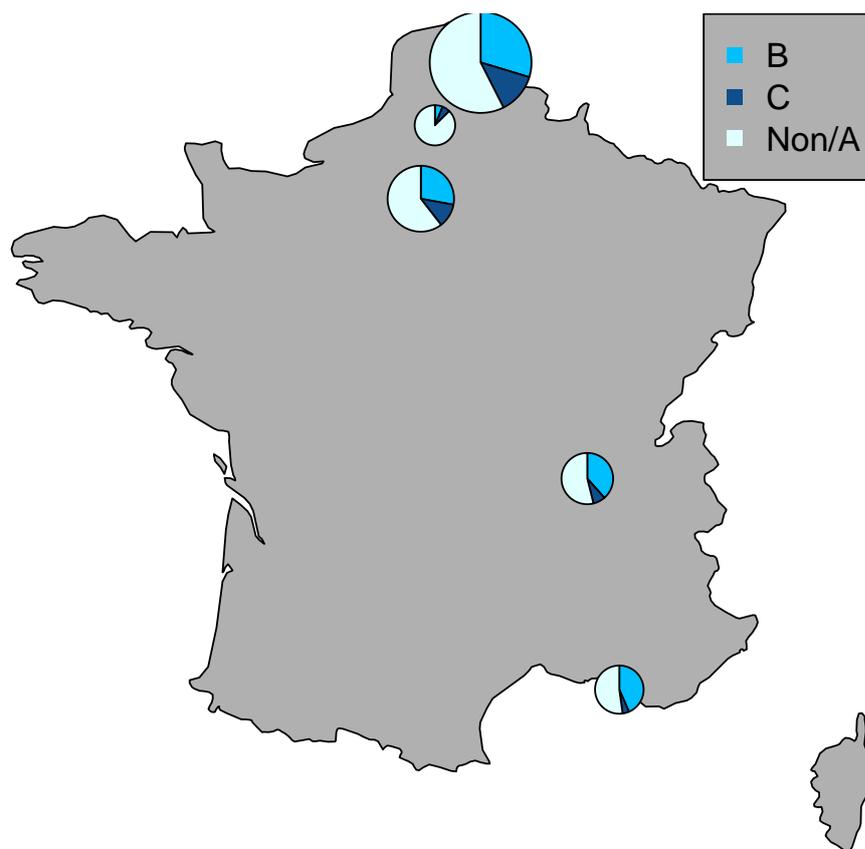


Figure A.11 – Carte représentant la proportion d'ISGLS et d'inclusions dans chaque centre

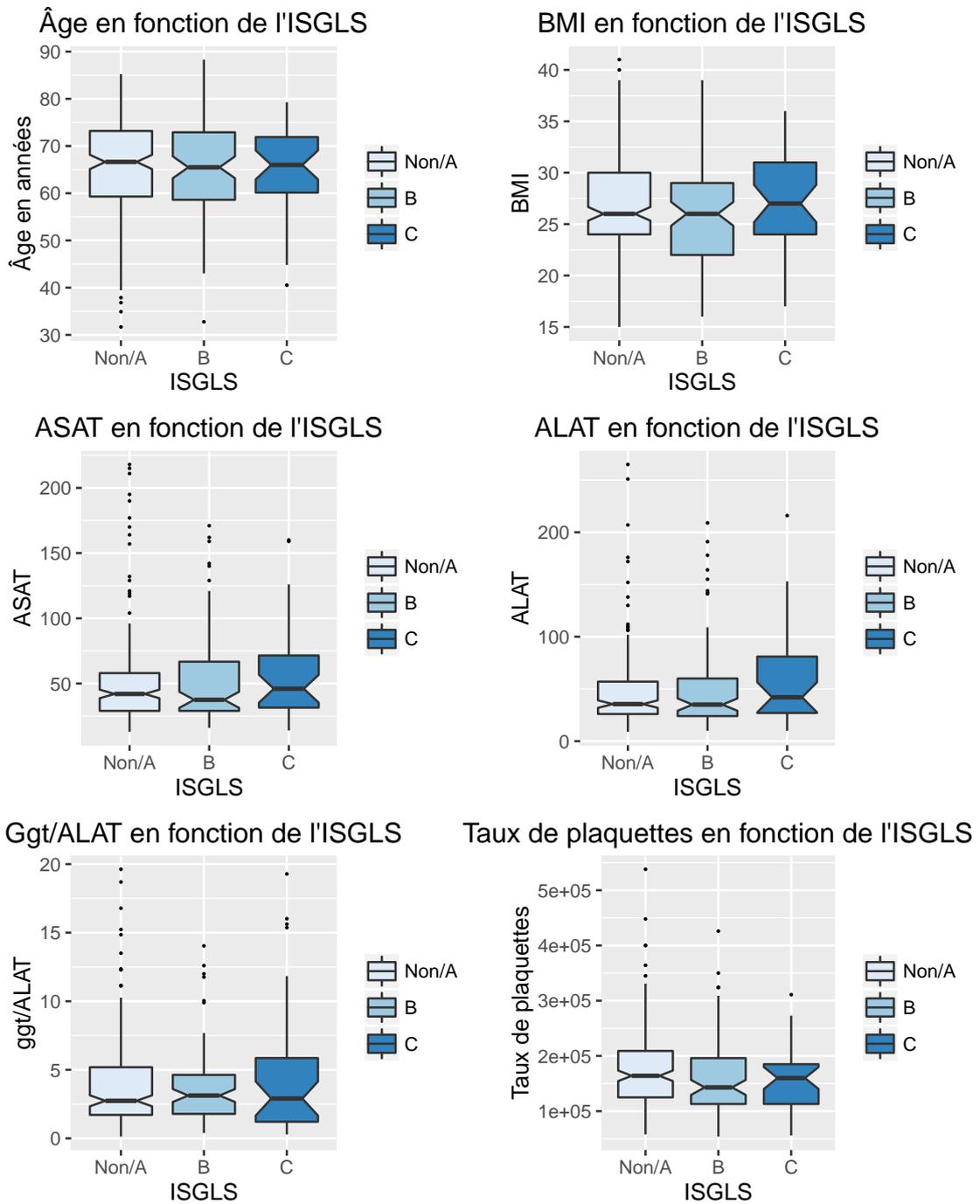


Figure A.12 – Boxplots des paramètres : âge, BMI, ASAT,ALAT, ggt/ALAT, plaquettes

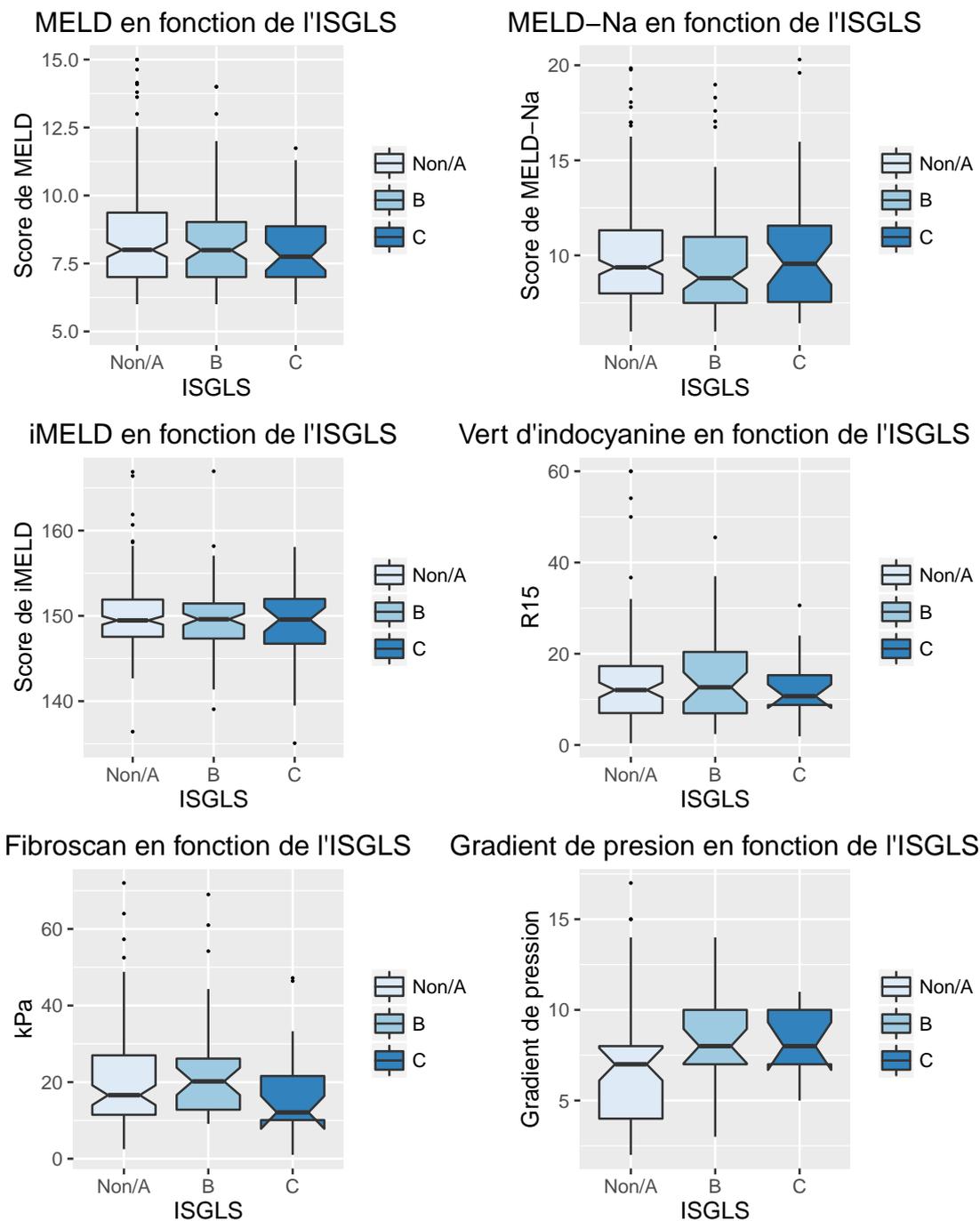


Figure A.13 – Boxplots des paramètres : MELD, MELD-Na, iMELD, clairance au vert d'indocyanine, fibroscan, gradient de pression

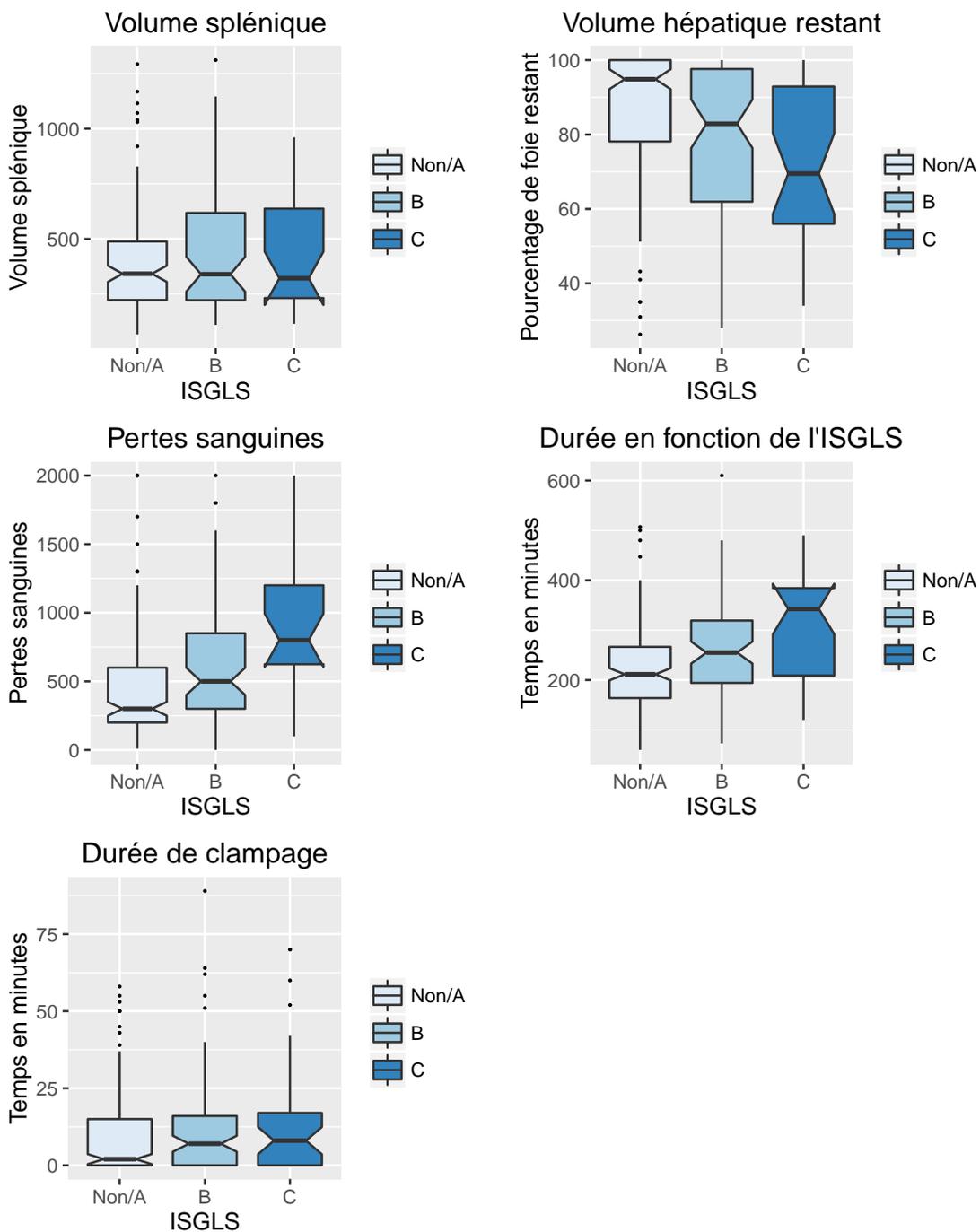


Figure A.14 – Boxplots des paramètres : rate, pourcentage de foie restant, perte sanguine, durée de la chirurgie, durée de clampage

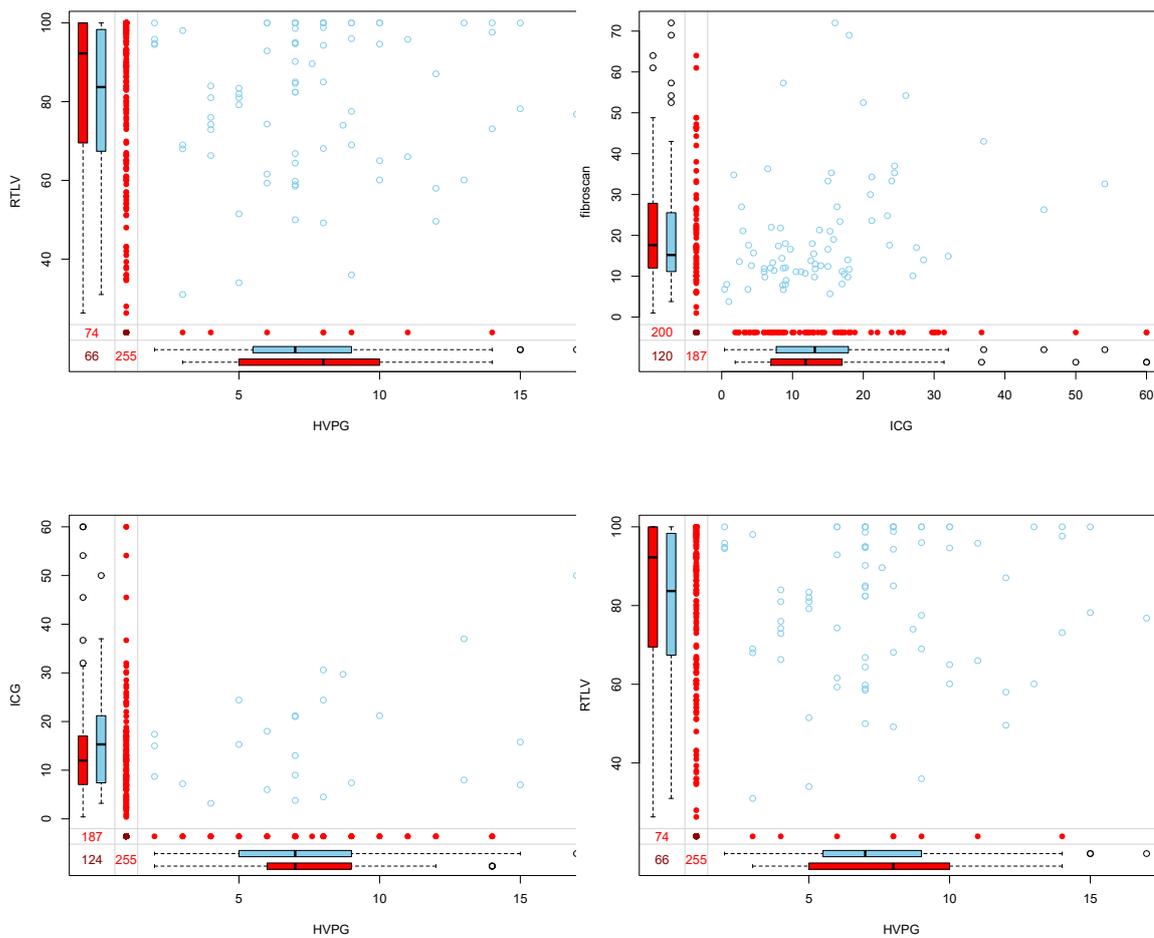


Figure A.15 – Marginplots : le boxplot rouge de la variable à gauche représente la distribution de la variable de gauche en cas de données manquante de la variable du bas, le boxplot bleu des valeurs restantes de la variable de gauche

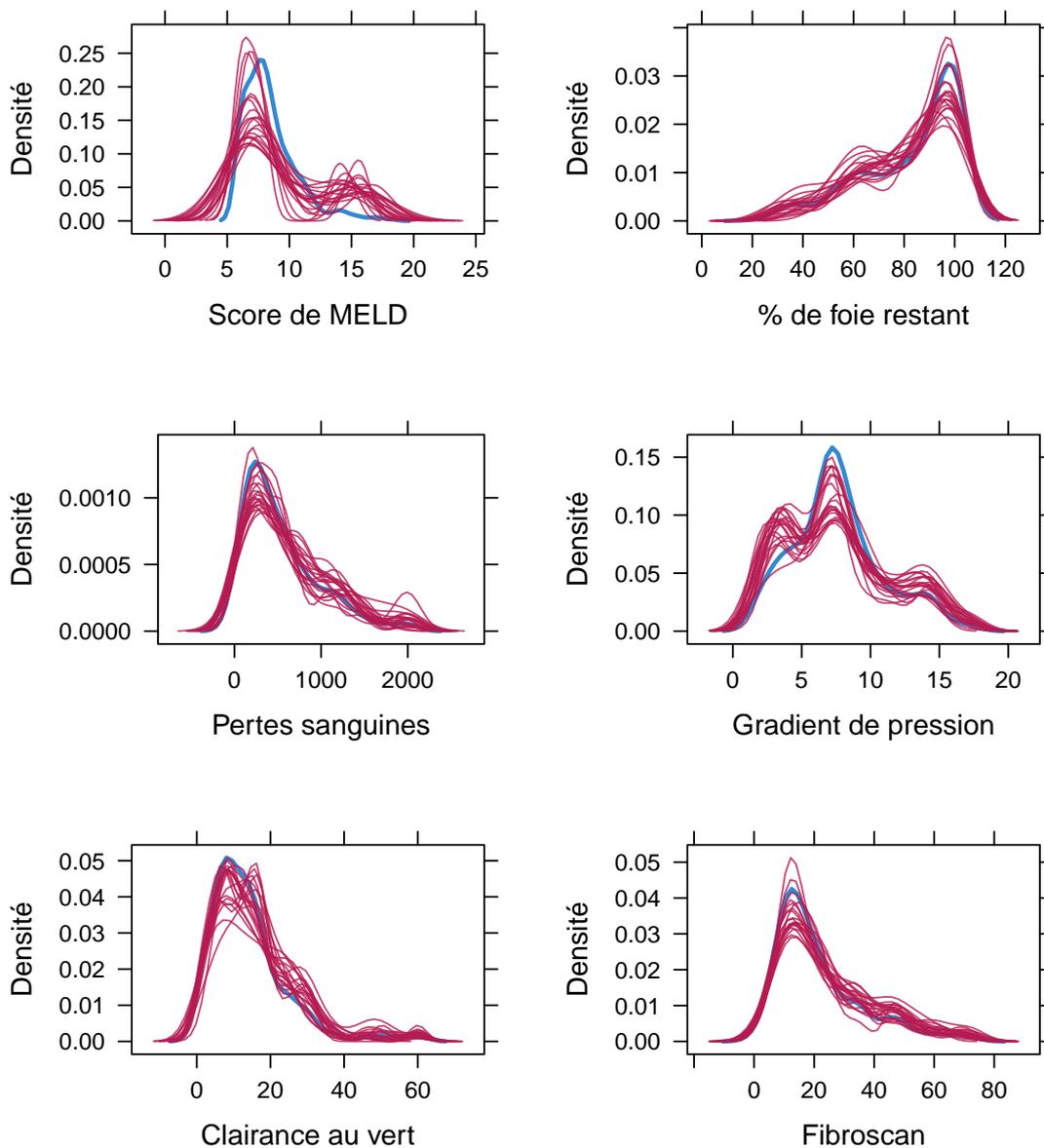


Figure A.16 – Représentation de la variation des imputations pour 6 variables

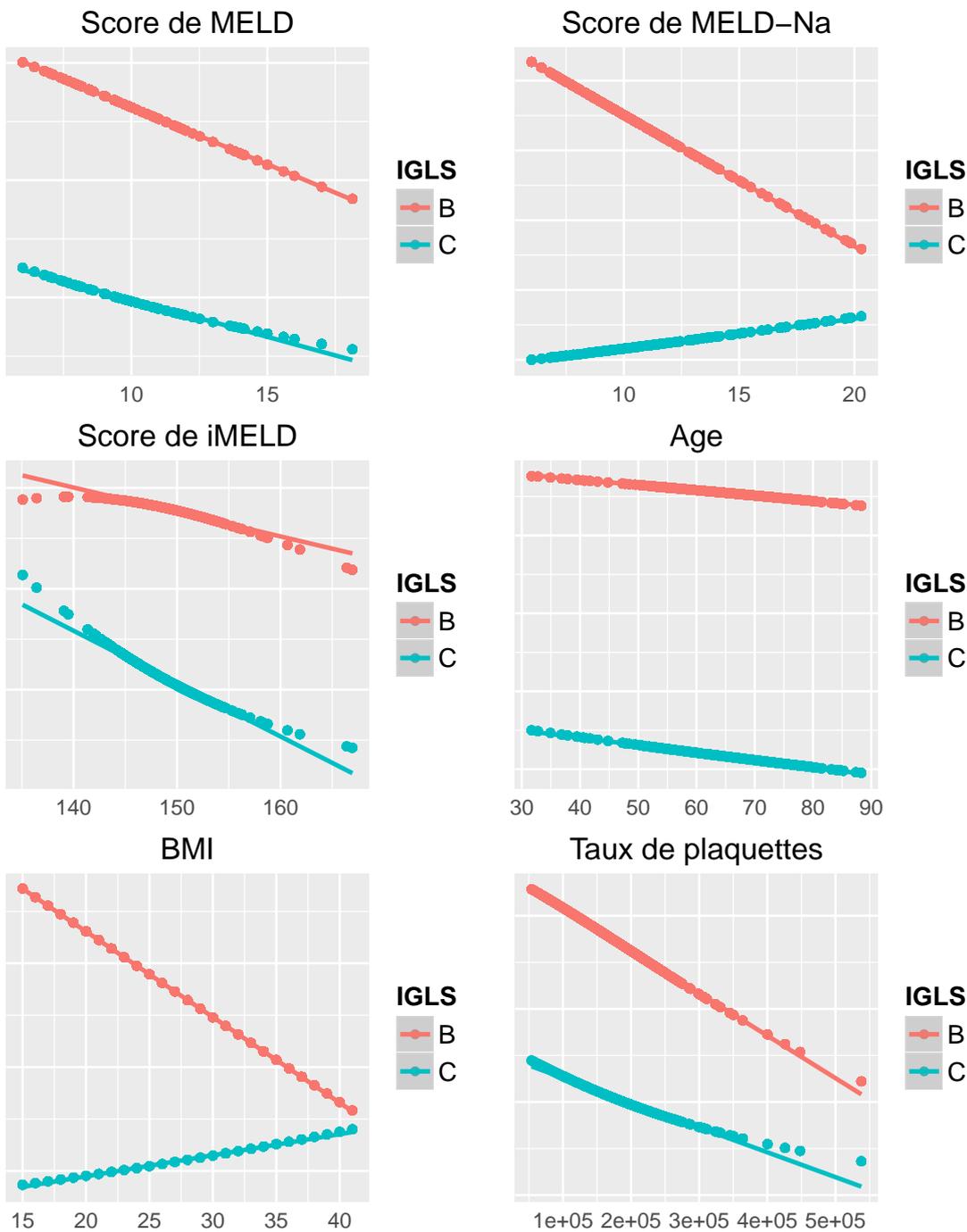


Figure A.17 – Loglinéarité 1

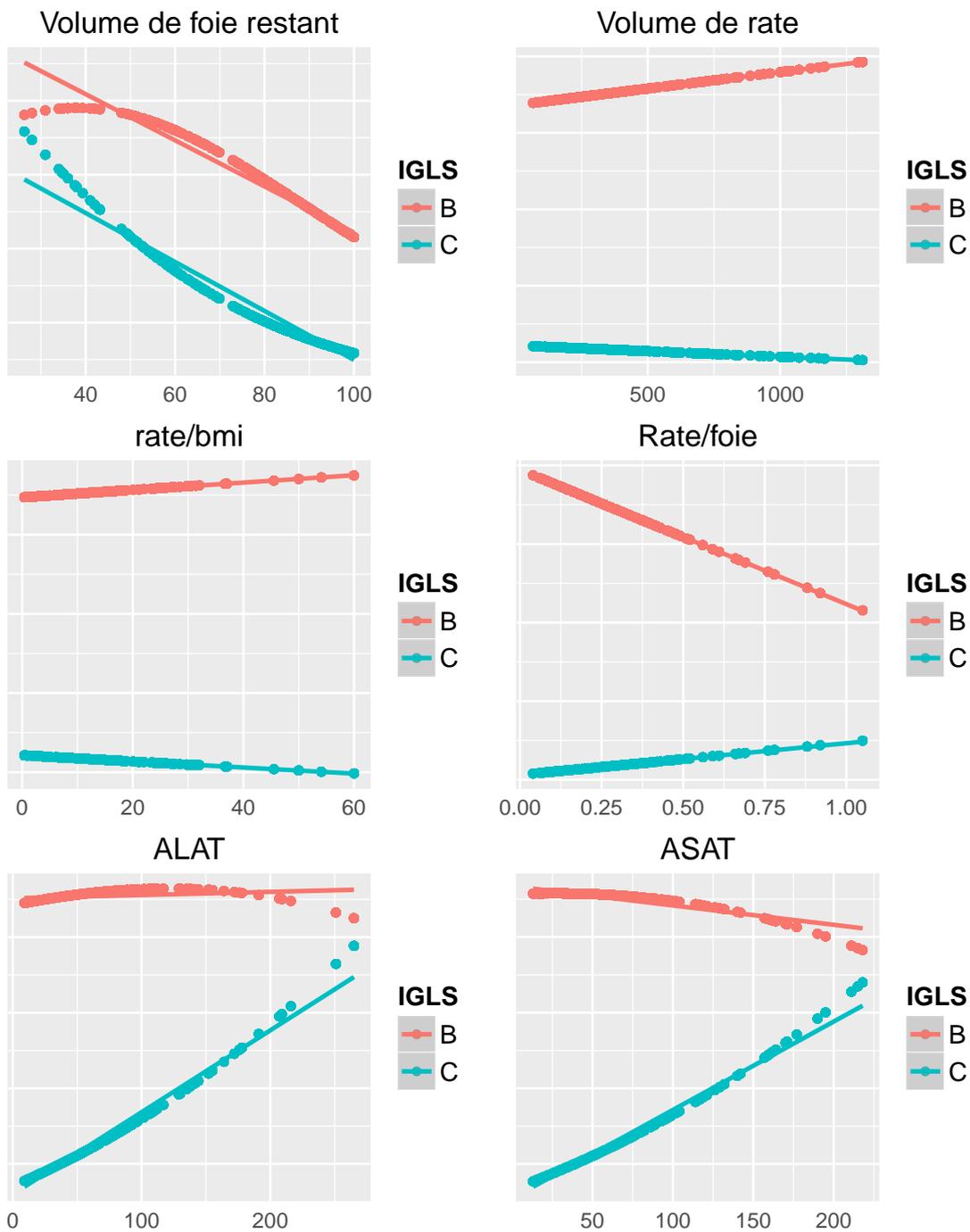


Figure A.18 – Loglinéarité 2

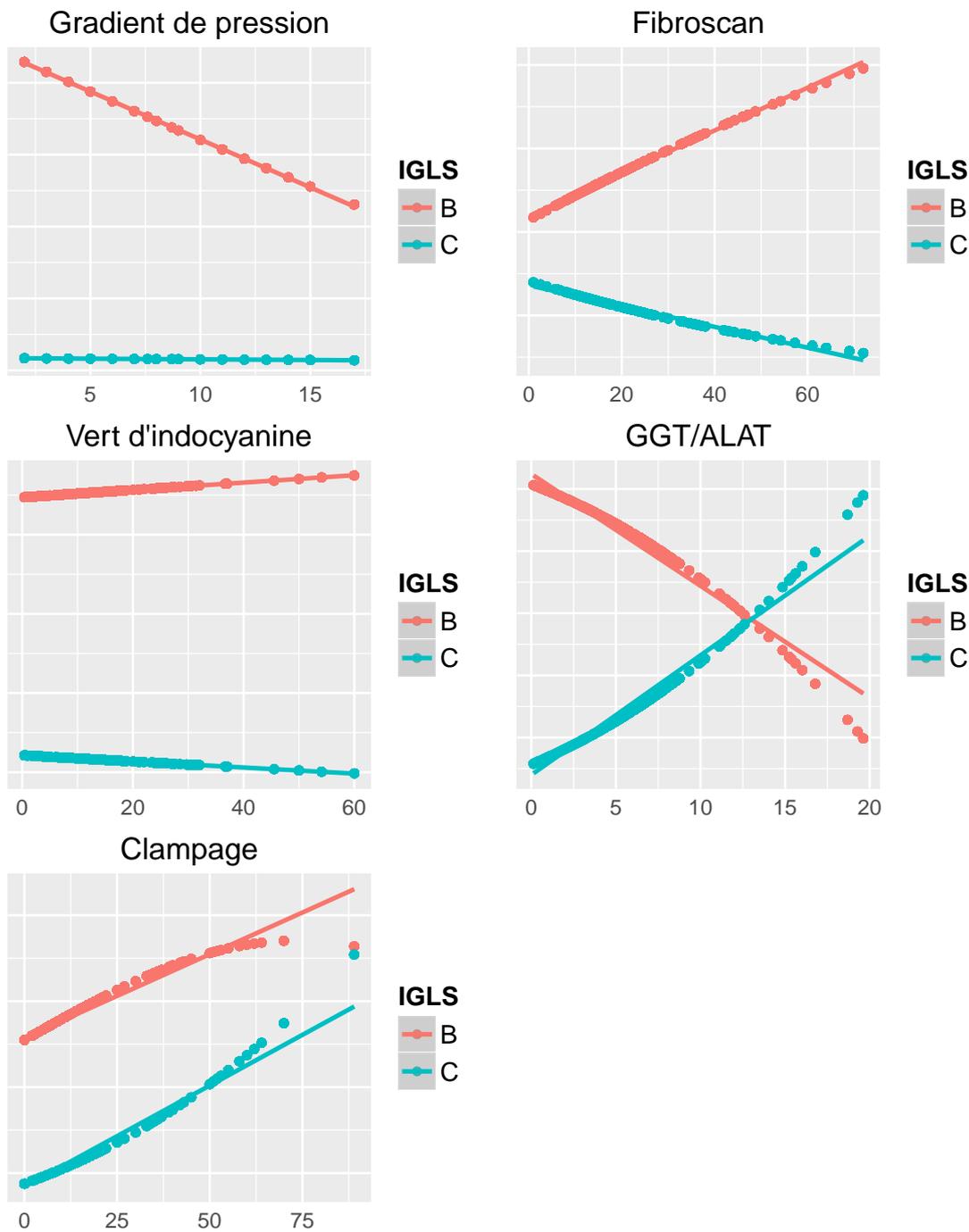


Figure A.19 – Loglinéarité 3

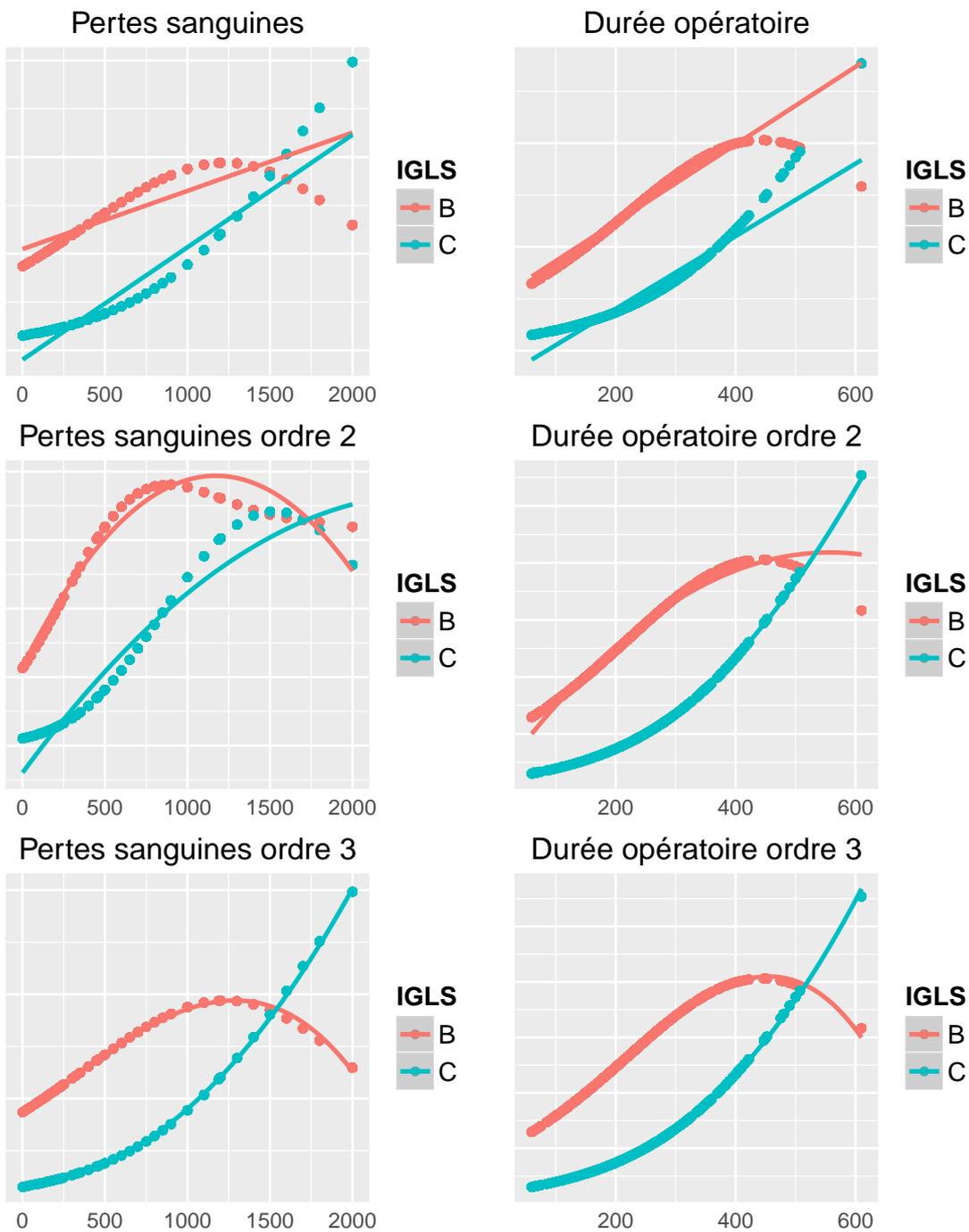


Figure A.20 – Loglinéarité 4

Graphiques représentant les probabilités d'être ISGLS B ou C et ISGLS C en fonction de distribution du paramètre

**ISGLS**

- P(ISGLS=C)
- P(ISGLS>=B)

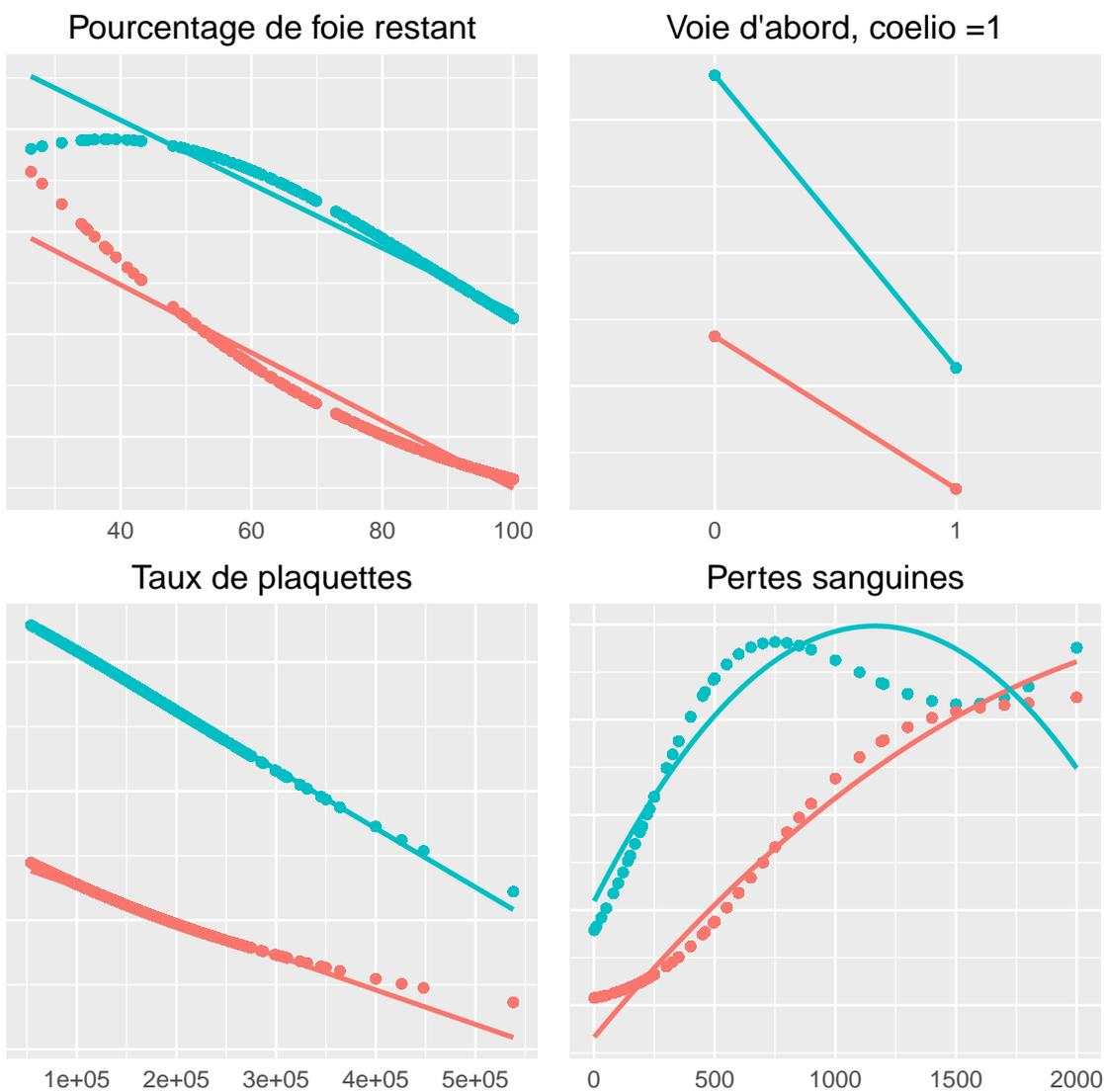


Figure A.21 – Proportionnelités des odds-ratios

## Prédictions des décès

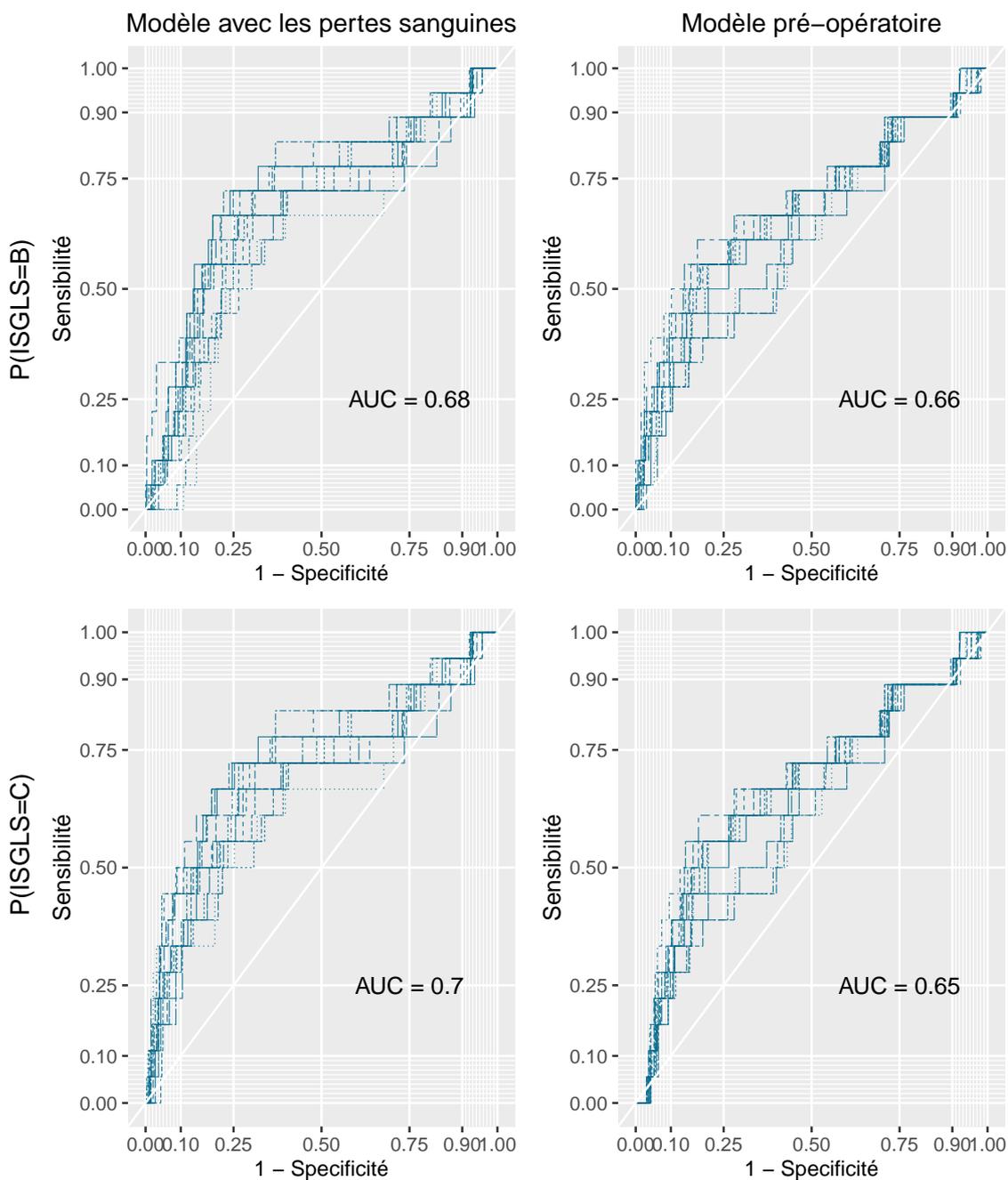


Figure A.22 – Relation entre décès et probabilités prédites

# Annexe B

## Tableaux

Table B.2 – Description de la population d'étude

Caractéristiques	effectif(%)	Na
<b>Généralités</b>		
Age (moyenne (écart-type))	65.87 (10.13)	
Homme	289 (84.3)	
Femme	54 (15.7)	
IMC (moyenne (écart-type))	26.54 (5.02)	
<b>Histologie</b>		
Carcinome hépatocellulaire	301 (87.8)	
Cholangiocarcinome intra-hépatique	19 (5.5)	
Hépto-cholangiocarcinome	7 (2.0)	
Métastases coliques	6 (1.7)	
Autre	10 (2.9)	
<b>Traitement néo-adjuvant</b>		
Embolisation portale	27 (7.9)	
Chimio-embolisation	37(10.8)	
<b>ATCD chirurgie abdominale</b>		
Effectif	167 (48.7)	
Cœlioscopie	19 (5.5)	
Éventration	5 (1.5)	
Hernie	29 (8.5)	
<b>Diabète</b>		
Nombre total	133 (38.8)	
Type 1	10 (2.9)	
Type 2	120 (35.0)	
Non renseigné	3(0.9)	
Insulinothérapie	32 (9.3)	
<b>ATCD cardio-vasculaires</b>		

ANNEXE B. TABLEAUX

Caractéristiques	effectif (%)	Na
HTA	198 (57.7)	
ATCD d'angor	6 (1.7)	
ATCD d'IDM	12 (3.5)	
ATCD de trouble du rythme	26 (7.6)	
Insuffisance cardiaque	7 (2.0)	
AOMI	30 (8.7)	
Maladie thrombo-embolique	9 (2.6)	
<b>Traitement anti-coagulant</b>		
Aspirine	56 (16.3)	
Clopidrogel	18 (5.2)	
Autres anti-aggrégants	6 (1.7)	
AVK	15 (4.4)	
<b>Autres ATCD</b>		
ATCD de BPCO	38 (11.1)	
ATCD de SAS	21 (6.1)	
Insuffisance rénale chronique	19 (5.5)	
Dialyse	0 (0.0)	
<b>Score ASA</b>		
1	7 (2.9)	
2	118 (48.4)	
3	115 (47.1)	
4	4 (1.6)	
Non renseigné	99 (28.8)	
<b>Gravité de la cirrhose</b>		
Ascite clinique	8 (2.3)	
Varices œsophagiennes		
pas de varice	280 (81.6)	
Stade 1	37 (10.8)	
Stade 2	21 (6.1)	
Stade 3	5 (1.5)	
CHILD		
5	261 (76.1)	
6	62 (18.1)	
7	15 (4.4)	
8	5 (1.5)	
MELD (moyenne (écart-type))	8.43 (2.15)	14
MELD-Na (moyenne (écart-type))	9.88 (2.92)	25
iMELD (moyenne (écart-type))	149.70 (3.96)	22
<b>Origine alcoolique</b>		
Syndrome métabolique	99 (28.9)	
syndrome métabolique-alcool	62 (18.1)	
<b>Étiologie virale</b>		

ANNEXE B. TABLEAUX

Caractéristiques	effectif (%)	Na
Hépatite B	39 (11.4)	
Hépatite C	99 (28.9)	
Réplication B	12 (3.5)	
Réplication C	41 (12.0)	
VIH	10 (2.9)	
Co-infection		
vhb-vih	3 (0.9)	
vhc-vih	9 (2.6)	
vhb-vhc	5 (1.5)	
vhb-vhc-vih	3 (0.9)	
Hémochromatose		
Hétérozygote	8 (2.3)	
Homozygote	8 (2.3)	
Tabagisme		
Non sevré	73 (21.3)	
Alcool		
<40 g/l	65 (19.0)	
40-100 g/l	37 (10.8)	
>100 g/l	10 (2.9)	
Non	165 (48.1)	
Non renseigné	66 (19.2)	
Drogue		
	30 (8.7)	
Paramètres préopératoires		
Clairance au vert d'indocyanine (min-max)	14.12 (0.4-60)	187
Plaquettes (min-max)	168176 (56000-538000)	20
FibroScan® (min-max)	21.33 (1-72)	200
Gradient de pression (min-max)	7.63 (2-17)	255
ASAT (min-max)	52.98 (13-218)	21
ALAT (min-max)	50.26 (9-265)	27
Critères composites de la BCLC	67 (19.5)	121
$\frac{\gamma GT}{ALAT}$ (min-max)	3.96 (0.13-19.6)	29
Paramètres de volumétries		
Pourcentage de foie restant (min-max)	82.60 (23.3-100)	74
Volume de rate (min-max)	412.51 (67-1311)	121
$\frac{volumerate}{volumehépatique}$	0.24 (0.04-1.05)	121

ANNEXE B. TABLEAUX

	Grade Non	Grade A	Grade B	Grade C
Insuffisance hépatique	Non	Oui	Oui	Oui Transfert en réanimation
Traitement invasif	-	Non	Plasma frais congelé Albumine Diurétique VNI Transfert en USI	Drogues vasopressives Hémodialyse Perfusion de glucose Ventilation mécanique Re-hépatectomie Transplantation
Fonction hépatique	-	INR<1.5	1.5<INR<2 sommolence confusion	INR>2 Encéphalopathie hépatique
Fonction rénale	-	Diurèse conservée (> 5 mL/kg/h) BUN < 150 mg/dL	Oligurie (< 5 mL/kg/h) BUN < 150 mg/dL	Anurie (< 5 mL/kg/h) BUN > 150 mg/dL
Hypoxémie	-	SpO <sub>2</sub> > 90%	SpO <sub>2</sub> < 90%	Hypoxémie sévère réfractaire
Examens additionnels	-	Non	Echo abdominal CT cérébral Hémocultures ECBU	CT abdominal Echo abdominal CT cérébral Hémocultures ECBU Monitoring HIC
Effectifs		211	95	37

Table B.1 – Tableau récapitulatif du critère ISGLS avec les effectifs de l'étude

ANNEXE B. TABLEAUX

	effectif (pourcentage)	% moyen de foie restant
<b>Tumorectomies</b>	145 (42.3)	97
<b>Hépatectomie anatomique</b>	198 (57.7)	68.7
Lobectomie gauche	30 (15.1)	73.6
Hépatectomie gauche	18 (9.1)	62.2
Hépatectomie droite	32 (16.1)	49.9
Hépatectomie centrale	5 (2.5)	54.9
Sectoriectomie postérieur	15 (7.6)	74.0
Segmentectomie I	5 (2.5)	94.1
Segmentectomie II	3 (1.5)	92
Segmentectomie III	6 (2.9)	85.3
Segmentectomie IV	7 (3.5)	81.34
Segmentectomie V	19 (9.6)	86.9
Segmentectomie VI	12 (6.1)	86.0
Segmentectomie VI	8 (4.0)	88.4
Segmentectomie VIII	21 (10.6)	88.4
<b>nombre de segments réséqués</b>		
1	89 (25.9)	86.13
2	49 (14.3)	73.03
3	23 (6.6)	60.55
4	33 (9.6)	51.19
5	4 (1.2)	48.60
<b>Voie d'abord</b>		
Cœlioscopie non convertie	88 (25.7)	89.6
Cœlioscopie convertie	25(7.3) <sup>1</sup>	81.0
Laparotomie	255 (74.3)	80.0
<b>Caractéristiques générales</b>	<b>moyenne(min-max)</b>	<b>Données manquantes</b>
Durée d'intervention moyenne en minutes	279.96 (60-610)	57
Perte de sang moyenne en mL	537.15 (1-2000)	84
Temps de clampage en minutes	10.05 (0-89)	non disponible
Nombre de culot	0.34 (0-16)	159

<sup>1</sup> Soit 22% de conversion

Table B.3 – Caractéristiques des résections hépatiques

	Paul-Brousse	Beaujont	Lille	Lyon	Amiens	Marseille
Âge	66.3	62.5	67.0	66.7	68.3	61.9 p=0.07
MELD moyen	8.83	8.06	8.10	8.73	8.28	7.85 p=0.063
Pourcentage de foie restant	80.9	87.0	81.5	79.1	87.6	90.7 p=0.24
Pertes sanguines	547	515	548	444	565	557 p=0.94
Volume de rate	361	425	471	352	389	414 p=0.13
Coelioscopie (%)	28	26	22	27	50	9 p=0.082
Cirrhose d'origine commune (%)	35	37	80	50	69	43 $p < 2 * 10^{-10}$
Cirrhose d'origine virale (%)	54	60	13	42	6	39 $p < 2 * 10^{-11}$

Table B.4 – Comparabilité des centres experts

Variables	Pourcentage de données manquantes
Âge	0
Poids	0
BMI	3.21
ASA	28.86
plaquette	5.83
ASAT	6.12
ALAT	7.87
$\frac{\gamma GT}{ALAT}$	8.45
MELD	4.08
MELD-Na	7.29
iMELD	6.41
CHILD	0
Clairance au vert d'indocyanine	54.52
Gradient de pression	74.34
FibroScan®	58.31
Durée de l'intervention	16.62
Perte sanguine	24.49
Durée de clampage	0
Nombre de culot	46.36
Pourcentage de foie restant	21.57
Volume splénique	35.28
$\frac{volumederate}{volumehépatique}$	35.28

Table B.5 – Pourcentage de données manquantes

# Annexe C

## Scripts

### C.1 Scripts MySQL

Listing C.1 – scripts des critères de jugement

```
DROP TABLE IF EXISTS _critere_jugement;
CREATE TABLE _critere_jugement CHARSET=latin1 COLLATE=latin1_general_ci

SELECT patient.ID_patient, patient.nom, patient.nom_marital, patient.prenom, patient.date_de_naissance,
rad_sexe AS 'sexe', intervention.num_sequence, patient.ID_centre_competence,

-- hepatectomie réalisée oui/non
IF(CAST(REPLACE(nodule_chc.diam_max, ',', '.')+0 AS DECIMAL)<>0
OR CAST(REPLACE(anapath_foie.poids_piece_foie, ',', '.')+0 AS DECIMAL)<>0
OR intervention.intervention_titre <> 'OUI',NULL) AS 'hepatectomie',

-- diagnostique cirrhose
IF(rad_fibrose_grade = 'F4', 'Oui',
IF(rad_cirrhose = 'Oui', 'Oui',
IF(rad_matavir_b =4, 'Oui',
NULL)))
AS 'cirrhose',

-- mort à 3 mois
IF(DATEDIFF(date_deces, intervention.date_consultation) <=90,1,0)
AS 'deces_3_mois',

-- mort à 1 mois
IF(DATEDIFF(date_deces, intervention.date_consultation) <=30,1,0)
AS 'deces_1_mois',

-- ascite de plus de 5 jours
IF(DATEDIFF(date_ascite_postop_fin, intervention.date_consultation) >=5,1,0)
AS 'ascite_sup_5_jours',

-- ascite compliquée sans les traitements meds
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt invasif sous AL déclarer dans Trait. spécifiques',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt invasif sous AL déclarer dans Trait. spécifiques',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Défaillance sévère d'un organe vital',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Défaillance multiviscérale',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Décès',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Infection',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Fuite par la cicatrice',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Eviscération',1,0))))))))))
AS 'ascite_complique',

-- ascite compliquée avec les traitements meds
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt invasif sous AL déclarer dans Trait. spécifiques',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt invasif sous AL déclarer dans Trait. spécifiques',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Défaillance sévère d'un organe vital',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Défaillance multiviscérale',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Décès',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Infection',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Fuite par la cicatrice',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Eviscération',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt médical exclusif',1,0))))))))))
AS 'ascite_complique_med',
```

## ANNEXE C. SCRIPTS

```
— critere_50/50
IF(GREATEST(bili_J4 ,bili_j5 , bili_j6 , bili_j7)>50,
  IF(tp_j5 <50,1,
    IF (tp_j4 <50,1,
      IF (tp_j6 <50,1,0)))
    ,0)
  AS 'critere_50_50',

— score de KIM avec bili > à 7mg/dl à J5 ou mort
IF(GREATEST(bili_J4 ,bili_j5 , bili_j6 , bili_j7)>119,1,
  IF(DATEDIFF(date_deces ,intervention .date_consultation )<=90,1,0))
  AS 'critere_KIM',

— score de Maithel avec bili > 7 mg/dl ou ascite
IF(GREATEST(bili_J4 ,bili_j5 , bili_j6 , bili_j7)>119,1,
  IF(DATEDIFF(date_ascite_postop_fin ,intervention .date_consultation )>=5,1,0))
  AS 'score_maithel',

— score cescon ascite clavien 3, bili>3mg/dl, creat>2, INR>1.5
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt invasif sous AL à déclarer dans Trait. spécifiques',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Trt invasif sous AL à déclarer dans Trait. spécifiques',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Défaillance sévère d'un organe vital',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Défaillance multiviscérale',1,
IF(rad_ascite_postop_clav='Décès',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Infection',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Fuite par la cicatrice',1,
IF(chk_ascite_postop_compl = 'Eviscération',1,
IF(GREATEST(bili_J4 ,bili_j5 , bili_j6 , bili_j7 , bili_j8 ,bili_j9 ,bili_j10)>51,1,
IF(GREATEST(creat_J4 ,creat_j5 , creat_j6 , creat_j7 , creat_j8 ,creat_j9 ,creat_j10)>176,1,
IF(GREATEST(inr_J4 ,inr_j5 , inr_j6 , inr_j7 , inr_j8 ,inr_j9 ,inr_j10)>1.5,1,0))))))))))
  AS 'critere_cescon1',

— cescon 2: mort ou transplantation
IF( DATEDIFF(date_deces ,intervention .date_consultation )<=90
  OR (SELECT SUM(type_reprise_chir LIKE '%transplant%') FROM reprise_chir
    WHERE ID_patient = patient.ID_patient
    AND DATEDIFF(date_reprise_chir , intervention .date_consultation ) BETWEEN 0 AND
    90)
  OR (SELECT SUM(type_reprise_chir LIKE '%greffe%') FROM reprise_chir
    WHERE ID_patient = patient.ID_patient
    AND DATEDIFF(date_reprise_chir , intervention .date_consultation ) BETWEEN 0 AND
    90)
,1,0)
  AS 'critere_cescon2',

FROM patient
  INNER JOIN suites_op USING(ID_patient)
  LEFT JOIN coll_intra_abdo ON(suites_op.ID_fiche_clinique = coll_intra_abdo.ID_fiche_clinique)
  LEFT JOIN comp_hemor ON(suites_op.ID_fiche_clinique = comp_hemor.ID_fiche_clinique)
  LEFT JOIN sepsis ON(suites_op.ID_fiche_clinique = sepsis.ID_fiche_clinique)
  LEFT JOIN seq_therap ON(patient.ID_patient = seq_therap.ID_patient AND suites_op.num_sequence =
  seq_therap.num_sequence)
  LEFT JOIN evaluation_initiale ON (evaluation_initiale.ID_patient=suites_op.ID_patient AND
  evaluation_initiale.num_sequence=suites_op.num_sequence)
  LEFT JOIN anapath_foie ON ( anapath_foie.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND anapath_foie.
  num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
  LEFT JOIN dernieres_nouvelles ON ( dernieres_nouvelles.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND
  dernieres_nouvelles.num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
  LEFT JOIN intervention ON ( intervention.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND intervention.
  num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
  LEFT JOIN _biologie_postop ON ( _biologie_postop.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND
  _biologie_postop.num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence )
  LEFT JOIN nodule_chc ON (nodule_chc.ID_patient=anapath_foie.ID_patient AND nodule_chc.ID_appelant=
  anapath_foie.ID_anapath_foie)

WHERE ID_centre_competence >-1

GROUP BY patient.ID_patient , suites_op.num_sequence
ORDER BY patient.ID_patient ASC, suites_op.num_sequence ASC;
```

### Listing C.2 – scripts des paramètres recueillis

```
DROP TABLE IF EXISTS _var;
CREATE TABLE _var DEFAULT CHARSET=latin1 COLLATE=latin1_general_ci

SELECT patient.ID_patient , patient.nom , patient.nom_marital , patient.prenom , patient.date_de_naissance ,
rad_sexe AS 'sexe' , intervention .num_sequence ,patient.ID_centre_competence ,

— diagnostique cirrhose
IF(rad_fibrose_grade = 'F4', 'Oui',
  IF(rad_cirrhose = 'Oui', 'Oui',
    IF(rad_matavir_b =4,'Oui',
      NULL)))
```

## ANNEXE C. SCRIPTS

```

AS 'cirrhose',
IF(seq_therap.ID_seq_therap IS NULL, 'Non', 'Oui') AS 'sequence_cloturee',
IF(CAST(REPLACE(nodule.chc.diam_max, ',', '.')+0 AS DECIMAL)<>0
  OR CAST(REPLACE(anapath.foie.poids_piece_foie, ',', '.')+0 AS DECIMAL)<>0
  OR intervention.intervention_titre <> 'OUI', NULL) AS 'hepatectomie',

-- date et type de BO
intervention.date_consultation AS 'date_bloc',
intervention.intervention_titre AS 'nom du BO',
IF(intervention.rad_hepatect_anat='Oui', 'hepatectomie_anatomique', 'tumorectomie') AS 'type_hepatectomie',
intervention.segm_total_nb AS 'nb_segment_reseque',
intervention.chk_hepatect_anat_seg AS 'type_hepatect_anat',
intervention.rad_tumorect_nb AS 'nb_tumorectomies',

-- variables d'intêret cirrhose
evaluation_initiale.fibrotest_dose AS 'fibrotest',
CAST(IF(evaluation_initiale.rad_vo='grade 1',1,
  IF(evaluation_initiale.rad_vo='grade 2',2,
    IF(evaluation_initiale.rad_vo='grade 3',3,0)))
  AS DECIMAL)
  AS 'varice',
IF(evaluation_initiale.rad_ascite_preop IN ('Contrôlée', 'Réfractaire'), 1, 0) AS 'ascite',
IF(CAST(REPLACE(biologie.icg_init, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))=0,NULL,CAST(REPLACE(biologie.icg_init, ',', '.')
+0 AS DECIMAL(4,1))) AS 'vert',
IF(CAST(REPLACE(_biologie_postop.plaq_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(_biologie_postop.
plaq_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)) AS 'plaquette',
IF(CAST(REPLACE(evaluation_initiale.fibroscaan_dose, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))=0,NULL,CAST(REPLACE(
evaluation_initiale.fibroscaan_dose, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))) AS 'fibroscaan',

-- gradient on associe mesures per op
IF(CAST(REPLACE(evaluation_initiale.gpps, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))=0,
  NULL,
  CAST(REPLACE(evaluation_initiale.gpps, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))) AS 'gradient1',
IF(CAST(REPLACE(evaluation_initiale.gpps, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))=0,
  IF(CAST(REPLACE(intervention.pres_vp_pre_resect_pre_ligas, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))=0 OR CAST(
  REPLACE(intervention.pres_vp_pre_resect_pre_ligas, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))=0,NULL,
  CAST(REPLACE(intervention.pres_vp_pre_resect_pre_ligas, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1))-CAST(
  REPLACE(intervention.pres_vp_pre_resect_pre_ligas, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1)))
  ,CAST(REPLACE(evaluation_initiale.gpps, ',', '.')+0 AS DECIMAL(4,1)))
  AS 'gradient2',

-- cytolyse
IF(CAST(REPLACE(_biologie_postop.asat_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(_biologie_postop.
asat_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)) AS 'ASAT',
IF(CAST(REPLACE(_biologie_postop.alat_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(_biologie_postop.
alat_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)) AS 'ALAT',

-- Meld
IF(CAST(REPLACE(evaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(evaluation_initiale.meld,
',', '.')+0 AS DECIMAL)) AS 'MELDbase',

IFNULL(IF(CAST(REPLACE(evaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(
evaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL))),
ROUND(IF(_biologie_postop.creat_preop=0 OR _biologie_postop.bili_preop=0 OR _biologie_postop.INR_preop=0,NULL,
(
  9.57*ln(IF(_biologie_postop.creat_preop<88.4,88.4,_biologie_postop.creat_preop)/88.4)
+3.78*ln(IF(_biologie_postop.bili_preop<17.1,17.1,_biologie_postop.bili_preop)/17.1)
+11.2*ln(IF(_biologie_postop.INR_preop<1.1,_biologie_postop.INR_preop)+6.43)),2))
  AS 'MELD',
ROUND(IF(_biologie_postop.creat_preop=0 OR _biologie_postop.bili_preop=0 OR _biologie_postop.INR_preop=0,NULL,
(
  9.57*ln(IF(_biologie_postop.creat_preop<88.4,88.4,_biologie_postop.creat_preop)/88.4)
+3.78*ln(IF(_biologie_postop.bili_preop<17.1,17.1,_biologie_postop.bili_preop)/17.1)
+11.2*ln(IF(_biologie_postop.INR_preop<1.1,_biologie_postop.INR_preop)+6.43)),2))
  AS 'MELD2',
ROUND(IF(_biologie_postop.na_preop=0,NULL,
  IF(CAST(REPLACE(evaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL)<>0,
  CAST(REPLACE(evaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL) - IF(_biologie_postop.na_preop
  <125,125,IF(_biologie_postop.na_preop>140,140,_biologie_postop.na_preop))
  +140
  -0.025*CAST(REPLACE(evaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL)*(140- IF(_biologie_postop.
  na_preop<125,125,IF(_biologie_postop.na_preop>140,140,_biologie_postop.na_preop))),
  IF(_biologie_postop.creat_preop=0 OR _biologie_postop.bili_preop=0 OR _biologie_postop.na_preop=0 OR
  _biologie_postop.INR_preop=0,NULL,
  (9.57*ln(IF(_biologie_postop.creat_preop<88.4,88.4,_biologie_postop.creat_preop)/88.4)
+3.78*ln(IF(_biologie_postop.bili_preop<17.1,17.1,_biologie_postop.bili_preop)/17.1)
+11.2*ln(IF(_biologie_postop.INR_preop<1.1,_biologie_postop.INR_preop))+6.43
-IF(_biologie_postop.na_preop<125,125,IF(_biologie_postop.na_preop>140,140,_biologie_postop.na_preop)))
  +140
  -0.025*(9.57*ln(IF(_biologie_postop.creat_preop<88.4,88.4,_biologie_postop.creat_preop)/88.4)
+3.78*ln(IF(_biologie_postop.bili_preop<17.1,17.1,_biologie_postop.bili_preop)/17.1)
+11.2*ln(IF(_biologie_postop.INR_preop<1.1,_biologie_postop.INR_preop))+6.43)
*(140-IF(_biologie_postop.na_preop<125,125,IF(_biologie_postop.na_preop>140,140,_biologie_postop.
na_preop))))))
  ,2)
  AS 'meldna',

-- Child
CAST(IF(evaluation_initiale.child IN ('A','A5','5','5A','A-5','Pugh A5','A (5)','A(5)'),5,

```

## ANNEXE C. SCRIPTS

```

IF(évaluation_initiale.child IN ('A6','6','6A','a6','6/15','A5 puis B7','6 A','A6 puis B9','A 6'),6,
IF(évaluation_initiale.child IN ('B7','7','7B','B'),7,
IF(évaluation_initiale.child IN ('B8','8B','8b','8 B'),8,
IF(évaluation_initiale.child='12',12,NULL))))
    AS DECIMAL)
AS 'Childobs',

IF(
    IFNULL(CAST(IF(évaluation_initiale.child IN ('A','A5','5','5A','A-5','Pugh A5','A (5)','A(5)'),5,
    IF(évaluation_initiale.child IN ('A6','6','6A','a6','6/15','A5 puis B7','6 A','A6 puis B9','A 6'),6,
    IF(évaluation_initiale.child IN ('B7','7','7B','B'),7,
    IF(évaluation_initiale.child IN ('B8','8B','8b','8 B'),8,
    IF(évaluation_initiale.child='12',12,NULL))))
        AS DECIMAL),
    IF(évaluation_initiale.rad_ascite_preop= 'Contrôlée',2,IF(évaluation_initiale.rad_ascite_preop= 'Ré
    fractaire',3,IF(évaluation_initiale.rad_ascite_preop= 'NON',1,0))) +
    IF(évaluation_initiale.rad_encephal_actuelle IN ('Stade 2'),2,IF(évaluation_initiale.
    rad_encephal_actuelle= 'Stade 3',3,IF(évaluation_initiale.rad_encephal_actuelle='NON',1,0))) +
    IF(_biologie_postop.bili_preop >=35 AND _biologie_postop.bili_preop <50,2,IF(_biologie_postop.bili_preop
    >=50,3,IF(_biologie_postop.bili_preop=0,0,1))) +
    IF(_biologie_postop.tp_preop <=50 AND _biologie_postop.tp_preop >=40,2,IF(_biologie_postop.tp_preop <40,3,
    IF(_biologie_postop.tp_preop=0,0,1))) +
    IF(_biologie_postop.alb_preop <=35 AND _biologie_postop.alb_preop >=28,2,IF(_biologie_postop.alb_preop
    <28,3,IF(_biologie_postop.alb_preop=0,0,1)))
    )
<5,5,
    IFNULL(CAST(IF(évaluation_initiale.child IN ('A','A5','5','5A','A-5','Pugh A5','A (5)','A(5)'),5,
    IF(évaluation_initiale.child IN ('A6','6','6A','a6','6/15','A5 puis B7','6 A','A6 puis B9','A 6'),6,
    IF(évaluation_initiale.child IN ('B7','7','7B','B'),7,
    IF(évaluation_initiale.child IN ('B8','8B','8b','8 B'),8,
    IF(évaluation_initiale.child='12',12,NULL))))
        AS DECIMAL),
    IF(évaluation_initiale.rad_ascite_preop= 'Contrôlée',2,IF(évaluation_initiale.rad_ascite_preop= 'Ré
    fractaire',3,IF(évaluation_initiale.rad_ascite_preop= 'NON',1,0))) +
    IF(évaluation_initiale.rad_encephal_actuelle IN ('Stade 2'),2,IF(évaluation_initiale.
    rad_encephal_actuelle= 'Stade 3',3,IF(évaluation_initiale.rad_encephal_actuelle='NON',1,0))) +
    IF(_biologie_postop.bili_preop >=35 AND _biologie_postop.bili_preop <50,2,IF(_biologie_postop.bili_preop
    >=50,3,IF(_biologie_postop.bili_preop=0,0,1))) +
    IF(_biologie_postop.tp_preop <=50 AND _biologie_postop.tp_preop >=40,2,IF(_biologie_postop.tp_preop <40,3,
    IF(_biologie_postop.tp_preop=0,0,1))) +
    IF(_biologie_postop.alb_preop <=35 AND _biologie_postop.alb_preop >=28,2,IF(_biologie_postop.alb_preop
    <28,3,IF(_biologie_postop.alb_preop=0,0,1)))
    )
    AS 'CHILD',

-- anesthesie
évaluation_initiale.poids_hab AS 'poids_habituel',
évaluation_initiale.taille AS 'taille',
FLOOR((évaluation_initiale.poids_hab/(POWER((IF(CAST(REPLACE(évaluation_initiale.taille, ',', '.'))+0 AS DECIMAL)
=0,NULL,CAST(REPLACE(évaluation_initiale.taille, ',', '.'))+0 AS DECIMAL))/100, 2))) AS 'bmi',

IF(évaluation_initiale.rad_asa='ASA 1',1,
    IF(évaluation_initiale.rad_asa='ASA 2',2,
    IF(évaluation_initiale.rad_asa='ASA 3',3,
    IF(évaluation_initiale.rad_asa='ASA 4',4,NULL)))
    AS 'ASA',

IF(évaluation_initiale.rad_ictere = 'oui',1,0) AS 'ictere',
IF(évaluation_initiale.rad_intox_alcool='OUI',1,0) AS 'alcool',
IF(évaluation_initiale.rad_sd_metabolique = 'OUI',1,0) AS 'metabo',
IF(évaluation_initiale.rad_vhb = 'OUI',1,IF(évaluation_initiale.rad_vhc = 'OUI',1,0)) AS 'virus',
IF(évaluation_initiale.rad_hemochromatose in ('Hétérozygote', 'Homozygote'),1,0) AS 'hemochromatose',

IF(intervention.rad_voie_abord = 'Coelioscopie' AND intervention.rad_conversion <> 'oui', 1, 0) AS 'coelio',

IF(CAST(REPLACE(_biologie_postop.ggt_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(_biologie_postop.
ggt_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL))
/IF(CAST(REPLACE(_biologie_postop.alat_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(_biologie_postop.
alat_preop, ',', '.')+0 AS DECIMAL)) AS 'ggtalat',

IFNULL(IF(CAST(REPLACE(évaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL)=0,NULL,CAST(REPLACE(
évaluation_initiale.meld, ',', '.')+0 AS DECIMAL))),
ROUND((IF(_biologie_postop.creat_preop=0 OR _biologie_postop.bili_preop=0 OR _biologie_postop.INR_preop=0,NULL,
(
    9.57*ln(IF(_biologie_postop.creat_preop <88.4,88.4,_biologie_postop.creat_preop)/88.4)
    +3.78*ln(IF(_biologie_postop.bili_preop <17.1,17.1,_biologie_postop.bili_preop)/17.1)
    +11.2*ln(IF(_biologie_postop.INR_preop <1.1,_biologie_postop.INR_preop)+6.43)),2)
    + 0.96*_biologie_postop.na_preop + 0.122*TIMESTAMPDIFF(YEAR, patient.date_de_naissance, '2016-07-01')
    AS 'iMELD',
TIMESTAMPDIFF(YEAR, patient.date_de_naissance, '2016-07-01') as 'age',

IF(évaluation_initiale.rad_vo IN ('Grade 1', 'Grade 2', 'Grade 3', 'Oui sans précision'),1,
    IF(plaq_preop <100000 AND POWER(6*_vol.rate/3.14,1/3) >12, 1, 0)) AS 'HTP',

IF(CAST(REPLACE(intervention.duree_chir, ',', '.')+0 AS SIGNED)=0,NULL,CAST(REPLACE(intervention.duree_chir, ',',
',')+0 AS SIGNED)) AS 'duree',
IF(CAST(REPLACE(anesthesie.bes_perte_sg_tot, ',', '.')+0 AS SIGNED)=0,NULL,CAST(REPLACE(anesthesie.
bes_perte_sg_tot, ',', '.')+0 AS SIGNED)) AS 'perte_sang',
IF(CAST(REPLACE(intervention.clamp_max, ',', '.')+0 AS SIGNED)=0,0,CAST(REPLACE(intervention.clamp_max, ',',
',')+0 AS SIGNED)) AS 'clampage',

(SELECT SUM(nb_cg_postop)
FROM suivi_journalier INNER JOIN patient USING(ID_patient)
WHERE intervention.ID_patient = suivi_journalier.ID_patient
AND
(DATEDIFF(suivi_journalier.date_consultation, intervention.date_consultation) BETWEEN 0 AND 60))

```

## ANNEXE C. SCRIPTS

```
AS 'nb_culot',
IF(chk_terme_preparation = 'Embolisation portale', 1,0) AS 'embolisation_portale',
IF(chk_ttt_antitum_precedents = 'Chimioembolisation', 1,0) AS 'chimio_embole',
IF(chk_terme_preparation = 'Embolisation portale' OR chk_ttt_antitum_precedents = 'Chimioembolisation', 1,0)
AS 'neo_adjuvant'

FROM patient
INNER JOIN suites_op USING(ID_patient)
LEFT JOIN coll_intra_abdo ON(suites_op.ID_fiche_clinique = coll_intra_abdo.ID_fiche_clinique)
LEFT JOIN comp_hemor ON(suites_op.ID_fiche_clinique = comp_hemor.ID_fiche_clinique)
LEFT JOIN sepsis ON(suites_op.ID_fiche_clinique = sepsis.ID_fiche_clinique)
LEFT JOIN seq_therap ON(patient.ID_patient = seq_therap.ID_patient AND suites_op.num_sequence =
seq_therap.num_sequence)
LEFT JOIN evaluation_initiale ON (evaluation_initiale.ID_patient=suites_op.ID_patient AND
evaluation_initiale.num_sequence=suites_op.num_sequence)
LEFT JOIN anapath_foie ON ( anapath_foie.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND anapath_foie.
num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
LEFT JOIN dernieres_nouvelles ON ( dernieres_nouvelles.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND
dernieres_nouvelles.num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
LEFT JOIN intervention ON ( intervention.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND intervention.
num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
LEFT JOIN _biologie_postop ON ( _biologie_postop.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND
_bilogie_postop.num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence )
LEFT JOIN biologie ON (biologie.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND biologie.num_sequence=
evaluation_initiale.num_sequence )
LEFT JOIN nodule_chc ON (nodule_chc.ID_patient=anapath_foie.ID_patient AND nodule_chc.ID_appelant=
anapath_foie.ID_anapath_foie)
LEFT JOIN _vol ON ( _vol.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND _vol.num_sequence=
evaluation_initiale.num_sequence)
LEFT JOIN anesthesie ON ( anesthesie.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND anesthesie.
num_sequence=evaluation_initiale.num_sequence)
LEFT JOIN _carac ON ( _carac.ID_patient=evaluation_initiale.ID_patient AND _carac.num_sequence=
evaluation_initiale.num_sequence)

WHERE patient.ID_centre_competence >=1 AND _carac.cirrhose='OUI'

GROUP BY patient.ID_patient , suites_op.num_sequence
ORDER BY patient.ID_patient ASC, suites_op.num_sequence ASC;
```

### Listing C.3 – Scripts des volumes recueillis

```
DROP TABLE IF EXISTS _vol;
CREATE TABLE _vol CHARSET=latin1 COLLATE=latin1_general_ci

SELECT suivi_volum.ID_patient , suivi_volum.num_sequence, suivi_volum.date_consultation , _var.ID_centre_competence
, _var.hepatectomie , _var.date_bloc ,

CAST(REPLACE(suivi_volum.volume_rate , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2)) AS 'rate',
CAST(REPLACE(suivi_volum.foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2)) AS 'foie',
CAST(REPLACE(suivi_volum.vol_lobe_G , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2)) AS 'LG',
CAST(REPLACE(suivi_volum.vol_foie_D , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2)) AS 'HD',
CAST(REPLACE(suivi_volum.vol_foie_G , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2)) AS 'HG',

ROUND(IF( CAST(REPLACE(suivi_volum.volume_rate , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2))<>0 AND CAST(REPLACE(suivi_volum
.foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2))<>0,
CAST(REPLACE(suivi_volum.volume_rate , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,2))/ CAST(REPLACE(suivi_volum.foie_total , ',' ,
'.' )+0 AS DECIMAL(9,2)) ,0) ,2) AS 'rate_foie',

-- creation de la variable pourcentage de foie restant: si pct present , reference , sinon on recupere volume
futur/volume totale ,
-- si tumorectomie on soustrait le poids de la piece
IF(CAST(REPLACE(suivi_volum.pct_restant , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(6,2))<>0 ,
IF(CAST(REPLACE(suivi_volum.pct_restant , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(6,2)) <=1, CAST(REPLACE(suivi_volum.
pct_restant , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(6,2))*100,
CAST(REPLACE(suivi_volum.pct_restant , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(6,2))),

IF(intervention.rad_hepatect_anat = 'non' AND CAST(REPLACE(anapath_foie.poids_piece_foie , ',' , '.')+0 AS
DECIMAL(9,3))=0,100,
IF(intervention.rad_hepatect_anat = 'non' AND CAST(REPLACE(suivi_volum.foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL
(9,3))=0,100,

IF(CAST(REPLACE(suivi_volum.pct_restant , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1))=0 AND intervention.rad_hepatect_anat
='oui' ,
IF(CAST(REPLACE(suivi_volum.foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1))<>0 AND CAST(REPLACE(suivi_volum.
vol_futur , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1))<>0,
ROUND(100*CAST(REPLACE(suivi_volum.vol_futur , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1)) / CAST(REPLACE(suivi_volum.
foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1)),2),0),

IF(CAST(REPLACE(anapath_foie.poids_piece_foie , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,3))<>0 AND intervention.
rad_hepatect_anat = 'non' AND CAST(REPLACE(anapath_foie.poids_piece_foie , ',' , '.')+0 AS DECIMAL
(9,3))<>0 ,
ROUND(100*(CAST(REPLACE(suivi_volum.foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1)) - CAST(REPLACE(
anapath_foie.poids_piece_foie , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,3)))
/CAST(REPLACE(suivi_volum.foie_total , ',' , '.')+0 AS DECIMAL(9,1)),2),
```

```

100)))) AS 'pct',

IF(CAST(REPLACE(suivi_volum.volume_rate , ',' , '.'))+0 AS DECIMAL(9,2))/ _var.bmi=0,NULL,
CAST(REPLACE(suivi_volum.volume_rate , ',' , '.'))+0 AS DECIMAL(9,2))/ _var.bmi AS 'rate_bmi'

FROM observatoire._var
LEFT JOIN suivi_volum on (_var.ID_patient=suivi_volum.ID_patient AND _var.num_sequence=suivi_volum.
num_sequence)
LEFT JOIN intervention on (_var.ID_patient=intervention.ID_patient AND _var.num_sequence=intervention.
num_sequence)
LEFT JOIN anapath_foie on (_var.ID_patient=anapath_foie.ID_patient AND _var.num_sequence=anapath_foie.
num_sequence)
WHERE cirrhose='oui';

```

## C.2 Scripts R

Listing C.4 – Script de répartition des patients et du critère de jugement

```

library(ggmap)
library(ggplot2)
library(map)
library(dplyr)
mapFrance <- borders("france", colour = "#d9d9d9", fill = "ivory")

datamap <- filter (critere , ID_centre_competence != c("SAT_Paris" ))
datamap <- filter (datamap , ID_centre_competence != "Bordeaux")
datamap <- filter (datamap , ID_centre_competence != "HEH_Lyon")
datamap <- filter (datamap , ID_centre_competence != "Rouen")
centre <- c("Villejuif","Clichy","Lille","Lyon","Amiens","Marseille")
atLong_centre <- geocode(centre)
centre_lon <- atLong_centre$lon
centre_lat <- atLong_centre$lat
nb<-c(134,43,101,26,16,23)

library(mapproj)
mapFrance <- borders("france", colour = "#d9d9d9", fill = "ivory")

datamap <- filter (critere , ID_centre_competence != c("SAT_Paris" ))
datamap <- filter (datamap , ID_centre_competence != "Bordeaux")
datamap <- filter (datamap , ID_centre_competence != "HEH_Lyon")
datamap <- filter (datamap , ID_centre_competence != "Rouen")
centre <- c("Sens","Cergy","Lille","Lyon","Amiens","Marseille")
atLong_centre <- geocode(centre)
centre_lon <- atLong_centre$lon
centre_lat <- atLong_centre$lat
nb<-c(134,43,101,26,16,23)

a <- data.frame(centre , centre_lon , centre_lat)
a <- bind_rows(a,a,a)
a[c(1:6),4] <- "Non/A"
a[c(7:12),4] <- "B"
a[c(13:18),4] <- "C"

table %>% count(ID_centre_competence , crit=="C")
a[1,5] <- 87; a[2,5] <- 26; a[3,5] <- 58; a[4,5] <-14 ; a[5,5] <-14 ; a[6,5] <-12
a[7,5] <- 32; a[8,5] <- 12; a[9,5] <- 30; a[10,5] <-10 ; a[11,5] <-1 ; a[12,5] <-10
a[13,5] <- 15; a[14,5] <- 5; a[15,5] <- 13; a[16,5] <-2 ; a[17,5] <-1 ; a[18,5] <-1

names(a) <- c("centre", "long", "lat", "ISGLS", "effectif")

xyz = make_xyz(a$long, a$lat, a$effectif, a$ISGLS)

library(maps)
library(mapdata)

map('world', "france", col='gray69', fill=TRUE)
draw.pie(xyz$x, xyz$y, xyz$z, radius=0.68, col=c("deepskyblue", "dodgerblue4", "lightcyan"))
legend('topright', legend=c("B","C","Non/A"), col=c("deepskyblue","dodgerblue4","lightcyan"), pch=15, bg="
gray69",cex=1.2)

```

Listing C.5 – Script d'imputation multiple

```

##imputation multiples
library(mice)
imputed_Data <- mice(data, m=20, maxit = 50, method = 'pmm', seed = 50)

```

Listing C.6 – Script de vérification de la loglinéarité des paramètres quantitatifs

## ANNEXE C. SCRIPTS

```
##script pour la modélisation d'ordre 1
a <- vglm(crit ~ perte_sang, family=cumulative(parallel=FALSE, reverse = TRUE), data = poly)
p <- data.frame(x = poly$perte_sang, y.fit = fitted(a), poly$crit)
p1 <- p[c(1,3,5)]
p1$z <- "B"
names(p1) <- c("pct","y","crit", "IGLS")
p2 <- p[c(1,4,5)]
p2$z <- "C"
names(p2) <- c("pct","y","crit", "IGLS")
pf <- bind_rows( p1,p2)

perte_sang <- ggplot( pf , aes(x = pct, y = y , group = IGLS, colour = IGLS)) + geom_point( ) +
  stat_smooth(method = "glm", formula = y ~ x)+
  theme(axis.ticks=element_blank(), text = element_text(size = 12),
        axis.title=element_blank(), panel.border = element_blank(),
        legend.title = element_text( size=12, face="bold"), legend.text = element_text( size=12),
        axis.text.y=element_blank()) +
  ggtitle("Pertes sanguines ordre 1")

## script pour la modélisation d'orde 2
a <- vglm(crit ~ perte_sang, family=cumulative(parallel=FALSE, reverse = TRUE), data = poly)
p <- data.frame(x = poly$perte_sang, y.fit = fitted(a), poly$crit)
p1 <- p[c(1,3,5)]
p1$z <- "B"
names(p1) <- c("pct","y","crit", "IGLS")
p2 <- p[c(1,4,5)]
p2$z <- "C"
names(p2) <- c("pct","y","crit", "IGLS")
pf <- bind_rows( p1,p2)

perte_sang2 <- ggplot( pf , aes(x = pct, y = y , group = IGLS, colour = IGLS)) + geom_point( ) +
  stat_smooth(method = "glm", formula = y ~ poly(x,2) )+
  theme(axis.ticks=element_blank(), text = element_text(size = 12),
        axis.title=element_blank(), panel.border = element_blank(),
        legend.title = element_text( size=12, face="bold"), legend.text = element_text( size=12),
        axis.text.y=element_blank()) +
  ggtitle("Pertes sanguines ordre 2")

## Pour pertes sanguines on compare les modèles imputés polynome ordre 1, 2, 3, on retient ordre 2 p à 0.0480
ply1 <- with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,1), family=cumulative(parallel=FALSE)))
ply2 <- with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,2), family=cumulative(parallel=FALSE)))
ply3 <- with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,3), family=cumulative(parallel=FALSE)))
pool.compare(ply2,ply1,method = "Wald")
```

### Listing C.7 – Script d'analyse univarié

```
b <- with(imputed_Data, vglm(crit ~ 1, family=cumulative(link="logit", parallel=FALSE)))
a <- with(imputed_Data, vglm(crit ~ plaquette, family=cumulative(link="logit", parallel=FALSE)))
c <- pool.compare(a,b,method = "Wald")
```

### Listing C.8 – Script d'analyse multivarié

```
a<-with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,2) + coelio + pct + plaquette + nb_culot + clamage +
duree , family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE)))
summary(pool(a))
b<-with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,2) + coelio + pct + plaquette + nb_culot + clamage ,
family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE)))
summary(pool(b))
c<-with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,2) + coelio + pct + plaquette + nb_culot , family=
cumulative(link="logit", parallel=TRUE)))
summary(pool(c))
d<-with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,2) + coelio + pct + plaquette , family=cumulative(link="
logit", parallel=TRUE)))
summary(pool(d))
e<-with(imputed_Data, vglm(crit ~ poly(perte_sang,2) + coelio + pct , family=cumulative(link="logit", parallel
=TRUE)))
summary(pool(e))

pool.compare(a,b)
pool.compare(b,c)
pool.compare(c,d)
pool.compare(d,e)
```

### Listing C.9 – Script de proportionnalité des odds-ratios

```
##plaquette
a <- vglm(crit ~ plaquette, family=cumulative(link = "logit", reverse = TRUE), data = poly)
p <- data.frame(x = poly$plaquette, y.fit = fitted(a), poly$crit)
p1 <- p[c(1,3,5)]
p1$z <- "P(IGLS>=B)"
names(p1) <- c("plaquette","y","crit", "ISGLS")
p2 <- p[c(1,4,5)]
p2$z <- "P(IGLS=C)"
names(p2) <- c("plaquette","y","crit", "ISGLS")
pf <- bind_rows( p1,p2)

plaquette <- ggplot( pf , aes(x = plaquette, y = y , group = ISGLS, colour = ISGLS)) + geom_point( ) +
  stat_smooth(method = "glm", formula = y ~ x) +
```

```

theme(axis.ticks=element_blank(), text = element_text(size = 12),
      axis.title=element_blank(), panel.border = element_blank(),
      legend.title = element_text(size=12, face="bold"), legend.text = element_text(size=12),
      axis.text.y=element_blank()) +
ggtitle("Taux de plaquettes") +
scale_shape_discrete(name = "Score ISGLS",
                     breaks=c("P(ISGLS=C)", "P(ISGLS>=B)"),
                     labels=c("P(ISGLS=C)", "P(ISGLS>=B)"))

```

### Listing C.10 – Script de proportionnalité des odds-ratios par cross validation

```

library(caret)
cross <- complete(imputed_Data, 10)
cross <- cross[,c(7,21,27,31,35)]
cross$coelio <- as.factor(cross$coelio)

ctrl <- trainControl(method="repeatedcv", number=10, repeats=3)
f2 <- train(crit ~ plaquette + coelio + pct + poly(perte_sang, 2), data = cross,
           method = 'vglmCumulative',
           trControl = ctrl)
f2$bestTune

```

### Listing C.11 – Script des courbes ROC

```

## courbes roc
library(grid)
library(plotROC)
library(pROC)
library(gridBase)

roc <- data.frame(matrix(NA, ncol=5, nrow=0))
names(roc) <- c("predict1", "crit1", "predict2", "crit2", "group")
for (i in 1:20)
{pred <- complete(imputed_Data, i)
mod <- vglm(crit ~ poly(perte_sang, 2) + coelio + pct + plaquette, family=cumulative(link="logit", parallel=
TRUE, reverse = TRUE), data = pred)
a <- data.frame(pred$crit, as.data.frame(predict(mod)))
a[,4] <- exp(a[,2])/(1+exp(a[,2]))
a[,5] <- ifelse(a[,1]!="Non/A", 1, 0)
a[,6] <- exp(a[,3])/(1+exp(a[,3]))
a[,7] <- ifelse(a[,1]=="C", 1, 0)
a <- a[,c(4:7)]
a[,5] <- i
names(a) <- names(roc)
roc <- bind_rows(roc, a)}
roc$group <- as.factor(roc$group)

roc_perte2 <- ggplot(data=roc, aes(d=crit2, m=predict2, linetype = group)) +
  geom_roc(n.cuts = 0, show.legend = FALSE, alpha.line = 0.8, lwd=0.25, color = "deepskyblue4") +
  style_roc(theme = theme_grey, xlab = "1 - Specificité", ylab = "Sensibilité") +
  theme(axis.title.x = element_text(size = 10, face = "plain"))
roc_perte2 <- roc_perte2 + annotate("text", x = .75, y = .25, label = paste("AUC =", round(mean(calc_auc(roc_
per2)$AUC), 2)))

roc_perte1 <- ggplot(data=roc, aes(d=crit1, m=predict1, linetype = group)) +
  geom_roc(n.cuts = 0, show.legend = FALSE, alpha.line = 0.8, lwd=0.25, color = "deepskyblue4") +
  style_roc(theme = theme_grey, xlab = "1 - Specificité", ylab = "Sensibilité") +
  ggtitle("Modèle avec les pertes sanguines") +
  theme(axis.title.x = element_text(size = 10, face = "plain"), plot.title = element_text(size = 12, face = "
plain"))
roc_perte1 <- roc_perte1 + annotate("text", x = .75, y = .25, label = paste("AUC =", round(mean(calc_auc(
roc_perte1)$AUC), 2)))

## sans les variables opératoires
roc <- data.frame(matrix(NA, ncol=5, nrow=0))
names(roc) <- c("predict1", "crit1", "predict2", "crit2", "group")
for (i in 1:20)
{pred <- complete(imputed_Data, i)
mod <- vglm(crit ~ coelio + pct + plaquette, family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE, reverse =
TRUE), data = pred)
a <- data.frame(pred$crit, as.data.frame(predict(mod)))
a[,4] <- exp(a[,2])/(1+exp(a[,2]))
a[,5] <- ifelse(a[,1]!="Non/A", 1, 0)
a[,6] <- exp(a[,3])/(1+exp(a[,3]))
a[,7] <- ifelse(a[,1]=="C", 1, 0)
a <- a[,c(4:7)]
a[,5] <- i
names(a) <- names(roc)
roc <- bind_rows(roc, a)}
roc$group <- as.factor(roc$group)

roc_pperte2 <- ggplot(data=roc, aes(d=crit2, m=predict2, linetype = group)) +
  geom_roc(n.cuts = 0, show.legend = FALSE, alpha.line = 0.8, lwd=0.25, color = "deepskyblue4") +
  style_roc(theme = theme_grey, xlab = "1 - Specificité", ylab = "Sensibilité") +
  theme(axis.title.x = element_text(size = 10, face = "plain"))
roc_pperte2 <- roc_pperte2 + annotate("text", x = .75, y = .25, label = paste("AUC =", round(mean(calc_auc(
roc_pperte2)$AUC), 2)))

roc_pperte1 <- ggplot(data=roc, aes(d=crit1, m=predict1, linetype = group)) +
  geom_roc(n.cuts = 0, show.legend = FALSE, alpha.line = 0.8, lwd=0.25, color = "deepskyblue4") +
  style_roc(theme = theme_grey, xlab = "1 - Specificité", ylab = "Sensibilité") +

```

```

ggtitle("Modèle sans les pertes sanguines") +
theme(axis_title.x = element_text(size = 10, face = "plain"), plot.title = element_text(size = 12, face = "
plain"))
roc_pperte1 <- roc_pperte1 + annotate("text", x = .75, y = .25, label = paste("AUC =", round(mean(calc_auc(
roc_pperte1)$AUC), 2)))

grid.arrange(roc_perte1, roc_pperte1, roc_perte2, roc_pperte2, ncol=2, nrow = 2,
top = textGrob("Courbes ROC de nos deux modèles ordinaux", gp=gpar(fontsize=20,font=8)),
left = "P(ISGLS>=C) P(ISGLS>=B) ")

```

Listing C.12 – Script des bootstraps sur les AUC

```

##bootstrap auc
library(boot)
library(pROC)
delta_ordi <- data.frame(matrix(0, ncol=2, nrow=20))
for (j in 1:20)
{datainit <- complete(imputed_Data, j)
fonct <- function (datab, delta2){datab <- sample_n(datainit, 343, replace=TRUE)
datab$coelio <- as.numeric(datab$coelio)
modb <- vglm(crit ~ coelio + pct + plaquette ,
family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE, reverse = TRUE) , data = datab)
a <- data.frame(datab$crit , as.data.frame(predict( modb)))
a[,4] <- exp(a[,2])/(1+exp(a[,2]))
a[,5] <- ifelse(a[,1]!="Non/A", 1,0)
a[,6] <- exp(a[,3])/(1+exp(a[,3]))
a[,7] <- ifelse(a[,1]=="C", 1,0)
a <- a[,c(4:7)]
names(a) <- c("predict1", "crit1", "predict2", "crit2")
auc1 <- auc(a$crit1, a$predict1)
auc2 <- auc(a$crit2, a$predict2)

b <- data.frame(datainit$crit , as.data.frame(predict( modb, newdata=datainit)))
b[,4] <- exp(b[,2])/(1+exp(b[,2]))
b[,5] <- ifelse(b[,1]!="Non/A", 1,0)
b[,6] <- exp(b[,3])/(1+exp(b[,3]))
b[,7] <- ifelse(b[,1]=="C", 1,0)
b <- b[,c(4:7)]
names(b) <- c("predict1", "crit1", "predict2", "crit2")
aucb1 <- auc(b$crit1, b$predict1)
aucb2 <- auc(b$crit2, b$predict2)
delta2 <- auc2 - aucb2
return (delta2)}

boot <- boot(data= datab, fonct , R=200)
delta_ordi[j,] <- mean(boot$t)}

```

Listing C.13 – Script de calcul du shrinkage factor

```

library(boot)
coef <- data.frame(matrix(0, ncol=2, nrow=20))
for (j in 1:20)
{data <- complete(imputed_Data, j)

fonct <- function (datab, a)
{ datab <- sample_n(data, 343, replace=TRUE)
datab$coelio <- as.numeric(datab$coelio)
modb <- vglm(crit ~ poly(perte_sang, 2) + coelio + pct + plaquette ,
family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE, reverse = TRUE) , data = datab)
mod <- vglm(crit ~ poly(perte_sang, 2) + coelio + pct + plaquette ,
family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE, reverse = TRUE) , data = data)
data$prs2 <- predict( modb, newdata=data)[,2]
data$prs <- predict( mod)[,2]
data$prs3 <- data$prs - data$prs2
data$crit4 <- ifelse(data$crit=="C", 1,0)
pred2 <- glm(crit4 ~ prs + prs3 ,
family= binomial , data = data)
a <- summary(pred2)$coefficients [2,1] - summary(pred2)$coefficients [2,2]
return (a)}

boot <- boot(data= data, fonct , R=200)
coef[j,2] <- mean(boot$t)}

```

Listing C.14 – Script de création du site internet shiny

```

library(shiny)
library(mice)
library(VGAM)
library(stats4)
library(splines)

a <- read.csv2("data.csv")
a$coelio <- ifelse(a$coelio=="1", "Laparoscopy", "Laparotomy")
a$coelio_preop <- ifelse(a$coelio_preop=="1", "Laparoscopy", "Laparotomy")
a$coelio <- as.factor(a$coelio)
a$coelio_preop <- as.factor(a$coelio_preop)
a$pct <- as.numeric(a$pct)

```

```

a$crit <- factor(a$crit, levels=c("Non/A", "B", "C"), ordered=TRUE)
mod_tot <- vglm(crit ~ poly(perte_sang, 2) + coelio + pct + plaquette,
              family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE, reverse = TRUE), data = a)

mod_pre <- vglm(crit ~ coelio_preop + pct + plaquette,
              family=cumulative(link="probit", parallel=TRUE, reverse = TRUE), data = a)
# Define server logic for slider examples
function(input, output) {
  output$values_tot <- renderTable({
    donne <- data.frame(matrix(NA, ncol=4, nrow=1))
    names(donne) <- c("plaquette", "coelio", "pct", "perte_sang")
    donne$plaquette <- input$plaquette
    donne$coelio <- as.factor(input$coelio)
    donne$pct <- input$pct
    donne$perte_sang <- input$perte_sang
    post <- as.data.frame(predict(mod_tot, newdata = donne, type = "response"))
    names(post) <- c("ISGLS No/A", "ISGLS B", "ISGLS C")
    post
  })
  output$values_pre <- renderTable({
    donne <- data.frame(matrix(NA, ncol=3, nrow=1))
    names(donne) <- c("plaquette", "coelio_preop", "pct")
    donne$plaquette <- input$plaquette
    donne$coelio_preop <- as.factor(input$coelio_preop)
    donne$pct <- input$pct
    pre <- as.data.frame(predict(mod_pre, newdata = donne, type = "response"))
    names(pre) <- c("P(ISGLS No/A)", "P(ISGLS B)", "P(ISGLS C)")
    pre
  })
}
# Define UI for slider demo application
fluidPage(
  # Application title
  titlePanel("Pronostic score after liver resection in cirrhosis"),
  # Sidebar with sliders that demonstrate various available
  # options
  sidebarLayout(
    sidebarPanel(
      sliderInput("pct", "liver remaining percentage:",
                min = 1, max = 99, value = 99),
      sliderInput("plaquette", "Blood platelets:",
                min = 50000, max = 400000, value = 100000),
      selectInput("coelio_preop", "Surgical approach:",
                c("Laparotomy", "Laparoscopy")),
      selectInput("coelio", "Final surgical approach:",
                c("Laparotomy", "Laparoscopy")),
      sliderInput("perte_sang", "Blood loss:",
                min=0, max=1800, value=500)
    ),
    # Show a table summarizing the values entered
    mainPanel(width = 8, tabsetPanel(position = "above",
      tabPanel("Preoperative model", tableOutput("values_pre")),
      tabPanel("Model with blood loss", tableOutput("values_tot")))
    )
  )
)

```

Listing C.15 – script de définition des probabilités limites selon la mortalité

```

library(ROCR)
lim <- data.frame(matrix(NA, ncol=3, nrow=20))
names(lim) <- c("limite_b", "limite_c", "limite_preb", "limite_prec")

for (i in 1:20)
{ces <- complete(imputed_Data, i)
ces <- inner_join(ces, var, by="ID_patient")
poly1 <- vglm(crit ~ coelio_preop + pct + plaquette, family=cumulative(link="logit", parallel=TRUE, reverse=
TRUE), data=ces)
ces$probab <- predict(poly1, type="response")[,3]
ces$probab <- predict(poly1, type="response")[,2]
pred <- prediction(ces$probab, ces$deces)
perf <- performance(pred, "tpr", "fpr")
lim[i, 3] <- mean(perf@alpha.values[[1]][2:344], na.rm=TRUE)}

```

## **Annexe D**

### **Bibliographie**

- [1] mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R | van Buuren | Journal of Statistical Software.
- [2] A. Agarwal and M. Jain. Multidetector CT portal venography in evaluation of portosystemic collateral vessels. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, 52(1) :4–9, February 2008.
- [3] Thamer Alghamdi, Muataz Abdel-Fattah, Andreas Zautner, and Thomas Lorf. Preoperative model for end-stage liver disease score as a predictor for posthepatectomy complications. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 26(6) :668–675, June 2014.
- [4] Paolo Angeli, Florence Wong, Hugh Watson, Pere Ginès, and CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis : Results of a patient population survey. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 44(6) :1535–1542, December 2006.
- [5] Taku Aoki and Keiichi Kubota. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma : Consensus and controversy. *World Journal of Hepatology*, 8(9) :439–445, March 2016.
- [6] J. N. Armitage, J. H. van der Meulen, and Royal College of Surgeons Co-morbidity Consensus Group. Identifying co-morbidity in surgical patients using administrative data with the Royal College of Surgeons Charlson Score. *The British Journal of Surgery*, 97(5) :772–781, May 2010.
- [7] Silvio Balzan, Jacques Belghiti, Olivier Farges, Satoshi Ogata, Alain Sauvanet, Didier Delefosse, and François Durand. The "50-50 criteria" on postoperative day 5 : an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Annals of Surgery*, 242(6) :824–828, discussion 828–829, December 2005.
- [8] Nicholas C. Barberis. Thirty Years of Prospect Theory in Economics : A Review and Assessment. *Journal of Economic Perspectives*, 27(1) :173–196, February 2013.
- [9] J. Belghiti, J. M. Regimbeau, F. Durand, A. R. Kianmanesh, F. Dondero, B. Terris, A. Sauvanet, O. Farges, and F. Degos. Resection of hepatocellular carcinoma : a European experience on 328 cases. *Hepato-Gastroenterology*, 49(43) :41–46, February 2002.
- [10] Eric I. Benchimol, Liam Smeeth, Astrid Guttmann, Katie Harron, David Moher, Irene Petersen, Henrik T. Sørensen, Erik von Elm, Sinéad M. Langan, and RECORD Working Committee. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Medicine*, 12(10) :e1001885, October 2015.
- [11] Annalisa Berzigotti, Maria Reig, Juan G. Abraldes, Jaime Bosch, and Jordi Bruix. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis : a systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 61(2) :526–536, February 2015.
- [12] Scott W. Biggins, W. Ray Kim, Norah A. Terrault, Sammy Saab, Vijay Balan, Thomas Schiano, Joanne Benson, Terry Therneau, Walter Kremers, Russell Wiesner, Patrick Kamath, and Goran Klintmalm. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*, 130(6) :1652–1660, May 2006.
- [13] E. Boleslawski, G. Petrovai, S. Truant, S. Dharancy, A. Duhamel, J. Salleron, P. Deltenre, G. Lebuffe, P. Mathurin, and F. R. Pruvot. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *The British Journal of Surgery*, 99(6) :855–863, June 2012.
- [14] Emmanuel Boleslawski, Eric Vibert, François-René Pruvot, Yves-Patrice Le Treut, Olivier Scatton, Christophe Laurent, Jean-Yves Mabrut, Jean-Marc Régimbeau, Mustapha Adham, Cyril Cosse, and Olivier Farges. Relevance of postoperative peak transaminase after elective hepatectomy. *Annals of Surgery*, 260(5) :815–820 ; discussion 820–821, November 2014.

- 
- [15] Jean Bouyer. Régression logistique - Modélisation des variables quantitatives. November 2012.
- [16] A. H. Briggs, D. E. Wonderling, and C. Z. Mooney. Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps : a non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Economics*, 6(4) :327–340, August 1997.
- [17] J. Bruix, A. Castells, J. Bosch, F. Feu, J. Fuster, J. C. Garcia-Pagan, J. Visa, C. Bru, and J. Rodés. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*, 111(4) :1018–1022, October 1996.
- [18] Jordi Bruix, Morris Sherman, and Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42(5) :1208–1236, November 2005.
- [19] Calogero Camma, Vito Di Marco, Ambrogio Orlando, Luigi Sandonato, Andrea Casaril, Piero Parisi, Silvia Alizzi, Elio Sciarino, Roberto Virdone, Salvatore Pardo, Danilo Di Bona, Anna Licata, Federica Latteri, Giuseppe Cabibbo, Giuseppe Montalto, Mario Adelfio Latteri, and Nicola Nicolì. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation RFTA : a prospective study. *Journal of Hepatology*, 42(4) :535–540, April 2005.
- [20] Lorenzo Capussotti, Alessandro Ferrero, Luca Viganò, Andrea Muratore, Roberto Polastri, and Hedayat Bouzari. Portal hypertension : contraindication to liver surgery? *World Journal of Surgery*, 30(6) :992–999, June 2006.
- [21] Laurent Castéra, Julien Vergniol, Juliette Foucher, Brigitte Le Bail, Elise Chanteloup, Maud Haaser, Monique Darriet, Patrice Couzigou, and Victor De Lédinghen. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2) :343–350, February 2005.
- [22] Marlin Wayne Causey, Daniel Nelson, Eric K. Johnson, Justin Maykel, Brad Davis, David E. Rivadeneira, Brad Champagne, and Scott R. Steele. The impact of Model for End-Stage Liver Disease-Na in predicting morbidity and mortality following elective colon cancer surgery irrespective of underlying liver disease. *American Journal of Surgery*, 207(4) :520–526, April 2014.
- [23] Matteo Cescon, Antonio Colecchia, Alessandro Cucchetti, Eugenia Peri, Luciana Montrone, Giorgio Ercolani, Davide Festi, and Antonio Daniele Pinna. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 256(5) :706–712 ; discussion 712–713, November 2012.
- [24] Matteo Cescon, Alessandro Cucchetti, Gian Luca Grazi, Alessandro Ferrero, Luca Viganò, Giorgio Ercolani, Matteo Zanella, Matteo Ravaioli, Lorenzo Capussotti, and Antonio Daniele Pinna. Indication of the extent of hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis by a simple algorithm based on preoperative variables. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 144(1) :57–63 ; discussion 63, January 2009.
- [25] X. Chen, J. Zhai, X. Cai, Y. Zhang, L. Wei, L. Shi, D. Wu, F. Shen, W.-Y. Lau, and M. Wu. Severity of portal hypertension and prediction of postoperative liver failure after liver resection in patients with Child-Pugh grade A cirrhosis. *The British Journal of Surgery*, 99(12) :1701–1710, December 2012.
- [26] Tan To Cheung, Wing Chiu Dai, Simon H. Y. Tsang, Albert C. Y. Chan, Kenneth S. H. Chok, See Ching Chan, and Chung Mau Lo. Pure Laparoscopic Hepatectomy Versus Open Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma in 110 Patients With Liver Cirrhosis : A Propensity Analysis at a Single Center. *Annals of Surgery*, 264(4) :612–620, October 2016.
- [27] C. G. Child and J. G. Turcotte. Surgery and portal hypertension. *Major Problems in Clinical Surgery*, 1 :1–85, 1964.
- [28] K. C. Cho, Y. D. Patel, R. H. Wachsberg, and J. Seeff. Varices in portal hypertension : evaluation with CT. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 15(3) :609–622, May 1995.
- [29] Yun Ku Cho, Jae Kyun Kim, Mi Young Kim, Hyunchul Rhim, and Joon Koo Han. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 49(2) :453–459, February 2009.

- 
- [30] Davide Citterio, Antonio Facciorusso, Carlo Sposito, Roberta Rota, Sherrie Bhoori, and Vincenzo Mazzaferro. Hierarchic Interaction of Factors Associated With Liver Decompensation After Resection for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA surgery*, June 2016.
- [31] Pierre A. Clavien, Jeffrey Barkun, Michelle L. de Oliveira, Jean Nicolas Vauthey, Daniel Dindo, Richard D. Schulick, Eduardo de Santibañes, Juan Pekolj, Ksenija Slankamenac, Claudio Bassi, Rolf Graf, René Vonlanthen, Robert Padbury, John L. Cameron, and Masatoshi Makuuchi. The Clavien-Dindo classification of surgical complications : five-year experience. *Annals of Surgery*, 250(2) :187–196, August 2009.
- [32] T. J. S. Cross, M. Joseph, R. a. M. Fernando, C. Farrell, and J. D. Mitchell. The liver to abdominal area ratio (LAAR) : a novel imaging score for prognostication in cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(11-12) :1385–1394, December 2013.
- [33] A. Cucchetti, M. Cescon, A. Colecchia, F. Neri, A. Cappelli, M. Ravaioli, F. Mazzotti, G. Ercolani, D. Festi, and A. D. Pinna. Adding Liver Stiffness Measurement to the Routine Evaluation of Hepatocellular Carcinoma Resectability Can Optimize Clinical Outcome. *Ultraschall in Der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, May 2016.
- [34] A. Cucchetti, C. Sposito, A. D. Pinna, D. Citterio, G. Ercolani, M. Flores, M. Cescon, and V. Mazzaferro. Effect of age on survival in patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma. *The British Journal of Surgery*, 103(2) :e93–99, January 2016.
- [35] Alessandro Cucchetti, Matteo Cescon, Rita Golfieri, Fabio Piscaglia, Matteo Renzulli, Flavia Neri, Alberta Cappelli, Federico Mazzotti, Cristina Mosconi, Antonio Colecchia, Giorgio Ercolani, and Antonio Daniele Pinna. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 64(1) :79–86, January 2016.
- [36] Alessandro Cucchetti, Giorgio Ercolani, Marco Vivarelli, Matteo Cescon, Matteo Ravaioli, Giuliano La Barba, Matteo Zanello, Gian Luca Grazi, and Antonio Daniele Pinna. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 12(6) :966–971, June 2006.
- [37] Alessandro Cucchetti, Giorgio Ercolani, Marco Vivarelli, Matteo Cescon, Matteo Ravaioli, Giovanni Ramacciato, Gian Luca Grazi, and Antonio Daniele Pinna. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection ? *Annals of Surgery*, 250(6) :922–928, December 2009.
- [38] Juan A. del Olmo, Blas Flor-Lorente, Blas Flor-Civera, Felicidad Rodriguez, Miguel A. Serra, Amparo Escudero, Salvador Lledó, and José M. Rodrigo. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World Journal of Surgery*, 27(6) :647–652, June 2003.
- [39] Spiros G. Delis, Andreas Bakoyiannis, Christos Dervenis, and Nikos Tassopoulos. Perioperative risk assessment for hepatocellular carcinoma by using the MELD score. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(12) :2268–2275, December 2009.
- [40] Daniel Dindo, Nicolas Demartines, and Pierre-Alain Clavien. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*, 240(2) :205–213, August 2004.
- [41] R. Douard, C. Lentschener, Y. Ozier, and B. Douset. Operative risks of digestive surgery in cirrhotic patients. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique*, 33(6-7) :555–564, July 2009.
- [42] Daniela Dunkler and Georg Heinze. shrink : Global, Parameterwise and Joint Shrinkage Factor Estimation, March 2016.
- [43] Hashem B. El-Serag. Hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 365(12) :1118–1127, September 2011.
- [44] O. Farges, B. Malassagne, J. F. Flejou, S. Balzan, A. Sauvanet, and J. Belghiti. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease : a reappraisal. *Annals of Surgery*, 229(2) :210–215, February 1999.
- [45] Peter Faybik, Claus-Georg Krenn, Amir Baker, Daniel Lahner, Gabriela Berlakovich, Heinz Steltzer, and Hubert Hetz. Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation : a prospective

- 
- investigator-blinded study. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 10(8) :1060–1064, August 2004.
- [46] J. H. Foster and M. M. Berman. Solid liver tumors. *Major Problems in Clinical Surgery*, 22 :1–342, 1977.
- [47] Claire Goumard, Fabiano Perdigao, Julien Cazejust, Stéphane Zalinski, Olivier Soubrane, and Olivier Scatton. Is computed tomography volumetric assessment of the liver reliable in patients with cirrhosis? *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 16(2) :188–194, February 2014.
- [48] Alfredo Guglielmi, Andrea Ruzzenente, Simone Conci, Alessandro Valdegamberi, and Calogero Iacono. How much remnant is enough in liver resection? *Digestive Surgery*, 29(1) :6–17, 2012.
- [49] Jennifer Guy and Marion G. Peters. Liver Disease in Women : The Influence of Gender on Epidemiology, Natural History, and Patient Outcomes. *Gastroenterology & Hepatology*, 9(10) :633–639, October 2013.
- [50] J. S. Hammond, I. N. Guha, I. J. Beckingham, and D. N. Lobo. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *British Journal of Surgery*, 98(9) :1188–1200, September 2011.
- [51] A. W. Hemming, C. H. Scudamore, C. R. Shackleton, M. Pudek, and S. R. Erb. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *American Journal of Surgery*, 163(5) :515–518, May 1992.
- [52] Kuang-Yu Hsu, Gar-Yang Chau, Wing-Yiu Lui, Shyh-Haw Tsay, Kuang-Liang King, and Chew-Wun Wu. Predicting morbidity and mortality after hepatic resection in patients with hepatocellular carcinoma : the role of Model for End-Stage Liver Disease score. *World Journal of Surgery*, 33(11) :2412–2419, November 2009.
- [53] Hiroshi Imamura, Keiji Sano, Yasuhiko Sugawara, Norihiko Kokudo, and Masatoshi Makuuchi. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection : decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 12(1) :16–22, 2005.
- [54] B. J. Ingui and M. A. Rogers. Searching for clinical prediction rules in MEDLINE. *Journal of the American Medical Informatics Association : JAMIA*, 8(4) :391–397, August 2001.
- [55] Pouya Iranmanesh, Oscar Vazquez, Sylvain Terraz, Pietro Majno, Laurent Spahr, Antoine Poncet, Philippe Morel, Gilles Mentha, and Christian Toso. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 60(5) :969–974, May 2014.
- [56] Belghiti J and Guillet M. La chirurgie digestive chez le cirrhotique. Monographie de l'Association Française de Chirurgie. *AFC*, 1993.
- [57] Maximilian Jara, Tim Reese, Maciej Malinowski, Erika Valle, Daniel Seehofer, Gero Puhl, Peter Neuhaus, Johann Pratschke, and Martin Stockmann. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up : a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17(7) :651–658, July 2015.
- [58] William R. Jarnagin, Mithat Gonen, Yuman Fong, Ronald P. DeMatteo, Leah Ben-Porat, Sarah Little, Carlos Corvera, Sharon Weber, and Leslie H. Blumgart. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection : analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Annals of Surgery*, 236(4) :397–406 ; discussion 406–407, October 2002.
- [59] Jean Frederic Blanc, Pontchaillou, Rennes), Thomas Decaens (CHU Grenoble), Olivier Farges (Hôpital Beaujon,, Clichy), Boris Guiu, (CHU Montpellier), Philippe Merle (CHU , Lyon Nord), Janick Selves, (Hôpital Purpan, Toulouse), Jean, and Claude Trinchet (Hôpital Jean Verdier, Bondy), Gilles. Thesaurus national de cancerologie digestive : carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie), July 2015.
- [60] Min-Jie Ju, Shuang-Jian Qiu, Jia Fan, Jian Zhou, Qiang Gao, Ming-Yan Cai, Yi-Wei Li, and Zhao-You Tang. Preoperative serum gamma-glutamyl transferase to alanine aminotransferase ratio is a convenient prognostic marker for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma after operation. *Journal of Gastroenterology*, 44(6) :635–642, 2009.

- 
- [61] P. S. Kamath, R. H. Wiesner, M. Malinchoc, W. Kremers, T. M. Therneau, C. L. Kosberg, G. D'Amico, E. R. Dickson, and W. R. Kim. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 33(2) :464–470, February 2001.
- [62] Akishige Kanazawa, Tadashi Tsukamoto, Sadatoshi Shimizu, Shintaro Kodai, Sadaaki Yamazoe, Satoshi Yamamoto, and Shoji Kubo. Impact of laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma with F4-liver cirrhosis. *Surgical Endoscopy*, 27(7) :2592–2597, July 2013.
- [63] Hee Joon Kim, Choong Young Kim, Eun Kyu Park, Young Hoe Hur, Yang Seok Koh, Hyun Jong Kim, and Chol Kyoong Cho. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17(2) :159–167, February 2015.
- [64] Seung Up Kim, Sang Hoon Ahn, Jun Yong Park, Do Young Kim, Chae Yoon Chon, Jin Sub Choi, Kyung Sik Kim, and Kwang-Hyub Han. Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement (FibroScan®) before curative resection of hepatocellular carcinoma : a pilot study. *Hepatology International*, 2(4) :471–477, December 2008.
- [65] W. Ray Kim, Scott W. Biggins, Walter K. Kremers, Russell H. Wiesner, Patrick S. Kamath, Joanne T. Benson, Erick Edwards, and Terry M. Therneau. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England Journal of Medicine*, 359(10) :1018–1026, September 2008.
- [66] H. Lau, K. Man, S. T. Fan, W. C. Yu, C. M. Lo, and J. Wong. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *The British Journal of Surgery*, 84(9) :1255–1259, September 1997.
- [67] M. Lemoine, S. Katsahian, M. Ziol, P. Nahon, N. Ganne-Carrie, F. Kazemi, V. Grando-Lemaire, J.-C. Trinchet, and M. Beaugrand. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(9) :1102–1110, November 2008.
- [68] Qingshan Li, Yue Wang, Tao Ma, Yi Lv, and Rongqian Wu. Clinical outcomes of patients with and without diabetes mellitus after hepatectomy : A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(2) :e0171129, 2017.
- [69] Chetana Lim, Cornelius H. Dejong, Oliver Farges, and e-HPBchir Study Group from the Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation (ACHBT) (Association of Hepatobiliary and Transplant Surgery). Improving the quality of liver resection : a systematic review and critical analysis of the available prognostic models. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 17(3) :209–221, March 2015.
- [70] J. M. Llovet, C. Brú, and J. Bruix. Prognosis of hepatocellular carcinoma : the BCLC staging classification. *Seminars in Liver Disease*, 19(3) :329–338, 1999.
- [71] Angelo Luca, Berhard Angermayr, Guido Bertolini, Franz Koenig, Giovanni Vizzini, Martin Ploener, Markus Peck-Radosavljevic, Bruno Gridelli, and Jaime Bosch. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 13(8) :1174–1180, August 2007.
- [72] Shishir K. Maithel, Peter J. Kneuert, David A. Kooby, Charles R. Scoggins, Sharon M. Weber, Robert C. G. Martin, Kelly M. McMasters, Clifford S. Cho, Emily R. Winslow, William C. Wood, and Charles A. Staley. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma : a multi-institutional analysis. *Journal of the American College of Surgeons*, 212(4) :638–648 ; discussion 648–650, April 2011.
- [73] Avik Majumdar, Davide Roccarina, Douglas Thorburn, Brian R. Davidson, Emmanuel Tsochatzis, and Kurinchi Selvan Gurusamy. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma : an attempted network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3 :CD011650, March 2017.
- [74] K. Man, S. T. Fan, I. O. Ng, C. M. Lo, C. L. Liu, and J. Wong. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. *Annals of Surgery*, 226(6) :704–711 ; discussion 711–713, December 1997.

- 
- [75] Amit K. Mathur, Amir A. Ghaferi, Kristen Sell, Christopher J. Sonnenday, Michael J. Englesbe, and Theodore H. Welling. Influence of body mass index on complications and oncologic outcomes following hepatectomy for malignancy. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 14(5) :849–857, May 2010.
- [76] S. Miyagawa, M. Makuuchi, S. Kawasaki, and T. Kakazu. Criteria for safe hepatic resection. *American Journal of Surgery*, 169(6) :589–594, June 1995.
- [77] David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, and PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : the PRISMA statement. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339 :b2535, 2009.
- [78] V Morin, JF Morin, M Mercier, MP Moineau, and JP Codet. Les courbes ROC en biologie médicale. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 13(5) :279–286, January 1998.
- [79] John T. Mullen, Dario Ribero, Srinevas K. Reddy, Matteo Donadon, Daria Zorzi, Shiva Gautam, Eddie K. Abdalla, Steven A. Curley, Lorenzo Capussotti, Bryan M. Clary, and Jean-Nicolas Vauthey. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(5) :854–862 ; discussion 862–864, May 2007.
- [80] Hannes P. Neeff, Geraldine C. Streule, Oliver Drognitz, Dietlind Tittelbach-Helmrich, Hans-Christian Spangenberg, Ulrich T. Hopt, and Frank Makowiec. Early mortality and long-term survival after abdominal surgery in patients with liver cirrhosis. *Surgery*, 155(4) :623–632, April 2014.
- [81] T. Nonami, A. Nakao, T. Kurokawa, H. Inagaki, Y. Matsushita, J. Sakamoto, and H. Takagi. Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of post-hepatectomy liver failure. *Hepato-Gastroenterology*, 46(27) :1669–1672, June 1999.
- [82] S. Ohwada, S. Kawate, K. Hamada, T. Yamada, Y. Sunose, H. Tsutsumi, K. Tago, and T. Okabe. Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *The British Journal of Surgery*, 93(3) :339–346, March 2006.
- [83] Qing Pang, Kai Qu, Jian-Bin Bi, Su-Shun Liu, Jing-Yao Zhang, Si-Dong Song, Ting Lin, Xin-Sen Xu, Yong Wan, Ming-Hui Tai, Hao-Chen Liu, Ya-Feng Dong, and Chang Liu. Thrombocytopenia for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence : Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(25) :7895–7906, July 2015.
- [84] Kevin Phan, Vincent Vinh Gia An, Hakeem Ha, Steven Phan, Vincent Lam, and Henry Pleass. Hepatic resection for malignant liver tumours in the elderly : a systematic review and meta-analysis. *ANZ journal of surgery*, 85(11) :815–822, November 2015.
- [85] François-René Pruvot and Stéphanie Truant. Major hepatic resection : from volumetry to liver scintigraphy. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 18(9) :707–708, September 2016.
- [86] N. N. Rahbari, M. N. Wente, P. Schemmer, M. K. Diener, K. Hoffmann, E. Motschall, J. Schmidt, J. Weitz, and M. W. Büchler. Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection. *The British Journal of Surgery*, 95(4) :424–432, April 2008.
- [87] Nuh N. Rahbari, O. James Garden, Robert Padbury, Mark Brooke-Smith, Michael Crawford, Rene Adam, Moritz Koch, Masatoshi Makuuchi, Ronald P. Dematteo, Christopher Christophi, Simon Banting, Val Usatoff, Masato Nagino, Guy Maddern, Thomas J. Hugh, Jean-Nicolas Vauthey, Paul Greig, Myrddin Rees, Yukihiro Yokoyama, Sheung Tat Fan, Yuji Nimura, Joan Figueras, Lorenzo Capussotti, Markus W. Büchler, and Jürgen Weitz. Posthepatectomy liver failure : A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*, 149(5) :713–724, May 2011.
- [88] Samuel W. Ross, Ramanathan Seshadri, Amanda L. Walters, Vedra A. Augenstein, B. Todd Heniford, David A. Iannitti, John B. Martinie, Dionisios Vrochides, and Ryan Z. Swan. Mortality in hepatectomy : Model for End-Stage Liver Disease as a predictor of death using the National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery*, 159(3) :777–792, March 2016.

- 
- [89] Donald B. Rubin and Nathaniel Schenker. Multiple Imputation for Interval Estimation From Simple Random Samples With Ignorable Nonresponse. *Journal of the American Statistical Association*, 81(394) :366–374, 1986.
- [90] W. Sauerbrei and P. Royston. Building multivariable prognostic and diagnostic models : transformation of the predictors by using fractional polynomials. *Journal of the Royal Statistical Society : Series A (Statistics in Society)*, 162(1) :71–94, January 1999.
- [91] A. P. Savage and R. A. Malt. Elective and emergency hepatic resection. Determinants of operative mortality and morbidity. *Annals of Surgery*, 214(6) :689–695, December 1991.
- [92] M. J. Schindl, D. N. Redhead, K. C. H. Fearon, O. J. Garden, S. J. Wigmore, and Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*, 54(2) :289–296, February 2005.
- [93] Yasser H. Shaib, Hashem B. El-Serag, Jessica A. Davila, Robert Morgan, and Katherine A. McGlynn. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States : a case-control study. *Gastroenterology*, 128(3) :620–626, March 2005.
- [94] Cécile Skrzypczyk, Stéphanie Truant, Alain Duhamel, Carole Langlois, Emmanuel Boleslawski, Dine Koriche, Mohamed Hebbar, François Fourrier, Philippe Mathurin, and François René Pruvot. Relevance of the ISGLS definition of posthepatectomy liver failure in early prediction of poor outcome after liver resection : study on 680 hepatectomies. *Annals of Surgery*, 260(5) :865–870 ; discussion 870, November 2014.
- [95] Ksenija Slankamenac, Rolf Graf, Jeffrey Barkun, Milo A. Puhan, and Pierre-Alain Clavien. The comprehensive complication index : a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Annals of Surgery*, 258(1) :1–7, July 2013.
- [96] Ksenija Slankamenac, Nina Nederlof, Patrick Pessaux, Jeroen de Jonge, Bas P. L. Wijnhoven, Stefan Breitenstein, Christian E. Oberkofler, Rolf Graf, Milo A. Puhan, and Pierre-Alain Clavien. The comprehensive complication index : a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Annals of Surgery*, 260(5) :757–762 ; discussion 762–763, November 2014.
- [97] SNFGE. Cirrhose Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.
- [98] Olivier Soubrane, Claire Goumard, Alexis Laurent, Hadrien Tranchart, Stéphanie Truant, Brice Gayet, Chadi Salloum, Guillaume Luc, Safi Dokmak, Tullio Piardi, Daniel Cherqui, Ibrahim Dagher, Emmanuel Boleslawski, Eric Vibert, Antonio Sa Cunha, Jacques Belghiti, Patrick Pessaux, Pierre-Yves Boelle, and Olivier Scatton. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma : a French survey in 351 patients. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 16(4) :357–365, April 2014.
- [99] C. Sposito, C. Battiston, A. Facciorusso, M. Mazzola, C. Muscarà, M. Scotti, R. Romito, L. Mariani, and V. Mazzaferro. Propensity score analysis of outcomes following laparoscopic or open liver resection for hepatocellular carcinoma. *The British Journal of Surgery*, 103(7) :871–880, June 2016.
- [100] Carlo Sposito, Stefano Di Sandro, Federica Brunero, Vincenzo Buscemi, Carlo Battiston, Andrea Lauterio, Marco Bongini, Luciano De Carlis, and Vincenzo Mazzaferro. Development of a prognostic scoring system for resectable hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 22(36) :8194–8202, September 2016.
- [101] E. W. Steyerberg, F. E. Harrell, G. J. Borsboom, M. J. Eijkemans, Y. Vergouwe, and J. D. Habbema. Internal validation of predictive models : efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(8) :774–781, August 2001.
- [102] Martin Stockmann, Johan F. Lock, Maciej Malinowski, Stefan M. Niehues, Daniel Seehofer, and Peter Neuhaus. The LiMAX test : a new liver function test for predicting postoperative outcome in liver surgery. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 12(2) :139–146, March 2010.

- 
- [103] Swee H. Teh, John Christein, John Donohue, Florencia Que, Michael Kendrick, Michael Farnell, Stephen Cha, Patrick Kamath, Raymond Kim, and David M. Nagorney. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis : Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *Journal of Gastrointestinal Surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 9(9) :1207–1215 ; discussion 1215, December 2005.
- [104] Swee H. Teh, David M. Nagorney, Susanna R. Stevens, Kenneth P. Offord, Terry M. Therneau, David J. Plevak, Jayant A. Talwalkar, W. Ray Kim, and Patrick S. Kamath. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*, 132(4) :1261–1269, April 2007.
- [105] Robert Tibshirani. Regression shrinkage and selection via the lasso : a retrospective. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Statistical Methodology)*, 73(3) :273–282, June 2011.
- [106] J. J. Tjandra and M. K. Y. Chan. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Disease : The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 8(5) :375–388, June 2006.
- [107] G. Torzilli, M. Makuuchi, K. Inoue, T. Takayama, Y. Sakamoto, Y. Sugawara, K. Kubota, and A. Zucchi. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients : is there a way ? A prospective analysis of our approach. *Archives of Surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 134(9) :984–992, September 1999.
- [108] Guido Torzilli, Jacques Belghiti, Norihiro Kokudo, Tadatoshi Takayama, Lorenzo Capussotti, Genaro Nuzzo, Jean-Nicolas Vauthey, Michael A. Choti, Eduardo De Santibanes, Matteo Donadon, Emanuela Morengi, and Masatoshi Makuuchi. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers : is it adherent to the EASL/AASLD recommendations ? : an observational study of the HCC East-West study group. *Annals of Surgery*, 257(5) :929–937, May 2013.
- [109] A. N. Tosteson and C. B. Begg. A general regression methodology for ROC curve estimation. *Medical Decision Making : An International Journal of the Society for Medical Decision Making*, 8(3) :204–215, September 1988.
- [110] A. N. Tosteson, M. C. Weinstein, J. Wittenberg, and C. B. Begg. ROC curve regression analysis : the use of ordinal regression models for diagnostic test assessment. *Environmental Health Perspectives*, 102 Suppl 8 :73–78, November 1994.
- [111] Hadrien Tranchart, Giuseppe Di Giuro, Panagiotis Lainas, Jean Roudie, Helene Agostini, Dominique Franco, and Ibrahim Dagher. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma : a matched-pair comparative study. *Surgical Endoscopy*, 24(5) :1170–1176, May 2010.
- [112] J.-C. Trinchet. Carcinome hépatocellulaire : une incidence croissante, une prise en charge « optimisée ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33(8-9) :830–839, August 2009.
- [113] Stéphanie Truant, Olivier Oberlin, Géraldine Sergent, Gilles Lebuffe, Luc Gambiez, Olivier Ernst, and François-René Pruvot. Remnant liver volume to body weight ratio  $>$  or  $=0.5\%$  : A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons*, 204(1) :22–33, January 2007.
- [114] Ching-Wei D. Tzeng, Amanda B. Cooper, Jean-Nicolas Vauthey, Steven A. Curley, and Thomas A. Aloia. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients : analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 16(5) :459–468, May 2014.
- [115] C. J. Vacanti, R. J. VanHouten, and R. C. Hill. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68,388 cases. *Anesthesia and Analgesia*, 49(4) :564–566, August 1970.
- [116] Jean-Nicolas Vauthey, Elijah Dixon, Eddie K. Abdalla, W. Scott Helton, Timothy M. Pawlik, Bachir Taouli, Antoine Brouquet, Reid B. Adams, American Hepato-Pancreato-Biliary Association, Society of Surgical Oncology, and Society for Surgery of the Alimentary Tract. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma : expert consensus statement. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*, 12(5) :289–299, June 2010.

- 
- [117] Eric Vibert, Emmanuel Boleslawski, Cyril Cosse, Rene Adam, Denis Castaing, Daniel Cherqui, Salima Naili, Jean-Marc Régimbeau, Antonio Sa Cunha, Stephanie Truant, Maher Fleyfel, François-René Pruvot, Catherine Paugam-Burtz, and Olivier Farges. Arterial Lactate Concentration at the End of an Elective Hepatectomy Is an Early Predictor of the Postoperative Course and a Potential Surrogate of Intraoperative Events. *Annals of Surgery*, 262(5) :787–792; discussion 792–793, November 2015.
- [118] Francesco Vizzutti, Umberto Arena, Roberto G. Romanelli, Luigi Rega, Marco Foschi, Stefano Colagrande, Antonio Petrarca, Stefania Moscarella, Giacomo Belli, Anna Linda Zignego, Fabio Marra, Giacomo Laffi, and Massimo Pinzani. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 45(5) :1290–1297, May 2007.
- [119] Victor S. Wang and Sammy Saab. Liver transplantation in the era of model for end-stage liver disease. *Liver International : Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 24(1) :1–8, February 2004.
- [120] A. C. Wei, R. Tung-Ping Poon, S.-T. Fan, and J. Wong. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *The British Journal of Surgery*, 90(1) :33–41, January 2003.
- [121] R. H. Wiesner, S. V. McDiarmid, P. S. Kamath, E. B. Edwards, M. Malinchoc, W. K. Kremers, R. A. Krom, and W. R. Kim. MELD and PELD : application of survival models to liver allocation. *Liver Transplantation : Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 7(7) :567–580, July 2001.
- [122] Jeff Siu-Wang Wong, Grace Lai-Hung Wong, Anthony Wing-Hung Chan, Vincent Wai-Sun Wong, Yue-Sun Cheung, Ching-Ning Chong, John Wong, Kit-Fai Lee, Henry Lik-Yuen Chan, and Paul Bo-San Lai. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. *Annals of Surgery*, 257(5) :922–928, May 2013.
- [123] Angela M. Wood, Ian R. White, and Patrick Royston. How should variable selection be performed with multiply imputed data ? *Statistics in Medicine*, 27(17) :3227–3246, July 2008.
- [124] L. Xiang, J. Li, J. Chen, X. Wang, P. Guo, Y. Fan, and S. Zheng. Prospective cohort study of laparoscopic and open hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *The British Journal of Surgery*, 103(13) :1895–1901, December 2016.
- [125] N. Yamanaka, E. Okamoto, K. Kuwata, and N. Tanaka. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Annals of Surgery*, 200(5) :658–663, November 1984.
- [126] N. Yamanaka, E. Okamoto, T. Oriyama, J. Fujimoto, K. Furukawa, E. Kawamura, T. Tanaka, and F. Tomoda. A prediction scoring system to select the surgical treatment of liver cancer. Further refinement based on 10 years of use. *Annals of Surgery*, 219(4) :342–346, April 1994.
- [127] Zhaohui Zhang, Yi Zhang, Wei Wang, Yunpeng Hua, Linyun Liu, Shunli Shen, and Baogang Peng. Thrombocytopenia and the outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma : a meta-analysis. *The Journal of Surgical Research*, 210 :99–107, April 2017.

---

**AUTEUR** : Nom : Prodeau

Prénom : Mathieu

**Date de soutenance** : 15 juin 2017

**Titre de thèse** : An ordinal model to predict the risk of symptomatic liver failure after hepatectomy in patients with cirrhosis.

**Thèse - médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement** : Chirurgie générale

**DES + spécialité** : Chirurgie viscérale

**Mots-clés** : hepatectomy, cirrhosis, liver failure, risk, model.

---

**Objective** : To determine predictors of symptomatic post-hepatectomy liver failure (PHLF) and construct prognostic models of PHLF in patients with cirrhosis. Background data Selection criteria for hepatectomy in patients with cirrhosis are debatable and none of the reported predictive models of PHLF has been widely accepted.

**Methods** : A prospective cohort of patients with histologically-proven cirrhosis undergoing hepatectomy in 6 French HBP-centres from October 2012 to June 2016 was used. Primary-endpoint was symptomatic-PHLF, defined using the International Study Group of Liver Surgery criteria and classified as grade B or C. Twenty-seven preoperative and 4 intraoperative variables were considered. Multiple imputation method was used to deal with missing data (12%). An ordered logistic-regression with proportional odds-ratios method was used to predict three classes : O-A (No PHLF or PHLF-grade A), B (grade B) and C (grade C). The model's stability was controlled with a bootstrap method.

**Results** : Of the 343 patients included, the main indication was hepatocellular carcinoma in 301 (88%). Hepatectomy was anatomical in 199 (58%) patients and a laparoscopic approach was used in 88 (26%). Three-month mortality was 5.25%. Classification of patients regarding observed PHLF was : O-A : 61%, B : 28%, C : 11%. Three preoperatively known variables (platelet-count, liver-remnant-volume-ratio and laparoscopic approach) and one intraoperative variable (blood-loss) were retained in the final model. Laparoscopy was associated with a lower risk of PHLF (OR 0.25; 95%CI 0.12-0.51). The ordinal model including only the three preoperative variables estimated the probabilities of being classified into each of the classes with acceptable discrimination (B/C vs O-A : AUC 0.72; C vs O-A/B : AUC 0.73). Adding intraoperative blood-loss to the model increased the prediction performance (B/C vs O-A : AUC 0.77; C vs O-A/B : AUC 0.81).

**Conclusions** : By accurately predicting the risk of PHLF, the 3-variables model should be useful at patient's selection before surgery. Prediction can be adjusted at end-of-surgery by considering blood-loss in the 4-variables model and might influence postoperative management.

---

### **Composition du jury**

**Président** : Monsieur le Professeur François-René Pruvot

**Asseseurs** : Monsieur le Professeur Oliver Farges

Monsieur le Professeur Alain Duhammel

Monsieur le Professeur Emmanuel Boleslawski

Monsieur le Docteur Guillaume Lassailly

---