

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Marqueurs de risque d'insuffisance rénale aiguë et
d'insuffisance hépatocellulaire post-hépatectomie : impact
sur la morbimortalité. Etude de cohorte au Centre
Hospitalier Universitaire de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 17 04 2024
à 18 :00 au pôle formation

Par Ahmed-Yassine BEL HADJ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI

Monsieur le Docteur Romain ROZIER

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Anne BIGNON

Avertissement

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

Abréviations

ALAT	Alanine Aminotransférase
ALBI	<i>Albumin-Bilirubin score</i>
ALPPS	<i>Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Stages hepatectomy</i>
ASA	<i>American Society of Anaesthesiologists</i>
ASAT	Aspartate Aminotransférase
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CHC	Carcinome Hépato-Cellulaire
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CKD-Epi	<i>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
EER	Épuration extra-rénale
HTA	Hypertension artérielle
IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IGS2	Index de Gravité Simplifié 2
IMC	Indice de masse corporelle
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i>

IRA	Insuffisance rénale aiguë
IRC	Insuffisance rénale chronique
ISGLS	<i>International Study Group of Liver Surgery</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
MARS	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>
MELD	<i>Model for End stage Liver Disease</i>
NLR	<i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio</i>
NO	Monoxyde d'Azote
OR	<i>Odds Ratio</i>
PEP	Pression Expiratoire Positive
POSSUM	<i>Physiologic and Operative Severity Score for enUmeration of Morbidity and Mortality</i>
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SRAA	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone
TP	Temps de Prothrombine

Sommaire

Avertissement.....	2
Abréviations.....	3
Sommaire	5
Introduction.....	7
1 Introduction générale.....	7
2 Objectif	14
Matériel et Méthodes	15
1 Design	15
2 Patients et données.....	15
3 Analyse des données	17
4 Analyse statistique.....	18
5 Ethique	19
Résultats.....	20
1 Population d'étude.....	20
1.1 Données préopératoires	20
1.2 Données peropératoires	21
1.3 Données postopératoires	22
2 Insuffisance rénale aiguë.....	24
2.1 Analyse univariée sur l'IRA.....	24
2.1.1 Données préopératoires	24
2.1.2 Données peropératoires	25
2.1.3 Données postopératoires.....	26
2.2 Analyse multivariée sur l'IRA.....	28
3 PHLF	28
3.1 Analyse univariée sur la PHLF	28
3.1.1 Données préopératoires	28
3.1.2 Données peropératoires	29
3.1.3 Données postopératoires.....	30
3.2 Analyse multivariée sur la PHLF.....	32
Discussion	33
1 Principaux résultats	33
2 Discussion des résultats.....	34

3	Discussion de la méthode	39
4	Perspectives	40
	Conclusion.....	43
	Liste des tables.....	44
	Liste des figures	45
	Références	46

Introduction

1 Introduction générale

Le foie est un organe intrapéritonéal, situé dans l'hypocondre droit. Ses fonctions sont multiples, qu'elles soient digestives ou extradigestives: sécrétion biliaire, détoxification, et métabolisme lipidique, vitaminique, glucidique et protéique, notamment des facteurs de la coagulation [1].

Il est divisé en segments selon la classification de Couinaud [2], suivant une systématisation veineuse portale et sus-hépatique (Figure 1).

La vascularisation hépatique est double. Elle provient d'une part de la veine porte, acheminant le sang d'origine digestive, splénique et pancréatique, et d'autre part de l'artère hépatique, acheminant le sang artériel. Ce sang artérioveineux s'écoule au sein des travées hépatocytaires, puis est collecté par les veines sus hépatiques avant de rejoindre la veine cave inférieure [1]. Le foie reçoit 25% du débit cardiaque, rendant la chirurgie hépatique une chirurgie à haut risque hémorragique. Ce risque peut être atténué par l'utilisation de clampages durant la transection, mais expose aux phénomènes d'ischémie-reperfusion.

L'hépatectomie est un geste pratiqué de manière courante dans les pays développés, avec une incidence annuelle estimée à 13.2 par 10⁵ habitant, soit environ 9000 interventions annuelles en France, majoritairement dans un contexte carcinologique [3].

Cette intervention consiste en la résection d'une partie du foie, plus moins étendue, selon l'indication et la pathologie l'indiquant. L'étendue de la résection est mesurée selon le nombre de segments retirés. Une hépatectomie majeure est définie par la

résection de 3 segments ou plus. Les hépatectomie mineures correspondent donc aux gestes de moindre étendue [4].

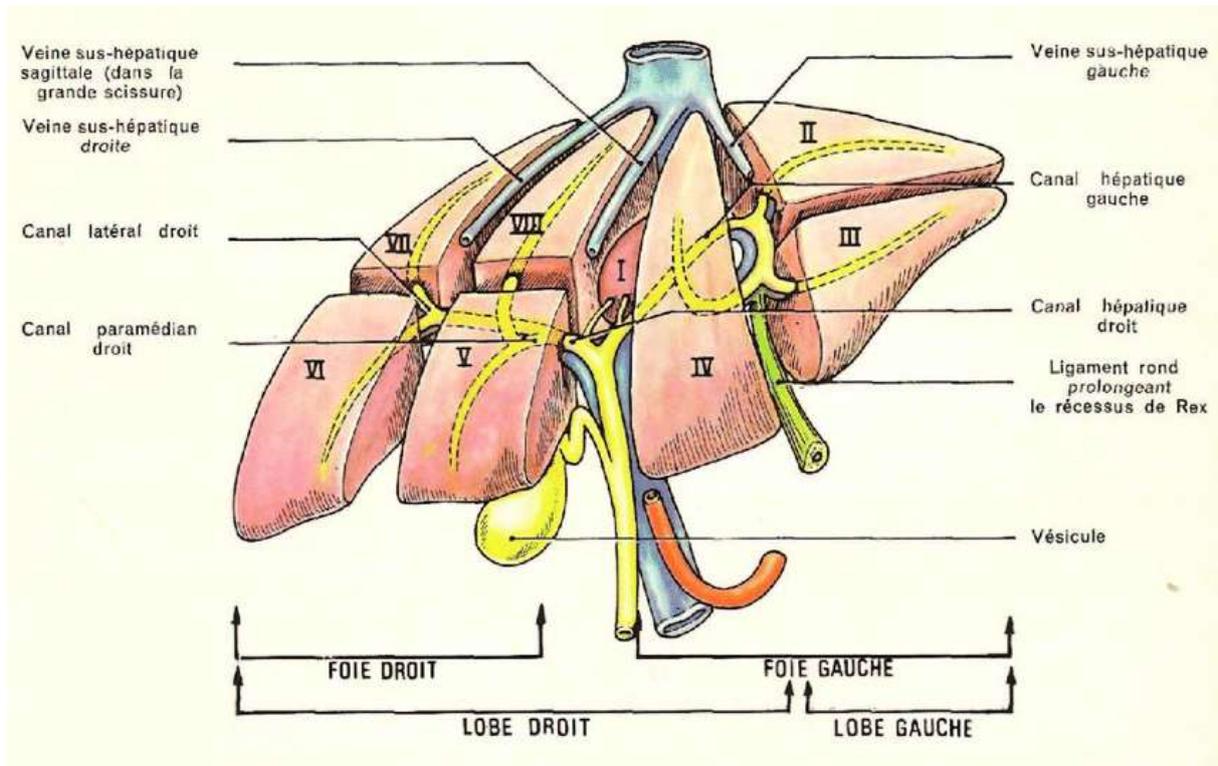


Figure 1. Segmentation hépatique selon Couinaud, d'après [5]

Quoique réalisée de manière courante, elle est grevée d'une morbidité de 45%, et d'une mortalité variant entre 2 et 30% selon l'indication de l'hépatectomie [6].

Cette morbidité et mortalité peut être prédite grâce à des scores. Le score POSSUM, qui se décline en un volet lié à l'état physiologique préopératoire du patient, et un volet lié aux caractéristiques de l'intervention, permet une prédiction de la morbi-mortalité en chirurgie générale [7]. Le score de Charlson, quant à lui, se base sur l'âge et les antécédents du patient pour définir le niveau de comorbidité d'un patient ou d'une population d'intérêt, et prédire ainsi la mortalité hospitalière [8].

Parmi les principales causes de morbidité, nous pouvons citer l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance hépatique post-hépatectomie (PHLF), qui sont les deux premières causes de mortalité postopératoire suite à une hépatectomie [6].

L'IRA a une incidence variant de 3 à 35% en postopératoire de chirurgie abdominale majeure selon le geste [9,10], avec une estimation de l'incidence combinée à 13.4% [11], et 15-20% en postopératoire d'une hépatectomie [12,13].

Sa définition a varié dans le temps et selon les publications. La dernière en date, et la plus utilisée, est la définition *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO), qui se base sur l'ascension du chiffre de créatininémie par rapport à sa valeur de base, ainsi que la valeur de diurèse rapportée au poids (Figure 2) [14].

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline OR ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6-12 hours
2	2.0-2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 hours
3	3.0 times baseline OR Increase in serum creatinine to ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) OR Initiation of renal replacement therapy OR, in patients <18 years, decrease in eGFR to <35 ml/min per 1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 hours OR Anuria for ≥12 hours

Figure 2: stadification de l'insuffisance rénale aiguë selon KDIGO, d'après [14]

L'IRA est une complication postopératoire sentinelle fortement corrélée à la mortalité postopératoire [15], à l'insuffisance rénale chronique (IRC) à distance même après résolution de l'épisode [16-18], à une augmentation de la durée de séjour intra hospitalière, à la morbidité toute causes confondues [22] et à la PHLF [12].

Sa physiopathologie est complexe et multifactorielle (Figure 3). L'hypovolémie absolue liée au jeûne, aux pertes insensibles, à la ventilation mécanique, à la constitution d'un troisième secteur, aux pertes sanguines, et l'hypovolémie relative liée à la vasodilatation induite par l'anesthésie, en sont des facteurs majeurs, marquant ainsi l'importance de la gestion hémodynamique périopératoire. A celles-ci

se rajoutent la réponse inflammatoire systémique causée par le stress chirurgical et l'ischémie reperfusion, l'activation du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), et la néphrotoxicité de certains traitements. Ces mécanismes sont potentialisés par les éventuels antécédents préopératoires du patient (IRC, diabète, hypertension artérielle (HTA), insuffisance cardiaque) [9,18].

Concernant le déroulement temporel de l'installation de l'IRA post-hépatectomie, une étude récente met en évidence deux sous-phénotypes d'IRA post-hépatectomie : l'IRA très transitoire, survenant immédiatement après l'intervention et résolutive à 24 heures, et l'IRA non transitoire. Ces deux sous-types différaient non seulement dans la chronologie, mais aussi dans leur impact sur la morbidité postopératoire, avec une IRA très transitoire non associée à un devenir péjoratif, contrairement à l'IRA non transitoire [13].

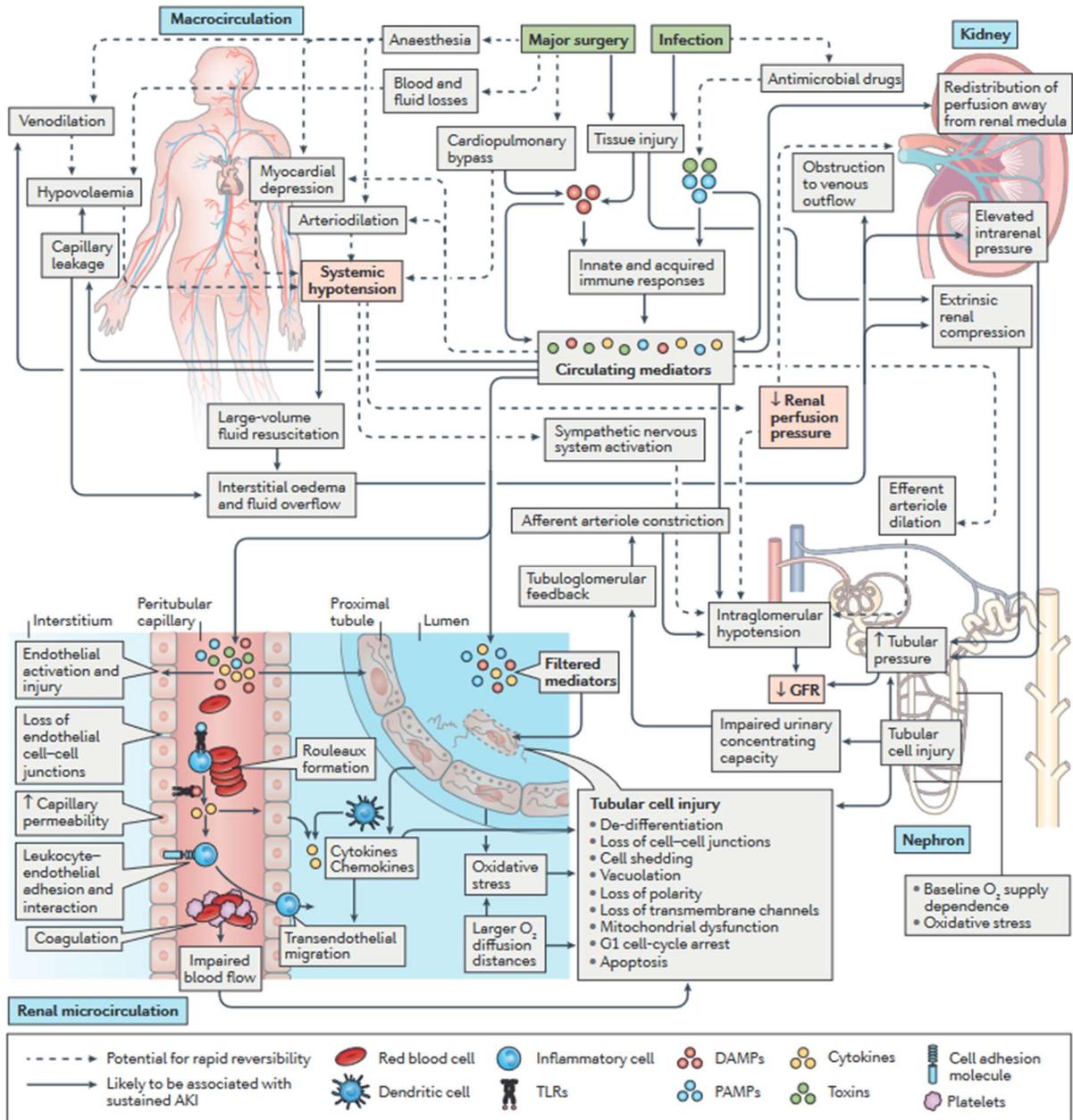


Figure 3: Mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire, d'après [18]

A ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de l'IRA, hormis l'épuration extra rénale quand une menace métabolique existe. Sa prise en charge se base sur sa prévention et l'optimisation périopératoire, qui passe par un monitoring hémodynamique rigoureux, l'éviction de tout agent néphrotoxique, un contrôle glycémique strict, et une surveillance clinique et biologique accrue [20].

Une autre complication postopératoire grevée d'une morbidité non négligeable est la PHLF. Selon les travaux, son incidence se situe entre 8 et 12%. Avec une mortalité associée entre 2 et 30%, elle constitue la première cause de mortalité postopératoire [6], son développement conduisant à un syndrome de multidéfaillance viscérale.

Sa définition se résume en l'incapacité du foie à assurer ses fonctions. Plus précisément, cette définition varie selon les auteurs. Historiquement, la première définition est celle de *Balzan et al*, associant un TP inférieur à 50% et une bilirubinémie supérieure à 50 μ mol/L après le cinquième jour postopératoire [21], retrouvant une sensibilité de 70% quant à la prédiction de la mortalité à 2 mois postopératoires [22]. Plus récemment, *Mullen et al* ont proposé une définition basée sur la valeur du pic de bilirubinémie (supérieure à 120 μ mol/L), permettant une prédiction de la mortalité à 3 mois postopératoires avec une sensibilité de 93% [23]. Enfin la dernière définition en date est celle de l'*International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS), proposant une définition basée sur la « *détérioration acquise postopératoire de la capacité du foie à maintenir ses fonctions de synthèse, de sécrétion, et de détoxification* », caractérisée par un International Normalized Ratio (INR) élevé associé à une hyperbilirubinémie à partir du cinquième jour postopératoire [24]. Cette définition permet une prédiction de la mortalité à 3 mois postopératoires avec une sensibilité de 69.4% [25].

La physiopathologie de cette PHLF est basée sur un défaut de volume hépatique restant, appelé syndrome du petit foie, associé à un défaut hépatocytaire qualitatif pouvant être lié à une hépatopathie sous-jacente, à l'hépatotoxicité des chimiothérapies néoadjuvantes, et/ou aux lésions d'ischémie-reperfusion dues à la chirurgie [26].

A ce jour, il n'existe pas de traitement pour la PHLF. Un traitement simple sans effets indésirables majeurs qui pourrait avoir une utilité serait la N-Acétyl-Cystéine, utilisée dans le traitement des intoxications au paracétamol. Cependant, aucune étude n'a pour le moment réussi à démontrer son intérêt dans la PHLF [27]. Les autres traitements qui pourraient avoir un intérêt seraient le *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS), le *Modified fractioned plasma separation and adsorption* (*Prometheus*), et le foie bioartificiel externe, mais ceux-ci sont encore en phase d'expérimentation et n'ont pour l'instant pas fait leurs preuves en tant que traitement établi de la PHLF [28,29]. Enfin, le traitement de dernier recours est la transplantation hépatique, avec tous les risques qu'elle comporte, surtout dans un contexte d'insuffisance hépatique aiguë [26].

En l'absence de traitement étiologique spécifique, la stratification du risque et la prévention sont des axes majeurs de sa prise en charge. La stratification du risque peut se baser sur différents scores, dont le but initial n'est pas d'évaluer un risque préopératoire d'hépatectomie, mais qui sont utilisés dans cet objectif en l'absence de scores spécifiques validés : Model for End-stage Liver Disease (MELD), Child-Pugh score, Albumin-Bilirubin score (ALBI). Le score MELD se base sur la bilirubine, l'*International Normalized Ratio* (INR) et la créatininémie, et a été initialement développé pour la priorisation sur la liste de transplantation hépatique chez les patients atteints de cirrhose. Le score de Child-Pugh se base sur des critères cliniques et biologiques, et a été développé pour déterminer l'indication de la pose d'un shunt porto-systémique intra-hépatique chez les patients cirrhotique. Le score ALBI se base sur l'albuminémie et la bilirubinémie, et a été développé pour l'estimation de la fonction hépatique chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire (CHC). La stratification du risque de PHLF peut également

s'appuyer sur l'estimation du volume hépatique fonctionnel restant par tomодensitométrie, par le test de clairance au vert d'indocyanine ou encore par la scintigraphie au technétium 99m mébrofénine [6,26,30].

Les principales interventions préopératoires visant à prévenir la PHLF sont [26]: l'embolisation portale plus ou moins associée à une hépatectomie en deux étapes, et la technique *Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy* (ALPPS) [32]. Ces techniques se basent sur la capacité de régénération hépatocytaire. En effet, une fois le tissu hépatique lésé, celui-ci a une capacité de régénération médiée par des forces de cisaillement dans le flux vasculaire liées à l'augmentation du débit sanguin indexé au volume hépatique, entraînant la libération de facteurs hépatotrophiques, dont le NO [26,31].

D'autres procédés sont encore en cours d'évaluation, comme la reconstruction veineuse hépatique, l'hypothermie hépatique in situ, la splénectomie, le shunt porto-cave, la somatostatine et le préconditionnement ischémique à distance [26].

2 Objectif

L'objectif principal de ce travail est dans un premier temps de déterminer les marqueurs de risque de PHLF et d'IRA post hépatectomie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, et dans un second temps d'étudier leur influence sur la morbi-mortalité.

De plus, peu d'études se sont, à notre connaissance, intéressées aux facteurs de risque d'IRA et ses répercussions sur la morbi-mortalité post-hépatectomie en utilisant les critères KDIGO.

Matériel et Méthodes

1 Design

Pour répondre à cet objectif, nous avons mis en place une étude de cohorte rétrospective monocentrique, au sein du service de chirurgie digestive et transplantation de l'hôpital Claude Huriez, au CHU de Lille.

Les patients majeurs qui avaient été admis pour une hépatectomie entre le 1^{er} janvier 2018 et le 31 décembre 2019 ont été inclus de manière consécutive. Les patients mineurs et ceux exprimant le refus de participer à l'étude n'ont pas été inclus.

Le critère de jugement principal était la survenue d'une IRA, définie par les critères KDIGO [14], et/ou d'une PHLF, définie par les critères « 50-50 » de Balzan [21].

Nous avons cherché à identifier des marqueurs de risque pré, per et postopératoires pour ces deux complications. Puis nous avons cherché à préciser l'impact de l'IRA et de la PHLF sur la morbidité à 1 et 3 mois, sur la durée de séjour intra-hospitalière, et sur la mortalité à 3 mois.

2 Patients et données

La liste des patients hospitalisés pour une hépatectomie pendant la période définie a été générée à partir du logiciel de codage Cora[®].

Les données pré, per et postopératoires ont été manuellement recueillies depuis les logiciels Diane[®] et Sillage[®].

Les données recueillies sont les suivantes :

- Préopératoires: âge, poids, taille, Index de Masse Corporelle (IMC), antécédents (coronaropathie, bronchopneumopathie chronique obstructive

(BPCO), fibrillation atriale, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance rénale chronique (IRC), asthme, syndrome d'apnées du sommeil, dyslipidémie, tabagisme actif, diabète de type 1 ou 2, hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral, cirrhose, consommation alcoolique chronique), score *American Society of Anesthesiologists (ASA)*, score de Charlson, score « *Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* » (POSSUM), score *Model for End stage Liver Disease (MELD)* chez les patients cirrhotiques, traitements au long cours (bétabloquants, insuline, metformine, autres antidiabétiques oraux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), statines, inhibiteurs calciques, diurétiques), indication chirurgicale, voie d'abord, chimiothérapie néoadjuvante, résultats biologiques préopératoires (numération plaquettaire, hémoglobinémie, numération des neutrophiles et des lymphocytes, bilirubinémie, albuminémie, temps de prothrombine (TP)), ALPPS, embolisation portale et/ou sus-hépatique, mise en place d'un drain biliaire préopératoire, thermodestruction ou radiofréquence préopératoire

- Peropératoires : date de chirurgie, type d'hépatectomie, durée de chirurgie et d'anesthésie, durée de clampage, volume de saignement, transfusion, pression expiratoire moyenne (PEP), durée cumulée d'hypotension artérielle, doses de noradrénaline, administration d'acide tranexamique, volume administré de cristalloïdes, mise en place d'un drain chirurgical, diurèse
- Postopératoires : date de sortie de l'hôpital, date de décès, séjour en réanimation postopératoire, durée de séjour en réanimation et hospitalière totale , morbidité à 1 mois, morbidité et mortalité à 3 mois, index de gravité simplifié 2 (IGS2) à l'admission, *C-reactive protein (CRP)* à 3 jours de

l'intervention, résultats biologiques postopératoires immédiats (lactatémie, valeur du pic de lactatémie, hémoglobininémie, numération plaquettaire, TP, valeurs des nadirs du TP et du facteur 5, bilirubinémie, valeur du pic de bilirubinémie, valeurs des pics des aspartate aminotransférases (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT)), administration postopératoire d'agents néphrotoxiques, stadification KDIGO, introduction d'épuration extrarénale, complications chirurgicales (saignement aigu, hématome, fistule biliaire, biliome, iléus), complications Clavien-Dindo 3-4, reprise chirurgicale, embolisation ou drainage radiologique, nombre de culots globulaires transfusés.

Ces données ont été recueillies jusque 3 mois après l'intervention.

3 Analyse des données

Le critère de jugement principal était la survenue d'une IRA et/ou PHLF. Les critères de jugement secondaires étaient les complications postopératoires et la mortalité à 3 mois postopératoires.

L'IRA a été définie par les critères KDIGO (Figure 2), et la PHLF par les critères 50-50 de Balzan [21].

Le type d'hépatectomie a été définie par la terminologie de Tokyo de 2020 [4].

Les patients ont été catégorisés selon leur état de santé par le score ASA [33].

Les patients ont été classés selon leur statut nutritionnel selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé [34] : maigreur si l'IMC est inférieur à 18.5 kg/m², poids normal si l'IMC est compris entre 18.5 kg/m² et 24.9 kg/m², surpoids si l'IMC est compris entre 24.9 kg/m² et 29.9 kg/m², obésité grade 1 si l'IMC est compris entre

30 kg/m² et 34.9 kg/m², obésité grade 2 si l'IMC est compris entre 35 kg/m² et 39.9 kg/m², et obésité grade 3 si l'IMC est supérieur à 40 kg/m².

La définition de la dénutrition utilisée est celle de la Haute Autorité de Santé [35].

Le score de Charlson a été calculé à l'aide du calculateur en ligne « *MDCalc* » [36].

Le score POSSUM a été calculé à l'aide du calculateur en ligne disponible sur le site de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [37].

Nous avons utilisé la formule *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration* (CKD-Epi) pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG) [38]. Pour l'analyse, nous avons considéré comme IRA uniquement les stades 2 et 3 de la classification KDIGO.

L'hypotension artérielle peropératoire était définie par une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg.

4 Analyse statistique

Les variables catégorielles sont exprimées par une fréquence et pourcentage, et les variables quantitatives par une moyenne \pm déviation standard dans le cas d'une distribution normale, ou par une médiane (espace interquartile IQR) dans les autres cas. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement avec le test Shapiro-Wilk. Aucune comparaison statistique n'a été faite pour une variable catégorielle avec une fréquence inférieure à 8. Les marqueurs de risques potentiels d'IRA et de PHLF ont été identifiés avec un modèle de régression logistique. Les *Odds Ratio* (OR) et leur intervalle de confiance à 95% ont été dérivés du modèle. Pour la PHLF, les marqueurs de risque avec une association significative ont été mis en place dans un modèle de régression logistique multivarié pas à pas en utilisant le critère de

sélection $p < 0.05$. Pour l'analyse multivariée, les valeurs manquantes ont été gérées par une procédure d'imputation multiple. Les données manquantes ont été attribuées à une hypothèse aléatoire en utilisant une approche de régression (équation en chaîne avec $m=20$ imputations) avec une méthode prédictive de correspondance de moyenne pour les variables continues, et régression logistique (binaire, ordinale ou polynomiale) pour les variables qualitatives [39]. La procédure d'allocation a été réalisée en utilisant les caractéristiques principales de base et les issues, et les estimations obtenues dans les différents ensembles de données ont été combinées en utilisant la loi de Rubin [40,41]. Les impacts de l'IRA et de la PHLF sur les issues postopératoires ont été évalués de manière séparée en utilisant un modèle de régression logistique pour la morbidité, et en utilisant un modèle d'analyse de variance (ANOVA) pour les durées d'hospitalisation (sur des données log transformées). Les tests statistiques ont été réalisés avec un risque α bilatéral de 0.05. Les données ont été analysées avec la version 9.4 du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, NC).

5 Ethique

Notre étude a été réalisée conformément à la méthodologie MR-004. Une information écrite a été envoyée à tous les patients.

La mise en place de la base de données a été notifiée à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL REF DEC23-077), et un avis positif a été obtenu de la part de la commission d'éthique pour la recherche en anesthésie et réanimation de la SFAR (CERAR IRB0010254-2024-012).

Résultats

Sur la période s'étendant du 1er Janvier 2018 au 31 décembre 2019, 519 patients ont été hospitalisés pour une hépatectomie au CHU de Lille. Dû à un manque de temps, et au refus de participer à l'étude exprimé de la part de 7 patients, 294 patients ont été inclus.

1 Population d'étude

Les caractéristiques pré, per et postopératoires de la population sont présentées dans la Table 1.

1.1 Données préopératoires

L'âge moyen était de 62.6 ans. Le sexe masculin constituait 69.7% de la population. La majorité était en surpoids (41.5%), et les patients en sous-poids constituaient 2.7% de la population. Peu de patients avaient des antécédents cardiovasculaires, avec 11.1% présentant une coronaropathie, 1% avec une insuffisance cardiaque, 8.2% avec une fibrillation atriale. Le diabète de type 2 était présent chez 25.9% de la population, alors que le type 1 représentait 0.7% des patients. Avant l'intervention, 7.4% des patients avaient une IRC, 6.8% une IRC modérée, 0.3% une IRC sévère, et 0.3% une IRC terminale. Les patients atteints de cirrhose constituaient 15.6% de la population.

Une chimiothérapie néoadjuvante avait été administrée à 35.7% des patients, avec 29.6% des patients recevant des sels de platine, et 6.1% n'en recevant pas.

Le score MELD préopératoire moyen était de 9.1, le score de Charlson moyen était de 6.2, le volet physiologique du score POSSUM moyen était de 17.5, et le volet

interventionnel de 19. La majorité de la population était classée dans le groupe ASA 2 (68.5%).

La majorité des indications opératoires étaient les métastases de cancer colorectal (CCR) (35.4%), suivies par le carcinome hépatocellulaire (CHC) (28.9%), et le cholangiocarcinome (13.9%). La minorité des indications était constituée par les kystes hydatiques (2.4%) et les biliomes (0.7%).

1.2 Données peropératoires

Les types de résection se divisaient en hépatectomie droite (15.6%), lobectomie droite (6.5%), hépatectomie gauche (12.9%), lobectomie gauche (8.8%), métastasectomie (10.5%), tumorectomie (14.3%), segmentectomie simple (12.6%) et segmentectomie multiple (11.9%).

La voie d'abord chirurgicale était la coelioscopie dans 52.7% des cas, avec une laparoconversion chez 5.5% des patients, et une laparotomie chez 42.2% des patients.

La durée moyenne de chirurgie était de 297.4 minutes, et la durée moyenne de clampage de 49.9 minutes. La durée cumulée moyenne d'hypotension était de 153 minutes.

Le volume moyen de cristalloïdes administrés durant l'intervention était de 2.4 litres.

Le volume moyen de saignement peropératoire était de 742.4 mL. Une transfusion peropératoire a été réalisée chez 13.3% des patients. De l'acide tranexamique a été administré à 10.6% des patients.

La diurèse peropératoire moyenne était de 0.8mL/kg/h.

1.3 Données postopératoires

La majorité des patients ont été hospitalisés en réanimation suite à l'intervention (82%), avec une durée de séjour médiane de 3 jours. La durée de séjour intra-hospitalière médiane était de 7 jours.

La morbidité toutes causes confondues à 3 mois était de 41,5%, et la mortalité à 3 mois de 5.1%.

Une IRA postopératoire a été diagnostiquées chez 24.2% des patients, avec 18.4% de KDIGO 1, 2.7% de KDIGO 2 et 3.1% de KDIGO 3. Une épuration extrarénale (EER) a été mise en place chez 2.4% des patients. A 3 mois postopératoires, 9.4% des patients avaient une IRC, avec 1% nécessitant une hémodialyse chronique. Au moins une molécule néphrotoxique a été administrée à 27.6% des patients pendant la période postopératoire. Une PHLF a été diagnostiquée chez 16.1% des patients.

Au moins une complication Clavien-Dindo 3 et/ou 4 a affecté 15% des patients de la population.

Table 1 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques démographiques		n = 294
Age (années)		62,6 ± 12,6
Sexe masculin N (%)		205 (69,7%)
IMC (kg/m ²), N (%)		27 ± 5
<i>Maigre</i>		8 (2,7%)
<i>Normal</i>		96 (32,7%)
<i>Surpoids</i>		122 (41,5%)
<i>Obésité grade 1</i>		47 (16%)
<i>Obésité grade 2</i>		16 (5,4%)
<i>Obésité grade 3</i>		5 (1,7%)
Antécédents préopératoires N (%)		
Coronaropathie		33 (11,1%)
Insuffisance cardiaque chronique		3 (1%)
Fibrillation atriale		24 (8,2%)
Asthme		15 (5,1%)
Syndrome d'apnées du sommeil		32 (10,9%)
BPCO		24 (8,2%)
Tabagisme actif		49 (16,7%)
Hypertension artérielle		159 (54,3%)
Dyslipidémie		87 (29,6%)
Diabète		78 (26,6%)
<i>Type 1</i>		2 (0,7%)
<i>Type 2</i>		76 (25,9%)
IRC		22 (7,5%)
<i>IRC modérée</i>		20 (6,8%)
<i>IRC sévère</i>		1 (0,3%)
<i>IRC terminale</i>		1 (0,3%)
Cirrhose		46 (15,6%)
Traitements N (%)		

Metformine	46 (15,6%)
ARA2	53 (18%)
IEC	56 (19%)
Chimiothérapie avec sels de platine	87 (29,6%)
Chimiothérapie sans sels de platine	18 (6,1%)
Scores préopératoires	
MELD	9,1 ± 4
Charlson	6,2 ± 2,7
POSSUM physiologique	17,5 ± 3,7
POSSUM interventionnel	19 ± 4,9
Score ASA, N (%)	
ASA I	26 (8,8%)
ASA II	172 (58,5%)
ASA III	95 (32,3%)
ASA IV	1 (0,3%)
Indication opératoire, N (%)	
CHC	85 (28,9%)
Métastase de CCR	104 (35,4%)
Cholangiocarcinome	41 (13,9%)
Kyste hydatique	7 (2,4%)
Biliome	2 (0,7%)
Procédures préopératoires, N (%)	
Embolisation portale	15 (5,1%)
Embolisation portale et sus-hépatique	2 (0,7%)
Thermodestruction ou radiofréquence	10 (3,4%)
Chimioembolisation	3 (1%)
Drain biliaire	10 (3,4%)
ALPPS	5 (1,7%)
Geste réalisé, N (%)	
Hépatectomie droite	46 (15,6%)
Lobectomie droite	19 (6,5%)
Hépatectomie gauche	38 (12,9%)
Lobectomie gauche	26 (8,8%)
Métastasectomie	31 (10,5%)
Tumorectomie	42 (14,3%)
Segmentectomie simple	37 (12,6%)
Segmentectomie multiple	35 (11,9%)
Voie d'abord, N (%)	
Coelioscopie	155 (52,7%)
Laparoconversion	15 (5,1%)
Laparotomie	124 (42,2%)
Caractéristiques peropératoires	
Durée d'intervention (min)	297,4 ± 139,6
Durée de clampage (min)	49,9 ± 37,8
Cristalloïdes (L)	2,4 ± 1,2
Noradrénaline rapportée au poids (mg/kg)	0,1 ± 0,6
Durée cumulée d'hypotension artérielle (min)	15,3 (5,6 ; 31,7)
Volume de saignement (mL)	742,4 ± 920,4
Acide tranexamique, N (%)	31 (10,6%)
Transfusion, N (%)	39 (13,3%)
PEP moyenne (cmH ₂ O)	5,5 ± 1,2
Diurèse rapportée au poids et au temps (mL/kg/h)	0,8 ± 0,5
Caractéristiques postopératoires	
IGS II	20,5 ± 10,9
Séjour en réanimation postopératoire, N (%)	241 (82%)
Durée de séjour en réanimation (jours)	3 (2 ; 5)
Durée totale de séjour hospitalière (jours)	7 (5 ; 11)
Mortalité à 3 mois, N (%)	15 (5,1%)
Morbidité à 3 mois, N (%)	122 (41,5%)
IRA, N (%)	17 (5,8%)
KDIGO 1	54 (18,4%)
KDIGO 2	8 (2,7%)
KDIGO 3	9 (3,1%)
Administration d'agents néphrotoxiques, N (%)	81 (27,6%)
EER, N (%)	7 (2,4%)
IRC postopératoire, N (%)	19 (9,4%)
Hémodialyse chronique, N (%)	3 (1%)
PHLF, N (%)	47 (16,1%)
Complications chirurgicales N (%)	
Complication Clavien-Dindo 3-4	44 (15%)
Hémorragie aiguë	9 (31%)
Hématome	12 (4,1%)
Fistule biliaire	26 (8,9%)
Biliome	22 (7,5%)
Iléus	23 (7,8%)
Reprise chirurgicale	21 (7,1%)
Drainage radiologique	14 (4,8%)
Embolisation radiologique	2 (0,7%)

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard, ou médiane (espace interquartile) selon la distribution de la variable.

2 Insuffisance rénale aiguë

2.1 Analyse univariée sur l'IRA

Les résultats de l'analyse univariée concernant l'IRA sont présentés sur la Table 2.

2.1.1 Données préopératoires

Dans ce travail, l'âge et le sexe n'étaient pas associés à la survenue d'une IRA. L'OR de l'âge était de 1.244 [0.790; 1.960] par tranche d'augmentation de 10 ans. Celui du sexe féminin était de 1.275 [0.456;3.562] en comparaison au sexe masculin. L'IMC, quant à lui, était associé significativement à l'IRA avec un OR de 1.6986 [1.108; 2.566] par tranche d'IMC de 5 kg/m².

Aucun des antécédents étudiés n'était significativement associé à la survenue d'IRA, même l'IRC, dont l'OR était de 1.713 [0.366; 8.024], le diabète dont l'OR était de 1.164 [0.397; 3.418], ou l'HTA avec un OR de 1.586 [0.570; 4.408].

Aucune association significative n'était retrouvée entre la survenue d'IRA et les traitements au long cours, que ce soit pour les IEC, avec un OR de 0.906 [0.251; 3.265], ou les ARA2, avec un OR de 1.988 [0.669; 5.905].

L'indication chirurgicale n'était pas non plus associée à la survenue d'IRA. En comparaison avec les CHC, les métastases de CCR avaient un OR de 1.155 [0.353; 3.777], les cholangiocarcinomes un OR de 1.263 [0.287; 5.563], et la catégorie contenant le reste des indication un OR de 0.516 [0.097; 2.750].

En comparaison avec la population qui n'a pas reçu de chimiothérapie néoadjuvante, celle qui en a reçu, avec ou sans sels de platine, ne montre pas de lien significatif avec la survenue d'IRA, avec des OR de 1.091 [0.362; 3.295] pour la chimiothérapie contenant des sels de platine, et 2.238 [0.451; 11.06] pour la chimiothérapie sans sels de platine.

L'embolisation préopératoire, quelle qu'elle soit (portale, ou portale et sus-hépatique), était significativement associée à l'IRA, en comparaison à la population n'ayant pas reçu d'embolisation, avec un OR de 4.026 [1.035; 15.561].

Nous n'avons pas dans notre population assez de patients ayant eu une intervention de type ALLPS pour pouvoir étudier son lien avec l'IRA postopératoire.

L'hémoglobininémie préopératoire était significativement associée à la survenue d'IRA avec un OR de 0.440 [0.260; 0.747] par tranche d'augmentation de 2g/dL.

Nous n'avons pas assez de données concernant la formule leucocytaire pour pouvoir conduire une analyse univariée sur le NLR.

2.1.2 Données peropératoires

Les hépatectomies majeures étaient significativement associées à l'IRA en comparaison avec les hépatectomies mineures, avec un OR de 4.905 [1.678; 14.344].

La laparotomie était également statistiquement associée à la survenue d'IRA avec un OR de OR of 5.675 [1.595; 20.190] en comparaison avec la coelioscopie.

La durée d'intervention, de clampage et la quantité de saignement peropératoires étaient associés significativement à l'IRA postopératoire, avec des OR respectifs de 3.584 [2.114; 5.993], 1.659 [1.191; 2.309], et 2.379 [1.652; 3.428].

Certaines variables hémodynamiques étaient aussi associées significativement à l'IRA : la durée cumulée d'hypotension artérielle avec un OR de 1.831 [1.318; 2.544] par tranche d'augmentation de 30 minutes, et la quantité de remplissage vasculaire par cristalloïdes avec un OR de 2.399 [1.694; 3.396] par tranche de 1 litre, alors que la noradrénaline indexée au poids ne l'était pas (OR de 1.043 [0.769; 1.415]).

La diurèse rapportée au poids et au temps n'était pas associée de manière significative à l'IRA avec un OR de 0.710 (0.373; 1.352).

L'administration d'acide tranexamique était significativement associée à l'IRA avec un OR de 5.476 [1.867; 16.067].

La PEP peropératoire n'avait pas de lien statistique avec l'IRA avec un OR de 1.324 [0.892; 1.967].

2.1.3 Données postopératoires

Le dosage postopératoire immédiat de la lactatémie et de la bilirubinémie étaient significativement associés à l'IRA avec des OR respectifs de 2.327 [1.617 ; 3.348].et 1.545 [1.151; 20.74].

L'administration d'agents néphrotoxiques dans la période postopératoire était associée à la survenue d'IRA avec un OR de 3.204 [1.191; 8.618].

Dans cette étude, l'IRA était statistiquement associée avec la morbidité à 1 et 3 mois, avec des OR respectifs de 13,907 [3,117; 62,045] et 11,916 [2,672; 53,142], à la survenue de PHLF avec un OR de 4.130 [1.486; 11.480], à la durée d'hospitalisation avec une taille d'effet de 1.0245 [0.6788; 1.3702], à l'évolution en IRC à 3 mois avec un OR de 4.743 [1.117; 20.137], et à la mortalité à 3 mois avec un OR de 4.732 [1.197; 18.709].

Table 2 : Analyse univariée des marqueurs de risque d'IRA et morbi-mortalité associée

	Pas d'IRA	IRA	OR [intervalle de confiance]	p
Caractéristiques démographiques				
Sexe masculin, N (%)	194 (70%)	11 (64.7%)	1.00	
Sexe féminin, N (%)	83 (30%)	6 (35.3%)	1,275 [0,456; 3,562]	0,643
Age (années) ‡	62.4 ± 12.8	65.4 ± 6.5	1,244 [0,790; 1,960]	0,3455
IMC (kg/m ²) ‡	26.8 ± 4.8	29.9 ± 6.8	1,686 [1,108; 2,566]	0,0146
Antécédent préopératoires, N (%)				
IRC	20 (7.2%)	2 (11.8%)	1,713 [0,366; 8,024]	0,4943
Cirrhose	44 (15.9%)	2 (11.8%)	0,706 [0,156; 3,197]	0,6515
Coronaropathie	32 (11.6%)	1 (5.9%)	0,479 [0,061; 3,730]	0,4818
Diabète	73 (26.4%)	5 (29.4%)	1,164 [0,397; 3,418]	0,7818
Hypertension artérielle	148 (53.6%)	11 (64.7%)	1,586 [0,570; 4,408]	0,3769
Fibrillation atriale	24 (8.7%)	0	0,295 [0,016; 5,367]	0,4098
Traitements au long cours, N (%)				
IEC	53 (19.1%)	3 (17.6%)	0,906 [0,251; 3,265]	0,8796
ARA2	48 (17.3%)	5 (29.4%)	1,988 [0,669; 5,905]	0,2161
Diurétiques	43 (15.5%)	2 (11.8%)	0,726 [0,160; 3,288]	0,6777
Inhibiteurs calciques	30 (10.8%)	1 (5.9%)	0,515 [0,066; 4,019]	0,5264
Bétabloquants	83 (30%)	4 (23.5%)	0,719 [0,228; 2,271]	0,5744
Indication chirurgicale, N (%)				
CHC	80 (28.9%)	5 (29.4%)	1.00	
Métastase de CCR	97 (35%)	7 (41.2%)	1,155 [0,353; 3,777]	0,7703
Cholangiocarcinome	38 (13.7%)	3 (17.6%)	1,263 [0,287; 5,563]	0,7703
Autres	62 (22.4%)	2 (11.8%)	0,516 [0,097; 2,750]	0,7703
Procédures préopératoires, N (%)				
Pas de chimiothérapie	179 (64.6%)	10 (58.8%)	1.00	
Chimiothérapie sans sels de platine	16 (5.8%)	2 (11.8%)	2,238 [0,451; 11,106]	0,6136
Chimiothérapie avec sels de platine	82 (29.6%)	5 (29.4%)	1,091 [0,362; 3,295]	0,6136
Pas d'embolisation	263 (94.9%)	14 (82.4%)	1.00	
Embolisation	14 (5.1%)	3 (17.6%)	4,026 [1,035; 15,651]	0,0444
ALPPS	5 (1.8%)	0	NA	NA
Biologie				
Albumine (g/L) ‡	39.2 ± 6.1	39.3 ± 5.3	1,008 [0,601; 1,692]	0,9753
Hémoglobine (g/dL) ‡	13.3 ± 2.4	11.7 ± 2.2	0,440 [0,260; 0,747]	0,0023
NLR	6.4 ± 20.7	3.3 ± 1.3	NA	NA
Données peropératoires chirurgicales				
Hépatectomie mineure, N (%)	186 (67.1%)	5 (29.4%)	1.00	
Hépatectomie majeure, N (%)	91 (32.9%)	12 (70.6%)	4,905 [1,678; 14,344]	0,0037
Coelioscopie, N (%)	152 (54.9%)	3 (17.6%)	1.00	
Laparotomie, N (%)	125 (45.1%)	14 (82.4%)	5,675 [1,595; 20,190]	0,0073
Durée d'intervention (min) ‡	285.1 ± 129.3	495.6 ± 153.4	3,584 [2,144; 5,993]	< 0,0001
Durée de clampage (min) ‡	48.1 ± 36.6	78.9 ± 46.3	1,659 [1,191; 2,309]	0,0027
Volume de saignement (mL) ‡	643.9 ± 688.5	2318 ± 2102	2,379 [1,652; 3,428]	< 0,0001
Données peropératoires anesthésiques				
Durée cumulée d'hypotension artérielle (min) ‡	22.4 ± 27.1	62.0 ± 63.9	1,831 [1,318; 2,544]	0,0003
Diurèse (mL/kg/h) ‡	0.8 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0,710 [0,373; 1,352]	0,2972
Cristalloïdes (mL) ‡	2.3 ± 1.1	4.1 ± 1.9	2,399 [1,694; 3,396]	< 0,0001
Noradrénaline (mg/kg)	0.1 ± 0.6	0.1 ± 0.1	1,043 [0,769; 1,415]	0,787
Acide tranexamique, N (%)	25 (9.1%)	6 (35.3%)	5,476 [1,867; 16,067]	0,002
PEP moyenne (cmH ₂ O) ‡	5.5 ± 1.1	5.9 ± 1.2	1,324 [0,892; 1,967]	0,1641
Biologie postopératoire immédiate				
Bilirubine (µmol/L) ‡	20.3 ± 16.6	34.3 ± 30.3	1,545 [1,151; 2,074]	0,0038
Lactate (mmol/L) ‡	3.4 ± 2.0	7 ± 3.9	2,327 [1,617; 3,348]	< 0,0001
Morbidité et mortalité, N (%)				
PHLF	40 (14.5%)	7 (41.2%)	4,130 [1,486; 11,480]	0,0065
Morbidité à 1 mois	97 (35%)	15 (88.2%)	13,907 [3,117; 62,045]	0,0006
Agents néphrotoxiques postopératoires	72 (26%)	9 (52.6%)	3,204 [1,191; 8,618]	0,0211
Durée totale de séjour (jours)	7.0 (5.0; 10.0)	18.0 (9.0; 26.0)	1,0245 [0,6788; 1,3702] †	< 0,0001
IRC à 3 mois	16 (8.3%)	3 (30%)	4,743 [1,117; 20,137]	0,0349
Morbidité à 3 mois	107 (38.6%)	15 (88.2%)	11,916 [2,672; 53,142]	0,0012
Mortalité à 3 mois	12 (4.3%)	3 (17.6%)	4,732 [1,197; 18,709]	0,0267

†: taille d'effet [intervalle de confiance], ‡: âge: par tranche de 10 ans, IMC : par tranche de 5 kg/m², albumine: par tranche de 6 g/L, hémoglobine: par tranche de 2 g/dL, durée d'intervention : par tranche de 120 min, durée de clampage : par tranche de 30 min, volume de saignement : par tranche de 900 mL, durée cumulée d'hypotension artérielle : par tranche de 30 min, diurèse : par tranche de 0.5 mL/kg/h, cristalloïdes: par tranche de 1 litre, noradrénaline: par tranche de 0.5 mg/kg, PEP: par tranche de 1 cmH₂O, bilirubine: par tranche de 15 µmol/L, lactate: par tranche de 2 mmol/L. Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard, ou médiane (espace interquartile) selon la distribution de la variable.

2.2 Analyse multivariée sur l'IRA

Nous n'avons pas assez de patients considérés comme ayant développé une IRA postopératoire pour pouvoir effectuer une analyse multivariée.

3 PHLF

3.1 Analyse univariée sur la PHLF

Les résultats de l'analyse univariée sur la PHLF sont résumés dans la Table 3.

3.1.1 Données préopératoires

Aucune donnée démographique n'était statistiquement liée à la survenue de PHLF, avec un OR de l'âge à 0.947 [0.713; 1.205] par tranche de 10 ans, OR de l'IMC à 0,812 [0,582; 1,133], et OR du sexe féminin par rapport au masculin de 0,658 [0,318; 1,361].

Les antécédents n'étaient pas non plus corrélés à la PHLF, notamment la cirrhose avec un OR de 0.452 [0.154; 1.327], le diabète avec un OR de 1.232 [0.620; 2.451], ou la dénutrition avec un OR de 0,742 [0,089; 6,177].

Aucune des procédures préopératoires n'était associée significativement à la PHLF, sauf la mise en place de drain biliaire avec un OR de 3.721 [1.008; 13.737]. La chimiothérapie néoadjuvante avait un OR de 0.910 [0.472; 1.756], et l'embolisation, quel que soit son territoire, avait un OR de 2.321 [0.778; 6.931]. Nous n'avons pas assez de patient ayant bénéficié d'une intervention de type ALLPS pour pouvoir réaliser une analyse univariée.

Le seul score préopératoire statistiquement associé à la PHLF était le score POSSUM, que ce soit le volet physiologique avec un OR à 1.557 [1.146; 2.117], ou

le volet interventionnel avec un OR à 1.757 [1.334; 2.314]. Nous n'avions pas assez de patients pour étudier le lien entre le score MELD et la PHLF.

La bilirubinémie, l'hémoglobémie et le TP étaient significativement associés à la PHLF avec des OR respectifs de 1,276 [1,006; 1,619], 0,647 [0,458; 0,913], et 0,464 [0,347; 0,620]. La numération plaquettaire et le NLR n'avaient pas de lien significatif avec la survenue de PHLF.

En comparaison avec le CHC, aucune indication chirurgicale n'était statistiquement associée à la PHLF, l'OR du cholangiocarcinome étant à 1,045 [0,406; 2,689], celui des métastases de CCR à 0,843 [0,397; 1,788], et celui de la catégorie du reste des indications combinées à 0,454 [0,167; 1,236].

3.1.2 Données peropératoires

La durée d'intervention était significativement associée à la PHLF avec un OR de 1,779 [1,356; 2,334], ainsi que la durée de clampage avec un OR de 1,329 [1,049; 1,684].

Le seul paramètre hémodynamique associé à la PHLF était la quantité de remplissage vasculaire par cristalloïdes avec un OR à 1,633 [1,285; 2,075]. La durée cumulée d'hypotension artérielle et la noradrénaline rapportée au poids n'étaient pas liées à la survenue de PHLF, avec des OR respectifs de 1,287 [1,003; 1,652] et 1,010 [0,783; 1,303].

La gestion de l'hémorragie était statistiquement associée à la PHLF, avec un OR de la quantité de saignement à 2,543 [1,737; 3,724], la transfusion avec un OR de 6,621 [3,163; 13,862], et l'administration d'acide tranexamique avec un OR de 4,822 [2,168; 10,723].

La mise en place d'un drain chirurgical dans la loge d'hépatectomie en fin d'intervention était significativement associée à la PHLF avec un OR de 2,590 [1,158; 5,792].

3.1.3 Données postopératoires

Les biomarqueurs hépatiques étudiés, dosés immédiatement après l'intervention, étaient tous associés à la PHLF, que ce soit la bilirubinémie avec un OR à 1,915 [1,493; 2,456], le TP avec un OR à 0,347 [0,254, 0,476], et les pics de bilirubinémie, ASAT et ALAT avec des OR respectifs de 13,656 [5,396; 34,564], 1,620 [1,251; 2,098] and 2,061 [1,319; 3,221].

Le pic de lactatémie était aussi corrélé à la PHLF avec un OR à 2,002 [1,506; 2,661].

La CRP n'était pas quant à elle associée significativement à la PHLF, avec un OR de 1,188 [0,880; 1,604].

Tous les marqueurs de morbidité postopératoire étudiés dans ce travail étaient statistiquement associés à la PHLF : la morbidité à 1 et 3 mois avec des OR respectifs de 4,982 [2,254 ; 9,835] et 4,694 [2,354 ; 9,361], la durée de séjour hospitalière avec une taille d'effet de 0,7329 [0,5188 ; 0,9471], et les complications chirurgicales Clavien-Dindo 3 et/ou 4 avec un OR à 5,999 [2,936 ; 12,255].

Nous n'avons pas assez de patients pour étudier le lien entre la mise en place postopératoire d'une EER et la survenue de PHLF.

La mortalité à 3 mois était associée significativement à la PHLF avec un OR de 9,474 [3,191; 28,127].

Table 3: Analyse univariée des marqueurs de risque de PHLF et morbi-mortalité associée

	Pas de PHLF	PHLF	OR [intervalle de confiance]	p
Caractéristiques démographiques				
Age (années) ‡	62.7 ± 12.2	61.8 ± 14.4	0,947 [0,743; 1,205]	0,6560
IMC (kg/m ²) ‡	27.1 ± 4.9	26.2 ± 5.3	0,812 [0,582; 1,133]	0,2201
Sexe masculin, N (%)	168 (68,3%)	36 (76,6%)	1,00	
Sexe féminin, N (%)	78 (31,7%)	11 (23,4%)	0,658 [0,318; 1,361]	0,2595
Antécédents préopératoires, N (%)				
Coronaropathie	24 (9,8%)	9 (19,1%)	2,191 [0,946; 5,074]	0,0672
Diabète	63 (25,6%)	14 (29,8%)	1,232 [0,620; 2,451]	0,5515
Cirrhose	42 (17,1%)	4 (8,5%)	0,452 [0,154; 1,327]	0,1483
IRC	19 (7,7%)	3 (6,4%)	0,815 [0,231; 2,871]	0,7497
Dénutrition	7 (2,8%)	1 (2,1%)	0,742 [0,089; 6,177]	0,7829
Procédures préopératoires, N (%)				
Drainage biliaire	6 (2,4%)	4 (8,5%)	3,721 [1,008; 13,737]	0,0486
Chimiothérapie	89 (36,2%)	16 (34%)	0,910 [0,472; 1,756]	0,7796
Embolisation / chioembolisation	12 (4,9%)	5 (10,6%)	2,321 [0,778; 6,931]	0,1313
ALPPS	1 (0,4%)	4 (8,5%)	NA	NA
Scores préopératoires				
MELD	8.5 ± 2.6	15.5 ± 9.3.	NA	NA
Charlson	6.2 ± 2.7	6.4 ± 2.6	1,053 [0,831; 1,335]	0,6675
POSSUM physiologique	17.2 ± 3.5	18.9 ± 4.6	1,557 [1,146; 2,117]	0,0047
POSSUM interventionnel	18.4 ± 4.9	21.7 ± 4.2	1,757 [1,334; 2,314]	< 0,0001
Biologie préopératoire				
Bilirubine (µmol/L) ‡	7.0 (5.0; 11.9)	9.0 (7.0; 13.6)	1,276 [1,006; 1,619]	0,0449
Hémoglobine (g/dL) ‡	13.3 ± 2.4	12.5 ± 2.2	0,647 [0,458; 0,913]	0,0132
Plaquettes (G/L) ‡	230.9 ± 90.7	228.5 ± 94.4	0,974 [0,711; 1,335]	0,8691
TP (%) ‡	93.6 ± 8.5	82.9 ± 16.2	0,464 [0,347; 0,620]	< 0,0001
NLR‡	2.5 (1.8; 4.0)	3.6 (2.4; 5.4)	0,0995 [0,553; 1,793]	0,9879
Indication opératoire				
CHC	69 (28%)	16 (34%)	1,00	
Cholangiocarcinome	33 (13,4%)	8 (17%)	1,045 [0,406; 2,689]	0,4309
Métastase de CCR	87 (35,4%)	17 (36,2%)	0,843 [0,397; 1,788]	0,4309
Autres	57 (23,2%)	6 (12,8%)	0,454 [0,167; 1,236]	0,4309
Intervention chirurgicale				
Hépatectomie mineure	176 (71,5%)	14 (29,8%)	1,00	
Hépatectomie majeure	70 (28,5%)	33 (70,2%)	5,926 [2,991; 11,740]	< 0,0001
Caractéristiques peropératoires				
Durée d'intervention (min) ‡	259.5 (163.5; 373.0)	362.0 (274.0; 450.0)	1,779 [1,356; 2,334]	< 0,0001
Durée de clampage (min) ‡	47.6 ± 36.1	62.6 ± 43.9	1,329 [1,049; 1,684]	0,0183
Cristalloïdes (L) ‡	2.3 ± 2.1	3.1 ± 1.4	1,633 [1,285; 2,075]	< 0,0001
Durée cumulée d'hypotension (min) ‡	14.3 (5.2; 27.9)	26.8 (11.9; 47.9)	1,287 [1,003; 1,652]	0,0475
Noradrénaline rapportée au poids (mg/kg) ‡	0.1 ± 0.6	0.1 ± 0.1	1,010 [0,783; 1,303]	0,9375
Transfusion, N (%)	21 (8,6%)	18 (38,3%)	6,621 [3,163; 13,862]	< 0,0001
Volume de saignement (mL) ‡	400 (200 ; 800)	1000 (600 ; 1650)	2,543 [1,737; 3,724]	< 0,0001
Acide tranexamique N (%)	18 (7,3%)	13 (27,7%)	4,822 [2,168; 10,723]	0,0001
Drain chirurgical, N (%)	160 (65,3%)	39 (83%)	2,590 [1,158; 5,792]	0,0205
Diurèse (mL/kg/h) ‡	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.4	0,906 [0,651; 1,259]	0,5548
PEP moyenne (cmH ₂ O) ‡	5.5 ± 1.2	5.3 ± 1.0	0,798 [0,589; 1,082]	0,1461
Biologie postopératoire				
Hémoglobine (g/dL) ‡	11.5 ± 1.7	10.6 ± 1.9	0,734 [0,6,8; 0,886]	0,0013
Plaquettes (G/L) ‡	196.9 ± 75.7	179.0 (136.0; 230.0)	1,063 [0,809; 1,397]	0,6604
Pic de lactate (mmol/L) ‡	3.3 ± 1.9	5.7 ± 3.8	2,002 [1,506; 2,661]	< 0,0001
TP (%) ‡	79.7 ± 11.4	63.0 ± 14.1	0,347 [0,254; 0,476]	< 0,0001
Pic de bilirubine (µmol/L) ‡	20.5 (13.7; 32.5)	53.0 (29.1; 104.3)	13,656 [5,396; 34,564]	< 0,0001
Bilirubine (µmol/L) ‡	13.7 (9.0; 22.2)	28.0 (15.0; 47.9)	1,915 [1,493; 2,456]	< 0,0001
Pic d'ASAT (UI/L) ‡	373.0 (186.5; 667.5)	654.5 (381.0; 1127)	1,620 [1,251; 2,098]	0,0003
Pic d'ALAT (UI/L) ‡	356.5 (189.5; 673.5)	717.0 (361.0; 1287)	2,061 [1,319; 3,221]	0,0015
CRP à 3 jours (mg/L) ‡	82.0 (43.0; 124.0)	80.0 (49.0; 169.0)	1,188 [0,880; 1,604]	0,2600
Morbi-mortalité postopératoire				
Durée de séjour hospitalière (jours)	6.0 (4.0; 10.0)	11.0 (7.0; 25.0)	0,7329 [0,5188 ; 0,9471] †	< 0,0001
Morbidité à 1 mois, N (%)	79 (32,1%)	33 (70,2%)	4,982 [2,254; 9,835]	< 0,0001
EER, N (%)	1 (0,4%)	6 (12,8%)	NA	NA
Complication Clavien-Dindo 3-4, N (%)	25 (10,2%)	19 (40,4%)	5,999 [2,936; 12,255]	< 0,0001
Morbidité à 3 mois, N (%)	88 (35,8%)	34 (72,3%)	4,694 [2,354; 9,361]	< 0,0001
Mortalité à 3 mois, N (%)	6 (2,4%)	9 (19,1%)	9,474 [3,191; 28,127]	< 0,0001

†: taille d'effet [intervalle de confiance], ‡: âge: par tranche de 10 ans, IMC: par tranche de 5 kg/m², score de Charlson: par tranche de 2 unités, score POSSUM: par tranche de 4 points, hémoglobine: par tranche de 2 g/dL, plaquettes: par tranche de 90G/L, TP: par tranche de 10%, bilirubine: par tranche de 15 µmol/L, NLR: par tranche de 20 unités, durée d'intervention: par tranche de 120 min, durée de clampage: par tranche de 30 min, volume de saignement: par tranche de 900 mL, durée cumulée d'hypotension: par tranche de 30 min, diurèse: par tranche de 0.5 mL/kg/h, cristalloïdes: par tranche de 1 litre, noradrénaline: par tranche de 0.5 mg/kg, PEP: par tranche de 1 cmH₂O, lactate: par tranche de 2 mmol/L, hémoglobine postopératoire: par tranche de 1g/dL, plaquettes postopératoires: par tranche de 70G/L, CRP à 3 jours: par tranche de 60mg/L, pic de bilirubine: par tranche de 70 µmol/L, pic d'ASAT: par tranche de 500 UI/L, pic d'ALAT: par tranche de 900 UI/L. Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard, ou médiane (espace interquartile) selon la distribution de la variable.

3.2 Analyse multivariée sur la PHLF

Les résultats de l'analyse multivariée concernant les marqueurs de risque de PHLF sont présentés sur la Table 4.

Les quatre variables testées dans l'analyse multivariée se sont révélées indépendamment associées à la PHLF : le TP préopératoire avec un OR de 0.41958 [0.28253; 0.6231], le remplissage vasculaire par cristalloïdes avec un OR de 1.54726 [1.10244; 2.1715], la bilirubinémie postopératoire immédiate avec un OR de 6.31959 [2.24321; 17.8036], et les hépatectomies majeures comparées aux mineures avec un OR de 3.74408 [1.4638; 9.5990].

Table 4 : Analyse multivariée des marqueurs de risque de PHLF

	OR [intervalle de confiance]	p
TP préopératoire‡	0.41958 [0.28253; 0.6231]	< 0.0001
Cristalloïdes‡	1.54726 [1.10244; 2.1715]	0.0116
Pic de bilirubinémie postopératoire‡	6.31959 [2.24321; 17.8036]	0.0005
Hépatectomie mineure	1.00	
Hépatectomie majeure	3.74408 [1.4638; 9.5990]	0.0060

‡ : Cristalloïdes : par tranche de 1 litre, pic de bilirubinémie : par tranche de 70 µmol/L, TP : par tranche de 10%

Discussion

1 Principaux résultats

Dans cette étude rétrospective et monocentrique l'incidence de l'IRA post-hépatectomie est de 24.2% tout stade KDIGO confondu et de 5.4% pour les stades 2 et 3. L'analyse univariée met en évidence une association statistiquement significative entre la survenue d'une IRA postopératoire et certains paramètres préopératoires comme l'IMC, l'embolisation, et l'hémoglobine. Les paramètres peropératoires significativement associés à l'IRA sont l'hépatectomie majeure, la durée de clampage et d'intervention, la quantité de saignement, le remplissage vasculaire, l'hypotension artérielle et l'administration d'acide tranexamique. Dans la période postopératoire, la bilirubinémie, l'hémoglobinémie et l'administration de médicaments néphrotoxiques sont statistiquement associés à l'IRA. Enfin, l'IRA est significativement liée à la morbidité postopératoire à 1 et 3 mois et à la chronicisation de l'insuffisance rénale. La mortalité à 3 mois est également statistiquement associée à l'IRA.

L'incidence de la PHLF est de 16.1% dans cette étude. L'analyse univariée met en évidence dans la période préopératoire une association significative entre la PHLF et la mise en place d'un drain biliaire préopératoire, les deux volets du score POSSUM, l'hémoglobinémie, la bilirubinémie et le TP préopératoires. Les caractéristiques peropératoires statistiquement associés à la PHLF sont l'hépatectomie majeure, la durée de clampage et d'intervention, les volumes de perte sanguine et de remplissage vasculaire, la transfusion, l'administration d'acide tranexamique, et la mise en place d'un drain chirurgical dans la loge d'hépatectomie. Dans la période postopératoire, l'hémoglobinémie, le pic de lactatémie, la bilirubinémie, le TP, et le

dosage du pic des ASAT et ALAT sont significativement associés à la PHLF. Enfin, la PHLF est statistiquement liée à la morbidité postopératoire à 1 et à 3 mois, à la durée de séjour et à la survenue de complications chirurgicales Clavien-Dindo 3 et 4, et à la survenue d'une IRA. Elle est également significativement associée à la mortalité à 3 mois.

2 Discussion des résultats

Les marqueurs de risques préopératoires de l'IRA retrouvés dans cette étude sont l'IMC, l'embolisation et l'hémoglobinémie, résultats concordants avec la littérature [42,43]. L'embolisation préopératoire, marqueur de risque d'IRA, peut s'expliquer, d'une part par la néphrotoxicité du produit de contraste utilisé pendant la procédure [44], et d'autre part par le fait que cette procédure est réalisée sur les tumeurs les plus volumineuses, donc associées à une résection étendue et un risque hémorragique majeur (eux aussi marqueurs de risque d'IRA comme discuté plus loin). L'augmentation proportionnelle de l'incidence de l'IRA avec l'IMC est controversée dans la littérature [9,12,42,45,46]. Cette association peut s'expliquer premièrement par le fait que la majorité de notre population a un IMC supérieur à 25 kg/m² engendrant un biais de sélection lié, deuxièmement par le fait que, chez les personnes obèses, l'accès peropératoire au site chirurgical est plus difficile, avec une dissection plus longue, entraînant des durées opératoires, de clampage et des quantités de saignement plus importantes, et enfin par l'hyperfiltration glomérulaire due à l'obésité, résultant en un risque accru d'IRC de manière générale dans cette population, en dehors de tout contexte opératoire [47]. Dans notre étude nous ne retrouvons pas l'âge comme marqueur de risque d'IRA, contrairement à la littérature. L'antécédent d'IRC n'est pas non plus lié à la survenue d'une IRA, tout comme l'HTA

et le diabète [48,49]. Cette absence d'association peut être liée à un manque de puissance, le nombre de patients ayant développé une IRA étant relativement faible. Elle peut aussi s'expliquer par le choix d'une définition restrictive de l'IRA. En effet, dans cette étude, n'étaient qualifiés d'insuffisant rénaux que les patients développant les stades 2 et 3 de la classification KDIGO car ce sont ceux qui développent le plus souvent une dépendance à l'épuration extra rénale en phase aiguë ou chronique, et ceux dont la mortalité est la plus élevée.[50]. Ce choix a induit une diminution de l'incidence d'IRA, mais nous permet de nous affranchir des IRA résolutive 24 heures après l'intervention, comme décrit dans le travail de Mizunoya et al. [13]. La chimiothérapie néoadjuvante à base de sels de platine, n'est, elle non plus, pas retrouvée comme marqueur de risque d'IRA postopératoire. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'une minorité de la population étudiée a reçu des sels de platine, et que la toxicité rénale des sels de platine apparaît dans les 10 jours suivant son administration et perdure jusque 3 semaines après, avant de s'amender [51]. Dans cette étude, la chirurgie était réalisée à plus d'un mois de la chimiothérapie néoadjuvante [52]. De plus, l'impact des sels de platine sur le diagnostic d'IRC à distance reste controversé [53,54] et aucun travail n'a été publié, à notre connaissance sur l'éventuelle association entre l'administration néoadjuvante de sels de platine et la survenue d'une IRA postopératoire. Les traitements néphrotoxiques au long cours n'étaient pas associés à l'IRA, contrairement à ce qui peut être retrouvé dans la littérature [9,55], et qui peut s'expliquer par le respect des recommandations de la SFAR concernant l'arrêt préopératoire de ces traitements [56].

Nous retrouvons comme marqueurs de risques peropératoires de l'IRA l'hépatectomie majeure, la laparotomie, la durée d'intervention et de clampage, le

volume de saignement, la durée cumulée d'hypotension artérielle, le volume de remplissage vasculaire par cristaalloïdes et l'administration d'acide tranexamique. Ces résultats sont retrouvés par de nombreux travaux, et ont un dénominateur commun : le choc hémorragique [10,42,43,45,48,49,49,57–59], soulignant l'importance du « *blood patient management* » périopératoire. Dans notre centre, l'acide tranexamique n'est administré qu'en cas de saignement majeur, raison pour laquelle son administration est associée à l'IRA, et pourrait laisser penser qu'il existerait un intérêt à l'administrer de manière systématique, dans l'objectif de diminuer les saignements peropératoires [60,61]. Le choc hémorragique n'est cependant pas la seule explication physiopathologique aux différents facteurs de risques retrouvés d'IRA. En effet, il est admis que l'hypotension artérielle peropératoire induit des lésions d'ischémie-reperfusion [62]. La laparotomie est associée aux gestes les plus compliqués et les plus étendus, induisant une augmentation des pertes insensibles et de l'inflammation par rapport à la coelioscopie [58]. La quantité de remplissage vasculaire peropératoire induit, quant à elle, un œdème secondaire à l'excès de fluide et à la réaction inflammatoire en réponse au choc hémorragique, favorisant des dysfonctions d'organes, dont le rein, par œdème tissulaire [63]. La diurèse rapportée au poids du patient et au temps n'était pas significativement associée à l'IRA. Cela peut s'expliquer par le fait qu'elle est diminuée de manière physiologique par l'hypovolémie, l'anesthésie, et la sécrétion d'aldostérone et vasopressine en réponse au stress, faisant de ce critère un mauvais indicateur d'IRA postopératoire [9]. L'administration de noradrénaline n'est pas retrouvée comme statistiquement associée à la survenue d'IRA contrairement à ce qui est trouvé dans la littérature [46,64], fait qui peut laisser à penser que ce soit l'instabilité hémodynamique

peropératoire qui augmente le risque d'IRA, et non l'administration de noradrénaline seule.

Les marqueurs de risque postopératoires d'IRA retrouvés dans notre travail sont la lactatémie, la bilirubinémie et l'administration d'agents néphrotoxiques, donnée intuitivement liée à l'IRA et connue comme telle [64]. La lactatémie et la bilirubinémie sont, quant à eux, des marqueurs de défaillance d'organe, donc de défaillance rénale entre autres.[65].

L'IRA est statistiquement associée à la morbidité toutes causes confondues à 1 et à 3 mois, à la durée d'hospitalisation, au diagnostic d'une IRC à distance et à la mortalité à 3 mois. Ces résultats confirment l'attention particulière qui doit être portée à l'IRA post hépatectomie, marqueur de risque de morbi-mortalité [12,15,66].

La deuxième partie de notre travail portait sur les marqueurs de risque associés à la PHLF. En préopératoire nous retrouvions la mise en place d'un drain biliaire, les deux volets du score POSSUM, les dosages de bilirubinémie, d'hémoglobininémie et de TP. Ces résultats mettent en évidence l'importance de l'équilibration préopératoire d'une hépatopathie sous-jacente et de prêter une attention particulière au « *blood patient management* ». Le score POSSUM est utilisé comme prédicteur de complications en chirurgie abdominale, notamment hépatique [67,68], même s'il a été identifié comme un score aux performances décevantes dans la chirurgie pancréaticobiliaire ou hépatique si utilisé seul [7,69,70]. Le fait qu'il soit retrouvé dans notre travail illustre qu'il est indéniablement associé aux complications postopératoires, mais sans pour autant pouvoir vérifier ses performances de prédiction. La mise en place préopératoire d'un drain biliaire était associée à la survenue de PHLF, ce qui peut s'expliquer par le fait que cette procédure était réalisée chez les patient porteurs de cholangiocarcinome, pathologie

particulièrement associée à la PHLF [71]. L'âge, le sexe, la dénutrition, la cirrhose et le cholangiocarcinome n'étaient pas associés significativement à la PHLF contrairement à d'autres travaux [71–74]. Cela peut être lié à la définition utilisée pour caractériser la PHLF. En effet, nous avons utilisé celle de Balzan, qui revient à sélectionner les PHLF les plus graves si on la compare à la définition de l'ISGLS [24], aboutissant ainsi à moins de patients considérés comme ayant développé une PHLF, et donc une moindre puissance. La chimiothérapie, quelle qu'elle soit, n'était pas statistiquement associée à la PHLF, probablement parce que nous sommes intéressés à toutes les chimiothérapie, avec différents niveaux et mécanismes d'hépatotoxicité, ou sans hépatotoxicité [26,75–77], et que la chimiothérapie néoadjuvante ne concernait qu'une minorité de la population.

Les marqueurs de risque peropératoires de PHLF retrouvés dans cette étude sont les mêmes que ceux associés à l'IRA, et liés au choc hémorragique [73,78]. A ceux-ci s'ajoute la mise en place d'un drain chirurgical au niveau de la loge d'hépatectomie en fin d'intervention. A notre connaissance, cette association n'a pas été étudiée dans ce type de chirurgie. Ce lien pourrait s'interpréter par le fait qu'un drainage chirurgical n'est mis en place qu'au cours des hépatectomies les plus complexes, induisant donc un biais (durée opératoire prolongée et pertes sanguines importantes au cours de ces hépatectomies).

Parmi les marqueurs de risque postopératoires nous retrouvons, comme pour l'IRA, la lactatémie et la bilirubinémie, ainsi que le TP et le pic des enzymes hépatiques, marqueurs de souffrance d'organe [65,79,80].

En analyse multivariée, les marqueurs de risque retrouvés comme associés à la PHLF sont la valeur préopératoire du TP, l'hépatectomie majeure, le volume de remplissage peropératoire par cristaalloïdes, et le pic de bilirubinémie postopératoire.

Ces résultats renforcent l'idée de la nécessité d'équilibrer une hépatopathie sous-jacente et d'optimiser le « *patient blood management* » pré et peropératoire afin de diminuer la morbidité.

La morbidité à 1 et à 3 mois des patients développant une PHLF est accrue avec une durée de séjour plus longue et une augmentation des complications chirurgicales graves. On note que l'IRA et la PHLF sont intriquées, les deux étant corrélées entre elles. Cela peut s'expliquer par le développement fréquent d'un syndrome de défaillance multiviscérale accompagnant la PHLF. La PHLF est également fortement associée à la mortalité à 3 mois. Ces résultats sont concordants avec la littérature [81].

3 Discussion de la méthode

Les forces de notre étude résident premièrement dans le fait que notre période d'inclusion est courte au sein d'un centre aux pratiques périopératoires homogènes. Deuxièmement, tous les dossiers exploités étaient informatisés, limitant le risque de perte de données, et enfin, les critères d'exclusion étaient très restreints, ce qui nous a permis de constituer une population avec des caractéristiques très proche de celle de l'activité d'un centre universitaire. Notre étude retrouve des incidences d'IRA et de PHLF comparables à celles publiées dans la littérature, de même que pour les caractéristiques de notre population et les marqueurs de risque d'IRA et de PHLF. Le choix d'avoir utilisé la classification KDIGO nous a permis de nous affranchir de la fonction rénale anormalement normale chez le sujet dénutri, en se focalisant sur les variations relatives de la créatininémie et de la diurèse, plutôt que de se baser sur des valeurs absolues de la créatininémie, tout en utilisant une classification universellement reconnue.

Notre étude comporte plusieurs limites. Premièrement, nous n'avons pas pu recruter les 519 patients incluables dans la période de temps définie, faute de temps, et par le refus de participation à l'étude de 7 patients. Ce sous-effectif est une des raisons de la faible incidence de l'IRA et de l'impossibilité de mener une analyse multivariée. Deuxièmement, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, limitant la puissance et l'extrapolabilité de ce travail. Troisièmement, malgré le fait que l'intégralité des dossiers soit informatisée, nous avons été confrontés à certaines pertes de données, par défaut de remplissage des dossiers, ou parce que le patient était suivi dans un autre centre dans les suites de l'opération. Nous n'avons, par exemple, pas pu relever les types de clampages réalisés pendant l'intervention, ou encore, nous n'avons pas eu accès au bilan préopératoire ou à la fonction rénale postopératoire à distance de l'hospitalisation, les analyses ayant été faites en dehors de notre centre.

4 Perspectives

Ce travail a permis de réaliser un état des lieux de la morbi-mortalité post-hépatectomie dans notre centre. L'incidence de la PHLF et de l'IRA post-hépatectomie, les marqueurs de risque, la morbidité et la mortalité associés sont comparables à celles rapportées dans la littérature, ce qui laisse penser que les pratiques exercées dans notre centre sont similaires à celles des autres centres, et cliniquement pertinentes.

Cette étude confirme la nécessité d'une optimisation du « *patient blood management* » qui occupe une place prépondérante dans la prévention des complications post-hépatectomie. Au-delà de l'optimisation de l'hémoglobininémie

préopératoire, il semblerait pertinent de se questionner sur la perfusion systématique d'acide tranexamique en début d'intervention [61].

Il paraîtrait également légitime de mettre en place un monitoring hémodynamique invasif (doppler transoesophagien, thermodilution transpulmonaire, analyse du contour de l'onde de pouls) chez les patients identifiés à risque, afin de guider au mieux le remplissage vasculaire et l'optimisation hémodynamique.

Le faible effectif de patients ayant eu une intervention de type ALPPS dans notre population ne nous a pas permis d'évaluer son impact sur les complications postopératoires, alors que son lien avec l'IRA est présent dans la littérature [81].

Les atteintes d'organe postopératoires sont médiées par les phénomènes d'ischémie-reperfusion, notamment au niveau hépatique par le biais des clampages peropératoires [82]. La metformine serait une molécule qui permettrait de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion [83], mais dont le rôle reste encore à définir. Il pourrait être intéressant de déterminer si cette molécule permettrait de limiter les lésions peropératoires d'ischémie-reperfusion hépatique.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre le NLR et les complications postopératoires, par manque de données. Il semblerait pertinent d'étudier ce facteur, et notamment le lien entre IRA et complications infectieuses pour préciser l'éventuel rôle immunologique du rein suggéré dans certains travaux [12,19]

A notre connaissance il s'agirait de la première étude étudiant un éventuel lien entre l'administration néoadjuvante de sels de platine et IRA postopératoire. Par manque de puissance, cette étude ne permet pas de répondre à cette question, mais une étude de plus grande envergure pourrait éventuellement confirmer l'association entre

le développement d'une IRA suite à l'administration de sels de platine, et la survenue d'une IRA postopératoire.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail aux IRA les plus graves, soit celles classées KDIGO 2 et 3. Le travail de Mizunoya et al s'est intéressé aux IRA en se basant sur la chronologie d'apparition et de résolution de la défaillance, permettant de différencier deux sous-types d'IRA post-hépatectomie. La première, apparaissant dans la période postopératoire immédiate mais de résolution rapide dans les 24 heures postopératoires, et la deuxième, d'apparition et de résolution plus tardives. La morbidité associée à ces deux sous-types diffère, avec un pronostic plus péjoratif du deuxième sous-type par rapport au premier [13]. Il pourrait être pertinent de s'intéresser, non seulement à la classification KDIGO, mais aussi au délai d'apparition et de résolution de l'IRA.

La classification de l'IRA selon l'échelle KDIGO utilisée dans notre travail, bien qu'actuellement reconnue, ne reflète que partiellement la complexité de cette entité. Le phénotypage de différents sous-types d'IRA par le dosage de biomarqueurs urinaires et sanguins et l'étude de leur évolution dans le temps permettrait de caractériser les différents sous-types avec des mécanismes physiopathologiques, sévérités et évolutions différents [84]. Il semble donc important de mieux caractériser l'IRA post-hépatectomie à l'aide de biomarqueurs et leur évolution dans le temps, ce qui pourrait permettre une prise en charge plus précoce et ciblée.

Conclusion

Cette étude nous a permis de faire un état des lieux de la morbi-mortalité post-hépatectomie dans notre centre, retrouvant des résultats comparables à ceux de la littérature. Nous identifions plusieurs marqueurs de risque pré et peropératoires de survenue d'IRA et de PHLF. D'un côté, des facteurs modifiables, dont un des piliers majeurs semble être le « *patient blood management* » et la gestion stricte de l'hémodynamique peropératoire. Et d'un autre côté, des facteurs non modifiables, comme la complexité de la chirurgie et certains antécédents des patients. Ces marqueurs de risque non modifiables pourraient nous aider à identifier les patients les plus à risque de complications postopératoires afin de faire preuve d'une vigilance accrue dans leur prise en charge. L'IRA et la PHLF sont actuellement grevées d'une morbi-mortalité importante, ce qui renforce l'importance de l'identification précoce des patients à risque de les développer, et de les monitorer de manière particulièrement attentive. Des travaux complémentaires de plus grande envergure, voire des études prospectives, semblent nécessaires pour définir des stratégies de prévention et de prise en charge périopératoires.

Liste des tables

Table 1 : Caractéristiques de la population étudiée.....	22
Table 2 : Analyse univariée des marqueurs de risque d'IRA et morbi-mortalité associée	27
Table 3: Analyse univariée des marqueurs de risque de PHLF et morbi-mortalité associée	31
Table 4 : Analyse multivariée des marqueurs de risque de PHLF	32

Liste des figures

Figure 1. Segmentation hépatique selon Couinaud, d'après [5]	8
Figure 2: stadification de l'insuffisance rénale aiguë selon KDIGO, d'après [14]	9
Figure 3: Mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire, d'après [18]	11

Références

- [1] Claude Martin, Bruno Riou, Benoit Vallet. *Physiologie humaine appliquée* (2e édition). n.d.
- [2] Blumgart L, Hann L. Surgical and Radiologic Anatomy of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. *Blumgarts Surg Liver Biliary Tract Pancreas* 2012;1:31–57. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1454-8.00107-7>.
- [3] Farges O, Goutte N, Bendersky N, Falissard B. Incidence and Risks of Liver Resection: An All-Inclusive French Nationwide Study. *Ann Surg* 2012;256:697. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31827241d5>.
- [4] Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Abu Hilal M, Berardi G, Ciria R, et al. The Tokyo 2020 terminology of liver anatomy and resections: Updates of the Brisbane 2000 system. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2022;29:6–15. <https://doi.org/10.1002/jhbp.1091>.
- [5] Esneault S. *Planning pour la thérapie de tumeur du foie par ultrasons haute intensité* 2009.
- [6] Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) - Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2021;47:216–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.09.001>.
- [7] Dutton J, Zardab M, De Braal VJF, Hariharan D, MacDonald N, Hallworth S, et al. The accuracy of pre-operative (P)-POSSUM scoring and cardiopulmonary exercise testing in predicting morbidity and mortality after pancreatic and liver surgery: A systematic review. *Ann Med Surg* 2020;62:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.12.016>.
- [8] Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom* 2022;91:8–35. <https://doi.org/10.1159/000521288>.
- [9] Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care* 2018;8:22. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0369-7>.
- [10] Rossouw E, Chetty S. Acute kidney injury after major non-cardiac surgery: Incidence and risk factors. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskd* 2023;113:135–40. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2023.v113i3.16783>.
- [11] O'Connor ME, Kirwan CJ, Pearse RM, Prowle JR. Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery. *Intensive Care Med* 2016;42:521–30. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4157-7>.
- [12] Lee KF, Lo EYJ, Wong KKC, Fung AKY, Chong CCN, Wong J, et al. Acute kidney injury following hepatectomy and its impact on long-term survival for patients with hepatocellular carcinoma. *BJS Open* 2021;5:zrab077. <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrab077>.

- [13] Mizunoya K, Yagi Y, Kamachi H, Kamiyama T, Morimoto Y, Taketomi A. Diagnostic timing dependent characteristics of acute kidney injury following hepatectomy: a retrospective historical cohort analysis. *HPB* 2021;23:1897–905. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.05.003>.
- [14] KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>.
- [15] Chaudery H, MacDonald N, Ahmad T, Chandra S, Tantri A, Sivasakthi V, et al. Acute Kidney Injury and Risk of Death After Elective Surgery: Prospective Analysis of Data From an International Cohort Study. *Anesth Analg* 2019;128:1022. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003923>.
- [16] Ishikawa S, Tanaka M, Maruyama F, Fukagawa A, Shiota N, Matsumura S, et al. Effects of acute kidney injury after liver resection on long-term outcomes. *Korean J Anesthesiol* 2017;70:527–34. <https://doi.org/10.4097/kjae.2017.70.5.527>.
- [17] Turan A, Cohen B, Adegboye J, Makarova N, Liu L, Mascha EJ, et al. Mild Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery Is Associated with Long-term Renal Dysfunction: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology* 2020;132:1053–61. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003109>.
- [18] Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:217–30. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.184>.
- [19] Tagawa M, Nishimoto M, Kokubu M, Matsui M, Eriguchi M, Samejima K-I, et al. Acute kidney injury as an independent predictor of infection and malignancy: the NARA-AKI cohort study. *J Nephrol* 2019;32:967–75. <https://doi.org/10.1007/s40620-019-00662-7>.
- [20] See CY, Pan H-C, Chen J-Y, Wu C-Y, Liao H-W, Huang Y-T, et al. Improvement of composite kidney outcomes by AKI care bundles: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Lond Engl* 2023;27:390. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04641-0>.
- [21] Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005;242:824–8, discussion 828-829. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000189131.90876.9e>.
- [22] 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. *Ann Surg* 2009;249:124–8. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31819279cd>.
- [23] Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007;204:854–62; discussion 862-864. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.12.032>.
- [24] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149:713–24. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>.

- [25] Calthorpe L, Rashidian N, Cacciaguerra AB, Conroy PC, Hibi T, Hilal MA, et al. Using the Comprehensive Complication Index to Rethink the ISGLS Criteria for Post-hepatectomy Liver Failure in an International Cohort of Major Hepatectomies. *Ann Surg* 2023;277:e592–6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005338>.
- [26] Ray S, Mehta NN, Golhar A, Nundy S. Post hepatectomy liver failure – A comprehensive review of current concepts and controversies. *Ann Med Surg* 2018;34:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.08.012>.
- [27] Kemp R, Mole J, Gomez D, Nottingham HPB Surgery Group. Current evidence for the use of N-acetylcysteine following liver resection. *ANZ J Surg* 2018;88:E486–90. <https://doi.org/10.1111/ans.14295>.
- [28] van de Kerkhove M-P, de Jong KP, Rijken AM, de Pont A-CJM, van Gulik TM. MARS treatment in posthepatectomy liver failure. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2003;23 Suppl 3:44–51. <https://doi.org/10.1034/j.1478-3231.23.s.3.2.x>.
- [29] Demetriou AA, Brown RS, Busuttil RW, Fair J, McGuire BM, Rosenthal P, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660–7; discussion 667-670. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000124298.74199.e5>.
- [30] Morandi A, Risaliti M, Montori M, Buccianti S, Bartolini I, Moraldi L. Predicting Post-Hepatectomy Liver Failure in HCC Patients: A Review of Liver Function Assessment Based on Laboratory Tests Scores. *Medicina (Mex)* 2023;59:1099. <https://doi.org/10.3390/medicina59061099>.
- [31] Matsumoto K, Yoshitomi H, Rossant J, Zaret KS. Liver organogenesis promoted by endothelial cells prior to vascular function. *Science* 2001;294:559–63. <https://doi.org/10.1126/science.1063889>.
- [32] Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255:405–14. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824856f5>.
- [33] Statement on ASA Physical Status Classification System n.d. <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system> (accessed March 7, 2024).
- [34] A healthy lifestyle - WHO recommendations n.d. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations> (accessed March 6, 2024).
- [35] Diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. Haute Aut Santé n.d. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denuitrition-de-l-enfant-et-de-l-adulte (accessed April 5, 2024).
- [36] Charlson Comorbidity Index (CCI). MDCalc n.d. <https://www.mdcalc.com/calc/3917/charlson-comorbidity-index-cci> (accessed March 6, 2024).
- [37] SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation n.d. <https://sfar.org/scores/possum.php> (accessed March 6, 2024).

- [38] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604–12. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>.
- [39] Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1–67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>.
- [40] Li, K.-H., Meng, X.-L., Raghunathan, T. E. and Rubin, D B (1991). Significance levels from repeated p-values with multiply-imputed data. Vol.1, No.1. n.d. <https://www3.stat.sinica.edu.tw/statistica/j1n1/j1n15/j1n15.htm> (accessed March 29, 2024).
- [41] Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. John Wiley & Sons; 1987.
- [42] Kim M, Kiran RP, Li G. Acute kidney injury after hepatectomy can be reasonably predicted after surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2019;26:144–53. <https://doi.org/10.1002/jhbp.615>.
- [43] Mou Z, Guan T, Chen L. Acute Kidney Injury in Adult Patients With Hepatocellular Carcinoma After TACE or Hepatectomy Treatment. *Front Oncol* 2022;12:627895. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.627895>.
- [44] Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci* 2020;259:118379. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118379>.
- [45] Lim C, Audureau E, Salloum C, Levesque E, Lahat E, Merle JC, et al. Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB* 2016;18:540–8. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.04.004>.
- [46] Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology* 2007;107:892–902. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000290588.29668.38>.
- [47] Chagnac A, Zingerman B, Rozen-Zvi B, Herman-Edelstein M. Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity. *Nephron* 2019;143:38–42. <https://doi.org/10.1159/000499486>.
- [48] Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Can J Anaesth J Can Anesth* 2015;62:753–61. <https://doi.org/10.1007/s12630-015-0397-9>.
- [49] Bredt LC, Peres LAB. Risk factors for acute kidney injury after partial hepatectomy. *World J Hepatol* 2017;9:815–22. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i18.815>.
- [50] Machado MN, Nakazone MA, Maia LN. Prognostic value of acute kidney injury after cardiac surgery according to kidney disease: improving global outcomes definition and staging (KDIGO) criteria. *PloS One* 2014;9:e98028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098028>.

- [51] Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008;73:994–1007. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002786>.
- [52] Ozkok A, Edelstein CL. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *BioMed Res Int* 2014;2014:967826. <https://doi.org/10.1155/2014/967826>.
- [53] Kooijmans EC, Bökenkamp A, Tjahjadi NS, Tettero JM, van Dulmen-den Broeder E, van der Pal HJ, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD008944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008944.pub3>.
- [54] Trevisani F, Di Marco F, Floris M, Pani A, Minnei R, Scartozzi M, et al. Renal Function Outcomes in Metastatic Non-Small-Cell Lung Carcinoma Patients Treated with Chemotherapy or Immune Checkpoint Inhibitors: An Unexpected Scenario. *Vaccines* 2022;10:679. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050679>.
- [55] Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2016;67:872–80. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.07.022>.
- [56] Admin B. Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux. Anti-infectieux, immunosuppresseurs - La SFAR. Société Fr D'Anesthésie Réanimation 2015. <https://sfar.org/gestion-perioperatoire-des-traitements-chroniques-et-dispositifs-medicaux-anti-infectieux-immunosuppresseurs/> (accessed March 26, 2024).
- [57] Salmasi V, Maheshwari K, Yang D, Mascha EJ, Singh A, Sessler DI, et al. Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology* 2017;126:47–65. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001432>.
- [58] Moon Y-J, Jun I-G, Kim K-H, Kim S-O, Song J-G, Hwang G-S. Comparison of acute kidney injury between open and laparoscopic liver resection: Propensity score analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186336>.
- [59] Garnier J, Faucher M, Marchese U, Meillat H, Mokart D, Ewald J, et al. Severe acute kidney injury following major liver resection without portal clamping: incidence, risk factors, and impact on short-term outcomes. *HPB* 2018;20:865–71. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.03.011>.
- [60] Wu C-C, Ho W-M, Cheng S-B, Yeh D-C, Wen M-C, Liu T-J, et al. Perioperative Parenteral Tranexamic Acid in Liver Tumor Resection. *Ann Surg* 2006;243:173–80. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000197561.70972.73>.
- [61] Karanicolas PJ, Lin Y, McCluskey S, Roke R, Tarshis J, Thorpe KE, et al. Tranexamic acid versus placebo to reduce perioperative blood transfusion in patients undergoing liver resection: protocol for the haemorrhage during liver resection tranexamic acid (HeLiX) randomised controlled trial. *BMJ Open* 2022;12:e058850. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058850>.

- [62] Liao P, Zhao S, Lyu L, Yi X, Ji X, Sun J, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after liver resection surgery: an observational cohort study. *BMC Nephrol* 2020;21:456. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02109-9>.
- [63] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:37–47. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.232>.
- [64] Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, et al. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 2020;132:180–204. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002968>.
- [65] Niederwieser T, Braunwarth E, Dasari BVM, Pufal K, Szatmary P, Hackl H, et al. Early postoperative arterial lactate concentrations to stratify risk of post-hepatectomy liver failure. *Br J Surg* 2021;108:1360–70. <https://doi.org/10.1093/bjs/zxab338>.
- [66] Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol JASN* 2005;16:3365–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004090740>.
- [67] Yu D-C, Chen W-B, Jiang C-P, Ding Y-T. Risk assessment in patients undergoing liver resection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT* 2013;12:473–9. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(13\)60075-2](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(13)60075-2).
- [68] Itoh S, Kohnoe S, Shirabe K, Yoshida D, Kawanaka H, Yoshizumi T, et al. Validity of Hepatic or Pancreatic Resection for Elderly Patients Aged 85 Years or Older at a Single Community Hospital in Japan. *Anticancer Res* 2016;36:4289–92.
- [69] S M, Vg S, SI S, Wwl W, T H, Yh C, et al. Predicting morbidity of liver resection. *Langenbecks Arch Surg* 2018;403. <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1656-3>.
- [70] Thomas R, Madani R, Worthington T, Karanjia N. The usefulness of P-POSSUM score in patients undergoing elective liver resection for benign disease, metastatic colorectal cancer and non-colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2012;59:2421–7.
- [71] Diggs LP, Fagenson AM, Putatunda V, Lau KN, Grandhi MS, Pitt HA. Intrahepatic cholangiocarcinoma: how do hepatectomy outcomes compare to liver metastases and hepatocellular carcinoma? *HPB* 2023;25:1420–8. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2023.07.898>.
- [72] Lei Z, Cheng N, Si A, Yang P, Guo G, Ma W, et al. A Novel Nomogram for Predicting Postoperative Liver Failure After Major Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.817895>.
- [73] Merath K, Tiwari A, Court C, Parikh A, Dillhoff M, Cloyd J, et al. Postoperative Liver Failure: Definitions, Risk factors, Prediction Models and Prevention Strategies. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2023. <https://doi.org/10.1007/s11605-023-05834-2>.
- [74] Wang J, Zhang Z, Shang D, Liao Y, Yu P, Li J, et al. A Novel Nomogram for Prediction of Post-Hepatectomy Liver Failure in Patients with Resectable

- Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *J Hepatocell Carcinoma* 2022;9:901–12. <https://doi.org/10.2147/JHC.S366937>.
- [75] Manavi MA, Fathian Nasab MH, Mohammad Jafari R, Dehpour AR. Mechanisms underlying dose-limiting toxicities of conventional chemotherapeutic agents. *J Chemother* 2024;0:1–31. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2300217>.
- [76] Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Hepatic toxicity associated with fluorouracil plus levamisole adjuvant therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1993;11:2386–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.12.2386>.
- [77] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2004;15:460–6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdh095>.
- [78] Orozco G, Gupta M, Villagomez D, Shah M, Marti F, Mei X, et al. Predictors of Liver Failure in Non-Cirrhotic Patients Undergoing Hepatectomy. *World J Surg* 2022;46:3081–9. <https://doi.org/10.1007/s00268-022-06742-3>.
- [79] Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg* 2011;98:836–44. <https://doi.org/10.1002/bjs.7459>.
- [80] Yugawa K, Maeda T, Nagata S, Shiraishi J, Sakai A, Yamaguchi S, et al. Impact of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index based score to assess posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2022;20:248. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02714-y>.
- [81] Reese T, Kröger F, Makridis G, Drexler R, Jusufi M, Schneider M, et al. Impact of acute kidney injury after extended liver resections. *HPB* 2021;23:1000–7. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.10.015>.
- [82] Serracino-Inglott F, Habib NA, Mathie RT. Hepatic ischemia-reperfusion injury. *Am J Surg* 2001;181:160–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00573-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00573-0).
- [83] Mohsin AA, Chen Q, Quan N, Rousselle T, Maceyka MW, Samidurai A, et al. Mitochondrial Complex I Inhibition by Metformin Limits Reperfusion Injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;369:282–90. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.254300>.
- [84] Vaara ST, Bhatraju PK, Stanski NL, McMahan BA, Liu K, Joannidis M, et al. Subphenotypes in acute kidney injury: a narrative review. *Crit Care Lond Engl* 2022;26:251. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04121-x>.

AUTEUR : Nom : BEL HADJ **Prénom :** Ahmed-Yassine

Date de Soutenance : 17/04/2024

Titre de la Thèse : Marqueurs de risque d'insuffisance rénale aiguë et d'insuffisance hépatocellulaire post-hépatectomie : impact sur la morbidité et mortalité. Etude de cohorte au Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine

DES + FST ou option : Anesthésie-Réanimation et Médecine Périopératoire

Mots-clés : hépatectomies, insuffisance rénale aiguë postopératoire, insuffisance hépatique post-hépatectomie, morbidité postopératoire, mortalité postopératoire

Résumé :

Contexte : L'hépatectomie est un geste réalisé en routine, mais grevé d'une morbidité et mortalité postopératoires non négligeables. Deux des complications majeures de cette chirurgie sont l'insuffisance rénale aiguë (IRA) et l'insuffisance hépatocellulaire (PHLF). Un axe majeur de leur prise en charge consiste en leur prévention par l'identification des sujets à risque. Les objectifs de ce travail étaient, d'une part d'identifier des marqueurs de risque pré-per et postopératoires de ces complications, et d'autre part d'évaluer l'impact de celles-ci sur le devenir postopératoire des patients.

Matériel et Méthodes : étude de cohorte rétrospective au CHU de Lille, concernant tous les patients ayant eu une hépatectomie dans le service de chirurgie viscérale de l'hôpital Claude HURIEZ entre Janvier 2018 et décembre 2019. Les données de 296 patients ont été recueillies et exploitées. Le diagnostic d'IRA était défini selon les critères KDIGO (stade 2 et 3 uniquement), et celui de la PHLF selon les critères de Balzan.

Résultats : L'incidence de l'IRA était de 24.2%, et celle de la PHLF de 16.1%. Les marqueurs de risque principaux de ces deux complications étaient une hépatectomie complexe et étendue, le « *patient blood management* », et la gestion hémodynamique. La PHLF était significativement corrélée au score POSSUM préopératoire. L'IRA et la PHLF étaient fortement corrélées à la morbidité hospitalière à 1 et 3 mois, à une durée de séjour plus longue, ainsi qu'à la mortalité à 3 mois.

Conclusion : Dans cette étude, nous identifions plusieurs marqueurs de risque, modifiables ou non, de survenue de PHLF et d'IRA post hépatectomie. Un des piliers majeurs de prévention de ces complications semble être le « *patient blood management* » pré et per opératoire, et la gestion hémodynamique. Ces complications sont fortement corrélées à une augmentation de la morbidité postopératoire, soulignant l'importance du dépistage précoce des sujets à risque et de la surveillance étroite de ces patients tout au long de leur hospitalisation.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs : Monsieur le Docteur Mehdi EL AMRANI
Monsieur le Docteur Romain ROZIER

Directeur : Madame le Docteur Anne BIGNON