



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PARAFOI

Etude du métabolisme du paracétamol en chirurgie hépatique : une étude pilote

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 2019 à 18h
au Pôle Formation

Par Fanny Cointre

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Emmanuel Boleslawski

Madame le Professeur Marie Lecoer

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Sabine Ethgen

Avertissement

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

Liste des abréviations

AIVOC = Anesthésie Intra Veineuse à Objectif de Concentration

ALAT = Alanine Amino Transférase

ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASA = American Society of Anesthesiology

ASAT = Aspartate Amino Transférase

CHRU = Centre Hospitalier Régional Universitaire

CPP = Comité de Protection des Personnes

CYP2E1 = Cytochrome P450 2E1

FV = Facteur V (ou proaccéléline)

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

Gamma-GT = Gamma Glutamyl-Transférase

IC 95% = Intervalle de Confiance à 95%

ICG = Vert d'Indocyanine

IMC = Indice de Masse Corporel

NAPQI = N-acétyl-p-benzoquinone imine

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PG = Glucuronide de Paracétamol

PGT = Paracétamol-Glutathion

PM = Mercapturate de Paracétamol

PS = Sulfate de Paracétamol

Q1; Q3 = Premier et troisième interquartile

R15 = Résiduel à 15 minutes du vert d'indocyanine

ROC = " receiver operating characteristic"

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

TP = Taux de Prothrombine

Table des matières

RESUME.....	7
INTRODUCTION.....	9
MATERIEL ET METHODE :.....	14
1. Présentation de l'étude :.....	14
2. Population :.....	14
a) Critères d'inclusion :.....	14
b) Critères de non-inclusion:.....	15
3. Objectifs de l'étude PARAFOI:.....	16
a) Objectif principal :.....	16
b) Objectifs secondaires:.....	16
4. Protocole :.....	17
a) Per-opératoire:.....	17
b) Mesures de la paracétamolémie :.....	18
c) Métabolites urinaires :.....	19
d) Mesures de la clairance du vert d'indocyanine :.....	19
e) Bilans hépatiques post opératoires :.....	20
f) Caractéristiques chirurgicales :.....	20
g) Évaluation de la morbi-mortalité :.....	20
ANALYSES STATISTIQUES :.....	21
RESULTATS :.....	22
1. Caractéristiques générales de la population :.....	22
2. Objectif principal : Cinétique de la paracétamolémie, facteurs influencent la paracétamolémie et la cinétique.....	24
a) Cinétique comparée de la paracétamolémie :.....	24
3. Objectifs secondaires.....	26
a) Cinétique des métabolites urinaires :.....	26
b) Paracétamolémies toxiques :.....	33
c) Evaluation de la clairance du vert d'Indocyanine :.....	36
d) Cinétique d'évolution des marqueurs biologiques hépatiques selon les groupes :.....	37
e) Incidence d'une insuffisance hépatocellulaire selon le critère 50/50 :.....	39
f) Caractéristiques chirurgicales :.....	43
g) Evaluation de la morbi-mortalité :.....	45
DISCUSSION.....	48
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE.....	58
ANNEXES.....	65

RESUME

Le paracétamol est un antalgique de premier ordre dans la prise en charge des

8 sur 71

douleurs post opératoire. Il est peu onéreux, a peu de contre-indications et dispose d'une excellente biodisponibilité aussi bien parentérale qu'orale. En chirurgie hépatique se pose la question de la potentielle toxicité post opératoire de ce médicament à métabolisme hépatique. Aucun travail n'a à ce jour étudié sur un effectif important le métabolisme du paracétamol en post opératoire de chirurgie hépatique.

Matériel et méthodes: Une étude prospective monocentrique a été réalisée au sein du CHRU de Lille afin de comparer le métabolisme du paracétamol en post opératoire d'une chirurgie de résection hépatique majeure (trois segments hépatiques ou plus), mineure (moins de 3 segments) et d'une réintervention programmée. Le protocole consistait en l'administration systématique de paracétamol en intraveineux à raison de 1g/6h du J0 au J5 post opératoire. Les paracétamolémies, les métabolites urinaires ainsi que les marqueurs hépatiques ont été dosés en post opératoire dans les trois groupes. Des mesures de la clairance du vert d'indocyanine ont été réalisées en pré opératoire immédiat ainsi qu'en post opératoire.

Résultats: Quatre-vingt-dix patients devant bénéficier d'une chirurgie de résection hépatique ont été inclus entre décembre 2016 et avril 2018 au sein du service de chirurgie hépatique de l'hôpital Huriez.

La cinétique de la paracétamolémie plasmatique n'était pas différente entre les groupes, $p=0,85$. Le pic de concentration se situait au J1. La concentration plasmatique était plus élevée dans le groupe résection majeure. L'abondance des saignements ainsi que la durée de chirurgie avaient une influence la concentration plasmatique en paracétamol, respectivement, $p = 0,009$ et

$p < 0,001$. Ces facteurs n'avaient cependant pas d'influence sur la cinétique de la paracétamolémie avec $p = 0,619$ pour la durée de chirurgie et $p = 0,819$ pour les saignements. Les cinétiques du paracétamol urinaire était décroissante au fil du temps. Elle était identique entre les groupes, ($p = 0,15$). La cinétique du mercapturate urinaire était également identique entre les groupes, ($p = 0,21$). Sa concentration dans les urines était croissante. La cinétique du glucuronide était à peine différente entre les groupes, $p = 0,047$. La cinétique du sulfate urinaire était différente avec une tendance à être initialement plus élevée dans le groupe ré-intervention. Deux patients ont présenté une paracétamolémie toxique sur un seul dosage sans conséquence clinique ou biologique. Aucun facteur de risque particulier n'était retrouvé.

Conclusion: Le métabolisme du paracétamol semble similaire quel que soit l'étendue de la résection hépatique. Le métabolisme est initialement ralenti dans tous les groupes. L'importance de la voie du glutathion dans le métabolisme n'était pas différente entre les groupes. La détoxification de composé toxique NAPQI, se traduisant par l'apparition du mercapturate dans les urines, se faisait de manière croissante avec le temps signe du non-épuisement du stock de glutathion. L'administration de paracétamol en post opératoire de la chirurgie hépatique ne semble pas présenter de risque de surdosage ou de toxicité hépatique quel que soit l'étendue de la résection sur foie sain.

INTRODUCTION

Le paracétamol est un antalgique de premier ordre dans la prise en charge des

10 sur 71

douleurs post opératoire. Il est peu onéreux, a peu de contre-indications et dispose d'une excellente biodisponibilité aussi bien orale que parentérale. Il fait partie intégrante des protocoles d'analgésie multimodale recommandés par les sociétés savantes (1).

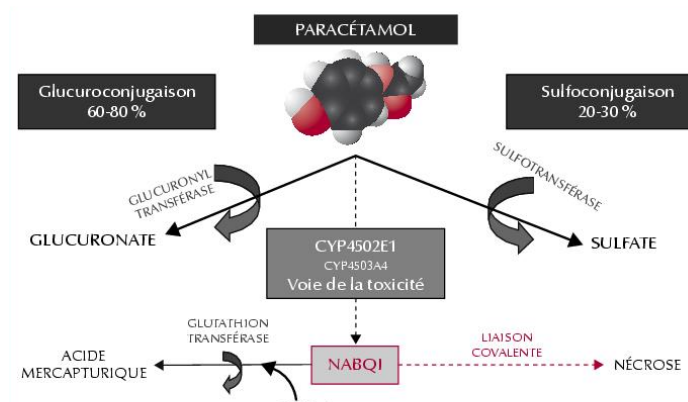
Malgré son utilisation longtemps reconnue comme inoffensive aux doses recommandées, le paracétamol présente une marge thérapeutique étroite. Son potentiel hépatotoxique est très variable d'un individu à l'autre et dépend de la présence ou non de facteurs de risque pouvant mener à une hépatotoxicité sévère, même à dose thérapeutique.

- **Métabolisme du paracétamol :**

Le métabolisme du paracétamol s'effectue via plusieurs voies, comme illustré dans la figure 1. Plus de 85% du paracétamol administré sera gluco- ou sulfo-conjugué par le foie, générant ainsi des métabolites hydrosolubles excrétés dans les urines. Une fraction minime (5-8%) sera métabolisée via le cytochrome P-450 (principalement par l'isoforme CYP-2E1), en un intermédiaire hautement réactif et toxique : le N-acétyl p-benzoquinone-imine (NAPQI). Celui-ci conjugué au glutathion hépatique forme le mercaptate qui est un composé non toxique. Il est ensuite éliminé dans les urines. Lors de surdosages, il se produit une saturation des voies de glucuronidation et de sulfation (2). Ainsi une fraction beaucoup plus importante de paracétamol est dérivée vers la voie du cytochrome P-450, donnant lieu à une production accrue de dérivé toxique NAPQI. La concentration de ce métabolite dépasse alors les capacités de prise en charge par le

glutathion. Le NAPQI en excès forme des liaisons covalentes avec le groupe cystéine des protéines hépatocytaires, donnant lieu à des lésions oxydatives et à une nécrose centro-lobulaire (3).

Figure 1 : Métabolisme du paracétamol



John Libbey Eurotext, Hépatogastro & Oncologie Digestive

Une hépatotoxicité du paracétamol peut survenir à des doses thérapeutiques en situation de déplétion des stocks de glutathion. Ces situations à risque sont le jeûne, la dénutrition, la consommation chronique d'alcool (4).

- **Métabolisme du paracétamol et chirurgie hépatique**

L'utilisation de paracétamol après résection hépatique partielle pourrait entraîner des surdosages par réduction du volume hépatocytaire mais également par le stress oxydatif généré à la période per opératoire. En effet, les chirurgiens réalisent de manière classique une manœuvre de Pringle consistant au clampage intermittent du pédicule hépatique. Cette technique permet de limiter les pertes sanguines per opératoire. Elle a un retentissement hémodynamique

mais également métabolique via le phénomène d'ischémie-reperfusion hépatique. Le stress oxydatif, d'origine multifactorielle, est croissant avec la durée de l'ischémie. La conséquence est la déplétion des stocks de glutathion en sa qualité de puissant anti oxydant. Cette carence en glutathion pourrait entraîner une insuffisance de détoxification du composé NAPQI (5).

- **Évaluation de la fonction hépatique par la clairance du vert d'indocyanine**

La fonction hépatique est classiquement étudiée par le dosage de marqueurs biologiques. Aucun de ces tests ne reflète la fonction hépatique car il s'agit de mesurer la concentration sanguine d'une substance qui est fonction de son volume de distribution et non de la différence entre sa production et son élimination.

Le vert d'indocyanine est un colorant soluble dans le plasma qui se lie totalement aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé seulement par le foie puis est excrété rapidement sous forme inchangée dans la bile sans passer par le cycle entéro-hépatique. Plusieurs études ont montré son utilité et sa fiabilité dans l'évaluation du débit sanguin hépatique (6), (7). Le monitoring dynamique de la fonction hépatique par la clairance du vert d'indocyanine peut être considérée comme un reflet à la fois de la fonction hépatique intrinsèque et du débit sanguin dans des conditions hémodynamiques stables (8).

Différentes techniques ont été mises au point depuis les années 1960, (9), (10), (11). Récemment, la société PULSION MEDICAL SYSTEMS a développé un

moniteur appelé LiMon. Il permet de mesurer le taux de disparition plasmatique (TDP-ICG) du vert d'indocyanine par spectrophotométrie transcutanée. Il est modélisé par une courbe de décroissance logarithmique exprimée en pourcentage par minutes. Le taux de rétention à 15 min (R15) est déterminé d'après la modélisation des 15 premières minutes de la courbe de disparition. Le recueil de la mesure n'est pas modifié par le taux plasmatique de bilirubine (12).

A la lumière des nombreuses études internationales menées cette dernière décennie, (13,14,15,16,17), la mesure de la clairance du vert d'indocyanine par spectrophotométrie transcutanée apparaît comme un outil intéressant dans l'évaluation du risque de dysfonction hépatique post opératoire.

Bien que le paracétamol occupe une place centrale dans l'analgésie post opératoire, peu d'études ont investigué l'impact de la chirurgie de résection hépatique sur le métabolisme de ce médicament.

- **L'étude PARAFOI:**

L'objectif principal de cette étude pilote était d'évaluer le métabolisme du paracétamol en post opératoire de chirurgie hépatique. Pour cela une analyse de la cinétique sur 5 jours des taux plasmatiques de paracétamol en post-opératoire était réalisée au sein de trois groupes de patients selon l'étendue de la résection hépatique. Des dosages des différents métabolites urinaires du paracétamol ont été réalisés. L'étude s'est également intéressée à la clairance du vert d'indocyanine et sa capacité à détecter les insuffisances hépatiques post

opératoires.

MATERIEL ET METHODE :

1. Présentation de l'étude :

Des inclusions consécutives de patients devant bénéficier d'une chirurgie hépatique au sein de l'hôpital Huriez ont été réalisées. Ils étaient classés en 3 groupes : hépatectomie majeure définie par une résection d'au moins 3 segments, hépatectomie mineure (résection inférieure à 3 segments) et ré-intervention hépatique programmée chez des patients ayant déjà bénéficié par le passé d'une résection hépatique. Ces derniers ont été étudiés séparément car la récupération du parenchyme hépatique reste partielle même après plusieurs années. Ces patients présentent possiblement un risque accru d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire.

Une demande d'autorisation auprès de l'ANSM a été déposée et a recueilli l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes avant le début de la recherche, conformément à l'article L1121-4 du Code de la Santé Publique.

2. Population:

a) Critères d'inclusion:

Ont été inclus les patients ayant signé le consentement de l'étude et répondant aux critères suivants :

- patients âgés de plus de 18 ans,
- score ASA compris entre 1 et 3,
- devant bénéficier d'une chirurgie de résection hépatique programmée par abord sous costal ou coelioscopique,
- absence d'insuffisance hépato-cellulaire pré opératoire,
- information et consentement éclairé signé par le patient.

b) Critères de non-inclusion:

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients suivants :

- patients classés ASA 4 ou 5,
- allergie ou intolérance au vert d'indocyanine et/ou au paracétamol,
- contre-indication à un traitement utilisé lors de l'étude,
- prise de paracétamol la semaine précédant l'intervention,
- patient de moins de 60 Kg,
- insuffisance rénale chronique terminale avec clairance de la créatinine inférieure à 10ml/min,
- chirurgie en urgence,
- chirurgie palliative,
- reprise chirurgicale pour complication ou en urgence,
- patient atteint d'un désordre psychique,
- mineur ou incapable majeur,
- incapacité intellectuelle empêchant la bonne compréhension du protocole,
- patient non coopérant ou ayant refusé de signer la lettre de consentement

éclairé,

- femme enceinte ou allaitante,

- absence de couverture par un régime de protection sociale.

3. Objectifs de l'étude PARAFOL:

a) Objectif principal :

- Évaluer la cinétique sur 5 jours des taux plasmatiques de paracétamol en post-opératoire de chirurgie hépatique majeure par rapport à une résection hépatique moins étendue et à une ré-intervention hépatique programmée.

b) Objectifs secondaires:

- Comparer entre les 3 groupes la cinétique du paracétamol urinaire et de ces différents métabolites urinaires. Le glucuronide de paracétamol issu de la glucuroconjugaison, le sulfate de paracétamol issu de la sulfatoconjugaison, ainsi que le mercapturate, produit final de la détoxification du NAPQI par le glutathion.
- Incidence de la toxicité du paracétamol dans les trois groupes : paracétamolémie supérieure à 60 mg/L à H6 de la dernière injection.
- Mesure de la clairance du vert d'indocyanine en pré opératoire puis à J1, J3 et J5 post opératoire dans chacun des trois groupes.
- Incidence des insuffisances hépatocellulaires postopératoires selon les

critères du «50/50 », (annexe1) : taux de bilirubinémie supérieur à 50 µmol/L associé à un taux de prothrombine inférieur à 50% à J5 post-opératoire selon le type de résection hépatique.

- Description des caractéristiques chirurgicales : durée d'intervention, nombre, durée et type de clampage vasculaire, description du type de résection hépatique réalisée, quantification du saignement.
- Évaluer la morbidité postopératoire. Complications hépatiques à type d'ictère, encéphalopathie hépatique, cytolyse, cholestase, ascite. Complications médicales et chirurgicales.
- Durée d'hospitalisation aux soins intensifs péri-opératoires et durée d'hospitalisation totale. Mortalité à 30 jours.

4. Protocole :

a) Per-opératoire:

Les patients ont bénéficié d'un protocole anesthésique standardisé (annexe 3).

- Analgésie : Elle était débutée trente minutes avant la fin de l'intervention par l'administration de 1000 mg de paracétamol et de 20 mg de néfopam par voie parentérale. Il pouvait y être associé une rachianalgésie ou un cathéter de paroi.
- Administration de Paracétamol: Elle était réalisée en intraveineux de manière systématique à heures fixes toutes les 6h pendant 5 jours pour tous les patients. En respect avec le Résumé des Caractéristiques du

Produit de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, aucun patient n'a reçu plus de 4 doses quotidiennes de paracétamol.

b) Mesures de la paracétamolémie :

La paracétamolémie résiduelle était dosée une première fois à H6 de l'administration au bloc opératoire puis le matin avant l'injection de J1, J2, J3, J4 et J5. Les dosages étaient réalisés par le laboratoire de Toxicologie du Centre de Biologie et Pathologie du CHRU de Lille par technique immuno-enzymologique. Le stockage ainsi que la traçabilité des échantillons étaient garantis par le Centre de Biologie et Pathologie du CHRU. Les valeurs de paracétamolémie attendues devaient être strictement inférieures à 60 mg/mL (dose toxique reconnue selon le diagramme de Prescott (annexe 2) 6 heures après une administration de paracétamol pour les patients présentant une pathologie hépatique). Dans le cas contraire l'administration de paracétamol était stoppée.

c) Métabolites urinaires:

Le paracétamol et ses différents métabolites, paracétamol sulfate, paracétamol glucuronide et paracétamol mercapturate étaient dosés sur prélèvements urinaires les J1, J3 et J5 post-opératoire avant l'injection de paracétamol du matin. Les prélèvements urinaires étaient ensuite acheminés vers le Centre de Ressource Biologique (CRB) dans le cadre d'une procédure spécifique. Les échantillons étaient conservés à -20°C. Ceux-ci étaient régulièrement collectés, puis acheminés au laboratoire de chimie analytique de la Faculté des Sciences

Pharmaceutiques et Biologique. Les prélèvements étaient analysés selon deux méthodes différentes. Tout d'abord par électrophorèse capillaire couplée à la spectroscopie de masse en mode tandem ensuite par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en mode tandem.

d) Mesures de la clairance du vert d'indocyanine :

La première mesure de clairance du vert d'indocyanine était réalisée après l'induction anesthésique en conditions hémodynamiques stables, avec injection d'un bolus intra-veineux de 0,25 mg/kg d'indocyanine et recueil des données du système de monitoring LiMon : Taux de Disparition Plasmatique du vert d'indocyanine (TDP-ICG) et taux de rétention à 15 minutes (R15). Les mesures étaient répétées à J1, J3 et J5 post opératoire.

e) Bilans hépatiques post opératoires :

Les bilans hépatiques comprenant ASAT, ALAT, PAL, Gamma-GT, Bilirubine totale, Taux de prothrombine et Facteur V étaient relevés à J1 J2 J3 J4 J5. Le prélèvement était réalisé au même moment que le dosage de paracétamolémie soit avant l'injection de paracétamol du matin.

f) Caractéristiques chirurgicales:

Lors de l'intervention les différents temps de clampage étaient recueillis : clampage pédiculaire intermittent (nombre de séquences et durée de chaque séquence), exclusion vasculaire totale du foie (durée). La quantité de saignements était relevée à la fin de l'intervention ainsi que le type précis de

résection. Les durées d'anesthésie et de chirurgie étaient également relevées.

g) Évaluation de la morbi-mortalité :

Recueil des complications post opératoires ainsi que des durées d'hospitalisation aux soins intensifs postopératoires et totale.. Recueil de la mortalité à J30.

ANALYSES STATISTIQUES :

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Toutes les variables quantitatives ont subi une transformation en $\log+1$ afin de permettre la réalisation de modèles de régressions linéaires. La cinétique de la paracétamolémie a été analysée puis comparée entre les trois groupes à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec le temps, le groupe et l'interaction entre le temps et le groupe comme effet fixe et un effet aléatoire patient pour tenir compte des données répétées au sein d'un même sujet. La normalité des résidus a été vérifiée pour tester l'adéquation du modèle. Des contrastes ont été utilisés pour comparer les cinétiques entre 2 groupes. L'aire sous les courbes de cinétiques calculées à l'aide de la méthode des trapèzes, ont également été comparées

entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance. Ce modèle a nécessité l'imputation des données manquantes pour la variable paracétamolémie. L'imputation multiple utilisant les équations en chaîne, a été réalisée en prenant en compte toutes les caractéristiques d'inclusion des patients. Les cinétiques des métabolites urinaires ont été analysées et comparés entre les groupes en utilisant le même modèle linéaire mixte que pour la paracétamolémie. Les taux de disparition plasmatiques et de rétention du vert d'indocyanine ont été comparés entre les groupes de résection majeure et mineure à l'aide d'un test T de Student. La durée de séjour en SIPO et la durée d'hospitalisation ont été comparées entre les groupes à l'aide d'une analyse de la variance. Les comparaisons post-hoc 2 à 2 ont été réalisées en appliquant une correction de Bonferroni. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique et data management du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS :

1. Caractéristiques générales de la population :

90 patients ont été inclus entre décembre 2017 et avril 2018 au sein du service

de chirurgie viscérale et hépatique du CHRU de Lille. Il y a eu une exclusion secondaire dans le groupe 2. Les caractéristiques générales de la population sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale selon les groupes

Variables	Groupe		
	Majeur n=40	Mineur n=38	Ré-intervention n=11
Sexe			
Féminin	12 (30%)	7 (18,4%)	4 (36,4%)
Masculin	28 (70%)	31 (81,6)	7 (63,6%)

IMC (kg/m ²), Médiane (IQR)	26 (24-29)	28 (24-30)	26 (23-28)
Age (ans), Médiane (IQR)	68 (54-72)	68,5 (62-73)	69 (60-71)
Classe ASA			
1	4 (10%)	2 (5%)	0 (%)
2	23 (57,5%)	23 (59,5%)	9 (81,8%)
3	13 (32,5%)	13 (32,5)	2 (18,2%)
Médiane (IQR)	2 (2,0-3,0)	2 (2,0-3,0)	2 (2,0-2,0)
Cirrhose (nombre)	5 (12,5%)	4 (10,5%)	0 (0%)
Indication chirurgicale			
Carcinome hépatocellulaire	14 (35,9%)	8 (21%)	0 (0%)
Métastase	15 (38,5%)	23 (60,3%)	11 (100%)
Cholangiocarcinome	7 (17,9%)	2 (5,3%)	0 (0%)
Autre	3 (7,7%)	5(3,2%)	0 (0%)

2. Objectif principal : Cinétique de la paracétamolémie

La cinétique de la paracétamolémie était comparable à tous les temps entre les 3 groupes comme représenté dans la figure 2. A tous les temps, la paracétamolémie est significativement plus élevée dans le groupe majeur

comparé aux deux autres groupes, $p = 0,003$.

Tableau 2 : Paracétamolémies dans les trois groupes

Temps	Groupe		
	Majeur (n=40)	Mineur (n=37)	Ré-intervention (n=11)
	n=32	n=35	n=11
H+6 (mg/L)	8,00 [6,05-9,80]	4,30 [3,10-6,50]	5,70 [3,60-7,60]
	n=31	n=36	n=10
J1 (mg/L)	9,80 [6,50-14,90]	6,80[4,50-9,40]	5,65[4,40-13,90]
	n= 36	n=34	n=11
J2 (mg/L)	13,35 [7,40-23,60]	6,90 [4,40-9,60]	10,60 [7,00-15,80]
	n=34	n=35	n=11
J3(mg/L)	11,80 [6,90-19,80]	6,70 [4,10-9,00]	7,90 [4,80-12,90]
	n= 32	n=33	n=8
J4 (mg/L)	8,70 [5,00-16,55]	6,00 [3,40-7,60]	7,55 [4,90-13,45]
	n=33	n=31	n=9
J5 (mg/L)	6,10 [4,30-10,00]	4,60 [3,40-6,60]	5,30 [4,50-8,40]

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Shapiro Wilk.

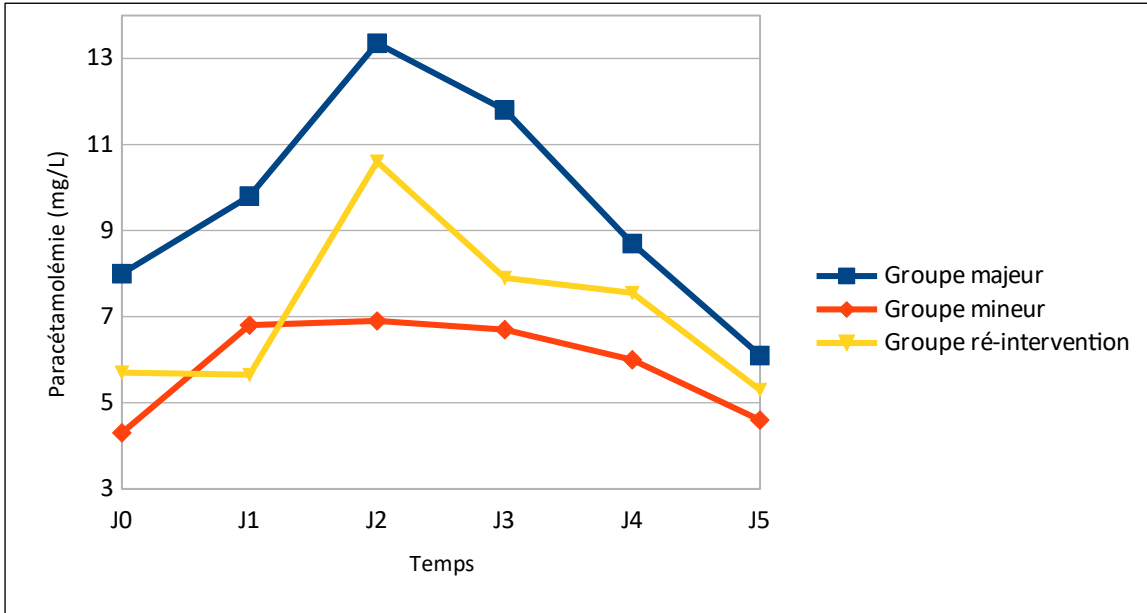


Figure 2 : Cinétique de la paracétamolémie de J0 à J5

Groupe 1vs 2, $p=0,499$, Groupe 1 vs 3, $p=0,982$, groupe 1 vs2 vs 3, $p= 0,854$

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

3. Objectifs secondaires

a) Cinétique des métabolites urinaires:

- Paracétamol (forme inchangée)

La cinétique du paracétamol urinaire est comparable entre les groupes aux 3 temps de mesures (J1, J3 et J5) comme représenté dans la figure 3 et le tableau 3. Le pic de concentration se trouve au J3 pour les groupes majeur et mineur. Le pic se situait au J5 pour le groupe ré-intervention. Il n'y avait pas de différence quant au taux de paracétamol urinaire entre les groupes à aucun des temps,

p=0,100.

Tableau 3 : Taux paracétamol urinaire dans les trois groupes

Temps	Groupe		
	Majeur (n=40)	Mineur (n=37)	Ré-intervention (n=11)
	n=35	n=29	n=11
J1 (µg/mL)	90 [56-167]	89 [65-138]	153 [68-193201]
	n=34	n=27	n=11
J3 (µg/mL)	157,50[119-277]	108 [74-189]	201 [133-440]
	n=27	n=28	n=11
J5 (µg/mL)	149 [92-201]	98,50 [76,50-200,50]	246 [133-500]

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Shapiro Wilk.

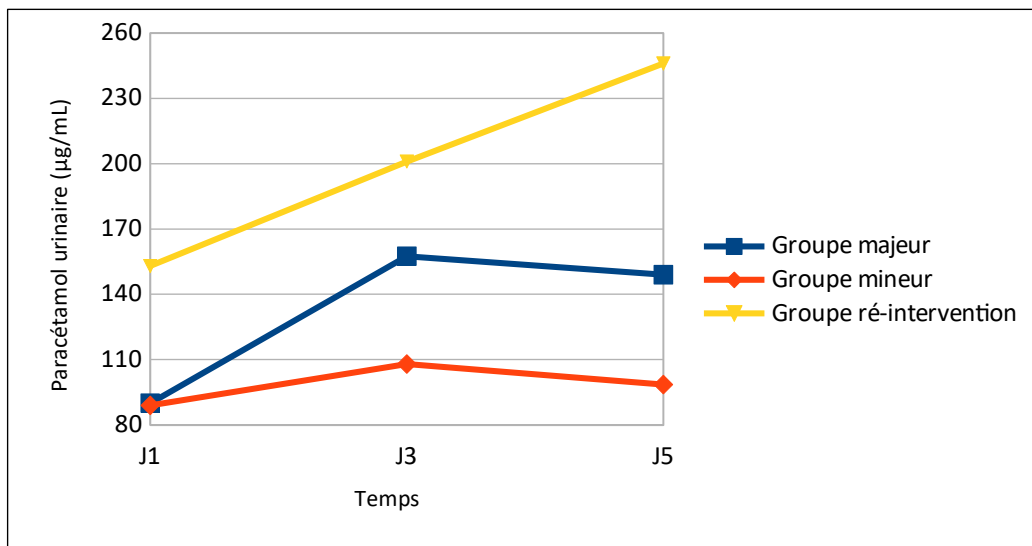


Figure 3: Cinétique du paracétamol urinaire du J1 au J3

Groupe 1 vs 2, p=0,127 , groupe 1 vs 3, p=0,427 , groupe 1 vs 2 vs 3, p=0,209

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

Pour tous les groupes et à tous les temps le paracétamol urinaire représente environ 3 à 5% des métabolites urinaires totaux comme montré dans le tableau 4.

Tableau 4 : Ratio du paracétamol urinaire sur la totalité des métabolites urinaires en fonction du temps dans les 3 groupes

Temps	Groupe		
	Majeur	Mineur	Ré-intervention
J1	3,5 %	3 %	3,1 %
J3	4,2 %	3,7 %	5,2 %
J5	3 %	2,7 %	5,1 %

- Paracétamol mercapturate:

La cinétique du paracétamol mercapturate, molécule finale de la détoxification du NAPQI par le glutathion, est similaire entre les trois groupes comme représenté dans la figure 4. Il n'y avait pas de différence à aucun des temps quant à la concentration urinaire de mercapturate entre les groupes, $p= 0,919$. On note cependant une tendance à une concentration urinaire plus importante au sein du groupe réintervention comme montré dans le tableau 5. Le pic de concentration du mercapturate était au J5 pour les trois groupes.

Tableau 5 : Taux de paracétamol mercapturate urinaire dans les trois groupes

Temps	Groupe		
	Majeur (n= 40)	Mineur (n=37)	Ré-intervention (n=11)
	n= 35	n=29	n=11
J1 (µg/mL)	248 [126-503]	313 [159-924]	409 [210-696]
	n=35	n=27	n=11
J3 (µg/mL)	648,50 [455-1172]	454 [249-771]	339 [273-797]
	n=37	n=28	n=11
J5 (µg/mL)	885 [652-1622]	598,50 [341-1051]	651 [451-880]

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Shapiro Wilk.

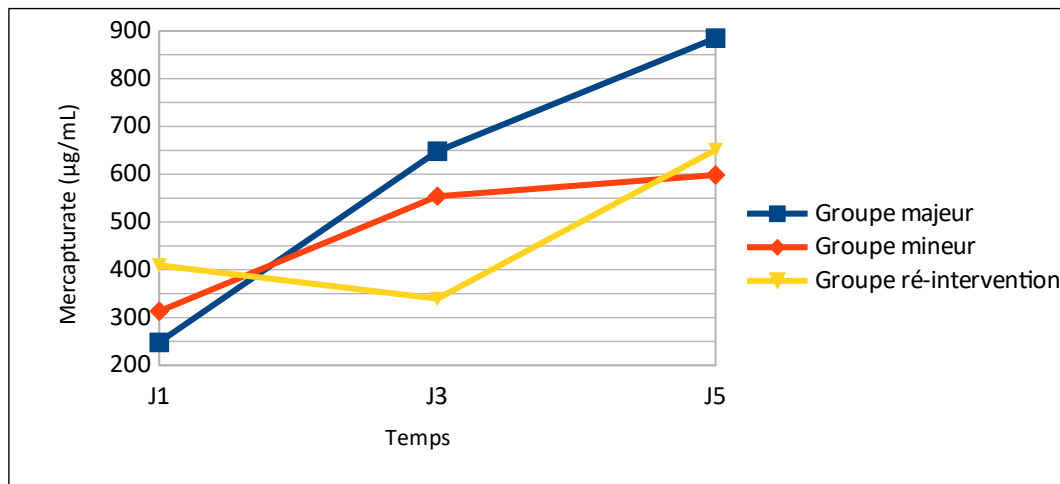


Figure 4 : Cinétique du mercapturate du J1 au J5

Groupe 1 vs 2, $p=0,063$; Groupe 1 vs 3, $p=0,190$; groupe 1 vs 2 vs 3, $p=0,152$

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

Le mercapturate représentait environ 15-17% des métabolites totaux pour les groupes majeur et mineur. La fraction de mercapturate était moindre dans le groupe 3, comme retransmis dans le tableau 6.

Tableau 6 : Ratio du mercapturate sur la totalité des métabolites en fonction du temps dans les 3 groupes

Temps	Groupe		
	Majeur	Mineur	Ré-intervention
J1	9,6 %	9,6 %	8,4 %
J3	17,2 %	15,4 %	8,8 %
J5	17,6 %	16,3 %	13,4 %

- Paracétamol glucuronide :

La cinétique du glucuronide, issu de la glucuroconjugaison du paracétamol, est différente entre les groupes majeur et ré-intervention. La cinétique est similaire entre les groupes majeur et mineur comme représenté dans la figure 5. Au global, la cinétique d'évolution du glucuronide urinaire est à peine différente en tout temps entre les groupes. Le pic de concentration du glucuronide urinaire est atteint au J5 pour les 3 groupes.

Tableau 7 : Taux de paracétamol glucuronide urinaire dans les trois groupes

Temps	Groupe		
	Majeur (n= 40)	Mineur (n=37)	Ré-intervention (n=11=)
	n=25	n=29	n=11
J1 (µg/mL)	1175 [524-2705]	1708 [1194-4142]	1980 [1571-4273]
	n=34	n=27	n=11
J3 (µg/mL)	1889 [1345-3395]	1343 [1064-2396]	1740 [1273- 3799]
	n=27	n=28	n=11
J5 (µg/mL)	2751 [1681-3866]	1884 [1341-3532]	2756 [1102-4989]

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Shapiro Wilk.

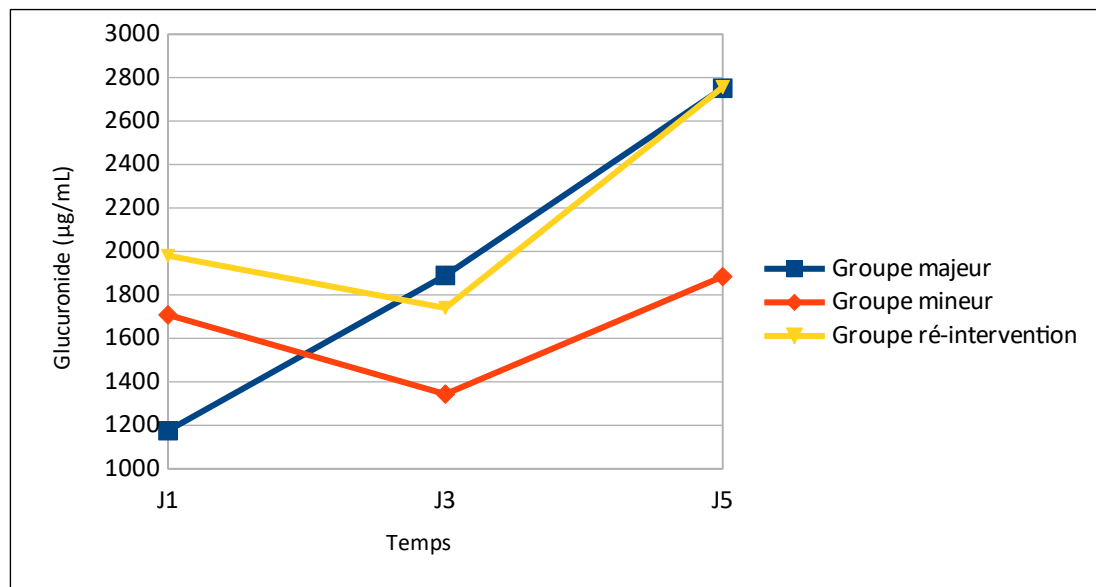


Figure 5 : Cinétique du glucuronide du J1 au J5

Groupe 1 vs 2, $p=0,07$; Groupe 1 vs 3, $p=0,022$; Groupe 1 vs 2 et 3, $p=0,047$

Le glucuronide représente entre 45 et 55 % des métabolites totaux pour tous les groupes comme exposé dans le tableau 8.

Tableau 8 : Ratio du glucuronide sur la totalité des métabolites en fonction du temps dans les 3 groupes

Temps	Groupe		
	Majeur	Mineur	Ré-intervention
J1	45,7 %	52,4 %	40,4 %
J3	50 %	45,6 %	45,4 %
J5	54,8 %	51,4 %	57,5 %

- Paracétamol Sulfate:

La cinétique du sulfate issu de la sulfatoconjugaison du paracétamol est significativement différente entre les groupes majeur et mineur ainsi qu'entre les groupes majeur et ré-intervention. Au global, la cinétique est différente entre les 3 groupes comme illustré dans la figure 6. Le tableau 9 et la figure 6 mettent en évidence que la concentration de sulfate est très importante au J1 pour les patients du groupe réintervention. La cinétique est ensuite fortement décroissante pour rejoindre les valeurs moyennes des groupes majeur et mineur au J5.

Tableau 9 : Taux de paracétamol sulfate urinaire dans les trois groupes

Temps	Groupe		
	Majeur (n=40)	Mineur (n=37)	Ré-intervention (n=11)
	n=35	n=29	n=11
J1 (µg/mL)	1059 [497-1723]	1149 [615-2960]	2355 [1083-4515]
	n=34	n=27	n=11
J3 (µg/mL)	1082 [666-1876]	1037 [498-1426]	1552 [421-3286]
	n=27	n=28	n=11
J5 (µg/mL)	1239 [800-2376]	1085 [585,50-2114]	1136 [819-5882]

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le test de Shapiro Wilk.

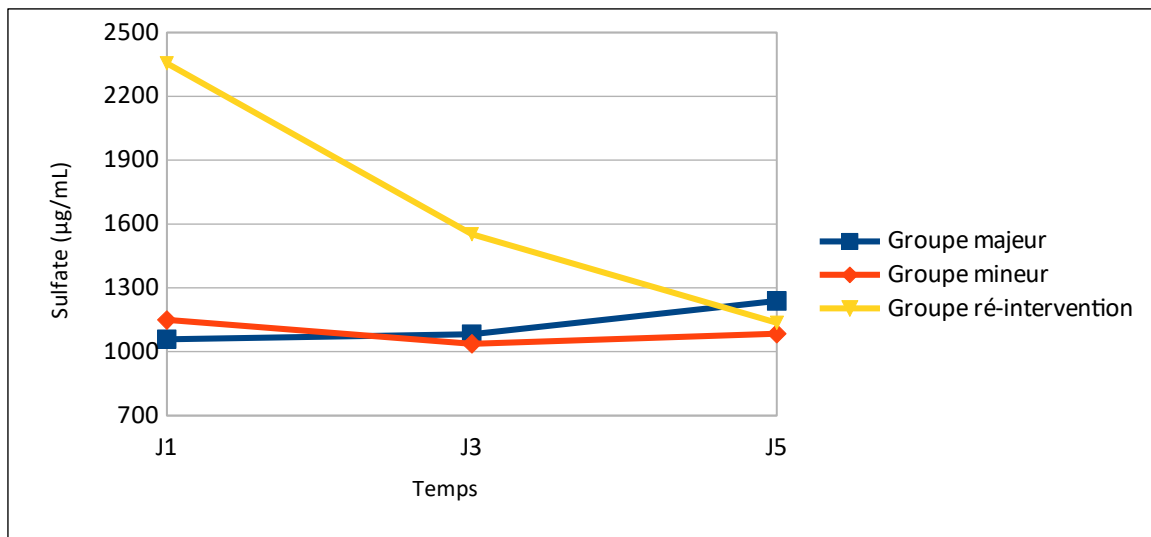


Figure 6 : Cinétique du sulfate du J1 au J5

Groupe 1 vs 2, $p=0,022$; groupe 1 vs 3, $p=0,030$; groupe 1 vs 2 et 3, $p=0,03$

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3

groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

Le sulfate représente environ entre 30 et 40% des métabolites totaux dans tous les groupes, tableau 10.

Tableau 10 : Ratio du sulfate sur la totalité des métabolites urinaires en fonction du temps dans les 3 groupes

Temps	Groupe		
	Majeur	Mineur	Ré-intervention
J1	41,2 %	35,2 %	48 %
J3	28,6%	35,2 %	40,5 %
J5	24,6 %	29,6 %	23,7 %

b) Paracétamolémies toxiques:

Une paracétamolémie considérée comme toxique a été constatée 2 fois. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 11.

Patient n°1 : Un patient du groupe majeur avait une paracétamolémie à 90 mg/mL à J2. Il s'agissait d'une femme âgée de 33 ans, ASA 2. Elle a bénéficié d'une hépatectomie droite pour adénome suspect de dégénérescence. La durée de la chirurgie ainsi que le temps de clampage étaient plus long que la moyenne

de ce groupe. Les saignements étaient identiques à la moyenne du groupe. Les bilans biologiques sont résumés en annexe 3. Concernant la clairance du vert d'indocyanine, la patiente présentait un TDP et R15 anormaux dès le J1. Ces valeurs se normalisaient au J5 (annexe 4). Concernant l'analyse des métabolites urinaires, on note que le mercapturate est plus élevé que la moyenne chez le patient à J3 tout comme le reste des métabolites (annexe 5). Les suites opératoires étaient simples.

Patient n°2 : Un patient du groupe mineur avait une paracétamolémie à 143 mg/mL à J1. Il s'agissait d'un homme âgé de 47 ans, ASA 3. Ses antécédents sont marqués une stéatose hépatique, un adénocarcinome lieberkūnien pour lequel il avait bénéficié d'une colectomie droite en février 2016. Il a bénéficié 7 cures de chimiothérapie néo-adjuvante. Le patient a bénéficié d'une lobectomie hépatique gauche associée à une ligature et alcoolisation de la veine porte sectorielle postérieure droite dans un contexte de métastases hépatiques. Les saignements ainsi que la durée de clampage étaient similaires à la moyenne du groupe. Le patient a présenté un ictère post opératoire résolutif à J4. Les bilans biologiques sont exposés en annexe 5. Les mesures de la clairance du vert d'indocyanine ainsi que le dosage des métabolites urinaires n'ont pas été réalisées pour ce patient. Les suites opératoires étaient simples.

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques des patients ayant présenté une paracétamolémie toxique

	Patient 1	Patient 2
Groupe	Majeur	Mineur
Temps (jour)	J2	J1
Hépatopathie sous-jacente	Non	Oui : Stéatose
Antécédent de chimiothérapie	Non	Oui
Durée de chirurgie/moyenne (min)	451/386	455/230
Durée de clampage/moyenne (min)	81/46	36/41
Saignements/moyenne (mL)	600/600	300/300
Clairance du vert d'indocyanine	Initialement altérée, normalisée à J5	NC *
Taux de métabolites urinaires	Similaire- supérieur à la moyenne	NC *
Insuffisance hépatocellulaire post opératoire	Non	Non
Décès à J 30	Non	Non

* NC = non connu

c) Evaluation de la clairance du vert d'Indocyanine :

Le nombre de données recueillies était insuffisant pour permettre de réaliser des

analyses statistiques. Les données recueillies sont exposées dans le tableau 12.

Tableau 12 : Comparaison du taux de TDP bas entre les groupes en fonction du temps

Temps	Unité	TDP	Groupe Majeur n=40	Groupe Mineur n=37	Groupe Ré-intervention n=11	p value
J0	N(%)	Normal	11(25,7)	8(22,6)	1(9)	NA
	n(%)	Bas	16(40)	12(32,4)	3(27)	
	Données manquantes		13	12	7	
J1	n(%)	Normal	5(15,2)	6(40)	3(75)	NA
	n(%)	Bas	28(84,8)	9(60)	1(25)	
	Données manquantes		7	23	7	
J3	n(%)	Normal	8(26,7)	6(42,9)	2(40,0)	NA
	n(%)	Bas	22(73,3)	8(57,1)	3(60,0)	
	Données manquantes		10	24	6	
J5	N(%)	Normal	7(23,3)	8(53,3)	2(50,0)	NA
	n(%)	Bas	23(76,7)	7(46,7)	2(50,0)	
	Données manquantes		10	23	7	

Comparaison statistique selon le test de T Student

d) Cinétique d'évolution des marqueurs biologiques hépatiques selon les groupes :

Cytolyse hépatique :

- **Aspartate-amino-transférase:** La cinétique d'évolution des ASAT est différente à tous les temps entre les groupes majeur et mineur alors qu'elle est similaire entre les groupes majeur et ré-intervention. Les ASAT sont en tout temps significativement plus élevés dans le groupe majeur, ($p=0,0009$). Au global, la cinétique d'évolution des ASAT est différente en tout temps entre les 3 groupes, comme montré dans la figure 7. Le pic se situe pour les 3 groupes au J1 et le nadir au J4.

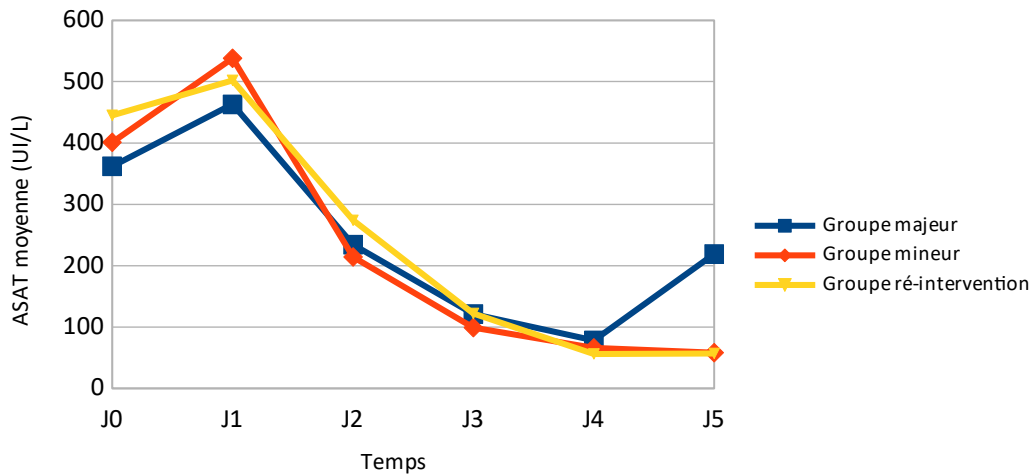


Figure 7 : Cinétique des ASAT de J0 à J5

Groupe 1 vs 2, $p= 0,020$; groupe 1 vs 3, $p=0,178$; Groupe 1 vs 2 vs 3, $p = 0,008$

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

- **Alanine-amino-transférase :** La cinétique d'évolution des ALAT est différente en tout temps entre les groupes 1 et 2 alors qu'elle est similaire entre les groupe 1 et 3. Les ALAT sont en tout temps significativement plus élevées dans le groupe 1 que dans le groupe 2, ($p=0,002$). Au global,

la cinétique d'évolution des ASAT est différente à tous les temps entre les 3 groupes comme illustré dans le figure 8.

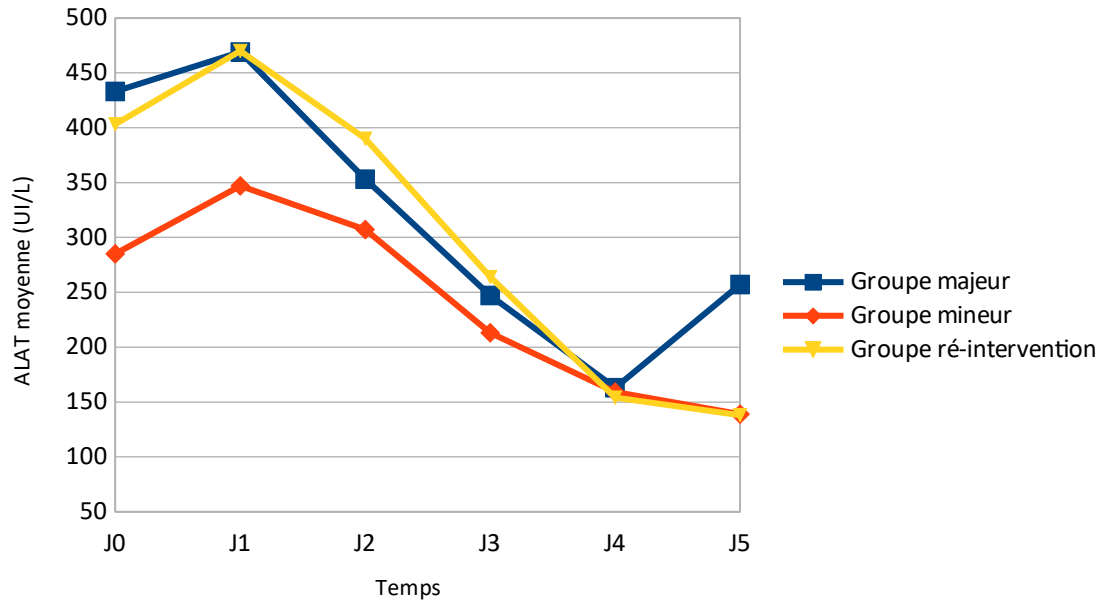


Figure 8: Cinétique des ALAT de J0 à J5.

Groupe 1 vs 2, $p=0,0002$; Groupe 1 vs 3, $p=0,526$; Groupe 1 vs 2 vs 3, $p=0,002$

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

Ictère biologique (bilirubine totale):

Il existe en tout temps une différence significative quant à la sévérité de l'ictère biologique entre les trois groupes. L'ictère est en tout temps plus important dans le groupe majeur comme représenté dans la figure 9.

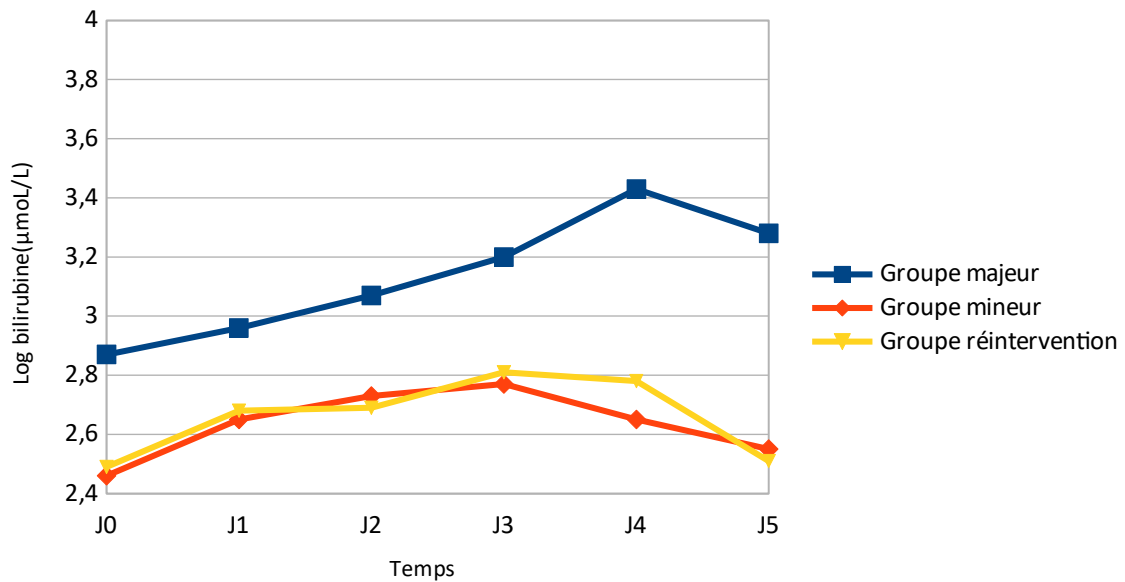


Figure 9 : Cinétique de l'ictère de J0 à J5

Groupe 1 vs 2; $p=0,003$, Groupe 1 vs 3 $p= 0,072$; groupe 1 vs 2 vs 3; $p = 0,013$

Calcul de l'aire sous la courbe de cinétique à l'aide de la méthode des trapèzes, comparaison entre les 3 groupes à l'aide d'une analyse de la variance.

TP:

La cinétique du TP était différente entre les groupes, $p<0,001$. Le TP était plus bas dans le groupe majeur, $p=0,003$.

e) Incidence d'une insuffisance hépatocellulaire selon le critère 50/50 :

Deux patients ont présenté une insuffisance hépato-cellulaire selon le critère «50/50». Ils appartenaient tous deux au groupe de résection majeure. Ils ont tous les deux bénéficié d'une lobectomie droite par laparotomie sous costale. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 18.

Patient n°1: Il s'agissait d'une femme âgée de 75 ans, ASA 2. Elle présentait une dénutrition préopératoire. Son principal antécédent était un cholangiocarcinome hilair avec un foie cholestatique. Elle avait déjà bénéficié de la pose d'une prothèse des voies biliaires compliquée au décours d'épisodes d'angiocholite. La biologie pré opératoire retrouvait un ictère à bilirubine conjuguée. Le TP ainsi que le facteur V étaient normaux. La patiente a bénéficié d'une lobectomie droite associée à un geste sur les voies biliaires. Une embolisation portale avait été réalisée au préalable.

Sur le plan chirurgical, seuls les saignements étaient supérieurs à la moyenne du groupe.

Sur le plan biologique, le dosage du TP était à 49% et la bilirubinémie à 60 $\mu\text{mol/L}$ à J5. Elle n'a pas présenté de paracétamolémie toxique. Les mesures de la clairance du vert d'indocyanine étaient altérées dès le préopératoire. Ces perturbations étaient retrouvées lors de toutes les mesures post opératoires. Concernant le dosage des métabolites urinaires, on constate que la patiente présente des taux similaires voire supérieurs à la moyenne des autres patients du groupe majeur (annexe 6).

Les suites opératoires étaient marquées par l'apparition d'une ascite. La patiente a développé un sepsis dans un contexte d'abcès de la tranche d'hépatectomie. Elle a bénéficié d'un drainage chirurgical à J 16 de la chirurgie initiale. A 48h de la reprise chirurgicale, la patiente a présenté un syndrome d'inhalation massif compliqué d'un arrêt cardio-circulatoire d'origine hypoxique non récupéré.

Patient n° 2: Il s'agissait d'un homme âgé de 66 ans, de classe ASA 3. Il n'avait pas d'antécédent de cirrhose. Il a bénéficié d'une lobectomie droite élargie au segment I avec une résection partielle de la surrenale droite et du diaphragme. A J5 post opératoire le TP était dosé à 46% et la bilirubinémie à 72 μ moL/L.

Les caractéristiques chirurgicales étaient semblables au reste de groupe.

Sur le plan biologique, il n'a pas présenté de surdosage en paracétamol. Les premières mesures de clairance du vert d'indocyanine réalisées à J3 post opératoires sont altérées. Concernant les métabolites urinaires, les taux du patient aux J1, J3 et J5 semblent similaires aux taux moyens du groupe majeur (annexe 7).

Sur le plan clinique, le patient a présenté une encéphalopathie, décompensation oedémato-ascitique associées à une insuffisance rénale aiguë. Le scanner réalisé ne retrouvait pas de thrombose porte mais des plages d'ischémie sur le parenchyme hépatique. L'évolution clinique était lentement favorable. La durée d'hospitalisation totale était supérieure à celle du groupe.

Tableau 13 : Tableau comparatif des patients ayant présenté une insuffisance hépato-cellulaire post opératoire selon les critères "50/50"

	Patient 1	Patient 2
Groupe	Majeur	Majeur
Hépatopathie sous-jacente	Foie cholestatique/ endoprothèse biliaire	Non
Chimiothérapie préopératoire	Non	Non
Pré-albuminémie basse	Oui	Oui
Ictère préopératoire	Oui	Non
INR /TP pré opératoire	1,1 /85 %	1,3/ 67 %
Durée de chirurgie/moyenne (min)	360/386	306/386
Durée de clampage/moyenne(min)	38/46,5	70/46,5
Saignements (mL)	2000/600	700/600
Clairance du vert d'indocyanine	Altérée aux tous temps	Altérée aux tous temps
Surdosage en paracétamol	Non	Non
Taux des métabolites urinaires	Similaire voire supérieurs à la moyenne	Similaire voire supérieurs à la moyenne
Complications post opératoires	Ascite, sepsis	Ascite, encéphalopathie hépatique, insuffisance rénale aiguë
Décès à J30	Oui, ACR hypoxique	Non

f) Caractéristiques chirurgicales :

Les caractéristiques chirurgicales des trois groupes sont résumées dans le tableau 19.

- Durée d'anesthésie : Elle était significativement plus longue dans le groupe majeur que dans les autres groupes, $p= 0,003$.
- Durée de chirurgie : Elle était la plus élevée dans le groupe résection majeure, $p= 0,003$. Plus la durée de chirurgie était longue, plus la paracétamolémie était élevée à tous les temps post-opératoires, $p < 0,0001$. La cinétique d'évolution de la paracétamolémie restait identique, $p=0,619$.
- Nombre, durée et type de clampage vasculaire : Seuls 7 patients n'ont pas bénéficié de clampage vasculaire. Tous les clampages vasculaires réalisés étaient intermittents. Il n'y a pas eu d'exclusion vasculaire totale. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ni concernant le nombre de clampages, $p=0,31$ ni concernant le temps total de clampage, $p=0,46$.
- Quantification du saignement : Il y avait un saignement significativement plus important au sein du groupe résection majeure, $p= 0,007$. Plus les saignements per opératoires étaient abondants, plus la paracétamolémie était élevée à tous les temps postopératoires, $p=0,009$. La cinétique de la paracétamolémie restait cependant identique, $p= 0,819$.

Tableau 14 : Caractéristiques chirurgicales selon les groupes

Nom	Modalité	Unité	Groupe MAJEUR	Groupe MINEUR	Groupe RE-INTERVENTION	P value	
Geste réalisé	Segmentectomie	n(%)	0 (0)	28(73,7)	5(45,5)		
	Lobectomie gauche		0(0)	9 (21,1)	0		
	Hépatectomie gauche		7(17,5)	0 (0)	2(18,2)		
	Lobectomie droite		11(27,5)	0 (0)	2(18,2)		
	Hépatectomie droite		22(52,5)	0 (0)	2(18,2)		
Durée d'anesthésie	Médiane (Q1 ; Q3)	min	482(335 ; 547,5)	338 (240 ; 428)	377 (320 ; 512)	0,003	
	Minimum/Maximum		55/786	55/626	194/561		
Durée de chirurgie	Médiane (Q1 ; Q3)	min	386,5 (311,5; 471)	230(167; 341)	273(231 ; 446)		
	Minimum/Maximum		168/688	92/495	/509		
	Comparaison 2 à 2		1	2			<0,001
			1		3		0,21
Type de clampage	Clampage intermittent	n(%)	38 (95)	35 (92)	9(81,8)		
Nombre de clampages	Médiane (Q1 ; Q3)	n	3,5(2; 5)	3(2 ; 6)	2(1 ; 4)	0,31	
	Minimum/Maximum		0/ 10	0 / 12	0/ 7		
Durée totale de clampage	Médiane (Q1 ; Q3)	min	46,5(29,5; 67,5)	41(20 ; 90)	35(20; 56)	0,46	
	Minimum/Maximum		0/147	0/164	0-106		
	Comparaison 2 à 2		1	2		0,97	
			1		3	0,62	
Saignements	Médiane (Q1 ; Q3)	mL	600(450 ; 925)	300(150 ; 500)	350(150 ; 700)	0,007	
			Minimum/Maximum	100/2600	0/1800		0/1900
	Comparaison 2 à 2		1	2		0,001	
			1		3	0,17	
				2	3	0,90	

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Comparaison statistique selon le teste de Shapiro Wilk

g) Evaluation de la morbi-mortalité:

Le taux global de complications était de 31%. Il y a eu environ 2 fois plus de complications dans le groupe majeur.

- Survenue de complications en rapport avec une insuffisance hépatocellulaire hors critère 50/50 : 6 patients ont développé de l'ascite, 4 dans le groupe résection majeure et 2 dans le groupe résection mineure.
- Survenue de complications chirurgicales : 17 patients ont présenté de complications de type chirurgicales : 12 dans le groupe résection majeure contre 5 dans le groupe résection mineure et aucun dans le groupe ré-intervention. Les complications étaient de différentes natures : 4 collections péri hépatiques, 1 textilome, 2 hématomes, une fuite biliaire, une fistule digestive, une fistule biliaire, 2 biliomes, 2 iléus, un syndrome occlusif, une thrombose porte, une fuite pulmonaire parenchymateuse.
- Survenue de complications médicales : 10 patients ont présenté des complications de type médicales, 7 dans le groupe résection majeure, 3 dans le groupe résection mineure et aucun dans le groupe réintervention. 1 passage en fibrillation atriale, 1 embolie gazeuse, 2 chocs septique et 2 bactériémies, 1 pyélonéphrite, 2 insuffisance rénale aiguë, une inhalation de liquide gastrique.

- Comparaison des durées d'hospitalisation aux Soins Intensifs Post opératoire (SIPO) et des durées d'hospitalisation totale:

La durée d'hospitalisation médiane au SIPO était significativement plus longue dans les groupes majeur et ré-intervention tel que décrit dans le tableau 15. La durée d'hospitalisation totale était significativement la plus longue dans le groupe résection majeure.

Tableau 15 : Durées d'hospitalisation en jours

Variables	Modalités/ unités	Groupe			P value
		MAJEUR n= 40	MINEUR n=38	REINTERVENTION n= 11	
	Jours				
Durée d'hospitalisation totale	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum/ maximum	14 (8 ; 18) 6 / 94	7,0 (6; 8) 3/16	8(6 ; 12) 6 / 17	< 0,001
Durée d'hospitalisation au SIPO	Médiane (Q1 ; Q3) Minimum/ maximum	5 (4; 6) 1 / 25	3(2; 4) 0 / 10	5,0(4; 6) 1 / 17	0,003

Les résultats sont présentés avec leur médiane pondérée de la distance interquartile entre le 25e et le 75e percentiles. Analyse post hoc réalisée par la correction de Bonferroni

- Comparaison de la fréquence du décès à 30 jours : Au total il y a eu 3 décès survenus dans la période des 30 jours post opératoire. Deux décès au sein du groupe résection majeure : une insuffisance hépato cellulaire secondaire à une thrombose porte récidivante et compliquée d'une défaillance multiviscérale, un arrêt cardio respiratoire secondaire à une inhalation à J18 post opératoire. Le troisième décès a eu lieu dans le

groupe ré-intervention dans les suites d'une défaillance multi viscérale suite à un choc septique. Comme retranscrit dans le tableau 16, aucune différence significative n'était retrouvée au vu de la faible incidence de cet évènement.

Tableau 16 : Décès à J 30 post opératoire

Variables	Groupe			P value
	MAJEUR n=40	MINEUR n= 37	RE-INTERVENTION n=11	
Décès à J30				
Non	38 (95%)	37 (100%)	10 (90,9%)	NA
Oui	2(5%)	0 (0%)	1 (9%)	

DISCUSSION

PARAFOI est la première étude prospective s'intéressant au métabolisme du paracétamol après chirurgie de résection hépatique sur un important effectif de patient.

- **Caractéristiques générales de la population :**

La population est homogène, il y a plus d'hommes que de femmes. Peu de patients ont été inclus dans le groupe ré-intervention ce qui traduit une faible occurrence de celles-ci alors que le taux de récurrence de métastases hépatique de cancer colorectal est d'environ 50 % (18).

- **Cinétique de la paracétamolémie, facteurs influençant la paracétamolémie et sa cinétique**

La cinétique de la paracétamolémie était similaire entre les groupes avec un pic à J1 suivi d'une décroissance. Au J5 la paracétamolémie de tous les groupes était revenue à un taux similaire à la première mesure post opératoire. Le pic de concentration au J1 signe une accumulation initiale du médicament. Cette accumulation de paracétamol plasmatique témoigne d'un probable ralentissement initial du métabolisme chez les patients ayant subi une réduction du volume hépatique. Ces résultats sont en accord avec Galinski et al (19). Ces auteurs ont comparé les taux plasmatiques de paracétamol entre deux groupes de patients ayant bénéficié d'une chirurgie hépatique : soit avec exclusion vasculaire totale (13 patients) du foie soit avec clampage pédiculaire seul (14 patients). Il y avait également un groupe contrôle composé de patient ayant bénéficié d'une chirurgie abdominale non hépatique. Tous les patients bénéficiaient de l'administration de Propacétamol dès la fin du geste chirurgical puis à dose thérapeutique toutes les 6h pendant les vingt-quatre premières heures post opératoires. A T24 la paracétamolémie était significativement plus élevée dans les groupes exclusion vasculaire totale et clampage pédiculaire par rapport au groupe contrôle. L'hypothèse avancée par Galinski et al est que le ralentissement initial du métabolisme serait la conséquence d'une réduction de la fonction hépatocytaire secondaire à l'agression chirurgicale via les phénomènes d'ischémie-reperfusion. Toutefois aucune relation n'a été mis en évidence entre paracétamolémie et temps de clampage dans l'analyse des résultats de PARAFOI. Il eut été intéressant de comparer un groupe avec clampage et un groupe sans aucun clampage. Seuls 7 patients n'ont pas eu de clampage ce qui

49 sur 71

ne permet pas de réaliser d'analyses statistiques. La réduction du volume hépatocytaire est également probablement impliquée car la paracétamolémie était plus élevée au sein du groupe résection majeure.

Les patients de ce groupe présentaient un temps de chirurgie plus long et des saignements plus importants que ceux des deux autres groupes. Dans l'étude ces deux facteurs augmentaient de manière significative la paracétamolémie. Les raisons pour lesquelles ces deux facteurs favorisent une accumulation de paracétamol sont probablement multiples et non encore élucidées. Des saignements importants peuvent entraîner une anémie aiguë ainsi qu'une instabilité hémodynamique à l'origine de phénomènes d'ischémie et d'hypoxie tissulaire . De plus, l'hypoxie tissulaire peut être majorée par le fait que les patients sont maintenus dans un état dit d'hypovolémie contrôlée pour limiter la pression systémique et ainsi diminuer les saignements per-opératoire. Or, cette hypoxie tissulaire locale a possiblement des conséquences sur le métabolisme hépatique dont un retard de métabolisation du paracétamol. Une étude chez le rat a retrouvé que l'hypoxie ralentissait le métabolisme du paracétamol avec une demi-vie plasmatique plus longue chez le rat hypoxique comparé au rat normoxique (20). Ainsi, un monitoring continu du débit cardiaque en per et postopératoire permettrait d'optimiser la volémie du patient afin d'améliorer la perfusion tissulaire et ainsi limiter l'altération des fonctions métaboliques du foie.

- **Paracétamolémies toxiques :**

Les deux patients appartenaient au groupe résection majeure. Le dosage toxique était précoce chez tous les deux, ce qui est cohérent avec l'accumulation

initiale du médicament mise en évidence de manière globale. De plus, la durée de chirurgie était plus longue que la moyenne de leur groupe, facteur retrouvé dans l'étude PARAFOI comme augmentant la paracétamolémie. En revanche les saignements n'étaient pas plus importants que la moyenne. Il n'y a eu qu'un seul dosage toxique pour chacun des deux patients, signe que le métabolisme du médicament était malgré tout préservé. Les perturbations du bilan hépatique ainsi que le devenir post opératoire étaient similaires aux autres patients du groupe.

- **Comparaison de la cinétique des métabolites urinaires:**

En 2014 Galinsk et al. (21) publiaient un travail se focalisant sur le dosage du métabolite urinaire du composé toxique NAPQI. Il s'agissait d'une étude prospective monocentrique ayant inclus 5 patients opérés d'une résection hépatique. Ils bénéficiaient de l'administration de paracétamol aux posologies thérapeutiques pendant les quarante-huit premières heures post opératoires. Les dosages urinaires ne retrouvaient pas d'élévation significative du N-acétylcystéine paracétamol, métabolite du composé toxique NAPQI. Au vu du très faible effectif il n'était pas possible de conclure formellement quant à l'innocuité du paracétamol à dose thérapeutique dans cette indication.

Dans PARAFOI, la cinétique et la concentration du paracétamol urinaire, forme non métabolisée du médicament, étaient similaires entre les groupes au cours du temps. Le pic de concentration que l'on retrouve à J3 pour les groupes majeur et mineur signale un métabolisme initialement diminué que l'on peut mettre en

corrélation avec le pic de paracétamolémie initial. Puis la cinétique de cette forme inchangée de paracétamol diminue au J5 ce qui témoigne de la reprise de la métabolisation du médicament.

Concernant le mercapturate urinaire, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ni sur la cinétique ni sur la concentration. Cela impliquerait que, dans les résections hépatiques majeures, le métabolisme ne serait pas plus dévié vers la voie du glutathion que lors d'une chirurgie de résection mineure. En 2015, une équipe écossaise (22) a réalisé une étude prospective s'intéressant aux métabolites urinaires du paracétamol sur un effectif de 22 patients contrôle réparti en faible et haut volume hépatique restant, ainsi que 11 patients témoin. L'objectif principal était le dosage urinaire du mercapturate et de la cystéine issue d'un métabolisme dépendant du glutathion. Le mercapturate était significativement élevé à J1 dans le groupe faible volume restant. Le taux de glutathion moyen chutait significativement en post opératoire dans les 2 groupes. Les auteurs ont conclu que la baisse du glutathion associée à l'augmentation de la cystéine signe une implication de la voie métabolique dépendante du CYT 450 dans le contexte d'administration de paracétamol à doses thérapeutiques. Ces résultats suggèrent que lors d'une chirurgie hépatique étendue, il existe une déviation du métabolisme du paracétamol vers la voie dépendante du glutathion sans pour autant causer de déplétion significative du stock de glutathion. Les résultats de PARAF0I retrouve une cinétique croissante du mercapturate urinaire avec un pic au J5 qui illustre en effet la possible déviation du métabolisme vers la voie du glutathion. Cette élimination croissante du composé toxique NAPQI métabolisé en mercapturate via la voie du glutathion traduit l'absence

d'épuisement du stock de glutathion dans chacun des groupes. Ceci corrobore les résultats de l'étude écossaise.

La cinétique du glucuronide est similaire entre les groupes majeur et mineur tout comme l'a retrouvé l'équipe de Hughes. Il existait une différence entre les groupes majeur et ré-intervention. La cinétique est croissante pour le groupe majeur alors qu'il y a un nadir au J3 pour le groupe ré-intervention suivi d'une ré ascension jusqu'au J5. Cela pourrait signifier que dans le groupe ré-intervention, la glucuronidation est initialement ralentie puis reprend progressivement et de manière croissante. L'interprétation de ce résultat est limitée par le faible effectif de ce groupe. Un dosage quotidien des métabolites aurait pu permettre une analyse plus fine.

Concernant le sulfate urinaire, il existe une différence de cinétique entre le groupe majeur et ré-intervention. Au sein du groupe ré-intervention, la concentration initiale de sulfate est importante puis diminue au fil du temps. Cette cinétique décroissante pourrait signer une saturation rapide de la sulfation. Il a été démontré que la sulfation est la première voie saturée (2).

Dans l'ensemble, les différentes voies de métabolisation semblent être utilisées de la même manière chez les patients opérées du foie et que chez les patients sains (23). Dans chaque groupe le pourcentage de chaque métabolite était semblable à tous les temps. Le glucuronide était la molécule prédominante aux alentours de 50% des métabolites totaux. Le sulfate comptait pour environ 30-40%, le mercapturate pour 5-8 % et enfin le paracétamol pour une infime quantité.

- **Marqueurs hépatiques :**

Les marqueurs hépatiques étaient à tous les temps plus perturbés au sien du groupe majeur. La durée de chirurgie ainsi que les saignements per opératoires étaient plus élevés dans le groupe majeur. Dans la littérature il est retrouvé que l'importance de la cytolyse est corrélée, entre autres, à la durée de chirurgie ainsi qu'aux saignements per opératoires (24), (25). Plusieurs études ont montré qu'une bilirubinémie plus élevée ainsi qu'un INR anormal en post opératoire étaient associés à une morbidité post opératoire plus importante (26). L'INR n'était pas monitoré dans l'étude mais le TP était plus bas et la bilirubine plus élevée dans le groupe majeur qui a présenté une morbidité post opératoire plus importante. Reissfelder et al (27) ont de plus mis en évidence que la bilirubinémie post opératoire était plus élevée dans le groupe résection majeure comme c'est la cas dans PARAFOI.

- **Insuffisance hépato cellulaire post opératoire selon le critère 50/50**

L'élément commun entre les deux patients est une clairance du vert d'indocyanine très altérée en pré opératoire ainsi que sur les 5 jours post opératoires. Ces données vont dans le sens des quelques études menées sur la capacité du LiMon à prédire les insuffisances hépatiques post opératoires. Haegele et al. (10) ont publié en 2016 une étude prospective afin de tester la valeur prédictive de dysfonction hépatique post opératoire de la clairance du vert d'indocyanine. Ils ont montré qu'un TDP diminué et un R15 allongé en pré opératoire ainsi qu'à J1 étaient capable de prédire une insuffisance hépatique

post opératoire. La faible incidence, 2/90, d'insuffisance hépatocellulaire au sein de l'étude PARAFOI ne permet pas de tirer des conclusions concernant l'utilisation du Limon pour prédire la défaillance hépatique post opératoire. Ces patients faisaient tous deux partis du groupe résection majeure. Il a été démontré qu'une résection étendue est un facteur prédictif d'insuffisance hépatocellulaire post opératoire (28). Les durées de chirurgie étaient similaires à la moyenne du groupe. Chez la patiente présentant un foie cholestatique le temps de clampage total était de 80 minutes soit supérieur à la moyenne du groupe. Sur foie sain, la limite de 120 minutes de clampage intermittent cumulé est considérée comme n'engendrant pas de sur risque de défaillance hépatique post opératoire. Actuellement, la durée de clampage continu permise est inférieure sur foie pathologique, 30-40 minutes versus 80 minutes pour un foie sain (29, 30). Le temps de clampage intermittent cumulé considéré comme possible pourrait être inférieur en cas d'hépatopathie sous-jacente. Les données de la littérature sont discordantes. Certains auteurs évoquent une moindre « réserve hépatique » (31, 32), alors que d'autres ne retrouvent pas de différence entre foie sain et cirrhotique quant à la tolérance du temps d'ischémie (33).

Un des patients présentait plusieurs facteurs de risque de développer une insuffisance hépatique post opératoire. Il a d'une part bénéficié en pré opératoire d'une pose de prothèse sur les voies biliaires compliquée d'épisodes d'angiocholite et aussi d'un geste sur les voies biliaires. Il a été démontré, notamment dans une étude menée par l'équipe de chirurgie de l'Hôpital Huriez (34), que ces deux critères sont des facteurs de risque de développer une insuffisance hépatocellulaire post opératoire. De plus il a présenté d'importants saignements per-opératoires qui sont également reconnus comme facteur de

55 sur 71

risque de développer une IHC post opératoire (34). Finalement, ce patient qui cumulait plusieurs facteurs de risque de développer une insuffisance hépatocellulaire post opératoire remplissait trois des critères de la définition de la Post Hepatectomy Liver Failure (PHLV) selon l'ISGLS à savoir le critère « 50/50 », l'ascite, le sepsis sévère (35).

Leurs taux de métabolites urinaires étaient similaires voir supérieurs à la moyenne du groupe traduisant une conservation du métabolisme du paracétamol. Enfin, en accord avec les données de la littérature (36, 37), il y avait un impact négatif sur la morbi-mortalité.

Il est intéressant de constater qu'aucun des deux patients n'est décédé des suites de son insuffisance hépato-cellulaire.

- **Limites de l'étude :**

Cette étude présente plusieurs limites notamment l'absence de groupe témoin et de groupe sans clampage. Cependant Galinski et al. ont déjà établi dans leur étude de 2006 que le métabolisme était différent entre les patients ayant bénéficié d'une résection hépatique et ceux du groupe témoin. Il aurait pu être plus pertinent de définir groupes majeur et mineur selon le pourcentage de foie restant après chirurgie plutôt que sur le nombre de segments hépatiques réséqués. Cependant dans la majorité des études la classification des résection majeure ou mineure est le plus souvent faite sur le nombre de segments réséqués. De plus, tous les patients ne bénéficient pas de volumétrie hépatique pré opératoire. Concernant les métabolites urinaires, un dosage quotidien aurait permis une analyse plus fine. Cela aurait cependant rajouté à la difficulté de la

réalisation technique des prélèvements. La population de l'étude comprend peu de patients cirrhotiques. Les résultats sont en conséquence applicables à la seule population présentant un foie sain. Dans la mesure où les inclusions étaient consécutives, les patients inclus dans l'étude reflète probablement bien la population générale des patients bénéficiant d'une chirurgie hépatique.

Concernant la définition de l'insuffisance hépato cellulaire post opératoire, nous avons utilisé le seul critère « 50/50 ». Hors, l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) définit l'insuffisance hépato cellulaire post opératoire selon plusieurs critères : le « 50/50 », l'ascite réfractaire, l'encéphalopathie et le décès par sepsis. Si l'insuffisance hépatique post opératoire avait été défini selon les critères de l'ISGLS la sensibilité pour établir ce diagnostic aurait été meilleure.

CONCLUSION

Le métabolisme du paracétamol semble similaire quel que soit l'étendue de la résection hépatique. Le métabolisme est initialement ralenti chez tous les patients. Le paracétamol urinaire diminue au cours du temps en même temps que les métabolites issus de la glucuronidation, de la sulfation et de la voie du glutathion augmentent. La paracétamolémie est plus élevée en cas de chirurgie longue et de saignements per opératoires abondants. L'importance de la voie du glutathion dans le métabolisme n'était pas différente entre les groupes. Il n'y avait pas d'épuisement du stock de glutathion. Seuls deux patients ont présenté un dosage de paracétamol toxique ce qui ne permet de retrouver des facteurs de risque particuliers.

L'administration de paracétamol en post opératoire de chirurgie hépatique semble ne pas présenter de risque de surdosage ou de toxicité hépatique aux doses thérapeutiques usuelles quel que soit l'étendue de la résection réalisée sur foie sain.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation*. déc 2016;2(6):421-30.
2. Mazaleuskaya LL, Sangkuhl K, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. *Pharmacogenet Genomics*. août 2015;25(8):416-26.
3. Netgen. Paracétamol : toxicité hépatique aux doses thérapeutiques et populations à risque [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-129/32629>
4. Vitols S. Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses. *Journal of Internal Medicine*. 1 févr 2003;253(2):95-8.
5. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 janv 2003;284(1):G15-26.
6. Cherrick GR, Stein SW, Leevy CM, Davidson CS. Indocyanine green : observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction. *Journal of Clinical Investigation*. 1 avr 1960;39(4):592-600.
7. Wiegand BD, Ketterer SG, Rapaport E. The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man. *The American Journal of Digestive Diseases*. Mai 1960;5(5):427-36.
8. Janssen MWW, Druckrey-Fiskaaen KT, Omid L, Sliwinski G, Thiele C, Donaubaue B, et al. Indocyanine green R15 ratio depends directly on liver perfusion flow rate. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2010;17(2):180-5.
9. Kisch H, Leucht S, Lichtwarck-Aschoff M, Pfeiffer UJ. Accuracy and

reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system. *Crit Care Med.* Mai 1995;23(5):885-93.

10. Purcell R, Kruger P, Jones M. Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg.* Févr 2006;76(1-2):75-7.

11. Faybik P, Krenn C-G, Baker A, Lahner D, Berlakovich G, Steltzer H, et al. 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.* 2004;10(8):1060-4.

12. Sakka SG. Assessment of liver perfusion and function by indocyanine green in the perioperative setting and in critically ill patients. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* oct 2018;32(5):787-96.9.(p.13)

13. Haegele S, Reiter S, Wanek D, Offensperger F, Pereyra D, Stremitzer S, et al. Perioperative Non-Invasive Indocyanine Green-Clearance Testing to Predict Postoperative Outcome after Liver Resection. *Gruttadauria S, éditeur. PLOS ONE.* 3 nov 2016;11(11):e0165481.

14. Carino N de L, O'Reilly DA, Dajani K, Ghaneh P, Poston GJ, Wu AV. Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure. *European Journal of Surgical Oncology.* 1 sept 2009;35(9):957-62.

15. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2005;12(1):16-22.

16. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-Mortality Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic and Noncirrhotic Patients Is There a Way? A Prospective Analysis of Our Approach. *Vol. Arch Surg.* 1999 Sep;134(9):984-92. 1999.

17. Sugimoto H, Okochi O, Hirota M, Kanazumi N, Nomoto S, Inoue S, et al.
60 sur 71

Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*. 30 nov 2006;13(6):543-8.

18. Lintoiu-Ursut B, Tulin A, Constantinoiu S. Recurrence after hepatic resection in colorectal cancer liver metastasis -Review article-. *J Med Life*. 2015;8(Spec Issue):12-4.

19. Galinski M, Delhotal-Landes B, Lockey DJ, Rouaud J, Bah S, Bossard A-E, et al. Reduction of Paracetamol Metabolism after Hepatic Resection. *Pharmacology*. 2006;77(4):161-5.

20. Aw TY, Shan X, Sillau AH, Jones DP. Effect of chronic hypoxia on acetaminophen metabolism in the rat. *Biochemical Pharmacology*. 1991;42(5):1029-38

21. Detection and follow-up, after partial liver resection, of the urinary paracetamol metabolites by proton NMR spectroscopy. [Internet]. [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: <https://read.qxmd.com/read/24401842/detection-and-follow-up-after-partial-liver-resection-of-the-urinary-paracetamol-metabolites-by-proton-nmr-spectroscopy>

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

23. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet*. Avr 1982;7(2):93-107.

24. Cosse C. Relevance of Postoperative Peak Transaminase After Elective Hepatectomy. *Annals of Surgery* Disponible sur: https://www.academia.edu/22501751/Relevance_of_Postoperative_Peak_Transaminase_After_Elective_Hepatectomy

25. Bhogal RH, Nair A, Papis D, Hamady Z, Ahmad J, Lam FT, et al. Postoperative day one serum alanine aminotransferase does not predict patient morbidity and mortality after elective liver resection in non-cirrhotic patients. 61 sur 71

Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International. 15 déc 2016;15(6):655-9.

26. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection - Reissfelder - 2011 - BJS - Wiley Online Library
Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bjs.7459>

27. Roberts KJ, Bharathy KG, Lodge JPA. Kinetics of liver function tests after a hepatectomy for colorectal liver metastases predict post-operative liver failure as defined by the International Study Group for Liver Surgery. *HPB (Oxford)*. Mai 2013;15(5):345-51.

28. Dasari BVM, Hodson J, Roberts KJ, Sutcliffe RP, Marudanayagam R, Mirza DF, et al. Developing and validating a pre-operative risk score to predict post-hepatectomy liver failure. *HPB*. oct 2018;S1365182X18344617.

29. Ethgen S, Boleslawski E, Fleyfel M, Pruvot FR, Lebuffe G. Anesthésie pour chirurgie hépatique.

30. Gurusamy K, Kumar Y, Sharma D, Davidson B. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 11 mai 2019]. p. CD006409.pub2. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006409.pub2>

31. Sugiyama Y, Ishizaki Y, Imamura H, Sugo H, Yoshimoto J, Kawasaki S. Effects of intermittent Pringle's manoeuvre on cirrhotic compared with normal liver. *British Journal of Surgery*. 28 avr 2010;97(7):1062-9.

32. Nishimura T, Nakahara M, Kobayashi S, Hotta I, Yamawaki S, Marui Y. Ischemic injury in cirrhotic livers: An experimental study of the temporary arrest of hepatic circulation. *Journal of Surgical Research*. sept 1992;53(3):227-33.

33. Capussotti L, Nuzzo G, Polastri R, Giuliani F, Muratore A, Giovannini I. Continuous versus intermittent portal triad clamping during hepatectomy in cirrhosis. Results of a prospective, randomized clinical trial. *Hepatogastroenterology*. août 2003;50(52):1073-7.

34. Truant S, El Amrani M, Skrzypczyk C, Boleslawski E, Sergent G, Hebbar M, et al. Factors associated with fatal liver failure after extended hepatectomy. HPB. Août 2017;19(8):682-7.

35. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). - PubMed - NCBI. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236455>

36. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 Criteria" on Postoperative Day 5. Ann Surg. déc 2005;242(6):824-9.

37. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D, Dahmani S, Dondero F, Mantz J, et al. Prospective Validation of the "Fifty-Fifty" Criteria as an Early and Accurate Predictor of Death After Liver Resection in Intensive Care Unit Patients. Annals of Surgery. janv 2009;249:124-8.

Index des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques de la population générale selon les groupes.....	28
Tableau 2: Paracétamolémies selon le groupe.....	30
Tableau 3: Taux de paracétamol urinaire selon le groupe.....	33
Tableau 4: Ratio du paracétamol urinaire sur la totalité des métabolites urinaires en fonction du temps dans les 3 groupes.....	33
Tableau 5: Taux de paracétamol mercapturate urinaire dans les trois groupes.....	35
Tableau 6: Ratio du mercapturate sur la totalité des métabolites en fonction du temps dans les 3 groupes.....	35
Tableau 7: Taux de paracétamol glucuronide urinaire dans les trois groupes.....	37
Tableau 8: Ratio du glucuronide sur la totalité des métabolites en fonction du temps dans les 3 groupes.....	37
Tableau 9: Taux de paracétamol sulfate urinaire dans les trois groupes.....	39
Tableau 10: Ratio du sulfate sur la totalité des métabolites urinaires en fonction du temps dans les 3 groupes.....	39
Tableau 11: Comparaison de l'importance de chaque métabolite urinaire en fonction du temps dans les trois groupes	40
Tableau 12: Comparaison de l'importance des différents métabolites urinaires en fonction du temps dans les trois groupes.....	41
Tableau 13: Comparaison de l'importance des différents métabolites urinaires en fonction du temps dans les trois groupes.....	41
Tableau 14: Résumé des caractéristiques des patients ayant présenté une paracétamolémie toxique.....	43
Tableau 15: Comparaison du taux de TDP bas entre les groupes en fonction du temps. .	44
Tableau 16: Tableau comparatif des patients ayant présenté une insuffisance hépatocellulaire post opératoire selon les critères "50/50"	56
Tableau 17: Caractéristiques chirurgicales selon les groupes.....	57
Tableau 18: Durées d'hospitalisation en jours.....	59
Tableau 19: Décès à J 30 post opératoire.....	60

Index des figures

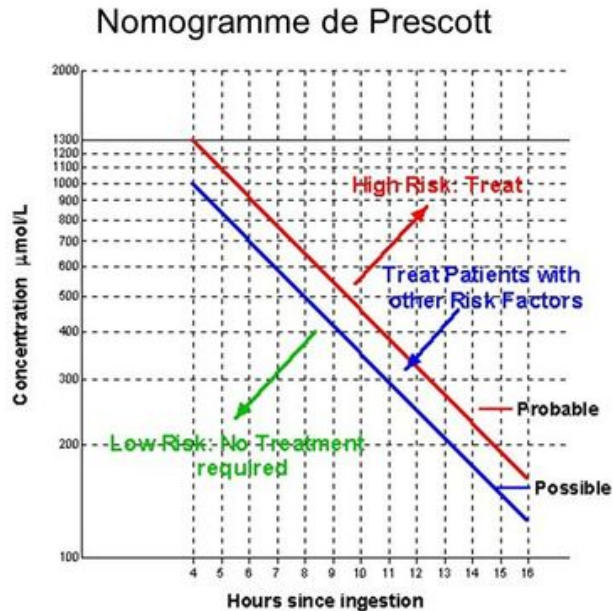
Figure 1: Métabolisme du paracétamol.....	8
Figure 2: Cinétique de la paracétamolémie de J0 à J5.....	30
Figure 3: Cinétique du paracétamol urinaire de J1 à J3.....	34
Figure 4: Cinétique du mercapturate de J1 à J3.....	36
Figure 5: Cinétique du glucuronide de J1 à J3.....	38
Figure 6: Cinétique du sulfate de J1 à J3.....	40
Figure 7: Cinétique des ASAT de J0 à J5.....	45
Figure 8: Cinétique des ALAT de J0 à J5	47
Figure 9: Cinétique de l'ictère.....	48

ANNEXES

Annexe 1: Le critère « 50/50 » pour définir une insuffisance hépatocellulaire post opératoire

Silvio Balzan et al ont mené une étude rétrospective afin de déterminer des facteurs prédictifs de défaillance hépatique post opératoire. Ils ont dosé le taux de bilirubine à J1, 3, 5 et 7 post opératoire ainsi que le TP chez 775 patients ayant bénéficié d'une résection hépatique partielle. Le nadir du TP se situait à J1. Le pic de bilirubine était atteint à J3. Ils ont noté une morbi-mortalité accrue chez les patients présentant une élévation persistante de la bilirubine associée à une persistance d'un TP bas à J5. Ainsi le critère "50-50", TP inférieur à 50% et bilirubine supérieure à 50 μ mol/L à J5 post opératoire a été montré comme prédictif d'une morbidité proche de 100% et d'une mortalité de 50% .(31) Ce critère a pu être validé grâce à des études prospectives.(32) Le critère "50-50" apparaît être un bon indicateur de survenue d'une insuffisance hépatique aiguë post opératoire **(30)**

Annexe 2 : Normogramme de Prescott



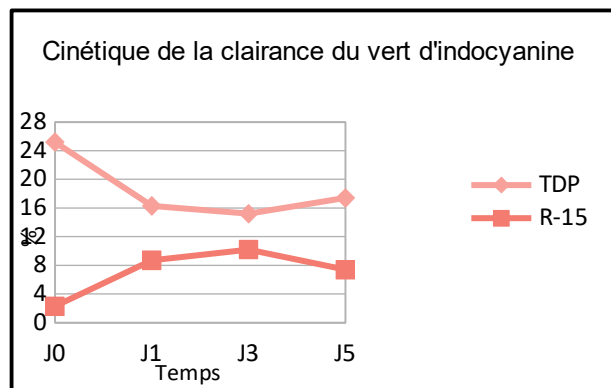
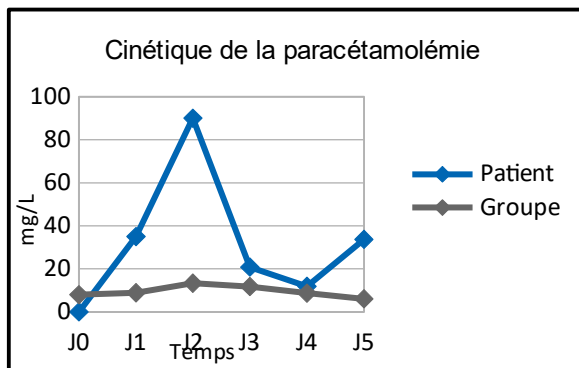
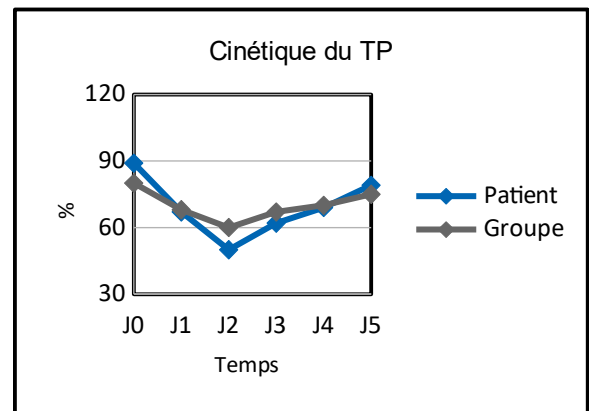
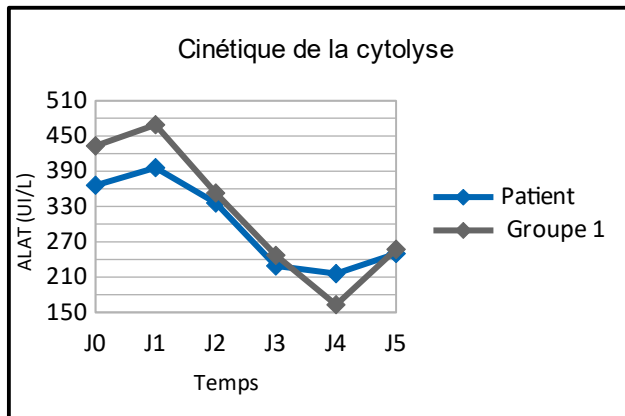
Annexe 3: Protocole d'anesthésie

- Induction: Après une pré oxygénation pour une $\text{FetO}_2 > 90\%$; le propofol est administré en intraveineux (IV) à une posologie entre 2 et 4 mg/kg associée avec du sufentanil à une dose de 0,2 à 0,3 $\mu\text{g/kg}$ et de l'atracurium à une dose de 0,5mg/kg.
- Entretien : Propofol par voie parentérale continue administré par Diprifusor® afin de maintenir une entropie entre 40 et 60 ou entretien par Sévoflurane® avec une Fet cible ajustée au monitoring de la profondeur d'anesthésie. Le sufentanil était administré en bolus IV de 5 μg à 10 μg selon la pratique clinique habituelle. La dernière injection se faisait au plus tard une demi-heure avant la fin de l'intervention. Les réinjections

d'atracurium étaient fonction du monitoring de la curarisation. Les patients étaient ventilés avec un mélange oxygène/air ou oxygène/sevoflurane pour une $P_{et}CO_2$ entre 30 et 50 mmHg.

- **Analgésie :** Elle était débutée trente minutes avant la fin de l'intervention par l'administration de 1000 mg de paracétamol et de 20 mg de nefopam par voie parentérale. Il pouvait y être associé une rachianalgésie ou un cathéter de paroi.

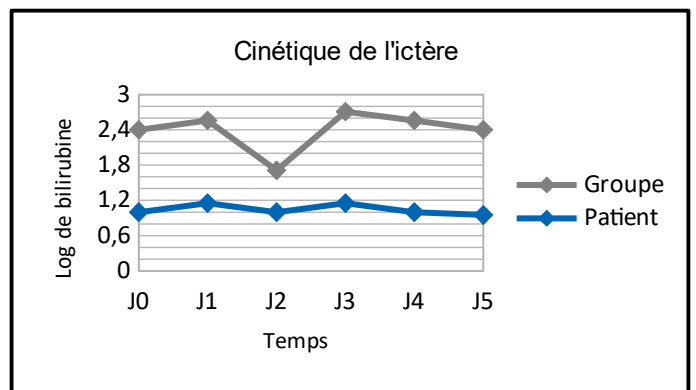
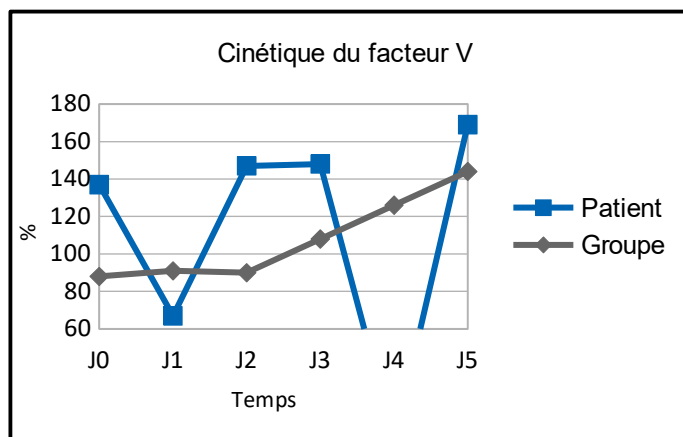
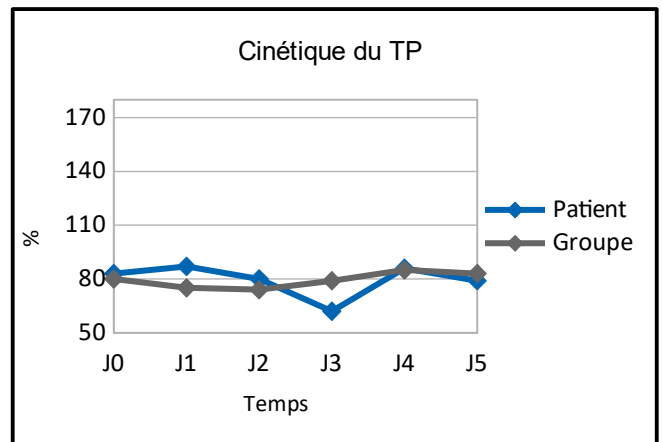
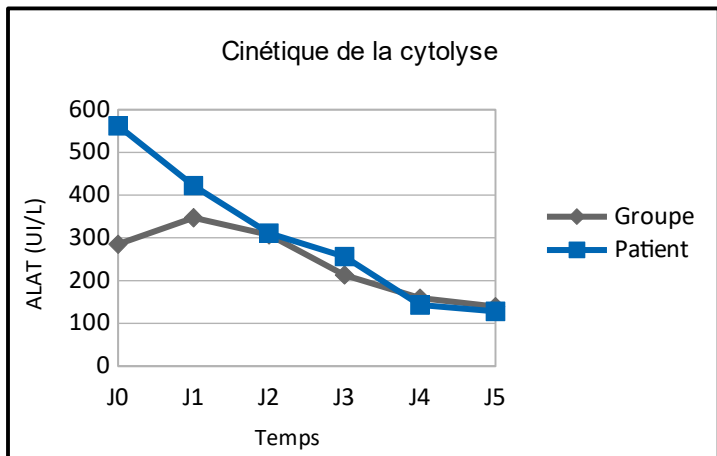
Annexe 4: Analyse des marqueurs hépatiques du patient n°1 ayant présenté un surdosage en paracétamol



Annexe 5: Comparaison des métabolites urinaires entre le patient n°1 ayant présenté une paracétamolémie toxique et la moyenne du groupe

		Paracétamol (µg/mL)	Mercapturate (µg/mL)	Sulfate (µg/mL)	Glucuronide (µg/mL)
J1	Patient	29	126	612	288
	Moyenne du groupe	90	248	1059	1175
J3	Patient	296	2171	3186	3713
	Moyenne du groupe	157	648	1082	1889

Annexe 6: Analyse des marqueurs hépatiques du patient n°2 ayant présenté un surdosage en paracétamol



Annexe 7: Comparaison des métabolites urinaires entre le patient n°1 ayant présenté une insuffisance hépato cellulaire post opératoire et la moyenne du groupe

		Paracétamol(µg/m L)	Mercapturate(µg /mL)	Sulfate(µg/mL)	Glucuronide(µg/mL)
J1	Patient	83	273	1447	1175
	Moyenne du groupe	90	248	1059	1175
J3	Patient	NC	NC	NC	NC
	Moyenne du groupe	157	648	1082	1889
J5	Patient	202	2536	2972	6065
	Moyenne du groupe	149	885	1239	2751

Annexe 8 : Comparaison des métabolites urinaires entre le patient n°2 ayant présenté une insuffisance hépato cellulaire post opératoire et la moyenne du groupe

		Paracétamol(µg/m L)	Mercapturate(µg /mL)	Sulfate(µg/mL)	Glucuronide(µg/mL)
J1	Patient	23	19	42	0
	Moyenne du groupe	90	248	1059	1175
J3	Patient	72	20	84	0
	Moyenne du groupe	157	648	1082	1889
J5	Patient	92	1128	2296	1771
	Moyenne du groupe	149	885	1239	2751

AUTEURE: Nom: COINTRE

Prénom: Fanny

Date de Soutenance: 05 juin 2019

Titre de la Thèse: PARAFOI, métabolisme du paracétamol en chirurgie hépatique, une étude pilote

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement: Anesthésie- Réanimation

DES + spécialité: Anesthésie- Réanimation

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

Résumé: Le paracétamol est un antalgique de premier ordre dans la prise en charge des douleurs post opératoire. En chirurgie hépatique se pose la question de la potentielle toxicité post opératoire de ce médicament à métabolisme hépatique.

Matériel et méthode: Une étude prospective monocentrique a été réalisée au sein du CHRU de Lille. Cette étude comparait le métabolisme du paracétamol entre un groupe ayant bénéficié d'une résection hépatique majeure, mineure ou d'une ré-intervention programmée. Les patients bénéficiaient d'une administration systématique de paracétamol en intraveineux à raison de 1g/6h du J0 au J5 post opératoire. Les paracétamolémies et les métabolites urinaires ont été dosés en post opératoire. Des mesures de la clairance du vert d'indocyanine ont été réalisées en péri-opératoire.

Résultats: 89 patients devant bénéficier d'une chirurgie de résection hépatique ont été inclus entre décembre 2016 et avril 2018 au sein du service de chirurgie hépatique de l'hôpital Huriez. La cinétique de la paracétamolémie n'était pas différente entre les groupes, $p = 0,85$. Le pic de concentration se situait au J1. La concentration plasmatique était plus élevée dans le groupe résection majeure. L'abondance des saignements ainsi que la durée de chirurgie avaient une influence sur la paracétamolémie, respectivement, $p = 0,009$ et $p < 0,001$ sans en modifier sa cinétique ($p = 0,619$ pour la durée de chirurgie et $p = 0,819$ pour les saignements). La cinétique du paracétamol urinaire était décroissante. Elle était identique entre les groupes, ($p = 0,15$). La cinétique du mercapturate urinaire était identique entre les groupes, ($p = 0,21$). Sa cinétique était croissante. La cinétique du glucuronide était à peine différente entre les groupes, $p = 0,047$. La cinétique du sulfate urinaire était différente avec une tendance à être initialement plus élevée dans le groupe ré-intervention. Deux patients ont présenté une paracétamolémie toxique sur un seul dosage sans conséquence clinique ou biologique. Aucun facteurs de risque particuliers n'était retrouvé.

Conclusion: Le métabolisme du paracétamol semble similaire quelque soit l'étendue de la résection hépatique. L'administration de paracétamol en post opératoire du chirurgie hépatique ne semble pas présenter de risque de surdosage ou de toxicité hépatique quelque soit l'étendue de la résection sur foie sain.

Composition du Jury:

Président: Professeur Gilles Lebuffe

**Assesseurs: Professeur Emmanuel Boleslawski
Docteur Marie Lecoeur
Docteur Sabine Ethgen**