



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2012

N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée par

Marc Deren

le 16 Mars 2012

**Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité
après hépatectomie majeure en réanimation**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Meistelman,

Président

M. le Professeur Fuchs-Buder,

Juge

M. le Professeur Ayav,

Juge

M. le Docteur Lalot,

Directeur

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI
Vice Doyen Mission « *sillon lorrain* » : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Mission « *Campus* » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ
Vice Doyen Mission « *Finances* » : Professeur Marc BRAUN
Vice Doyen Mission « *Recherche* » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
Assesseeurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY – Patrick BOISSEL
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE
Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
Christian JANOT – Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-VAUTRIN
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT
Michel SCHWEITZER – Claude SIMON - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET – Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytopathologie)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIOWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section : (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (*Génétique*)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)
Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS – Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT
Professeur Alain LARCAN - Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto
(JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô
Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Claude Meistelman,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de notre thèse.

Vous avez su nous transmettre votre passion pour notre spécialité.

Votre écoute, votre disponibilité et vos qualités humaines ont marqué notre internat.

Nous vous témoignons notre plus grande gratitude pour votre accompagnement, et espérons que ce travail sera à la hauteur de vos enseignements.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Thomas Fuchs-Buder,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury de notre thèse.

Apprendre à vos côtés fut un privilège. Nous avons apprécié partager vos connaissances et votre humour.

Ce travail est le gage de notre reconnaissance.

A notre Juge,

Monsieur le Professeur Ahmet Ayav,

Professeur de Chirurgie Digestive

Votre présence dans le jury de notre thèse est pour nous un honneur auquel nous sommes très sensibles.

Nous admirons vos qualités chirurgicales et nous vous remercions pour vos conseils et votre écoute.

Nous vous remercions très sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

A notre Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Jean-Marc Lalot,

Docteur en Anesthésie-Réanimation

Nous tenons à vous exprimer notre plus grande reconnaissance pour votre encadrement dans ce travail, vos conseils et votre disponibilité.

Nous avons toujours apprécié vos qualités pédagogiques, vos qualités humaines auprès des patients et votre convivialité qui vous permettent de fédérer le travail d'équipe.

Nous vous remercions pour votre écoute et pour le temps que vous avez passé à l'élaboration de ce travail.

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Charles-Marc Samama,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Pour vos compétences professionnelles, vos qualités humaines, et votre convivialité.

Pour la confiance que vous avez bien voulu nous accorder. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer toute notre considération et notre gratitude.

A nos Maîtres qui ont contribué à notre formation,

Docteur Jean-François Perrier, Docteur Pierre Strub, Docteur Jean-Pierre Pertek, Professeur Losser (merci pour votre relecture), ainsi qu'à toute l'équipe drôle et sympathique de la Réanimation JM Picard (dédicace particulière à Béatrice pour son aide dans ce travail).

Docteur Junke, Docteur Vivin, Docteur Ancel, Docteur Dupays, Docteur Rubin et l'équipe d'anesthésie du bloc de Brabois, sans oublier l'équipe chirurgicale, avec une pensée particulière pour le Docteur Scherrer. Merci aux chaleureuses secrétaires de chir C.

Docteur Florence Vial (pour les gardes, les séances de pouf et de spa et ma plus grande amitié), Professeur Hervé Bouaziz, Docteur Marius Lerintiu, Docteur Henri-Alain Barthelet, Docteur Sylvie Boileau, Docteur Nour-Eddine Baka, Docteur Séverine Bousquet, Docteur Delphine Herbain, Docteur Romain Beley, ainsi qu'à toute l'équipe de la Maternité Régionale.

A toutes les équipes avec qui j'ai pu travailler à l'Hôpital Cochin à Paris, et une dédicace toute particulière au Docteur Claude Lentschener.

Merci aux équipes du Centre Emile Gallé pour supporter mes humeurs d'avant-thèse. Merci à mes maîtres Docteur Dominique Burdin, Docteur Elisabeth George, Docteur Cleopatra Vasilescu, Docteur Alain Chastel, Docteur Pascal Diarra, Docteur Patrick Gervais, Docteur Gérard Mekler, Docteur Sébastien Robaux.

A toutes les équipes de mes différents stages qui ont toutes laissé de bons souvenirs : la Réanimation Neurochirurgicale, le bloc de Central, la Réanimation Médicale (sans oublier de citer CDLR).

Aux co-internes avec qui j'ai eu la chance de travailler. Dédicaces toutes particulières à Alice, Benoît, Caro, Clément, Gaitta, Geoffrey, Julie, Nounou, Olivier, PP, Rémi, Steph, Violaine.

A ma mère

Avec tout mon amour et ma reconnaissance après bientôt trente années passées ensemble. Tu es une mère extraordinaire. Tu ne m'as apporté que du bonheur, et je serai toujours là pour toi.

A ma grand-mère

Ta gentillesse, ta générosité, ta patience font de toi une grand-mère formidable. Je n'aurai jamais assez de gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi et le temps que tu m'as consacré. Les mots entre nous sont trop faibles pour te faire part de tout mon amour.

A mon père et mon grand-père

Tous deux partis bien trop tôt, ils nous manquent tous les jours. En leur absence nous avons bâti un cercle indissoluble.

A mon beau-père

Tu as été une écoute et un soutien formidables. Je n'aurais pu souhaiter rien de meilleur à maman et moi que nous formions ensemble un nouveau foyer que tu illumines de bonheur. Sois assuré de mon amour.

A Annabelle, Sylvain, Betina et Solal,

Heureux d'avoir pu avoir avec toi, Annabelle, des conversations proches, qui par la distance sont devenues rares. J'espère que le rapprochement imminent nous permettra de les retrouver plus nombreuses et me fera profiter de votre jolie famille.

A mes oncles et tantes : Claude, Denise, Gérard, Serge

Vous avez toujours été présents quand il le fallait, et je ne vous en serai jamais assez reconnaissant. Je n'ai rien à envier aux familles plus nombreuses grâce à la force des liens qui nous unit.

Aux plus jeunes, j'espère vous voir plus souvent une fois installé à Paris : Philippe, Anne-Laure, Romain, Emma, Solène, Florence, Quentin.

Au cercle des anciens (par ordre alphabétique)

Votre amitié à tous est d'une valeur inestimable. Même si nous ne nous voyons pas autant qu'avant, je chéris votre présence dans ma vie tous les jours.

Alex

A nos fous rires, à nos escarmouches, aux merveilleux moments passés ensemble, à nos débats, aux Baratteries, aux instants passés au piano, aux délicieuses heures perdues sur Old Compton Street, à nos duos improvisés sur Defying Gravity, aux Ananas, aux quais de Seine verdoyants et à Coco, le perroquet.

Angu

Toujours un bonheur de voir ton sourire, je suis heureux qu'on ait pu se découvrir et devenir de très proches amis.

Beac

Merci d'être une amie formidable, toujours à l'écoute, toujours prête à remonter le moral, et à se faire remonter le moral. Sois assurée de ma plus profonde affection. Je te souhaite beaucoup de bonheur.

Benbeck

Merci pour ton amitié qui compte beaucoup pour moi. Tu as toujours été d'une écoute formidable, et tu peux me faire confiance pour être là pour toi dès que tu en auras besoin. Sois heureux, et merci pour ton humour qui nous fait tant rire.

Cac

La meilleure des Tati ! Merci pour parcourir toute la France dès que tu peux pour une soirée marquise, une pendaison ou une semaine au ski. Tu amènes toujours la bonne humeur. T'avoir à mes côtés depuis presque une dizaine d'années signifie beaucoup pour moi.

Flam's

Merci pour ton ouverture d'esprit, et merci pour les Flammeries ! Heureux d'être proche d'une novice du Polaroid !

La belle Françoise Grande

Merci pour être toujours aussi belle ! J'espère que nous ne ferons que nous voir plus à l'avenir.

Giet (désolé)

Merci pour ces seize années d'amitié. Nous avons eu quelques petits éloignements, mais mon affection n'en a rien ressenti. Heureux de t'avoir eu depuis si longtemps comme ami ; compte sur moi pour que ça dure. Beaucoup de bonheur pour ce que tu es en train de construire.

Marilal

Tu as été là pour moi dans des moments difficiles, merci pour ton soutien d'une grande valeur. Notre amitié demeurera toujours intacte et je te souhaite d'être heureuse.

*Aux nouvelles rencontres faites entre la quiche et le pâté, avec une goutte de mirabelle
(par ordre alphabétique)*

Alice et Ivana

Merci pour être les deux plus belles morues de la cité, représentantes qui de la quiche, qui du pâté, symboles de notre région.

Cécile

Merci pour ta bonne humeur quotidienne quand on se retrouve à la maison le soir, et ton énergie trop débordante dès le matin.

David

Merci pour tous tes bons plats en Camargue, à Megève, ici et ailleurs et pour tous ces bons moments d'amitié.

Florence

Je ne pouvais pas ne pas t'inclure encore, dans les amis. Merci pour nos conversations, nos gardes, nos spas, et surtout merci pour ton amitié.

Geoffrey et Seb

Merci pour nos sorties entre hommes, nos ragots intrachu, et merci pour votre amitié.

JR

Merci pour les beaux souvenirs que je garde de notre cohabitation. J'espère que notre amitié sera préservée avec la distance géographique.

Rémi

Heureux d'avoir partagé trois semestres avec toi qui nous ont fait nous découvrir et lier une forte amitié. Merci pour ton écoute, ta patience, tes conseils. J'espère garder tout cela même une fois à Paris.

Stéphanie

Merci pour ta bonne humeur qui m'a fait survivre en milieu hostile.

Sophie

Merci pour le beau casque de pompiers ! A nous toutes les terrasses parisiennes.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

1. RAPPELS

1.1 ANATOMIE

- 1.1.A Fixations du foie
- 1.1.B Pédicule hépatique
- 1.1.C Veines hépatiques
- 1.1.D Scissures portes
- 1.1.E Volumétrie hépatique

1.2 PHYSIOLOGIE

- 1.2.A Physiologie, lobules et acinus
- 1.2.B Zonation métabolique du foie

1.3 REGENERATION

- 1.3.A Ischémie
- 1.3.B Cinétique de la régénération

2. LA CHIRURGIE HEPATIQUE

2.1 HISTORIQUE

2.2 INDICATIONS CHIRURGICALES

- 2.2.A Tumeurs malignes primitives
- 2.2.B Tumeurs malignes secondaires
- 2.2.C Pathologies et tumeurs bénignes

2.3 TECHNIQUES CHIRURGICALES

- 2.3.A Voies d'abord
- 2.3.B Clampages vasculaires
- 2.3.C Clampage pédiculaire ou manœuvre de Pringle
- 2.3.D L'exclusion vasculaire du foie
- 2.3.E Exclusion vasculaire hépatique à flux cave conservé
- 2.3.F Contrôle des voies biliaires
- 2.3.G Drainage

3. PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE

3.1 EVALUATION DE LA FONCTION HEPATIQUE

- 3.1.A Biologie
- 3.1.B Score de Child Pugh
- 3.1.C Autres scores
- 3.1.D Tests biologiques dynamiques
- 3.1.E Imagerie
- 3.1.F Histologie

3.2 EVALUATION PRE ANESTHESIQUE

3.3 PRISE EN CHARGE

- 3.3.A Embolisation portale
- 3.3.B Drainage biliaire

3.4 CONDUITE DE L'ANESTHESIE

- 3.4.A Equipement et monitoring
- 3.4.B Surveillance biologique peropératoire
- 3.4.C Anesthésie générale
- 3.4.D Réduction de la pression veineuse centrale
- 3.4.E Transfusions
- 3.4.F Catécholamines

4 INTRODUCTION

- 4.1 L'hépatetomie majeure : d'une chirurgie effrayante à une chirurgie maîtrisée
- 4.2 Définir l'insuffisance hépatique postopératoire : un débat toujours en cours
- 4.3 Prédire l'insuffisance hépatique postopératoire pour pouvoir agir
- 4.4 The fifty-fifty criteria : une approche innovante
- 4.5 Une seconde étude pour valider cette définition
- 4.6 Un indice simple et innovant à mettre à l'épreuve dans d'autres centres
- 4.7 Evaluer le fifty-fifty pour répondre à plusieurs questions

5 MATERIEL ET METHODES

6 RESULTATS

- 6.1 Description de la population
- 6.2 Description des pratiques peropératoires
- 6.3 Description de la prise en charge postopératoire
- 6.4 Résultats biologiques
- 6.5 Critère principal et critères secondaires
- 6.6 Identification des facteurs de risque sur la mortalité
- 6.7 Analyse des valeurs de Temps de Prothrombine et de bilirubinémie
- 6.8 Analyse de l'évolution des résultats sur dix ans

7 DISCUSSION

- 7.1 Sur les résultats de l'analyse univariée et leurs interprétations
- 7.2 Sur les résultats du fifty-fifty et de leurs interprétations
- 7.3 Sur le plan méthodologique
- 7.4 Sur l'étude des pratiques cliniques observées
- 7.5 Sur les objectifs de notre étude dans le contexte actuel

8 CONCLUSION

9 BIBLIOGRAPHIE

Prométhée est un Titan qui crée les Hommes à partir d'eau et d'argile, et cherche à compenser les dons de force, rapidité et ruse qui ont été donnés aux animaux en donnant aux Hommes une apparence proche de celle des Dieux. Lorsque Zeus vainc les Titans, Prométhée se venge en faisant don du feu aux Hommes. Pour le punir de cet acte, Zeus inflige un supplice à Prométhée : il le fait enchaîner nu à une colonne sur les montagnes du Caucase où un aigle vorace vient lui dévorer le foie toute la journée, celui-ci repoussant sans cesse la nuit. Cette souffrance devait donc être éternelle.

Le foie n'a cessé de fasciner car c'est le seul organe humain qui a la capacité de se régénérer. Le mythe de Prométhée laisse entendre que les Anciens avaient déjà la connaissance de cette capacité de régénération à l'époque de la Grèce Antique (-1200 à -200 av. JC).



Theodoor Rombouts (1597 – 1637) : Prométhée. Musées royaux des Beaux-Arts de Belgique

1. RAPPELS

1.1 ANATOMIE

Le foie est un organe volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun situé sous la coupole diaphragmatique droite . Le poids moyen du foie d'environ 1 500 g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant chez qui il est gorgé de sang : de 2300 à 2600 g. Il existe des formules permettant de calculer le volume du foie en fonction de la surface corporelle du sujet. Il est entouré d'une capsule fibreuse, la capsule de Glisson (tunica fibrosa), qui se prolonge à l'intérieur du foie par les gaines fibreuses périportales entourant les vaisseaux portaux ou pédicule glissonien. Ce pédicule est composé de la veine porte, l'artère hépatique et le canal biliaire.

Le foie est un organe porte, c'est-à-dire interposé entre deux circulations veineuses : la circulation porte et la circulation cave.

Cette anatomie macroscopique est en fait liée à l'anatomie microscopique du foie basée sur l'unité fonctionnelle du parenchyme hépatique : l'acinus selon Rappaport. Dans cette structure, chaque espace porte contient une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire. Entre les lobules se trouvent les veines centro-lobulaires qui convergent ensuite pour former les veines hépatiques.

1.1.A Fixations du foie

Les moyens de fixation du foie sont représentés d'une part par l'amarrage du foie à la veine cave inférieure et à son pédicule, et d'autre part par les différentes formations péritonéales qui le relie à la paroi

-l'adhérence à la veine cave inférieure à laquelle le foie est uni par les courtes veines sus-hépatiques représente le moyen de fixité principal

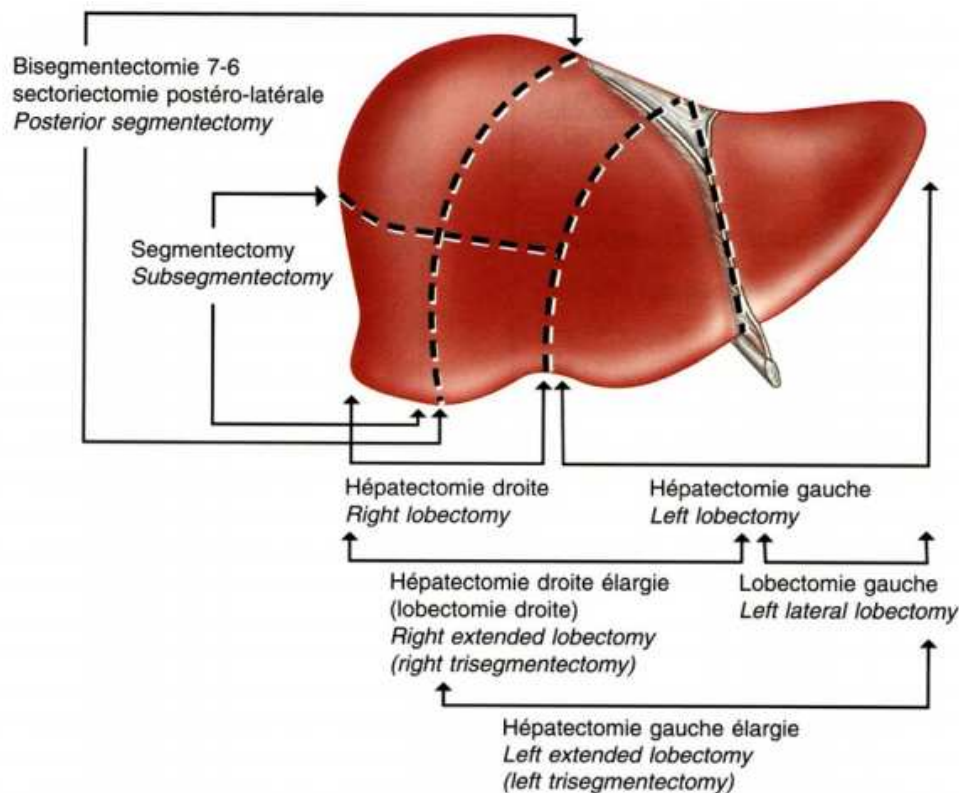
-le ligament phrénohépatique, zone d'adhérence très lâche de la face postérieure du foie à la partie verticale du diaphragme

-les ligaments péritonéaux représentés par :

*le ligament falciforme (en forme de faux) ou ligament suspenseur, triangulaire, constitué par deux feuillets péritonéaux qui proviennent de la réflexion du péritoine viscéral hépatique sur le péritoine diaphragmatique. Ce ligament sépare le foie en deux lobes : lobe gauche et droit.

*le ligament coronaire, dont les deux extrémités latérales constituent les ligaments triangulaires droit et gauche, formés par la rencontre des feuillets antérosupérieur et inférieur du ligament coronaire

*le petit épiploon, reliant le foie gauche à la petite courbure de l'estomac et au premier duodénum..



1.1.B Pédicule hépatique

La description anatomique fondée sur la vascularisation du parenchyme hépatique a été initialisée par Cantlie en 1898. La systématisation de Couinaud décrite en 1957 est actuellement utilisée. Elle divise le foie en huit segments. Cette systématisation permet en chirurgie de réaliser des exérèses correspondant à l'anatomie fonctionnelle et donc de réduire l'impact sur la fonction hépatique.

Au niveau du hile, le pédicule se divise en deux (division de 1^{er} ordre), juste avant la pénétration dans le parenchyme hépatique, déterminant deux parties de foie, le foie droit et le foie gauche. Elles sont séparées par la scissure principale. Chacune de ces branches se divise elle-même en deux branches, une paramédiane et une latérale (division de 2^e ordre), déterminant ainsi quatre portions de foie, deux à droite et deux à gauche, que l'on appelle des secteurs. Chacune de ces branches se divise à son tour en deux (division de 3^e ordre) irriguant des portions de foie plus petites que l'on appelle segments.

Entre les secteurs cheminent les veines sus-hépatiques qui drainent le sang des deux parties du foie contiguës vers la veine cave. On peut ainsi déterminer des portions de foie plus au moins importantes, indépendantes dans leur fonctionnement, et qui peuvent être enlevées sans compromettre le fonctionnement du parenchyme restant. Ceci est la base de la chirurgie hépatique moderne. Les veines sus-hépatiques et les pédicules glissoniens sont donc imbriqués entre eux.

1.1.C Veines hépatiques

Il existe trois veines hépatiques principales qui s'abouchent dans la veine cave inférieure : la veine sus-hépatique droite, la veine sus-hépatique médiane et la veine sus-hépatique gauche. Ces trois veines sus-hépatiques divisent le foie en quatre secteurs (correspondant aux divisions de 2^e ordre des pédicules glissoniens).

1.1.D Scissures portes

Les scissures sont les frontières entre les différents secteurs. Elles peuvent être portes ou sus-hépatiques. Pour la chirurgie hépatique, on utilise surtout les scissures portes, délimitées par les veines sus-hépatiques, et qui correspondent à des portions de foie irriguées par un pédicule glissonien et donc une branche porte. En fait, la plupart du temps, ces scissures portes sont appelées simplement « scissures ». On en distingue trois, correspondant aux trois veines sus-hépatiques :

- la scissure médiane (plan passant par la veine sus-hépatique médiane). Elle sépare les éléments vasculaires et biliaires des deux pédicules glissoniens principaux droit et gauche, c'est donc le plan de séparation entre les foies droit et gauche (ligne de passage des hépatectomies droite ou gauche. Elle est aussi appelée ligne de Cantlie.

- la scissure droite (plan passant par la veine sus-hépatique droite). Elle divise le foie droit en deux secteurs : le secteur antérieur et le secteur postérieur.

- la scissure gauche (plan passant par la veine sus hépatique gauche). Elle divise le foie gauche en deux secteurs : le secteur paramédian et le secteur latéral.

Segments II et III

Les segments II et III forment le lobe gauche. Leur vascularisation artérielle est assurée par des branches de l'artère hépatique moyenne ou de l'artère hépatique gauche (naissant de l'artère gastrique gauche). Le drainage veineux de ces deux segments se fait par la veine hépatique gauche. La séparation entre segments II et III n'a aucun intérêt en pratique clinique. Dès qu'une lésion va se situer au centre du lobe gauche, la technique chirurgicale consiste en une lobectomie gauche.

Segment IV

Le segment IV, également appelé lobe carré, est situé entre le lobe gauche (plan du ligament falciforme et de la branche porte gauche) et le foie droit (plan de la vésicule biliaire et de la veine hépatique médiane

Segments V et VIII

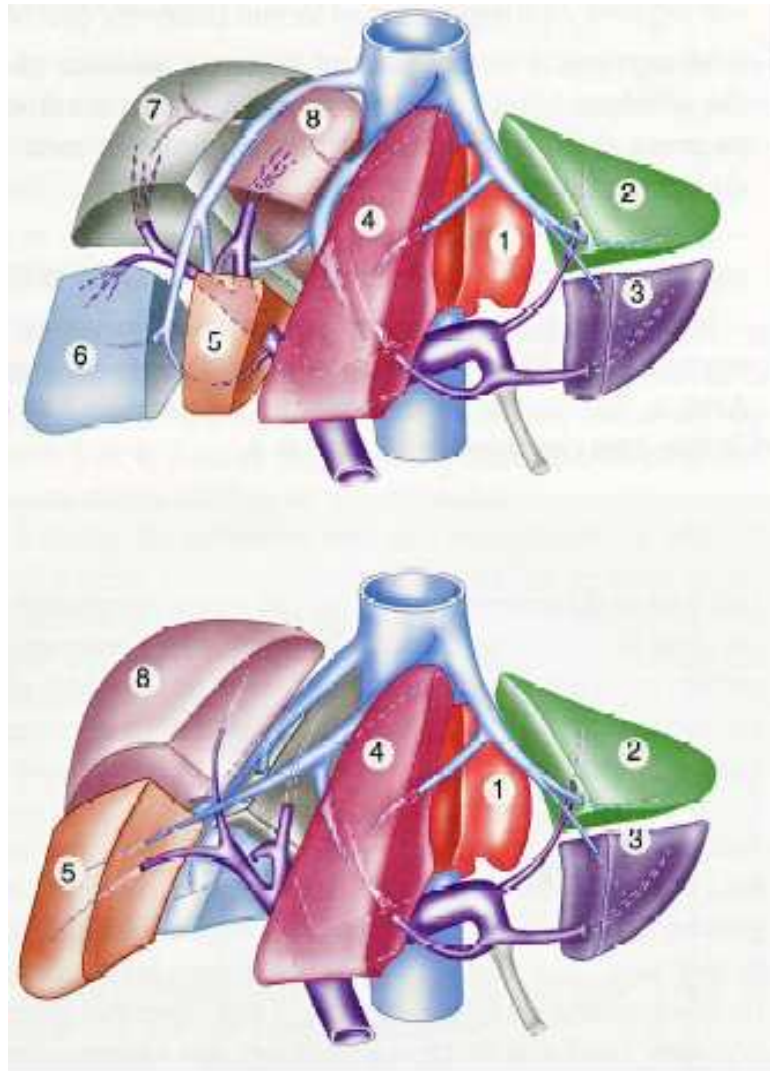
Les segments V et VIII sont vascularisés par des branches portes sectorielles antérieures droites.

Segments VI et VII

Le secteur postérieur droit contient le segment VI et le segment VII. La branche porte sectorielle postérieure naît de la branche porte droite. Le drainage veineux se fait par la veine hépatique droite.

Segment I

Ce segment a une forme très variable. Il est situé entre, en avant la bifurcation portale et le sillon veineux d'Arantius, et en arrière la capsule postérieure du foie. Il reçoit de multiples branches, naissant du tronc porte lui-même et de la bifurcation portale, à l'origine des branches portes droite et gauche sur leur face postérieure. Il se draine par des veines hépatiques multiples sur toute la hauteur de la veine cave inférieure.



1.1.E Volumétrie hépatique

Les volumes du foie peuvent être aisément mesurés en tomodensitométrie. L'acquisition hélicoïdale, en une apnée, de l'ensemble du foie, assure l'absence de chevauchement ou d'espacement entre les coupes. Les surfaces du foie sont délimitées manuellement sur chaque coupe, puis additionnées par un programme de mesure de volume, pour obtenir le volume mesuré. On peut ainsi mesurer l'ensemble du foie, mais surtout mesurer les volumes spécifiques de différents segments, afin d'avoir une appréciation des volumes du foie gauche ou du foie droit, dans le cadre de résection extensive ou de donneur vivant. La fiabilité de ces mesures apparaît excellente, avec une bonne reproductibilité intra et inter-observateur, à condition de bien se mettre d'accord sur les repères anatomiques.

1.2 PHYSIOLOGIE

1.2.A Physiologie, lobules et acinus

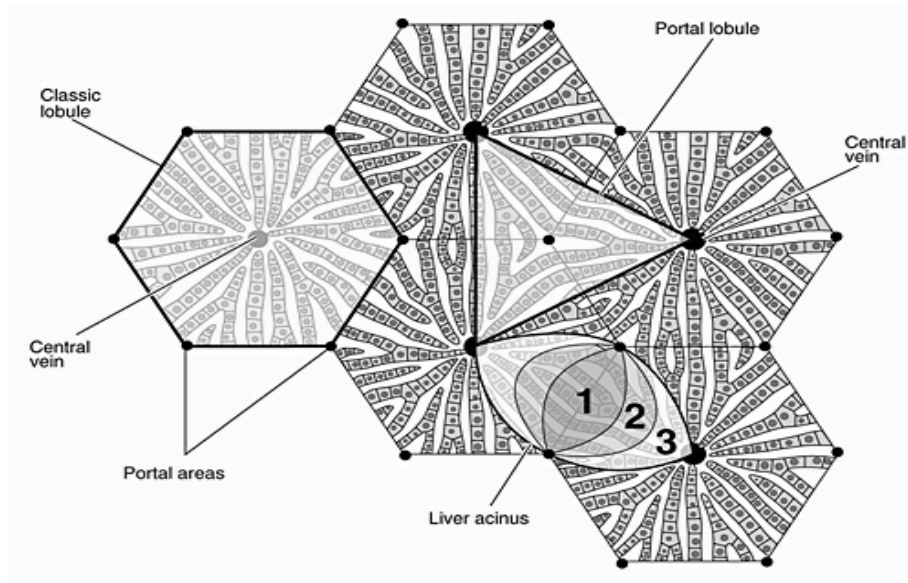
On peut étudier la physiologie hépatique selon deux modes d'organisation différents : un mode déduit de la description anatomique microscopique, dont l'unité de base est le lobule hépatique ; et d'autre part un mode fonctionnel dont l'élément de base est l'acinus hépatique.

Le lobule hépatique est l'unité anatomique du parenchyme hépatique. Il se présente comme une structure hexagonale, centrée par une veine centrolobulaire et limitée en périphérie par les espaces portes voisins.

Mais le lobule hépatique ne reflète pas l'organisation fonctionnelle du tissu hépatique qui, elle, est calquée sur l'architecture de la microcirculation hépatique. Les lobules hépatiques sont en effet vascularisés par des capillaires spécialisés, les sinusoides, qui circulent entre les travées hépatocytaires et confluent dans la veine centrolobulaire.

C'est sur cette description physiologique que Rappaport a proposé une conception de l'organisation fonctionnelle du tissu hépatique à laquelle son nom est resté attaché : celle de l'acinus.

L'acinus est organisé autour des branches terminales des veines portes. Dans cet espace, deux zones fonctionnelles peuvent être facilement définies grâce à des repères anatomiques : la zone périportale, centrée par l'espace porte, et la zone périveineuse, centrée par la veine centrolobulaire. La zone périportale correspond approximativement à la zone centrale de l'acinus, tandis que la zone périveineuse correspond approximativement à la zone périphérique de l'acinus.



L'existence de gradients et de compartiments enzymatiques le long de l'axe porto-centro-lobulaire détermine la zonation métabolique du lobule hépatique.

1.2.B Zonation métabolique du foie

La zone périportale est spécialisée dans le métabolisme oxydatif, la néoglucogenèse, le catabolisme des acides gras et des acides aminés, la synthèse de cholestérol, la synthèse d'urée à partir de NH_3 . La zone périveineuse assure préférentiellement la glycolyse, la synthèse des acides gras et la cétogenèse. Elle est responsable de la synthèse de glutamine à partir de NH_3 . Elle assure également l'essentiel des fonctions de biotransformation des xénobiotiques : c'est là notamment que prédominent les activités de la plupart des cytochromes et des enzymes de détoxification. C'est également la région périveineuse qui contient les plus fortes activités des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool, comme l'alcool-déshydrogénase et l'acétaldéhyde-déshydrogénase.

Une autre activité métabolique fondamentale des hépatocytes est également distribuée de façon hétérogène dans le lobule hépatique : c'est la capacité de synthèse des protéines plasmatiques.

Tous les hépatocytes sont capables de synthétiser et de sécréter l'ensemble des protéines plasmatiques. Toutefois, l'activité de synthèse des protéines plasmatiques est distribuée en gradients. Pour la plupart d'entre elles, la synthèse prédomine en région périportale : c'est le cas notamment de l'albumine, du fibrinogène ou de l'haptoglobine. Pour quelques autres, comme l'alpha-fœtoprotéine et l'alpha-1-antitrypsine, la synthèse prédomine en région périveineuse.

La zonation métabolique du lobule hépatique est capable de se modifier de manière extrêmement rapide en réponse à des variations physiologiques. Elle est une propriété dynamique. Un exemple particulièrement étudié est celui des modifications de la zonation métabolique induites par le jeûne et la réalimentation chez l'animal.

Une conséquence importante de la zonation métabolique du lobule hépatique est de rendre certaines zones du lobule hépatique plus sensibles à certains types d'agressions. Ce n'est pas un hasard si de nombreuses atteintes médicamenteuses touchent électivement la zone périveineuse : c'est là que se trouvent les plus fortes concentrations d'enzymes susceptibles de produire des métabolites réactifs à partir des xénobiotiques. De même, les fortes concentrations d'alcool-déshydrogénase dans la zone périveineuse expliquent probablement la topographie centrolobulaire préférentielle de certaines lésions hépatiques dues à l'alcool. Enfin, il est habituel d'attribuer les effets prédominants de l'ischémie hépatique sur la région centrolobulaire à la pression partielle en oxygène plus basse existant normalement dans cette zone ; d'autres facteurs pourraient également y contribuer, comme la plus forte activité de la xanthine oxydase, l'une des principales sources intrahépatocytaires de radicaux libres au cours de la reperfusion qui suit une ischémie

En retour, les modifications de l'architecture hépatique sont susceptibles de perturber la zonation métabolique du foie. Les études histoenzymologiques effectuées chez le rat et chez l'homme montrent une relative conservation de l'organisation fonctionnelle du tissu hépatique en cas de fibrose sans cirrhose . Ce n'est qu'au stade de cirrhose qu'apparaissent des remaniements majeurs de l'organisation fonctionnelle du parenchyme hépatique . Les nodules cirrhotiques sont caractérisés par une diminution de la plupart des activités enzymatiques normales, une perte de l'organisation zonale de la plupart des fonctions métaboliques et une perte de la complémentarité métabolique des hépatocytes . Le métabolisme de l'ammoniaque est particulièrement altéré, en raison notamment de la perte habituelle de l'expression de la glutamine synthétase. Chez le rat, cette perte d'expression a pu être corrélée avec

l'augmentation de l'ammoniémie périphérique. Il est donc vraisemblable que les anomalies de la zonation métabolique du foie contribuent à l'aggravation des troubles métaboliques associés au développement de la cirrhose.

1.3 REGENERATION

La régénération hépatique permet au foie, après une agression (résection chirurgicale, nécrose cellulaire...) de rétablir sa masse cellulaire ; c'est le résultat d'un équilibre complexe entre facteurs stimulant et inhibant la prolifération hépatocytaire. Après hépatectomie ou hépatite aiguë, l'architecture générale du parenchyme hépatique est conservée. La régénération hépatique intéresse non seulement les hépatocytes mais aussi les cellules sinusoïdales. Les cellules constituant la barrière sinusoïdale sont également modifiées : les cellules endothéliales projettent dans la lumière et dans les espaces interhépatocytaires des bourgeonnements avec formation de « néolumières » (angiogenèse).

1.3.A Ischémie

Elle survient au cours de la chirurgie hépatique, quand le pédicule porte est clampé pour permettre une dissection non hémorragique du foie. Sa durée maximale, pour le foie humain, est de l'ordre de 60-120 minutes. Plus le temps d'ischémie est long, plus le taux des transminases s'élève, traduisant l'augmentation de la souffrance hépatocytaire. Chez le rat, les cellules sinusoïdales résistent bien à l'ischémie chaude non viable (ischémie de plus de 30 minutes). On observe une diminution du nombre de cellules suite à leur lyse, responsable de la libération de nombreuses substances toxiques et d'enzymes hydrolytiques qui pourraient jouer un rôle important dans l'augmentation de la résistance vasculaire, diminuant d'autant la perfusion portale au moment de la revascularisation.

1.3.B Cinétique de la régénération

Après une résection hépatique, la régénération se fait par prolifération d'hépatocytes matures donc essentiellement par hypertrophie des lobules restants. C'est une régénération quantitative par augmentation de volume sans respect de la morphologie. Ceci peut alors occasionner une désorganisation anatomique du foie ayant pour conséquence des troubles de résorption de bile, ou bien encore pouvant compliquer des résections chirurgicales ultérieures.

Au niveau microbiologique, la régénération hépatique s'exprime par une augmentation de la synthèse d'ADN dont le pic est au 5^e jour postopératoire d'une hépatectomie. Au niveau cellulaire, le pic d'activité mitotique est observé entre le 10^e et le 35^e jour postopératoire. Au niveau macroscopique, il faut au moins un délai de 6 mois pour avoir une restauration du volume hépatique initial.

Certains marqueurs permettent de suivre l'évolution de la régénération hépatique. Après le postopératoire immédiat, l'élévation de la gamma-glutamyl-transférase et de la phosphatase alcaline traduisent la régénération hépatique, en l'absence de complication cholestatique. L'alpha-foeto-protéine est également un marqueur de la régénération hépatique.

Certains facteurs peuvent influencer la cinétique et la qualité de la régénération : les complications postopératoires comme les infections ou les hémorragies retardent la cinétique de régénération. La chimiothérapie pré ou postopératoire altère les capacités du foie restant à régénérer. L'âge diminue également cette capacité. La principale cause de mauvaise régénération hépatique reste la cirrhose, qui doit systématiquement faire discuter attentivement le bénéfice d'une exérèse.

2. LA CHIRURGIE HEPATIQUE

2.1 HISTORIQUE

Le développement de la médecine au XVIIe siècle a fait avancer les études sur les différents organes. Glisson étudiera notamment l'architecture et la vascularisation hépatique. Mais ce n'est qu'au XIXe siècle que les premières chirurgies du foie apparaissent. En 1886, la première résection hépatique réalisée en Italie se solde par une hémorragie de paroi fatale en postopératoire. Un an plus tard, c'est en Allemagne que la première résection hépatique est effectuée avec succès. En 1899, une publication de Keen et al. dans *Annals of Surgery* rapporte 76 cas d'hépatectomies. En 1908, Pringle décrit la manœuvre du clampage pédiculaire qui permet de réduire les pertes hémorragiques suite aux traumatismes hépatiques.[1]

Par la suite, il faut attendre l'après deuxième guerre mondiale pour voir proliférer les nouvelles techniques de chirurgie hépatique et leurs succès. Ainsi, en 1951 est réalisée la première hépatectomie droite par le français Lortat-Jacob. En 1963, la première greffe hépatique est réalisée à Denver par Starzl. En 1966, Heaney décrit la technique d'exclusion vasculaire du foie (EVF) par clampage pédiculaire, aortique et cave [2]. Pendant quelques années les chirurgies hépatiques par EVF se font avec hypothermie du foie par perfusion de sérum glacé. Cette technique est abandonnée en raison de ses complications et Huguet réalise en 1976 la première hépatectomie droite par EVF en normothermie.

Actuellement, la technique d'exclusion vasculaire du foie est utilisée dans moins de 10 % des hépatectomies, principalement pour des tumeurs volumineuses et très envahissantes. Les techniques actuelles de clampage sont dérivées du clampage pédiculaire décrit par Pringle en 1908. Dans la fin du XXe siècle, la chirurgie hépatique a bénéficié de l'apport de l'imagerie, notamment avec l'utilisation en préopératoire de la tomодensitométrie et en peropératoire de l'échographie.

2.2 INDICATIONS CHIRURGICALES

Les indications d'hépatectomie ont beaucoup évolué dans les vingt dernières années. La très grande majorité de ces indications réside dans les tumeurs malignes primitives ou secondaires. On trouve en marge les tumeurs bénignes et certaines pathologies infectieuses.

Le diagnostic de plus en plus précoce des pathologies tumorales grâce au meilleur suivi de la population et à l'accessibilité des examens d'imagerie a permis d'augmenter le nombre de tumeurs diagnostiquées à temps pour bénéficier d'un traitement chirurgical. Egalement, l'apparition de nouvelles techniques permettant de réduire le volume tumoral ont permis d'élargir les indications de la chirurgie, notamment l'embolisation portale et la chimiothérapie. L'amélioration des techniques chirurgicales, notamment en limitant les complications hémorragiques et ischémiques, ont contribué à ces nouvelles indications.

2.2.A Tumeurs malignes primitives

Les tumeurs malignes primitives figurent au premier rang des indications d'hépatectomie. Les carcinomes hépatocellulaires (CHC) sont les plus fréquents. Ils surviennent fréquemment sur des foies cirrhotiques. Les hépatocarcinomes sur cirrhose ont les mêmes étiologies que la cirrhose : alcoolisme chronique, virus de l'hépatite B et C, cirrhose auto-immune, hémochromatose et autres maladies héréditaires (Maladie de Wilson,...). Les progrès de la réanimation postopératoire ont récemment permis de réduire l'incidence de l'insuffisance hépatocellulaire postopératoire et donc d'élargir les indications chirurgicales aux CHC sur foies cirrhotiques. Par ailleurs, les CHC sur foie sain restent rares.

Les autres types de tumeurs primitives sont les cholangiocarcinomes ou cancers des voies biliaires. Ils peuvent toucher n'importe quel niveau des voies biliaires. Contrairement au CHC, la cirrhose est peu fréquente : moins de 10% des cas, et en général de type cirrhose biliaire primitive. En revanche, l'évolution obstructive de la tumeur peut souvent conduire à une cirrhose biliaire secondaire. Dans 20% des cas, des pathologies sous-jacentes sont associées au cholangiocarcinome : kystes hépatiques, maladie de Caroli, cholangite sclérosante, maladies inflammatoires chroniques intestinales. On les différencie de cette façon :

-cholangiocarcinome intra-hépatique

-cholangiocarcinome péri-hilaire, aussi appelé tumeur de Klatskin : survient sur les canaux biliaires droit ou gauche ou sur leur convergence

-cholangiocarcinome extra-hépatique, un peu moins fréquent

2.2.B Tumeurs malignes secondaires

Les tumeurs malignes secondaires (métastases hépatiques) sont pour la très large majorité des métastases de cancers colorectaux (adénocarcinomes Lieberkühnien). Les indications chirurgicales dans ce type de lésions se sont beaucoup élargies grâce aux bons résultats apportés par l'association de la chimiothérapie à la chirurgie. Le nombre de lésions hépatiques secondaires reste cependant un élément important de l'indication chirurgicale. En 2001, Imamura publie une étude précisant les indications de résection des métastases hépatiques dans le cadre des cancers colorectaux et précise que ces chirurgies doivent se restreindre aux patients qui n'ont que des métastases hépatiques [3]. Après les cancers colorectaux, les autres métastases hépatiques proviennent d'autres tumeurs primitives digestives : en particulier les néoplasies pancréatiques et gastriques. Les métastases hépatiques d'origine extra-digestives restent relativement rares (cancer du sein, poumon, mélanome, ovaire-utérus).

2.2.C Pathologies et tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes les plus fréquentes sont les hémangiomes, les hyperplasies nodulaires focales, les adénomes. Ces tumeurs relèvent d'indication chirurgicale en raison de leurs possibles complications : hémorragie, rupture et dégénérescence maligne pour l'adénome.

Les pathologies bénignes non tumorales relevant de la chirurgie sont : les kystes hydatiques, les abcès intra-hépatiques, les pseudotumeurs inflammatoires, la maladie de Caroli, la polykystose hépatique.

En une vingtaine d'années, le profil des indications d'hépatectomies dans les pays occidentaux a complètement changé. Dans les années 1980, plus de 50% des hépatectomies

étaient réalisées pour des tumeurs bénignes. Depuis les années 2000, le nombre d'hépatectomies pratiquées a considérablement augmenté, et les tumeurs bénignes représentent moins de 10% des chirurgies.

2.3 TECHNIQUES CHIRURGICALES

2.3.A Voies d'abord

La laparotomie sous-costale droite est la plus utilisée dans les hépatectomies. Parfois, il peut aussi s'agir d'une incision type Mercedes consistant en une laparotomie bi-sous-costale reliée à une incision médiane sus-ombilicale. Les tumeurs volumineuses de la partie supérieure du foie peuvent nécessiter la réalisation d'une thoracophréno-laparotomie qui permet l'accès au confluent des veines sus-hépatiques et de la veine cave inférieure. Cette voie d'abord permet un meilleur contrôle des pertes hémorragiques. [4] La thoracotomie exclusive peut permettre une hépatectomie des segments VII et VIII. Certaines équipes ont réalisé des hépatectomies sous coelioscopie. Toutefois, cette technique présente deux inconvénients majeurs : elle ne permet pas le bon contrôle d'une hémorragie, et elle augmente le risque d'embolie gazeuse.

2.3.B Clampages vasculaires

Dans la chirurgie hépatique, les différentes techniques de clampage vasculaire revêtent une importance capitale tant pour la réussite du geste chirurgical que pour le pronostic postopératoire. D'un côté elles vont permettre de contrôler le risque hémorragique et l'accès au site chirurgical ; d'un autre côté elles vont entraîner des dommages par le processus d'ischémie-reperfusion. L'ischémie en elle-même ne produit de lésions que si elle est prolongée : l'hypoxie peut conduire à la nécrose cellulaire au-delà de quelques heures d'ischémie. En revanche, la reperfusion peut entraîner des lésions de façon beaucoup plus précoce. La reperfusion va induire une production de radicaux libres puis un afflux de polynucléaires neutrophiles qui vont endommager les endothéliums vasculaires par peroxydation, pouvant même aller jusqu'à l'obstruction de l'endothélium. La durée de clampage est un critère essentiel pour la tolérance hépatique. Les clampages de courte durée

intermittents sont actuellement préconisés pour améliorer cette tolérance. Le type de clampage influence également la tolérance hépatique. Nous décrirons les clampages les plus utilisés.

2.3.C Clampage pédiculaire ou manœuvre de Pringle

Décrit en 1908 par Pringle [1]. Sur le plan hémodynamique, il entraîne une diminution du débit cardiaque de l'ordre de 10 % qui est compensée par une augmentation de la PAM (Pression Artérielle Moyenne) de l'ordre de 10 % par activation sympathique. Mais fréquemment, l'augmentation réflexe des résistances est plus importante qu'attendue, induisant une augmentation de la PAM pouvant aller jusqu'à 40%. L'infiltration du pédicule hépatique par de la Xylocaïne permet de supprimer cette activation sympathique. [5] Au niveau local, il existe une augmentation de la pression portale avec un risque théorique d'ischémie veineuse mésentérique sur foie sain. Ce risque est diminué chez les patients présentant déjà une hypertension portale et qui ont une collatéralité existante.

La durée tolérée de clampage varie selon les études [6] [7] [8] [9]. Il est évident qu'elle doit être la plus courte possible. Pour certains elle ne devrait pas excéder 45 minutes, pour d'autres 60 minutes. Toutes les études s'accordent pour dire que les clampages intermittents sont mieux tolérés qu'un seul long clampage continu. Le clampage intermittent se fait par clampages de 10 à 20 minutes entrecoupés d'intervalles libres de 5 minutes. La durée de clampage cumulé peut alors s'allonger jusqu'à 90 minutes voire 120 minutes pour certains auteurs. Sur foie cirrhotique, la durée totale de clampage doit être réduite. Les complications étant significativement plus élevées au-delà de 30 minutes de clampage. Belghiti et al ont montré la supériorité du clampage intermittent par rapport au clampage continu, y compris sur foie pathologique [10].

Le clampage pédiculaire ne permet pas de contrôler les pertes hémorragiques par les veines sus-hépatiques. Pour cette raison, il est important de maintenir une PVC basse [11] [12] [13]. Une PVC inférieure à 5 cm H₂O entraîne cinq fois moins de volume sanguin perdu qu'une PVC supérieure à 5 cm H₂O. Il faut pour cela minimiser le remplissage dès la phase d'induction, et préférer l'utilisation de faibles doses de catécholamines si nécessaire. Le clampage pédiculaire est déconseillé dans les situations où le contrôle de la PVC est difficile :

insuffisance ventriculaire droite, HTAP, insuffisance tricuspide. L'exclusion vasculaire du foie est à préférer dans ces situations là.

Le déclampage entraîne une diminution de la PAM par arrêt du réflexe sympathique puis un retour progressif à la normale. Une fois la dissection hépatique terminée, le remplissage peut être accéléré pour restaurer la volémie.

En 1998, Malassagne montre l'intérêt des clampages partiels sélectifs qui pour certaines tumeurs périphériques permettent d'éviter le clampage pédiculaire. Le risque de saignement est légèrement supérieur mais peut être à tout moment contrôlé par le clampage pédiculaire qui doit rester accessible. [14]

2.3.D L'exclusion vasculaire du foie

Décrite par Heaney en 1966 [2], elle permet de réduire au minimum les pertes hémorragiques en contrôlant les veines sus-hépatiques et de diminuer le risque d'embolie gazeuse lors des blessures des veines sus-hépatiques. Contrairement au clampage pédiculaire, les conséquences hémodynamiques sont importantes, c'est pourquoi le recours à cette technique devrait idéalement être évoqué en préopératoire afin de permettre une préparation adéquate par l'équipe chirurgicale et anesthésique. Elle consiste en un clampage du pédicule hépatique associé à un clampage de la VCI sus-hépatique et de la VCI sous-hépatique. Pour cela le foie doit être totalement mobilisé.

L'EVF entraîne une chute majeure du retour veineux de l'ordre de 60 % et par conséquent une baisse du débit cardiaque pouvant aller jusqu'à 50 % [15] [16]. Une épreuve initiale de clampage est réalisée, qui consiste à maintenir le clampage pendant 5 minutes sans aucun acte chirurgical ni acte anesthésique (pas de remplissage ni de vasopresseur). La tolérance de l'EVF se juge pendant cette période sur le maintien de la PAM qui doit remonter rapidement grâce à une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une tachycardie. En cas de mauvaise tolérance hémodynamique (5% des patients) la technique doit être abandonnée au profit de clampages segmentaires. Toutefois, une autre épreuve de clampage peut être réalisée après un remplissage volémique. La PVC doit rester inférieure à 10 cm H₂O.

Lorsque la tolérance hémodynamique est mauvaise en cours de procédure (baisse de PAM inférieure à 60 % et baisse de débit inférieure à 50 %) et si le déclampage est

impossible, l'utilisation d'adrénaline peut être nécessaire. Dans certains cas, on peut même avoir recours à une circulation extra-corporelle.

Le déclampage doit être progressif pour éviter une augmentation trop rapide de la précharge. De rares cas d'œdème aigu pulmonaire lors du déclampage ont été décrits.

L'EVF est de moins en moins utilisée à cause de sa mauvaise tolérance hémodynamique et de ses effets délétères hépatiques. Elle est indiquée lorsqu'il existe un risque important d'ouverture de la veine cave ou des veines sus-hépatiques.

2.3.E Exclusion vasculaire hépatique à flux cave conservé

Cette technique associe un clampage pédiculaire à un clampage des troncs sus-hépatiques. Elle permet de conserver un apport sanguin minimal par les veines sus-hépatiques accessoires qui naissent directement de la veine cave rétro-hépatique. Ainsi, elle permet une bonne réduction des pertes sanguines avec une bonne tolérance hémodynamique.

2.3.F Contrôle des voies biliaires

Fuites biliaires sur tranche d'hépatectomie

Il est possible d'effectuer en fin d'intervention une recherche de fuite biliaire sur la tranche d'hépatectomie par un test au bleu de méthylène. Le bleu de méthylène est injecté dans les voies biliaires. Les fuites permettent de mettre en évidence des canalicules libres qui peuvent alors être ligaturés. Une cholangiographie peut venir compléter le test au bleu de méthylène.

Ligature biliaire du foie restant

Un autre risque inhérent à l'hépatectomie est la ligature non vue de voies biliaires contenues dans le futur foie restant. La cholangiographie permet de visualiser la ligature. L'échographie peut également être utilisée en injectant de l'air dans les voies biliaires.

Anastomose bilio-digestive

Elle est réalisée lorsque la région réséquée inclut la convergence biliaire. Elle augmente le risque de fistule biliaire et de biliome.

2.3.G Drainage

Les drains doivent être placés en regard de la tranche d'hépatectomie afin d'évacuer les petites fuites de sang et de bile. Le but reste toujours d'éviter la constitution d'une collection : un hématome s'il s'agit de sang, un biliome s'il s'agit de bile, un abcès dans le cas d'une collection qui se surinfecte. Mais le drain constitue lui-même une porte d'entrée pouvant favoriser les infections bactériennes. Le rapport bénéfice-risque penche cela dit nettement en faveur du drainage.

Chez le patient cirrhotique, le drainage permet également l'évacuation de l'ascite. Toutefois, elle est à surveiller pouvant être à l'origine de perturbations hydro-électrolytiques.

3. PRISE EN CHARGE ANESTHESIQUE

3.1 EVALUATION DE LA FONCTION HEPATIQUE

La mortalité liée aux hépatectomies est majoritairement en rapport avec le risque d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire (le reste étant lié aux complications hémorragiques ou mécaniques). Celle-ci survient lorsque le foie restant n'est pas capable d'assurer les fonctions vitales. Elle peut conduire au décès du patient plus ou moins rapidement selon sa gravité et sa rapidité d'installation. De la même façon, chez le cirrhotique, le pronostic postopératoire est conditionné par l'évolution de l'insuffisance hépatocellulaire. L'évaluation préopératoire a pour but de préciser la probabilité d'apparition ou d'aggravation d'une insuffisance hépatique afin de peser le rapport bénéfice-risque de la chirurgie.

3.1.A Biologie

-les transaminases ASAT et ALAT reflètent la cytolysé hépatique. En préopératoire, leur augmentation peut être variable en fonction de l'étiologie, sans forcément avoir une valeur péjorative. Elles ont toutefois un intérêt pronostique dans les chirurgies sur foie cirrhotique. [17] [18].

-les phosphatases alcalines et la gamma-glutamyl-transférase reflètent la cholestase. Leur augmentation dans certaines tumeurs (notamment les cholangiocarcinomes péri-hilaires) peut traduire une obstruction qui peut altérer la fonction hépatique.

-la bilirubine totale reflète la cholestase. La cholestase peut être d'origine obstructive sur les voies biliaires extra ou intra-hépatiques ou bien par arrêt de la sécrétion biliaire en cas d'altération de la fonction hépatique. Lorsque le mécanisme est obstructif, la bilirubine est moins pertinente sur la dysfonction hépatique. L'augmentation du taux de bilirubine totale préopératoire est un facteur pronostique de morbidité et mortalité postopératoire [19], mais les valeurs seuils décrites dans la littérature varient selon les auteurs, de 35 $\mu\text{mol/L}$ à 50 $\mu\text{mol/L}$. [4]

-le TP traduit l'activité de synthèse hépatique à travers les facteurs de coagulation d'origine hépatique (facteurs II, V, VII et X). Ces facteurs sont vitamine-K dépendants sauf le facteur V. Un test d'introduction de vitamine K permet de déterminer si une malabsorption est associée à la dysfonction hépatique pour expliquer la baisse du TP, les deux phénomènes pouvant coexister notamment dans les pathologies tumorales où la malnutrition et les effets de malabsorption sont fréquents.

-l'albumine est également synthétisée par le foie, c'est donc un autre marqueur des capacités de synthèse hépatique. Mais elle est très nettement influencée par l'état nutritionnel. L'évaluation de l'état nutritionnel préopératoire revêt une importance capitale car la dénutrition est un handicap très lourd pour la récupération postopératoire. Dans les pathologies tumorales, et en particulier les tumeurs digestives, la dénutrition est fréquente, et elle peut amener à reporter une intervention le temps d'obtenir une renutrition favorable à l'évolution postopératoire.

-les plaquettes peuvent être abaissées en cas d'hypertension portale par l'effet de séquestration splénique.

Les examens de biologie standard pris séparément ne permettent pas une bonne évaluation de la fonction hépatique car aucun d'entre eux ne s'intéresse globalement à l'ensemble des fonctions hépatiques vitales (synthèse des protéines de transport, synthèse des facteurs de coagulation, métabolisme et détoxification). De plus, ils sont tous influencés par d'autres facteurs tels les carences vitaminiques, les insuffisances protéiques, les dysfonctions d'organes associées. C'est pour ces raisons que des scores prenant en compte différentes fonctions hépatiques ont été établis pour refléter au mieux la fonction hépatique globale.

3.1.B Score de Child Pugh

Il trouve son intérêt dans l'évaluation de la gravité des patients cirrhotiques, ou avec au moins une hypertension portale. Il est déterminé à partir de cinq éléments : l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, le TP, la bilirubinémie, l'albuminémie. [20] Le score de Child-Pugh permet d'identifier les patients avec cirrhose sévère (stade C). La morbi-mortalité postopératoire chez ces patients est très élevée, raison pour laquelle nombre d'entre eux sont

réfutés pour la chirurgie. Les patients au stade B peuvent relever d'une indication chirurgicale, mais la mortalité postopératoire reste très importante, de l'ordre de 30% alors qu'elle est pour les patients au stade A de l'ordre de 10% [21] [22] [23]. L'intérêt du score de Child-Pugh dans l'évaluation préopératoire est donc limité. Il permet de déterminer la sévérité de la cirrhose, tout en sachant que plus le stade est avancé, plus le pronostic postopératoire est mauvais. Mais ce score ne permet pas de donner un indice de l'évolution postopératoire pour les patients du même stade, car il ne prend pas en compte la notion de foie fonctionnel restant. Des dysfonctions postopératoires sévères peuvent apparaître chez les patients cirrhotiques stade A, et ce score ne permet pas de les prédire. Il doit donc être vu comme un marqueur d'exclusion des patients à cirrhose sévère à utiliser dans la phase préopératoire.

3.1.C Autres scores

D'autres scores ont été créés, notamment dans l'évaluation de la fonction hépatique avant greffe hépatique. Ces scores ont pour but d'obtenir une gradation précise de l'insuffisance hépato-cellulaire terminale, permettant ainsi une classification des patients en attente sur les listes de greffe hépatique. C'est l'objectif du MELD Score [24] qui est obtenu à partir de la bilirubine totale, de la créatininémie et de l'INR. Dans l'insuffisance hépato-cellulaire par hépatite alcoolique aigue, le score utilisé est le score de Maddrey [25] . Il prend en compte le TP et la bilirubinémie. Aucun de ces scores n'est pertinent pour l'évaluation préopératoire des hépatectomies, car ils ne s'intéressent pas à la future fonction hépatique qui dépend du foie fonctionnel restant. Des tests biologiques dynamiques ont été établis pour approcher une meilleure évaluation

3.1.D Tests biologiques dynamiques

-Clairance du vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine est une substance non toxique de couleur verte qui est éliminée exclusivement par le foie, sans conjugaison ni cycle entérohépatique. Plusieurs méthodes de mesure de son élimination peuvent être pratiquées.

Pourcentage de rétention à la 15^e minute

Administration à jeun de 0,5mg/kg de vert d'indocyanine en intraveineux après un prélèvement veineux qui sert de témoin. A la 15^e minute, un second prélèvement veineux est effectué. La spectrophotométrie donne le pourcentage de rétention de vert d'indocyanine entre les deux prélèvements en pourcentage. Chez le sujet sain, cette valeur est inférieure à 8%. [26] Différents travaux ont défini une valeur inférieure à 14% pour effectuer une résection supérieure à deux segments hépatiques. Au-delà de 30%, seule une segmentectomie peut être envisagée. [4] [27]

Autres méthodes

Pour certains auteurs, le pourcentage d'élimination à la 15^e minute ne reflète pas correctement la clairance globale hépatique du vert d'indocyanine. Yamanaka propose une méthode comparant l'élimination de trois posologies différentes de vert d'indocyanine. [28]

Pour Hemming, l'élimination du vert d'indocyanine est le meilleur indice préopératoire prédictif de mortalité chez le patient cirrhotique [29]. Toutefois, ce test a des limites non négligeables. Il n'est pas valable en cas d'hyperbilirubinémie car il utilise le cycle biliaire. Par ailleurs, toute pathologie pouvant entraîner une baisse du débit sanguin hépatique peut sous-estimer la clairance, en particulier, les insuffisants cardiaques, ou bien des troubles de la circulation hépatique qui sont parfois observés dans certains hépatocarcinomes.

Le système LiMON est un nouveau système qui par spectrophotométrie évalue la clairance du vert d'indocyanine en quelques minutes. Il est actuellement à l'essai dans quelques centres en France.

-Autres tests dynamiques biologiques

D'autres tests dynamiques ont été décrits. Cependant leur réalisation est complexe et aucun n'a démontré de supériorité par rapport à l'élimination du vert d'indocyanine. Certains de ces tests ont étudié la clairance des acides aminés, l'élimination du galactose, ou encore la capacité de déméthylation de l'aminopyrine. Aucun de ces tests n'a prouvé son intérêt en pratique clinique.

3.1.E Imagerie

-Analyse volumétrique par tomodensitométrie

Cette technique permet de calculer le volume hépatique total, le volume tumoral et le volume de chaque segment. On peut ainsi déterminer le volume de foie réséqué et donc le pourcentage de foie restant (probable) après résection. [30] [31] Le pourcentage de foie restant prédictif de la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire varie selon le caractère sain ou pathologique du foie non tumoral : inférieur à 25% pour Shoup dans une série d'hépatectomies pour métastases hépatiques de cancers colo-rectaux sur foies sains [30], inférieur à 40% pour Kubota dans une série d'hépatectomies pour hépatocarcinomes avec foies cirrhotiques [32].

-Echographie-doppler hépatique

Cette technique permet une évaluation préopératoire non invasive et non irradiante du parenchyme hépatique. Son intérêt réside surtout dans la mesure de certains paramètres hémodynamiques, notamment la vitesse de la veine porte droite et l'index de pulsatilité de l'artère hépatique et de l'artère splénique. [33] [34] Une hypertension portale préopératoire peut ainsi être détectée : elle est un facteur de risque de complications postopératoires. La diminution de la vitesse maximale de la veine porte droite est un facteur prédictif d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire.

-Scintigraphie hépatique au technetium-galactosyl-sérum-albumine

La scintigraphie utilise un agent radioactif, qui ici se fixe sur certaines glycoprotéines des hépatocytes. Le volume hépatique fonctionnel est proportionnel au nombre de ces glycoprotéines. Cette technique n'apporte pas de bénéfice supérieur à la volumétrie tomodensitométrique, elle est donc peu utilisée en pratique courante.

3.1.F Histologie

En règle générale, aucune biopsie hépatique de la tumeur ou du parenchyme n'est réalisée en préopératoire pour les hépatectomies réalisées sur tumeurs primitives ou secondaires. Toutefois, certains auteurs [35] ont préconisé la réalisation de biopsies du parenchyme hépatique non tumoral en préopératoire afin de déterminer son caractère sain ou pathologique. En effet, outre la cirrhose dont le diagnostic peut être présumé sans avoir à réaliser de biopsie, il existe d'autres états pathologiques pour lesquels seule une biopsie du parenchyme peut porter le diagnostic, et qui sont des facteurs de risque de complications postopératoires. Il s'agit notamment de la stéatose, et de l'état de fibrose précédant la cirrhose. La stéatose diminue la tolérance à l'ischémie. Elle est favorisée par la chimiothérapie préopératoire. Même s'il paraît intéressant de connaître l'état histologique du parenchyme non tumoral en préopératoire, la conduite à tenir en fonction de ces résultats n'est pas claire.

3.2 EVALUATION PRE ANESTHESIQUE

Le bilan préopératoire, outre l'évaluation hépatique, doit aussi évaluer le risque lié à l'anesthésie générale et à la tolérance d'une chirurgie lourde à risque hémorragique. Cette évaluation n'aboutit pas seulement à la décision de réaliser l'intervention, elle permet également de la préparer en précisant quel monitoring convient pour le patient, et si des précautions particulières doivent être prises (bilan supplémentaire, transfusion préopératoire, renutrition, avis cardiologique etc.)

Le bilan comportera tous les éléments demandés pour une intervention lourde avec notamment un bilan pré-transfusionnel, un bilan pour évaluer la tolérance cardiovasculaire et rénale d'une hypotension prolongée, et un bilan respiratoire évaluant la tolérance d'une ventilation mécanique de plusieurs heures voire plusieurs jours.

Le bilan réalisé de façon systématique comprend donc :

-bilan biologique : numération formule sanguine, ionogramme complet avec clairance de la créatinine, protides et albumine, bilan hépatique complet, bilan de coagulation complet (TCA,

TP et fibrinogène), carte de groupe sanguin valide et RAI de moins de 72 heures avant l'intervention.

- l'électrocardiogramme

- la consultation d'anesthésie devra faire paraître les critères de recherche d'intubation difficile, la classe ASA du patient, son état nutritionnel, l'information et le consentement du patient.

En fonction des antécédents et des facteurs de risque du patient, d'autres examens pourront être demandés :

- pour la tolérance cardiaque : une échocardiographie, une épreuve d'effort, un avis spécialisé cardiologique.

- pour la tolérance respiratoire : une radiographie pulmonaire, des gaz du sang artériel, des explorations fonctionnelles respiratoires, un avis spécialisé pneumologique.

- pour des anomalies du bilan de la coagulation : un dosage des facteurs de coagulation et un avis spécialisé hématologique.

- certains travaux préconisent un supplément nutritionnel périopératoire à base d'acides aminés ramifiés et de triglycérides à chaînes moyennes [36].

3.3 PRISE EN CHARGE

3.3.A Embolisation portale

Elle consiste à emboliser une branche de la veine porte soit par ligature chirurgicale après laparotomie soit par voie percutanée transhépatique afin d'induire une hypertrophie du foie controlatéral.[37] On l'utilise lorsque l'hépatectomie envisagée entraîne une destruction de parenchyme non tumoral trop importante. Actuellement la technique la plus utilisée est la technique percutanée par voie transhépatique.[38] Elle est réalisée sous anesthésie générale. Une volumétrie tomодensitométrique est effectuée avant puis après l'embolisation. Au bout

de quelques semaines, l'hypertrophie du foie controlatéral peut atteindre 70% lorsque le parenchyme est normal. La stéatose et la fibrose peuvent atténuer ces résultats. Enfin, sur foie cirrhotique, l'hypertrophie obtenue est en générale inférieure à 30%.

Pour Imamura [39], l'embolisation portale est indiquée lorsque la résection concerne plus de 60% du foie non tumoral et lorsque celui-ci est sain. Sur foie pathologique, l'embolisation peut être pratiquée à partir de 40% de volume réséqué. Pour Hemming [40] elle est indiquée si le volume du foie restant est inférieur à 25% sur foie sain, et inférieur à 40% sur foie pathologique. La tumeur de Klatskin est une bonne indication d'embolisation préopératoire. Pour Farges [41] l'embolisation portale améliore le pronostic postopératoire des hépatectomies sur foie pathologique (fibrose). Si le foie embolisé ne présente pas d'hypertrophie après l'embolisation, la chirurgie doit être refusée.

Le délai entre l'embolisation portale et la chirurgie varie selon les auteurs. Pour certains il doit être de 4 à 8 semaines pour permettre une hypertrophie suffisante du foie controlatéral, alors que d'autres raccourcissent ce délai à 2 à 3 semaines pour limiter la croissance tumorale controlatérale possible. [39] [42] [43]

L'embolisation portale, bien que séduisante, n'est toutefois pas sans risque. Elle induit une hypertension portale qui peut se compliquer d'ascite, d'encéphalopathie voire d'hémorragie digestive.

3.3.B Drainage biliaire

Le drainage biliaire est une technique utilisée en préopératoire chez le patient ictérique. Il est réalisé par voie transhépatique sous contrôle radiologique. Il diminue le risque postopératoire d'insuffisance hépatique chez le patient qui présente une cholestase en préopératoire. Toutefois, la mise en place d'une prothèse augmente le risque d'infection postopératoire.

3.4 CONDUITE DE L'ANESTHESIE

3.4.A Equipement et monitoring

Le monitoring standard de toute anesthésie générale est évidemment indispensable : scope ECG, saturation continue, pression artérielle invasive ou non, curamètre. L'équipement du patient doit comprendre de façon systématique :

- un bon accès veineux : au minimum deux voies veineuses périphériques de bon calibre.
- une sonde urinaire
- une sonde thermique et l'utilisation des appareils de réchauffement (l'hypothermie pouvant aggraver les troubles de l'agrégation plaquettaire et des facteurs de coagulation)
- une sonde naso-gastrique (à discuter chez le patient cirrhotique pouvant présenter des varices oesophagiennes)

Cet équipement standard peut suffire dans quelques cas chez des patients ASA 1 avec des petites résections (hépatectomies mineures de moins de 3 segments). Pour les résections plus larges (hépatectomies majeures de plus de trois segments) ou pour des patients classés ASA 2 ou supérieur, un monitoring et un équipement plus sécurisant doit être mis en place en raison du risque hémorragique et donc d'instabilité hémodynamique.

Le cathéter artériel radial doit avoir des indications larges dans cette chirurgie à haut risque hémorragique. Il permet un monitoring continu et précis de la pression artérielle, indispensable en cas d'hémorragie et d'instabilité hémodynamique. Par ailleurs il facilite les prélèvements sanguins peropératoires.

La voie veineuse centrale doit se discuter. Elle est indiquée si le patient présente un risque hémorragique élevé en raison de co-morbidité faisant craindre l'utilisation de remplissage massif et d'utilisation de catécholamines. Par ailleurs, elle est aussi utile chez les patients présentant un faible capital veineux.

La sonde de Swan-Ganz est de moins en moins utilisée. Elle peut être indiquée lorsqu'une exclusion vasculaire du foie est prévue en raison de sa mauvaise tolérance hémodynamique.

3.4.B Surveillance biologique peropératoire

Le cathéter artériel permet d'effectuer des prélèvements sanguins itératifs facilement. Toutefois, il n'est pas utile d'en abuser, et ils ne doivent être réalisés qu'en cas de suspicion de perturbations.

En cas d'hémorragie importante, une évaluation de l'hémoglobininémie peut être faite par le système Hémocue® sur prélèvement capillaire. La présence d'automates à gaz du sang dans les blocs opératoires permet également d'obtenir rapidement le taux d'hémoglobine. Il est rare de demander une numération en peropératoire en raison du délai d'obtention du résultat. L'intérêt peut éventuellement résider dans l'analyse conjointe d'une crase sanguine, mais en cas d'hémorragie massive, la transfusion en culots globulaires, en plasmas frais congelés et en fibrinogène ne saurait attendre l'obtention des résultats.

3.4.C Anesthésie générale

Les hépatectomies nécessitent une anesthésie générale avec intubation oro-trachéale et curarisation. Les drogues anesthésiques utilisées sont donc les hypnotiques, les morphiniques et les curares. D'une façon générale, il faudra éviter l'utilisation des médicaments hépatotoxiques et ceux induisant une dépression hémodynamique trop importante.

Hypnotiques

Tous les hypnotiques peuvent théoriquement être utilisés. L'induction peut être réalisée avec du propofol, du thiopental, ou de l'éthomidate. L'entretien de l'anesthésie peut être réalisé avec du propofol en administration continue, ou bien avec des agents anesthésiques halogénés. Parmi ceux-ci, le desflurane, le sévoflurane et l'isoflurane peuvent être utilisés. Toutefois, des cas de dysfonctions hépatiques sévères ont été rapportés avec l'isoflurane et le sévoflurane. [44] [45]. Par ailleurs, les agents halogénés, sauf le sévoflurane, sont producteurs d'acide trifluoroacétique, pour lequel des cas d'hépatite immunoallergique ont été décrits. Certains travaux comparant isoflurane et sévoflurane dans la chirurgie hépatique retrouvaient des enzymes hépatiques plus élevées avec l'isoflurane qu'avec le sévoflurane. [46] Ko et al ont récemment démontré la supériorité du desflurane sur le sévoflurane dans la chirurgie hépatique : la cytolyse étant moins importante avec le desflurane, ainsi que la baisse de l'albumine. [47] Cette même équipe a également comparé le

desflurane au propofol, retrouvant là encore une supériorité pour le desflurane. [48] Ces travaux récents nous permettent de penser que le desflurane serait l'agent le plus adapté à la chirurgie hépatique.

Analgésiques

Concernant les morphiniques : le sufentanil et le rémifentanil peuvent être utilisés. Le sufentanil est éliminé par voie rénale alors que le rémifentanil est éliminé par les estérases plasmatiques. Théoriquement tous les morphiniques peuvent être utilisés sauf l'alfentanil qui a un métabolisme hépatique. Néanmoins, la question ne se pose pas dans la mesure où la pharmacocinétique de l'alfentanil n'en fait pas un morphinique de choix pour ce type de chirurgie.

Pour les antalgiques autres que morphiniques, tous peuvent être utilisés à l'exception du paracétamol. Celui-ci est clairement reconnu pour être hépatotoxique de façon dose-dépendante avec un effet seuil. Cet effet seuil est connu et déterminé pour des sujets avec foie sain. Il est impossible de déterminer ce seuil de toxicité lorsque le volume hépatique fonctionnel est réduit, et encore plus en périopératoire de chirurgie hépatique quand la fonction hépatique globale est perturbée. Par conséquent, il est fortement déconseillé d'utiliser le paracétamol en peropératoire et en postopératoire d'une hépatectomie. Galinski et al ont comparé le métabolisme du paracétamol chez des patients subissant une hépatectomie et chez des sujets sains. Les taux sériques de paracétamol étaient significativement plus élevés chez les patients subissant une hépatectomie, sans pour autant atteindre des taux toxiques avec une administration de 1 gramme toutes les 6 heures. [49]

D'autres agents antalgiques de niveau 1 ou 2 peuvent être utilisés : néfopam, tramadol, codéïne.

Mimoz et al ont comparé trois groupes après résection hépatique : morphine seule, morphine associée au paracétamol, morphine associée au néfopam. L'analgésie était meilleure dans le groupe morphine et néfopam avec une consommation de morphine inférieure aux deux autres groupes. Ce travail suggère que l'association néfopam et morphine devrait être préconisée dans cette chirurgie. [50]

Curares

Pour le choix des curares, tous peuvent théoriquement être utilisés. La préférence se dirige toutefois pour l'atracurium et le cisatracurium, qui sont dégradés par la voie de Hoffmann, et n'ont donc pas de métabolisme hépatique. En cas de cirrhose importante, l'intubation doit se faire par séquence rapide en raison du risque d'inhalation. Dans ce cas, la célocurine peut être utilisée, son métabolisme est essentiellement plasmatique. On préférera donc la célocurine au rocuronium dont le métabolisme est hépatique.

3.4.D Réduction de la pression veineuse centrale

Le monitoring de la pression veineuse centrale n'est pas toujours utilisé lors des hépatectomies. Cependant, le principe de maintien d'une pression veineuse centrale basse (inférieure à 5 mmHg) a démontré son bénéfice dans cette chirurgie et permet de réduire les pertes hémorragiques en cas de lésions des veines sus-hépatiques ou de la veine cave. [51] [13] Pour ce faire, le remplissage vasculaire doit être sur le versant restrictif jusqu'à la fin de la résection. Certaines équipes préconisent également le positionnement proclive du patient.

Le remplissage vasculaire peut utiliser des solutés cristalloïdes ou colloïdes. Pour les cristalloïdes, on préférera l'utilisation du sérum salé physiologique au Ringer Lactate qui utilise le métabolisme hépatique pour la transformation du lactate en bicarbonate. Pour les colloïdes, les hydroxyéthylamidons et les gélamines peuvent être utilisés. L'apport en hydroxyéthylamidons ne doit pas dépasser 33 mL/kg sur 24 heures en raison d'un possible allongement du temps de saignement par action sur le cofacteur Willebrand à fortes concentrations. Enfin, l'albumine n'est pas recommandée comme soluté de remplissage en situation aigue. Son utilisation a plus d'intérêt en postopératoire.

3.4.E Transfusions

La nécessité de transfuser doit prendre en compte plusieurs critères : importance des pertes hémorragiques, hémoglobémie préopératoire, patient à risque cardiovasculaire, coagulopathie clinique ou biologique, tolérance prévisible de la transfusion. Globalement, les seuils transfusionnels retenus en chirurgie viscérale, en dehors de toute coagulopathie sont de 7 g/dL chez le patient sans antécédent cardiovasculaire et de 10 g/dL chez le patient avec

antécédent de cardiopathie ischémique. Certains préfèrent parler en terme d'hématocrite, avec des hématocrites cibles respectivement de 25 % et de 30 %. [52]. Le gain attendu après transfusion est une augmentation de 1 g/dL par culot globulaire transfusé. La transfusion en plasma frais congelé peut s'envisager conjointement au premier culot globulaire en cas de coagulopathie clinique ou biologique. Sans cela, l'indication de plasma frais congelé est portée systématiquement à partir de 4 culots globulaires transfusés pour éviter une coagulopathie de dilution. L'utilisation de fibrinogène est indiquée dans les hémorragies massives lorsque le fibrinogène est inférieur à 1 g/L. Toutefois, certaines équipes ont élargi les indications du fibrinogène à toutes les hémorragies massives sans attendre que la fibrinogénémie soit inférieure à 1g/L. Certaines études récentes préconisent l'utilisation du Facteur VII activé en cas d'hémorragie massive mettant en jeu le pronostic vital. [53]

3.4.F Catécholamines

Elles sont utilisées lors d'une hypotension réfractaire au remplissage. Dans la très grande majorité des cas en chirurgie hépatique, il s'agit d'un choc hémorragique. Les catécholamines à utiliser préférentiellement sont la noradrénaline ou l'adrénaline grâce à leur puissant effet vasoconstricteur périphérique. L'adrénaline a en plus un effet bêta-2 agoniste. La noradrénaline préserve un peu plus le territoire splanchnique de la vasoconstriction que l'adrénaline. On utilisera donc en premier lieu la noradrénaline, sauf chez un patient avec une cardiopathie sous-jacente qui diminuerait l'adaptation myocardique à l'hypovolémie.

4 INTRODUCTION

4.1 L'hépatectomie majeure : d'une chirurgie effrayante à une chirurgie maîtrisée

En 1952, Lortat-Jacob publiait sa technique d'hépatectomie droite réglée [54], représentant une grande avancée dans le monde de la chirurgie hépatique. Cependant, malgré ce premier succès, les premières séries d'hépatectomies droites révélaient toutes des mortalités importantes. L'opération restait redoutée pour plusieurs raisons : l'abord difficile du foie sous les côtes, l'importance de la vascularisation, la présence de structures vasculaires intraparenchymateuses impossibles à repérer, et le caractère friable du parenchyme qui rendait les ligatures difficiles. Les hémorragies étaient fréquentes, importantes et parfois fatales.

Une des premières grandes séries d'hépatectomies majeures fut rapportée par Foster en 1977[55]. Cette étude multicentrique portant sur 621 hépatectomies rapportait une mortalité de 20% pour les hépatectomies majeures. Dans les années 1990, la mortalité de cette chirurgie était en nette diminution, notamment grâce au développement des techniques d'imagerie, avec l'utilisation en préopératoire de la tomodensitométrie et plus tard l'utilisation en peropératoire de l'échographie [56]. Les techniques chirurgicales s'amélioraient également conjointement aux techniques d'imagerie. Les patients qui étaient considérés comme inopérables du fait de l'envahissement de la veine cave inférieure, du pédicule ou de l'extension locale de la tumeur, pouvaient bénéficier de la chirurgie sans augmentation de la mortalité. [57] Mais l'amélioration des techniques anesthésiques et de réanimation postopératoire jouait également un rôle majeur dans le pronostic de cette chirurgie. Les grandes séries retrouvaient des mortalités en général inférieures à 10%, parfois même inférieures à 5% [58]. Ces résultats variaient selon les périodes, les indications et les populations. De plus, avec l'amélioration des résultats de cette chirurgie, les indications s'étaient élargies tant au niveau des pathologies qu'au niveau des terrains à risque. Les premières séries comparant les résections hépatiques sur tumeur primitive et sur tumeur secondaire ne montraient pas d'augmentation de mortalité sur les tumeurs malignes secondaires.[59] En revanche, la mortalité était augmentée en cas de cirrhose sous-jacente.

Toutefois, les chirurgies de résection hépatique n'en restaient pas moins des chirurgies à haut risque. Les équipes ont alors cherché des moyens pour prédire la survie du patient en postopératoire. Les premières publications dans ce sens, ont cherché des scores pronostics en

fonction des indications chirurgicales. Certains ont développé des scores prédisant la mortalité après hépatectomie pour métastases des cancer colo-rectaux [60] ; d'autres pour les hépatocarcinomes [61]. Cependant, certains auteurs commençaient à réaliser que le pronostic de la résection hépatique ne dépendait pas de la nature de la tumeur réséquée mais surtout de l'apparition d'une insuffisance hépatique et que cette dernière était essentiellement liée à la présence et la gravité du stade de fibrose du parenchyme.[17]

Ces différents travaux ont étudié la mortalité périopératoire des hépatectomies. On peut en distinguer deux modes : les complications peropératoires représentées essentiellement par l'hémorragie, et les complications postopératoires. Les techniques chirurgicales et anesthésiques ont permis de diminuer la mortalité liée aux hémorragies peropératoires. Actuellement, la grande majorité des décès sont liés à des complications postopératoires. Celles-ci sont de nature diverses : infectieuses, hémorragiques, métaboliques, mécaniques. Toutefois, dans la plupart des cas, elles sont liées à une insuffisance hépato-cellulaire postopératoire. L'insuffisance hépato-cellulaire déprime l'immunité et favorise les infections, entraîne des troubles de la coagulation et des troubles métaboliques dans la synthèse protéique et dans les fonctions d'épuration. C'est pourquoi l'insuffisance hépatique favorise d'autres complications qui parfois sont cliniquement plus patentes.

4.2 Définir l'insuffisance hépatique postopératoire : un débat toujours en cours

La possibilité de prédire l'apparition d'une insuffisance hépato-cellulaire est donc devenue une donnée capitale. De nombreux travaux se sont penchés sur cette problématique en espérant trouver un moyen de prédire au plus tôt possible l'apparition d'une insuffisance hépato-cellulaire vraie perdurant après les perturbations dues à la chirurgie et menaçant le pronostic des patients. Dans une analyse portant sur 1056 hépatectomies, Imamura montre que l'insuffisance hépato-cellulaire postopératoire est liée à la quantité de foie restant et au BMI [62], et également que les infections postopératoires sont directement liées à l'insuffisance postopératoire.

Cependant, la première difficulté est de définir l'insuffisance hépato-cellulaire postopératoire. Effectivement l'insuffisance hépato-cellulaire en dehors d'un contexte de chirurgie hépatique a déjà une définition floue. Les insuffisances hépatiques chroniques

(représentées essentiellement par la cirrhose) sont distinguées des insuffisances hépatiques aiguës. Dans les insuffisances hépatiques aiguës, qui se rapprochent le plus du processus post-chirurgical, les définitions sont complexes en raison de la diversité des étiologies possibles (médicamenteuses, alcooliques, virales) et du polymorphisme des tableaux cliniques et biologiques. Une classification des insuffisances hépatiques aiguës a été proposée (Tableau 4.1) prenant en compte l'altération du TP, l'encéphalopathie hépatique, et la rapidité d'installation entre l'ictère et l'encéphalopathie [63]. Dans une nomenclature plus récente, l'élément nécessaire (mais non suffisant) pour porter le diagnostic d'insuffisance hépatique est l'encéphalopathie hépatique (la baisse des facteurs de coagulation n'étant pas suffisante). [64] Toutefois, la plupart des nomenclatures ont un élément en commun pour définir l'insuffisance hépatique aiguë sévère : la diminution du TP en dessous de 50 %.

Tableau 4.1

Classification des insuffisances hépatiques aiguës selon Bernuau et al. [63]

	Facteur V	Encéphalopathie	Déla ictère-encéphalopathie
Modérée	50-75 %	absente	
Sévère	<50 %	absente	
Subfulminante	<50 %	présente	> 15 j
Fulminante	<50 %	présente	< 15 j

La définition de l'insuffisance hépatique aiguë est donc floue et répond au polymorphisme clinique et biologique rencontré dans cette affection en général due à des causes médicamenteuses, toxiques, infectieuses ou immunitaires. Toutes ces situations sont très éloignées de la physiopathologie de l'insuffisance hépatique aiguë rencontrée en postopératoire d'une hépatectomie. Lors d'une hépatectomie, aucun agent, qu'il soit médicamenteux, toxique, infectieux, ne vient perturber le métabolisme des hépatocytes. La dysfonction hépatique est principalement liée à la diminution drastique du nombre d'hépatocytes [65], mais les hépatocytes du foie restant conservent leur état antérieur préopératoire. C'est donc là un processus différent des autres insuffisances hépatiques aiguës. Ce processus est également singulier par sa rapidité : lors d'une hépatectomie majeure, le foie peut se retrouver amputé de plus de 70% de ses hépatocytes en l'espace de quelques heures.

Les définitions habituelles des insuffisances hépatiques aiguës ne peuvent donc s'appliquer à la dysfonction hépatique après hépatectomie. Il est également important de noter que la chirurgie entraîne des désordres biologiques inéluctables que l'on peut qualifier de « normaux ». Ces altérations biologiques sont attendues et doivent être surveillées. Elles ne doivent pas faire porter à tort le diagnostic trop précoce d'insuffisance hépatique. Il existe constamment une cytolyse en rapport avec la nécrose cellulaire due à la chirurgie. Son importance est très variable. Elle est liée à la durée et à la tolérance de l'ischémie hépatique [66], mais peut également être augmentée avec certains traitements préopératoires (chimiothérapie et chimio-embolisation). L'utilisation des clampages partiels et intermittents a toute son importance pour tenter de limiter cette cytolyse. Contrairement à l'exclusion vasculaire du foie, la manœuvre de Pringle ne semble pas augmenter cette cytolyse [67]. Cette augmentation des transaminases est un très mauvais reflet de la fonction hépatique postopératoire. Toutefois, la décroissance doit s'observer rapidement à partir de J2 [67]. Le taux de phosphatases alcalines et de gamma-GT croît normalement de façon retardée après la chirurgie à partir de J3 pendant plusieurs jours. Le taux de bilirubine monte de façon plus inconstante, à partir de J1 et redescend à partir de J3. La diminution du TP est aussi inconstante, et s'observe dans des cinétiques comparables à la bilirubine. L'augmentation de la bilirubine est assez bien corrélée à l'importance de la résection hépatique, ce qui n'est pas le cas pour la diminution du TP. [68] En revanche, la cinétique de normalisation du TP et de la bilirubinémie dépend très nettement de la pathologie du parenchyme hépatique extra-tumoral : plus la fibrose est sévère, plus la normalisation du TP et de la bilirubinémie est lente. La figure 4.1 montre l'évolution de la cinétique des principaux marqueurs biologiques après hépatectomie, selon Suc et al.

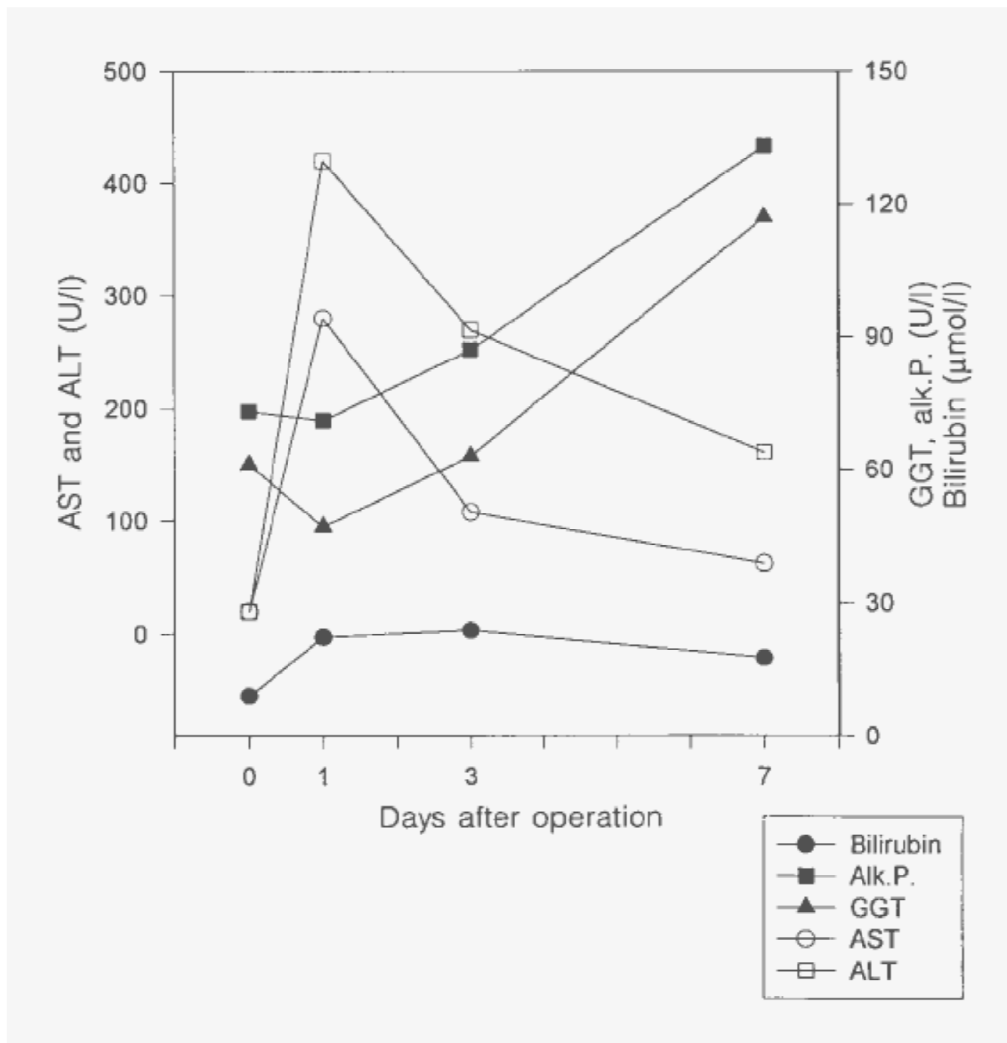


Figure 4.1 : Evolution du taux plasmatique de bilirubine, PAL, GGT, ASAT et ALAT après hépatectomie. Selon Suc et al. [66]

Dans une étude portant sur 104 hépatectomies, Schindl propose une classification de la dysfonction hépatique après hépatectomie [65] dans le tableau ci-dessous :

Total serum bilirubin (μmol/l)	≤ 20	21–60	> 60
Prothrombin time (seconds above normal)	< 4	4–6	> 6
Serum lactate (mmol/l)	≤ 1.5	1.6–3.5	> 3.5
Encephalopathy grade	No	1 and 2	3 and 4
	0	1	2
Severity of hepatic dysfunction	None (0), mild (1–2), moderate (3–4), severe (> 4)		

Cette classification comporte plusieurs inconvénients. Tout d'abord aucune précision n'est apportée quant à la chronologie postopératoire. Compte tenu des différentes cinétiques évoquées ci-dessus, on peut difficilement utiliser les mêmes critères biologiques à J3 et à J5 pour le dépistage de la dysfonction hépatique. D'autre part, le critère d'encéphalopathie n'est pas toujours utilisable en postopératoire, un certain nombre de patients (notamment ceux à risque de complications) étant maintenus sédatisés en réanimation, ou bien pouvant avoir un examen neurologique altéré par d'autres facteurs (morphine ou autres antalgiques). Enfin, les critères retenus diffèrent des critères généralement utilisés dans la littérature (anomalies du TP exprimées en secondes au-dessus du témoin). Cette classification est donc peu adaptée à l'évaluation postopératoire de la fonction hépatique.

Les scores habituellement utilisés dans les maladies hépatiques sont le score de Child-Pugh et le MELD score (Model for End-stage Liver Disease).

Le score de Child Pugh est un score utilisé pour grader la sévérité de la cirrhose hépatique. Il tient compte de cinq éléments : la bilirubine, le TP, l'albuminémie, l'ascite et l'encéphalopathie. C'est un score d'une maladie chronique. Il comporte deux critères cliniques : ascite et encéphalopathie, qui sont des marqueurs cliniques de la chronicité de la maladie. L'encéphalopathie ne peut être évaluée correctement chez les patients en postopératoire (cf. supra) et l'ascite ne peut non plus être évaluée car elle est secondaire à la chirurgie et l'importance de l'ascite récoltée dans les drains n'a pas de valeur sur la fonction hépatique propre.[20] L'importance de la dissection chirurgicale et la lésion peropératoire du système lymphatique induit une augmentation de l'ascite sans lien avec la fonction hépatique. [68] L'albuminémie peut également être altérée par l'hypovolémie ou l'hémodilution peranesthésique, mais aussi par l'ascite postopératoire, et n'a plus la même valeur de reflet de la fonction hépatique. Elle dépend également du statut nutritionnel préopératoire, parfois très altéré chez des patients cancéreux, sans pour autant refléter de dysfonction hépatique. [36] Le score de Child-Pugh a tout son intérêt pour évaluer le risque de morbi-mortalité d'une hépatectomie chez un patient cirrhotique, mais le score ne concerne que l'évaluation préopératoire du patient cirrhotique.[21]

	Nombre de points		
	1	2	3
Ascite	Absente	Légère	Modérée
Encéphalopathie hépatique	Absente	Grade 1-2	Grade 3-4
Bilirubinémie ($\mu\text{mol/L}$)	< 35	35 - 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 - 35	< 28
TP (%)	> 50	40 - 50	< 40
Child A : 5 - 6			
Child B : 7 - 9			
Child C : 10 - 15			

Tableau 4.1 : Score de Child-Pugh-Turcotte tel qu'il est utilisé actuellement (version décrite en 1972 par Pugh et al. [69]).

Le MELD Score (Model for End-stage Liver Disease) est un score initialement destiné à évaluer la survie des patients après pose de TIPS. L'utilité du MELD Score s'est ensuite étendue. Son intérêt a essentiellement été reconnu dans la transplantation hépatique. Il permet d'identifier les patients pour lesquels la transplantation hépatique représente un bénéfice, et à ce titre est régulièrement utilisé par les autorités de transplantation pour attribuer l'ordre de priorité des patients en attente de greffe hépatique.[24] D'autres utilisations du MELD Score ont été décrites, par exemple pour prédire la mortalité en cas de syndrome hépato-rénal ou en cas de sepsis chez les patients cirrhotiques. Le MELD Score a également prouvé son intérêt pour prédire la mortalité postopératoire chez les patients cirrhotiques [70]. Le MELD Score ne tient pas compte des complications de l'hypertension portale (c'est-à-dire de l'ascite et de l'encéphalopathie qui sont retrouvées dans le score de Child-Pugh), ce qui est intéressant pour l'insuffisance hépatique après hépatectomie qui n'a pas de lien avec l'hypertension portale (sauf si existante auparavant). En revanche, le MELD Score prend en compte la fonction rénale qui est un élément majeur du pronostic des patients cirrhotiques en phase de décompensation. Ceci induit un biais qui ne permet pas l'utilisation de ce score car en postopératoire la fonction rénale peut être altérée pour diverses raisons, sans pour autant avoir de signification sur sa sévérité pronostic. L'hypovolémie peropératoire induit fréquemment des altérations de la créatininémie le plus souvent réversibles en quelques jours. Là encore, le MELD Score est un score pour évaluer l'évolution chronique d'une pathologie hépatique, et non le pronostic d'une insuffisance hépatique aigue postopératoire.

Dans une étude portant sur 200 hépatectomies pour carcinome hépatocellulaire chez des patients cirrhotiques, Cucchetti montre l'intérêt du MELD Score pour prédire l'insuffisance hépatique si l'indice obtenu est augmenté entre J3 et J5. [71] Cependant, dans une étude rétrospective sur 587 patients, Scroeder et al. montrent que le MELD Score n'a pas une bonne valeur prédictive de morbi-mortalité postopératoire après hépatectomie programmée, et que les scores ASA et de Child-Pugh ont une meilleure valeur prédictive que le MELD Score sur cette chirurgie. [72] Cette étude a plus d'impact car elle concerne toutes les hépatectomies, pour tumeur primitive ou secondaire et sur foie sain ou pathologique.

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 3,78 \times \ln (\text{bilirubinémie en mg/dL}) \\ & + 11,2 \times \ln (\text{INR}) \\ & + 9,57 \times \ln (\text{créatininémie en mg/dL}) \\ & + 6,43 \end{aligned}$$

Si le patient a été dialysé au moins deux fois dans les 7 derniers jours, la valeur utilisée pour la créatininémie est 4. Toute valeur biologique inférieure à 1 (bilirubinémie, INR, créatininémie) sera remontée à 1 pour obtenir un logarithme naturel nul (une valeur inférieure à 1 entraînerait une valeur logarithmique négative).

Nous constatons donc qu'aucun outil pronostic utilisé pour les pathologies chroniques du foie ne convient à l'évaluation du pronostic postopératoire après une hépatectomie. Les équipes cherchant à déterminer un tel outil ont donc du faire preuve d'inventivité pour élaborer un nouvel outil adapté au contexte postopératoire. Il s'agissait alors de prendre en compte les éléments déterminants dans l'insuffisance hépatique, en évitant les biais liés au contexte périopératoire. C'est ainsi que des critères tels que l'ascite, l'encéphalopathie, la créatininémie, la volémie, l'albuminémie, la protidémie ne pouvaient pas être considérés comme des critères pertinents.

Les deux fonctions essentielles du foie peuvent être perturbées dans l'insuffisance hépatique aigue, pas forcément avec la même importance. Il était donc important de prendre

en compte la fonction de synthèse et la fonction d'épuration du foie. Des analyses déjà anciennes montraient que certains marqueurs hépatiques ne pouvaient être utilisés pour le dépistage de l'insuffisance hépatique en raison de leur cinétique très lente : les transaminases et la gamma-GT augmentent progressivement en postopératoire avec une ascension et un plateau pendant plusieurs semaines. [66]

C'est ainsi que Belghiti propose de se baser sur deux critères reflétant pour l'un la fonction de synthèse et pour l'autre la fonction d'épuration, et qui sont utilisés dans les autres scores : le taux de prothrombine et la bilirubine. L'auteur s'est aidé de travaux étudiant la cinétique postopératoire après hépatectomie de ces deux critères biologiques. [66] [67] Dans ces travaux, le cinquième jour postopératoire apparaît comme étant un seuil juste pour différencier des perturbations biologiques pouvant être considérées comme attendues après une hépatectomie majeure et des perturbations pouvant être le début d'une insuffisance hépatique aigue postopératoire. Les valeurs choisies comme étant discriminantes sont un taux de prothrombine inférieur à 50 % et une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. Ces seuils sont régulièrement utilisés dans la littérature (depuis leur utilisation dans le score de Child-Pugh) pour définir une insuffisance hépatique sévère. Belghiti propose donc de définir l'insuffisance hépatique après hépatectomie par l'association d'une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ et d'un TP inférieure à 50 % au cinquième jour postopératoire.

4.3 Prédire l'insuffisance hépatique postopératoire pour pouvoir agir

Sans avoir de définition claire de l'insuffisance hépatique postopératoire, certaines équipes ont déjà cherché à identifier les facteurs de risque permettant de prédire l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire.

Benzoni et al. dans une étude publiée en 2007 portant sur 287 cas (dont seulement 22 hépatectomies majeures) recherche les facteurs chirurgicaux et anesthésiques prédictifs de morbi-mortalité liés à l'insuffisance hépatique.[73] Les facteurs de risque de morbi-mortalité identifiés sont une durée de manœuvre de Pringle supérieure à vingt minutes ($p=0,001$), le score de Child-Pugh préopératoire ($p=0,01$), l'examen anatomopathologique ($p=0,01$ avec un risque de morbi-mortalité significativement plus élevé pour les hépatocarcinomes), et une transfusion peropératoire supérieure à 600 mL ($p=0,04$). On peut toutefois apporter quelques

nuances à cette étude. D'une part, les auteurs ne distinguent pas les clampages pédiculaires intermittents du clampage pédiculaire continu, ce que d'autres études ont montré comme étant déterminant dans les lésions liées au clampage. D'autre part, le score de Child-Pugh, même s'il a toute son utilité, est avant tout un score reflétant la pathologie hépatique préopératoire et doit être utilisé pour poser l'indication chirurgicale. En revanche, dans une série de foies sains, il n'a aucune valeur prédictive sur la morbi-mortalité postopératoire. Quant à l'examen anatomopathologique, il n'a pas plus d'intérêt que le score de Child-Pugh puisque par exemple le risque augmenté en cas d'hépatocarcinome est probablement en lien avec la pathologie sous-jacente du parenchyme hépatique extra-tumoral, donnée qui est connue par le score de Child-Pugh en préopératoire.

Une étude parue en 2003 dans le British Journal of Surgery retrouvait également la transfusion sanguine périopératoire comme étant le facteur de risque significativement le plus élevé de morbidité, sans préciser de seuil de significativité. [74]

Schindl et al. dans une étude parue en 2005 étudie l'incidence de l'insuffisance hépatique en fonction du volume de foie résiduel calculé en préopératoire par volumétrie tomодensitométrique.[65] Leur analyse conclut que l'incidence de l'insuffisance hépatique et des infections postopératoires est significativement plus élevée lorsque le volume de foie résiduel est estimé inférieur à 26,6 % ($p < 0,0001$). Les autres facteurs de risque de l'insuffisance hépatique postopératoire identifiés sont l'obésité, la durée de la chirurgie et la perte sanguine peropératoire. Une étude plus ancienne publiée en 1997 suggérait déjà l'importance du volume de foie restant pour prédire l'apparition de complications postopératoires. [75] Puis en 1999 une autre étude confirmait la valeur prédictive du volume de foie restant pour l'insuffisance hépatique postopératoire. [76] Mais cette étude ne portait que sur des résections hépatiques pour hépatocarcinome.

Zimmerman et al. constatent que beaucoup d'études considèrent qu'un pourcentage de foie restant inférieur à 30% est un facteur prédictif d'insuffisance hépatique. Devant cette affirmation, Zimmerman étudie les variations des marqueurs biologiques en fonction de la quantité de foie restant en postopératoire. Ils montrent ainsi que les variations des transaminases, de la bilirubinémie, et du TP dépendent, entre autres, du volume de foie restant. (Figure 4.2) Les autres facteurs qui influencent ces variations sont la transfusion, les complications biliaires, et les pathologies du parenchyme hépatique.

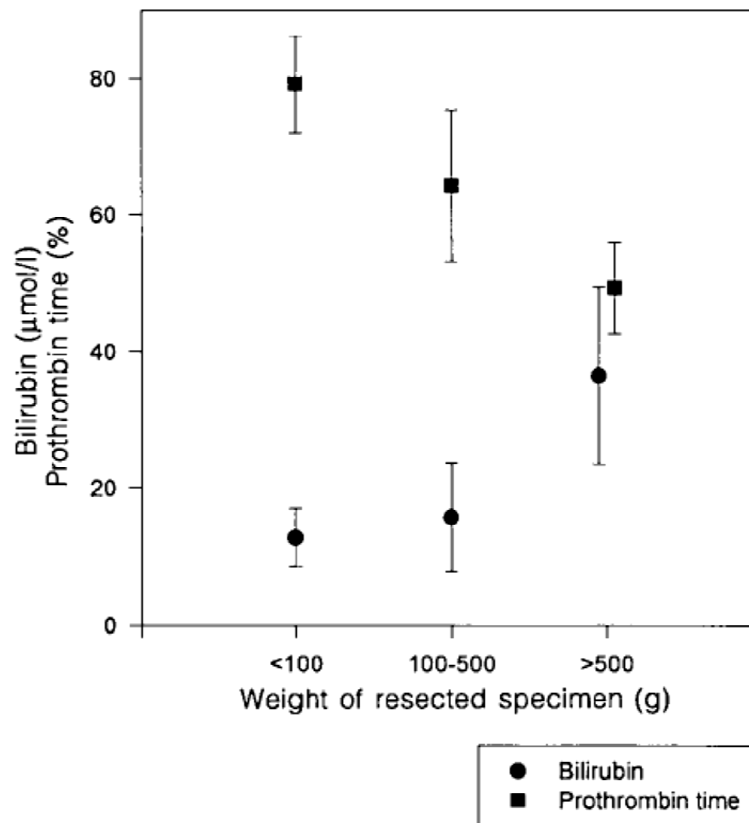


Figure 4.2 : Variations de la bilirubinémie et du TP au premier jour postopératoire en fonction du poids de foie réséqué.
Zimmerman et al. [67]

Dans leur importante cohorte de 1568 patients, Jarnagin et al. retrouvent également deux facteurs prédictifs indépendants de morbidité et mortalité périopératoire : le nombre de segments réséqués et l'importance de la perte sanguine peropératoire. L'équipe d'Imamura sur 915 patients étudie les facteurs de risque de morbidité rétrospectivement et identifie la perte sanguine peropératoire avec un seuil à 1000 mL et la durée de la chirurgie supérieure à 6 heures. Enfin, dans une étude réalisée sur 1351 hépatectomies, Kooby montre que la transfusion périopératoire augmente le taux de complications, de façon croissante avec le nombre de culots transfusés et à partir du premier culot transfusé. [77] [77]

Yigitler et al. comparent le volume de foie restant au volume de foie fonctionnel et au nombre de segments réséqués. Dans les hépatectomies majeures sur foie sain, le nombre de patients ayant en postopératoire un petit volume de foie restant (défini comme étant < 30%) est relativement faible (9% de patients). Par ailleurs, le volume de foie restant n'est pas corrélé au nombre de segments réséqués. [68]

Mullen et al. publient en 2007 une étude rétrospective portant sur 1059 patients de 1995 à 2005 qui analyse les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) de plusieurs critères biologiques dont la bilirubinémie et le TP. Toutes les hépatectomies majeures étaient incluses. Les patients porteurs d'une cirrhose ou d'une fibrose hépatique, ou avec une bilirubinémie préopératoire supérieure à 2 mg/dL étaient exclus. Les critères étudiés étaient la mortalité à J30 et à J90 et la morbidité à J90. La mortalité à J30 était de 3,2% et la mortalité à J90 était de 4,7%. La mortalité liée uniquement à l'insuffisance hépatique postopératoire était de 2,8% avec une médiane à 36 jours. L'analyse des courbes ROC des plus hautes valeurs de bilirubinémie (Bili-pic) et des plus basses valeurs de TP (TP-pic) était réalisée pour définir l'insuffisance hépatique postopératoire. (Figure 4.3)

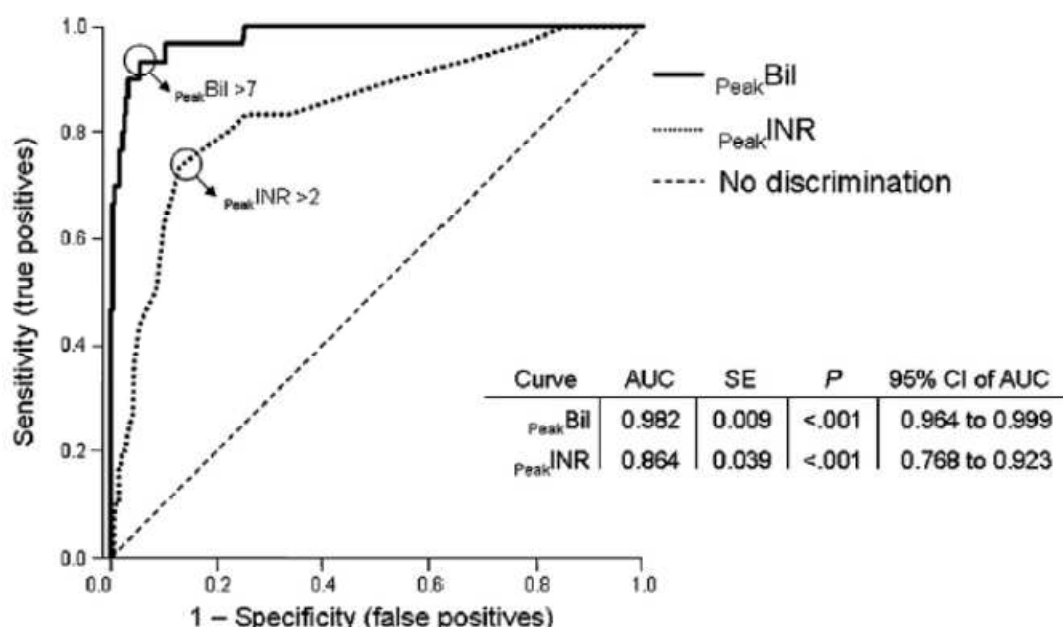


Figure 4.3 : Courbes ROC du pic de bilirubinémie et du pic d'INR montrant que les valeurs les plus pertinentes pour prédire la mortalité liée à l'insuffisance hépatique sont 7 mg/dL pour la bilirubinémie et 2 pour l'INR. D'après Mullen et al. [78]

La valeur du pic de bilirubinémie permettant de prédire la mortalité par insuffisance hépatique était de 7mg/dL avec une sensibilité de 93,3% et une spécificité de 94,3%. La valeur du pic d'INR permettant de prédire la mortalité par insuffisance hépatique était de 2 avec une sensibilité de 76,7% et une spécificité de 82%. L'analyse multivariée retrouvait d'autres facteurs indépendants prédictifs de morbidité : l'âge, les chirurgies intra-abdominales

majeures associées, la transfusion périopératoire. Les auteurs concluaient que parmi tous ces facteurs, le pic de bilirubinémie supérieur à 7 mg/dL était le critère le plus puissant pour prédire la mortalité à 90 jours par insuffisance hépatique et la morbidité postopératoire.

4.4 The fifty-fifty criteria : une approche innovante

Belghiti propose donc un nouveau score pour prédire l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire et la mortalité qui en est liée, composé de deux critères biologiques simples : le taux de prothrombine et la bilirubinémie. Pour simplifier au maximum la cohérence du score, chaque critère a une valeur dichotomique : soit le taux de prothrombine est supérieur ou inférieur à 50 % et soit la bilirubinémie est supérieure ou inférieure à 50 μ mol/L. Pour évaluer à quel moment le plus précoce possible ce score a une valeur significative sur l'apparition d'une insuffisance hépatique vraie, Belghiti propose d'évaluer ce score à J1, J3, J5 et J7 postopératoires.

La première étude publiée par Belghiti évaluant le fifty-fifty est une étude rétrospective unicentrique publiée en 2005 dans la revue *Annals of Surgery*. [79] Dans une période d'inclusion allant d'octobre 1998 à décembre 2002, 803 hépatectomies sont réalisées à l'hôpital Beaujon (France). Pour ne pas induire de biais sur la valeur discriminante du fifty-fifty, les patients dont la bilirubinémie est déjà supérieure à 50 μ mol/L en préopératoire sont exclus. Les patients dont le TP préopératoire est inférieur à 50% n'étant pas éligibles à un geste chirurgical, la question n'est pas soulevée. Ainsi, 775 patients sont inclus dans cette étude prospective, dont 464 hépatectomies majeures et 311 hépatectomies mineures. Dans les suites postopératoires, le TP et la bilirubinémie étaient analysés à J1, J3, J5 et J7.

Le critère principal de cette étude était la mortalité postopératoire, définie par la survenue du décès pendant le séjour postopératoire à l'hôpital ou bien dans les 60 jours postopératoires lorsque le patient sort de l'hôpital. Les critères secondaires étudiés étaient la survenue de complications majeures en lien avec une insuffisance hépatique postopératoire : thrombose de la veine porte, infection du liquide d'ascite, sepsis sévère et choc septique, insuffisance rénale et hémorragie digestive.

Les résultats de cette analyse montrent d'une part que le cinquième jour postopératoire semble être adéquat pour le dépistage des insuffisances hépatiques, car les deux marqueurs biologiques tendent à retourner à leurs valeurs préopératoires à ce moment. (Figure 4.4)

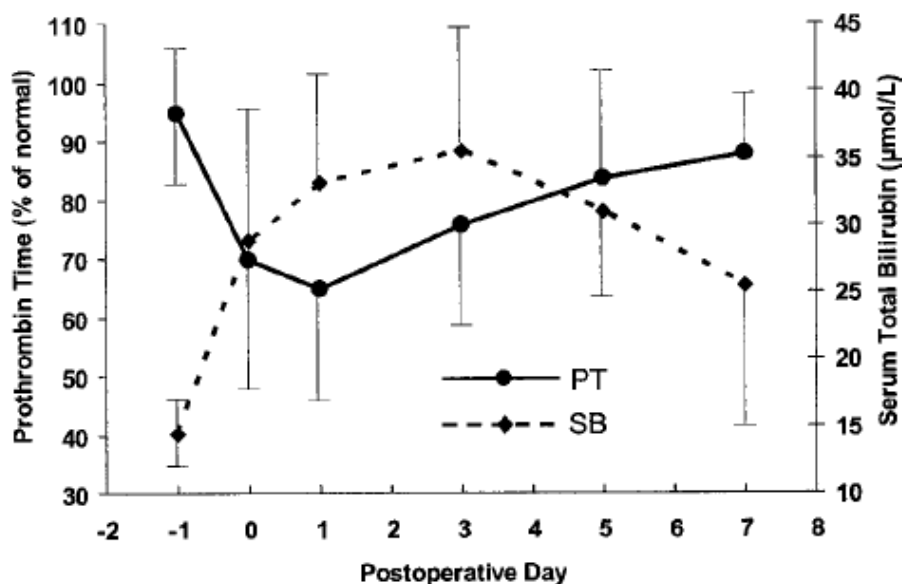


Figure 4.4 : Cinétique des valeurs postopératoires de bilirubinémie et de TP selon Balzan et al. [79]

Sur 704 patients, l'étude révèle 26 décès soit 3,4 % dont 3 décès précoces aux étiologies sans rapport avec une dysfonction hépatique et 23 décès entre J5 et J 39 (médiane à J15) dus à des complications diverses pouvant être liées à une dysfonction hépatique.

Le tableau 4.2 indique les taux de mortalité en fonction des deux critères biologiques seuls ou combinés.

TABLE 2. Operative Mortality According to Occurrence of Prothrombin Time <50% and/or Serum Bilirubin <50 $\mu\text{mol/L}$				
	POD1	POD3	POD5	POD7
PT				
PT >50%	1.5%	1.3%	1.5%	1%
PT <50%	10%	16%	33%	40%
SB				
SB <50 $\mu\text{mol/L}$	2.7%	1.9%	1.1%	1.5%
SB >50 $\mu\text{mol/L}$	7%	11%	15%	17%
“50-50 criteria”				
PT >50% and SB <50 $\mu\text{mol/L}$	1.3%	0.8%	1.2%	0.6%
PT <50% and SB >50 $\mu\text{mol/L}$	14%	19%	59%	63%
POD indicates postoperative day; PT, prothrombin ratio; SB, serum total bilirubin level.				

Tableau 4.2 : Mortalité en fonction des critères biologiques seuls ou combinés selon Balzan et al. [79]

Il faut noter que l'incidence du 50-50 était de 7% à J3, de 3,8% à J5 et de 2,5% à J7.

Dans la série, 27 patients ont présenté un fifty-fifty positif, parmi lesquels 16 sont décédés et 11 ont survécu. Les auteurs précisent toutefois que les 11 patients qui ont survécu avec un fifty-fifty à J5 positif ont tous présenté des complications sévères avec une augmentation importante de l'hospitalisation (moyenne 43 +/- 8 jours).

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de décès étaient le fifty-fifty à J5, l'âge supérieur à 65 ans, et la présence d'une fibrose sur le parenchyme hépatique non tumoral.

Les auteurs concluent donc que la présence d'un fifty-fifty positif à J3 n'a pas une bonne valeur prédictive sur l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire, mais doit cependant être considéré comme un signal d'alarme. En revanche la présence d'un fifty-fifty positif à J5 a une bonne valeur prédictive sur l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire et doit faire considérer à ce moment-là la réalisation d'explorations approfondies à la recherche de complications (bactériologie, échographie, tomодensitométrie) et également l'indication d'épuration extra-hépatique. Vu les résultats de cette analyse, les

auteurs proposent une définition standardisée de l'insuffisance hépatique postopératoire par la présence d'un fifty-fifty positif à J5.

4.5 Une seconde étude pour valider cette définition

L'étude publiée en 2005 par Balzan et al. (portant sur 775 hépatectomies de 1998 à 2002) était une analyse unicentrique rétrospective.[79] La définition de l'insuffisance hépatique postopératoire et l'utilisation de ce marqueur comme facteur prédictif de morbi-mortalité n'a d'intérêt que si sa pertinence permet d'améliorer la survie des patients en ayant un impact positif sur la mortalité ou la morbidité. Pour ce faire, il était donc nécessaire d'appliquer ce test prédictif et cette nouvelle définition de l'insuffisance hépatique dans une étude prospective avec pour but de modifier les pratiques en cas de positivité du facteur prédictif. En particulier, la pertinence du marqueur dépendant de sa précocité, il était intéressant de le valider prospectivement afin de savoir si le fifty-fifty au cinquième jour postopératoire n'était pas trop tardif pour permettre une thérapeutique efficace sur la morbi-mortalité. Ainsi, cette seconde étude prospective avait comme objectif principal de déterminer la valeur prédictive du fifty-fifty (TP < 50% combiné à une bilirubinémie > 50 µmol/L) au troisième jour postopératoire dans une population à risque de complications postopératoires. Pour répondre à cette question, les auteurs ont choisi de mener leur analyse dans une population nécessitant une hospitalisation postopératoire en réanimation ou en soins intensifs. Le second objectif de cette étude était par ailleurs de confirmer la valeur prédictive du fifty-fifty au cinquième jour postopératoire dans cette population à risque de complications postopératoires.

Cette étude prospective unicentrique, réalisée par la même équipe que l'étude précédente et dans le même centre, était publiée en 2009 par Paugam-Burtz et al [80]. Sur une période de janvier 2005 à février 2007, elle incluait 99 patients hospitalisés en soins intensifs après hépatectomie. Les patients hospitalisés en soins intensifs étaient les patients porteurs d'une cirrhose, les patients avec coronaropathie ou une dysfonction ventriculaire gauche, et les patients opérés d'une hépatectomie majeure (>3 segments). En cas d'hémorragie massive, d'instabilité hémodynamique ou de nécessité de ventilation postopératoire, les patients étaient

également adressés en soins intensifs. Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 4.3.

	Total (n = 99)	Survivors (n = 89)	Deceased (n = 10)	<i>P</i>
Age (yr)	58 ± 17	57 ± 14	65 ± 6	0.08
Male/female	66/33	57/32	9/1	0.16
ASA score (1/2/3)	20/74/5	20/65/4	0/9/1	0.08
Cirrhosis	19 (19%)	14 (16%)	5 (50%)	0.02
Fibrosis F3–F4	23 (23%)	18 (21%)	5 (50%)	0.049
Steatosis 1/2/3	26/12/5	23/10/5	3/2/0	0.74
Malignant disease	86 (87%)	75 (82%)	9 (90%)	0.052
Hepatocellular carcinoma	36 (36%)	29 (4%)	7 (70%)	0.03
Secondary tumor	31 (31%)	30 (34%)	2 (10%)	—
Other malignancies	19 (19%)	17 (19%)	1 (10%)	—
Benign diseases	14 (14%)	14 (16%)	0	0.052
Major resection	79 (80%)	71 (80%)	8 (80%)	1

P indicates survivors versus deceased patients.

Tableau 4.3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude de Paugam-Burtz et al. [80]

Les 99 patients inclus représentent 22,7 % de toutes les résections hépatiques réalisées dans le centre durant cette période. Dans cette série, 10 décès ont été observés, ce qui traduit une mortalité de 10,6 % dans la population des hépatectomies hospitalisées en soins intensifs alors qu'elle est de 2,3 % pour l'ensemble des hépatectomies.

La cinétique des marqueurs biologiques était comparable à celle observée dans l'étude publiée par Balzan et al. La valeur la plus basse du TP était atteinte à J1 puis remontait progressivement jusqu'à un temps similaire aux valeurs préopératoires à J5. La bilirubinémie augmentait à partir de J2 et commençait sa décroissance à J5.

	Total (n = 99)	Survivors (n = 89)	Deceased (n = 10)	<i>P</i>
SAPS II score	25 ± 10	24 ± 10	36 ± 8	<0.001
ICU catecholamine infusion	17 (17%)	8 (9%)	9 (90%)	<0.001
Prolonged mechanical ventilation	11 (11%)	6 (7%)	5 (50%)	0.001
50–50 POD 3	10 (10%)	5 (6%)	5 (50%)	0.001
50–50 POD 5	13 (13%)	6 (7%)	7 (70%)	<0.001

Tableau 4.4 : facteurs de risque significatifs de mortalité dans la population incluse dans l'étude de Paugam-Burtz et al. [80]

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de mortalité étaient la présence d'un fifty-fifty positif à J3 et la présence d'un fifty-fifty positif à J5 de manière indépendante. Paugam-Burtz et al. concluent donc que le fifty-fifty est un bon indice prédictif de mortalité dès le troisième jour postopératoire dans une population hospitalisée en soins intensifs après hépatectomie.

4.6 Un indice simple et innovant à mettre à l'épreuve dans d'autres centres

Les deux études démontrant la pertinence du fifty-fifty à J3 pour l'une et à J5 pour les deux, ont été conduites dans le même centre, avec la même équipe chirurgicale utilisant les mêmes techniques et avec des populations comparables. La pertinence de ce nouvel outil doit donc être nuancée par ces nombreux biais qui ont un impact sur la population des patients, autant au niveau géographique qu'au niveau des terrains et co-morbidités rencontrées. Par ailleurs, la résection hépatique a de nombreuses indications très différentes. D'un centre à l'autre la population et le recrutement peuvent avoir des caractéristiques non comparables. Mais dans un même centre il peut également exister des disparités entre équipes dans les indications. Certaines équipes ont des indications plus larges sur les foies pathologiques quelle que soit la nature de la tumeur. D'autres équipes ont des indications plus larges dans des contextes de tumeurs métastatiques jugées inopérables par d'autres.

Par ailleurs, la deuxième étude menée par l'équipe de l'hôpital Beaujon nous fait réaliser l'intérêt d'un marqueur prédictif en soins intensifs où l'on trouve les patients les plus à risque de complications postopératoires. Cependant, d'un centre à un autre, les indications d'hospitalisation postopératoire en soins intensifs ne sont pas les mêmes.

Ainsi, les deux études, par leur caractère unicentrique, peuvent avoir rencontré de nombreux biais :

-une technique chirurgicale différente peut avoir une influence importante sur les variables biologiques en postopératoire. Ceci dépend des techniques de clampage utilisées (clampage partiel ou manœuvre de Pringle ou exclusion vasculaire du foie), des techniques d'hémostase et également de la durée moyenne des interventions chirurgicales (donnée qui a déjà montré son caractère prédictif [62]).

-les indications et techniques de conditionnement préopératoire, très variables selon les centres, peuvent influencer les résultats postopératoires. Dans les dix dernières années, les indications d'embolisation portale se sont beaucoup développées et selon les centres le pourcentage de patients en bénéficiant varie. Les conséquences sur le volume de foie restant et les résultats fonctionnels ne doivent pas être sous-estimées. Il en est de même pour le reste de la prise en charge préopératoire, qu'il s'agisse de la renutrition préopératoire ou de la chimiothérapie.

-selon le recrutement des équipes chirurgicales, on ne retrouve pas les mêmes proportions d'indications pour hépatectomies. La conséquence sur les résultats est majeure, d'autant plus qu'au-delà de la pathologie tumorale elle-même, en découle aussi l'état du parenchyme hépatique non tumoral. Dans les deux études de Balzan et al. et Paugam-Burtz et al., les indications sont très hétérogènes et la proportion de foies avec cirrhose ou fibrose est supérieure à 40%.

-les complications postopératoires peuvent varier d'un centre à l'autre. Les différences dans la technique chirurgicale peuvent induire une répartition différente des complications, mais également les habitudes d'hospitalisation en soins intensifs, où la surveillance accrue permet le diagnostic plus précoce des complications et leur meilleure prise en charge. Par ailleurs, l'écologie bactérienne des services peut modifier le pronostic des complications infectieuses selon le profil des germes rencontrés.

-les politiques de transfusion varient d'un centre à l'autre aussi bien au niveau des seuils transfusionnels (des travaux récents montrant l'absence de bénéfice des seuils transfusionnels élevés [81]) qu'au niveau des temps pour la transfusion (transfusion peropératoire ou postopératoire). Le facteur étudié ici peut être largement modifié par la transfusion sanguine.

-enfin, les techniques de laboratoire sont différentes d'un laboratoire à un autre, et peuvent parfois avoir une incidence sur les résultats. Cela peut en particulier être le cas du temps de prothrombine. Les réactifs utilisés selon les laboratoires sont différents et ne testent pas tous les mêmes facteurs de coagulation. Comme les facteurs de coagulation ont des cinétiques différentes (le facteur VII ayant par exemple une cinétique très rapide) selon si le laboratoire évalue le TP avec ou sans le facteur VII, le résultat pourrait être différent selon les réactifs utilisés. Le TP est un bon examen pour suivre l'évolution de la coagulation par voie

extrinsèque lorsqu'il est réalisé dans le même laboratoire, mais il est peu fiable de comparer des TP réalisés dans des laboratoires différents.

Les résultats des deux études réalisées par l'équipe de Belghiti doivent donc être nuancés par ces différents biais possibles. Il est donc intéressant de confronter ces épreuves dans d'autres centres pour déterminer la pertinence du fifty-fifty. Par ailleurs, les deux études mettent le lecteur dans le doute quant à savoir quel est le meilleur marqueur prédictif entre le fifty-fifty défini à J3 et à J5. Les populations étant différentes dans les deux études (une population large pour la première étude, et une population restreinte aux soins intensifs pour la deuxième), il paraît intéressant d'obtenir de nouvelles données pour déterminer quand le fifty-fifty doit être réalisé pour avoir la meilleure pertinence.

4.7 Evaluer le fifty-fifty pour répondre à plusieurs questions

L'objectif de notre étude est donc d'évaluer la pertinence du critère du fifty-fifty dans le service de réanimation JM Picard de l'hôpital de Brabois au CHU de Nancy. Il s'agit là de déterminer sur une série d'hépatectomies réalisées dans ce centre, si l'on retrouve les caractéristiques décrites par Balzan et al. et par Paugam-Burtz et al. sur le fifty-fifty en terme de sensibilité, spécificité, VPP et VPN pour prédire l'insuffisance hépatique postopératoire. L'intérêt est de connaître la fiabilité de ce test dans notre centre où les techniques chirurgicales, anesthésiques et réanimatoires sont différentes. Par ailleurs, un des atouts de ce score avancé par l'équipe de Belghiti est sa précocité. Ce délai est relatif et dépend de la mortalité et de son délai observé dans le centre. Notre étude va donc également décrire la mortalité et la morbidité observée après hépatectomie dans le service de réanimation JM Picard, pour ainsi juger de la pertinence du critère du fifty-fifty et de sa précocité pour permettre un impact sur l'amélioration de la prise en charge. Enfin, notre étude décrira également la prise en charge de ces patients afin d'évaluer les pratiques cliniques et de les confronter aux connaissances actuelles.

5 MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective unicentrique dans le service de réanimation JM Picard de l'hôpital Brabois au CHU de Nancy de janvier 2000 à décembre 2009. Nous avons inclus toutes les hépatectomies droites (comprenant au moins quatre segments : les segments 5 à 8) réalisées durant cette période. Dans notre centre, les hépatectomies gauches en postopératoire sont adressées soit en réanimation soit en soins intensifs continus en fonction des facteurs de risque présentés par les patients. En revanche toutes les hépatectomies droites sont systématiquement adressées en réanimation en postopératoire. Nous avons donc choisi d'exclure les hépatectomies gauches pour ne pas induire de biais liés au recrutement des patients dans le service de réanimation. Ainsi, nous avons inclus des hépatectomies droites simples (segments 5 à 8) ou étendues (segments 5 à 8 plus segments supplémentaires). Nous avons exclus les procédures chirurgicales qui comportaient d'autres interventions digestives importantes concomitantes (association à l'hépatectomie d'une splénectomie, d'une pancréatectomie, d'une colectomie, d'une résection grêle, ou d'une gastrectomie). Toutes les hépatectomies ont été réalisées par l'équipe chirurgicale du service de chirurgie digestive et générale de l'hôpital Brabois, composée de cinq chirurgiens.

Les patients opérés d'une hépatectomie étaient porteurs d'une pathologie bénigne ou maligne. Les donneurs vivants pour transplantation hépatique étaient exclus de l'étude. Tous les patients candidats à cette chirurgie étaient évalués sur le plan général et sur le plan hépatique. Lorsqu'il s'agissait d'une tumeur maligne, une réunion de concertation pluridisciplinaire était réalisée entre chirurgiens, oncologues et radiothérapeutes pour discuter de la prise en charge.

Sur le plan général, les patients étaient évalués par l'anesthésiste. L'évaluation clinique était systématique, portant notamment sur l'évaluation des fonctions cardiaques et respiratoires. L'électrocardiogramme était réalisé de façon systématique, et en fonction du terrain, une consultation cardiologique était demandée avec une échocardiographie. Le profil nutritionnel était également évalué, et en cas de dénutrition importante, une prise en charge pour renutrition préopératoire pouvait être effectuée.

Sur le plan hépatique, les patients étaient évalués conjointement par le chirurgien et l'anesthésiste. Un examen tomodensitométrique était systématiquement réalisé, avec volumétrie hépatique et estimation du volume de foie restant. Lorsque le volume de foie restant estimé était bas (inférieur à 30%), l'embolisation portale préopératoire pouvait être envisagée. Pour certaines métastases, une chimiothérapie néo-adjuvante pouvait être réalisée.

Sur le plan biologique, le bilan minimal comprenait une numération formule sanguine, TP, TCA, ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, bilirubinémie, ASAT, ALAT.

Toutes les hépatectomies étaient réalisées par laparotomie. Les techniques de monitoring peropératoire étaient laissées à l'appréciation du médecin anesthésiste. La transfusion sanguine en culots globulaires, plasma frais congelé ou concentrés plaquettaires était effectuée en cas de nécessité, selon le jugement de l'anesthésiste. En postopératoire, le patient était immédiatement transféré dans le service de réanimation JM Picard, intubé et ventilé. L'extubation était faite le plus précocement possible, selon la décision de l'équipe de réanimation. La sortie de réanimation pour le secteur de chirurgie digestive était effectuée lorsque le patient était extubé, et ne présentait plus de signes faisant craindre de complications postopératoires majeures. Les patients nécessitant des soins particuliers sans présenter de signes de complications majeures pouvaient sortir de réanimation en soins intensifs continus (surveillance des drainages, appareillage pour apnée du sommeil, hyperalgie difficile à contrôler).

Les informations concernant chaque patient étaient rentrées dans un tableur Excel®. Les informations suivantes concernant la période préopératoire étaient enregistrées : âge, sexe, taille, poids, BMI, présence d'une dénutrition, bilirubinémie, TP, créatininémie, traitement par anti-agrégant plaquettaire, embolisation portale préopératoire, chimiothérapie néo-adjuvante. Les informations suivantes concernant la période peropératoire étaient enregistrées : date et opérateur, nombre de segments réséqués, durée de chirurgie, durée totale de clamage, résultat de l'examen anatomopathologique (nature de la tumeur et analyse du parenchyme hépatique extra-tumoral), classe ASA, produits utilisés pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie, administration de paracétamol en peropératoire, temps total de TAS < 90 mmHg, transfusion sanguine, administration d'amines vasopressives. Les informations suivantes étaient enregistrées concernant la période postopératoire : durée de séjour en réanimation, score IGS II (SAPS II), durée de sédation et ventilation mécanique,

administration de paracétamol, diurétique, vitamine K, délai avant la première administration de vitamine K, transfusion d'albumine, transfusion sanguine, amines vasopressives. Les valeurs biologiques suivantes étaient enregistrées : les valeurs les plus hautes durant le séjour en réanimation pour la créatininémie, l'ammoniémie, la valeur la plus basse pour l'albuminémie. Le TP et la bilirubinémie étaient enregistrées à J1, J3, J5, et J7. Les complications majeures (état de choc, sepsis sévère, hémorragie digestive, thrombose porte, infection du liquide d'ascite) et les décès étaient enregistrés pendant la durée d'hospitalisation ou jusqu'à 60 jours après la chirurgie.

Le critère principal étudié était la mortalité postopératoire durant l'hospitalisation ou jusqu'à 60 jours après la chirurgie. Le critère secondaire de l'étude était la morbidité postopératoire définie par l'incidence de complications majeures en postopératoire : insuffisance hépatique, choc septique, choc hémorragique, choc hypovolémique, sepsis sévère, hémorragie digestive sévère, thrombose de la veine porte, insuffisance rénale, infection du liquide d'ascite.

Nous avons répertorié 107 hépatectomies droites programmées réalisées dans le service de chirurgie digestive de l'hôpital de Brabois entre janvier 2000 et décembre 2009. Toutes les hépatectomies droites ont été hospitalisées dans le service de réanimation JM Picard en postopératoire. Parmi ces 107 cas d'hépatectomies droites réglées, 2 cas ont été exclus de l'étude car la chirurgie a été étendue à d'autres organes en peropératoire (dans les 2 cas il s'agissait de spléno pancréatectomie). Nous avons donc inclus 105 cas d'hépatectomie droite dans notre étude. Aucun patient n'était perdu de vue au soixantième jour postopératoire.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS®, version 9.2, au service d'Épidémiologie et Evaluation Clinique du CHU de Nancy. L'analyse statistique a comporté une description des caractéristiques démographiques des patients, des prescriptions faites pendant l'anesthésie, pendant le séjour en réanimation, et des résultats biologiques obtenus pendant la phase postopératoire. Le dossier chirurgical était consulté pour le suivi des patients après leur sortie du service de réanimation. Pour cette partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, leur valeur minimale et maximale, les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Les critères étudiés ont été comparés selon la survenue ou non du décès et selon la survenue ou non d'un critère composite (décès ou complication majeure). Les critères étudiés étaient des seuils de valeurs biologiques et associations de valeurs biologiques combinées, ainsi que des prescriptions ou transfusions administrées.

Les comparaisons ont été réalisées par un test du Chi-Deux ou un test exact de Fisher, ou par un test t de Student selon la nature des variables. Le seuil de signification (p) retenu était de 5 %.

6 RESULTATS

6.1 Description de la population

Tableau 6.1 : Principales caractéristiques des 105 patients inclus dans l'étude.

	%	Moyenne $\pm$ DS
Sexe (hommes/femmes)	60/40	
Age (années)		58,6 $\pm$ 13,1
BMI (kg/m ²)		25,3 $\pm$ 5,2
ASA (1/2/3)	11/56/33	

Nous avons inclus 105 patients opérés entre janvier 2000 et décembre 2009. Les principales caractéristiques sont résumées dans la tableau 6.1. L'âge moyen était de 58,6 $\pm$ 13,1 années. Le BMI moyen était de 25,3 $\pm$ 5,2 kg/m² et il y avait 63 hommes (60%) et 42 femmes (40%). 16 patients (15,4%) présentaient une obésité (soit un BMI > 30 kg/m²) et 16 patients (15,4%) présentaient des signes de dénutrition (identifiés lors de la consultation d'anesthésie par un BMI < 18 kg/m² ou bien par une perte de poids de 10% en 6 mois ou 5% en 1 mois ou bien une albuminémie inférieure à 30 g/L). 10 patients (9,5%) recevaient un traitement antiagrégant au long cours. 11 patients (10,7%) étaient classés dans la catégorie ASA 1, 58 patients (56,3%) étaient classés dans la catégorie ASA 2 et 34 patients (33%) étaient classés dans la catégorie ASA 3. Aucun patient n'était classé dans une catégorie supérieure à ASA 3 et aucun patient n'était opéré en urgence. 6 patients (5,7%) présentaient une bilirubinémie préopératoire supérieure à 50 μ mol/L. Aucun patient ne présentait un TP inférieur à 50% en préopératoire mais 4 patients (3,8%) avaient un TP inférieur à 70%. 59 patients (58,4%) avaient bénéficié d'un traitement préopératoire (embolisation portale ou chimiothérapie néo-adjuvante). 9 patients (8,6%) avaient bénéficié de la mise en place d'une prothèse biliaire avant d'être opérés de l'hépatectomie. Parmi ces 9 patients, 4 d'entre eux avaient une bilirubinémie supérieure à 50 μ mol/L avant l'hépatectomie.

Le tableau 6.2 représente les indications des 105 hépatectomies après examen anatomopathologique. Les pathologies malignes (primitives ou secondaires) représentent ensemble 92,4 % des indications. Contrairement à d'autres séries étudiant le pronostic des hépatectomies, les donneurs vivants n'étaient pas inclus dans l'étude.

Tableau 6.2 : Indications des hépatectomies (après examen anatomopathologique).

	n	%
Tumeurs malignes primitives	28	26,7
Cholangiocarcinomes	21	20
Carcinome Hépto-cellulaires	6	5,7
Adénocarcinome vésiculaire	1	1
Tumeurs malignes secondaires	69	65,7
Métastases de cancer colo-rectal	59	56,2
Métastases d'autres tumeurs	10	9,5
Pathologies Bénignes	8	7,6
Total	105	100

10 patients ont été opérés pour des métastases hépatiques de tumeurs autres que des adénocarcinomes Lieberkuhnien (i.e cancer colo-rectal). On dénombrait quatre tumeurs neuro-endocrines de localisation digestive (deux localisées au niveau du colon et deux localisées au niveau du pancréas), une tumeur carcinoïde du colon, un adénocarcinome ovarien, un carcinome épidermoïde de vessie, un liposarcome, un mélanome et un glucagonome.

8 patients ont été opérés pour des pathologies bénignes parmi lesquelles une échinococcose alvéolaire, un adénome biliaire, une cholangite, une hyperplasie nodulaire focale, un empièchement post-cholécystectomie, une atrophie hépatique, un angiome hépatique, un cystadénome mucineux.

6.2 Description des pratiques peropératoires

La durée moyenne de l'acte chirurgical était de $3,9 \pm 1,6$ heures. Sur les 105 patients, 65 (62%) ont bénéficié d'une hépatectomie droite simple avec l'exérèse des segments 5 à 8, 29 patients (28%) ont eu une hépatectomie droite élargie à un segment supplémentaire (en général le segment 4) et 11 patients (10%) ont eu une hépatectomie droite élargie à deux segments supplémentaires (en général les segments 4 et 1). La durée de clampage totalisée était en moyenne de $38,6 \pm 16,8$ minutes. Le temps pendant lequel la pression artérielle systolique était inférieure à 90 mmHg pendant la chirurgie était en moyenne de $22,9 \pm 22,1$ minutes.

L'induction anesthésique était réalisée par propofol pour 53% des patients, par thiopental pour 41%, et par étomidate pour 6% des patients. L'anesthésie était par la suite maintenue par sévoflurane pour 72 % des patients, desflurane pour 18% et propofol en perfusion intraveineuse continue pour 10%. L'analgésie peropératoire était effectuée par sufentanil pour tous les patients. 18 patients (17,5%) ont reçu du paracétamol en peropératoire. 1 patient (1%) a reçu une perfusion d'amine vasopressive en peropératoire.

49 patients (47%) ont été transfusés en culots globulaires durant la chirurgie. Parmi eux, 78% ont reçu entre 1 et 4 culots. Les 22% restant ont reçu entre 5 et 13 culots globulaires. 16 patients (15%) ont été transfusés en plasma frais congelé en peropératoire.

6.3 Description de la prise en charge postopératoire

La durée moyenne de séjour en réanimation était de $6,4 \pm 8,7$ jours. Le score IGS II (SAPS II simplifié) avait une moyenne de $33,2 \pm 9,7$. 8 patients (7,6%) étaient maintenus sédatisés et ventilés plus de 24 heures en postopératoire. Pour ces 8 patients, la durée de sédation et de ventilation mécanique allait de 2 à 19 jours.

41 patients (39%) ont été traités par paracétamol dans les suites postopératoires. Au total, 52 patients (49,5%) ont reçu du paracétamol en peropératoire ou en postopératoire ou les deux. 66 patients (62,9%) ont reçu un traitement diurétique en postopératoire. Dans la majorité des cas, un diurétique de l'anse était utilisé et le traitement était d'une durée inférieure à 5 jours.

11 patients (10,5%) ont été traités par amine vasopressive en postopératoire. 16 patients (15%) ont été transfusés en culots globulaires dans la phase postopératoire. Parmi eux, 75% ont reçu entre 1 et 3 culots globulaires. Les autres ont reçu entre 6 et 20 culots globulaires. 10 patients (9,5%) ont été transfusés en plasma frais congelé dans la phase postopératoire. Parmi eux, 70% ont reçu entre 1 et 4 poches de plasma frais congelé. Les autres ont reçu entre 7 et 14 poches de plasma frais congelé.

46 patients (43,8%) ont été traités par vitamine K injectable dans la phase postopératoire. La majorité d'entre eux ont reçu entre deux et trois injections de vitamine K à 24 heures d'intervalle. Le délai entre l'arrivée en réanimation et la première injection de vitamine K était variable. Les délais avant la première injection de vitamine K étaient enregistrés dans la base de données et représentés dans la Figure 6.1.

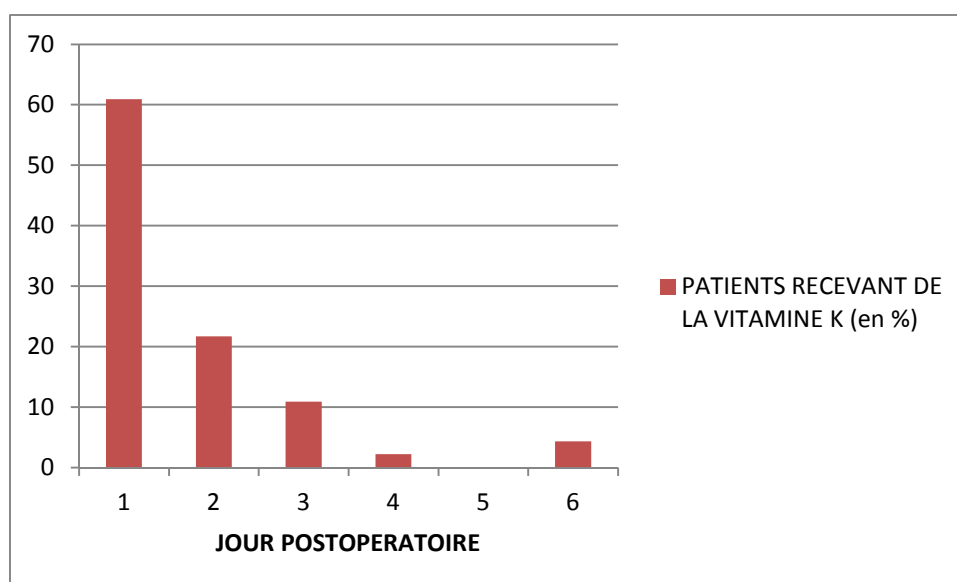


Figure 6.1 : Délais entre le jour de la chirurgie et la première injection de vitamine K. 61% des patients ayant reçu de la vitamine K l'ont reçu dès le premier jour postopératoire. 96% des patients ont eu leur première injection de vitamine K avant le cinquième jour postopératoire.

39 patients (37,1%) ont été transfusés avec de l'albumine concentrée à 20% par voie intraveineuse. Les patients recevaient plusieurs cures d'albumine intraveineuse, en général entre deux et cinq cures, chaque cure comprenant entre 1 et 3 flacons de 20 grammes d'albumine. Parmi ces 39 patients, 56% recevaient leur première cure d'albumine au premier

jour postopératoire, et 90% avaient reçu leur première cure d'albumine entre le premier et le quatrième jour postopératoire.

La technique d'épuration extra-hépatique de type MARS® (Molecular Adsorbents Recirculating System) a été utilisée chez 2 patients (1,9%).

6.4 Résultats biologiques

Biologie préopératoire

La bilirubinémie préopératoire était supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ chez 6 patients (5,7%). Le TP était compris entre 50% et 70% chez 4 patients, et était supérieur à 70% chez les 101 autres patients.

La créatininémie préopératoire était enregistrée dans la base de donnée et la clairance de la créatinine était calculée selon la formule de Cockcroft et Gault. En préopératoire 24 patients (22,8%) avaient des valeurs de clairance de la créatinine comprises entre 30 et 60 mL/min et 1 patient avait une clairance de créatinine inférieure à 30 mL/min (à 26,5 mL/min).

Biologie postopératoire

L'albuminémie était dosée chez 47 patients (44,7%) dans la phase postopératoire. L'albumine, malgré sa longue demi-vie, est un marqueur intéressant des capacités de synthèse du foie. Plus que la valeur absolue d'albuminémie, c'est essentiellement l'évolution du taux d'albuminémie qui apporte une information permettant d'appréhender si la fonction de synthèse protéique du foie est en amélioration ou en dégradation. Ce dosage n'est entré que récemment dans les pratiques cliniques quotidiennes, probablement du fait de son coût et de la faible disponibilité dans les laboratoires antérieurement. Dans notre série, le premier dosage d'albuminémie a été effectué en janvier 2004. Entre 2004 et 2006, nous relevons quelques dosages occasionnels, soit 5 dosages pour 19 hépatectomies. A partir de 2007 on note que les dosages d'albuminémie sont régulièrement réalisés en postopératoire, et nous relevons 42 dosages pour 49 hépatectomies entre les années 2007 et 2009. Le plus souvent, un seul dosage est réalisé, entre le deuxième et le cinquième jour postopératoire. Parfois, un deuxième dosage

est demandé, entre trois et cinq jours après le premier dosage, en général lorsque le premier dosage révélait une albuminémie extrêmement basse (inférieure à 20 g/L) et qu'une supplémentation était mise en place par perfusion intraveineuse d'albumine. Lorsque plusieurs dosages étaient réalisés, nous avons enregistré dans la base de données la valeur du premier dosage effectué. Sur les 47 dosages enregistrés, la moyenne était de $25,4 \pm 4,3$ g/L. La valeur la plus basse était à 14 g/L.

L'ammoniémie était dosée chez 71 patients (67,6%). En général, un seul dosage était réalisé. Si le premier dosage était élevé ou bien si le patient présentait des signes cliniques d'aggravation d'une insuffisance hépatique, le dosage était parfois réitéré. L'indication de dosage de l'ammoniémie était laissée à l'appréciation du médecin réanimateur. Lorsque le dosage était réalisé, on constatait que le délai du premier dosage était très variable allant du premier au dixième jour postopératoire. Dans les rares cas où plus d'un dosage avait été effectué, nous avons pris en compte la plus haute valeur d'ammoniémie dans la base de données. La valeur moyenne de l'ammoniémie était de 53 ± 35 $\mu\text{mol/L}$.

Sur les 24 patients qui avaient en préopératoire une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min, 16 d'entre eux conservaient en postopératoire des chiffres de clairance compris entre 30 et 60 mL/min alors que 7 d'entre eux retrouvaient une clairance supérieure à 60 mL/min, et un patient avait en postopératoire une clairance comprise entre 15 et 30 mL/min et faisait partie des décès. Le patient qui avait une clairance préopératoire comprise entre 15 et 30 mL/min avait en postopératoire une clairance de la créatinine inchangée et ne faisait pas partie des décès. 11 patients qui en préopératoire avaient une clairance de la créatinine supérieure à 60 mL/min présentaient en postopératoire une clairance inférieure à 60 mL/min dont 8 patients pour lesquels la clairance était comprise entre 15 et 30 mL/min. Ces huit patients présentaient donc une complication majeure avec l'apparition en postopératoire d'une insuffisance rénale sévère. Parmi ces huit patients, sept patients avaient une autre complication majeure associée (sepsis sévère pour les sept patients) et cinq d'entre eux décédaient. Un patient parmi ces huit présentait l'apparition postopératoire d'une insuffisance rénale sévère isolée et ce patient ne faisait pas partie des décès.

6.5 Critère principal et critères secondaires

Nous avons constaté 10 décès sur les 105 hépatectomies soit une mortalité de 9,5 %. Parmi ces 10 décès, 6 patients sont décédés durant leur hospitalisation en réanimation, et 4 durant leur hospitalisation en secteur de chirurgie après être sortis du service de réanimation. Les étiologies menant au décès de chaque patient sont représentées dans le tableau 6.3. Pour la plupart d'entre eux, le tableau clinique conduisant au décès était polymorphe et les différents éléments rencontrés sont présentés dans ce même tableau 6.3. Les 10 décès avaient des étiologies en lien avec une insuffisance hépato-cellulaire (IHC). Le tableau 6.3 présente également les délais entre la chirurgie et le décès pour chaque patient, allant de 6 à 59 jours, la moyenne étant de $27,3 \pm 20,8$ jours et la médiane de 22 jours.

Tableau 6.3 : Etiologies des décès pour chaque patient décédé et délai entre la chirurgie et le décès. Les infections (tous sites confondus) sont présentes dans 70 % des cas.

	Sepsis sévère	Péritonite/ILA	Autres inf	Insuff rénale	Hémorragie	IHC	Délai (jours)
Décès 1	X	X		X	X	X	40
Décès 2						X	59
Décès 3	X	X		X		X	58
Décès 4	X	X		X		X	16
Décès 5		X		X		X	34
Décès 6			X	X		X	6
Décès 7				X		X	8
Décès 8			X	X		X	8
Décès 9	X	X				X	28
Décès 10						X	13
Total (n)	4	5	2	7	1	10	

Sur les 10 décès, 6 patients (60%) avaient un foie extra-tumoral non pathologique, 2 patients présentaient une stéatose et 2 patients une cirrhose hépatique. Le tableau 6.4 montre l'examen anatomopathologique des tumeurs réséquées, ainsi que le délai et le lieu du décès. Sur les 10 décès, 6 ont eu lieu dans le service de réanimation entre le 6^e et 40^e jours postopératoires et 4 décès ont eu lieu dans le secteur de chirurgie digestive entre le 13^e et le 59^e jours postopératoires. Parmi les 4 patients décédés dans le secteur de chirurgie digestive, 3 patients avaient effectué un séjour court en réanimation (entre 2 et 4 jours) et le dernier patient était sorti de réanimation après 51 jours.

Tableau 6.4 : Etat du parenchyme hépatique non tumoral (sain, stéatose, fibrose, cirrhose), examen anatomopathologique de la tumeur, délai entre la chirurgie et le décès, lieu du décès, durée d'hospitalisation en réanimation, et durée de sédation avec ventilation mécanique.

	Foie	Anapath	Délai (jours)	Décès	Réa (jours)	Sédation/VM
Décès 1	Sain	Liposarcome	40	Réa	40	12
Décès 2	Sain	Cholangiocarcinome	59	Secteur	2	0
Décès 3	Sain	Cholangiocarcinome	58	Secteur	51	7
Décès 4	Cirrhose	Cholangiocarcinome	16	Secteur	3	1
Décès 5	Sain	Cholangiocarcinome	34	Réa	34	0
Décès 6	Sain	Cholangiocarcinome	6	Réa	6	1
Décès 7	Cirrhose	CHC	8	Réa	8	0
Décès 8	Stéatose	ADK colon	8	Réa	8	8
Décès 9	Sain	ADK colon	28	Réa	28	10
Décès 10	Stéatose	ADK colon	13	Secteur	4	0

Nous avons dénombré quatre patients ayant présenté une complication grave sans mener au décès. Le premier cas présentait en postopératoire une insuffisance rénale sévère associée à une infection du site opératoire et du liquide d'ascite. Le deuxième cas présentait une insuffisance hépatique postopératoire clinique et biologique traitée par épuration extra-hépatique (système MARS®) associée à un choc septique d'origine pulmonaire. Le troisième cas présentait une insuffisance rénale sévère postopératoire. Le quatrième cas présentait une insuffisance hépatique clinique et biologique associée à un choc septique d'origine pulmonaire, une insuffisance rénale sévère et un choc hémorragique sur hémorragie du site opératoire traitée avec succès par une reprise chirurgicale. La durée moyenne d'hospitalisation de ces quatre patients en réanimation était de 21,5 jours allant de 7 à 56 jours.

Au total, on relève donc 14 patients décédés ou ayant présenté une complication majeure en postopératoire, portant donc la morbi-mortalité à 13,3 %.

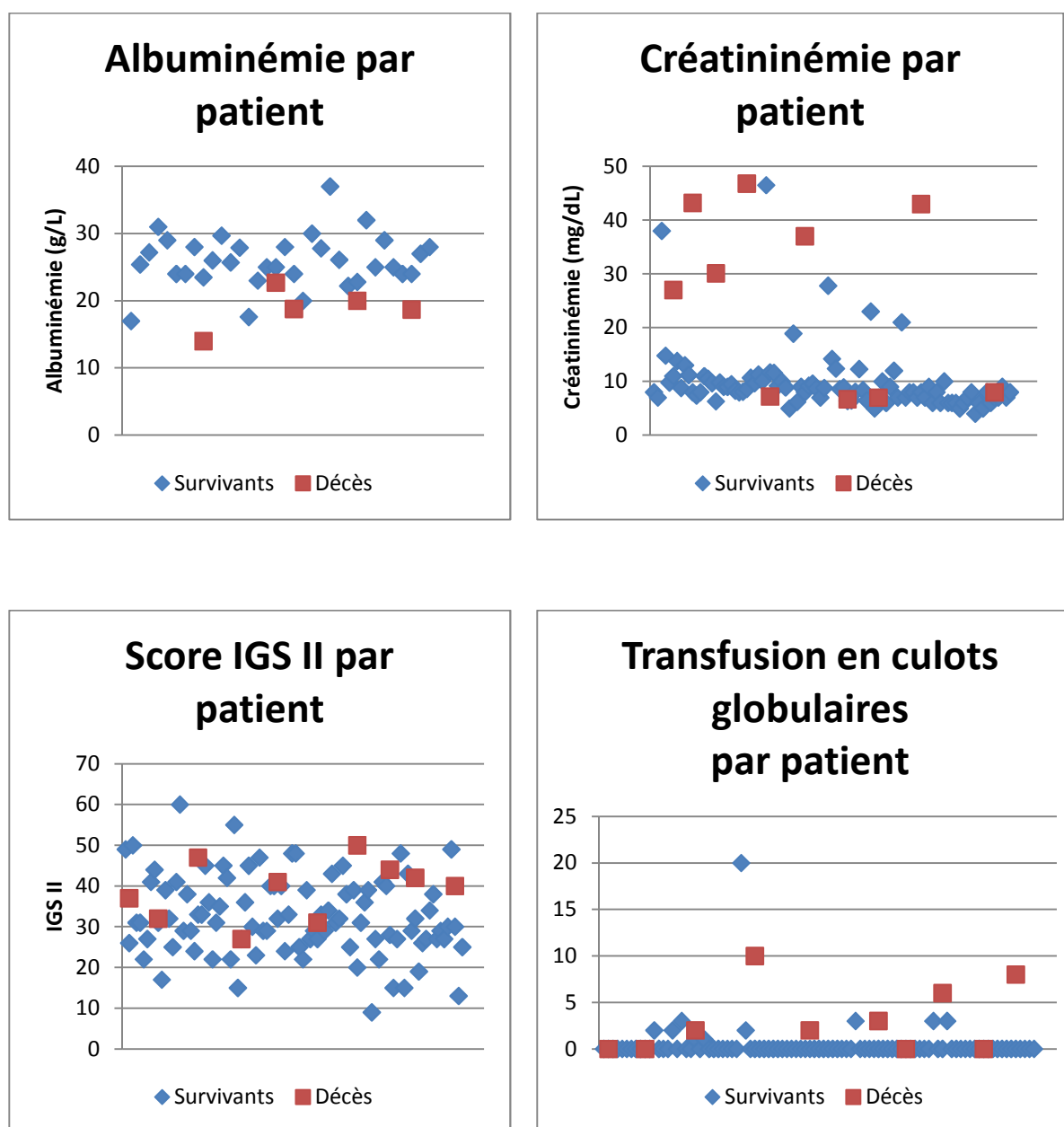
6.6 Identification des facteurs de risque sur la mortalité

Tableau 6.5 : Analyse univariée des différentes caractéristiques sur la mortalité.

	Total (n=105)	Survivants (n=95)	Décès (n=10)	<i>p</i>*
Age	58,6 ± 13,1	58 ± 13,5	64,1 ± 7,7	0,1975
BMI	25,3 ± 5,2	25,5 ± 4,6	25,3 ± 4,4	0,7467
Anti-agrégant	10 (9,5%)	10 (10,5%)	0	0,5927
ASA				0,2057
- 1	11 (10,7%)	11 (11,8%)	0	
- 2	58 (56,3%)	54 (58,1%)	4 (40%)	
- 3	34 (33%)	28 (30,1%)	6 (60%)	
Foie sain	85 (81%)	80 (84,2%)	6 (60%)	0,0328
Nb segments réséqués	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,7	4,4 ± 0,7	0,6208
Durée chirurgie	3,9 ± 1,6	3,7 ± 1,4	5 ± 2,6	0,1484
Durée clampage	38,6 ± 16,8	39 ± 17	35,8 ± 15,4	0,5116
Temps < 90 mmHg	22,9 ± 22,1	23 ± 22,7	22 ± 17	0,7922
Culots peropératoire	49 (46,7%)	43 (45,2%)	6 (60%)	0,0683
IGS II	33,2 ± 9,7	32,6 ± 9,7	39,1 ± 7,3	0,028
Durée réa	6,4 ± 8,7	5,1 ± 6	18,4 ± 18,1	0,0098
Durée VM	0,9 ± 3,9	0,3 ± 2,1	6,4 ± 9,8	0,0001
Diurétiques	66 (62,9%)	57 (60%)	9 (90%)	0,0868
Vitamine K	46 (43,8%)	41 (43,2%)	5 (50%)	0,7451
Paracétamol	41 (39%)	35 (36,8%)	6 (60%)	0,1834
Catécholamine	11 (10,5%)	3 (3,2%)	8 (80%)	0,0001
Culots postopératoire	16 (15,2%)	10 (10,5%)	6 (60%)	0,0003
Transf albumine	39 ± 37,1	33 ± 34,7	6 (60%)	0,1683
TP préopératoire	93,4 ± 8,4	93,5 ± 8	92 ± 12,2	0,8744
Bili préopératoire	24,1 ± 57,7	16,5 ± 36,4	101,9 ± 138,8	0,0576
Albuminémie	25,4 ± 4,3	26 ± 3,8	18,8 ± 3,6	0,0035
Ammoniémie	0,9 ± 0,6	0,9 ± 0,5	1,2 ± 1	0,6101
Créatininémie	11,3 ± 9	9,8 ± 6,1	25,6 ± 16,9	0,0299
Clairance créatinine	85,4 ± 40,3	89,2 ± 38,4	50,6 ± 41,9	0,007

* *p* étant le pourcentage de significativité comparant les survivants et les décès.

Le tableau 6.5 présente l'analyse univariée des différents facteurs étudiés sur la mortalité. Les facteurs identifiés induisant une différence significative entre les survivants et les décès (avec comme seuil de significativité $p < 0,05$) sont le caractère sain ou pathologique du foie préopératoire, le score IGS II, la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, l'administration de catécholamines en postopératoire, la transfusion postopératoire de culots globulaires, les niveaux d'albuminémie et de créatininémie postopératoires.



Figures 6.2 à 6.5 : Répartition parmi les survivants et les décès des valeurs d'albuminémie, de créatininémie, du score IGS II, et de nombre de culots globulaires transfusés.

6.7 Analyse des valeurs de Temps de Prothrombine et de Bilirubinémie

La cinétique des valeurs de TP et de bilirubinémie entre la valeur préopératoire et la valeur au septième jour postopératoire est représentée dans la figure 6.6. En préopératoire, le TP avait comme valeur moyenne $93,4 \pm 8,4$ % et la bilirubinémie $24,1 \pm 57,7$ $\mu\text{mol/L}$. La valeur la plus basse du TP en postopératoire était atteinte à J1 avec $56,9 \pm 12,3$ % et la valeur la plus haute de bilirubinémie était aussi atteinte à J1 avec $59,9 \pm 72$ $\mu\text{mol/L}$. A partir de J3, les valeurs de TP commençaient à remonter et les valeurs de bilirubinémie à redescendre. A J7, le TP était remonté en moyenne à 85% de sa valeur préopératoire et la bilirubinémie était redescendue en moyenne à 189 % de sa valeur préopératoire.

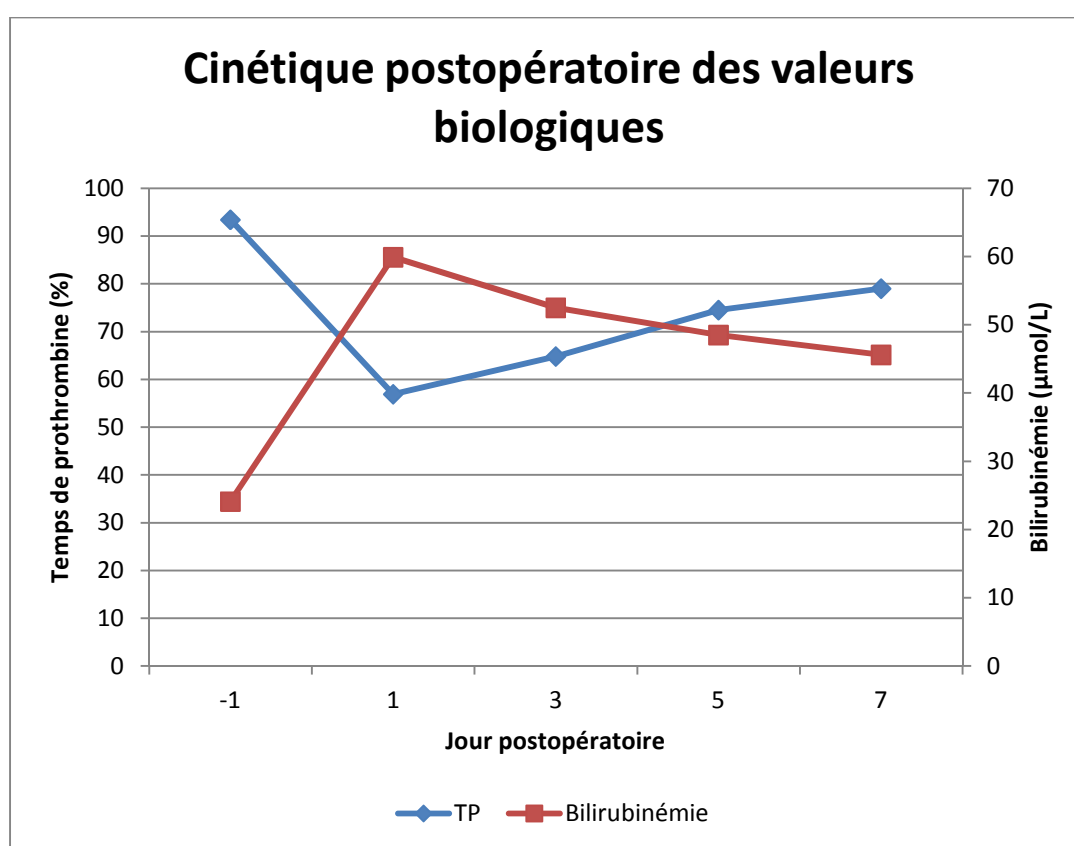


Figure 6.6 : Cinétique postopératoire de la bilirubine et du temps de prothrombine.

Parmi les dix décès, le TP était inférieur à 50% chez 3 patients (30%) à J3, 2 patients (20%) à J5 et 2 patients (22%) à J7. La bilirubinémie était supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ chez 5 patients (50%) à J3, 5 patients (50%) à J5 et 4 patients (44%) à J7. Le critère du fifty-fifty était positif chez 2 patients (20%) à J3, chez 1 patient (10%) à J5 et 2 patients (22%) à J7. La mortalité du fifty-fifty, lorsque celui-ci était présent, était de 20% à J3, 25% à J5 et 50% à J7.

Tableau 6.6 : Présence à J3, J5 et J7 des critères biologiques seuls ou combinés dans chacun des groupes (tous les patients, patients survivants, patients décédés), mortalité sur l'ensemble des patients pour chaque critère et pourcentage de significativité comparant les groupes survivants et décédés.

	Total n=105 (%)	Survivants n=95 (%)	Décès n=10 (%)	Mortalité (%)	<i>p</i>*
J3					
TP<50%	13 (12,4%)	10 (10,5%)	3 (30%)	23%	0,1069
Bili>50µmol/L	33 (31,4%)	28 (29,5%)	5 (50%)	15%	0,2807
TP<50 et Bili>50	10 (9,5%)	8 (8,4%)	2 (20%)	20%	0,2424
TP>50 et Bili<50	69 (65,7%)	65 (68,4%)	4 (40%)	5,80%	0,088
TP>50 et Bili>50	23 (21,9%)	20 (21,1%)	3 (30%)	13%	0,4538
TP<50 et Bili<50	3 (2,9%)	2 (2,1%)	1 (10%)	33%	0,2616
J5					
TP<50%	5 (4,8%)	3 (3,2%)	2 (20%)	40%	0,0703
Bili>50µmol/L	27 (25,7%)	22 (23,2%)	5 (50%)	18,50%	0,1199
TP<50 et Bili>50	4 (3,8%)	3 (3,2%)	1 (10%)	25%	0,334
TP>50 et Bili<50	77 (73,3%)	73 (76,8%)	4 (40%)	5,20%	0,021
TP>50 et Bili>50	23 (21,9%)	19 (20%)	4 (40%)	17,40%	0,2204
TP<50 et Bili<50	1 (1%)	0	1 (10%)	100%	0,0952
J7					
TP<50%	4 (4,4%)	2 (2,4%)	2 (22,2%)	50%	0,0474
Bili>50µmol/L	21 (23,1%)	17 (20,7%)	4 (44,4%)	19%	0,2034
TP<50 et Bili>50	4 (4,4%)	2 (2,4%)	2 (22,2%)	50%	0,0474
TP>50 et Bili<50	70 (76,9%)	65 (79,3%)	5 (55,6%)	7,10%	0,2034
TP>50 et Bili>50	17 (18,7%)	15 (18,3%)	2 (22,2%)	11,80%	0,6731
TP<50 et Bili<50	0	0	0	ND	ND

*p** étant le pourcentage de significativité comparant survivants et décès.

Pour mieux comprendre la répartition des caractéristiques du fifty-fifty nous allons détailler la cinétique du TP et de la bilirubinémie entre J3 et J7 pour ces 10 décès, tous liés à une insuffisance hépatique. Le tableau 6.7 résume ces caractéristiques.

Décès 1 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP reste supérieur à 50%. La bilirubinémie est supérieure à 50 µmol/L à J3 et J5 puis redescend.

Décès 2 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP et la bilirubinémie ne dépassent pas les valeurs seuils.

Décès 3 : TP normal en préopératoire, bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. De J3 à J7, le TP reste supérieur à 50%, la bilirubinémie reste supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$.

Décès 4 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP et la bilirubinémie ne dépassent pas les valeurs seuils.

Décès 5 : TP normal en préopératoire, bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. De J3 à J7, la bilirubinémie reste supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ et le TP chute en dessous de 50% de J3 à J7.

Décès 6 : TP normal en préopératoire, bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$. Le TP chute en dessous de 50% à J3 mais remonte au dessus de 50% à J5 et J7. La bilirubinémie reste supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ de J3 à J7.

Décès 7 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP reste inférieur à 50%. La bilirubinémie reste inférieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ à J3 et J5 et monte au-dessus de 50 $\mu\text{mol/L}$

Décès 8 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP reste supérieur à 50% et la bilirubinémie reste inférieure à 50 $\mu\text{mol/L}$.

Décès 9 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP reste supérieur à 50%. La bilirubinémie monte au-delà de 50 $\mu\text{mol/L}$ à J5 et J7.

Décès 10 : TP et bilirubinémie normales en préopératoire. De J3 à J7, le TP reste supérieur à 50%. La bilirubinémie monte au-delà de 50 $\mu\text{mol/L}$ à J3 puis redescend en-dessous du seuil à J5 et J7.

Tableau 6.7 : Positivité parmi les décès du critère fifty-fifty à J3, J5 et J7. Un seul patient présente le fifty-fifty à J5. Un patient présente le fifty-fifty à J3 mais celui-ci se normalise à J5 alors que le patient décède à J6. Un patient présente le fifty-fifty à J7 et décède à J8. 7 patients n'ont jamais eu de critère fifty-fifty positif à J3, J5 ou J7.

	Fifty-fifty J3	Fifty-fifty J5	Fifty-fifty J7	Délai
Décès 1	n	n	n	40
Décès 2	n	n	n	59
Décès 3	n	n	n	58
Décès 4	n	n	n	16
Décès 5	P	P	P	34
Décès 6	P	n	-	6
Décès 7	n	n	P	8
Décès 8	n	n	n	8
Décès 9	n	n	n	28
Décès 10	n	n	n	13
P : positivité du fifty-fifty				
n : négativité du fifty-fifty				

Outre les dix décès, on retrouve un critère de fifty-fifty positif chez 8 survivants à J3, 3 survivants à J5 et 2 survivants à J7. Le tableau 6.8 montre l'évolution du fifty-fifty chez ces patients survivant, ainsi que la présence ou non de complications majeures dans la phase postopératoire.

Tableau 6.8 : Patients survivant ayant présenté une positivité du fifty-fifty à J3, J5 ou J7. Parmi les survivants ayant présenté une positivité du fifty-fifty, 2 patients ont présenté des complications (le premier avait un fifty-fifty positif à J5 et à J7, et le deuxième avait un fifty-fifty positif à J3 et à J7).

	Fifty-fifty J3	Fifty-fifty J5	Fifty-fifty J7	Complication
Survivant 1	P	n	n	n
Survivant 2	P	n	n	n
Survivant 3	P	n	n	n
Survivant 4	n	P	P	choc septique
Survivant 5	P	n	P	choc septique
Survivant 6	P	n	n	n
Survivant 7	P	P	n	n
Survivant 8	P	n	n	n
Survivant 9	P	n	n	n
Survivant 10	n	P	n	n
P : positivité du fifty-fifty				
n : négativité du fifty-fifty / absence de complication				

On peut noter que sur les 8 patients ayant un fifty-fifty positif à J3, 1 patient a présenté une complication, soit une morbidité de 12,5 % ; sur les 3 patients ayant un fifty-fifty positif à J5, 1 patient a présenté une complication soit une morbidité de 33% ; sur les 2 patients ayant un fifty-fifty positif à J7, tous deux ont présenté une complication soit une morbidité de 100%. Par ailleurs, parmi les 4 patients ayant présenté une complication majeure, 2 patients n'ont jamais présenté de fifty-fifty positif à J3, J5 ou J7.

Dans notre étude, le fifty-fifty avait une sensibilité médiocre pour prédire la mortalité à J3, J5 ou J7. La spécificité du fifty-fifty était en revanche intéressante, notamment à J5 et J7 où elle était supérieure à 95%. La valeur prédictive positive du fifty-fifty (équivalente à la mortalité) était basse à J3 et à J5, et atteignait 50% à J7. La valeur prédictive négative était comprise entre 90 % et 95 % à J3, J5 et J7. Ces caractéristiques sont présentées dans le tableau 6.9.

Tableau 6.9 : Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative en pourcentage des différents critères étudiés. La mortalité du fifty-fifty est de 20% à J3, 25% à J5 et 50% à J7.

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
J3				
TP<50%	30,0	89,5	23,1	89,5
Bili>50 μ mol/L	50,0	70,5	15,2	70,5
TP<50 et Bili>50	20,0	91,6	20,0	91,6
TP>50 et Bili<50	40,0	31,6	5,8	31,6
TP>50 et Bili>50	30,0	78,9	13,0	78,9
TP<50 et Bili<50	10,0	97,9	33,3	97,9
J5				
TP<50%	20,0	96,8	40,0	96,8
Bili>50 μ mol/L	50,0	76,8	18,5	76,8
TP<50 et Bili>50	10,0	96,8	25,0	91,1
TP>50 et Bili<50	40,0	23,2	5,2	23,2
TP>50 et Bili>50	40,0	80,0	17,4	80,0
TP<50 et Bili<50	10,0	100,0	100,0	100,0
J7				
TP<50%	22,2	97,9	50,0	97,9
Bili>50 μ mol/L	44,4	82,1	19,0	82,1
TP<50 et Bili>50	22,2	97,9	50,0	92,1
TP>50 et Bili<50	55,6	31,6	7,1	31,6
TP>50 et Bili>50	22,2	84,2	11,8	84,2
TP<50 et Bili<50	-	-	-	-

6.8 Analyse de l'évolution des résultats sur dix ans

Le tableau 6.10 présente l'évolution de certaines caractéristiques par année entre 2000 et 2009. On constate que le score ASA ne subit pas de fluctuation sur les dix années, indiquant que le recrutement des patients n'a pas évolué vers le recrutement de patients plus ou moins sévères. La durée de la chirurgie a une légère tendance à augmenter sur les dix années, et parallèlement le nombre de segments a tendance à augmenter également. Effectivement, dans les premières années étudiées, la proportion d'hépatectomies droites élargies est très faible alors que plus tardivement les hépatectomies droites élargies au segment 4 voire aux segments 4 et 1 représentent une proportion importante de toutes les

hépatectomies majeures réalisées. L'augmentation du nombre d'hépatectomies droites élargies peut donc expliquer l'allongement de la durée de la chirurgie.

Tableau 6.10 : Evolution par année de différents critères (ASA, durée de l'intervention, nombre moyen de segments réséqués, durée moyenne du séjour en réanimation, moyenne du score IGS II, transfusion moyenne en CGR ou en PFC, en peropératoire ou en postopératoire, transfusion totale moyenne).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
ASA	2,3	2,1	2,1	2,1	2,3	2,3	2,3	2,1	2,4	2,2
Durée chir	3,35	3,15	3,1	3,7	3,1	4,6	3,9	4,3	3,6	4,7
Nb segmts	4	4,3	4,3	4,3	4,2	4,4	4,5	5,2	4,6	4,5
Durée réa	8,5	4,7	4,6	4,9	2,8	9	3,7	10,1	4,8	7,3
IGS II	31,8	30,6	31,6	29,4	35,6	34,7	31,7	35,9	33,6	34,6
CGR per	4,1	1,9	2,6	4	2,5	1,6	0,7	0,7	0,3	1,1
PFC per	1,7	0,6	1,4	2,9	1	0,4	0	0,3	0	0
CGR post	0,8	0	0,6	0,9	0	1,1	0	2,3	0,1	0,4
PFC post	0,3	0	1,4	1,4	0	0,7	0	1,3	0	0,2
Transf ^p tot	6,9	2,5	6	9,1	3,5	3,8	0,7	4,6	0,4	1,7

Le score IGS II ne subit pas de variation sur les dix ans, indiquant encore une fois que la population reste comparable en terme de sévérité sur les dix années. Il en est de même pour la durée de séjour en réanimation (les fluctuations ponctuelles étant liées aux quelques patients étant hospitalisés de façon prolongée en réanimation).

L'étude des pratiques de transfusion montre que la transfusion peropératoire de culots globulaires et de plasma frais congelé baisse très nettement sur les dix ans. Cette baisse est moins évidente pour la transfusion de culots globulaires et de plasma frais congelé en postopératoire qui dans tous les cas est moins fréquente. Globalement, comme le montre la figure 6.7, la transfusion de culots globulaires en périopératoire a diminué sur les dix années. Deux facteurs peuvent avoir eu un impact sur cette constatation : d'une part les améliorations des techniques chirurgicales et anesthésiques ont permis de diminuer les hémorragies liées à la chirurgie hépatique. D'autre part, les pratiques transfusionnelles ont également changé avec le temps tendant à une politique plus permissive envers des chiffres d'hémoglobine bas. Cela peut également expliquer que les transfusions ont diminué en nombre et qu'elles ont eu tendance à être réalisées dans la période postopératoire plutôt qu'en peropératoire.

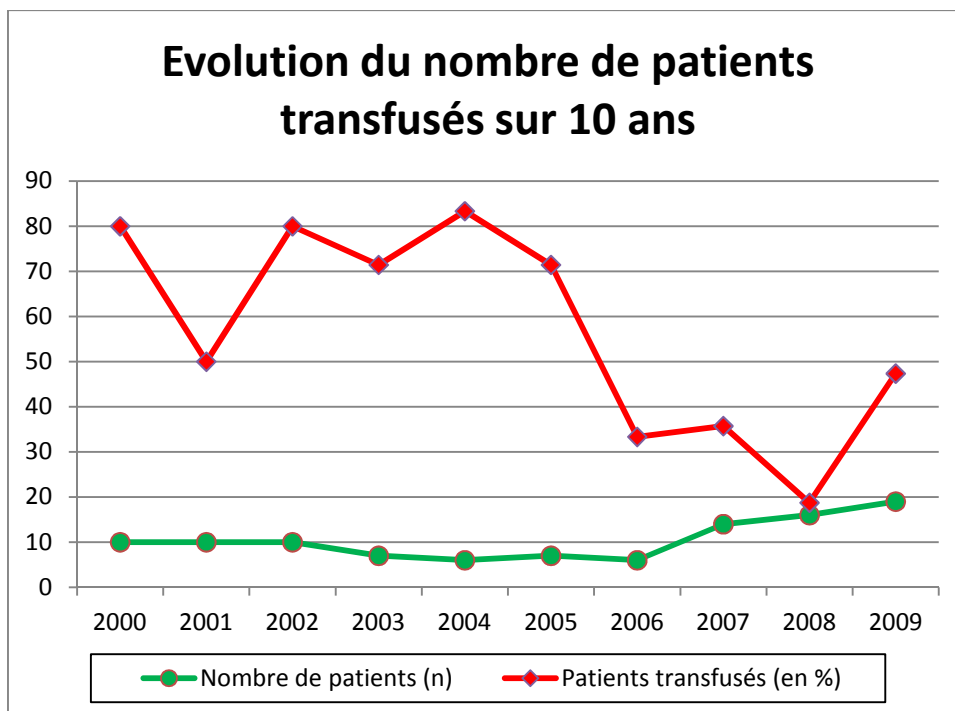


Figure 6.7 : Evolution sur dix du nombre d'hépatectomies et du pourcentage de patients transfusés (transfusion peropératoire et postopératoire).

7 DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'évaluer la pertinence d'un critère appelé fifty-fifty défini par l'association d'une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ et d'un TP inférieur à 50%, pour prédire la mortalité postopératoire liée à l'apparition d'une insuffisance hépatique. Dans notre étude, le fifty-fifty n'était pas un critère prédictif de mortalité satisfaisant au troisième et au cinquième jour postopératoire, mais il permettait de prédire 50% de mortalité au septième jour postopératoire. Nous montrons également que la sensibilité du critère est mauvaise pour notre effectif y compris au septième jour postopératoire, ne permettant pas de le considérer comme un facteur prédictif pertinent pour la mortalité postopératoire.

7.1 Sur les résultats de l'analyse univariée et leurs interprétations

La mortalité dans notre étude était de 9,5%. Ce chiffre est comparable à la mortalité décrite par Paugam-Burtz [80] dans son étude portant également sur des patients de soins intensifs qui était de 10,6%. Il existe de nombreuses études dans la littérature sur la chirurgie de résection hépatique, mais beaucoup d'entre elles incluent à la fois des hépatectomies majeures, des hépatectomies mineures et des unisegmentectomies. Certaines études ne concernent que les hépatectomies sur foie sain. Les quelques études annonçant des chiffres de mortalité très bas (inférieure à 3%) sont des études comprenant une large majorité d'hépatectomies mineures et étudiant la mortalité à court terme (mortalité peropératoire ou mortalité à 30 jours). Par exemple, Benzoni [73] en 2007 retrouve une mortalité de 4,5% sur 287 hépatectomies parmi lesquelles seulement 7,6% d'hépatectomies majeures, 11,8% de trisegmentectomies, 26,8% bisegmentectomies et 53,8% de résections inférieures ou égales à un segment. Mullen [78] retrouve une mortalité de 4,7% parmi 1059 patients non cirrhotiques bénéficiant d'une hépatectomie majeure (comprenant les trisegmentectomies). Une autre étude [74] fait état d'une mortalité de 8,4% parmi 155 hépatectomies supérieures à 4 segments pour carcinome hépato-cellulaire. La mortalité retrouvée dans notre étude est donc comparable à la mortalité décrite dans des groupes de patients opérés d'hépatectomies à haut

risque soit du fait de l'étendue de la résection, soit du fait de la présence de pathologies du parenchyme hépatique extra-tumoral.

Le délai moyen de la mortalité était de 27 jours et la médiane était de 22 jours. Nous avons pris en compte les décès liés à la chirurgie hépatique, et dans la limite de soixante jours après la chirurgie. De nombreuses études limitent la recherche de la mortalité postopératoire aux trente jours postopératoires. Il paraît clair que cette limite n'est pas suffisante et que les résultats de ces études ne peuvent être comparés aux résultats des études analysant les décès jusqu'à soixante et parfois jusqu'à quatre-vingt-dix jours postopératoires. Mullen et al. étudient la mortalité jusqu'à quatre-vingt-dix jours en postopératoire et retrouvent une médiane de mortalité à 36 jours [78]. L'harmonisation de cette limite serait indispensable afin de pouvoir comparer les résultats obtenus dans les diverses études sur la chirurgie hépatique.

Tous les décès dans notre étude étaient liés au développement d'une insuffisance hépatique. Les tableaux cliniques étaient polymorphes : 70% des décès présentaient un sepsis (tous sites confondus), 70% des décès présentaient une insuffisance rénale, et 50% des décès présentaient à la fois un sepsis et une insuffisance rénale. L'analyse univariée des facteurs de risque de mortalité retient comme significatifs la présence d'un foie extra-tumoral pathologique ($p=0,03$), l'albuminémie postopératoire ($p=0,003$), la créatininémie postopératoire ($p=0,02$), la clairance de la créatininémie en postopératoire ($p=0,007$), le score IGS II ($p=0,02$), la durée de séjour en réanimation ($p=0,009$), la durée de ventilation mécanique ($p=0,0001$), l'administration de catécholamines ($p=0,0001$), la transfusion de culots globulaires en postopératoire ($p=0,0003$).

Le score ASA n'était pas un facteur de risque significatif, ce qui concorde avec les résultats trouvés par Paugam [80]. L'étude de Schroeder [72] est la seule étude dans laquelle le score ASA était un facteur de risque significatif de morbi-mortalité après résection hépatique programmée, mais l'étude prenait en compte tous les types d'hépatectomies. Dans notre étude le BMI n'était pas non plus un facteur de risque significatif sur la mortalité, contrairement à ce qui avait été montré dans l'étude de Schindl [65] dans laquelle le BMI élevé était un facteur de risque significatif d'insuffisance hépatique postopératoire. Dans notre étude la durée de la chirurgie n'était pas non plus un facteur de risque significatif de morbi-mortalité alors que Imamura [62] et Schindl [65] retrouvaient ce facteur comme étant significatif. Cependant Imamura a testé l'hypothèse d'une chirurgie supérieure à 6 heures, hypothèse qui n'a pas été testée dans notre étude. De la même façon, dans notre étude le

nombre de segments réséqués n'était pas retrouvé comme facteur de risque de morbi-mortalité probablement par le fait que toutes les chirurgies concernaient au minimum quatre segments. Les études qui retrouvent comme facteur de risque le nombre de segments réséqués [82] sont des études qui incluent à la fois des hépatectomies mineures et majeures. Par ailleurs, il faut préciser que pour certains auteurs [68] le volume de foie restant n'est pas corrélé au nombre de segments réséqués.

Le TP préopératoire et la bilirubinémie préopératoire n'apparaissent pas comme des facteurs de risque significatifs de morbi-mortalité, même s'il faut noter que la bilirubinémie est à la tangente de la significativité ($p=0,0576$). Ce résultat peut être lié au manque de puissance de ce facteur vu le faible nombre de patients présentant une hyperbilirubinémie préopératoire. Cependant, d'autres études étudiant spécifiquement ce facteur ne le considéraient pas non plus comme étant un facteur significatif sur la mortalité, comme l'étude de Miyagawa [4] et l'étude d'Alfieri [83].

Dans notre étude, la transfusion peropératoire n'apparaît pas comme un facteur significatif ($p=0,068$) alors que la transfusion postopératoire apparaît être significative ($p=0,0003$). Si l'on prend en compte la transfusion de culots globulaires per- et postopératoire, ce critère est nettement significatif ($p=0,0008$). Dans la littérature, l'analyse de ce facteur est variable et dépend surtout de la façon dont est appréhendée la transfusion. De nombreux travaux montrent que la transfusion est un facteur significatif à condition d'y apposer un seuil de volume transfusionnel. Pour Benzoni [73], c'est une transfusion peropératoire supérieure à 600 mL, pour Imamura [62] c'est une transfusion périopératoire supérieure à 1000 mL, pour Wei [74] c'est la transfusion per- et postopératoire. Le fait que dans notre étude la transfusion postopératoire apparaisse significative peut s'expliquer par le fait qu'une partie des patients transfusés dans la phase postopératoire ont également été transfusés dans la phase peropératoire. A la vue de ces résultats, il paraît clair que la transfusion sanguine est un facteur de risque significatif de morbi-mortalité à partir d'un certain seuil (qui n'a pas été recherché ici) et qu'au-delà de ce seuil le risque relatif augmente avec le volume transfusionnel.

L'existence d'une pathologie sous-jacente du parenchyme hépatique extra-tumoral à l'examen anatomo-pathologique apparaît nettement comme étant un facteur de risque significatif de mortalité ($p=0,03$). Ce résultat est cohérent avec toutes les études analysant ce

facteur. Berhns retrouve une augmentation de la morbi-mortalité corrélée à l'importance de la stéatose hépatique. [84] En 1999, Farges [17] publie déjà une étude montrant que la morbidité et la mortalité sont augmentées en cas de chirurgie sur des foies présentant une cirrhose ou une fibrose. Belghiti publie deux études en 2000 [59] et en 2002 [85] dans lesquelles il montre que la mortalité après résection hépatique est augmentée en cas de cirrhose, mais aussi chez les patients non cirrhotique présentant une hépatite C ou un éthylisme chronique. Kooby [35] montrait également que la stéatose, à partir de 30% génère une augmentation de la morbidité, surtout lorsqu'il s'agit d'hépatectomies majeures. Il paraît donc clair que l'existence de pathologies hépatiques sous-jacentes est un facteur de risque important de morbi-mortalité postopératoire. Notre étude le confirme. Toutefois, du fait du faible effectif dans le groupe des patients cirrhotiques, nous n'avons pu comparer la différence entre stéatose, fibrose et cirrhose, ce qui explique les résultats présentés sous forme de foies pathologiques comparés aux foies sains. Cependant, il est important de souligner que ces résultats sont fournis d'après l'examen anatomopathologique réalisé sur le prélèvement fait pendant la chirurgie. Pour un certain nombre de ces patients, l'existence d'une pathologie hépatique sous-jacente n'est pas connue en préopératoire, notamment lorsqu'il s'agit de stades modérés (stéatose modérée ou fibrose non cirrhotique). La réalisation d'une biopsie hépatique préopératoire étant en général non pertinente, il faut mettre en garde le clinicien devant la possibilité de pathologies hépatiques sous-jacentes non connues chez certains sujets (l'éthylisme chronique, l'obésité ou la présence d'un syndrome X métabolique peuvent être des signes d'alerte).

Le dosage de l'albuminémie en postopératoire n'a jamais été évalué comme un critère prédictif de morbidité ou mortalité dans la littérature dans le cadre des hépatectomies. L'albumine est une protéine sérique utilisée pour le transport de nombreuses molécules. Sa synthèse est exclusivement hépatique et son dosage reflète les capacités de synthèse du foie. Après une hépatectomie majeure, il peut exister un défaut de synthèse de l'albumine entraînant un déséquilibre entre les pertes par l'ascite et la synthèse hépatique. Mais l'albuminémie postopératoire est aussi influencée par le niveau d'albumine préopératoire qui peut être abaissé en cas de dénutrition, qui elle-même est également un facteur de mauvais pronostic. L'albuminémie postopératoire dépend également de la perte sanguine peropératoire qui est un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité postopératoire. Ainsi l'albuminémie postopératoire est influencée par le conditionnement préopératoire, la perte sanguine peropératoire et les capacités de synthèse hépatique postopératoire. En pratique,

dans la phase postopératoire les indications de transfusion d'albumine sont un défaut de synthèse du à l'insuffisance hépatique avec une albuminémie inférieure à 20 g/L, une perte excessive par le liquide d'ascite ou un trouble de la perméabilité capillaire (sepsis) entraînant une fuite d'albumine non compensée par des capacités de synthèse hépatique diminuées. Dans notre service, depuis 2007 l'albuminémie est un dosage réalisé régulièrement dans la phase postopératoire afin d'évaluer les capacités de synthèse hépatique avant administration d'albumine intraveineuse. Le premier dosage réalisé avant administration d'albumine de synthèse était collecté dans la base de données pour chaque patient lorsqu'il était disponible. Le résultat de l'analyse univariée montre une différence significative ($p=0,0035$) avec une moyenne à $18,8 \pm 3,6$ g/L pour le groupe des décès et une moyenne à $26 \pm 3,8$ g/L pour le groupe des survivants. Il faut toutefois préciser que le délai entre la chirurgie et ce premier dosage était variable, allant du premier au quatrième jour postopératoire. Ce résultat est intéressant et ouvre la piste d'un nouveau critère prédictif de morbi-mortalité qu'il faudrait mettre à l'épreuve dans une série prospective avec un délai de réalisation protocolisé. L'étude d'une courbe type ROC permettrait de définir la meilleure valeur seuil (entre 20 et 25g/L) pour prédire la morbi-mortalité. Dans tous les cas, ces résultats laissent penser que l'étude de la cinétique postopératoire de l'albuminémie est très intéressante en pratique clinique pour le pronostic des patients, d'autant plus qu'elle reflète de façon globale les capacités de synthèse hépatique, étant conditionnée par les stades préopératoire, peropératoire et postopératoire.

Les critères biologiques évaluant la fonction rénale ont été retenus comme significatifs, avec une meilleure significativité de la clairance de la créatininémie ($p=0,007$) par rapport au dosage simple de la créatininémie ($p=0,02$) ce qui concorde avec l'apparition d'une insuffisance rénale conjointement à l'insuffisance hépatique, dans 70% des décès. Pour bon nombre de ces patients, l'insuffisance rénale entre dans le cadre d'un syndrome de défaillance multiviscérale puisqu'il s'y associe un sepsis sévère et une insuffisance hépatique. Mais cette insuffisance rénale s'apparente aussi à un syndrome hépato-rénal postopératoire qui associe une insuffisance hépatique (habituellement liée à la cirrhose mais ici liée à la résection chirurgicale) et une insuffisance rénale sans autre étiologie. Evidemment, ici le contexte postopératoire est un facteur favorisant puisque l'hémodynamique est maintenue pendant longtemps en hypovolémie relative pour limiter les pertes sanguines peropératoires. L'apparition de l'insuffisance rénale postopératoire est donc multifactorielle, mais elle est constamment de mauvais pronostic, et de ce fait elle apparaît comme étant un critère significatif de morbi-mortalité.

Parmi les critères significatifs de mortalité, le score IGS II ($p=0,02$), la durée de séjour en réanimation ($p=0,009$), la durée de ventilation mécanique ($p=0,0001$), l'administration de catécholamines ($p=0,0001$), ne sont pas pertinents car ils ne sont pas des critères prédictifs mais des critères permettant de constater l'incidence des complications majeures. Malgré leur significativité, ils ont peu d'intérêt pour le clinicien, hormis le score IGS II qui est réalisé à la vingt-quatrième heure d'hospitalisation en réanimation et qui peut alerter le clinicien sur la gravité du patient et sur le risque de survenue de complications majeures.

7.2 Sur les résultats du fifty-fifty et de leurs interprétations

L'analyse de la cinétique de la bilirubinémie et du TP entre la valeur préopératoire et la valeur au septième jour postopératoire montre bien les bouleversements de ces variables liés à la chirurgie et la tendance dès le troisième jour postopératoire à la correction de ces altérations. Ces résultats sont tout à fait concordants avec les résultats obtenus par Zimmerman [67], ou par l'équipe de Belghiti [79] [80].

Les résultats de notre étude montrent que le fifty-fifty (i.e l'association d'un TP < 50% et d'une bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/L}$) n'est pas un bon critère de mortalité à J3 et à J5 puisque seulement 20% des patients présentant un fifty-fifty à J3 décèdent et 25% des patients présentant un fifty-fifty à J5 décèdent. En revanche, la mortalité du fifty-fifty à J7 est plus pertinente puisque 50% des patients présentant le fifty-fifty à J7 décèdent. Il faut noter le caractère tardif des décès dans notre population puisque la moyenne du délai entre chirurgie et décès est de $27,3 \pm 20,8$ jours avec une médiane à 22 jours. Le TP et la bilirubinémie n'ont pas été enregistrés dans la base de données au-delà du septième jour postopératoire. Dans notre étude la pertinence du fifty-fifty était donc mauvaise à J3 et à J5 et commençait à être intéressante à J7, mais on ne peut toutefois pas se contenter d'une mortalité de 50%. Les décès dans notre série sont plus tardifs que dans les deux études qui étaient publiées par l'équipe de Belghiti qui retrouvait une médiane de 15 jours dans la première étude [79] et une médiane de 11 jours dans la seconde étude [80]. Dans notre étude la médiane étant de 22 jours, il est probable que la mortalité du fifty-fifty soit supérieure à 50% au-delà de J7. Ces données ouvrent donc la porte à l'étude du fifty-fifty dans des délais plus tardifs sur des populations semblables à celle présentée dans notre étude. Par ailleurs, il faut noter le nombre important de faux positifs du fifty-fifty à J3 puisque sur les dix patients présentant à la fois une bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/L}$ et un TP < 50% huit d'entre eux ont survécu.

La sensibilité du fifty-fifty dans notre série est restée mauvaise à J3 et J5, mais aussi à J7 puisqu'elle était seulement de 22,2 % malgré sa valeur prédictive positive de 50% (correspondant à la mortalité). Cette mauvaise sensibilité du critère est due au fait que peu de décès ont présenté le critère, alors que le nombre de faux-positifs est resté important. La spécificité du critère quant à elle, était satisfaisante (supérieure à 95%) à J5 et à J7. Là encore, à J3 la spécificité était contrebalancée par le nombre important de faux-positifs.

Au total, parmi les 10 décès, 7 d'entre eux n'ont jamais présenté une positivité du fifty-fifty à J3, J5 ou J7. Par ailleurs, 10 survivants ont présenté une positivité du fifty-fifty à J3, J5 ou J7 dont seulement 2 d'entre eux ont eu des complications majeures.

On en déduit donc que le fifty-fifty est un mauvais indice prédictif lorsqu'il est utilisé à J3 et à J5. Ce n'est qu'à J7 que le fifty-fifty donne un résultat correct sur la mortalité. En effet, seulement à J7 l'association d'un TP < 50% et d'une bilirubinémie > 50 µmol/L est prédictive d'une mortalité de 50%. Cependant la faible sensibilité du critère, y compris au septième jour postopératoire où elle n'est que de 22,2% ne permet pas de faire de ce critère un bon critère pronostic de mortalité.

Dans leur première étude, Balzan et al. [79] avaient retrouvé une mortalité pour le fifty-fifty de 19 % à J3, 59 % à J5 et 63 % à J7. La sensibilité du test à J5 était de 69,9 % et la spécificité de 98,5 %. La mauvaise sensibilité du test indique là également un nombre élevé de faux négatifs, même si cette sensibilité reste très nettement supérieure à la sensibilité dans notre série. Dans leur deuxième étude, Paugam [80] retrouve une mortalité pour le fifty-fifty de 50% à J3 avec une sensibilité du critère à 50 % et une mortalité de 54 % à J5 avec une sensibilité du critère à 70 %.

Plusieurs explications peuvent participer à ces différences. D'une part, il existe une différence importante dans le délai de décès dans notre série par rapport aux deux études publiées par l'équipe de Belghiti. Dans notre série, la médiane de décès était de 22 jours alors qu'elle était de 15 jours dans l'étude de Balzan et de 11 jours dans l'étude de Paugam. Cet allongement du délai de décès peut expliquer que le critère prédictif étudié soit pertinent de façon moins précoce sur la mortalité. Cette variation est cohérente avec la variation de la médiane de délai de décès : dans notre série le critère obtient 50% de mortalité à J7 pour une médiane de 22 jours, dans l'étude de Balzan le critère obtient 50% de mortalité à J5 pour une médiane de 15 jours, et dans l'étude de Paugam, le critère obtient 50% de mortalité à J3 pour une médiane de 11 jours.

Cette constatation nous fait poser la question des différences de population étudiées dans notre série et dans les deux études de Belghiti. Il faut rappeler que la première étude [79] portait sur 704 patients et comprenait 59% d'hépatectomies majeures, en secteur de chirurgie. La deuxième étude [80] portait sur 99 patients en soins intensifs uniquement et une large majorité (80%) d'hépatectomies majeures. Notre étude est donc assez proche de l'étude de Paugam car elle ne concerne que des patients de réanimation et exclusivement des hépatectomies majeures. Dans les trois séries, il n'y a pas de différence majeure en terme de sexe et âge des populations. En revanche on peut noter une différence dans la classification ASA des patients puisque dans notre série les patients ASA 3 représentent 33% de la population alors qu'il n'y a que 5% de patients ASA 3 dans la série de Paugam.

La population de notre série était également très différente de celles des deux études de Belghiti dans les indications chirurgicales et dans l'examen anatomopathologique du parenchyme hépatique extra-tumoral. Dans les deux études de Balzan et Paugam, les tumeurs secondaires représentent 30% des indications chirurgicales alors qu'elles représentent 66% des indications dans notre série. Par ailleurs, les carcinomes hépato-cellulaires représentent dans les deux études de Balzan et Paugam plus de 30% des indications alors qu'il s'agit dans notre série de 5,7% des hépatectomies. Ceci nous permet également de comprendre que les pathologies du parenchyme hépatique sont très différentes. Dans notre série nous relevons 81% de foies sains alors que dans les deux études de Belghiti, les foies sains représentent moins de 40% de la population. En revanche, alors que seulement 5,8% des foies de notre série sont atteints de cirrhose ou fibrose, ces pathologies représentent environ 45% des effectifs dans les études de Belghiti. Le tableau 7.1 résume ces caractéristiques.

Tableau 7.1 : Comparaison des principales caractéristiques de notre étude menée dans le service de Réanimation Picard avec l'étude publiée par Balzan et al. et l'étude publiée par Paugam-Burtz et al.

	Réanimation Picard	Balzan	Paugam
Patients (n)	105	704	99
Hépatectomies majeures (%)	100	60	80
Age	58	54	58
Sexe masculin (%)	60	55	66
ASA 1/2/3 (%)	10/56/33	ND	20/65/4
Foies sains (%)	81	39	40
Foies fibrose et cirrhose (%)	5,8	46	42
CHC (%)	5,7	30	36
Métastases (%)	66	28	31
Mortalité (%)	9,5	3,7	10,6
Médiane décès (jours)	22	15	11

Nous constatons donc que plusieurs éléments viennent expliquer les différences retrouvées dans la pertinence du fifty-fifty pour prédire la mortalité après hépatectomie majeure. Dans notre série, la mortalité est comparable à celle publiée par Paugam, de l'ordre de 10%. En revanche, nos décès ont lieu de façon beaucoup plus tardive et les patients développent une insuffisance hépatique postopératoire également de façon plus tardive puisque le fifty-fifty n'obtient 50% de mortalité qu'à J7 dans notre étude. Cette différence peut probablement s'expliquer par les indications et les pathologies recrutées dans les deux centres. Dans notre étude, les patients avec un foie sain étaient largement majoritaires, ainsi que les indications pour métastases. On peut ainsi concevoir que les patients des deux études de Belghiti, plus souvent opérés pour tumeurs primitives et notamment carcinomes hépatocellulaires, et avec une forte proportion de foies pathologiques développent une insuffisance hépatique postopératoire de façon plus précoce que dans notre série. Ainsi, la mortalité liée au critère du fifty-fifty est significative de façon plus précoce que dans notre étude.

En outre, même si la mortalité du fifty-fifty atteint 50% au septième jour postopératoire dans notre étude, il faut souligner la faible sensibilité du critère (22,2% à J7). Cette faible sensibilité est là aussi en lien avec le développement retardé de l'insuffisance

hépatique dans notre population. Même si cela n'a pas été étudié, il est très probable que la sensibilité du critère soit forte aux alentours du neuvième ou dixième jour postopératoire.

7.3 Sur le plan méthodologique

Durant les vingt dernières années, la chirurgie hépatique a beaucoup évolué. A la fin des années quatre-vingts, il s'agissait encore de résections très limitées en volume, alors que l'incidence des complications peropératoires et postopératoires était importante avec une forte mortalité. L'hémorragie peropératoire était fréquente malgré les faibles volumes réséqués (les hépatectomies majeures étaient rares). Les complications postopératoires étaient dominées par l'apparition d'une insuffisance hépatique, qui favorisait elle-même l'incidence d'autres complications majeures parmi lesquelles les sepsis sévères d'origine digestive ou extra-digestive, l'insuffisance rénale et l'hémorragie digestive. Les avancées des techniques chirurgicales, anesthésiques et radiologiques ont permis d'augmenter les volumes réséqués et ainsi d'élargir le champ des indications opératoires. L'amélioration du pronostic postopératoire de ces patients a également permis d'étendre les indications de la chirurgie hépatique à des tumeurs primaires plus envahissantes et aux métastases hépatiques. La prise en charge en milieu spécialisé dans les phases préopératoire et postopératoire a permis d'opérer des patients à plus haut risque de complications, notamment porteurs de pathologies hépatiques chroniques : stéatose, fibrose voire cirrhose non sévère.

Dans les années 1990-2000, la diversité des indications de chirurgie hépatique et des terrains ne changeait toutefois pas l'enjeu de cette chirurgie qui demeurait l'apparition postopératoire d'une insuffisance hépatique et des complications lui étant étroitement liées, notamment infectieuses. La mortalité restait importante, de l'ordre de 5 à 10%, quasiment constamment liée à la dysfonction hépatique.

Les équipes s'intéressant à cette chirurgie, conscientes de sa spécificité, ont alors cherché à définir précisément l'insuffisance hépatique après résection hépatique. Les auteurs ont réalisé que certains critères cliniques ne pouvaient être utilisés dans le contexte postopératoire (notamment l'évaluation neurologique, et la quantification de l'ascite). Il en était de même pour de nombreux critères biologiques altérés en période périopératoire sans pour autant refléter les capacités fonctionnelles du foie restant (transaminases, phosphatase alcaline, gamma-GT, créatinine, albumine). Ainsi, il était évident que les scores utilisés

habituellement en pathologie hépatique dans d'autres contextes tels que le score de Child-Pugh ou le MELD Score, ne pouvaient être utilisés dans le contexte postopératoire.

Toutes les publications tentant de répondre à la définition de l'insuffisance hépatique postopératoire incluaient comme critères le temps de prothrombine et la bilirubinémie. En effet, ces deux marqueurs biologiques sont à eux deux des bons reflets de la fonction hépatique, tant pour la fonction de synthèse que pour la fonction d'épuration. Toutefois, comme toutes les valeurs biologiques liées à la fonction hépatique, tous deux subissent également des altérations postopératoires liées au traumatisme chirurgical. La difficulté était donc de trouver le meilleur compromis pour différencier les variations liées à la chirurgie sans influence sur le pronostic postopératoire des variations liées à l'installation d'une véritable insuffisance hépatique.

En 2005, l'équipe du Dr. Belghiti de l'hôpital Beaujon propose un critère définissant l'insuffisance hépatique postopératoire et permettant de prédire 50% de mortalité postopératoire par la présence d'un TP inférieur à 50 % associé à une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ au cinquième jour postopératoire. [79] Dans une seconde étude publiée en 2009, la même équipe étudie ce critère sur une population de soins intensifs et conclut que le critère appelé fifty-fifty, est pertinent au cinquième jour postopératoire, mais également dès le troisième jour postopératoire. [80]

Le but de notre travail était d'évaluer la pertinence du fifty-fifty au troisième et au cinquième jour postopératoire dans le service de réanimation JM Picard de l'hôpital de Brabois au CHU de Nancy sur des hépatectomies droites réalisées entre janvier 2000 et décembre 2009.

Sur le plan méthodologique, certaines considérations sont à prendre en compte. Notre travail s'est volontairement intéressé à des hépatectomies à risque pour plusieurs raisons. L'intérêt d'un marqueur capable de prédire une insuffisance hépatique postopératoire est réel chez des patients pour lesquels cette complication est redoutée. Si l'on retient toutes les résections hépatiques, la grande majorité concerne des hépatectomies mineures concernant souvent un unique segment. Ces opérations n'ont pas la même complexité technique tant sur le plan chirurgical que sur le plan anesthésique et réanimatoire, et sont donc à différencier des hépatectomies majeures. Les inclure dans une étude comme la notre reviendrait à une perte de puissance pour l'analyse du critère étudié.

Dans notre centre, toutes les hépatectomies droites sont hospitalisées dans le service de réanimation en postopératoire. Les hépatectomies gauches sont hospitalisées en réanimation en fonction du risque lié à l'acte chirurgical et au terrain. Pour ne pas induire de biais sur les hépatectomies gauches qui sont déjà sélectionnées avant d'être dirigées en réanimation pour la phase postopératoire, nous avons choisi de mener notre étude sur les hépatectomies droites dans le service de réanimation.

Par ailleurs, plusieurs facteurs peuvent influencer les deux variables étudiées dans la phase postopératoire : temps de prothrombine et bilirubinémie. Les valeurs préopératoires de ces deux variables peuvent déjà être anormales. Un TP inférieur à 50% contre-indique en général la chirurgie hépatique, mais celle-ci est possible avec un TP abaissé entre 50 et 70%. La bilirubinémie peut être augmentée de façon plus ou moins importante, sans que la chirurgie ne soit contre-indiquée. Lorsque l'ictère rétionnel est lié à la localisation de la tumeur, le patient peut parfois bénéficier d'une prothèse biliaire avant l'hépatectomie, si les délais sont possibles et si la localisation tumorale le permet. D'autres traitements réalisés avant la chirurgie peuvent avoir une influence sur le TP et la bilirubinémie. Les patients opérés pour métastases peuvent bénéficier d'une chimiothérapie néo-adjuvante qui peut induire des lésions hépatiques. Les patients opérés pour tumeur primitive peuvent si le foie restant est jugé trop petit, bénéficier d'une embolisation portale. Pendant la phase per- et postopératoire, les patients peuvent recevoir du plasma frais congelé, qui va modifier « temporairement » le TP du patient. D'autres traitements peuvent être administrés pendant la phase per- ou postopératoire avec une possible influence sur les variables biologiques, comme la vitamine K ou le paracétamol.

Nous avons considéré que l'objectif était ici d'évaluer la pertinence d'un outil pour prédire la mortalité liée à l'insuffisance hépatique, et que même si certains facteurs pouvaient éventuellement influencer les variables biologiques, on ne pouvait sélectionner arbitrairement quels facteurs devaient ou ne devaient pas être exclus. Par conséquent, les situations exposées ci-dessus ne faisaient pas partie des critères d'exclusion. A titre d'exemple, on notera que dans les deux études validant le fifty-fifty, les patients recevant du plasma frais congelé étaient exclus dans l'étude de Balzan et al. [79] alors qu'ils étaient inclus dans la seconde étude de Paugam et al. [80].

Notre étude incluant des patients opérés entre janvier 2000 et décembre 2009 pouvait faire redouter un biais lié à l'amplitude de la période d'inclusion. Toutefois, les résultats

montrent une stabilité dans le temps du score ASA, du score IGS II et de la durée de séjour en réanimation qui permet de confirmer que la sévérité des patients inclus n'était ni augmentée ni diminuée au fil des années. L'amplitude chronologique de notre étude n'est donc pas un obstacle à la pertinence de ses résultats.

7.4 Sur l'étude des pratiques cliniques observées

Concernant l'analyse de la prise en charge, il faut noter qu'un nombre important de patients ont reçu des traitements pouvant interférer avec la fonction hépatique et par conséquent avec les dosages de bilirubinémie et de TP. 22,8% des patients ont reçu du plasma frais congelé en per ou en postopératoire. 43,8% des patients ont été traités par vitamine K en postopératoire, dont plus de 80% ayant reçu la première injection avant le troisième jour postopératoire. 49,5% des patients ont été traités par paracétamol.

Parmi ces traitements, il faut souligner que la politique du service est de limiter autant que possible la prescription de plasma frais congelé, si bien que les 24 patients ayant été transfusés avec du plasma l'ont été alors qu'aucun autre traitement ne pouvait se substituer et que la transfusion était nécessaire.

En revanche, le service ne dispose pas de protocole précis quant à la prescription de vitamine K dans la phase postopératoire. La majorité des patients ayant reçu de la vitamine K avait un TP inférieur à 50% à J1 et la plupart ont reçu deux ou trois injections à 24 heures d'intervalle. Cependant, certains patients avec un TP inférieur à 50% à J1 et à J3 n'ont pas été traités avec de la vitamine K, et certains patients ayant reçu de la vitamine K avaient un TP compris entre 50 et 70% à J1 et supérieur à 70% à J3. Aucune donnée n'est disponible dans la littérature quant à la prescription de vitamine K dans le contexte de chirurgie hépatique. Les complications de la carence en vitamine K sont bien connues alors qu'aucune complication n'est décrite pour un excès de vitamine K. La vitamine K n'est pas la seule composante nécessaire à la synthèse des facteurs II, VII, IX, X, de la protéine C et de la protéine S, mais elle est indispensable à leur synthèse. En postopératoire immédiat, il existe une baisse importante de tous les facteurs de coagulation en raison de la perte sanguine et de la consommation des facteurs pour la coagulation, notamment les facteurs à courte demi-vie : le facteur VII ayant la plus courte demi-vie se retrouve très abaissé. Par ailleurs, dans le contexte postopératoire, la renutrition est très lente, et intervient chez des patients souvent dénutris

auparavant, ou bien chez qui il existe une malabsorption. De fait, même si elle est peu documentée, l'administration de vitamine K en postopératoire semble rationnelle et dépourvue d'effets indésirables. Pour certaines équipes, l'administration de vitamine K après chirurgie hépatique est systématique.

Le paracétamol est connu pour ses propriétés hépatotoxiques dose-dépendantes. Classiquement, la dose hépatotoxique pour un adulte est de 8 grammes par 24 heures. Toutefois, ce seuil est décrit pour une population sans pathologie hépatique, et en dehors d'un contexte de chirurgie hépatique. Il est difficile de concevoir que le seuil de toxicité soit identique lorsqu'un patient vient de subir une résection atteignant parfois les trois-quarts de son volume hépatique. Dans la littérature, on ne retrouve qu'une seule étude analysant la toxicité du paracétamol dans le contexte de résection hépatique. Publiée en 2006 [49], cette étude compare les concentrations sériques de paracétamol parmi trois groupes : résection hépatique avec EVF, résection hépatique avec manœuvre de Pringle, et groupe contrôle sans résection hépatique. Les résultats montrent que la résection hépatique diminue dans tous les cas le métabolisme du paracétamol avec des concentrations sériques de paracétamol augmentées, l'augmentation étant plus importante avec EVF. Toutefois les concentrations augmentées n'atteignaient pas les concentrations toxiques. Mais les auteurs précisent que dans le contexte de résection avec nécessité pour le foie de se régénérer, il n'est pas possible d'évaluer si ces concentrations augmentées sont néfastes pour la régénération hépatique. Les métabolites hépatotoxiques du paracétamol, la cystéine et l'acide mercapturique n'ont pas été mesurés dans cette étude. Les auteurs concluent que vu l'augmentation des concentrations sériques et l'absence de données des répercussions sur les capacités de régénération hépatique, il n'est pas possible de se prononcer sur l'innocuité du paracétamol dans la chirurgie hépatique. Dans une étude publiée en 2001, Mimoz et al. [50] compare l'efficacité de l'analgésie postopératoire par morphine seule, morphine associée au paracétamol et morphine associée au néfopam. Cette comparaison a été effectuée sur des chirurgies de résection hépatique, mais les auteurs ne précisent pas s'il s'agit de résections de petits ou gros volumes. Par ailleurs, il n'est pas précisé quels critères biologiques ont fait l'objet d'une surveillance en postopératoire, le but de l'étude étant de déterminer l'efficacité de l'analgésie ressentie par les patients. D'une façon générale, les hépatectomies majeures restent minoritaires parmi toutes les chirurgies de résection hépatique, on peut donc imaginer qu'il s'agit là principalement de résections mineures. Par ailleurs, cette étude montre la supériorité du néfopam sur le paracétamol pour l'analgésie postopératoire. Le néfopam est déconseillé en

cas d'insuffisance hépatique car il est métabolisé par le foie et une insuffisance hépatique pourrait donc résulter en l'augmentation des concentrations sériques, mais le néfopam n'a pas de toxicité hépatique (la toxicité est essentiellement neurologique et cardio-vasculaire). Il serait donc rationnel de privilégier l'administration de néfopam plutôt que du paracétamol étant donné la supériorité antalgique du néfopam et aussi la possible toxicité du paracétamol chez des patients au volume hépatique réduit. Le néfopam devra être contre-indiqué en cas de pathologie neurologique avec seuil épiléptogène abaissé. De nombreuses équipes ont pour habitude de bannir systématiquement le paracétamol des prescriptions postopératoires dans le cadre de la chirurgie hépatique.

7.5 Sur les objectifs de notre étude dans le contexte actuel

Nous avons conclu que dans notre étude, le critère de fifty-fifty associant un TP inférieur à 50% et une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$, était un critère prédictif de 50% de mortalité au septième jour postopératoire. Cependant, la faible sensibilité du critère n'en faisait pas un test pertinent pour prédire l'apparition d'une insuffisance hépatique. De plus, le critère n'était pas satisfaisant pour prédire la mortalité ou l'apparition d'une insuffisance hépatique au troisième et au cinquième jour postopératoire.

Devant ces constatations, nous pouvons cerner les difficultés auxquelles se sont exposés les auteurs ayant publié sur le sujet. En effet, certaines équipes ont cherché à mieux définir l'insuffisance hépatique après hépatectomie, comme Mullen et al. [78] qui définit l'insuffisance hépatique comme l'apparition en postopératoire d'un pic de bilirubinémie supérieur à 7 mg/L sans notion de délai postopératoire. L'équipe de Belghiti a également cherché à définir l'insuffisance hépatique postopératoire mais a également introduit une notion de temps dans la définition, cherchant par là un moyen de prédire la morbi-mortalité liée à cette insuffisance hépatique. Il s'est donc introduit une confusion entre le besoin de définir une entité qui a ses spécificités : l'insuffisance hépatique liée à une chirurgie de résection hépatique, et le besoin d'avoir à disposition un test permettant de prédire l'apparition de cette complication et de la morbi-mortalité lui étant attribuée.

L'étude du critère de fifty-fifty sur une population différente nous aide à appréhender qu'une telle définition ne saurait être bornée à un délai aussi court de trois ou cinq jours postopératoires car ce délai varie selon la population, les pathologies et les indications.

L'utilisation de ce critère comme test prédictif est possible, mais doit être adaptée à la population rencontrée. La négativité du test chez des sujets ayant un foie sain pourrait être faussement rassurante au troisième et au cinquième jour postopératoire. Le test devrait être répété au moins au septième jour postopératoire et certainement au-delà afin de détecter des altérations de la fonction hépatique qui peuvent apparaître plus tardivement lorsque les sujets présentent un foie non pathologique. Utiliser un tel critère pour définir l'insuffisance hépatique postopératoire ne devrait pas faire figurer de délai, car celle-ci peut survenir de façon précoce mais aussi de façon retardée.

L'apparition de nouvelles technologies pourra peut-être permettre une évaluation plus fine de la fonction hépatique au lit du patient afin de détecter les altérations plus précocement. Ces nouveaux outils, tels le système LiMON, pourront s'ajouter à la palette des tests utilisés pour prédire l'insuffisance hépatique. Le système LiMON a déjà été testé dans le cadre des hépatectomies sur foie sain dans une étude portant sur 37 cas, démontrant son intérêt dans la détection précoce des insuffisances hépatiques postopératoires. Dans cette étude [86], la clairance du vert d'indocyanine obtenue avec le système LiMON était bien corrélée avec le niveau postopératoire de bilirubine et d'albuminémie. De la même façon, dans notre étude l'albuminémie semble être un marqueur intéressant quant au développement d'une insuffisance hépatique postopératoire. L'effectif sur lequel on retrouve les dosages pré et postopératoires de l'albuminémie est trop faible pour déterminer des valeurs ou des cinétiques significatives qui mériteraient d'être étudiées à part entière. D'autres études récentes retrouvent l'albuminémie comme étant un marqueur particulièrement intéressant [87].

Quelle que soit la définition de l'insuffisance hépatique postopératoire, les résultats de notre étude laissent entendre que les outils utilisés pour prédire l'apparition de cette complication doivent s'adapter au terrain du patient. Il est probable que pour une meilleure pertinence, des scores de prédiction différents devraient être utilisés pour les chirurgies réalisées sur foie sain et sur foie pathologique.

8 CONCLUSION

Dans notre étude, l'association d'une bilirubinémie $> 50 \mu\text{mol/L}$ à un TP $< 50 \%$, appelée critère du fifty-fifty, n'était pas un bon critère prédictif de mortalité après hépatectomie au troisième et au cinquième jour postopératoire. En revanche, la présence de ce critère au septième jour postopératoire était corrélée à une mortalité postopératoire de 50 %. La sensibilité du critère au troisième, cinquième et septième jour n'était pas satisfaisante. Ces résultats s'expliquaient principalement par une population différente de celles présentes dans les deux études où ont été décrit ce critère, tant au niveau des indications chirurgicales qu'au niveau de la pathologie du parenchyme hépatique extra-tumoral. Nous en concluons donc que le fifty-fifty n'était pas un critère prédictif pertinent au troisième, cinquième et septième jour postopératoire dans notre population. Les décès de notre effectif étant plus tardifs que dans les autres études publiées sur le sujet, on ne peut toutefois pas exclure que le fifty-fifty ait un intérêt au-delà du septième jour postopératoire.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Pringle, J.H., *V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma*. Ann Surg, 1908. **48**(4): p. 541-9.
2. Heaney, J.P., et al., *An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports*. Ann Surg, 1966. **163**(2): p. 237-41.
3. Imamura, H., et al., *A study of factors influencing prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal and gastric carcinoma*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(11): p. 3178-84.
4. Miyagawa, S., et al., *Criteria for safe hepatic resection*. Am J Surg, 1995. **169**(6): p. 589-94.
5. Lentschener, C., et al., *Haemodynamic changes associated with portal triad clamping are suppressed by prior hepatic pedicle infiltration with lidocaine in humans*. Br J Anaesth, 1999. **82**(5): p. 691-7.
6. Hannoun, L., et al., *Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1 h*. Br J Surg, 1993. **80**(9): p. 1161-5.
7. Elias, D., E. Desruennes, and P. Lasser, *Prolonged intermittent clamping of the portal triad during hepatectomy*. Br J Surg, 1991. **78**(1): p. 42-4.
8. Man, K., et al., *Tolerance of the liver to intermittent pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors*. Arch Surg, 1999. **134**(5): p. 533-9.
9. Nagasue, N., et al., *Cirrhotic livers can tolerate 30 minutes ischaemia at normal environmental temperature*. Eur J Surg, 1995. **161**(3): p. 181-6.
10. Belghiti, J., et al., *Continuous versus intermittent portal triad clamping for liver resection: a controlled study*. Ann Surg, 1999. **229**(3): p. 369-75.
11. Jones, R.M., C.E. Moulton, and K.J. Hardy, *Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection*. Br J Surg, 1998. **85**(8): p. 1058-60.
12. Johnson, M., R. Mannar, and A.V. Wu, *Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection*. Br J Surg, 1998. **85**(2): p. 188-90.
13. Melendez, J.A., et al., *Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction*. J Am Coll Surg, 1998. **187**(6): p. 620-5.
14. Malassagne, B., et al., *Safety of selective vascular clamping for major hepatectomies*. J Am Coll Surg, 1998. **187**(5): p. 482-6.
15. Delva, E., et al., *Hemodynamic and biochemical monitoring during major liver resection with use of hepatic vascular exclusion*. Surgery, 1984. **95**(3): p. 309-18.
16. Bismuth, H., D. Castaing, and O.J. Garden, *Major hepatic resection under total vascular exclusion*. Ann Surg, 1989. **210**(1): p. 13-9.
17. Farges, O., et al., *Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal*. Ann Surg, 1999. **229**(2): p. 210-5.

18. Noun, R., et al., *High preoperative serum alanine transferase levels: effect on the risk of liver resection in Child grade A cirrhotic patients*. World J Surg, 1997. **21**(4): p. 390-4; discussion 395.
19. Sitzmann, J.V. and P.S. Greene, *Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm. A multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients*. Ann Surg, 1994. **219**(1): p. 13-7.
20. Child, C.G. and J.G. Turcotte, *Surgery and portal hypertension*. Major Probl Clin Surg, 1964. **1**: p. 1-85.
21. Mansour, A., et al., *Abdominal operations in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge*. Surgery, 1997. **122**(4): p. 730-5; discussion 735-6.
22. Garrison, R.N., et al., *Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis*. Ann Surg, 1984. **199**(6): p. 648-55.
23. Franco, D., et al., *Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis*. Gastroenterology, 1990. **98**(3): p. 733-8.
24. Kamath, P.S., et al., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-70.
25. Ramond, M.J., et al., *A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis*. N Engl J Med, 1992. **326**(8): p. 507-12.
26. Moody, F.G., L.F. Rikkers, and J.S. Aldrete, *Estimation of the functional reserve of human liver*. Ann Surg, 1974. **180**(4): p. 592-8.
27. Yamanaka, N., et al., *Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinomas. A univariate and multivariate analysis*. Cancer, 1990. **65**(5): p. 1104-10.
28. Yamanaka, N., et al., *A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure*. Ann Surg, 1984. **200**(5): p. 658-63.
29. Hemming, A.W., et al., *Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients*. Am J Surg, 1992. **163**(5): p. 515-8.
30. Shoup, M., et al., *Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(3): p. 325-30.
31. Vauthey, J.N., et al., *Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations*. Surgery, 2000. **127**(5): p. 512-9.
32. Kubota, K., et al., *Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors*. Hepatology, 1997. **26**(5): p. 1176-81.
33. Sugimoto, H., et al., *The use of quantitative Doppler ultrasonography to predict posthepatectomy complications on the basis of hepatic hemodynamic parameters*. Surgery, 2002. **132**(3): p. 431-40.
34. Kin, Y., et al., *Doppler analysis of hepatic blood flow predicts liver dysfunction after major hepatectomy*. World J Surg, 1994. **18**(1): p. 143-9.
35. Kooby, D.A., et al., *Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection*. J Gastrointest Surg, 2003. **7**(8): p. 1034-44.

36. Fan, S.T., et al., *Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 1994. **331**(23): p. 1547-52.
37. Makuuchi, M., et al., *Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report*. Surgery, 1990. **107**(5): p. 521-7.
38. Azoulay, D., et al., *Right portal vein embolization in preparation for major hepatic resection*. J Am Coll Surg, 1995. **181**(3): p. 266-9.
39. Imamura, H., et al., *Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients*. Hepatology, 1999. **29**(4): p. 1099-105.
40. Hemming, A.W., et al., *Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy*. Ann Surg, 2003. **237**(5): p. 686-91; discussion 691-3.
41. Farges, O., et al., *Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial*. Ann Surg, 2003. **237**(2): p. 208-17.
42. Fujii, Y., et al., *Effects of portal vein embolization before major hepatectomy*. Hepatogastroenterology, 2003. **50**(50): p. 438-42.
43. Kokudo, N., et al., *Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization*. Hepatology, 2001. **34**(2): p. 267-72.
44. Weitz, J., et al., *Fatal hepatic necrosis after isoflurane anaesthesia*. Anaesthesia, 1997. **52**(9): p. 892-5.
45. Brunt, E.M., et al., *Fulminant hepatic failure after repeated exposure to isoflurane anesthesia: a case report*. Hepatology, 1991. **13**(6): p. 1017-21.
46. Nishiyama, T., T. Fujimoto, and K. Hanaoka, *A comparison of liver function after hepatectomy in cirrhotic patients between sevoflurane and isoflurane in anesthesia with nitrous oxide and epidural block*. Anesth Analg, 2004. **98**(4): p. 990-3, table of contents.
47. Ko, J.S., et al., *The effects of desflurane and sevoflurane on hepatic and renal functions after right hepatectomy in living donors**. Transpl Int. **23**(7): p. 736-44.
48. Ko, J.S., et al., *The effects of desflurane and propofol-remifentanyl on postoperative hepatic and renal functions after right hepatectomy in liver donors*. Liver Transpl, 2008. **14**(8): p. 1150-8.
49. Galinski, M., et al., *Reduction of paracetamol metabolism after hepatic resection*. Pharmacology, 2006. **77**(4): p. 161-5.
50. Mimoz, O., et al., *Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection*. Anaesthesia, 2001. **56**(6): p. 520-5.
51. Cunningham, J.D., et al., *One hundred consecutive hepatic resections. Blood loss, transfusion, and operative technique*. Arch Surg, 1994. **129**(10): p. 1050-6.
52. Cherqui, D., et al., *[Limitation of blood transfusions during hepatectomies. Study of 150 consecutive hepatic resections on healthy and pathological livers]*. Gastroenterol Clin Biol, 1996. **20**(2): p. 132-8.
53. Levi, M., et al., *Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials*. N Engl J Med. **363**(19): p. 1791-800.

54. Lortat-Jacob, J.L. and H.G. Robert, *[Well defined technic for right hepatectomy]*. Presse Med, 1952. **60**(26): p. 549-51.
55. Foster, J.H. and M.M. Berman, *Solid liver tumors*. Major Probl Clin Surg, 1977. **22**: p. 1-342.
56. Hata, S., et al., *Value of Visual Inspection, Bimanual Palpation, and Intraoperative Ultrasonography During Hepatic Resection for Liver Metastases of Colorectal Carcinoma*. World J Surg.
57. Hemming, A.W., et al., *Role for extending hepatic resection using an aggressive approach to liver surgery*. J Am Coll Surg, 2008. **206**(5): p. 870-5; discussion 875-8.
58. Scheele, J., et al., *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg, 1995. **19**(1): p. 59-71.
59. Belghiti, J., et al., *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. J Am Coll Surg, 2000. **191**(1): p. 38-46.
60. Nordlinger, B., et al., *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Francaise de Chirurgie*. Cancer, 1996. **77**(7): p. 1254-62.
61. Fan, S.T., et al., *Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths*. Ann Surg, 1999. **229**(3): p. 322-30.
62. Imamura, H., et al., *One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years*. Arch Surg, 2003. **138**(11): p. 1198-206; discussion 1206.
63. Bernuau, J., B. Rueff, and J.P. Benhamou, *Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes*. Semin Liver Dis, 1986. **6**(2): p. 97-106.
64. O'Grady, J.G., S.W. Schalm, and R. Williams, *Acute liver failure: redefining the syndromes*. Lancet, 1993. **342**(8866): p. 273-5.
65. Schindl, M.J., et al., *The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection*. Gut, 2005. **54**(2): p. 289-96.
66. Suc, B., et al., *'Natural history' of hepatectomy*. Br J Surg, 1992. **79**(1): p. 39-42.
67. Zimmermann, H. and J. Reichen, *Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure*. Dig Surg, 1998. **15**(1): p. 1-11.
68. Yigitler, C., et al., *The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant?* Liver Transpl, 2003. **9**(9): p. S18-25.
69. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
70. Northup, P.G., et al., *Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis*. Ann Surg, 2005. **242**(2): p. 244-51.
71. Cucchetti, A., et al., *Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-stage liver disease*. J Am Coll Surg, 2006. **203**(5): p. 670-6.
72. Schroeder, R.A., et al., *Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection*. Ann Surg, 2006. **243**(3): p. 373-9.

73. Benzoni, E., et al., *Liver resective surgery: a multivariate analysis of postoperative outcome and complication*. Langenbecks Arch Surg, 2007. **392**(1): p. 45-54.
74. Wei, A.C., et al., *Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. Br J Surg, 2003. **90**(1): p. 33-41.
75. Cohnert, T.U., et al., *Preoperative risk assessment of hepatic resection for malignant disease*. World J Surg, 1997. **21**(4): p. 396-400; discussion 401.
76. Shirabe, K., et al., *Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume*. J Am Coll Surg, 1999. **188**(3): p. 304-9.
77. Kooby, D.A., et al., *Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg, 2003. **237**(6): p. 860-9; discussion 869-70.
78. Mullen, J.T., et al., *Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. J Am Coll Surg, 2007. **204**(5): p. 854-62; discussion 862-4.
79. Balzan, S., et al., *The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy*. Ann Surg, 2005. **242**(6): p. 824-8, discussion 828-9.
80. Paugam-Burtz, C., et al., *Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients*. Ann Surg, 2009. **249**(1): p. 124-8.
81. Hajjar, L.A., et al., *Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial*. Jama. **304**(14): p. 1559-67.
82. Jarnagin, W.R., et al., *Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade*. Ann Surg, 2002. **236**(4): p. 397-406; discussion 406-7.
83. Alfieri, S., et al., *Avoiding early postoperative complications in liver surgery. A multivariate analysis of 254 patients consecutively observed*. Dig Liver Dis, 2001. **33**(4): p. 341-6.
84. Behrns, K.E., et al., *Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection*. J Gastrointest Surg, 1998. **2**(3): p. 292-8.
85. Belghiti, J., et al., *Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**(43): p. 41-6.
86. de Liguori Carino, N., et al., *Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(9): p. 957-62.
87. Huang, Z.Q., et al., *Hepatic resection: an analysis of the impact of operative and perioperative factors on morbidity and mortality rates in 2008 consecutive hepatectomy cases*. Chin Med J (Engl), 2009. **122**(19): p. 2268-77.

Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation

INTRODUCTION La mortalité liée aux hépatectomies majeures est essentiellement due à l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire dont la définition n'est pas clairement établie. Une étude publiée en 2005 proposait de la définir par l'association au cinquième jour postopératoire d'une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ et d'un taux de prothrombine inférieur à 50%. Ce critère, appelé fifty-fifty, permettait de prédire une mortalité de 50%.

METHODES Nous avons inclus rétrospectivement toutes les hépatectomies droites réalisées entre janvier 2000 et décembre 2009. Le fifty-fifty était évalué à J1, J3, J5 et J7 postopératoires. La mortalité postopératoire était définie par la survenue du décès durant l'hospitalisation ou les 60 jours après la chirurgie.

RESULTATS Sur les 105 hépatectomies droites, 66% étaient indiquées pour des tumeurs malignes secondaires et 27% pour des tumeurs malignes primitives. Nous avons répertorié 10 décès soit une mortalité de 9,5%, tous en relation avec une insuffisance hépatique postopératoire. Le fifty-fifty était positif à J3 chez dix patients avec une mortalité de 20%, à J5 chez quatre patients avec une mortalité de 25% et à J7 chez quatre patients avec une mortalité de 50%. La sensibilité du fifty-fifty était inférieure à 25% à J3, J5 et J7.

DISCUSSION Le fifty-fifty permettait de prédire une mortalité de 50% au septième jour postopératoire seulement. La sensibilité était mauvaise et n'en faisait pas un bon indice prédictif de mortalité au troisième, cinquième et septième jour postopératoire. La médiane de décès était plus longue que dans les deux études ayant validé ce critère (11 jours et 15 jours contre 22 jours dans notre série). Nos indications étaient majoritairement des métastases et la proportion de foie avec cirrhose ou fibrose était très faible (5%) contre 40% dans les études ayant validé le fifty-fifty.

CONCLUSION Dans notre étude, le fifty-fifty n'était pas un bon critère prédictif de mortalité lorsqu'il était utilisé au troisième, cinquième ou septième jour postopératoire.

Titre en Anglais : Retrospective evaluation of the fifty-fifty criteria on 105 right hepatectomies in intensive care unit.

Thèse Médecine spécialisée Anesthésie-Réanimation – Année 2012

Mots clés : hépatectomie, mortalité, fifty-fifty criteria

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex