

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Adhésion et impact d'une réhabilitation accélérée après
chirurgie de transplantation hépatique au CHU de Lille, une
étude observationnelle rétrospective de 2018 à 2022.**

Présentée et soutenue publiquement le 09/01/2025
à 18h00 au pôle Recherche

Par Alix Boutron

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Damien ROUSSELEAU

Avertissement

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

Abréviations

Français

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CMV : Cytomegalovirus

HAS : Haute Autorité de Santé

HEA : Hydroxyéthyl Amidon

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IV : Intra Veineuse

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PEP : Pression Expiratoire Positive

RAAC : Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie

TEG : Thromboélastographie

TH : Transplantation Hépatique

t-PA : Activateur Tissulaire du Plasminogène

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VVC : Voie Veineuse Centrale

Anglais

AKI : Acute Kidney Injury

ALT : ALanine Transaminase

ASA : American Society of Anesthesiologists

AST : ASpartate Transaminase

BMI : Body Mass Index

CKD : Chronic Kidney Disease

CT : Computed Tomography

DCD : Donor after Circulatory Death

EAD : Early Allograft Dysfunction

ERAS : Enhanced Recovery After Surgery

HCC : HepatoCellular Carcinoma

HOPE : Hypothermic Oxygenated Perfusion

ICU : Intensive Care Unit

IL2RA : InterLeukin 2 Receptor subunit Alpha

LOS : Length Of Stay

LT : Liver Transplantation

MELD : Model for End stage Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis

NMP : NorMothermic Perfusion

PRES : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

PT : Prothrombin Time

ROTEM : ROtational ThromboElastoMetry

Sommaire

Avertissement	2
Abréviations	3
Français	3
Anglais	4
Sommaire	5
Introduction	7
1. Introduction générale.....	7
2. La transplantation hépatique	8
1. Définition de la transplantation hépatique.....	8
2. Principales indications de transplantation hépatique.....	8
3. Caractéristiques per opératoires.....	9
4. Complications post opératoires	10
1. Rejet aigu et chronique	10
2. Complications infectieuses.....	10
3. Complications vasculaires et biliaires	11
5. Résultats de la transplantation hépatique.....	11
3. La RAAC	12
1. Historique.....	12
2. La RAAC appliquée en transplantation hépatique.....	13
3. Recommandations pour la pratique de la RAAC en TH	13
4. Patients éligibles à la RAAC en TH	16
5. Adhésion à la RAAC en TH	17
4. Objectif	18
1. Objectif principal	18
2. Objectif secondaire	18
Article	19
Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Liver Transplantation: Assessing Adherence and its Influence on Postoperative Morbidity and Mortality, a retrospective single center study from 2018 to 2022.....	19
Introduction.....	19
Material and methods	20
Study design and regulatory framework	20
Patients and data	20
Objectives	22
Statistical analysis.....	24
Analysis of the main objective	24

Analysis of the secondary objective	25
Significance	25
Results	26
Patient Demographics	28
Main analysis	30
Secondary analysis	33
Discussion	36
Conclusion	43
Conclusion en Français	44
Annexes	45
Références	55

Introduction

1. Introduction générale

Depuis la première transplantation hépatique en 1963 aux États-Unis, les techniques chirurgicales comme anesthésiques ont beaucoup évoluées et ne cessent d'ailleurs de se développer (1). La transplantation hépatique (TH) est le seul traitement curatif des maladies hépatiques terminales, les plus communes étant le carcinome hépatocellulaire, la cirrhose, et l'hépatite aigue fulminante.

En parallèle, le concept de Réhabilitation Accélérée Après Chirurgie (RAAC) s'est développé à partir de 1997. Le principe consiste à accélérer le rétablissement des patients subissant une chirurgie majeure. Cette stratégie est bénéfique en termes de morbi mortalité, et indirectement en termes économiques, puisqu'elle permettrait de diminuer les complications post opératoires et de raccourcir les durées de séjour. Des recommandations de RAAC sont établies pour un nombre toujours croissant de chirurgies. De nombreuses équipes réalisant des chirurgies majeures ont incorporé les principes de la RAAC dans leurs pratiques courantes. Ainsi, au CHU de Lille, la RAAC est déjà appliquée aux chirurgies majeures. Des recommandations à propos de la RAAC ont été publiées en 2019 et 2022 par la société ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) et le International Liver Transplantation Society pour la transplantation hépatique (2,3). Le CHU de Lille applique les principes de la RAAC en transplantation hépatique, sans faire de la RAAC un protocole officiel.

2. La transplantation hépatique

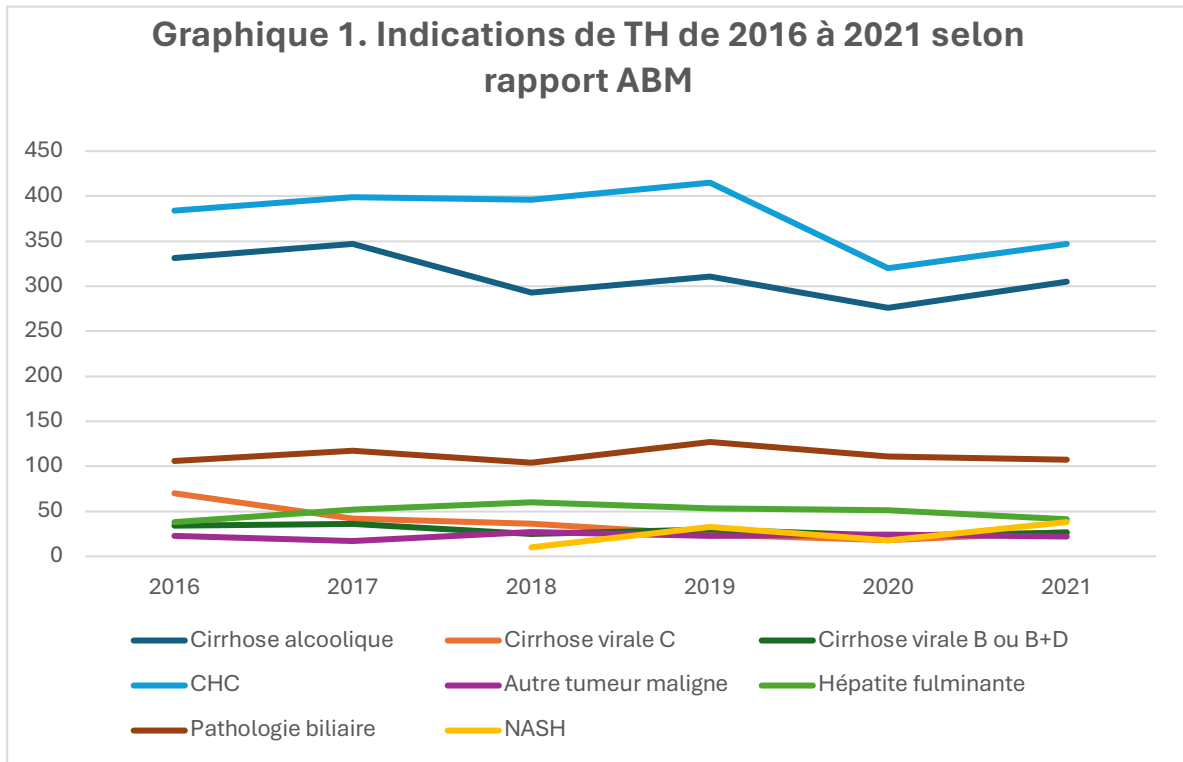
1. Définition de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique consiste à remplacer un foie défaillant par un foie sain, issu d'un donneur décédé, le plus souvent en état de mort cérébrale, plus rarement d'un donneur vivant. Le greffon hépatique peut être entier ou partiel. Il s'agit de la thérapeutique de recours pour traiter les insuffisances hépatiques terminales, leurs conséquences, et certains cancers hépatiques, puisqu'il n'existe pas de technique de suppléance artificielle de la fonction hépatique, à l'inverse d'autres organes.

2. Principales indications de transplantation hépatique

En 1983 a lieu la première conférence de consensus sur la transplantation hépatique à Bethesda, aux Etats-Unis d'Amérique. Cette dernière permet d'élargir plus largement les indications de transplantation hépatique, chirurgie dorénavant reconnue comme étant une thérapeutique incontournable pour les patients souffrant d'une hépatopathie grave menaçant le pronostic vital (4). C'est à partir de cette date que l'on assistera à une augmentation du nombre de transplantations hépatiques en France et dans le monde (5). Les réflexions autour de l'indication de transplantation hépatique sont en constante évolution, comme le montrent les recommandations publiées sur le sujet, à Lyon en 2005 puis en 2018 (6,7).

Selon le rapport de l'ABM de 2017 sur l'activité de greffe hépatique en France, la première indication de TH est le carcinome hépatocellulaire (CHC), suivie par la cirrhose alcoolique avec respectivement 399 (29%) et 347 (25,3%) greffes réalisées en 2017 en France. Les autres indications de TH sont représentées par les cirrhoses virales (virus de l'hépatite B (VHB) et virus de l'hépatite C (VHC)), les pathologies biliaires, les défaillances hépatiques aiguës, les autres causes de tumeurs hépatiques, les pathologies métaboliques, les cirrhoses auto immunes et les retransplantations (8). La NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) reste une indication minoritaire en France, représentant 3,1% des greffes en 2021. Le graphique ci-dessous représente l'évolution des indications de TH en France de 2016 à 2021 selon le rapport de l'ABM.



3. Caractéristiques per opératoires

La technique « princeps » de TH est une greffe allogénique, orthotopique, d'un foie entier. La TH se déroule en trois phases : la phase d'hépatectomie, la phase d'anhépatie et la phase de reconstruction vasculaire et biliaire. La phase d'hépatectomie est une étape à risque hémorragique, d'autant plus qu'il existe une hypertension portale. La phase d'anhépatie se caractérise par une hyperfibrinolyse liée à une absence de clairance hépatique de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) produit par l'endothélium vasculaire. La phase de reconstruction vasculaire et biliaire se caractérise par une hyperfibrinolyse liée à la libération de t-PA et de substances « heparin like » par l'endothélium ischémique du greffon (9). Cette phase se caractérise également par un risque de syndrome d'ischémie reperfusion, qui correspond au relargage massif de médiateurs vasoplégiques lors de la reperfusion du greffon, se traduisant sur le plan tensionnel par une diminution marquée de la pression artérielle. C'est une situation à risque d'acidose et d'hyperkaliémie. Le syndrome d'ischémie reperfusion a été défini par Aggarwal comme une baisse de plus de 30% de la valeur de référence de la pression artérielle moyenne (PAM), sur une durée d'au moins une minute, se produisant dans les cinq minutes après la reperfusion du greffon (10). Un des facteurs de risque identifiés de syndrome d'ischémie reperfusion est la durée d'ischémie froide (11).

4. Complications post opératoires

La TH est une chirurgie majeure avec des complications post-opératoires aiguës (vasculaires, biliaires, rejets), et tardives (rejets chroniques, infections opportunistes et effets indésirables des immunosuppresseurs).

1. Rejet aigu et chronique

Il existe trois types de rejet.

Le rejet hyperaigu est un rejet humoral et extrêmement rapide. Il a été décrit en TH lors des greffes ABO incompatibles. La suspicion diagnostique du rejet hyperaigu est souvent faite en per opératoire, devant un greffon revascularisé devenant rapidement infiltré, thrombosé.

Le rejet aigu apparaît dans les premières semaines ou mois suivant la greffe. Il peut être cellulaire ou humoral. Il est suspecté devant une perturbation du bilan hépatique.

Le rejet chronique survient plusieurs mois après la TH et est lié à une fibrose s'installant progressivement dans un climat d'inflammation chronique.

Le diagnostic de rejet, qu'il soit hyperaigu, aigu ou chronique, repose sur une biopsie hépatique et son traitement sur une intensification du traitement immunosuppresseur.

2. Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont fréquentes puisque l'on estime leur incidence dans l'année suivant la greffe à 80% (12). Il s'agit de la première cause de mortalité post-TH. Dans le premier mois suivant la TH, les infections sont principalement nosocomiales, qu'elles soient bactériennes (infection de cathéter, pneumopathie, infection de site opératoire), virales (réactivation de cytomégalo virus (CMV)), ou fongiques (Candida). Certaines infections sont transmises du donneur au receveur. Entre un et six mois, les complications infectieuses sont essentiellement représentées par les infections opportunistes et les réactivations virales. Au-delà du sixième mois, les infections sont communautaires et opportunistes (13). Les protocoles de prophylaxie post transplantation, bactérienne, fongique ou virale, aiguë ou chronique, permettent actuellement de minimiser ces complications infectieuses précoces ou tardives.

3. Complications vasculaires et biliaires

Les complications vasculaires sont thrombotiques (thrombose de l'artère hépatique, survenant dans moins de 5% des cas, dont les conséquences peuvent mener à la retransplantation, et la thrombose porte, dont la fréquence varie entre 0,5 à 15%) ou hémorragiques.

Les complications biliaires sont quant à elles plus fréquentes, puisque leur incidence varie entre 10 et 35%, et sont principalement représentées par des fistules ou sténose anastomotique, voire une nécrose.

5. Résultats de la transplantation hépatique

La greffe hépatique est le traitement des hépatopathies terminales. La restauration d'un foie fonctionnel permet d'améliorer la qualité de vie (14) et l'espérance de vie des patients en attente de greffe. Les résultats de survie en transplantation hépatique se sont considérablement améliorés, dépassant 85% à un an, à l'exception des transplantations pour hépatite fulminante (75%) (15). L'espérance de vie atteint 70% à 10 ans. Cette valeur revêt une importance particulière, car la majorité des patients nécessitant une transplantation hépatique appartiennent à la tranche d'âge de 30 à 59 ans (8).

3. La RAAC

1. Historique

Le concept de RAAC s'est développé à partir de 1995, grâce au Pr KEHLET, chirurgien danois. Ce dernier avait constaté que la chirurgie constituait une agression responsable d'une longue convalescence et donc d'une augmentation de la durée d'hospitalisation. Afin de réduire la durée de ces deux paramètres, il a établi une procédure permettant d'accélérer le rétablissement du patient, fondée initialement sur une antalgie efficace, une reprise alimentaire précoce et une mobilisation accélérée. Chirurgien digestif, l'application de ce protocole s'est d'abord exercée sur la chirurgie colorectale, avec des résultats probants (16), permettant d'affirmer que cette procédure permettait de réduire de façon significative la durée moyenne de séjour et d'améliorer les suites opératoires.

Par la suite, l'ensemble des travaux du Pr KEHLET sur le sujet a permis d'établir le concept de RAAC. Il s'agit d'une approche de prise en charge globale du patient, favorisant le rétablissement précoce de ses capacités après chirurgie (17). La RAAC implique donc une coordination des différents acteurs du soin ainsi que du patient lui-même, dans une approche multidisciplinaire et protocolisée. L'efficacité de ce concept est fondée sur les preuves : il a ainsi été établi, par de nombreux essais randomisés et méta analyses, que la RAAC en chirurgie colorectale réduisait la morbidité et la durée de séjour, sans augmenter le taux de réadmission par rapport aux patients recevant des soins traditionnels (18).

Ces résultats ont permis le développement de procédures de réhabilitation accélérée pour d'autres chirurgies digestives, dont des chirurgies digestives majeures, telles que la chirurgie bariatrique (19), pancréatique (20), gastrique (21) et œsophagienne (22), mais également dans d'autres spécialités, comme la chirurgie thoracique ou cardiaque (23).

2. La RAAC appliquée en transplantation hépatique

La RAAC a également été utilisée et étudiée en chirurgie hépatique (24), avec des résultats positifs. L'application des principes de RAAC en transplantation hépatique s'est progressivement développée, avec au départ des études portant sur l'application de principes isolés de la RAAC, tels que l'extubation précoce (25–27), le retrait précoce des drains (28), une antalgie multimodale périopératoire (29). L'application de ces procédures isolées montrait déjà des bénéfices, suggérant le potentiel d'une procédure de RAAC globale.

Sont alors apparus des protocoles combinant plusieurs de ces nouvelles approches en transplantation hépatique. Les patients à l'étude dans les groupes « RAAC », par rapport aux groupes de soins traditionnels, présentaient notamment une durée d'hospitalisation plus courte (30–32), ce qui, indirectement, permettait une diminution du coût de l'hospitalisation (33). Ces protocoles n'augmentaient pas le taux de réadmission. Les protocoles de RAAC en transplantation hépatique ont également montré une diminution des complications post-opératoires précoces (34).

3. Recommandations pour la pratique de la RAAC en TH

Deux publications majeures ont permis de standardiser les principes de RAAC en transplantation hépatique : la société ERAS (3) et les recommandations de l'*International Liver Transplantation Society* (2), en 2022 et 2023, respectivement. Ces recommandations (Annexe 1) sont résumées en français dans le tableau ci-après, et ont été regroupées en six catégories afin de permettre une analyse comparative. Les recommandations en gras sont les principes déjà appliqués au CHU de Lille.

Tableau 1. Recommandations résumées de la RAAC en TH regroupées en six catégories.

En gras, les items appliqués au CHU de Lille.

Retrait précoce des cathéters et mobilisation	<ul style="list-style-type: none"> o Kinésithérapie dès J1 o Retrait de la voie veineuse centrale (VVC) dès sevrage des catécholamines o Retrait de la sonde urinaire dès mobilisation o Retrait de la sonde nasogastrique avant la levée de l'anesthésie (au plus tard, retrait à J1) o Extubation dans les 8h post opératoire o Retrait des drains chirurgicaux dans les 5 jours à partir du bloc opératoire
Analgésie	<ul style="list-style-type: none"> o Analgésie multimodale
Anesthésie	<ul style="list-style-type: none"> o Jeun de 6h pour les solides, et 2h pour les liquides en pré opératoire o « Recharge en sucre » o Pas de drogues anxiolytiques de longue durée d'action (ex : midazolam) o Utilisation préférentielle d'agents inhalés par rapport à l'anesthésie intra-veineuse (IV) o Monitoring de la profondeur d'anesthésie o Ventilation : objectif de normoxie, administration de faibles volumes courants, d'une pression expiratoire positive (PEP) adaptée, de manœuvres de recrutement o Normothermie peropératoire
Optimisation hémodynamique per opératoire	<ul style="list-style-type: none"> o Stratégie de remplissage restrictif o Utilisation de Thrombo Elasto Graphie (TEG) pour monitorer l'apport de produits sanguins labiles o Utilisation d'un monitoring par cathéter artériel et d'une VVC posée par voie échoguidée o Utilisation d'un cathéter pulmonaire ou d'une échographie transoesophagienne per opératoire o Objectif de PAM > 65 mmHg

	<ul style="list-style-type: none"> o Pas d'utilisation d'Hydroxyl Ethyl Amidon (HEA) o Pas d'utilisation systématique d'antifibrinolytique
Alimentation	<ul style="list-style-type: none"> o Objectif de glycémie entre 0,8 et 1,8 g/L pendant les 48 premières heures post opératoire. o Reprise alimentaire précoce dans les 12 à 24h après la greffe hépatique o Utilisation per opératoire prophylactique de 2 antiémétiques
Prophylaxie	<ul style="list-style-type: none"> o Prévention de l'infection par CMV selon les statuts donneur/receveur o Prophylaxie antifongique chez les patients à haut risque d'infection fongique invasive o Traitement immunosuppresseur comprenant du tacrolimus, en association avec des corticostéroïdes, du mycophénolate mofétil, et/ou des <i>interleukin 2 receptor subunit alpha (IL 2 Ra)</i> o Antibioprophylaxie durant la période intra opératoire o Utilisation prophylactique d'aspirine o Utilisation précoce d'héparine à visée préventive o Compression pneumatique intermittente o Éducation thérapeutique post opératoire

Le CHU de Lille a vu le développement de protocoles de réhabilitations accélérées après chirurgies digestives. Les équipes médico-chirurgicales appliquant ces protocoles ont par extension appliqués les principes de réhabilitation améliorée après chirurgie en transplantation hépatique. Ainsi sans protocole structurel défini, il semble que la majorité des principes de la RAAC soient déjà appliqués en transplantation hépatique au CHU de Lille.

4. Patients éligibles à la RAAC en TH

La transplantation hépatique entre dans le cadre de la chirurgie dite majeure, car associée à une morbi-mortalité élevée. Mettre en place un programme de RAAC dans ce type de chirurgie peut rencontrer des difficultés de mises en œuvre.

Premièrement, la chirurgie de TH est une chirurgie longue et complexe, avec entre autres des déperditions sanguines et hydro-électrolytiques importantes. L'anesthésie prolongée combinée à l'agression chirurgicale peuvent provoquer des répercussions sur les grandes fonctions d'organes (systèmes cardiovasculaire, rénal et respiratoire). Par ailleurs, l'immunosuppression administrée après une greffe est un facteur supplémentaire d'accroissement de la morbidité (35).

Deuxièmement, les patients nécessitant une TH ont souvent de nombreuses comorbidités. La majorité des patients de notre étude étaient classés ASA 3. Ces importantes comorbidités peuvent gêner la réalisation d'un protocole de RAAC, car il s'agit de patients fragiles soumis à une chirurgie agressive, ayant besoin de davantage de temps pour se rétablir, et ayant un risque accru de développer des complications. Les études ayant étudié la RAAC en TH avaient d'ailleurs sélectionné les patients les moins à risque de complications post-opératoires (Model for End-Stage Liver Disease (MELD) < 25 (31), âge ≤ 70 ans (32)).

Les facteurs de risques connus et validés de mortalité en transplantation hépatique liés au patient sont les suivants :

- IMC (Indice de Masse Corporelle) > 40 kg/m² ou < 18,5 kg/m² (36,37)
- présence de comorbidités (38) (notamment la présence d'une dialyse (39,40))
- âge > 65 ans (41)
- score MELD > 30-35 (42,43)
- indication de transplantation hépatique pour une défaillance hépatique aigue (44)

Les critères de sélection des transplantés éligibles à la RAAC sont donc les suivants : un IMC entre 18,5 et 40 kg/m², un MELD < 30, un âge < 65 ans, une indication autre qu'une hépatite fulminante et l'absence de dialyse.

5. Adhésion à la RAAC en TH

Peu d'études se sont intéressées à quantifier l'adhérence à la RAAC et son impact sur la morbi-mortalité post-opératoire. Gustavsson et al (45) ont montré qu'une adhésion stricte au protocole de RAAC diminuait significativement les complications post-opératoires par rapport à une adhésion faible, en chirurgie colorectale. L'adhésion au protocole de RAAC était considérée comme satisfaisante à partir de 70% d'adhésion, et faible en dessous de 50%. Plus le taux d'adhésion au protocole augmentait, plus la morbidité post-opératoire diminuait. Ce constat a aussi été établi en chirurgie bariatrique (46). Ces données montrent l'importance de la synergie entre les différents items de RAAC ; le bénéfice attendu de la RAAC étant moindre si les items sont réalisés isolément. Ce même auteur a par la suite mis en évidence qu'une adhésion forte (considérée comme $\geq 70\%$ d'adhésion) par rapport à une adhésion faible, pourrait être bénéfique en terme de survie à 5 ans, toujours chez les patients avec une chirurgie colorectale (47). A notre connaissance, il n'existe pas d'études évaluant l'impact en termes de morbi-mortalité péri-opératoire d'une adhésion forte ($\geq 70\%$ d'adhésion) versus intermédiaire (50-70% d'adhésion) aux recommandations de RAAC en TH chez des patients sélectionnés en vue d'une transplantation hépatique.

4. Objectif

1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de quantifier l'adhérence aux recommandations récentes de RAAC en transplantation hépatique au CHU de Lille entre 2018 et 2022, chez des patients sélectionnés, et de regarder l'impact d'une adhésion forte versus intermédiaire sur la morbi mortalité péri-opératoire (mortalité, durée moyenne de séjour, complications post-opératoires).

Les patients éligibles à la RAAC étaient sélectionnés selon les critères suivants : IMC entre 18,5 et 40 kg/m², MELD < 30, âge < 65 ans, indication autre qu'une hépatite fulminante et absence de dialyse.

Un taux de 70% d'adhésion a été défini pour différencier l'adhésion forte ($\geq 70\%$ d'adhésion) de l'adhésion intermédiaire (50-70% d'adhésion).

2. Objectif secondaire

L'objectif secondaire était d'analyser les facteurs de prolongation de la durée d'hospitalisation chez les patients transplantés hépatiques en l'absence de complication chirurgicale.

L'absence de complication chirurgicale était authentifiée par une absence de reprise chirurgicale et/ou un scanner abdominal de contrôle normal à J7, ce scanner étant la pratique habituelle au CHU de Lille.

Une analyse des facteurs de risque était réalisée chez ces patients indemnes de complications chirurgicales, en comparant les patients sortant d'hospitalisation avant ou à J10, et ceux sortant après.

Article

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Liver Transplantation: Assessing Adherence and its Influence on Postoperative Morbidity and Mortality, a retrospective single center study from 2018 to 2022.

Introduction

Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocols have been increasingly adopted in various surgical specialties, including liver transplantation (LT). This multidisciplinary approach aims to improve patient recovery by increasing satisfaction, reducing postoperative complications and shortening hospital stays. ERAS strategies focus on optimizing perioperative care through effective evidence-based practices that promote among others early mobilization, multimodal analgesia and faster postoperative recovery (3,25,48).

Several studies have retrospectively evaluated the feasibility of implementing ERAS in liver transplantation, with variable results (31,49–52). Although ERAS has shown significant benefits in other types of surgery, its success often depends on adherence to the individual components of the protocol (45). However, in the context of liver transplantation, studies rarely report adherence levels, despite its central role in achieving optimal outcomes.

Data from other surgical disciplines suggest that ERAS protocols deliver the best results when adherence rates exceed 70% (45–47). This correlation between adherence and clinical outcomes has not been extensively studied in the field of liver transplantation. Therefore, the aim of this study is to assess the impact of adherence to ERAS protocols on postoperative morbidity and mortality in liver transplant patients. In addition, we aim to investigate factors contributing to prolonged hospital stays despite normal postoperative control computed tomography (CT) scans.

Material and methods

Study design and regulatory framework

This study was a single-center, retrospective observational analysis. Data were collected from patients who underwent liver transplantation at Lille University Hospital (Lille, France) between January 2018 and May 2022. The data sources included each patient's medical record from the hospital's electronic patient record system (SILLAGE, SIB, France), the anesthesia information medical system (Diane, Bow Medical, France), and the hospital's data warehouse (INCLUDE [Integration Center of the Lille University Hospital for Data Exploration]). Ethics approval for this study was obtained from the Commission Nationale de l'Information et des Libertés (CNIL), which reviewed and approved the research protocol (Lille, France; reference : DEC23-116) (Appendix 2). The Comité Ethique pour la Recherche en Anesthésie Réanimation (CERAR) also granted approval following protocol submission (IRB 00010254-2024-022) (Appendix 3). All included patient were informed (Appendix 4). The study adhered to the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) guidelines (<http://www.strobe-statement.org/>).

Patients and data

Patients included in the study were those who underwent liver transplantation at Lille University Hospital between January 2018 and May 2022. These patients were identified by extracting liver transplant patient lists from the CRISTAL software at Lille Hospital. Inclusion criteria required that patients were at least 18 years old and had undergone a liver transplant. Exclusion criteria were liver re-transplantation, combined transplantation, transplantation for fulminant hepatitis, and split liver transplantation. Exclusion criteria for the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol included a Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score > 30, a Body Mass Index (BMI) < 18.5 or > 40 kg/m², dialysis, and age over 65.

The variables studied included a description of the population (gender, age, sex, BMI, ASA status, tobacco use, chronic renal failure, diabetes status, MELD score, CHILD score, pretransplant condition), etiologies leading to liver transplantation, intraoperative parameters of liver transplantation (cold ischemia time, donor's age, surgery duration, blood loss, intraoperative transfusion, diuresis, ascites, temporary porto-caval anastomosis, quantified fluid administration), and parameters assessing ERAS practices (carbohydrate loading, catheter removal timing, early postoperative physiotherapy, refeeding day, preventive anticoagulation, mobilization, prophylaxis, postoperative nutrition, intraoperative optimization, anesthesia approach, multimodal analgesia).

Additional variables included the time between liver transplantation and the follow-up abdominal scan, scan results, tacrolema on scan day, basiliximab use, postoperative complications (Clavien-Dindo score, surgical revision, biliary and vascular complications, radiological and endoscopic procedures, medical complications defined as infections, hemodynamic instability, venous thromboembolism, acute renal failure, extrarenal purification, respiratory failure, neurological or psychiatric failure, early allograft dysfunction (EAD) and primary non-function, iatrogenicity, distance from home, readmission within six months, mortality (both during hospitalization and at twelve months), and total length of stay (LOS). Definitions of each variable can be found in the supplementary material (appendix 5).

Objectives

The primary objective of this study was to quantify adherence to recent Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) recommendations in liver transplantation at Lille University Hospital between 2018 and 2022, in selected patients and to look at the impact of high adherence (over 70%) compared with intermediate adherence (50-70%) on perioperative morbidity and mortality.

Given the large number of published recommendations, we decided to group them into six categories to facilitate interpretation (table 1). In each of these categories, we have grouped together binary data. Each item corresponds to a recommendation. The official recommendations for ERAS in LT can be found in Appendix 1. A rate of recommendation per patient and per category, and an average per category were calculated. Patients with one or more missing data in the categories studied were excluded from the analysis.

The impact of ERAS, based on adherence rates to the protocol in selected patients, was evaluated by comparing the mean length of stay, mortality, and postoperative complications between two groups: those with adherence between 50 and 70% and those with adherence above 70%.

Since length of stay is often considered a key outcome of the ERAS strategy, we aimed to evaluate factors influencing prolonged hospital stays following a normal CT scan. Short length of stay was defined as a total hospital stay of less than or equal to ten days.

Table 1. Recommendations evaluated in each category

Category	Recommendations
Removal of catheters and mobilization	Physiotherapy from Day 1 Nasogastric tube removal before Day 1 Extubation within 8 hours post-operatively Removal of drains within 5 days post-operatively
Multimodal analgesia	Multimodal analgesia during and after the operation
Anaesthesia	Preoperative fasting anaesthesia Carbohydrate loading No long-acting premedication Use of inhaled agents Monitoring depth of anaesthesia Protective ventilation Intraoperative normothermia
Intraoperative optimisation	Restrictive filling ROTEM use CVL and arterial catheter use Stroke volume monitoring No use of HES No systematic use of anti-fibrinolytic
Post-operative nutrition	Post-operative normoglycaemia Eating restored on Day 1 Post-operative nausea and vomiting prevention
Post-operative prophylaxis	Association of immunosuppressive agents Intraoperative antibiotic prophylaxis Intermittent pneumatic compression Early preventive heparin 24-48H Prophylactic aspirin CMV prophylaxis

Abbreviations : ROTEM : rotational thromboelastometry; CVL : central venous line; HES : hydroxyethyl starch; CMV : cytomegalovirus.

Statistical analysis

Analysis of the main objective

Qualitative variables were described in terms of frequency and percentage. Quantitative variables were described by the mean and standard deviation, or by the median and interquartile range in the case of a non-Gaussian distribution. The normality of the distributions was verified graphically and using the Shapiro-Wilk test.

To meet the main objective, adherence to the protocol was determined by scoring. These scores were based on the degree of adherence to the recommendations of 6 action groups (early catheter removal & mobilisation, analgesia, feeding, prophylaxis, peroperative haemodynamic optimisation, anaesthesia). Patients with missing data in one of the categories were excluded from the analysis. A rate of recommendation followed per patient and per category, and an average per category were calculated. A radar diagram of the results was produced overall according to the six recommendation categories, and by subgroup according to the rate of adherence.

An overall adherence rate was calculated for each patient, as well as an adherence rate by action group (early catheter removal & mobilisation, analgesia, feeding, prophylaxis, intraoperative haemodynamic optimisation, anaesthesia). Descriptive analyses were used to meet this objective.

Based on the rate of adherence to the recommendations, two groups of patients were defined: those with more than 70% adherence to the recommendations (high adherence) and those with between 50 and 70% adherence to the recommendations (intermediate adherence). It should be noted that only one patient had less than 50% adherence to the recommendations (48%) and was analysed with the patients in the 50-70% adherence group. Length of stay was compared between these 2 groups using analysis of variance (ANOVA). Mortality at D7 and M12 and the frequency of postoperative complications were compared using a Chi-square test or Fisher's exact test if the theoretical number of patients was less than 5.

Analysis of the secondary objective

The search for factors favouring prolonged hospitalisation despite a normal CT scan at D7 was carried out by comparing the population of patients discharged before or at D10, with patients discharged at D11 or later, in patients eligible for ERAS. Quantitative variables were compared between the 2 groups using a Student's t test in the case of a normal distribution, or a Mann-Whitney test in the opposite case. Qualitative variables were compared between the 2 groups using a Chi-square test or Fisher's exact test.

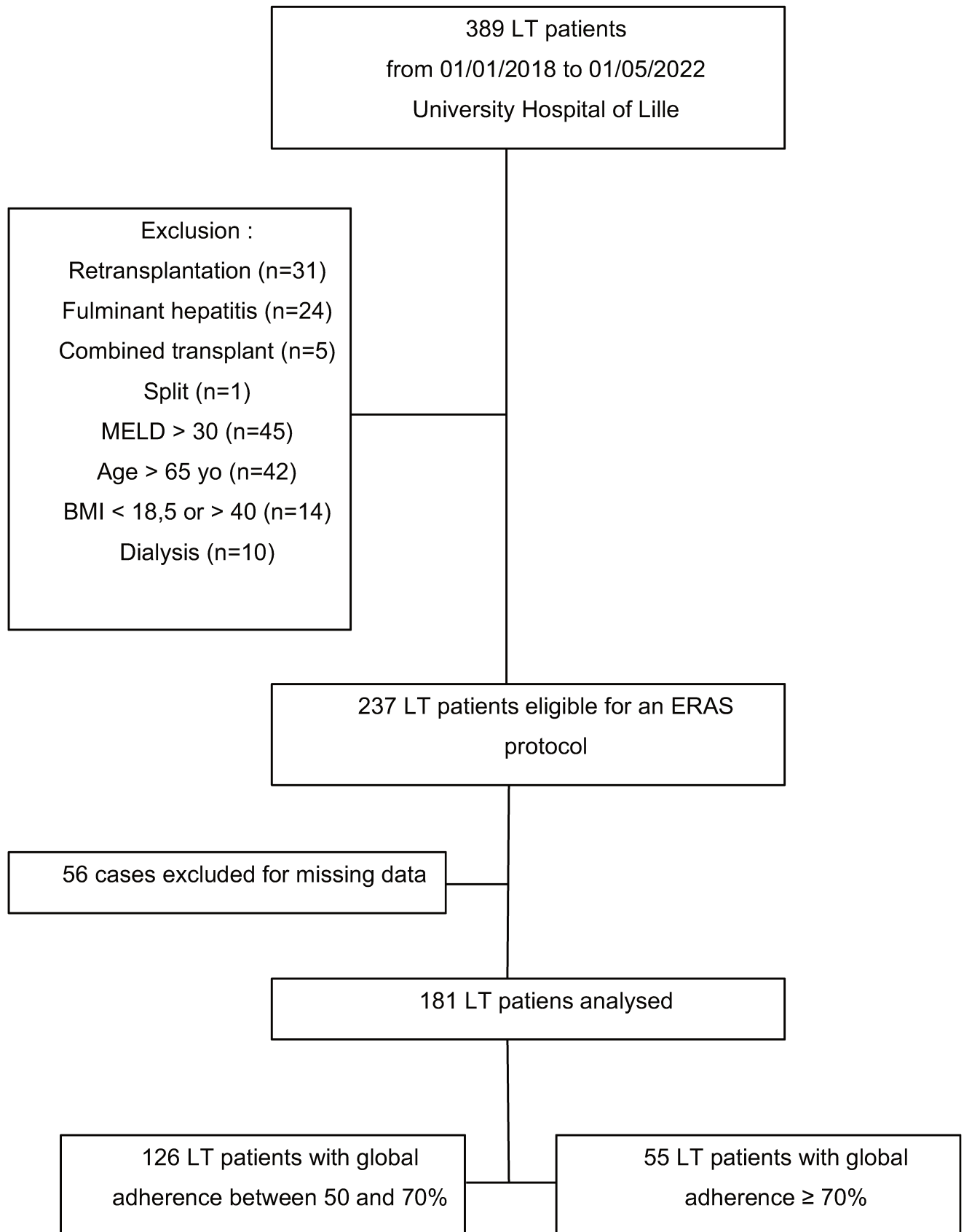
Significance

The significance level was set at 5%. Statistical analyses were performed using R software.

Results

Of the 389 liver transplants performed at Lille University Hospital between 01/01/2018 and 01/05/2022, 152 patients were excluded, represented by liver retransplantation (31 patients), fulminant hepatitis (24 patients), combined transplant (5 patients), split transplant (1 patient), pre TH MELD > 30 (45 patients), recipient age over 65 (42 patients), BMI (Body Mass Index) < 18,5 or > 40 kg/m² (14 patients), pre operative dialysis (10 patients). Finally, 237 (60%) patients were eligible for an ERAS protocol. Of the 237 eligible patients, only 181 had no missing data and could be analysed. 126 of them had global adherence between 50 and 70%, and 55 had global adherence over than 70%. The analyses described below focus on this specific group of patients included and eligible for the ERAS protocol (figure 1).

Figure 1. Flow diagram of patients included in this study.



Abbreviations : LT : liver transplantation; ERAS : enhanced recovery after surgery; yo : years old ;BMI : body mass index.

Patient Demographics

The study population had an average age of 54 years, with a predominance of males. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) were the main indications for transplantation in both groups. There were more diabetics and chronic kidney disease in the intermediate adherence group (between 50 and 70% adherence). The MELD score was higher in the intermediate adherence group. The ERAS categories followed in equal proportions by both groups of patients were prophylaxis, intraoperative optimisation, anaesthesia and multimodal analgesia. The categories of postoperative nutrition and early removal of catheters and mobilisation were less followed in the group between 50 and 70% adherence. Other characteristics of liver transplant patients are presented in Table 2.

Table 2. Descriptive characteristics of the population of liver transplant recipients eligible for ERAS at Lille University Hospital between 2018 and 2022

Variable	Overall population eligible for ERAS, n=237	≥ 70% adherence to ERAS, n= 55	Between 50 and 70% adherence to ERAS, n = 126
Age	53,6 ±10,6	53,5 ±10	54 ±10
Gender			
Female	63 (26,6)	15 (27,3)	37 (29,4)
Male	174 (73,4)	40 (72,7)	89 (70,6)
BMI	26,6 ±4,5	26,9 ±4,5	26,5 ±4,4
ASA			
≥ 3	230 (97,0)	53 (96,3)	118 (93,7)
≤ 2	7 (3,0)	2 (3,7)	8 (6,3)
Smoking			
Non smoker	83 (35,0)	17 (30,9)	45 (35,7)
Active	51 (21,5)	10 (18,2)	28 (22,2)
Weaned	103 (43,5)	28 (50,9)	53 (42,1)
Chronic renal failure	18 (7,6)	2 (3,6)	12 (9,5)
Diabetic	72 (30,4)	11 (20)	42 (33,3)
Year of LT			

2018	58 (24,5)	4 (7,3)	38 (30,2)
2019	58 (24,5)	11 (20)	26 (20,6)
2020	46 (19,4)	19 (34,5)	15 (11,9)
2021	53 (22,4)	16 (29,1)	33 (26,2)
2022	22 (9,3)	5 (9,1)	14 (11,1)
Indication for transplantation			
Cirrhosis	117 (49,4)	26 (47,3)	61 (48,4)
HCC	94 (39,7)	24 (43,6)	52 (41,3)
Others	26 (11,0)	5 (9,1)	13 (10,3)
MELD	14 (9 ; 20)	12 (8 ; 19)	15 (10 ; 20)
CHILD	8 (6 ; 10)	8 (5 ; 10)	8 (6 ; 10)
Overall adherence to ERAS	65,3 ± 22	74,2 ± 15,4	62,4 ± 26,1
ERAS category studied			
Catheter removal and mobilisation	60,3 ± 27	80,5 ± 16,5	55,2 ± 24,4
Prophylaxis	67,6 ± 4,2	69,7 ± 6,5	66,8 ± 2,6
Postoperative nutrition	29 ± 26,3	55,2 ± 21,5	17,2 ± 19,2
Intraoperative optimisation	65,4 ± 4,4	64,5 ± 5,6	65,7 ± 3,8
Anaesthesia	72,8 ± 9,7	75,3 ± 9,3	72,6 ± 9,8
Multimodal analgesia	97 ± 17	100 ± 0	96,8 ± 17,6

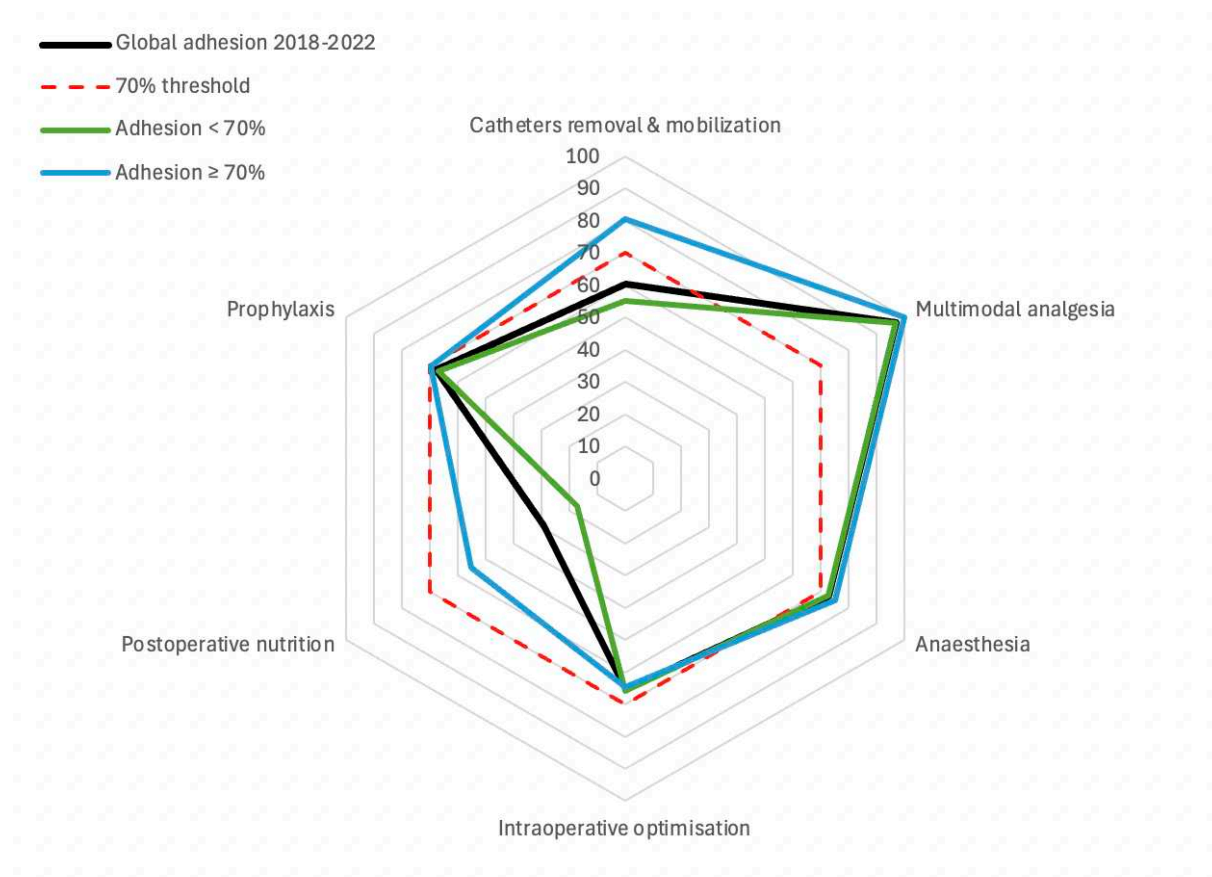
Values are expressed as mean ± standard deviation, median [IQR] or n(%)

Abbreviations : BMI : body mass index, kg/m², ASA : American Society of Anesthesiologists, LT : liver transplantation, HCC : hepatocellular carcinoma, MELD : Model for End stage Liver Disease, CHILD : Child Turcotte Pugh score, ERAS : enhanced recovery after surgery.

Main analysis

Two sub-groups were created according to the rate of adherence to the recommendations. There were 126 patients in the group with between 50% and 70% adherence to the recommendations (intermediate adherence), and 55 patients in the group with over 70% adherence (high adherence). Average adherence in the high-adherence group was 74.2%. Average adherence in the intermediate adherence group was 62.4%. The overall average adherence to ERAS recommendations in LT from 2018 to 2020 on the data studied was 65,3%. The categories with the highest adherence were multimodal analgesia and intraoperative anaesthetic management, with average adherence of 97% and 71.4% respectively. Next came prophylaxis for liver transplant patients and intraoperative haemodynamic optimisation, with adherence to the latest recommendations at 67.6% and 65.4% respectively. Removal of catheters and postoperative mobilisation of liver transplant patients came fifth, with a compliance rate of 60.3%. Finally, postoperative nutrition was the category with the lowest adherence to the recommendations, with an average adherence rate of 29% overall. We plotted adherence rates to the recommendations by category from 2018 to 2022. Additionally, we compared adherence levels (intermediate or high) within each category for the two sub-groups (Figure 2).

Figure 2. Radar diagram of Overall Adherence by category between 2018 and 2022



Patients with strong adherence (adherence > 70%) to ERAS recommendations had significantly less AKI (Acute Kidney Injury) and less EAD (Early Allograft Dysfunction). There was no difference in the surgical complications represented by surgical revision, vascular and biliary complications in the 90 days following transplantation. There was no difference between the two groups in terms of donor age and duration of cold graft ischaemia. The other morbidity and mortality characteristics according to the recommendation rate are presented in table 3.

Table 3. Morbidity and mortality according to the recommendation rate

	Adherence between 50 and 70%. (n=126)	Adherence >70% (n=55)	Test
Death during hospitalisation	3 (2,4)	0 (0,0)	NA : less than 8
Death at 12 months	5 (4,1)	2 (3,7)	NA : less than 8
Biliary complication at D90	19 (15,2)	10 (18,2)	p = 0,62
Vascular complication at D90	27 (26,1)	11 (20,0)	p = 0,81
Surgical revision	29 (23,2)	13 (24,1)	p = 0,90
Donor's age (yo)	57,7 ± 15	54 ± 18,6	p = 0,16
Cold ischaemia time (min)	410,5 ± 124,8	406,3 ± 137,7	p = 0,84
Medical complications	90 (71,4)	35 (63,6)	p = 0,30
Infection	51 (40,5)	20 (36,4)	p = 0,60
Haemodynamic failure	15 (11,9)	4 (7,3)	p = 0,35
Venous thromboembolic disease	13 (10,3)	1 (1,8)	p = 0,067
Acute renal failure	73 (57,9)	22 (40,0)	p = 0,026
Extra replacement therapy	10 (10,4)	2 (4,8)	p = 0,35
Respiratory failure	20 (15,9)	13 (23,6)	p = 0,21
Neurological failure	19 (15,1)	4 (7,3)	p = 0,15
Psychiatric failure	9 (7,1)	3 (5,5)	p = 1,00
Acute graft rejection	7 (5,6)	7 (12,7)	p = 0,13
Early graft dysfunction	56 (44,8)	11 (20,0)	p = 0,002
Non-primary function	1 (0,8)	0 (0,0)	NA : less than 8
Radiological procedure	11 (8,8)	2 (3,7)	p = 0,35
Endoscopic procedure	4 (3,2)	2 (3,7)	NA : less than 8
Readmission at 6 months	41 (33,1)	12 (22,2)	p = 0,15
Total length of stay	15,0 (11,0 ; 21,0)	14,0 (11,0 ; 21,0)	p = 0,24
Clavien Dindo's score	2,0 (2,0 ; 4,0)	2,0 (2,0 ; 4,0)	p = 0,77

Values are expressed as mean ± standard deviation, median [IQR] or n(%)

Abbreviations : D90 : day 90; NA : not applicable; yo : years old.

Secondary analysis

The secondary objective was to compare, in patients without surgical complications, the factors that might explain prolonged hospitalisation. Two groups were defined, those discharged early, before or at D10, and those discharged later. Patients discharged after D10 had significantly more severe liver disease than those discharged before D10, as reflected by the MELD and CHILD scores. Other characteristics are listed in table 4.

Table 4. Characteristics of patients discharged before or after D10, after a normal follow-up scan.

Variable	Group leaving after D10 (n= 151)	Group leaving before or at D10 (n=39)	Test
Length of stay (day)	17 (14 ; 27)	9 (9 ; 10)	
Gender			p = 0,15
Female	49 (32,5)	8 (20,5)	
Male	102 (67,5)	31 (79,5)	
BMI	26,4 ±4,5	26,9 ±4,2	p = 0,52
Age	57,0 (49,0 ; 61,0)	58,0 (49,0 ; 61,0)	p = 0,89
MELD	15,0 (9,0 ; 21,0)	11,0 (7,0 ; 18,0)	p = 0,049
CHILD	8,0 (6,0 ; 11,0)	7,0 (5,0 ; 9,0)	p = 0,021
Indication for LT			p = 0,47
Cirrhosis	73 (48,3)	17 (43,6)	
HCC	59 (39,1)	19 (48,7)	
Others	19 (12,6)	3 (7,7)	
Diabetic	50 (33,1)	12 (30,8)	p = 0,78
Chronic renal failure	14 (9,3)	3 (7,7)	p = 1,00
ASA*			p = 0,73
≤ 2	10 (6,6)	3 (7,7)	
≥ 3	141 (93,4)	36 (92,3)	
Smoking			p = 0,071

Non smoking	60 (39,7)	9 (23,1)	
Active	26 (17,2)	12 (30,8)	
Weaned	65 (43)	18 (46,2)	
Pre-transplant condition			p = 0,30
Home	133 (88,1)	36 (92,3)	
Hospitalisation	9 (6,0)	3 (7,7)	
ICU	9 (6,0)	0 (0,0)	

Values are expressed as mean \pm standard deviation, median [IQR] or n(%)

Abbreviations : D10 : day 10, BMI : body mass index, kg/m², MELD : Model for End stage Liver Disease, CHILD : Child Turcotte Pugh score, LT : liver transplantation, HCC : hepatocellular carcinoma, ASA : American Society of Anesthesiologists, ICU : intensive care unit.

Patients discharged after D10 had significantly more medical complications than those discharged early. The medical complications that had the greatest impact on these patients were infection and AKI (p < 0,001). Basiliximab was used to a greater extent in this group. Readmission at 6 months was significantly higher. Other characteristics are listed in table 5.

Table 5. Characteristics of post-operative complications in patients discharged before or after D10 after a normal follow-up scan.

Variable	Group leaving after D10 (n=151)	Group leaving before or at D10 (n=39)	Test
ERAS adherence \geq 70%	31 (28,4)	12 (34,3)	p = 0,51
Medical complications	111 (73,5)	13 (33,3)	p <0,001
Infection	72 (47,7)	2 (5,1)	p < 0,001
Hemodynamic failure	24 (15,9)	0 (0,0)	p = 0,005
Acute renal failure	88 (58,3)	10 (25,6)	p < 0,001
Extra renal purification	15 (11,7)	0 (0,0)	p = 0,13
Venous thromboembolic disease	11 (7,3)	0 (0,0)	p = 0,12
Respiratory failure	30 (19,9)	2 (5,1)	p = 0,028
Neurological failure	25 (16,6)	1 (2,6)	p = 0,023
Psychiatric failure	12 (7,9)	0 (0,0)	p = 0,13
Balanced tacrolemia (8-15 ng/mL) on day of scan	61 (41,5)	19 (52,8)	p = 0,22
Basiliximab use	57 (37,7)	8 (20,5)	p = 0,043
Iatrogeny	42 (27,8)	9 (23,1)	p = 0,55
Donor's age (years old)	56,4 \pm 17,3	54,2 \pm 14,7	p = 0,46
Cold ischaemia time (minute)	416,8 \pm 137,4	426,4 \pm 118	p = 0,69
Distance from home	16 (10,7)	8 (20,5)	p = 0,11
Check-up scan on a Sunday or public holiday	28 (18,5)	6 (15,4)	p = 0,65
Endoscopic procedure	6 (4,0)	0 (0,0)	NA : less than 8
Radiological procedure	7 (4,6)	0 (0,0)	NA : less than 8
Readmission at 6 months	47 (31,1)	4 (10,3)	p = 0,009

Values are expressed as mean \pm standard deviation, median [IQR] or n(%)

Abbreviations : D10 : day 10, ERAS : enhanced recovery after surgery; NA : not applicable.

Discussion

This study shows that Lille University Hospital has successfully integrated ERAS principles into its liver transplant care, achieving an average adherence rate of 66% over five years. Among patients eligible for ERAS, two adherence groups emerged: high and intermediate adherence. Both groups were similar in BMI, age, sex, and ASA scores. Transplant indications, primarily cirrhosis and HCC, were comparable. However, the intermediate adherence group showed higher rates of chronic kidney disease (CKD) and diabetes, along with higher MELD scores.

ERAS Benefits for LT Patients

Currently, data on the specific benefits of ERAS protocols in LT are limited. First, ERAS protocols applied in the literature are not uniform. Adherence to the protocol is not quantified in all studies. Most studies are randomised controlled trials with an ERAS group and a standard group, or prospective cohort studies. Postoperative outcomes are mainly LOS, overall complications, overall mortality and hospital readmission. Details of complications (medical or surgical) are rarely described. The literature shows that ERAS in LT reduces the length of stay (LOS), with a LOS of 7 to 18 days compared with 10 to 22 days in standard care. Mortality does not appear to be affected by the application of an ERAS protocol (30–32,49,50,52). The readmission rate according to studies with a fast track program is between 30-40% (53,54). The readmission rate was similar between the ERAS and standard groups. According to some studies, ERAS in LT appeared to reduce complications compared with a standard protocol in particular infectious complications, like urinary and respiratory ones, without impacting on biliary, arterial, haemorrhagic and EAD complications (32,49,50). However, other studies have found no difference in the incidence of overall complications with or without the ERAS protocol (30,31,52). According to Tinguely's meta-analysis, overall complications range from 18.5 to 50%, and overall mortality from 0 to 5%. The average length of hospital stay varies from 6 to 18 days (34). These results are consistent with those obtained in our study, with a mortality rate of 2.4% during hospitalisation, overall

complications of 45.5% (23.6% surgical complications and 67.5% medical complications) and an average LOS duration of 14 days. Unlike other studies, we found that rehospitalization rates were lower among patients who were discharged early.

In our study, there was no difference in terms of mortality, readmission or length of stay according to the level of adherence to the recommendations. There was a 12% difference in mean adherence between the intermediate and high adherence groups. This difference is maybe not sufficient to show a difference in terms of morbidity, mortality and length of stay. Gustafsson et al showed in colorectal surgery a significant reduction in morbidity, LOS and readmissions between an average adherence of 43% compared with an adherence of more than 70% (47). No study to date in LT has looked at the impact of ERAS, depending on adherence, on length of stay, morbidity and mortality. However, we can presume that the impact of a 12% difference in adhesion is less significant than a difference of almost 30%.

We have shown that the most comorbid patients are less adherent to ERAS and have more medical complications, in particular more AKI and EAD. Two hypotheses can be put forward. Complications may arise because of the patient's condition, despite the application of an ERAS protocol. Another reason is that clinicians limit the application of ERAS to the most comorbid patients. The Haute Autorité de Santé (HAS) has made it clear that resistance to change is one of the levers for extending the use of ERAS (55). If we consider this hypothesis, the question is to know if strong adherence to an ERAS protocol in these more comorbid patients would bring benefits in terms of reducing morbidity and mortality and length of stay.

Melgar et al stratified liver transplant patients receiving ERAS according to the MELD score (56). The primary outcome was the absence of all of the following: intraoperative red blood cell transfusion, postoperative renal replacement therapy, length of hospital stays ≥ 6 days, 30-day readmission, 90-day hepatic artery thrombosis, 90-day biliary complications, 90-day Clavien-Dindo grade $\geq III$ complications, and 90-day mortality. Patients with HCC, MELD < 20 and patients without CKD were significantly more likely to meet all of these criteria. Similarly, in pancreatic surgery, Kobayashi et al. found that older age, malnutrition (prealbumin ≤ 18 mg/dL), and higher ASA scores (≥ 2) were independent predictors of postoperative complications and prolonged stays, even with

ERAS in place (57). These findings suggest that patients with fewer comorbidities may benefit the most from ERAS in terms of shorter hospital stays and fewer medical complications.

However, the application of ERAS could still bring benefits to comorbid patients. In pancreatic surgery, Raza et al. observed that ERAS protocols reduced hospital stays across all age groups in patients undergoing pancreaticoduodenectomy, even those over 75 (58). Perhaps similar benefits could be found in TH in more comorbid patients. The present results indicate that further research is needed to determine which LT patients benefit most from ERAS protocols or to develop adapted protocols for high-risk patients.

Factors Influencing AKI in LT Patients

Our study showed a decrease in AKI with higher adherence to ERAS protocols. Post-liver transplantation AKI incidence is high, ranging from 48% to 94% (59). The intermediate adherence group had a higher prevalence of chronic kidney disease (CKD), which may explain their increased AKI rates. This group had higher Model for End-Stage Liver Disease (MELD) scores, a known risk factor for post-LT AKI (60).

ERAS protocols may mitigate AKI risk. Intraoperative hemodynamic and volume optimization are crucial for maintaining cardiac and renal perfusion. Shorter hospital stays, early extubation, and glycemic control are associated with lower AKI incidence (61). Calcineurin inhibitors are nephrotoxic; ERAS recommends using tacrolimus over cyclosporine due to its reduced nephrotoxicity (62,63).

Our data suggest that higher adherence to ERAS protocols may reduce AKI in LT patients. However, multivariate factors could have influenced our results. Further research is necessary to confirm these findings and to identify all contributing factors.

ERAS and Early Allograft Dysfunction (EAD)

High adherence to ERAS protocols in LT appears to protect against early allograft dysfunction (EAD), a complication leading to increased mortality (relative risk 10.7) and graft loss (64). Risk factors for EAD include donor age, donor body mass index (BMI), graft macrosteatosis, cold ischemia time, and the recipient's pre-transplant MELD score (64,65). Grafts from donors after circulatory death (DCD), prolonged operative times, and higher volumes of transfused packed red blood cells are additional risk factors (66).

The scarcity of suitable grafts has increased the use of marginal grafts, which carry a higher risk for EAD (67). Characteristics of marginal grafts often overlap with EAD risk factors: advanced donor age, extended donor ICU stays, donor obesity, steatotic grafts, and prolonged cold storage durations (68). Many of these factors are unmodifiable within the ERAS framework.

Improving graft preservation to mitigate ischemia-reperfusion injury is crucial (69). While static cold storage provides satisfactory results for standard grafts (70), it is less effective for marginal grafts (67). Dynamic perfusion systems—hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) and normothermic machine perfusion (NMP)—have demonstrated superiority in preserving marginal grafts, reducing postoperative EAD rates compared to static cold storage (71). ERAS guidelines in LT recommend these preservation methods to reduce complications, especially with marginal grafts (2).

In our study, we did not assess graft preservation techniques between the high and intermediate adherence groups, which might explain the higher EAD incidence in the intermediate group. Although graft preservation directly impacts EAD, it is possible that overall adherence to ERAS protocols contributes to preventing EAD. This hypothesis requires further investigation, as current literature lacks data on ERAS protocols reducing EAD incidence.

Surgical Complications and ERAS

In our study, the incidence of surgical complications was consistent across both intermediate and high ERAS adherence groups. Rates of biliary and vascular complications at 90 days, as well as reoperation frequencies, appeared independent of adherence level to ERAS protocols. These findings suggest that ERAS adherence may not exert a significant impact on surgical complication rates in liver transplantation. This observation is consistent with the findings of Xu et al. (32), who reported that while ERAS protocol implementation in LT patients reduced overall complications, the incidence of surgical complications, including hemorrhage and hepatic artery thrombosis, remained comparable between adherence groups.

Non-Surgical Factors in Prolonged Hospitalization

Several non-surgical factors may explain longer hospital stays for LT patients. First, more advanced liver disease, as shown by MELD and CHILD scores, was associated with longer stays, consistent with literature showing that higher MELD scores increase ICU stays, hospital duration, and mortality (72–74).

Another factor was the use of basiliximab. Patients discharged later were more likely to be on basiliximab protocols, which delay tacrolimus initiation, complicating dosing. Basiliximab was introduced in LT as a ‘renal-sparing’ strategy and has a role in reducing the incidence of post-operative AKI, by allowing a delayed delay of tacrolimus (75). In our study, the use of basiliximab appeared to be associated with a prolonged stay. As basiliximab was used in patients with risk factors for pre-operative AKI (CKD), these patients are more susceptible to being hospitalised for longer.

Medical complications, particularly infections and AKI, contributed to extended stays for patients discharged after ten days. Infections affect up to 80% of LT recipients in the first year (12) and, while mortality has decreased due to prophylaxis (76), they still extend hospital stays (77). In our study, infections and AKI were the most significant post-operative complications.

Hospital practices, such as routine day-seven abdominal scans, did not delay discharge, even on weekends or holidays. Distance from the patient's home region also did not affect length of stay.

Key Areas for Improvement

The two categories in which the high adherence group had better results were postoperative nutrition (55 vs 17%) and catheter removal and early mobilisation (80 vs 55%). This may suggest that there is potential for improvement in these two areas to increase the rate of adherence to ERAS and the associated benefits.

Fast-track protocols in the literature consistently include early removal of catheters, particularly the bladder catheter and the nasogastric tube, as well as early resumption of feeding (30–32). ERAS insists on the early removal of catheters, particularly urinary catheters and central lines, as this has been shown to reduce urinary tract infections and bacteremia (78). Food reintroduction is an important element in the fight against patient undernutrition, which is a marker of morbidity and mortality (79). Infection is one of the reasons for prolonged hospitalisation, and combating it would help to shorten the length of hospitalisation. To this end, ERAS proposes early catheter removal, early mobilisation and early post-operative nutrition. Another way of reducing post-operative infections might be to reduce immunosuppression, the known undesirable effect of which is infection. The reduction of immunosuppression in certain liver transplant patients is already being studied (80). The liver is an organ with a lower incidence of rejection than other organs (81). In the long term, immunosuppressive drugs contribute to the development of complications that are sources of morbidity and mortality, such as cancers, opportunistic infections, chronic renal failure, diabetes, hypercholesterolemia, hypertension (82). Reduction of immunosuppressive drugs might be achieved without increasing the risk of rejection, in certain selected transplant patients. The factors known to reduce immunosuppression in transplant patients without increasing the risk of rejection are indications for transplantation for a non-immune cause, a low HLA mismatch and the absence of acute rejection (83), as well as a long-standing transplant, male gender and advanced age (84). Individualized immunosuppressant protocols might be an option for optimizing perioperative care.

Study Limitations and Strengths

Our study has several weaknesses. First, it's a retrospective study. Some data could not be retrieved. Furthermore, the study was monocentric, conducted only at the University Hospital of Lille, and thus may carry the risk of bias related to the center effect. Moreover, out of the 237 patients eligible for the ERAS protocol, only 181 transplanted patients were analyzed for adherence to the recommendations. The 56 eligible patients excluded from the analysis had at least one missing data point in each of the six recommendation categories studied. The 181 patients analyzed had no missing data in any of the categories. This reduced the sample size and may have resulted in a lack of statistical power. There was little difference in terms of adherence to the recommendations between the intermediate and strong adherence groups (74.2 vs 62.4%).

Regarding the strengths, our study analyzed a relatively large patient sample compared to those in the literature studying the impact of the ERAS. This concept is still expanding in LT, and our study has the advantage of providing an analysis of actual practices and comparing them with ERAS recommendations in LT, something that, to our knowledge, has never been done before.

Conclusion

Overall adherence to ERAS recommendations in liver transplantation at Lille University Hospital between 2018 and 2022 was 65%. We found no significant differences in total length of stay, overall post-operative complications, or mortality between intermediate and strong adherence groups. However, the difference in adherence between these groups was limited to 12%. Among post-operative complications, the high-adherence group experienced fewer cases of acute renal failure and early graft dysfunction, potentially due to a lower prevalence of comorbidities in this group. Similarly, patients who were discharged early had no increased rate of rehospitalization and were also those with the fewest comorbidities.

Further studies are needed to identify patients who would benefit most from an ERAS program, with the goal of reducing post-operative morbidity and length of stay. It could be interesting to develop personalised ERAS protocols, particularly for patients with many and/or serious comorbidities.

Conclusion en Français

L'adhésion globale aux recommandations de RAAC en transplantation hépatique entre 2018 et 2022 au CHU de Lille s'élevait à 65 %. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la durée totale de séjour, les complications post-opératoire globales et la mortalité entre une adhésion intermédiaire et une adhésion forte. Cependant, l'écart d'adhésion entre les groupes était limité à 12 %. Parmi les complications post-opératoire, le groupe avec une forte adhésion présentait moins d'insuffisances rénales aiguës et de dysfonctions précoces du greffon, ce qui pourrait s'expliquer par une proportion moindre de comorbidités dans ce groupe. De même, les patients bénéficiant d'une sortie précoce, ne présentait pas d'augmentation du taux de réhospitalisations, étaient également ceux ayant le moins de comorbidités.

Ainsi, de nouvelles études sont nécessaires pour identifier les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice d'un programme de RAAC, dans l'objectif de réduire la morbidité post-opératoire et la durée de séjour. Il pourrait être intéressant de développer des protocoles de RAAC personnalisés, plus particulièrement pour les patients avec de nombreuses et/ou lourdes comorbidités.

Annexes

Annexe 1 – Recommandations RAAC en TH, société ERAS, janvier 2023

	Quality of evidence	Grade of recommendation
Introduction		
Are short-term complications associated with poor allograft survival and patient survival after liver transplantation?		
1. All measures should be taken to reduce the risk and incidence of short-term complications after liver transplantation. Clinicians should pay particular attention to preventing acute kidney injury, biliary complications, and early allograft dysfunction.	Moderate	Strong
Preoperative measures		
Which preoperative assessment modalities best identify patients who are suitable for enhanced recovery after liver transplantation?		
2. We identified four pretransplant assessment tools that could be used to identify patients who are suitable for enhanced recovery protocols: Karnofsky performance status; Liver Frailty Index; abdominal muscle mass by CT; and cardiopulmonary exercise testing. We recommend that selection of the appropriate tool depends on the specific clinical setting and available resources. Use of this tool should be incorporated into the routine preoperative assessment within enhanced recovery protocols.	Moderate	Strong
What is the role of prehabilitation on short-term outcomes after liver transplantation?		
3. Prehabilitation before liver transplantation is recommended and likely to have short-term benefits on functional status and short-term patient outcomes.	Very Low	Strong
Does preoperative optimisation of the nutritional status improve short-term outcomes after liver transplantation?		
4. Pretransplant nutritional supplementation should be offered due to possible benefit in reducing length of hospital stay as well as the absence of harm.	Low	Strong
What is the role of preoperative psychosocial counselling in the improvement of recipient compliance and speed of recovery after liver transplantation?		
5. Preoperative psychosocial assessment should be provided to detect patients at increased risk of poor outcomes after transplantation, particularly in terms of concordance to treatment plan.	Low	Strong
6. Provision of preoperative psychological assessment and concomitant interventions aimed at improving the concordance to treatment plan are recommended, given that they probably have positive effects on the success of liver transplantation.	Very low	Strong
Intraoperative measures		
Does machine perfusion improve immediate and short-term outcomes by enhancing graft function and recipient recovery after liver transplantation?		
7. The use of hypothermic machine perfusion decreases post-reperfusion syndrome and early allograft dysfunction, and should be considered for marginal grafts on the basis of available resources.	Moderate	Strong
8. The use of normothermic machine perfusion decreases post-reperfusion syndrome, early allograft dysfunction, length of stay in intensive care and in hospital, and should be considered for both marginal donation after brainstem death and donation after circulatory death grafts on the basis of available resources.	Low to moderate	Weak
9. The use of normothermic regional perfusion decreases primary non-function and early allograft dysfunction and should be considered for all donations from donors after circulatory death on the basis of available resources and if consistent with the local regulatory framework.	Low to moderate	Weak
What is the optimal anaesthetic conduct regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation?		
10. The use of volatile anaesthetics in preference to total intravenous anaesthesia is suggested.	Very low	Weak
11. Minimum alveolar concentration versus electroencephalography-based awareness monitors for depth of anaesthesia monitoring is suggested.	Very low	Weak
12. Regarding ventilation and oxygenation, a restrictive oxygenation strategy avoiding hyperoxia, a low tidal volume ventilatory strategy, administration of positive end expiratory pressure tailored to patient intraoperative physiology, and recruitment manoeuvres are recommended.	Very low	Strong
13. The use of antiemetic prophylaxis is suggested.	Low	Weak
What is the optimal anaesthetic monitoring regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation?		
14. Routine use of invasive arterial blood pressure and central venous pressure monitoring are recommended as a minimum standard of care.	Very low	Strong
15. Routine use of high-flow venous access placement and guided by ultrasonography should be considered for central venous access.	Very low	Strong
16. Consideration of potential discrepancies between peripheral and central arterial blood pressure during clinically significant haemodynamic instability is suggested.	Very low	Weak
17. The availability and expertise in use of a pulmonary artery catheter and transoesophageal echocardiography during liver transplantation is recommended.	Low	Strong
18. Use of transoesophageal echocardiography in patients with oesophageal varices has an acceptable risk. Transoesophageal echocardiography is an effective diagnostic tool in emergency cardiovascular collapse.	Low	Strong
19. Normothermia should be maintained during the perioperative period.	Low	Strong

(Table 1 continues on next page)

	Quality of evidence	Grade of recommendation
(Continued from previous page)		
Which cava anastomotic techniques are optimal regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation?		
20. Based on existing evidence and expert opinion, no single cava reconstruction technique can be recommended over another; instead, the surgical approach should be based on surgeon and centre preference, with special consideration towards specific patient circumstances.	Low	Strong
21. Routine use of venovenous bypass is not recommended.	Very low	Strong
22. Routine use of temporary portocaval shunt is not recommended.	Very low	Strong
Should surgical drains or T tubes be inserted intraoperatively to enhance recovery after liver transplantation?		
23. Because of the potential risk of biliary leakage and infections, the routine intraoperative insertion of T tubes is not recommended.	Low	Strong
24. Because of the scant evidence on abdominal drain insertion, no change in clinical practice in individual centres is recommended.	Very low	Strong
What are the effects of intraoperative transfusion management, antifibrinolytic therapy and coagulation monitoring on short-term outcomes after liver transplantation?		
25. The use of cell salvage is suggested.	Low	Weak
26. It is suggested against the routine use of antifibrinolytics.	Low	Weak
27. The use of viscoelastic testing is recommended.	Low	Strong
What are the optimal perioperative fluid management and outcomes in liver transplantation?		
28. A moderately restrictive or replacement-only fluid regimen is recommended, especially during the dissection phase of the transplantation.	Moderate	Strong
29. Sustained hypervolaemia, based on absence of fluid responsiveness, elevated filling pressures, and echocardiographic findings, should be avoided.	Moderate	Strong
30. Mean arterial pressure should be maintained at >60–65 mm Hg in all cases.	Low	Strong
31. No preferential use of any specific colloid or crystalloid for routine volume replacement can be recommended. However, the use of 130/0.4 hydroxyethyl starch is not recommended, given its association with renal failure and the high incidence of acute kidney injury in liver-transplant recipients.	Low	Weak
What is the optimal management of perioperative analgesia regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation?		
32. Opioid-avoidance analgesia management for liver transplantation improves short-term outcomes. Medications such as paracetamol, gabapentin, ketamine, tramadol, and local anaesthesia can be used instead of, or as adjuncts to, opioids for postoperative analgesia.	Moderate	Weak
33. Transverse abdominis plane block and wound-infiltration catheters could be considered as part of opioid-sparing multi-modal analgesia management for liver-transplant recipients.	Very low	Weak
What is the role of early extubation on short-term outcomes after liver transplantation?		
34. Early extubation after liver transplantation is associated with improved short-term outcomes and should be performed in most patients	Moderate	Strong
Postoperative measures		
What is the optimal management of thromboprophylaxis after liver transplantation regarding prevention of bleeding, and of hepatic artery or portal vein thrombosis?		
35. Therapeutic or prophylactic dosage of thromboprophylaxis should not be routinely used in prevention of de novo portal vein thrombosis.	Moderate	Weak
36. The use of aspirin is recommended for thromboprophylaxis to prevent hepatic artery thrombosis.	Moderate	Strong
37. New and existing parameters for intraoperative assessment, such as coagulation monitoring or flow measures, should be adopted to minimise the prothrombotic events or to predict the recipient groups that are at high risk of thrombosis following liver transplantation.	Moderate	Strong
38. Prophylactic doses of unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin should be judiciously considered for recipients to prevent deep vein thrombosis or pulmonary embolism early after liver transplantation.	Moderate	Strong
(Table 1 continues on next page)		

	Quality of evidence	Grade of recommendation
(Continued from previous page)		
What is the optimal antimicrobial prophylaxis to prevent postoperative infectious complications after liver transplantation?		
39. Universal antibiotic prophylaxis is suggested to prevent postoperative bacterial infections. The choice of antibiotics should be individualised, with length of therapy not exceeding 24 h.	Low	Weak
40. Both universal prophylaxis and pre-emptive therapy are recommended for cytomegalovirus prevention in recipients following liver transplantation. The choice of strategy will depend on individual programme resources and experiences, and the serostatus of the donor and recipient.	Low	Strong
41. Antifungal prophylaxis is recommended for liver-transplant recipients at high risk of developing invasive fungal infections. The choice of drug is dependent on institutional practice.	High	Strong
42. Prophylaxis for <i>pneumocystis jirovecii</i> pneumonia is recommended in endemic areas. Length of prophylaxis is dependent on institutional practice.	Very low	Strong
What are the roles of early removal of drains and lines after liver transplantation to reduce the length of hospital stay and enhance recovery?		
43. We propose that abdominal drains, if placed during liver transplantation, should be removed by postoperative day 5, on the basis of quantity and fluid characteristics.	Low	Strong
44. We recommend that nasogastric tubes can be removed on postoperative day 1 if patients are not ventilated, central lines can be removed once patients are off cardiovascular support, and urinary catheters can be removed once patients are able to mobilise.	Very low	Strong
What is the role of acute inpatient rehabilitation on short-term outcomes after liver transplantation?		
45. Inpatient rehabilitation is recommended because it is safe, tolerable, feasible, and improves functional outcomes after liver transplantation.	Low	Strong
What is the optimal immunosuppression management to prevent early rejection after liver transplantation?		
46. Tacrolimus, as the standard immunosuppression after liver transplantation, is recommended and can be used in combination with other drugs such as corticosteroids and mycophenolate mofetil, and in association with anti-IL-2 receptor antibody (anti-IL2Ra) induction.	Low	Strong
47. A low dose or delayed introduction of tacrolimus, in association with corticosteroids, mycophenolate mofetil, and anti-IL2Ra induction, is recommended to reduce acute kidney injury.	Low	Strong
48. Use of tacrolimus in association with corticosteroids, mycophenolate mofetil, and anti-IL2Ra induction, is recommended because it does not lead to increased infection rates.	Low	Strong
When is the optimal time to discharge patients after liver transplantation with respect to short-term outcomes?		
49. In centres with robust outpatient follow-up, discharge can occur safely within 8 days after transplantation, guided by a fit-to-discharge checklist.	Low	Weak
Which perioperative biomarkers might help to predict short-term outcomes after liver transplantation?		
50. Monitoring of lactate concentrations is recommended given that it represents an early indicator to predict early allograft dysfunction after liver transplantation.	Moderate	Strong

Table 1: Recommendations on enhanced recovery for liver-transplant recipients

Annexe 2 – Autorisation de la CNIL



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC23-116

*BOUZIDI Anthony
Délégué à la protection des
données*

*CALMELET Louise
Adjointe au Délégué à la
protection des données*

*Secrétariat Direction des
Ressources Numérique
Tél. : 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59*

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

L'équipe Déléguée à la Protection des Données du GHT Lille Métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Étude des facteurs influençant la durée d'hospitalisation des patients transplantés hépatiques éligibles à la réhabilitation précoce après chirurgie au CHU de Lille**, mis en œuvre en 2023, a bien été déclaré par Boutron Alix.

La déclaration est intégrée dans le registre des traitements du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 25/09/2023

Le Délégué à la protection des données
BOUZIDI Anthony
Son adjointe
CALMELET Louise

Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe 3 – Autorisation du CERAR



COMITE ETHIQUE POUR LA RECHERCHE EN ANESTHESIE REANIMATION

Paris, le 06/03/2024

Numéro d'enregistrement : IRB 00010254 - 2024 – 022

Dr Alix Boutron
Département d'Anesthésie Réanimation
Hôpital Huriez ; CHRU de Lille

Chère collègue,

Vous nous avez sollicités à propos d'un projet intitulé :

« Adhésion et impact d'une réhabilitation précoce après chirurgie de transplantation hépatique au CHU de Lille entre 2018 et 2022, une étude observationnelle rétrospective »

Cette étude rétrospective monocentrique a été examinée par 3 rapporteurs indépendants qui ont conclu qu'elle ne pose pas de problème éthique particulier et ne relève pas du champ d'application de la réglementation sur les recherches impliquant la personne humaine, telle que définie à l'article L.1121-1 & R.1121-1.

Nous attirons néanmoins votre attention sur le fait que, dans ce contexte, du fait de l'enregistrement de nombreuses données et informations, il vous appartient de vous renseigner et de respecter les obligations liées aux déclarations auprès de la CNIL et à la sauvegarde et protection des données que vous enregistrez dans le cadre du respect de la *Méthodologie de Référence MR-004- Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé*.

Nous vous rappelons que le non-respect de ces obligations ou l'utilisation inappropriée de ce numéro d'enregistrement expose aux sanctions prévues aux articles 226-16 et suivants du Code Pénal.

Cordialement,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'V. Billard'.

Dr Valérie BILLARD
Responsable du Comité d'Éthique pour
la Recherche en Anesthésie-Réanimation

SFAR – 74 rue Raynouard 75016 Paris

www.sfar.org
contact:cerar@sfar.org



NOTE D’INFORMATION D’UNE RECHERCHE N’IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

« Adhésion et impact d’une réhabilitation précoce après chirurgie de transplantation hépatique au CHU de Lille entre 2018 et 2022, une étude observationnelle rétrospective. »

Promoteur de l’étude : Dr ~~Rousseau~~ – Investigateur coordonnateur : Alix Boutron

Cette note d’information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude afin que vous puissiez décider d’y participer ou non. Votre participation à cette étude doit être entièrement volontaire. Prenez le temps de lire cette note d’information et n’hésitez pas à poser des questions à votre médecin pour avoir des renseignements complémentaires.

I. Le but de la recherche

Cette recherche porte sur la transplantation hépatique. Dans le cadre de notre étude, nous aimerions recueillir des données de votre dossier médical, afin d’analyser de façon statistique les pratiques péri opératoires entourant la transplantation hépatique au CHU de Lille, et savoir si ces pratiques concordent avec les recommandations sur la réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC) en transplantation hépatique.

En effet, la RAAC est un programme permettant d’accélérer le rétablissement des patients après une chirurgie majeure telle que la transplantation hépatique, en diminuant les complications post opératoires et la durée de séjour à l’hôpital. Cette étude nous donnera une vision globale de nos pratiques et permettra à l’avenir de proposer un programme de RAAC en transplantation hépatique au CHU de Lille, et ainsi toujours améliorer la qualité de la prise en charge et la qualité des soins chez les patients transplantés hépatiques.

II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?

Vous êtes sollicité en raison de votre hospitalisation au CHU de Lille à l’hôpital Huriez suite à votre transplantation hépatique. Cette recherche portera sur l’analyse de données et d’échantillons biologiques recueillies sur une période de 12 mois à partir de la date à laquelle vous avez été hospitalisé et pris en charge pour une transplantation hépatique. Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier de l’hôpital de Lille.

Les données nécessaires pour la conduite de la recherche comprennent notamment : *âge, sexe, poids, caractéristiques chirurgicales de la greffe, des traitements, des scores et des résultats des analyses de biologie, ainsi que des complications post opératoires (reprise chirurgicale, infection...), résultats du scanner, et les paramètres du post opératoire (jour de retrait des cathéters, date de reprise alimentaire...).*



III. Confidentialité des données

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement par le CHU de Lille, représenté par son représentant légal en exercice, sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront pseudonymisées, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche et aux coordinateurs.

La base de données ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement. Il est possible que vous ne puissiez exercer certains droits prévus par le RGPD (limitation, effacement, opposition) si cela devait compromettre la réalisation des objectifs de l'étude.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du CHU de Lille à l'adresse suivante : dpo@chru-lille.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

IV. Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche. Dans le cas où vous répondriez par la positive, vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche

V. Comment cette recherche est-elle encadrée ?

Le responsable de la recherche, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen n° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD).

Fait à Lille

Le 21/09/2023

Signature du responsable de la recherche:



CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION

NOM/Prénom du patient :

Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette étude:

- Oui**
- Non**

Signature (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

Annexe 5 – Supplementary material

Biliary complications	<i>Defined as the occurrence of a biliary leak, biliary fistula or biliary stenosis, requiring endoscopic or surgical intervention or percutaneous drainage.</i>
Vascular complications	<i>Defined as hepatic artery thrombosis, hepatic artery stenosis requiring treatment, or portal vein thrombosis.</i>
Infections	<i>Defined by the need to introduce curative antibiotics, antifungals or antivirals, associated with biological signs of inflammation, and/or microbiological documentation and/or clinical signs depending on the infected site. The sites of infection were not specified.</i>
Hemodynamic instability	<i>Defined as the persistence or onset of shock requiring amines at a dose greater than 0.5 µg/kg/minute, lasting more than 24 hours postoperatively. The cause of the shock was not specified.</i>
Acute renal failure	<i>Defined by an increase in creatinine and/or a decrease in diuresis according to the KDIGO stratification.</i>
Respiratory failure	<i>Defined by desaturation (SpO₂ < 90%) requiring curative use of non-invasive ventilation and/or high flow oxygen therapy, and/or the need for intubation.</i>
Neurological failure	<i>Defined by the occurrence of encephalopathy, postoperative delirium and/or convulsions. Neurological complications secondary to the use of immunosuppressive drugs accounted for both neurological failure and iatrogenicity.</i>
Psychiatric failure	<i>Defined as anxiety-depressive disorders requiring treatment (antidepressants, benzodiazepines).</i>
Early allograft dysfunction (EAD)	<i>Defined as ALT (alanine transaminase) or AST (aspartate transaminase) > 2500 U/L in the 7 days following transplantation, and/or a decrease in PT (prothrombin time) < 50%, as defined by Cieslak et al (85).</i>

Primary non-function	<i>Defined as complete failure to regain liver function leading to either death or retransplantation within 7 days.</i>
Iatrogenicity	<i>Defined as the adverse effects of drugs administered, particularly immunosuppressants (diarrhoea, incapacitating tremors, PRES {posterior reversible encephalopathy syndrome}).</i>
Distance from home	<i>Defined as a transplant patient living in a region other than the Nord region.</i>
Readmission within six months	<i>Any readmission related to liver transplantation.</i>

Références

1. Starzl TE, Putnam CW. Experience in Hepatic Transplantation [Internet]. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 1969 [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://d-scholarship.pitt.edu/3583/>
2. Pollok JM, Tinguely P, Berenguer M, Niemann CU, Raptis DA, Spiro M, et al. Enhanced recovery for liver transplantation: recommendations from the 2022 International Liver Transplantation Society consensus conference. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. janv 2023;8(1):81-94.
3. Brustia R, Monsel A, Skurzak S, Schiffer E, Carrier FM, Patrono D, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Transplantation: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations. *Transplantation*. 1 mars 2022;106(3):552-61.
4. Liver transplantation. National Institutes of Health Consensus Development. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Summ* (1980). 1983;4(7):15 p.
5. Evolution of LTs in Europe - European Liver Transplant Registry - ELTR [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.eltr.org/spip.php?article152>
6. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Indications de la transplantation hépatique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272409/fr/indications-de-la-transplantation-hepatique
7. JLE - Hépatogastro- & Oncologie Digestive - Volume 27, supplément 7, Décembre 2020 [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/revues/hpg/sommaire.phtml?cle_parution=5071
8. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 15 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm>
9. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW, et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg*. sept 1985;64(9):888-96.
10. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc*. août 1987;19(4 Suppl 3):54-5.
11. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors. *Liver Transplantation*. 2009;15(5):522-9.
12. Arslan H. Infections in liver transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. mars 2014;12 Suppl 1:24-7.
13. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 27 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra064928>
14. Telles-Correia D, Barbosa A, Mega I, Mateus E, Monteiro E. When does quality of life improve after liver transplantation? A longitudinal prospective study. *Transplant Proc*. avr 2009;41(3):904-5.
15. Adam R, Centres Européens de Transplantation Hépatique. [Fifteen years of liver transplantation in Europe]. *Bull Acad Natl Med*. nov 2007;191(8):1607-13; discussion 1614-1615.
16. Moiniche S, Bülow S, Hesselfeldt P, Hestbaek A, Kehlet H. Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation. *Eur J Surg*. avr 1995;161(4):283-8.

17. Synthèse RAAC [Internet]. [cité 25 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_2664243
18. Adamina M, Kehlet H, Tomlinson GA, Senagore AJ, Delaney CP. Enhanced recovery pathways optimize health outcomes and resource utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in colorectal surgery. *Surgery*. juin 2011;149(6):830-40.
19. Zhou J, Du R, Wang L, Wang F, Li D, Tong G, et al. The Application of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. mars 2021;31(3):1321-31.
20. Ji HB, Zhu WT, Wei Q, Wang XX, Wang HB, Chen QP. Impact of enhanced recovery after surgery programs on pancreatic surgery: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 21 avr 2018;24(15):1666-78.
21. Changsheng H, Shengli S, Yongdong F. Application of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in radical gastrectomy: a systemic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. mai 2020;96(1135):257-66.
22. Pisarska M, Małczak P, Major P, Wysocki M, Budzyński A, Pędziwiatr M. Enhanced recovery after surgery protocol in oesophageal cancer surgery: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174382.
23. Mo AM, Vm TF, T HC. Improved Recovery Protocols in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Quasi-Experimental Studies. *MEDICC review [Internet]*. oct 2021 [cité 25 mars 2024];23(3-4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34516536/>
24. Hughes MJ, McNally S, Wigmore SJ. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. août 2014;16(8):699-706.
25. Tinguely P, Badenoch A, Krzanicki D, Kronish K, Lindsay M, Khanal P, et al. The role of early extubation on short-term outcomes after liver transplantation - A systematic review, meta-analysis and expert recommendations. *Clin Transplant*. oct 2022;36(10):e14642.
26. Biancofiore G, Bindi ML, Romanelli AM, Boldrini A, Bisà M, Esposito M, et al. Fast track in liver transplantation: 5 years' experience. *Eur J Anaesthesiol*. août 2005;22(8):584-90.
27. Wu J, Rastogi V, Zheng SS. Clinical practice of early extubation after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 15 déc 2012;11(6):577-85.
28. Goldaracena N, Bhangu P, Yoon YI, Vargas PA, Spiro M, Raptis DA, et al. Early removal of drains and lines after liver transplantation to reduce the length of hospital stay and enhance recovery - A systematic review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. oct 2022;36(10):e14687.
29. Sun LY, Gitman M, Malik A, Te Terry PL, Spiro M, Raptis DA, et al. Optimal management of perioperative analgesia regarding immediate and short-term outcomes after liver transplantation - A systematic review, meta-analysis and expert panel recommendations. *Clin Transplant*. oct 2022;36(10):e14640.
30. Rao JH, Zhang F, Lu H, Dai XZ, Zhang CY, Qian XF, et al. Effects of multimodal fast-track surgery on liver transplantation outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 15 août 2017;16(4):364-9.
31. Brustia R, Monsel A, Conti F, Savier E, Rousseau G, Perdigao F, et al. Enhanced Recovery in Liver Transplantation: A Feasibility Study. *World J Surg*. janv 2019;43(1):230-41.
32. Xu Q, Zhu M, Li Z, Zhu J, Xiao F, Liu F, et al. Enhanced recovery after surgery protocols in patients undergoing liver transplantation: A retrospective comparative cohort study. *Int J Surg*. juin 2020;78:108-12.
33. Loh CPA, Croome KP, Burcin Taner C, Keaveny AP. Bias-corrected estimates of reduction of post-surgery length of stay and corresponding cost savings through the

- widespread national implementation of fast-tracking after liver transplantation: a quasi-experimental study. *J Med Econ.* juill 2019;22(7):684-90.
34. Tinguely P, Morare N, Ramirez-Del Val A, Berenguer M, Niemann CU, Pollok JM, et al. Enhanced recovery after surgery programs improve short-term outcomes after liver transplantation-A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* nov 2021;35(11):e14453.
 35. Maynard E. Liver Transplantation: Patient Selection, Perioperative Surgical Issues, and Expected Outcomes. *Surg Clin North Am.* févr 2019;99(1):65-72.
 36. Dick AAS, Spitzer AL, Seifert CF, Deckert A, Carithers RL, Reyes JD, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl.* août 2009;15(8):968-77.
 37. Barone M, Viggiani MT, Losurdo G, Principi M, Leandro G, Di Leo A. Systematic review with meta-analysis: post-operative complications and mortality risk in liver transplant candidates with obesity. *Aliment Pharmacol Ther.* août 2017;46(3):236-45.
 38. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, Sharma A, Hong JC, Agopian VG, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg.* juin 2014;259(6):1186-94.
 39. Chen HP, Tsai YF, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Recipient Age and Mortality Risk after Liver Transplantation: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152324.
 40. Chung PCH, Chen HP, Lin JR, Liu FC, Yu HP. Impact of preoperative chronic renal failure on liver transplantation: a population-based cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 14 déc 2016;12:1855-60.
 41. Waits SA, Kim EK, Terjimanian MN, Tishberg LM, Harbaugh CM, Sheetz KH, et al. Morphometric age and mortality after liver transplant. *JAMA Surg.* avr 2014;149(4):335-40.
 42. Zhang XM, Fan H, Wu Q, Zhang XX, Lang R, He Q. In-hospital mortality of liver transplantation and risk factors: a single-center experience. *Ann Transl Med.* mars 2021;9(5):369.
 43. Xia VW, Taniguchi M, Steadman RH. The changing face of patients presenting for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* juin 2008;13(3):280-4.
 44. Ichai P. La transplantation hépatique en urgence. *Médecine Intensive Réanimation.* 8 juin 2016;25(4):391-9.
 45. Uo G, J H, A T, O L, M S, J N. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* [Internet]. mai 2011 [cité 16 oct 2024];146(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21242424/>
 46. P M, M W, H T, A D, J T, P M, et al. Impact of Adherence to the ERAS® Protocol on Short-term Outcomes after Bariatric Surgery. *Obesity surgery* [Internet]. avr 2020 [cité 16 oct 2024];30(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901126/>
 47. Gustafsson UO, Opielstrup H, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study. *World J Surg.* juill 2016;40(7):1741-7.
 48. Victor DW, Zanetto A, Montano-Loza AJ, Heimbach JK, Towey J, Spiro M, et al. The role of preoperative optimization of the nutritional status on the improvement of short-term outcomes after liver transplantation? A review of the literature and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* oct 2022;36(10):e14647.
 49. Jin B, Gu Y, Xi S, Liu X, Wu X, Li G. Application of enhanced recovery after surgery following liver transplantation. *World J Surg Oncol.* 17 août 2023;21(1):248.
 50. Hillingsø JG, Rostved AA, Dengsø KE, Sørensen CL, Frederiksen HJ, Krohn PS, et al. Enhanced recovery after surgery is feasible and safe in liver transplantation: a cohort study. *HPB.* 1 nov 2022;24(11):2022-8.

51. Rodríguez-Laiz GP, Melgar P, Alcázar-López C, Franco-Campello M, Martínez-Adsuar F, Navarro-Martínez J, et al. Enhanced recovery after low- and medium-risk liver transplantation. A single-center prospective observational cohort study. *Int J Surg.* janv 2021;85:46-54.
52. Feizpour CA, Patel MS, Syed MA, Carrasco A, Shah J, Hanish S, et al. Enhanced recovery in liver transplantation: A value-based approach to complex surgical care. *Surgery.* déc 2021;170(6):1830-7.
53. Rodríguez-Laiz GP, Melgar-Requena P, Alcázar-López CF, Franco-Campello M, Villodre-Tudela C, Pascual-Bartolomé S, et al. Fast-Track Liver Transplantation: Six-year Prospective Cohort Study with an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocol. *World J Surg.* mai 2021;45(5):1262-71.
54. King AB, Kensinger CD, Shi Y, Shotwell MS, Karp SJ, Pandharipande PP, et al. Intensive Care Unit Enhanced Recovery Pathway for Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplants Recipients: A Prospective, Observational Study. *Anesth Analg.* mai 2018;126(5):1495-503.
55. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1763416/fr/programmes-de-recuperation-amelioree-apres-chirurgie-raac
56. Melgar P, Rodríguez-Laiz GP, Lluís N, Alcázar-López C, Franco-Campello M, Villodre C, et al. Textbook outcome among patients undergoing enhanced recovery after liver transplantation stratified by risk. A single-center retrospective observational cohort study. *Int J Surg.* mars 2022;99:106266.
57. Kobayashi S, Segami K, Hoshino H, Nakahara K, Katayama M, Koizumi S, et al. Risk factors for failure of early recovery from pancreatoduodenectomy despite the use of enhanced recovery after surgery protocols and a physical aging score to predict postoperative risks. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* avr 2018;25(4):231-9.
58. Raza SS, Nutu OA, Powell-Brett S, Carvalheiro Boteon A, Hodson J, Abradelo M, et al. Impact of an enhanced recovery after surgery protocol on short-term outcomes in elderly patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* oct 2022;24(10):1720-8.
59. Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int.* oct 2007;11 Suppl 3:S7-12.
60. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant.* janv 2007;7(1):168-76.
61. Thongprayoon C, Kaewput W, Thamcharoen N, Bathini T, Watthanasuntorn K, Lertjitbanjong P, et al. Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 17 mars 2019;8(3):372.
62. Dong V, Nadim MK, Karvellas CJ. Post-Liver Transplant Acute Kidney Injury. *Liver Transpl.* nov 2021;27(11):1653-64.
63. O'Grady JG, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A, UK and Republic of Ireland Liver Transplant Study Group. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *Lancet.* 12 oct 2002;360(9340):1119-25.
64. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* août 2010;16(8):943-9.
65. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, Molmenti EP, Reinhardt R, Minor T, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. *Liver Int.* janv 2015;35(1):156-63.
66. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, Musto KR, Sharma M, Keaveny AP, et al. Early

- allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol.* 1 janv 2016;15(1):53-60.
67. Ghinolfi D, Melandro F, Torri F, Martinelli C, Cappello V, Babboni S, et al. Extended criteria grafts and emerging therapeutics strategy in liver transplantation. The unstable balance between damage and repair. *Transplant Rev (Orlando)*. déc 2021;35(4):100639.
68. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* juill 2003;9(7):651-63.
69. Chouchani ET, Pell VR, James AM, Work LM, Saeb-Parsy K, Frezza C, et al. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metab.* 9 févr 2016;23(2):254-63.
70. Southard JH, Belzer FO. The University of Wisconsin organ preservation solution: Components, comparisons, and modifications. *Transplantation Reviews.* 1 oct 1993;7(4):176-90.
71. Ramírez-Del Val A, Guarrera J, Porte RJ, Selzner M, Spiro M, Raptis DA, et al. Does machine perfusion improve immediate and short-term outcomes by enhancing graft function and recipient recovery after liver transplantation? A systematic review of the literature, meta-analysis and expert panel recommendations. *Clin Transplant.* oct 2022;36(10):e14638.
72. Stratigopoulou P, Paul A, Hoyer DP, Kykalos S, Saner FH, Sotiropoulos GC. High MELD score and extended operating time predict prolonged initial ICU stay after liver transplantation and influence the outcome. *PLoS One.* 2017;12(3):e0174173.
73. David AI, Coelho MPV, Paes AT, Leite AK, Della Guardia B, de Almeida MD, et al. Liver transplant outcome: a comparison between high and low MELD score recipients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012;10(1):57-61.
74. Kaltenborn A, Hartmann C, Salinas R, Ramackers W, Kleine M, Vondran FWR, et al. Risk factors for short- and long-term mortality in liver transplant recipients with MELD score ≥ 30 . *Ann Transplant.* 29 janv 2015;20:59-69.
75. Boyd A, Brown A, Patel J, Nightingale P, Perera MTPR, Ferguson J, et al. Basiliximab With Delayed Tacrolimus Improves Short-Term Renal Outcomes Post-Liver Transplantation-a Real-World Experience. *Transplant Proc.* juin 2021;53(5):1541-7.
76. Paya CV, Hermans PE, Washington JA, Smith TF, Anhalt JP, Wiesner RH, et al. Incidence, distribution, and outcome of episodes of infection in 100 orthotopic liver transplantations. *Mayo Clin Proc.* mai 1989;64(5):555-64.
77. Gerster T, Maréchal ML, Bonadona A, Pavese P. Épidémiologie et facteurs de risques de bactériémie et de fongémie après transplantation hépatique. *Médecine et Maladies Infectieuses Formation.* 1 mai 2023;2(2, Supplement):S31.
78. Krein SL, Fowler KE, Ratz D, Meddings J, Saint S. Preventing device-associated infections in US hospitals: national surveys from 2005 to 2013. *BMJ Qual Saf.* juin 2015;24(6):385-92.
79. Buchard B, Boirie Y, Cassagnes L, Lamblin G, Coilly A, Abergel A. Assessment of Malnutrition, Sarcopenia and Frailty in Patients with Cirrhosis: Which Tools Should We Use in Clinical Practice? *Nutrients.* 9 janv 2020;12(1):186.
80. Pons JA, Revilla Nuin B, Ramírez P, Baroja Mazo A, Martínez Alarcón L, Robles R, et al. What do we know about the clinical impact of complete withdrawal of immunosuppression in liver transplantation? *Transplant Proc.* 2012;44(6):1530-2.
81. Calne RY, Sells RA, Pena JR, Davis DR, Millard PR, Herbertson BM, et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature.* 2 août 1969;223(5205):472-6.
82. Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of « long-term liver transplant survivors ». *Transpl Int.* juill 2013;26(7):740-50.
83. Devlin J, Doherty D, Thomson L, Wong T, Donaldson P, Portmann B, et al. Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology.* avr

1998;27(4):926-33.

84. Benítez C, Londoño MC, Miquel R, Manzia TM, Abraldes JG, Lozano JJ, et al. Prospective multicenter clinical trial of immunosuppressive drug withdrawal in stable adult liver transplant recipients. *Hepatology*. nov 2013;58(5):1824-35.

85. Cieślak B, Lewandowski Z, Urban M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters. *Transplant Proc*. oct 2009;41(8):2985-8.

AUTEUR(E) : Nom : Boutron

Prénom : Alix

Date de soutenance : 09/01/2025

Titre de la thèse : Adhésion et impact d'une réhabilitation accélérée après chirurgie de transplantation hépatique au CHU de Lille, une étude observationnelle rétrospective de 2018 à 2022.

Thèse - Médecine - Lille 2025

DES + FST/option : *Anesthésie Réanimation*

Mots-clés : transplantation hépatique, réhabilitation accélérée après chirurgie, adhésion

Contexte : La transplantation hépatique (TH) est le traitement curatif des hépatopathies terminales. Des recommandations de réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC) en TH ont été publiées en 2023. L'objectif de notre étude était de quantifier l'adhérence aux recommandations récentes de RAAC en TH, chez des patients sélectionnés, et d'observer l'impact d'une adhésion intermédiaire versus forte sur la morbi mortalité péri-opératoire.

Matériel et méthodes : Cette étude était une étude rétrospective observationnelle monocentrique des patients transplantés hépatiques au CHU de Lille entre 2018 et 2022. Les patients inclus étaient des patients opérés d'une première transplantation hépatique avec un MELD < 30, un âge ≤ 65 ans, un IMC entre 18,5 et 40 kg/m², non dialysés. Les recommandations ont été regroupées par catégorie afin d'établir un pourcentage d'adhésion. Deux groupes ont pu être définis : le groupe d'adhésion intermédiaire (50-70% d'adhésion) et le groupe d'adhésion forte (> 70% d'adhésion) aux recommandations.

Résultats : 181 patients étaient inclus. Les groupes adhésion forte (n=55) et adhésion intermédiaire (n=126) avaient respectivement un score de MELD de 12 et 15, un taux d'IRC à 3,6% et 9,5%, et un taux moyen d'adhérence à 74,2% et 62,4%. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes en termes de mortalité, de complications globales et de durée totale de séjour. Le groupe adhésion forte avait moins d'insuffisance rénale aiguë (IRA) (p = 0,026) et de dysfonction précoce de greffon (p = 0,002).

Conclusion : L'adhésion globale aux recommandations de RAAC en TH s'élevait à 65% entre 2018 et 2022. L'écart d'adhésion était limité entre les groupes à 12%. Il n'était pas retrouvé de différence en termes de morbi-mortalité globale. Les patients transplantés plus comorbides présentaient un risque accru d'IRA et d'EAD. Les patients sortant de façon précoce et ne présentant pas d'augmentation de réadmission étaient ceux avec le moins de comorbidités. D'autres études sont nécessaires pour identifier les patients pouvant tirer le meilleur bénéfice de la RAAC, et quels bénéfices peut-on espérer chez les patients présentant davantage de comorbidités.

Composition du Jury :

Président : Pr Lebuffe Gilles

Assesseurs : Pr Dharancy Sébastien

Pr Boleslawski Emmanuel

Directeur de thèse : Dr Rousseleau

