



**HAL**  
open science

# Intérêt de la clairance hépatique au vert d'indocyanine par le moniteur Limon® dans la prédiction d'une insuffisance hépatocellulaire post hépatectomie

Margot Lamarque

► **To cite this version:**

Margot Lamarque. Intérêt de la clairance hépatique au vert d'indocyanine par le moniteur Limon® dans la prédiction d'une insuffisance hépatocellulaire post hépatectomie. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01084153

**HAL Id: dumas-01084153**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01084153>**

Submitted on 18 Nov 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Victor Segalen - Bordeaux 2  
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année **2014**

N° **3036**

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le **02 juillet 2014**

Par **LAMARQUE Margot**

Née le 20 septembre 1986

**Intérêt de la clairance hépatique au vert d'indocyanine par le  
moniteur Limon® dans la prédiction d'une insuffisance hépatocellulaire  
post hépatectomie.**

Directeur :

**M. Lefèvre**

Rapporteur :

**Mme Paugam-Burtz**

Jury :

**M. le Professeur Ouattara**

**Président**

**M. le Professeur Nouette-Gaulain**

**Jury**

**M. le Professeur Laurent**

**Jury**

**M. le Docteur Madras**

**Jury**

**M. le Docteur Lefèvre**

**Jury**

# Remerciements

## Aux membres du jury

Je tiens à remercier en tout premier lieu Laurent Lefèvre qui m'a proposé de réaliser ce travail sous sa direction. Tout au long de ces trois années, il a su orienter mes recherches, et rester disponible pour mes nombreuses questions.

Merci également aux autres membres du jury qui ont accepté de juger ce travail : Pr Ouattara, Pr Nouette, Pr Laurent, Dr Madras ainsi qu'à mon rapporteur, le Pr Paugam pour la rapidité avec laquelle elle a lu mon manuscrit et l'intérêt porté à ce travail.

## Aux collègues

Merci à toute l'équipe d'anesthésie du service de chirurgie hépatique de l'hôpital Saint André, pour m'avoir permis de réaliser ce travail et aidée dans le recueil de données.

Je n'oublierai pas non plus les chirurgiens, sans qui cette étude n'aurait pas eu lieu.

Je souhaite aussi remercier Antoine Dewitte qui a joué un rôle fondamental dans la partie statistique.

## **Personnels**

Le plus grand de mes remerciements est pour Pierre. Merci de m'avoir soutenue tout au long de ce travail et d'avoir été à mes côtés sans faille.

Je remercie mes parents, Catherine et Patrick, pour leurs encouragements de tous les instants.

J'ajoute une mention spéciale pour Françoise et Dominique qui ont contribué à la mise en forme de ce manuscrit.

Il est difficile de n'oublier personne. C'est pourquoi, je remercie ici, chaleureusement, celles et ceux que je n'ai pas nommés et qui m'ont aidée d'une manière ou d'une autre.

# Table des matières

## I. Avant-Propos

## II. Introduction

### *A. Chirurgie hépatique*

#### 1) Anatomie

#### 2) Indications

- a) Cancer primitif
- b) Cancer secondaire
- c) Autres

#### 3) Alternatives / Procédures annexes

- a) Traitements locaux
  - Radiofréquence
  - Cryothermie
- b) Chimioembolisation
- c) Chimiothérapie curative
- d) Radiothérapie

#### 4) Techniques

- a) Type de résection hépatique
- b) Hépatectomie simple
- c) Hépatectomie en 2 temps

#### 5) Complications

- a) Per opératoire
- b) Post opératoire

### *B. Insuffisance hépato cellulaire post opératoire*

- 1. Définition
- 2. Facteurs de risque
- 3. Prévention
- 4. Traitements

## ***C. Exploration de la fonction hépatique***

### **1. Test statique : Biologie**

### **2. Test fonctionnel**

- a) Principe
- b) Clairance hépatique au vert d'indocyanine
- c) Clairance intrinsèque au vert d'indocyanine
- d) Capacité d'élimination du galactose
- e) Clairance de l'antipyrine
- f) Test respiratoire à l'aminopyrine marquée au carbone 14
- g) Clairance de la caféine
- h) Métabolisme de la lidocaïne ou test MEGX

### **3. Scores**

- a) Child Pugh
- b) Meld

### **4. Imagerie hépatique**

## ***D. Clairance hépatique au Vert d'indocyanine / Moniteur LiMON®***

- 1) Technique
- 2) Principe de spectrophotométrie
- 3) Technologie du moniteur LiMON®
- 4) Interprétations
- 5) Limites

## **III. Justificatif de l'étude**

## **IV. Patients et Méthodes**

- A. Schéma de l'étude**
- B. Patients**
- C. Critères de jugement**
- D. Données recueillies**
- E. Protocole d'étude**

- 1) Chirurgie
- 2) Anesthésie

## **F. Analyses statistiques**

### **V. Résultats**

### **VI. Discussion**

### **VII. Conclusion**

### **VIII. Références bibliographiques**

## **Table des illustrations**

Figure 1 : Segmentation hépatique

Figure 2 : Les qualités essentielles des tests préopératoires nécessaires à déterminer le risque d'une IHPO.

Figure 3 : Méthodes d'évaluation de la fonction hépatique selon Sakka

Figure 4 : Formules de calcul de la clairance hépatique

Figure 5 : Courbe d'étalonnage

Figure 6 : Schéma de fonctionnement d'un spectrophotomètre infrarouge classique

Figure 7 : Spectre d'extinction pour le vert d'indocyanine

Figure 8 : Représentation schématique de la densitométrie de pouls

Figure 9 : Absorption dans le temps

Figure 10 : Représentation schématique de l'extrapolation inversée de détermination du TDP

Figure 11 : Algorithme pré opératoire japonais selon Imamura

Figure 12 : Evolution du TP et de la bilirubine après résection hépatique

Figure 13 : Box plots PDR et R15 en pré opératoire

Figure 14 : Box plots PDR et R15 en post opératoire

Figure 15 : Courbes ROC PDR et R15 en pré opératoire corrélées à une dysfonction hépatique à J5

Figure 16 : Courbes ROC PDR et R15 en post opératoire corrélées à une dysfonction hépatique à J5



## **Table des tableaux**

Tableau 1: Les 3 stades de gravité d'une IHPO selon Rahbari

Tableau 2 : Score de Child Pugh

Tableau 3 : Caractéristiques de notre population

Tableau 4 : Indication des hépatectomies

Tableau 5 : Recueil des évènements péri opératoire

Tableau 6 : Recueil des complications post opératoires

## I. Avant propos

La chirurgie hépatique a bénéficié de progrès ces dernières années, tant sur le plan chirurgical que sur le plan anesthésique. Cela a permis d'en élargir les indications et d'améliorer la morbi-mortalité malgré des résections plus invasives. [1] [2] [3]

Cette chirurgie concerne essentiellement des pathologies développées sur foie sain : tumeurs primitives ou secondaires malignes, tumeurs bénignes, tumeurs rares, kyste hydatique, traumatismes.

La complication redoutée, car souvent fatale et aux traitements limités, est l'apparition d'une insuffisance hépatique post opératoire. [4] [5] [6]

L'incidence de l'insuffisance hépato cellulaire post opératoire (IHPO) se situe entre **0,7 et 9,1%** en fonction des séries et des définitions admises : défaut de synthèse (TP, albumine), altération des capacités excrétrices (bilirubine), manifestations cliniques (encéphalopathie, ascite). La défaillance hépatique post opératoire a une incidence différente en fonction du socle hépatique sous jacent. Dans la littérature on retrouve **3-8%** sur foie sain et **5 à 25%** en cas de cirrhose. [7] [8]

Cette complication est expliquée par différents phénomènes physio pathogéniques dont la première cause repose évidemment sur une amputation du parenchyme hépatique. Par ailleurs, il apparaît un œdème du reste du parenchyme hépatique restant en raison d'une augmentation de la perfusion des sinusoides et d'un shear stress qui peuvent être aggravés par un mauvais drainage veineux. De plus, la chirurgie est pourvoyeuse d'un phénomène d'ischémie – reperfusion par pertes sanguines (pouvant être importante) et clampages vasculaires. [9]

Le progrès des chimiothérapies et l'arrivée de biothérapies ciblées ne doit pas faire oublier que la résection chirurgicale offre une des meilleures possibilités de guérison.

Face à un arsenal préopératoire ne cessant de s'élargir certains patients bénéficient d'une association de traitements préopératoires : chimiothérapies, radiofréquence, radiothérapie, chimiothérapie intra artérielle hépatique et chirurgie en deux temps. [10]

Les tests fonctionnels hépatiques fondés sur le principe de clairance sont peu utilisés en pratique clinique. Cependant, ils ont, en théorie, l'avantage sur les scores clinico-biologiques (Meld, Child Pugh) de fournir une information objective chiffrée, et complémentaire à celle des tests usuels.

La clairance du vert d'indocyanine permet d'évaluer le débit sanguin hépatique ainsi que la capacité d'épuration du foie.

Le moniteur LiMON® permet de mesurer de manière rapide et simple la clairance du vert d'indocyanine par spectrophotométrie pulsée.

La technique est validée par une forte corrélation avec le gold standard (spectrophotométrie délocalisée sur prélèvements sanguins) [11]

La clairance du vert d'indocyanine (PDR) et le taux de rétention à 15 minutes (R15) sont deux paramètres connus pour refléter les réserves de métabolisme hépatique chez des patients présentant des hépatopathies chroniques (hépatite, cirrhose) et les altérations du débit sanguin intra-hépatique (shunt porto-systémique, bas débit).

## II. Introduction

### A. Chirurgie hépatique

#### 1) Anatomie

Le foie est un organe parenchymateux, volumineux et très richement vascularisé (25% du débit sanguin total). Les divisions des vaisseaux sanguins (veine porte, artères hépatiques), des canaux biliaires, et le système efférent des veines hépatiques partagent le foie en huit segments et en deux lobes.

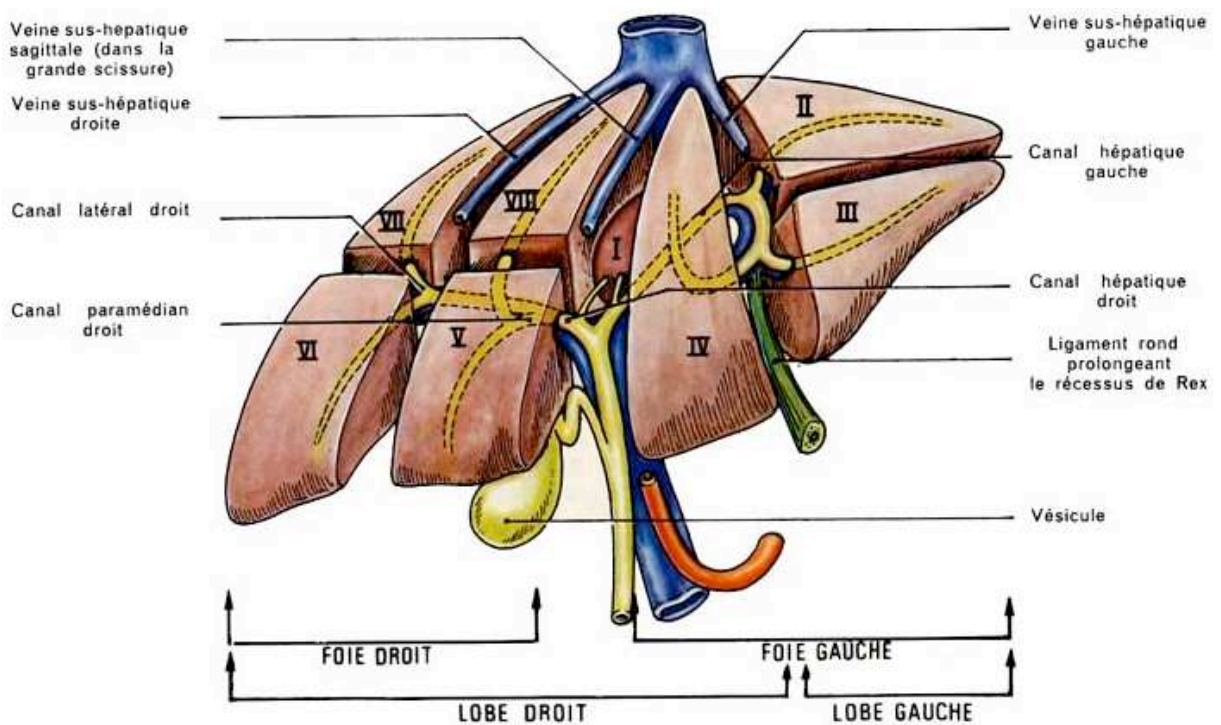


Figure 1 : Segmentation hépatique

Les hépatocytes sont des cellules unipotentes qui ont la capacité de se régénérer rapidement (1 mois). Cependant les cellules non parenchymateuses (canaux biliaires, cellules endothéliales, cellules de Kuppfer) se régénèrent plus lentement expliquant le retour différé de fonction en cas de larges résections (pouvant par ailleurs aussi être majoré par certaines comorbidités, cirrhose, diabète, sepsis...).

L'oxygénation est assurée pour moitié par la veine porte (mais représentant 2/3 du débit hépatique soit 70% du flux hépatique) et pour l'autre moitié par l'artère hépatique (à raison d'un 1/3, 30% du flux). Le sang est par la suite drainé directement dans la veine cave par les veines sus hépatiques, au nombre usuel de 3 (droite, moyenne et gauche).

La veine porte chemine à coté du pancréas puis derrière les canaux biliaires avant de se diviser vers les 2 lobes hépatiques. L'artère hépatique naît du tronc cœliaque, (avec l'artère gastrique droite et la gastroduodénale) puis passe à la face antérieure de la veine porte et à la face médiale des canaux biliaires avant de se diviser en 2 branches (destinées aux 2 lobes). Il existe de nombreuses variations anatomiques, notamment sur l'artère hépatique. L'innervation dépend du plexus hépatique, issu du plexus cœliaque (sympathique et parasympathique), du nerf vague et du nerf phrénique droit.

A la partie antérieure du foie, l'insertion du ligament rond et du ligament falciforme sépare le foie en lobe gauche (segments 2 et 3, 1/6<sup>ème</sup> de la masse hépatique) et lobe droit (segments 4 à 8, 5/6<sup>ème</sup>). Le parenchyme est subdivisé en huit segments selon la classification de Couinaud. Ainsi on distingue :

- une partie droite ou "foie droit", formée de deux secteurs (secteur antérieur qui comprend les segments 5 et 8, et secteur postérieur qui comprend les segments 6 et 7),
- une partie gauche ou "foie gauche" (qui comprend les segments 2, 3 et 4),
- et un segment situé à la partie postérieure du foie, en rapport étroit avec la veine cave, le segment 1.

## 2) Indications

La mortalité péri opératoire est tombée de **20 % à 3 %** en 40 ans.

Les indications opératoires n'ont cessé de s'élargir depuis l'amélioration de cette chirurgie. [12] [13]

L'indication chirurgicale la plus fréquente est la **néoplasie secondaire** sur primitif colorectal (CCR). La survie à 5 ans a été évaluée à 40 %.

Le deuxième pourvoyeur d'indication d'hépatectomies, est le **carcinome hépato cellulaire** (CHC) dont la survie a aussi considérablement augmenté (34 % à 5 ans).

Dans le cadre de la chirurgie réglée, les critères intégrés à l'**indication opératoire** sont nombreux : [14]

- **Terrain** : compatible avec l'anesthésie générale, ainsi que la tolérance cardiaque d'un éventuel clampage hépatique.
- **Carcinologique** : nombre de nodules, taille, siège, volumétrie de la tumeur, extension extra-hépatique.
- **Anatomique** : envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus-hépatiques), localisation permettant un parenchyme restant avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire.
- **Technique** : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie sain et de procéder à une exérèse complète, R0 (ou R1 "de nécessité" en 1 ou 2 temps).
- **Chimiosensibilité** : absence de progression sous chimiothérapie [15]

De manière similaire, les contre-indications à une hépatectomie majeure sont nombreuses et se basent sur différents critères biologiques (TP < 70%, Bilirubine totale > 25µ/ml, transaminases > 3N) ou morphologiques (atrophie hépatique, ascite, hypertension portale avec circulation collatérale et shunt, thrombose porte, thrombose artérielle dans le foie résiduel, obstruction biliaire, volume du futur foie résiduel après embolisation portale < 40% du volume hépatique fonctionnel). [16]

### **a) Cancer primitif**

Le carcinome hépato cellulaire est la deuxième cause de chirurgie hépatique.

Les indications opératoires sont plus limitées (10%), soit en raison du processus cirrhotique sous-jacent (diminution de la réserve de la fonction hépatique) soit en raison de la tumeur elle même.

En effet, la mortalité postopératoire varie entre **2 et 10%** et la morbidité entre **35 et 50%**.

Le taux de survie à cinq ans est passé de **4.8%** (années 1960) à **50,5 %** (années 1990). [5]

Le bilan de l'état général du malade (âge, comorbidités, risques vitaux) ainsi que les données carcinologiques déterminent le choix thérapeutique : soit une option à visée «curative» (résection/transplantation), soit une option palliative non chirurgicale.

L'exérèse chirurgicale est envisagée chez un malade qui ne présente pas les contre-indications suivantes : métastases viscérales ou ganglionnaires, présence de plus de trois tumeurs, tumeur associée à un ictère, ou à une thrombose portale, insuffisance hépatocellulaire (ascite réfractaire au traitement médical, d'une bilirubinémie à 35 mmol, d'un TP inférieur à 50%, d'une élévation anormale des transaminases), atrophie hépatique.

Le risque de récurrence à cinq ans reste élevé (35%) et il est de très mauvais pronostic.

Les récurrences sont liées aux caractéristiques de la tumeur (différenciation faible, envahissement portal), biologique (alpha-fœtoprotéine préopératoire), existence d'une hépatopathie sous-jacente et enfin à la marge de résection.

La transplantation représente le traitement idéal du CHC, car elle traite à la fois la tumeur et la cirrhose, mais reste un choix limité par la pénurie de greffons et les lourdes conséquences du geste.

### **b) Cancer secondaire**

La présence de métastases d'un CCR fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV.

Les métastases sont observées dans **40 à 60%** des cas. Sur 100 patients atteints de cancers coliques, 15 à 20 ont des métastases hépatiques synchrones et 20% auront des métastases hépatiques métachrones dans les 5 ans. [17]

Dès suspicion initiale de métastases hépatiques il convient de réaliser un **bilan** :

- examen **clinique** complet (toucher rectal, palpation des aires ganglionnaires,

évaluation de l'état général) (*accord d'experts*)

- bilan **biologique**,
- **ECG**, voire consultation de cardiologie si nécessaire,
- **Scanner** thoraco-abdomino-pelvien avec injection, si possible multi-barrettes ou une IRM hépatique avec injection de gadolinium en cas de contre-indication au scanner (*niveau de la recommandation : grade B*).

Le bilan comportera également une détermination du statut du gène *KRAS* tumoral et *BRAF* (*accord d'experts*) ainsi qu'une coloscopie (si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète,) [17]

De plus, si une exérèse de métastase est envisagée, il faudra réaliser :

- **MorphoTEP** (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **Clairance du vert d'indocyanine** si hépatopathie sous jacente (*option : accord d'experts*)
- **Volumétrie hépatique** et tumorale par scanner si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Echographie doppler** avec injection de produit de contraste si doute à la TDM ou à l'IRM (*accord d'experts*)
- **Ponction biopsie** en foie non tumoral si doute sur hépatopathie associée (*accord d'experts*)

Au terme du bilan, on peut définir **2 niveaux de résécabilité** [18]

Classe I: Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel). Dans ce cas, il est recommandé de réaliser une chimiothérapie péri-opératoire.

Classe II: Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (hépatectomie centrale avec EVF ou droite élargie...). La prise en charge devra alors être réalisée dans un centre expérimenté.

La résécabilité est jugée impossible en cas d'atteinte des 2 pédicules portaux, ou d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, ou des 3 veines sus-hépatiques.

Les critères carcinologiques de pronostic péjoratif sont des métastases volumineuses (>5cm), nombreuses (>3), disséminées (bi lobaires, ganglion pédiculaire envahi), ou sécrétantes (ACE élevé) [19].



## Il existe quelques cas particuliers :

- Disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimiothérapie : maintenir la résection hépatique initiale prévue (réponse complète radiologique différente d'une réponse complète histologique) (*niveau de recommandation grade C*).
- Métastases synchrones à la tumeur primitive :
  - résection hépatique 2 à 3 mois après l'exérèse colique (sauf si métastase connue en pré-opératoire d'accès facile avec exérèse mineure (classe I) et tumeur primitive non compliquée).
  - Résection en un temps avec l'anastomose digestive avant l'hépatectomie.
- Métastases pulmonaires résécables associées : débiter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard (*niveau de la recommandation : grade C*).
- Adénopathies pédiculaires ou cœliaques :
  - Si résécabilité de classe I, chirurgie avec curage ;
  - Si résécabilité de classe II, la chirurgie n'est pas recommandée (*niveau de la recommandation : grade C*).

### c) Autres

Cette chirurgie concerne essentiellement des pathologies tumorales, développées sur foie sain, tumeurs primitives (carcinome hépato cellulaire) ou secondaires malignes (métastases). Elle s'adresse aussi à certaines **tumeurs bénignes** (angiome, adénome). Mais elle peut aussi être indiquée pour des pathologies **infectieuses** (kystes parasitaires, abcès chroniques bactériens), **malformations** (dilatations localisées des voies biliaires) ou en urgence à l'occasion de **traumatismes** hépatiques avec hémorragie active.

Les indications se sont étendues avec plus de réserve sur foie cirrhotique en raison d'un pronostic plus sombre (majoration du risque hémorragique sur hypertension portale, coagulopathie et récupération fonctionnelle plus incertaine après ischémie hépatique).

### 3) Alternatives / Procédures annexes

Dans le traitement de ces pathologies, l'hépatectomie détient un rôle majeur, mais elle fait partie d'un arsenal thérapeutique varié qui comprend également des traitements locaux (radiofréquence, cryothérapie), la chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique, la radiothérapie. [20]

#### a) Traitements locaux

Le principe d'un traitement local est d'induire la **destruction de la tumeur par ablathermie** au moyen d'une sonde générant du froid (cryothérapie) ou de la chaleur (radiofréquence). La sonde est placée le plus souvent sous contrôle de l'échographie au centre de la tumeur par voie percutanée, par chirurgie ouverte ou sous laparoscopie.

Les meilleurs résultats sont obtenus pour les tumeurs inférieures à 25 mm avec une nécrose tumorale observée dans plus de **90 %** des cas. Les contre-indications concernent les tumeurs au contact des canaux biliaires (risque de nécrose biliaire) ou des vaisseaux.

Ces traitements locaux sont habituellement réservés aux **métastases hépatiques non résecables, car leur efficacité est inférieure à la chirurgie.**

La chirurgie (hépatectomie sur cirrhose) a une morbidité (complications, durée de séjour) supérieure à celle de la radiofréquence, surtout si elle emporte beaucoup de foie « sain ».

Il n'y a pas de différence de mortalité à un an entre les deux procédures, mais la survie à 3 ans (OR 0.59,  $p < 0.001$ ) et à 5 ans (OR 0.46,  $p < 0.0001$ ) est meilleure en cas d'hépatectomie. [21]

#### *Radiofréquence hépatique*

C'est une procédure de radiologie interventionnelle ayant pour but de détruire la tumeur tissulaire par hyperthermie en utilisant un courant électrique alternatif à haute fréquence.

Il en résulte une agitation ionique et un échauffement au contact de l'électrode grâce à la résistance naturellement élevée des tissus. Les dommages tissulaires sont dépendants de la température émise et du temps de chauffe. Entre 60° et 100°C, on observe une nécrose de coagulation avec des dommages irréversibles.

C'est la méthode de traitement pauci-invasif la plus efficace en terme de contrôle lésionnel à 1an (**52 à 67%** d'ablation complète toutes lésions confondues, et jusqu'à **71%** pour le CHC) et de taux de survie (**40%** à 5ans). [22]

L'HAS (2005) préconise que la RF devrait être « utilisée à visée curative pour le traitement des tumeurs malignes primitives ou secondaires du foie, soit en complément d'une hépatectomie, soit seule, sur des lésions non résécables (localisation, nombre, terrain). [23]

Les indications habituelles sont posées par un « petit » CHC (nodule unique < 5 cm ou 2/3 nodules < 3cm chez des patients Child A ou B non transplantables) ou pour des métastases en complément de la chirurgie (per opératoire ou percutanée pour des lésions < 3 cm et à plus de 1cm des voies biliaires) ; (*niveau de la recommandation : grade C*). Un antécédent de dérivation bilio-digestive n'est pas une contre-indication absolue, mais le risque d'abcès est important (40 à 50 %).

Les contre-indications à ce traitement sont l'ascite, la présence d'une dilatation des voies biliaires ou un fonctionnement hépatique très dégradé (score de Child C). L'efficacité de la radiofréquence est évaluée par l'imagerie et l'évolution du taux d'alpha foetoprotéine (AFP) s'il était élevé avant le traitement. C'est le scanner, l'IRM ou encore l'échographie qui permettent d'évaluer la persistance ou non d'une vascularisation du CHC afin d'appréhender la « vitalité » du cancer et donc l'efficacité ou non du traitement.

### ***Cryothermie***

Dans la cryothérapie, de l'azote liquide ou du gaz argon sont acheminés sur la tumeur hépatique sous guidage échographique, à l'aide d'une sonde spécialement conçue. La formation de cristaux de glace pendant le processus de refroidissement rapide provoque la destruction des structures cellulaires adjacentes et la lyse tumorale. Cette technique n'est pas réalisée dans notre centre hospitalier.

## **b) Chimioembolisation**

La chimio-embolisation est l'administration **intra-artérielle** (directement dans l'artère hépatique, atteinte par cathétérisme fémoral) de **chimiothérapie** plus ou moins suivie d'une embolisation artérielle. Ce traitement, qui exploite le caractère hyper vasculaire du CHC, a trois buts :

- entraîner une nécrose tumorale
- préserver la fonction hépatique
- augmenter la survie.

Le principe de la chimio-embolisation dans le **carcinome hépatocellulaire** repose sur l'apport artériel prédominant des tumeurs hépatiques, donc une efficacité maximale de la chimiothérapie intra-artérielle. Par ailleurs, dans le même temps, chez les patients ayant un fonctionnement hépatique correct (CHILD A et/ou MELD<10), cette injection est associée à une embolisation (obstruction temporaire de l'artère hépatique ou de ses branches qui vascularisent la tumeur). Cette embolisation est effectuée avec des éponges microscopiques qui se délitent ensuite en 4 à 5 jours. Son intérêt est d'éviter le « lavage » du produit de chimiothérapie par le flux sanguin pour en augmenter encore l'efficacité de l'exposition de la tumeur à l'agent chimiothérapique. [24]

L'injection de chimiothérapie est associée à l'injection d'un produit graisseux, hydrophobe et radio opaque, le lipiodol, qui se mélange à la chimiothérapie et se fixe préférentiellement au niveau des cellules cancéreuses (chimiolipiodol). Cette émulsion permet une augmentation de la concentration de l'agent chimiothérapique au sein de la tumeur avec un relargage lent de la chimiothérapie.

L'embolisation artérielle associée n'est pas réalisée si l'altération hépatique est majeure, s'il existe une obstruction portale ou de l'artère hépatique préalable. Dans ce cas, on effectue l'injection de chimiolipiodol sans embolisation.

La principale contre-indication à ce traitement est l'insuffisance rénale en raison d'une injection d'iode concomitante.

Ce traitement peut être responsable de fièvre et de douleur modérée au niveau du foie avec parfois une augmentation des taux sanguins de ASAT et ALAT.

L'efficacité de ce traitement est évaluée par un scanner 1 mois après l'intervention. Sur ce dernier, on évalue la fixation du « lipiodol » au niveau du ou des nodules et la persistance

ou non d'une hypervascularisation du CHC. L'intensité de la fixation est corrélée à l'efficacité du traitement. Un taux d'AFP en baisse, s'il était élevé avant le traitement, est aussi une preuve d'efficacité du traitement.

La chimioembolisation peut-être réalisée dans un programme **d'attente de la transplantation** ou comme traitement unique chez un patient qui ne **relève pas ou pas encore de la chirurgie**.

Ce traitement peut être répété plus de 10 fois avec des résultats individuels parfois très satisfaisants.

### **c) Chimiothérapie curative**

La chimiothérapie sera associée à la chirurgie. [15]

Classiquement on réalisera une chimiothérapie **péri-opératoire** (5FU, acide folinique associé à oxaliplatine appelé FOLFOX4 simplifié) à raison de 6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires (*niveau de la recommandation : grade B en cas de résécabilité de classe 1*).

En pré-opératoire, la chimiothérapie "néo-adjuvante" s'adresse à des patients dont les tumeurs sont considérées comme résécables d'emblée. Ainsi, la survie à long terme notamment dans les formes multi nodulaires sera augmentée.

Elle sera qualifiée "d'induction" quand elle sera administrée par nécessité devant des métastases non résécables dans un but de réduction tumorale. Dans ce cas les taux de résécabilité peuvent être augmentés de **20 à 30%**.

Le risque de récurrence après résection des métastases hépatiques est de **60 à 70%**, même lorsque les règles de la chirurgie carcinologique sont respectées. Dans ce cas, en post-opératoire, la chimiothérapie aura pour but de prévenir ou retarder la survenue de récurrences.

#### **d) Radiothérapie**

La radiothérapie hépatique s'envisage actuellement aussi de manière curative.

En effet, cette technique s'est beaucoup améliorée, permettant de réaliser une irradiation ciblée et ainsi d'en limiter la toxicité.

Cet essor a été rendu possible grâce à IGRT (image guided radiotherapy), et aux techniques de suivi des mouvements de la tumeur liées à la respiration (via une technique d'asservissement, limitant ainsi les marges d'irradiation). Par ailleurs la modulation d'intensité contribue à majorer les gradients de doses entre les volumes cibles et les tissus sains.

Le RILD, radiation induced liver disease, est la complication redoutée qui associe hépatomégalie anictérique, cytolyse et ascite dans un délai de 2 à 12 semaines après la fin de l'irradiation.

Les limites de la radiothérapie dépendent essentiellement du nombre de lésions, de leurs localisations, et de la tolérance hépatique. En cas d'hépatopathie, il faudra veiller à diminuer la dose totale.

Actuellement, cette technique peut permettre un contrôle local à long terme satisfaisant et peut s'envisager comme en traitement d'attente pré transplantation des CHC.

## 4) Techniques

### a) Type de résection hépatique

La segmentation anatomique permet la réalisation des hépatectomies anatomiques ou typiques, lors desquelles un ou plusieurs segments sont réséqués en suivant les plans qui les séparent (scissures). Un consensus international existe depuis peu quant à la dénomination des différentes résections. [25]

Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des lésions.

Les hépatectomies typiques les plus pratiquées sont l'**hépatectomie droite** (segments 5, 6, 7 et 8), l'**hépatectomie gauche** (les segments 2, 3 et 4) et la **lobectomie gauche** (segments 2 et 3).

La résection d'un ou plusieurs segments en plus d'une hépatectomie droite ou gauche et en contiguïté avec la partie réséquée définit une **hépatectomie élargie** : hépatectomie droite élargie au segment 4 (lobectomie droite) ou élargie au segment 1, hépatectomie gauche élargie au segment 1, 5 ou 8 ou aux segments 5 et 8 (donc au secteur antérieur du foie droit).

Les résections d'une partie d'un ou de plusieurs segments, qui ne respectent pas les plans de séparation vasculaire et biliaire, constituent les **hépatectomies non-anatomiques ou atypiques**. Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie anatomique. La forme extrême d'hépatectomie atypique est la **tumorectomie** qui consiste en une résection d'une tumeur superficielle avec un sacrifice minime du parenchyme avoisinant.

Dans le cas d'une tumeur maligne, la tumorectomie peut prendre le nom de **métastasectomie** lorsqu'il s'agit d'extraire une tumeur métastatique. Cette dernière doit s'effectuer avec une marge de sécurité, c'est-à-dire qu'on résèque aussi le parenchyme adjacent afin d'être sûr qu'il n'y a pas de résidu tumoral après la résection.

La figure 1 montre ces différents segments et les rapports étroits de certains d'entre eux (I, IV, V, VIII) avec la veine cave inférieure préjugant de difficultés opératoires potentielles.

Une résection hépatique est considérée comme **majeure** lorsqu'elle emporte au moins **trois segments**.

### **b) Hépatectomie «simple»**

L'exérèse doit se faire si possible :

- avec une **marge de sécurité** (en cas d'indication tumorale)
- en **limitant les pertes sanguines** : Si le recours au clampage est nécessaire, il faut privilégier le clampage intermittent portal qui est moins risqué que l'exclusion vasculaire hépatique
- en **conservant le maximum de tissu sain**.

La voie d'abord communément utilisée est une large incision bi sous-costale généralement complétée par un refend médian (accès au lit hépatique, contrôle des vaisseaux). Cela expliquant aisément la fréquence des complications respiratoires post opératoires (atélectasies, pneumopathies, épanchements pleuraux...). La laparoscopie est réservée seulement aux petites résections. [26]

Le minimum de tissu hépatique à conserver après chirurgie a été établi à **30%** pour les foies sains. Ce pourcentage augmente à **35-40% en cas de cirrhose**. [16] [27]

La première étape d'une hépatectomie est l'inspection de la cavité abdominale puis l'**exploration visuelle** et manuelle du foie.

Le chirurgien peut recourir à l'**échographie per opératoire** pour mieux apprécier la situation des lésions, (limites zone tumorale/zone saine), et les rapports avec les structures vasculaires. [28] (*niveau de la recommandation : grade C*).

L'hépatectomie proprement dite associe la section des pédicules vasculaires de la partie du foie réséqué et la section du parenchyme. Le saignement peropératoire est limité si besoin par des clampages hépatiques, au prix de modifications hémodynamiques importantes et d'une ischémie hépatique chaude, avec infarctus possible (cytolyse post opératoire à J1).

**Quatre méthodes de clampage**, dont trois principales peuvent être individualisées [29] [30] [31]



**Le clampage sélectif segmentaire.** Peu étendu en volume hépatique, il n'engendre pas de modifications hémodynamiques. Par ailleurs, son principal intérêt est de préserver de l'ischémie le parenchyme hépatique non concerné par la résection. Il est applicable aux petites tumeurs (< 5cm et localisées à 1 segment).

**Le clampage du pédicule hépatique ou manœuvre de Pringle.** Ce geste associe une occlusion de la veine porte et de l'artère hépatique. Réservé en cas d'impossibilité de réaliser un clampage sélectif, il sera également utile en cas d'hémorragie non jugulée par un clampage segmentaire. Sa durée ne devra pas excéder 60 minutes continues ou 90-120 min cumulées, (clampage 15 minutes puis reperfusion 5 min etc.) sur parenchyme hépatique sain.

Plus étendu, il entraîne davantage de modifications hémodynamiques. En effet, lors de ce dernier, on observe une augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM), une baisse du débit cardiaque (11 %) et une majoration des résistances vasculaires systémiques (44 %). Le retour aux valeurs normales est rapide (30 secondes) après déclampage. Certaines études rapportent une disparition de ces modifications hémodynamiques grâce à une infiltration du pédicule hépatique par la lidocaïne, hypothèse soutenue par un probable mécanisme neuro-humoral.

**L'exclusion vasculaire du foie (EVF).** Plus agressif, ce clampage associe au précédent (clampage du pédicule hépatique) celui de la veine cave inférieure (infra- et supra-hépatique). D'indication plus limitée, l'EVF sera nécessaire dans l'exérèse de volumineuses tumeurs envahissant le confluent cavo-sus-hépatique (segment IV, VIII). Sa durée est limitée à 90 minutes sur foie sain car elle entraîne des modifications hémodynamiques majeures secondaires à l'arrêt de la circulation cave. On observe alors une baisse variable de la PAM, avec diminution de 50 % de l'index cardiaque et augmentation de 80 % des résistances vasculaires systémiques. Ces modifications sont d'autant plus marquées que le volume circulant est faible, que la fonction myocardique est précaire, et en l'absence de shunt porto-systémique. Il est préférable de réaliser un test préalable d'EVF, pour en apprécier la tolérance après 5min de clampage en normovolémie (PAPO ~ 12-15 mmHg). La tolérance est jugée bonne en cas de diminution de PAM inférieure à 30 %, du débit cardiaque inférieure à 50 % et de persistance d'une SvO<sub>2</sub> supérieure à 70 %.

En cas de mauvaise tolérance (10 % des cas), la chirurgie sera contre-indiquée ou

nécessitera le recours à un dispositif de circulation extracorporelle veino-veineuse (réinjection de sang fémoro-portal dans la veine axillaire par une pompe non occlusive).

**Le quadruple clampage de Heaney** associe aux clampages précédents celui de l'aorte sous-diaphragmatique. Il est en général réservé à l'urgence, dans le cadre des traumatismes hépatiques complexes compliqués d'instabilité hémodynamique. Il permet en outre d'améliorer la circulation cérébrale et coronarienne en augmentant la PAM. [32]

La tranche d'hépatectomie est effectuée à chaque fois petit à petit, par écrasement ou pulvérisation des hépatocytes pour mettre en évidence les pédicules vasculaires et biliaires qui sont liés et sectionnés électivement. Ainsi la mise en évidence des pédicules peut être réalisée par dissection aux ultrasons (Dissectron, Cavitron ou CUSA), par écrasement à l'aide d'une simple pince métallique (kellyclasié). Ces techniques contribuent à la réduction du saignement en association avec les clampages vasculaires.

En plus de la ligature élective des pédicules biliaires, plusieurs méthodes sont utilisées couramment pour parfaire l'hémostase :

- coagulation mono polaire et bipolaire,
- coagulation à l'argon,
- utilisation de compresses de collagène avec des facteurs de coagulation,
- application de colle biologique.

Par ailleurs, une radiofréquence per opératoire peut aussi être entreprise en complément de la chirurgie pour des zones difficilement accessibles. Tout ganglion suspect doit être prélevé.

A la fin de la résection, la plupart des hépatectomies nécessitent la mise en place de drains (extériorisation d'épanchements, éviter les collections, surveillance de saignement ou d'écoulement biliaire) ; les muscles abdominaux et la peau sont recousus plan par plan.

L'amélioration des conditions opératoires a largement contribué à celle des résultats postopératoires en termes de morbidité et mortalité. Chez le patient sans antécédent majeur bénéficiant d'une résection sur lit hépatique sain, le risque de mortalité est actuellement de 1 % [16]

### c) Hépatectomie en 2 temps

L'hépatectomie en 2 temps est une **stratégie complexe** pouvant être proposée aux patients de pronostics péjoratifs (métastases hépatiques bilobaires multiples conservant une réponse à la chimiothérapie). En effet, le geste est souvent encadré de chimiothérapie (avant, entre et après) qui ne garantit pas une exclusion thérapeutique en raison d'une progression tumorale (30%) entre les 2 temps chirurgicaux.

La réussite de cette stratégie conduit à une survie à 5 ans de l'ordre de 50%, comparable à celle des malades initialement résécables par une hépatectomie unique. La principale limite de cette stratégie, techniquement plus complexe et présentant une mortalité de 1 à 5%, est le risque de progression après le 1er temps (25% des cas). Il apparaît que les patients ne pouvant bénéficier du 2ème temps présentent un pronostic moins bon que les patients traités par chimiothérapie seule.

Cette technique nécessite de réséquer toutes les lésions du futur foie restant pour éviter une progression tumorale (qui pourrait être plus importante que celle du foie non tumoral environnant) car une chimio embolisation est réalisée dans le premier temps. Par ailleurs, il convient de ne pas disséquer le foie droit de façon à simplifier au maximum le deuxième temps (hépatectomie droite) réalisée plusieurs semaines plus tard. La seconde hépatectomie permet de réséquer les métastases restantes et d'assurer le caractère potentiellement curatif de la stratégie.

## 5) Complications

L'hépatectomie est une intervention chirurgicale majeure dont le risque de complication est non négligeable. Malgré toutes les précautions per opératoires pour protéger le foie restant, des complications existent. Leur fréquence est d'autant plus élevée que la résection hépatique est importante (pourcentage de parenchyme fonctionnel réséqué).

### a) Per opératoires

Sur le plan hémodynamique, la libération hépatique via une manœuvre de luxation peut provoquer une baisse brutale du retour veineux, entraînant un **collapsus**. Par ailleurs, le **risque hémorragique** est constant dans ce type de chirurgie (structure hépatique, dissections vasculaires, plaie d'un gros vaisseau, coagulopathie).

Ainsi, toute hémorragie brutale sera pourvoyeuse d'une hypotension artérielle sévère et nécessitera, dans un premier temps, un remplissage vasculaire rapide. Le pourcentage de patients transfusés varie entre 23 % et 60 % toutes pathologies confondues.

La taille de la résection, la localisation et le caractère malin de la tumeur sont aussi associés à un risque accru de saignement.

Parmi les techniques d'épargne sanguine on peut citer une stratégie de remplissage restrictive. Une PVC < 5 cmH<sub>2</sub>O réduit significativement les besoins transfusionnels mais majore le risque d'embolie gazeuse. Par ailleurs on peut utiliser des moyens physiques (normothermie, bistouri ultrasonique, coagulateur à l'argon, colle biologique) ou/et des moyens médicamenteux (acide tranexamique). [32]

L'**embolie gazeuse**, complication rare mais potentiellement mortelle, peut survenir pendant la dissection des veines sus-hépatiques avec l'emploi du bistouri ultrasonique ou du coagulateur à l'argon. De ce fait le monitoring du capnographe est indispensable. Il convient également d'instaurer une PEP, aussi nécessaire pour garantir une ventilation protectrice au patient, et d'éviter l'emploi N<sub>2</sub>O.

Les modifications de l'hémodynamique locale surviennent dès lors que l'aire de clampage dépasse l'aire de résection.

En effet, un clampage du pédicule hépatique réalisé en normo-thermie sera pourvoyeur de **lésions d'ischémie – reperfusion**. L'ischémie générée induit par une baisse de l'ATP intracellulaire, une accumulation calcium, aboutissant à l'activation d'une protéase, la xanthine oxydase. Lors du rétablissement de la circulation, phénomène de reperfusion, la xanthine oxydase va entraîner la formation d'un radical libre oxygéné (l'anion superoxyde), qui sera à l'origine, (en cas de non dégradation) de lésions cellulaires par peroxydation lipidique.

Comme tout phénomène chimique, l'impact de l'ischémie-reperfusion (IR) est difficile à appréhender et à quantifier. Il faut trouver le juste milieu entre la durée du clampage (diminution du saignement) et l'ischémie chaude engendrée. Sur foie sain, la tolérance du clampage pédiculaire en normothermie, généralement admise, est de 90 minutes.

Les conséquences de l'ischémie chaude sont améliorées par des techniques de pré conditionnement ischémique, moins nocif que les clampages discontinus (pourvoyeurs de saignements accrus). Le principe est de réaliser une courte période d'ischémie précédant immédiatement une période ischémique plus prolongée (phase d'ischémie de 10 min puis reperfusion de 10 min avant clampage pédiculaire). [32]

L'hypothermie pourrait aussi permettre de limiter les lésions d'IR mais la coagulopathie induite rend caduque son utilisation.

D'un point de vue métabolique, l'ischémie cellulaire (induite par les clampages) peut être source d'une **acidose métabolique** par une baisse modérée des bicarbonates sanguins. Cette dernière se corrige souvent spontanément après le déclampage.

On observe également une tendance à l'**hypocalcémie** (chélation par le citrate) entraînant un risque de dépression myocardique. Cette anomalie est d'autant plus importante que la fonction hépatique est perturbée (EVF) et que l'apport de produits citratés (culots globulaires, plasma frais) est importante, mais cela reste aisément corrigé par l'apport de calcium intraveineux.

## **b) Post opératoires**

Les suites opératoires des résections hépatiques sont le plus **souvent simples** lorsque les résections sont réalisées sur parenchyme sain. Il n'y a généralement pas d'arrêt du transit intestinal en postopératoire. Au niveau biologique, on observe une augmentation modérée

de la bilirubinémie la première semaine, ainsi qu'une cytolysse parfois importante (dix fois la normale). Les facteurs de coagulation (II, V, VII et X) et l'albumine diminuent en fonction de l'étendue de la résection.

La complication redoutée car souvent mortelle et aux traitements limités est sans conteste l'**IHPO**. Le chapitre prochain, lui sera consacré. [33]

Les complications le plus fréquemment rencontrées sont d'ordre **respiratoire** (atélectasies, effraction pleurale) comme dans toute chirurgie abdominale majeure.

L'hépatectomie peut aussi se compliquer localement, comme tout autre acte chirurgical, par l'infection d'une collection au niveau du **site opératoire**.

Les anastomoses sur les voies biliaires favoriseront l'apparition de **fistule biliaire**. La voie d'abord peut être source de difficultés de cicatrisation, fermeture pariétale, avec apparition d'**éventration**. [34]

Le risque **hémorragique** persiste en post opératoire, et se trouve majoré en cas de troubles associés de l'hémostase.

Il est donc essentiel de prendre les bonnes mesures pour prévenir au maximum les complications, mais aussi de réaliser une surveillance active après l'opération pour détecter et traiter rapidement les complications par l'instauration rapide d'un traitement médical (antibiothérapie, drainage percutané, transfusion...), d'une reprise chirurgicale (biliome, abcès), voire de mesures de réanimation (ventilation non invasive, support vasopresseur...)

## ***B. Insuffisance hépato cellulaire post opératoire***

### **1. Définition**

L'insuffisance hépatocellulaire représente, directement ou indirectement, la plus grande cause de décès des malades en post opératoire d'une résection hépatique.

L'incidence des IHPO a certes diminué de nos jours mais reste un problème relativement fréquent, évalué jusqu'à **8%** dépendant principalement des procédures chirurgicales et des réserves hépatiques avant résection.

Cette entité est définie par une détérioration post résection hépatique des capacités du foie restant à synthétiser, excréter et détoxifier. Il en résulte une **augmentation de l'INR** et une **hyperbilirubinémie au ou après le 5ème jour**. [35] [36]

L'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) différencie **trois groupes de gravité**.

Le groupe A, représente une altération de la fonction biologique hépatique post opératoire, ne nécessitant pas de prise en charge particulière. Le diagnostic est porté par les tests habituels. Il n'y a pas de signes cliniques.

Le groupe B, nécessite une prise en charge non invasive reposant sur des thérapeutiques particulières (PFC, albumine, diurétiques, ventilation non invasive) imposant un transfert du patient en unité de soins intensifs. Des examens complémentaires (échographie abdominale, scanner, prélèvements bactériologiques) sont souvent nécessaires pour exclure d'autres complications (thrombose porte, abcès...). Les patients du grade B peuvent présenter une ascite, surcharge hydro sodée, détresse respiratoire, encéphalopathie.

Le groupe C, le plus grave, requiert une prise en charge invasive (hémodialyse, ventilation invasive, Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS), hépatectomie de sauvetage, transplantation, amines vasopressives) en secteur de réanimation. Une administration prophylactique d'antibiotiques peut se révéler nécessaire. Cliniquement, ils

développent une ascite importante, des œdèmes, une instabilité hémodynamique, détresse respiratoire, encéphalopathie.

	Grade A	Grade B <sup>a</sup>	Grade C
Clinical condition <sup>b</sup>	Not impaired	Impaired	Life-threatening
Clinical symptoms	No	May have hypotension and tachycardia	May have haemodynamic instability (severe hypotension and tachycardia) Potential hypovolemic shock with organ dysfunction/failure
Adequate response to transfusion of PRBCs <sup>c</sup>	Yes	Yes/no	No
Need for diagnostic assessment	No	Yes	Yes
Radiological evaluation	Possible free intra-abdominal fluid/ haematoma	Free intra-abdominal fluid/ hematoma May have active bleeding on angiography	Free intra-abdominal fluid/ haematoma Active bleeding on angiography
Hospital stay	Commonly not prolonged	Commonly prolonged	Prolonged
Specific treatment	Discontinuation of anticoagulants Intravenous fluid therapy Transfusion of $\leq 2$ units of PRBCs	Discontinuation of anticoagulants Intravenous fluid therapy Transfusion of $> 2$ units of PRBCs	Discontinuation of anticoagulants Intravenous fluid therapy Transfusion of PRBCs Vasopressor therapy Embolization and/ or re-laparotomy

<sup>a</sup>Patients who undergo angiography with no interventional treatment (i.e. no embolization) are diagnosed with PHH Grade B. Moreover, patients developing infected intra-abdominal haematoma requiring percutaneous drainage are classified to have PHH Grade B but are not listed in this table because of their different and infrequent presentation.

<sup>b</sup>Impaired clinical condition is defined as a clinical condition that is worse compared with patients without a complication but does not require additional organ support other than oxygen (via nasal canula/mask) and diuretics. Life-threatening clinical condition is defined as clinical condition requiring additional organ support (e.g. vasopressor therapy, mechanical ventilation and haemodialysis).

<sup>c</sup>An adequate response to transfusion of one unit of PRBC is defined as a rise of the haemoglobin level of  $\geq 0.7$  g/dl.

PRBC, packed red blood cells.

**Tableau 1: Les 3 stades de gravité d'une IHPO selon Rahbari**

## 2. Facteurs de risque

Classiquement nous pouvons identifier **3 groupes de facteurs de risque**. [37]

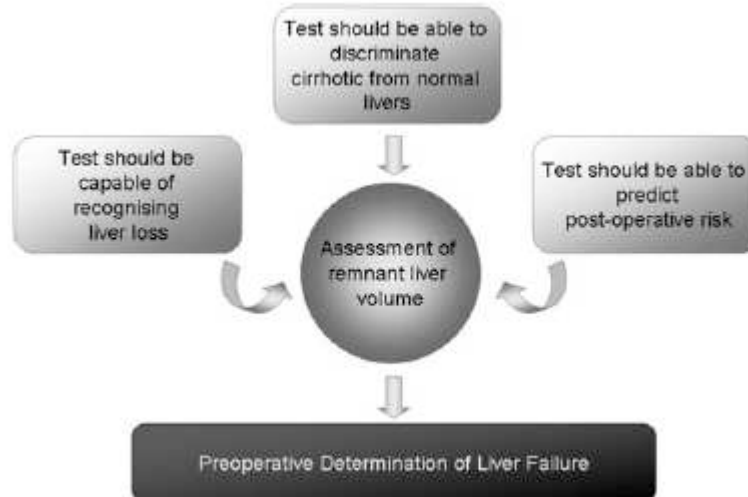
Le premier groupe, facteurs de risque **liés au patient**,

- hépatopathie pré existante (cirrhose, stéatose, cholestase, chimiothérapie),
- comorbidités (obésité, diabète)
- âge avancé,
- dénutrition.

Le deuxième groupe, **lié à l'acte chirurgical** influera l'étendue de la résection, et par conséquent le volume de foie résiduel, la durée de la manœuvre de Pringle, de la chirurgie, la nécessité de transfusion sanguine per opératoire.

Le **dernier** regroupe la congestion du parenchyme hépatique, les lésions d'ischémie – reperfusion et l'infection. [9] [38]





**Figure 2 : Les qualités essentielles des tests préopératoires nécessaires à déterminer le risque d'une IHPO. [39]**

### 3. Prévention

Il est nécessaire de **repérer les patients à risque**. [40]

Il faut agir sur les facteurs de risques modifiables : optimiser les **comorbidités**, s'inquiéter du **statut nutritionnel** du patient. Effectivement ces patients ayant une chirurgie digestive majeure sont souvent porteurs d'un cancer sont des patients appartenant au grade nutritionnel 4.

Par conséquent, selon les recommandations en vigueur ils devraient bénéficier d'une immunonutrition et de conseils nutritionnels, voire de compléments nutritionnels, une semaine avant la chirurgie pour être dans les meilleures conditions pré-opératoires. [32]

Une baisse significative de la morbidité liée aux complications septiques a été observée après instauration d'une nutrition parentérale encadrant l'intervention (7 jours de part et d'autre) en comparaison avec un groupe témoin. La nutrition a diminué la morbidité et la mortalité postopératoire chez des patients opérés d'hépatocarcinome. [41]

**L'embolisation portale** est un autre outil intéressant. Ce dernier permet une **chirurgie étendue** avec une marge de résection plus large. En effet, cette technique permet non seulement d'augmenter le parenchyme hépatique fonctionnel restant, mais elle sert aussi de test pour déterminer la capacité de régénération des hépatocytes chez un patient donné. S'il n'y a pas d'hypertrophie du futur segment hépatique après embolisation, l'hépatectomie majeure est contre-indiquée.

Malheureusement, nous ne disposons pas d'études prospectives randomisées ou d'études cas témoin permettant d'évaluer la diminution de la morbi mortalité après une hépatectomie en cas d'embolisation préalable. En effet cette procédure est souvent proposée à des patients inopérables en première intention. Une étude, critiquable (groupes non comparables), rapporte une morbidité plus faible en cas d'embolisation portale. [42]

L'**obstruction portale** peut se faire soit :

- par cathétérisme d'une veine iléo colique (peu utilisé en pratique),
- par ponction d'une branche portale par voie transcutanée transhépatique.

Plusieurs agents sont utilisés, soit des fluides (colle, agent sclérosant) ou du matériel vasocclusif (particules, coils, plug). L'embolisation à l'aide d'alcool entraîne une fièvre ainsi que des douleurs et la cytolyse à j1 peut être supérieure à 30 fois la normale.

En moyenne, la chirurgie est effectuée **4 semaines après** l'embolisation. [43]

Il en résulte une **atrophie** des segments embolisés par apoptose des régions centrolobulaires. En parallèle, on observe une **hypertrophie** des segments non embolisés.

Au cours du mois qui suit l'embolisation. Ce parenchyme se comporte sur le plan énergétique (concentrations d'AMP, d'ADP et d'ATP) et fonctionnel (clairance de lidocaïne) comme un parenchyme normal. La tolérance est bonne (hospitalisation de 24 à 48 heures) et les complications rares (insuffisance hépatique transitoire, migration du matériel d'embolisation dans les territoires que l'on souhaite préserver).

Ce procédé est indiqué en cas d' **hépatectomie droite avec volume du foie gauche restant < 30 %** avec un délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie. [43]

Dans le cas de métastases du foie gauche, compte tenu du risque de croissance tumorale dans le foie non embolisé, une exérèse chirurgicale (chirurgie en 2 temps) ou un traitement par radiofréquence des lésions du futur foie restant est conseillé avant l'embolisation portale (*niveau de la recommandation : grade C*)

## 4. Traitement

Le traitement de l'IHPO reste un **problème**.

Les traitements spécifiques de l'insuffisance hépatique reposeront sur la transfusion d'albumine, de plasma frais congelé, PPSB en cas de problème hémorragique.

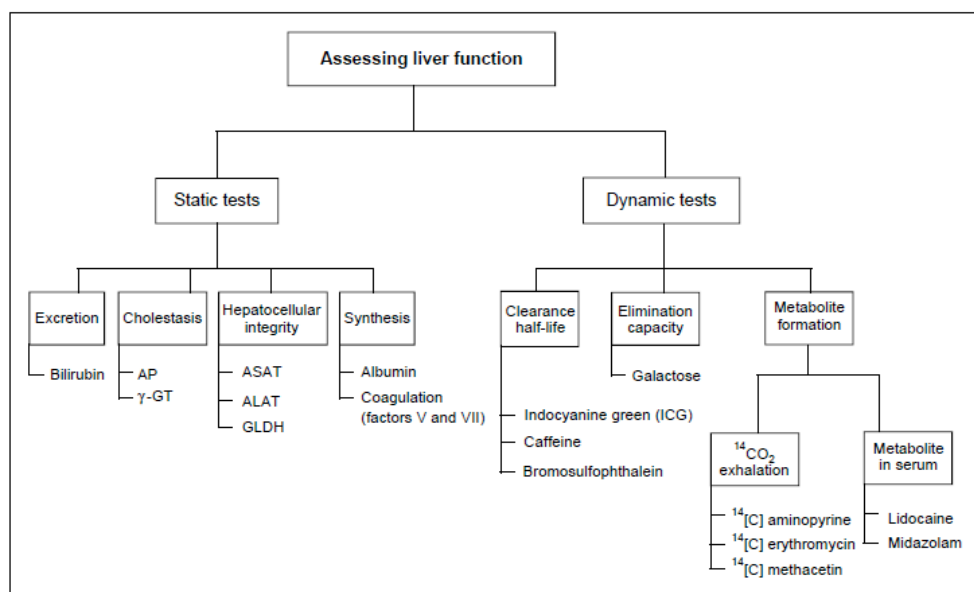
Quant aux systèmes de suppléance, dialyse à l'albumine et système de détoxification extracorporels, leur place reste à démontrer.

L'ultime arme thérapeutique reste la transplantation hépatique mais son invasivité et ses lourdes conséquences en font un traitement d'exception, souvent contrindiqué en cas de cancer métastasé. [38]

L'insuffisance hépato-cellulaire postopératoire s'accompagne généralement d'autres défaillances d'organes. Leurs traitements reposent essentiellement sur des thérapeutiques symptomatiques (ventilation assistée, épuration extra rénale...).

## C. Exploration de la fonction hépatique

Il est possible d'appréhender la fonction hépatique de nombreuses manières. Nous disposons actuellement des tests statiques, couramment utilisés. Mais des tests dynamiques se développent pour une estimation plus fine du fonctionnement hépatique. Les scores clinico-biologique permettent de discriminer la gravité de l'atteinte hépatique. Enfin, l'imagerie apportera des informations anatomiques sur cet organe. [44]



AP, alkaline phosphatase;  $\gamma$ -GT, glutamyl transferase; ASAT, aspartate aminotransferase; ALAT, alanine aminotransferase; GLDH, glutamate dehydrogenase.

Figure 3 : Méthodes d'évaluation de la fonction hépatique selon Sakka

### 1. Test statique: Biologie

Les tests enzymatiques habituels apportent peu d'information sur le fonctionnement hépatique. [45]

La bilirubine (produit de dégradation de l'hémoglobine) est conjuguée dans le foie (avec l'acide glucuronique) avant d'être excréter dans la bile. Sa concentration, réalisée en routine différencie les types d'ictère et renseigne sur la fonction d'élimination du foie.

Les enzymes hépatiques spécifiques (ASAT et ALAT) s'élèvent en cas de nécrose

hépatique ou en cas de cholestase (PAL et GGT).

Le TP et l'albuminémie renseignent sur la fonction de synthèse hépatique, leur diminution témoigne d'une perte d'hépatocytes fonctionnels.

## 2. Tests fonctionnels

Les tests hépatiques permettent de mesurer directement la fonction hépatique mais sont peu utilisés en pratique clinique en France. La clairance hépatique, estimation quantitative, est une mesure objective et reproductible pour évaluer la gravité de la maladie et/ou son pronostic au cours des hépatopathies aiguës ou chroniques.

Les deux principales fonctions du foie sont la synthèse (glucose, lipide, vitamines, protéines) et l'élimination (déchets ou toxiques).

Les tests quantitatifs évaluent la fonction d'élimination en mesurant soit la vitesse de disparition dans le sang d'une substance éliminée par le foie, soit l'apparition d'un métabolite.

Le métabolisme hépatique peut être une simple **épuraction suivie d'une excréation** biliaire (vert d'indocyanine), une **épuraction avec transformation** selon une voie métabolique spécifique (le galactose converti en glucose par phosphorylation) ou selon la voie métabolique microsomale (cytochrome P450 pour l'aminopyrine, la caféine) ; dans ce cas, la clairance reflète la fonction d'oxydation des médicaments.

Une substance idéale pour mesurer la fonction hépatique doit répondre aux critères suivants : absence de toxicité, diffusion mono-compartimentale limitée au sang, élimination exclusive par le foie, absence de cycle entéro-hépatique, élimination selon un processus métabolique simple, absence d'interaction entre le métabolisme et des facteurs médicamenteux ou d'environnement, dosage et test simples en ce qui concerne le type et le nombre de prélèvements.

### a) Principe

L'élimination - ou clairance systémique - d'une substance correspond à la somme des clairances dues à chaque organe (foie, reins, poumons). En choisissant une substance éliminée exclusivement par le foie, on accède à un aspect de la fonction hépatique. La substance "métabolisée" par le foie peut être un sucre (galactose), un colorant (vert d'indocyanine) ou un médicament (aminopyrine, lidocaïne, caféine). Par définition, la clairance hépatique est le volume de sang totalement épuré de la substance par unité de temps.

#### La clairance hépatique dépend de trois facteurs indépendants :

- 1) la vitesse à laquelle la substance est amenée dans le foie, c'est-à-dire le **débit sanguin hépatique** ;
- 2) l'**activité métabolique du foie** ou clairance intrinsèque (activité enzymatique des hépatocytes, et répartition du débit sanguin dans le foie, altérée en cas de shunts) ;
- 3) la **fraction de la substance liée aux protéines de transport** (essentiellement l'albumine).

La clairance hépatique peut être mesurée à partir de la pente d'élimination (déterminée par l'évolution de la concentration sanguine après injection unique) ou calculée. Elle sera exprimée par la clairance fractionnelle  $k$  (pourcentage du volume sanguin totalement épuré de la substance par minute) ou transformée en clairance hépatique (exprimée en ml/min) à l'aide du volume de distribution, c'est-à-dire du volume plasmatique.

<i>Relation fondamentale</i>	
Clairance hépatique = $CH = v/C_p$	$v$ = vitesse d'élimination $C_p$ = concentration dans le sang périphérique
<i>Calcul de la clairance hépatique après administration unique (IV ou per os)</i>	
Clairance fractionnelle = $k = 0,693/t_{1/2}$	
$CH = k \cdot VD$	$t_{1/2}$ = demi-vie d'élimination $VD$ = volume de distribution (= volume plasmatique)
<i>Calcul de la clairance hépatique au cours d'une perfusion continue</i>	
$CH = \text{vitesse de perfusion}/C_p$	

**Figure 4: Formules de calcul de la clairance hépatique**

Le déterminant majeur de l'élimination hépatique n'est pas le même pour toutes les substances. Pour les molécules à **forte extraction hépatique** (ICG et galactose ou  $E > 0,50$ ), la clairance dépend principalement du **débit sanguin hépatique**. Le régime de clairance est dit **flow-limited**.

Par contre, pour d'autres substances, ayant une **extraction hépatique faible** ( $E < 0,50$ ), la clairance dépend majoritairement de l'**activité métabolique du foie**, régime de clairance dit **enzyme-limited** (tests explorant l'activité microsomale).

Dans le cas particulier de la cirrhose, l'extraction des substances normalement fortement extraites s'effondre et leur clairance devient principalement dépendante de l'activité métabolique du foie. [47]

### **b) Clairance hépatique au vert d'indocyanine**

La clairance au vert d'indocyanine représente un test sensible et dynamique de la fonction hépatique. Il fera l'objet d'un chapitre ultérieur.

### **c) Clairance intrinsèque au vert d'indocyanine**

La clairance intrinsèque au vert d'indocyanine est un test invasif déterminé le plus souvent à l'aide d'un cathétérisme sus-hépatique permettant le calcul du coefficient d'extraction E et du débit sanguin hépatique, elle n'est utile qu'en recherche clinique.

### **d) Capacité d'élimination du galactose**

Ce test consiste à perfuser pendant 5 min. une solution de galactose (0,5 g/kg), puis à effectuer des prélèvements sanguins toutes les 10 min. de la 20e à la 70e min. Le dosage est fait par méthode immuno-enzymatique. Cela permet de mesurer la capacité d'élimination du galactose (mg/min/kg), et une clairance fractionnelle (mais nécessite une pondération par un facteur de correction car cette substance possède une distribution non uniforme).

Ce test est perturbé par la prise d'alcool, et une modification importante du volume de distribution peut fausser le résultat. De plus il existe une clairance rénale non négligeable. [46]

#### **e) Clairance de l'antipyrine**

Après administration orale, des échantillons de sang ou de salive sont collectés pendant 24 heures afin de doser les concentrations d'antipyrine par chromatographie en phase liquide. Les deux intérêts de cette méthode sont l'absence de liaison à des protéines et une élimination hépatique exclusive ; en revanche, la demi-vie très longue entraîne la nécessité de prélèvements tardifs. Une méthode simplifiée propose de faire des prélèvements veineux seulement à la 4e et à la 24e heure.

Peu d'études cliniques ont été consacrées à ce test. [47]

#### **f) Test respiratoire à l'aminopyrine marquée au carbone 14**

Le principe des tests respiratoires est de fixer des atomes de carbone dans une zone de la substance étudiée (aminopyrine), qui sera l'objet d'une réaction métabolique dans le foie. L'aminopyrine marquée au C14 est administrée par voie orale. Lorsque la réaction métabolique a lieu, le C14 libéré se fixe à l'oxygène (CO<sub>2</sub> 14), puis est excrété par la respiration. On mesure la radioactivité, en phase liquide, dans l'air expiré à la 2ème heure. La quantité exhalée est proportionnelle à la vitesse du métabolisme hépatique. La dose de radioactivité est faible, et le C14 peut être remplacé par du C13 qui n'entraîne pas d'irradiation. Le résultat est exprimé en pourcentage de la dose ingérée. Ce test est moins performant que la classification Child Pugh. [46]



### **g) Clairance de la caféine**

Ce test consiste à administrer, généralement le soir, une gélule de 300 mg de caféine et à mesurer, dans le sang ou la salive, les concentrations de caféine au coucher et au lever le lendemain matin, par méthode immuno-enzymatique ou chromatographique. La clairance, (reflétant l'activité du cytochrome P450 1 A2), fournit une estimation de l'activité métabolique du foie (diminution en cas de cirrhose).

Ce test, par ailleurs simple et peu coûteux, possède des inconvénients non négligeables. Il est perturbé par l'interaction avec le tabac, la théophylline et la cimétidine. [46]

### **h) Métabolisme de la lidocaïne ou test MEGX**

La lidocaïne est déméthylée dans le foie en monoéthylglycinexylidide (MEGX) par le cytochrome P450. Ce métabolite est facilement dosé par méthode immuno-enzymatique en fluorescence. Le test consiste à injecter 1 mg/kg de lidocaïne en bolus intraveineux et à doser la concentration de MEGX à la 15ème min dans le sang veineux.

A cette dose, les effets secondaires sont exceptionnels mais le dosage peut être affecté par un traitement par antibiotiques, antidépresseurs ou par la ciclosporine. De plus il est impossible, lorsqu'il existe un ictère.

Le résultat du test est bien corrélé à la classification de Child-Pugh mais s'avère inférieur à la clairance au vert d'indocyanine. [47]

### 3. Scores

#### a) Child Pugh

La valeur pronostique du score de Child-Pugh, instauré depuis 1973, est largement démontrée chez les malades ayant eu une anastomose porto-cave (TIPS : Transjugular intrahepatic portosystemic shunt), ou une cirrhose traitée médicalement.

Ce score, validé par de nombreuses études pronostiques, est d'un usage très simple et représente un langage commun à toutes les équipes. Comme tout outil, il possède des limites d'utilisation (réservé aux patients atteints de cirrhose), et de définition (modalité diagnostique et quantitative de l'ascite : clinique ou échographique)...

De nombreux autres scores ont été proposés, mais aucun n'a supplanté la classification de Child-Pugh chez les patients non transplantés. [48]

<b>Calcul du score de Child Pugh</b>			
	<b>1 point</b>	<b>2 points</b>	<b>3 points</b>
<b>Encéphalopathie (grade)</b>	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
<b>Ascite</b>	Absente	Minime	Modérée
<b>Bilirubine totale (<math>\mu\text{mol/l}</math>)</b>	< 35	35 à 50	> 50
<b>Albumine (g/l)</b>	> 35	28 à 35	< 28
<b>Taux de prothrombine (%)</b>	> 50	40 à 50	< 40

**Tableau 2 : Score de Child**

La gravité est croissante avec la valeur du score :

Child A : 5 et 6 points, 10% de mortalité en cas de chirurgie abdominale

Child B : 7- 9 points, 30% de décès post chirurgie abdominale

Child C : 10-15 points, contre-indiquant la chirurgie à cause d'une mortalité estimée à 80%.

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A.

La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C.

Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose, telles que l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire.

Les malades avec cirrhose estimée en préopératoire comme Child-Pugh A peuvent bénéficier d'une exérèse d'un hémi-foie sans conséquence majeure. Le stade Child-Pugh B tolère une exérèse de deux segments sans complication majeure. Les malades Child-Pugh C ne sont justifiables que d'une tumorectomie.

### **b) Meld**

Le score de MELD (Model for end-stage liver disease) permet de grader la sévérité de l'insuffisance hépatique (chez des patients ambulatoires ou hospitalisés, cirrhotiques incluant la cirrhose biliaire primitive ou pas).

Ce score s'appuie sur des valeurs de laboratoire objectives : le taux de créatinine (fonction rénale), l'INR (mesure de la coagulation), le taux de bilirubine (fonction métabolique du foie) ainsi que l'étiologie. Il peut s'échelonner de 0 à >50 points reflétant le risque de décès du patient dans les trois mois en l'absence de transplantation hépatique. [49]

La formule qui permet de calculer le score MELD est la suivante :

$$(3,8 \times \ln [\text{bilirubine mg/dL}]) + (11,2 \times \ln [\text{INR}]) \\ + (9,6 \times \ln [\text{créatinine mg/dL}]) + (6,4 \times \text{étiologie}^*)$$

\*[0 si cholestatique ou alcoolique, 1 dans le cas contraire]

Depuis plusieurs années, ce score régit la liste de priorité pour les patients en attente de transplantation hépatique (score plus élevé entraînant les premières offres), avec toutefois des points d'exception (composante expert) dans certaines indications (carcinome hépatocellulaire, polykystose hépatique...) mal évaluées par ce score.

## 4. Imagerie hépatique

Dans le bilan préopératoire, tous les patients bénéficient d'une TDM multi barrettes avec injection de produit de contraste. Grâce à un logiciel de planimétrie, on réalise des mesures simples permettant de déterminer le Futur Foie Restant (FFR en cm<sup>3</sup>), (foie gauche, foie droit et foie total avec exclusion des zones tumorales).

$$\% \text{ FFR} = \text{FFR} / \text{Volume total}$$

$$\text{Volume total} = \text{Foie droit} + \text{Foie gauche} - \text{Tumeur}$$

L'évaluation préopératoire de la masse hépatique restante peut être utilisée pour sélectionner les patients pouvant bénéficier de procédures alternatives comme l'embolisation portale (dans le but d'hypertrophier les segments hépatiques restants) pour optimiser les chances de succès de la résection.

Cet examen est également indispensable au chirurgien pour connaître l'anatomie de la vascularisation du patient.

De nouveaux logiciels (reconstruction 3D) possèdent une bonne corrélation entre le FFR et les marges de sécurité, estimé en préopératoire *vs* mesuré en post opératoire. [50]

Par ailleurs, un FibroScan® peut-être aussi réalisé. Cette technique d'élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée, mesure (par le transducteur) la vitesse de propagation des ultrasons dans le foie.

Ceci permet de déterminer la dureté du foie, ou élasticité (exprimé en kPa équivalent de fibrose) de manière non invasive et instantanée.

Le principe utilisé va rejoindre la palpation clinique du foie par le médecin : plus le foie est dur, plus la fibrose est importante. La vitesse de propagation dépend de la dureté de l'organe qu'elle traverse. Ainsi plus la vitesse de propagation de l'onde sismique est rapide, plus le foie est dur, donc fibreux.

Pour l'équipe coréenne [51], une élasticité hépatique supérieure à 25,6 kPa serait un facteur de risque d'IHPO.

## ***D. Clairance hépatique au Vert d'indocyanine / Moniteur Limon ®***

### **1. Technique**

Le vert d'indocyanine est un colorant exclusivement éliminé par le foie sans conjugaison ni cycle entéro-hépatique, dépourvu de toute toxicité. L'ICG est préparé avec des solutions non ioniques (EPPI, G5%) car le sérum physiologique détruit les molécules du colorant. Après injection intraveineuse (bolus de 0,5 ou 0,25 mg/kg) de vert d'indocyanine, les concentrations sanguines sont traditionnellement déterminées de manière invasive et délocalisée (prélèvements sanguins après 5, 10 et 15 min puis dosage par spectrophotométrie) ou plus récemment de manière non invasive et instantanée (moniteur Limon ®). [52] [53] [54] [55]

De nombreuses études concordent pour établir que les performances du test sont supérieures à celles des tests usuels. Beaucoup d'équipes ont adopté ce test et l'ont utilisé soit pour contribuer à porter l'indication opératoire (réserve hépatique), soit pour évaluer, en postopératoire immédiat, l'évolution de la fonction hépatique. [56]

### **2. Principe de spectrophotométrie**

La spectroscopie, ou spectrométrie, est l'étude expérimentale d'un phénomène physique, du spectre, à savoir, sa décomposition sur une échelle d'énergie.

La spectrophotométrie est une méthode analytique quantitative qui consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée, généralement en solution, à une longueur d'onde donnée.

Un dispositif permet de générer (à partir d'une source de lumière visible ou ultraviolette), une lumière monochromatique, dont la longueur d'onde est choisie par l'utilisateur. Cette

lumière incidente, d'intensité  $I_0$ , traverse alors une cuve contenant la solution étudiée, puis l'appareil mesure l'intensité  $I$  de la lumière transmise. La valeur affichée instantanément par le spectrophotomètre est l'absorbance de la solution à la longueur d'onde étudiée.

Selon la loi de Beer-Lambert, le pouvoir d'un milieu à bloquer le passage de la lumière est quantifié par un coefficient d'extinction donné par l'équation :

$$I/I_0 = e^{-\gamma x}.$$

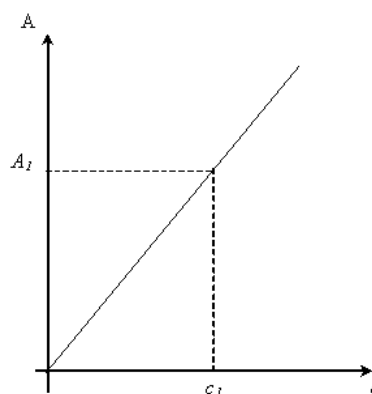
Cette impédance est générée par deux phénomènes distincts : l'absorbance et la diffusion.

- La diffusion intervient lorsque la lumière est défléchiée par les particules du milieu de manière à ne pas atteindre l'autre côté de l'échantillon.
- L'absorbance est le processus par lequel l'énergie lumineuse est absorbée par les molécules de l'échantillon avant d'être libérée (sous forme de chaleur) ou emmagasinée (sous forme de liaisons chimiques).

Donc le coefficient  $\gamma$  de notre équation est composé par le coefficient de diffusion ( $\tau$ ) ainsi que celui de l'absorption ( $\alpha$ ), c'est-à-dire :

$$\gamma = \tau + \alpha.$$

Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert.



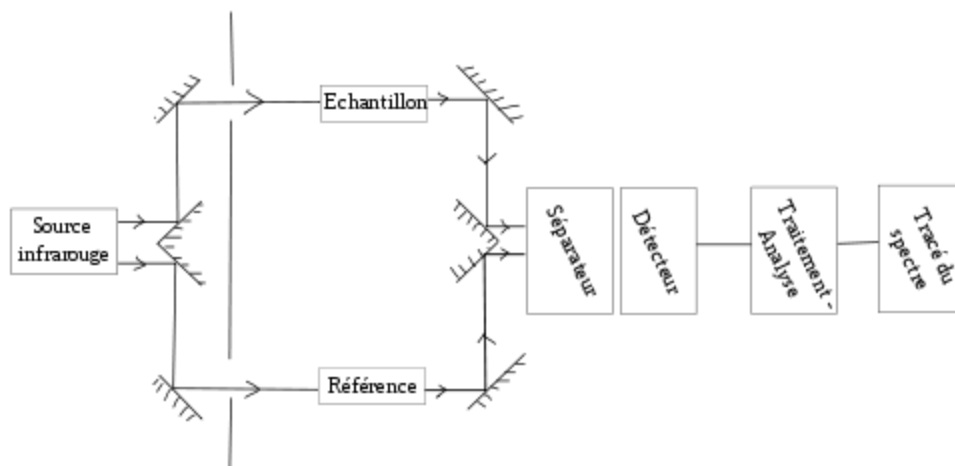
**Figure 5 : Courbe d'étalonnage**

Ceci permet d'établir expérimentalement la courbe d'étalonnage,  $A = f(c)$ , reliant l'absorbance et la concentration de la substance étudiée (en mesurant  $A$  pour diverses concentrations).

Ainsi, on pourra par la suite, déterminer une concentration inconnue dans cette solution, par simple mesure de son absorbance et en se reportant au graphe.

La spectroscopie infrarouge (parfois désignée comme spectroscopie IR) est une classe de spectroscopie qui traite de la région infrarouge du spectre électromagnétique. Le spectre infrarouge d'un échantillon est établi en faisant passer un faisceau de lumière infrarouge au travers de cet échantillon.

L'examen de la lumière transmise indique la quantité d'énergie absorbée à chaque longueur d'onde. De la même manière, on peut produire les spectres et ainsi déterminer la densité optique des échantillons (via un étalonnage préalable).



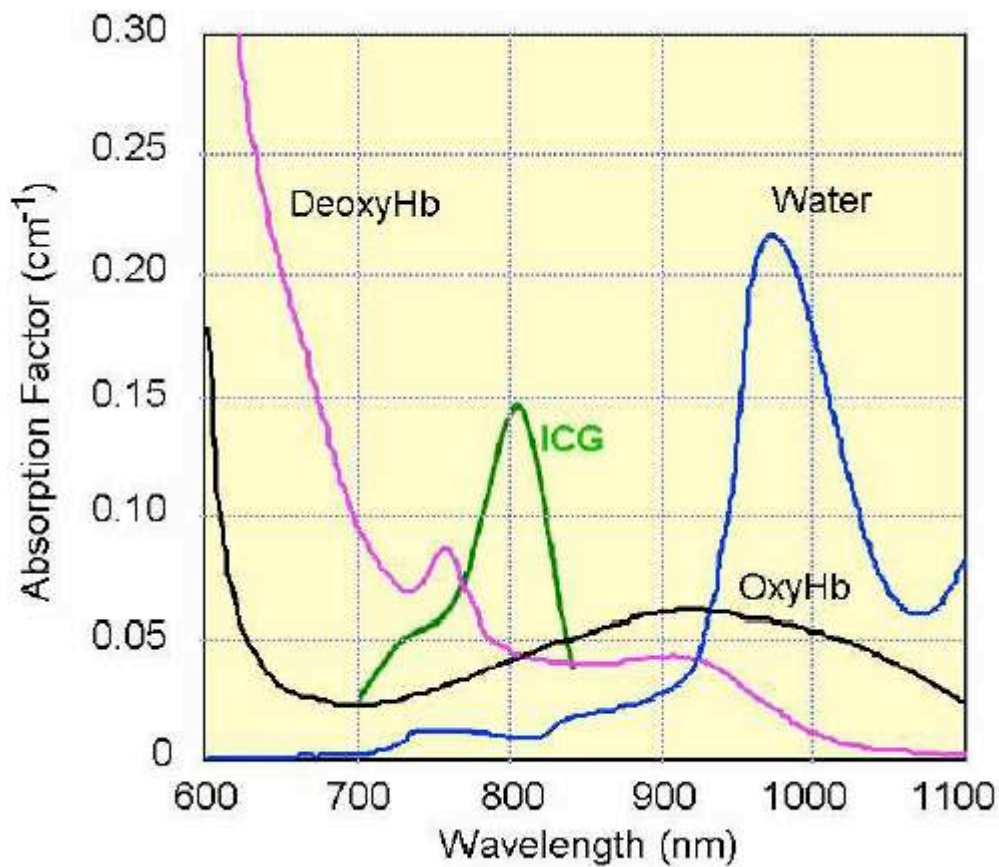
**Figure 6 : Schéma de fonctionnement d'un spectrophotomètre infrarouge classique**

Dans un spectromètre infrarouge « classique », un rayon de lumière infrarouge est produit et séparé en deux faisceaux. L'un passe au travers de l'échantillon, l'autre au travers d'une référence. Les faisceaux sont ensuite réfléchis jusqu'à un détecteur, après être passés par un séparateur qui alterne rapidement les faisceaux entrant dans le détecteur.

Les deux signaux sont comparés et le spectre ainsi obtenu tracé.

### 3. La technologie du moniteur Limon ®

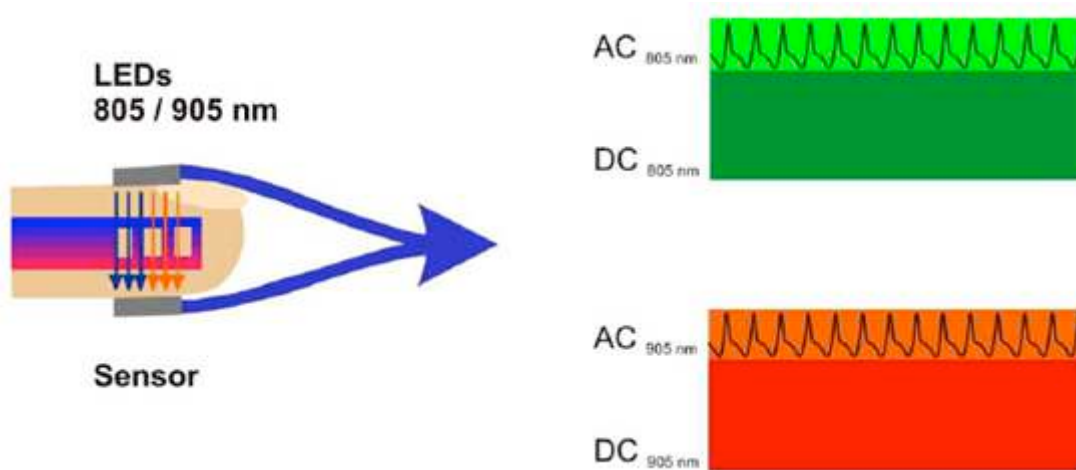
Le principe de la densitométrie du pouls et par conséquent de la détermination du taux de dégradation dans le plasma de l'ICG est fondé sur les expériences de l'oxymétrie du pouls. La dégradation de l'ICG est représentée sur la figure 7, le taux maximal de dégradation se situe autour de 805 nm (sans perturbation par les autres composants sang). [57]



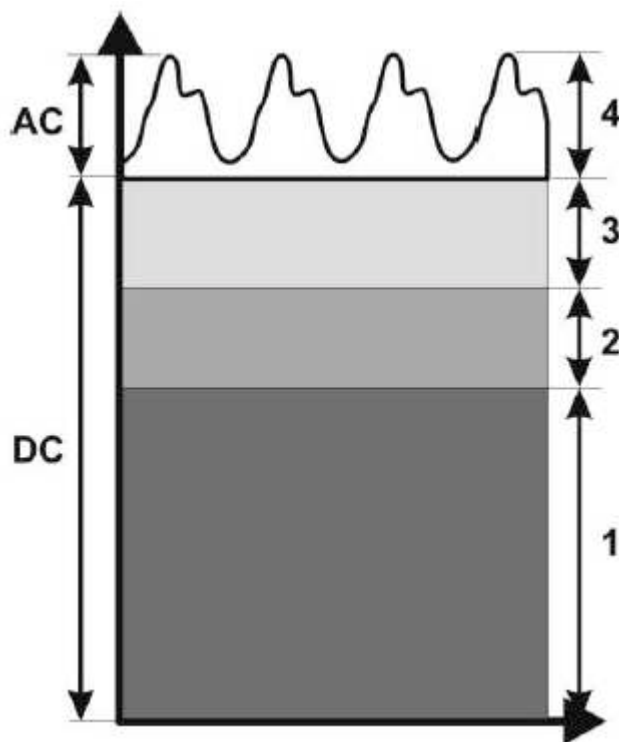
**Figure 7 : Spectre d'extinction pour le vert d'indocyanine (selon Britton Chance, Université de Pennsylvanie)**

Le rayonnement est ici transmis aussi bien à travers le sang artériel que veineux, car il traverse la totalité du tissu situé entre l'émetteur et le détecteur, soit le doigt de patient. Les figures 8 et 9 représentent de manière schématique l'itinéraire emprunté par les rayons.





**Figure 8 : Représentation schématique de la densitométrie de pouls**



- 1 Absorption par les tissus
- 2 Absorption du sang veineux et capillaire
- 3 Absorption du sang artériel non-pulsatile
- 4 Absorption du sang artériel pulsatile

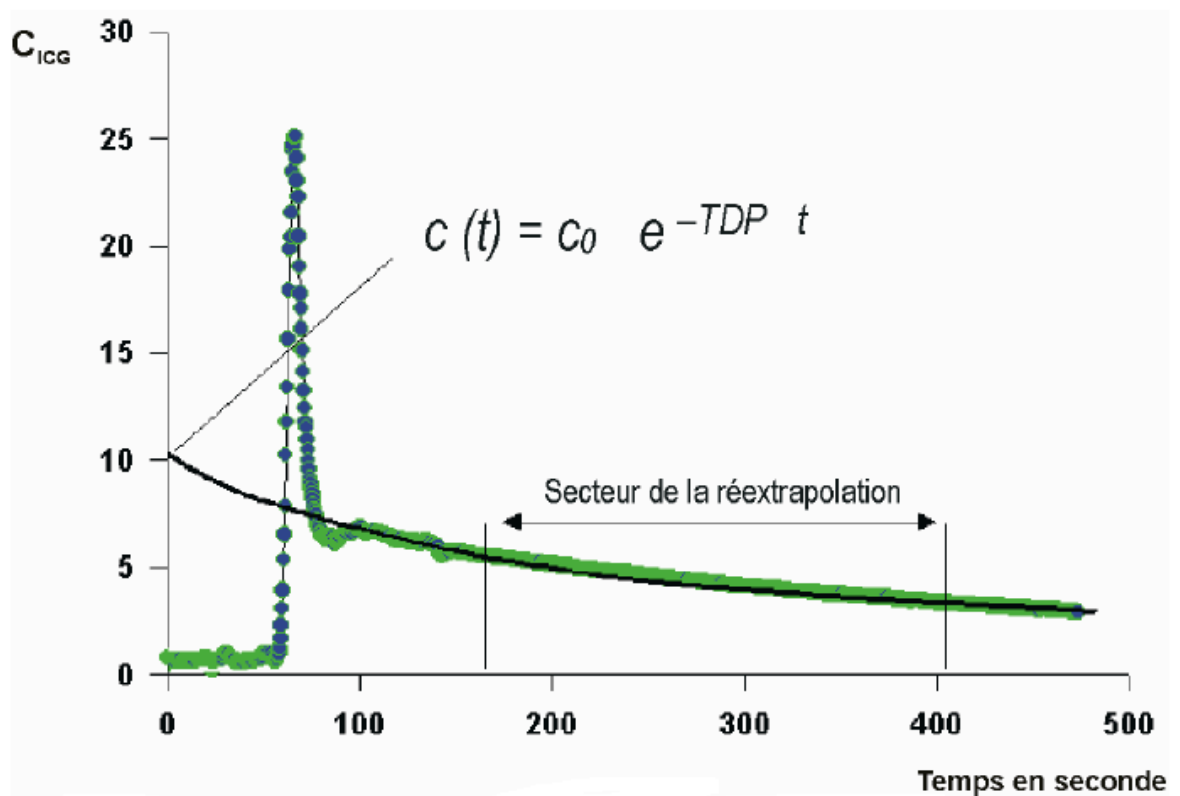
**Figure 9 : Absorption dans le temps**

Il existe une différence entre une portion variable (AC), à travers la portion pulsatile du sang artériel, et une portion constante (DC), à travers les autres composants.

Lors de l'utilisation de lumière issue de deux longueurs d'onde (800 nm pour la zone spectrale rouge = coefficients d'extinction de l'ICG et 900 nm pour la zone du spectre proche infrarouge), il est possible de calculer la proportion d'ICG dans le sang du patient.

Comme pour l'oxymétrie de pouls, on calcule le rapport normalisé des deux intensités transmises à partir de la portion AC et DC des longueurs d'ondes utilisées (805 nm pour l'ICG et 905 nm dans le spectre proche infrarouge en tant que référence) :

$$\Omega = \frac{AC_{805}/DC_{805}}{AC_{905}/DC_{905}}$$



**Figure 10 : Représentation schématique de l'extrapolation inversée de détermination du TDP**

La figure 10 montre le parcours exprimé en temps de la valeur  $C_{ICG}$ , correspondant au parcours relatif de la concentration d'ICG. Après injection, il se lie immédiatement et intégralement avec les protéines plasmatiques ( $\beta$ -Lipoprotéines). La puissance du signal

apparaît clairement quand l'absorbant non encore entièrement mélangé à la totalité du sang passe pour la première fois au niveau du détecteur. Non métabolisé, il est exclusivement éliminé par le foie et excrété dans la bile sans recirculation hépatique. Sa demi-vie est de 3 ½ -4 min chez les volontaires sains. [57]

Après mélange complet, le tracé de la courbe de la concentration de l'ICG peut être décrit par une chute exponentielle :

$$C_{ICG}(t) = C_0 \cdot e^{-PDR \cdot t}$$

Pour faciliter le calcul du TDP, le tracé exponentiel est assimilé à une droite, le TDP s'exprimant alors par l'inclinaison des droites.

L'algorithme de calibrage utilisé par le LiMON ® a été validé en mars 2001 sur 12 patients volontaires à l'université de Californie de San Francisco du département d'anesthésie au cours d'une étude comparative menée avec des oxymètres des fabricants Massimo et Nellcor.

La mesure est donc réalisée par densitométrie pulsée de manière non-invasive par le capteur LiMON ® sur le moniteur PiCCO2. Après la diffusion complète dans le volume sanguin, l'analyse de la clairance démarre, par une mesure continue de la concentration sanguine de l'ICG pendant 5-10 min. [57]

#### **4. Interprétation**

Les plages de valeurs normales données par le **constructeur** sont les suivantes :

**TDP 18 – 25 %/min**

**R15 0 – 10 %**

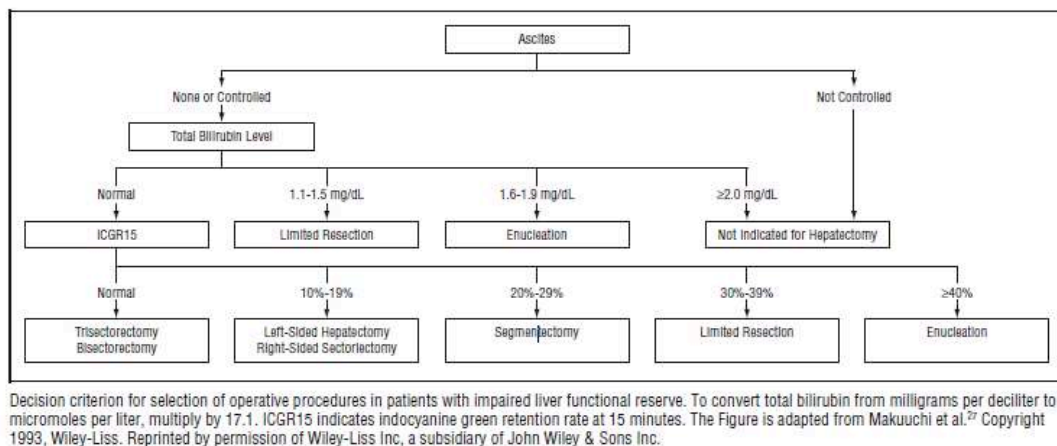
Elles sont basées sur des valeurs d'expériences cliniques et sont susceptibles de varier d'un patient à l'autre.

Certains auteurs ont également travaillé sur la question et voici leur recommandations :

**Hemming** a démontré que les patients avec une clairance ICG préopératoire inférieure à **18%/min** avaient une mortalité à 30 jours post hépatectomie supérieure aux autres ( $p < 0,001$ ) (1992). [58]

**Lau** exige un R15 inférieur à **14%** pour indiquer une hépatectomie majeure chez des cirrhotiques (1997). [59]

Imamura s'intéresse aux patients cirrhotiques, pour lesquels il a construit cet algorithme préopératoire pour indiquer la chirurgie de resection hépatique (2003). [60]



**Figure 11 : Algorithme pré opératoire japonais selon Imamura**

Pour **Sugimoto**, une clairance hépatique post hépatectomie majeure (J1) inférieure à **7%/min** (sensibilité 71,4 % /spécificité de 95,5%) est prédictive d'une défaillance hépatique chez une population mixte (avec et sans cirrhotiques) (2006). [61]

**Scheingraber** retient un PDR ICG post opératoire inférieure à **5.8% /min** (spécificité 77.8%/ sensibilité 83.3%) pour diagnostiquer une dysfonction hépatique chez cirrhotiques (2008) [62]

Pour **De liguori**, une clairance pré opératoire inférieure à **17,6%/min** (sensibilité 83%/spécificité 62%) et post opératoire (J1) inférieure à **13,4 % /min** est associé à l'apparition d'une IHPO chez des patients sans dysfonction hépatique pré opératoire (2009). [63]

## 5. Limites

Le calcul du TDP s'effectue par l'intermédiaire d'une régression glissante avec une fenêtre de temps de 180 s. Si le TDP calculé reste constant pendant une durée supplémentaire de 120 secondes (à l'intérieur d'un intervalle de fluctuation de  $\pm 2$  %/min), le calcul se termine et la valeur correspondante du TDP est affichée.

La fenêtre intégrale de temps est ainsi de 300 secondes. En cas de qualité insuffisante du signal (mauvaise perfusion au niveau du point de mesure), l'évaluation du tracé de la concentration se fait jusqu'à 600 secondes après injection. Si le TDP de la régression de 180 secondes reste pendant au moins 120 secondes supplémentaires (soit 300 secondes au total) à l'intérieur de l'amplitude de fluctuation tolérée, la valeur calculée s'affiche. Si ce n'est pas le cas, une évaluation de la courbe s'avère impossible.

Dans ce cas, il est recommandé de vérifier la qualité du signal principal d'oxymétrie de pouls et le cas échéant de changer de point de mesure.

Les facteurs susceptibles d'altérer le signal de l'oxymètre de pouls sont les suivants :

- vasoconstriction périphérique (hypothermie, choc...)
- saturation pulsée en oxygène anormale (désaturation artérielle...)
- hypotension artérielle et bas débit (induction anesthésique...)
- quantité de lumière transmise insuffisante (faux ongles, vernis...)
- luminosité ambiante excessive
- pulsatilité du signal altéré par des mesures de pression non invasive ipsilatérales.

### **III. Justificatif de l'étude**

Devant l'élargissement des indications, et le nombre grandissant de traitements néo adjuvants potentiellement hépato-toxiques (chimiothérapie, interventions radiologiques ou chirurgicales avant hépatectomie), il nous a paru intéressant d'évaluer l'apport du moniteur LiMON ® (Pulsion Medical Systems, Munich, Allemagne), dans le cadre de l'évaluation péri-opératoire des hépatectomies.

La surveillance post opératoire des patients hépatectomisés est de ce fait systématiquement réalisée en secteur de surveillance continue.

En effet, la morbidité engendrée est inévitablement associée à une augmentation de la durée de séjour en réanimation, et de la durée d'hospitalisation.

Mais on peut se poser la question d'une surveillance moins lourde pour certains patients à moindre risque périopératoire, sans compromettre la sécurité du patient, et éviter un séjour systématique en soins intensifs.

Nous avons donc recherché à savoir si la clairance hépatique au vert d'indocyanine par le moniteur Limon ® pouvait prédire l'apparition d'une insuffisance hépato cellulaire, afin de mieux organiser notre filière de soins.

## IV. Patients et Méthodes

### *A. Schéma de l'étude*

Dans le cadre d'une évaluation de nos pratiques professionnelles après déclaration auprès du CPP local et enregistrement de la base de données auprès de la CNIL, nous avons étudié sur une période totale de **12 mois** (entre décembre 2011 – avril 2012 et décembre 2012 - juin 2013), l'utilisation du vert d'indocyanine dans la période péri-opératoire des hépatectomies.

Nous avons réalisé cette étude de manière **prospective, et observationnelle**, de décembre 2011 à août 2013 dans le service de chirurgie hépatique de l'hôpital Saint André à Bordeaux.

### *B. Patients*

Nous avons inclus pendant ces périodes toutes les hépatectomies pratiquées sur ce site de manière consécutive.

Le seul critère d'exclusion est la non réalisation du geste chirurgical. Les causes étant la découverte en per opératoire d'une carcinose péritonéale ou l'impossibilité technique de la résection.

### *C. Critères de jugement*

Le critère de jugement principal était l'apparition d'une **insuffisance hépato cellulaire**. La définition de l'IHPO (bilirubine > 50mmol/l et/ou TP < 50%) s'inspire du **critère 50-50 à J5** (bilirubine >50 mmol/l et TP < 50%) prédictif de plus de 50% de la mortalité par insuffisance hépatique post opératoire à J5. [64] [65]

## ***D. Données recueillies***

La **clairance hépatique** était déterminée par le capteur Limon ®, relié au moniteur PICCO II ou Pulsioflex, du coté opposé au brassard de pression artérielle.

L'ICG est reconstitué avec de l'eau pour préparation injectable puis une dose adaptée au poids (0,25 mg/kg) était injectée au patient par la voie veineuse périphérique déjà en place. Nous avons réalisé deux séries de mesures : clairance hépatique (PDR) et pourcentage résiduel à 15minutes (R15).

La première mesure préopératoire était réalisée avant l'induction anesthésique au bloc opératoire, en période de stabilité hémodynamique pour éviter les difficultés d'analyse de l'appareil (PDR0 et R150).

La deuxième mesure, postopératoire était faite avant la sortie de salle de soins post interventionnels à H+2 (PDR1 et R151).

Nous avons relevé la clairance hépatique en pourcentage (PDR) exprimé en %/minute et le résidu à 15 minutes (R15) exprimé en %.

Nous avons noté les **paramètres per opératoires** suivants : la durée d'intervention, le pourcentage de résection, la durée et le mode de clampage, geste vasculaire, radiofréquence per-opératoire, geste digestif (anastomose bilio-digestive), pertes sanguines, utilisation d'amines pressives (noradrénaline).

Les **paramètres biologiques** (ASAT, ALAT, bilirubine et TP) étaient recueillis en pré opératoire, post opératoire immédiat, à J2, J3 et J5.

Nous avons également recueilli l'apparition des **complications** suivantes : pneumopathie (foyer radiologique ou signes cliniques), épanchement pleuraux (radiologique ou échographique), décompensation oedemato ascitique (œdèmes ou ascite abondante), infection du liquide d'ascite (PNN> 250 éléments/ml à la ponction d'ascite), choc septique (hypotension réfractaire au remplissage vasculaire nécessitant une mise sous amines pressives) ou hémorragique, bactériémie (hémocultures positives), défaillance rénale requérant une épuration extra corporelle (troubles métaboliques ou surcharge hydro sodée) ou complication nécessitant une reprise chirurgicale (fistule, hématome, abcès, biliome).



## ***E. Protocole d'étude***

### **1) Chirurgie**

Dans le service de chirurgie viscérale de l'hôpital Saint André, à Bordeaux, les patients candidats à une hépatectomie sont sélectionnés selon 3 critères qui sont :

- Le respect d'une architecture comportant une veine porte, une artère, une voie biliaire et une veine sus-hépatique pour chaque segment de foie laissé en place.
- La conservation d'au moins 30% du parenchyme hépatique fonctionnel.
- La possibilité de pouvoir faire une résection oncologique de type R0.

Dans le cas où le parenchyme fonctionnel restant prévu est inférieur à 30%, on réalise une embolisation portale de l'hémi-foie à enlever 4 à 6 semaines avant l'hépatectomie avec un contrôle par volumétrie hépatique au scanner avant l'intervention pour vérifier la bonne atropho-hypertrophie du foie.

Les résections hépatiques ont été réalisées selon les conformations anatomiques et la classification de Couinaud.

Une hépatectomie est jugée majeure si le geste emporte trois ou plus de trois segments.

## 2) Anesthésie

Le conditionnement du patient requiert la mise en place d'une ou deux voies veineuses de bon calibre permettant un remplissage vasculaire rapide. Dans notre centre, le cathétérisme artériel radial (surveillance hémodynamique), et le cathéter veineux central étaient indiqués en fonction de l'état cardiovasculaire et l'importance de la résection.

De manière systématique les patients étaient équipés d'une sonde thermique, d'une sonde naso gastrique, d'un curaromètre, d'un capnographe, d'un BIS.

L'hydratation est restreinte avant clampage pour maintenir une hypovolémie relative et réduire le saignement per opératoire (via une basse PVC idéalement < 5cmH<sub>2</sub>O).

Le protocole anesthésique était standardisé.

Les agents hypnotiques diminuant les conséquences de l'ischémie-reperfusion étaient privilégiés (halogénés et propofol).

A l'induction, les patients recevaient de la kétamine à visée anti hyperalgésique, puis un bolus de propofol et du rémifentanil en AIVOC à l'induction. L'entretien anesthésique était assuré par voie inhalatrice au sévofluorane, et la curarisation était assurée par cisatracurium en réinjections.

La majorité des résections hépatiques étaient réveillés et extubés en post opératoire immédiat pour éviter l'accumulation de drogues et accélérer la réhabilitation respiratoire.

L'analgésie était réalisée de manière multimodale (paracétamol, néfopam, PCA morphine). L'analgésie locorégionale par péridurale n'est pas réalisée dans notre centre en raison des fréquents troubles de la crase sanguine en périopératoire, et de la nécessité de pouvoir moduler rapidement la profondeur de l'anesthésie en cas de variations hémodynamiques brutales per opératoire (luxation hépatique, clampage cave, saignement majeur).

## ***F. Analyse statistique***

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel MedCalc - version 12.2.1.

Les variables qualitatives ont été exprimées en utilisant la médiane, les interquartiles avec un intervalle de confiance à 95% et les variables quantitatives en moyennes.

L'analyse comparée a été réalisée par le test de Mann Whithney U test et un test t de Student.

Une aire sous la courbe ROC a été déterminée pour le PDR ICG et le R15 en SSPI et le seuil optimal a été déterminé par la méthode de Youden pour connaître la meilleure valeur prédictive positive pour diagnostiquer une insuffisance hépatocellulaire en post opératoire.

$P < 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif.

## V. Résultats

Nous avons inclus **60 personnes devant bénéficier d'une hépatectomie**. 7 patients ont été exclus, pour découverte per opératoire d'une contre indication de l'hépatectomie (carcinose péritonéale, tumeurs de la convergence avec contact vasculaire, polykystose hépatique).

Il y avait 31 hommes et 29 femmes dont la moyenne d'âge était de 63 ans (49-77) et le poids moyen de 69 kg (54 - 84).

Tableau 3 : Caractéristiques de notre population	
Données démographiques	
Age (ans)	63 (49 -77)
Hommes n (%)	31 (52)
Femmes n (%)	29 (48)
ASA 1 n (%)	11 (18)
ASA 2 n (%)	37 (62)
ASA 3 n (%)	12 (20)
IGS II	23 (12-34)
Poids (kg)	69 (54 – 84)
Embolisation portale (EP) n (%)	17 (28)
Radiofréquence hépatique (RF) n (%)	7 (11)
Radiothérapie (RT) n (%)	1 (2)
Chimiothérapie (CT) n (%)	30 (50)
Tumorectomie hépatique (TX) n (%)	7 (11)
EP + CT n (%)	8(13)
CT + RF + TX/EP n (%)	4 (7)
CT + TX n (%)	2(3)
CT + RT/RF n (%)	2 (3)
CT + EP + RF + TX n (%)	2 (3)

Les données sont exprimées en moyenne et déviation standard.

Les prises en charge préopératoires ont été différentes en fonction des patients, du type de tumeur et de la localisation. Ainsi 30 patients (**50%**) ont bénéficié d'une **chimiothérapie**, 17 (**28%**) d'une **embolisation portale**, 7 (**11%**) de **radiofréquence**, 7 (**11%**) patients d'une **résection hépatique première**, et 1 (**2%**) de **radiothérapie**.

Nous avons identifié parmi ces derniers, ceux ayant bénéficié d'une association de plusieurs thérapies néo adjuvantes. (Tableau 2)

Il n'y avait **pas de patients cirrhotiques** mais un patient était porteur de l'hémochromatose. La majorité des indications opératoires était portée pour des localisations secondaires de **tumeurs digestives à 53%**, (carcinome colorectal, gastrique, anal, tumeur neuroendocrine, villeuse). Par ailleurs il y avait **25% de tumeurs primitives** (carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome), et **22% de pathologie bénigne** (adénome, kystes, lithiases, sténoses...).

Tableau 4 : Indication des hépatectomies	
Pathologies	n (%)
Tumeurs primitives	15 (25)
Cholangiocarcinome	6 (10)
Carcinome hépatocellulaire	9 (15)
Métastases	32(53)
Adénocarcinome colorectal	27 (45)
Adénocarcinome gastrique	1 (2)
Tumeur villeuse	1 (2)
Ampulome dégénéré	1 (2)
Tumeur neuro endocrine	1 (2)
Carcinome épidermoïde anal	1 (2)
Pathologie bénigne	13(22)
Adénome hépatique	5 (8)
Kyste biliaire/ Polykystose hépatique	4 (7)
Lithiase hépatique récidivante /sténose	2 (3)
Hyperplasie nodulaire focale / Mie Caroli	2 (3)

Les données sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

Parmi les 60 patients opérés, 32, soit **54 % ont bénéficié d'une chirurgie majeure** et 28, soit **46% d'une chirurgie mineure**. Un **clampage vasculaire pédiculaire** a été réalisé dans **75% des** interventions. Essentiellement lors de chirurgies majeures (80%). La durée moyenne du clampage était de **22 minutes** (5-39). Les **pertes sanguines moyennes** étaient de **543 ml** (0-1173). Dans 33 cas un geste vasculaire supplémentaire a été nécessaire (33 résection-anastomoses de veines sus hépatiques avec 2 clampages portes), et nous avons enregistré une plaie de l'artère hépatique. Quatre anastomoses bilio-digestives et sept radiofréquences hépatiques ont été réalisées dans le même temps opératoire. La **durée moyenne** d'une intervention était de **209 minutes** (133-295). Neuf patients (15%) ont nécessité un support par vasopresseur. Il n'y a pas eu d'événements cardiologiques.

Tableau 3 : Recueil des Evènements péri opératoires	
Caractéristiques / incidents du geste	
Hépatectomie n	60
Majeure n(%)	32 (54)
Mineure n(%)	28 (46)
Volume hépatique réséqué n(%)	27 (9-45)
Durée (min)	209 (133-285)
Pertes sanguines (ml)	543 (0-1173)
Clampage vasculaire n(%)	45 (75)
Durée (min)	22 (5-39)
Geste vasculaire n(%)	33 (55)
Résection VSH n(%)	33 (55)
Résection VP n(%)	2 (3)
Plaie AH n(%)	1 (2)
Geste digestif associé n(%)	4 (7)
Radiofréquence perop n(%)	7 (12)
Instabilité hémodynamique (NAD) n(%)	9 (15)
Evènements cardiologiques n(%)	0 (0)

Les données sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

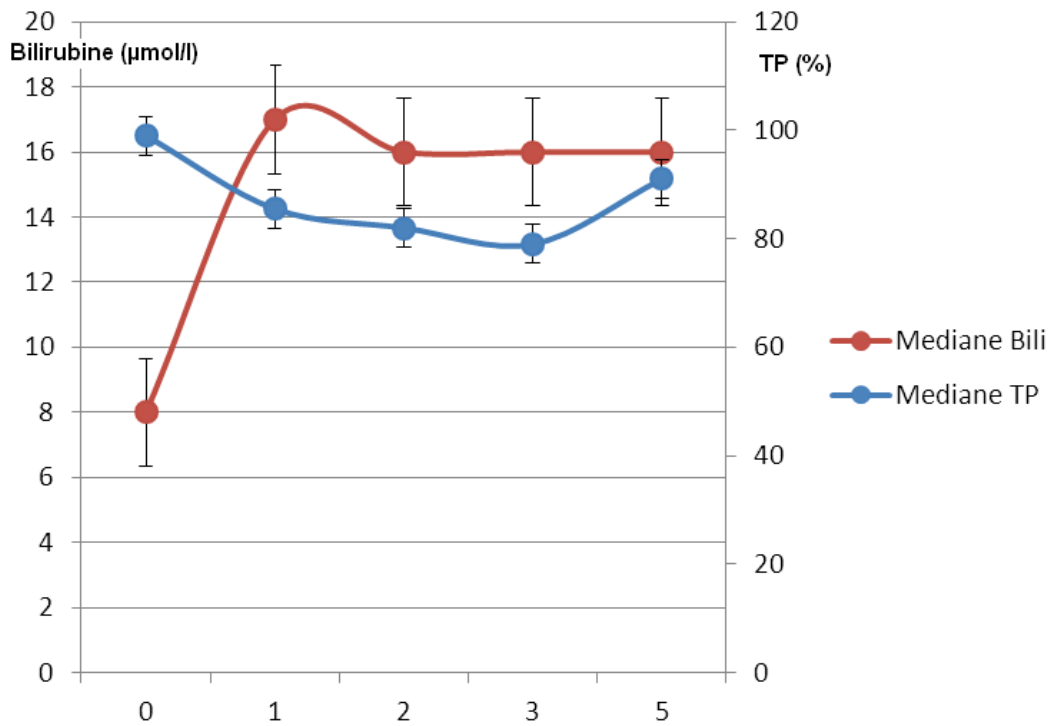
**4 patients sont décédés** dans le mois post-opératoire. **22%** des patients ont développé une **pneumopathie** post opératoire, **20%** ont du être **repris au bloc** opératoire pour des raisons chirurgicales, **17%** ont présenté des **épanchements pleuraux**, **18%** un sepsis à type de **bactériémies**, **7%** des **décompensations oedemato-ascitiques** (dont une infection du liquide d'ascite), et **7%** des patients ont nécessité une **épuraction extra rénale temporaire**.

**10 patients soit 17% ont présenté une insuffisance hépato cellulaire post opératoire.**

Tableau 6 : Recueil des complications post opératoires		n(%)
Pathologies		n(%)
Morbidité		32(53)
	Pneumopathies	13 (22)
	Reprise chirurgicale	12(20)
	IHPO	10(17)
	Epanchements pleuraux	10(17)
	Bactériémie	11 (18,0)
	Choc septique	5 (8)
	Epuraction extra rénale	4 (7)
	DOA	4 (7)
Mortalité		4 (7)

DOA : décompensation oedemato ascitique

Les données sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage.

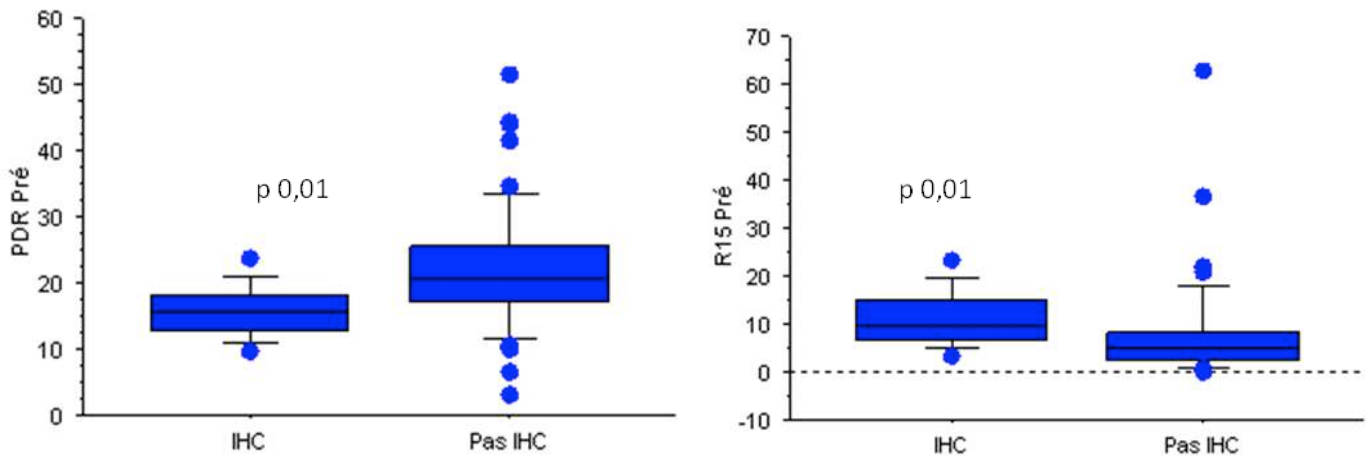


**Figure 12 : Evolution du TP et de la bilirubine après résection hépatique**

L'évolution naturelle des taux de bilirubine (mg/l) et de TP (%) depuis le pré opératoire (J0) jusqu'au cinquième jour (J5) après une résection hépatique. Les données sont exprimées en médiane avec les interquartiles



Les patients qui développaient une **IHPO**, avaient une **clairance hépatique** statistiquement significativement **différente en pré et post opératoire** de ceux qui ne développaient pas cette complication.

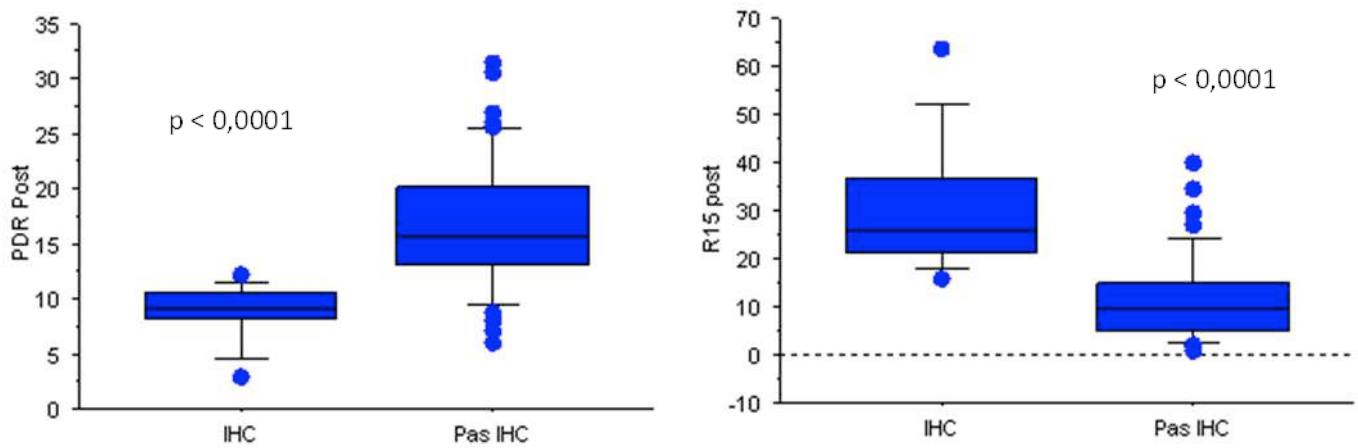


**Figure 13 : Box plots PDR et R15 en pré opératoire**

Leurs clairance préopératoire, PDR ICG était en moyenne significativement plus bas (**15,8 %/min** [19,8-11,8] versus **22,1 %/min** [12,7 – 34,4], P= 0,01), et le R15 était significativement plus élevé (**10,9 %** [5,0-16,8] VS **7,7 %** [0,1-18,1], P= 0,01).

**Le PDR est plus bas et le R15, plus haut en pré-opératoire chez les patients présentant une IHC à J5.**

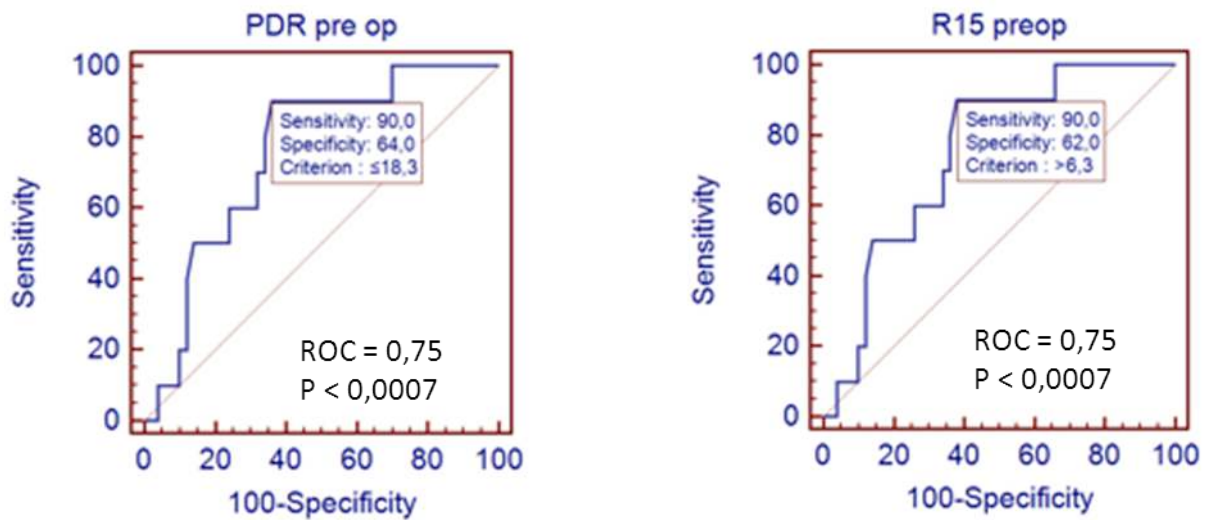
De façon similaire, ces mêmes patients avaient en SSPI, PDR ICG moyen plus bas (**8,7 %/min** [6,1 – 11,3] versus **16,8%/min** [10,9 – 22,7],  $P < 0,0001$ ) et un R15 significativement plus élevé (**30,1 %** [16,1 – 43,9] versus **11,4%** [2,5 - 20,3],  $P < 0,0001$ ).



**Figure 14 : Box plots PDR et R15 en post opératoire**

**Le PDR est plus bas et le R15 plus haut, en post-opératoire chez les patients présentant une IHC à J5.**

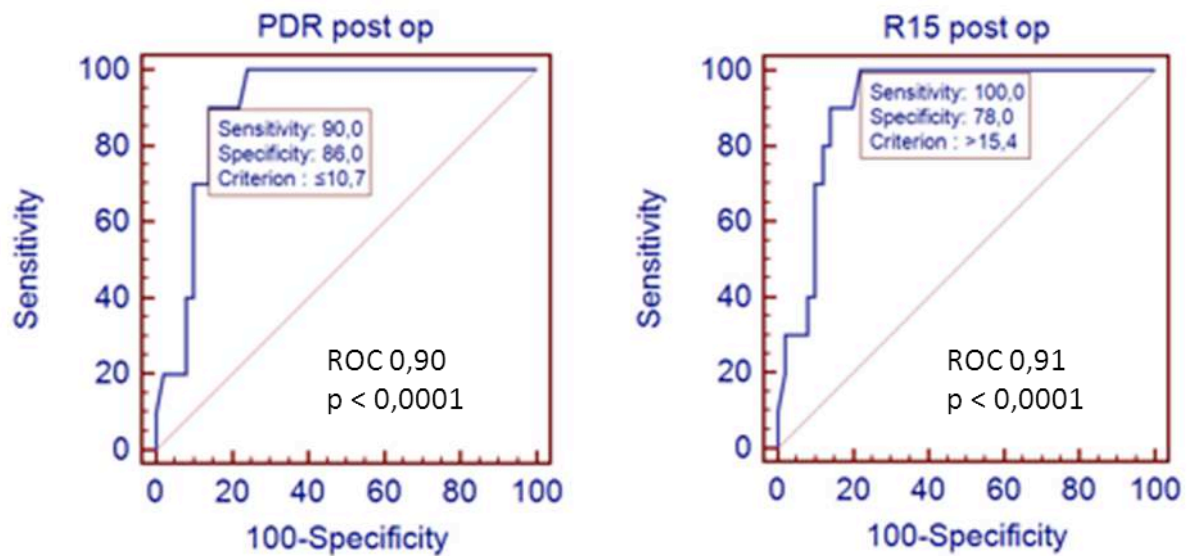
Les aires sous la courbe ROC (AUC) des PDR ICG et R15 pré opératoire et en SSPI pour prédire la survenue d'une IHC sont résumées dans les figures suivantes :



**Figure 15 : Courbes ROC PDR et R15 en pré opératoire corrélées à une dysfonction hépatique à J5**

Cut-off **PDR** < **18,3%/min** (Se 90%/Sp64% et **R15** > **6,3%** (Se 90%/Sp62% en pré opératoire.

Selon la méthode de Youden, la valeur seuil du **PDR ICG pré opératoire est de 18,3%/min** (Se 90%/Sp64% VPP36%/VPN97%) et celle du **R15 de 6,3%** (Se 90%/Sp62% VPP32%/VPN97%).



**Figure 16: Courbe ROC corrélée à une dysfonction hépatique à J5.**

Cut-off PDR < **10,7% /min** (Se 90%/Sp86%) et **R15 >15,4 %** (Se 100%/Sp78%) en postopératoire.

Parallèlement la valeur seuil du **PDR ICG et du R15 en SSPI** pour prédire au mieux les patients présentant une IHC au cinquième jour postopératoire était respectivement de **10,7% /min** (Se 90%/Sp86% VPP56%/VPN97%) et **15,4 %** (Se 100%/78% VPP47%/VPN100%).

Les patients ayant une **clairance hépatique inférieure à 18.3 %/min en préopératoire, 10,7%/min en post opératoire** et un **résidu de vert d'indocyanine supérieur à 6,3% en préopératoire, 15,4% en post opératoire** sont à haut risque de développer une **insuffisance hépato cellulaire à J5 post opératoire.**

## VI. Discussion

Dans notre étude, nous avons montré qu'une **clairance hépatique altérée et un taux de rétention élevé du vert d'indocyanine** étaient **prédictifs de l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire à J5 après résection hépatique chez des patients non cirrhotiques**

L'apparition de défaillance hépatique après hépatectomie a certes été diminuée grâce à l'apparition de traitements adjuvants et aux avancées chirurgicales mais reste une complication potentiellement mortelle qu'il faut savoir diagnostiquer précocement pour améliorer la prise en charge de ces patients.

La mesure de la clairance hépatique via une spectrophotométrie de l'ICG est un outil validé pour explorer la fonctionnalité hépatique. Dans certains pays, au Japon, ce paramètre est intégré en préopératoire à un algorithme décisionnel pour adapter l'invasivité de la chirurgie aux réserves fonctionnelles du patient [60]. Le résidu à 15 minutes détermine l'extension de la résection chez les patients sans ascite avec une bilirubinémie normale. La majeure partie de la population étudiée possède une fonction hépatique altérée et l'indication opératoire prédominante est le carcinome hépatocellulaire.

Ainsi Imamura enregistre une série de 1056 hépatectomies consécutives en 8 ans sans mortalité à 30 jours chez cette même population, avec seulement un tiers d'hépatectomies majeures. [56]

La mesure de la clairance hépatique a été simplifiée grâce à l'apparition d'une technique de détection par spectrophotométrie, simplifiant l'étape traditionnelle de prélèvement sanguin et d'analyse pharmacologique. De ce fait, ce monitoring devient entièrement non invasif, et réalisable au lit du patient avec résultats analysables instantanément.

La principale limite de cette étude, repose sur le fait qu'elle a été réalisée en deux périodes d'inclusions qui s'expliquent par une analyse statistique intermédiaire et des travaux (au sein du service de réanimation) entraînant une interruption temporaire de sa chirurgie hépatique.

Nous avons choisi de définir l'IHC à J5 pour ne pas créer de biais à cause des variations biologiques secondaires à la chirurgie et ainsi pour pouvoir s'inspirer du critère du 50/50. L'originalité de cette étude repose sur la population étudiée, car elle s'intéressait à une population sans hépatopathie préexistante.

En effet, les cirrhotiques ont des fonctions d'épuration hépatique altérées.

Scheingraber illustre que la clairance du ICG (ainsi que le TP) sont plus bas chez les patients porteurs de cirrhose mais ne constate pas de différence au niveau des taux de bilirubine sanguine. Il montre également que la clairance ICG post opératoire est meilleure (5,8 %/min avec AUC 0,867) que la bilirubine ou le TP pour prédire l'apparition d'une IHPO.

Sa meilleure valeur pour déterminer une dysfonction hépatique post opératoire est une clairance inférieure à 5.8% /min avec une spécificité de 77,8% et une sensibilité de 83,3% et ROC 0,87. [62]

Sa définition d'IHPO exigeait un des critères suivants : thrombose porte ou artère hépatique, ascite>1000ml/jour, coagulopathie nécessitant administration de PFC, bilirubine>2mg/dl ou encéphalopathie, et une défaillance d'organe (respiratoire, rénal, cardiovasculaire ou SDMV).

Il dénombre par ailleurs un taux de décès de 3,2% et 21% d'IHPO. Cependant, le taux d'hépatectomies majeures n'est pas clairement mentionné mais est inférieur à 35%.

De Liguori s'est intéressé à l'apparition d'une IHPO (définie par un des éléments suivants hyper bilirubine ou ascite ou encéphalopathie ou INR à J7) chez un collectif de patients indemne d'hépatopathie chronique pré existante opérés de résections modérées (hemihépatectomie droite...), de ce fait un clampage hépatique était réalisé dans seulement 35% des interventions. Il trouve qu'une clairance pré opératoire plus basse (<17,6%/min) en préopératoire est associé à l'apparition d'une IHPO (p 0,044) avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 62 % (p=0,056). En post opératoire, à J1, cette valeur diminue à 13,4 % /min (p = 0,014).

Ce dernier souligne également une forte corrélation (0,999 p<0,001) entre PDR et R15 ICG, (et par conséquent, la possibilité de raisonner indifféremment sur l'un ou l'autre paramètre). [63]

L'enjeu pour le chirurgien hépatique est de laisser suffisamment de foie sain pour préserver la fonction pendant la régénération cellulaire, et d'en réséquer suffisamment pour être en marges saines. En effet des auteurs ont établi un lien de causalité entre clairance et résection. Les clairances hépatiques de l'ICG baissent de manière significative et proportionnelle (et donc prévisible) au volume réséqué en post opératoire.

Okochi trouve un coefficient de corrélation de 0,859 avec un  $p < 0,0001$  entre la clairance de l'ICG mesurée en post opératoire et la clairance de l'ICG estimée à partir de la valeur préopératoire et du volume de foie résiduel. [66]

Dans la littérature, certains auteurs se sont intéressés à la valeur prédictive de la clairance hépatique pour prédire l'apparition d'une IHC, mais leurs résultats sont parfois divergents.

On peut se poser la question de l'apport de ce monitoring sur un foie présentant une fibrose préalable.

Au début des années 1990, Hemming démontrait sur un petit effectif cirrhotique que les patients avec une clairance de l'ICG inférieure à 18%/min en préopératoire avaient une mortalité à 30 jours après résection hépatique supérieure aux autres  $p < 0,001$ . [58]

A la même époque, chez des patients opérés d'un carcinome hépatocellulaire, Lau préconisait d'avoir un  $R15 < 14\%$  pour indiquer une hépatectomie majeure. En effet il enregistrait un risque relatif de mortalité hospitalière multiplié par 3 avec une mortalité de 11%. [59]

Plus récemment, en 2006 Ohwada, travailla sur une clairance résiduelle, calculée en préopératoire comme étant le produit de la clairance préopératoire par le volume du futur résidu hépatique fonctionnel après exclusion tumorale. Il concluait que les patients cirrhotiques avec une clairance résiduelle inférieure à 9%/min étaient à risque de développer une IHPO (1 critère parmi : hyperbilirubine après J5, ascite > 7j, hyperamoniémie, encéphalopathie hépatique) après une résection hépatique dans le cadre des carcinomes hépatocellulaire avec une sensibilité de 88% et avec une spécificité de 82%  $p = 0,022$ . Il trouva également une corrélation entre la clairance résiduelle estimée en préopératoire et la clairance mesurée en post opératoire  $p < 0,0001$ . [67]

Pour Sugimoto, une clairance hépatique à J1 post opératoire d'une hépatectomie majeure inférieure à 7%/min est prédictive d'une défaillance hépatique, définie uniquement par une bilirubinémie >5 mg/dl, avec une sensibilité de 71,4 % et une spécificité de 95,5%. La population étudiée mélangeait patients avec et sans cirrhose, et il ne mettait pas en évidence de différences en ce qui concerne les valeurs pré opératoires de clairance hépatique malgré l'hétérogénéité de la population étudiée. [61]

A l'opposé, Lam étudiait, entre 1994 et 1997, 2 groupes de patients cirrhotiques opérés d'une hépatectomie majeure qui avait pour seule différence un résidu à 15 minutes de l'ICG préopératoire supérieur, ou inférieur à 14%. Il ne retrouvait pas de différence statistiquement significative sur l'apparition de complications post opératoires (pneumopathie, épanchement pleural, infection du site opératoire, abcès sous phrénique, désunion de paroi, infection du liquide d'ascite, arythmie cardiaque) d'incidence 40%, de durée de séjour hospitalier (12 jours), de mortalité hospitalière (2%) et de survie médiane (46 mois). Les patients étaient ventilés mécaniquement en post opératoire aux soins intensifs, recevaient de l'albumine pendant 5 jours et des antibiotiques pendant 3 jours ainsi qu'une nutrition parentérale 4-7 jours. [68]

De manière similaire et concomitante, Hsia ne montrait pas d'augmentation de morbimortalité post résection hépatique pour carcinome hépatocellulaire chez les cirrhotiques ayant une fonction altérée en pré opératoire définie par un R15 > 20%, versus une population indemne avec un R15 inférieur à 10% (les patients entre ces 2 valeurs étaient exclus pour cause de fonction hépatique jugée intermédiaire). Les patients du groupe à dysfonction hépatique préopératoire étaient aussi plus vieux, avaient des taux d'alfa foetoprotéine et des albuminémies plus faibles que les autres. Ils bénéficiaient également de résections hépatiques plus étendues. [69]

Cet outil intéressant est également étudié et utilisé à d'autres fins.

Dans le domaine de la transplantation hépatique, la clairance hépatique permet pour certaines équipes de diagnostiquer rapidement des complications rares mais redoutables telles que des thromboses artérielles, des dysfonctions primitives de greffon ou même des rejets aigus. cela pourrait permettre de recourir plus précocement à un traitement adapté qui peut aboutir à une nouvelle transplantation en urgence. [70] [71] [72] [73]



## VII. Conclusion

La chirurgie hépatique est en pleine évolution.

Les principales indications sont les métastases de cancer colorectal puis par les carcinomes hépato cellulaires.

L'avènement des traitements adjuvants (chimiothérapie, radiofréquence...) permet dans un deuxième temps de proposer cette chirurgie à des patients initialement inopérables d'emblée.

Par ailleurs, cela a aussi été rendu possible par d'autres progrès techniques indéniables (contrôle de l'hémostase), soutenus par une amélioration des connaissances du fonctionnement hépatique.

Cependant cette chirurgie est loin d'être anodine, malgré toutes ces avancées.

L'insuffisance hépato cellulaire post opératoire reste une complication rare mais potentiellement mortelle.

Cette dernière implique et justifie la nécessité d'évaluer de manière précise et fiable la fonction hépatique des patients en préopératoire d'une résection hépatique pour minimiser ce risque.

Après la biologie, les scores fonctionnels et l'imagerie, des tests fonctionnels hépatiques fondés sur le concept de clairance ont été développés et se sont perfectionnés.

Aujourd'hui nous disposons d'un test fiable, rapide, facile, réalisable au lit du patient permettant d'appréhender les réserves fonctionnelles du patient. Ce test est la clairance au vert d'indocyanine par spectrophotométrie pulsée. Après injection intraveineuse du colorant, le moniteur Limon® évalue la concentration sanguine du vert d'indocyanine en temps réel et permet donc d'en déduire la clairance hépatique, car cette molécule possède une élimination uniquement hépatique.

Dans notre étude, nous avons montré que **la clairance hépatique du vert d'indocyanine en pré et a fortiori en post opératoire était altérée chez les patients à risque de développer une insuffisance hépatocellulaire à J5 post opératoire.**

Comme réalisé actuellement et efficacement dans certains pays, ce test pourra servir à discriminer les patients ayant une mauvaise réserve fonctionnelle hépatique pour lesquels une résection hépatique majeure serait dangereuse et devrait être contre-indiquée.

En effet une clairance hépatique préopératoire altérée impliquerait un risque trop élevé d'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire post opératoire.

## VIII. Références bibliographiques

- 1) Andreou, A., et al., Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J Gastrointest Surg*, 2013. 17(1): p. 66-77; discussion p 77.
- 2) Finch, M.D., et al., An 8-year experience of hepatic resection: indications and outcome. *Br J Surg*, 1998. 85(3): p. 315-9.
- 3) Mullen, J.T., et al., Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 non cirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg*, 2007. 204(5): p. 854-62; discussion 862-4.
- 4) Dan, R.G., et al., Postoperative morbidity and mortality after liver resection. Retrospective study on 133 patients. *Chirurgia (Bucur)*, 2012. 107(6): p. 737-41.
- 5) Halkic, N., et al., Carcinome hépatocellulaire : données actuelles. *Revue Médicale Suisse* 2000 Numéro : 2305 Sujet: Chirurgie
- 6) Nonami, T., et al., Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of post-hepatectomy liver failure. *Hepatogastroenterology*, 1999. 46(27): p. 1669-72.
- 7) Hanazaki, K., et al., Survival and recurrence after hepatic resection of 386 consecutive patients with hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*, 2000. 191(4): p. 381-8.
- 8) 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.
- 9) Selzner, N., et al., Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*, 2003. 125(3): p. 917-36.
- 10) Mentha, G., et al., Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33 Suppl 2: p. S76-83.

- 11) Cheung, T.T., et al., Rapid measurement of indocyanine green retention by pulse spectrophotometry: a validation study in 70 patients with Child-Pugh A cirrhosis before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2012. 11(3): p. 267-7
- 12) 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.
- 13) Elias, D., et al., [What are the real indications for hepatectomies in metastases of colorectal origin?]. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998. 22(12): p. 1048-55.
- 14) Pawlik, T.M., R.D. Schulick, and M.A. Choti, Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*, 2008. 13(1): p. 51-64.
- 15) Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure ? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-45.
- 16) Belghiti, J. and S. Ogata, Assessment of hepatic reserve for the indication of hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005. 12(1): p. 1-3.
- 17) Bouche, O et al. Cancer du côlon métastatique. *Société française de gastro enterologie*
- 18) Chiche, L., [Surgical management of hepatic metastases from colorectal cancer]. *J Chir (Paris)*, 2003. 140(2): p. 77-89.
- 19) Chun, Y.S. and J.N. Vauthey, Extending the frontiers of resectability in advanced colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33 Suppl 2: p. S52-8.
- 20) Mentha, G., et al., Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol*, 2007. 33 Suppl 2: p. S76-83.

- 21) Chenyang, D., et al., Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:190
- 22) Dodd, G.D., 3rd, et al., Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics*, 2000. 20(1): p. 9-27.
- 23) Lindecker-cournil, V, et al., Destruction de tumeur intra-abdominale par agent physique par laparotomie ou par laparoscopie. *Haute Autorité de santé / Service évaluation des actes professionnels / décembre 2005*
- 24) Llovet, J.M. and J. Bruix, Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003. 37(2): p. 429-42.
- 25) Strasberg, S.M., Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2005. 12(5): p. 351-5.
- 26) Cai, X., et al., Laparoscopic liver resection and the learning curve: a 14-year, single-center experience. *Surg Endosc*, 2014.
- 27) Hamoui, M.,et al., Preoperative evaluation of liver failure risk in cirrhotic patients undergoing hepatic resection. *Hépatogastro. vol. 16, n° 1, 01/02 2009* p11-19.
- 28) Wildi, S.M., et al., Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound*, 2008. 36(1): p.20-6
- 29) Gurusamy, K.S., et al., Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(1): p. CD007632.
- 30) Rahbari, N.N., et al., Portal triad clamping versus vascular exclusion for vascular control during hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*, 2009. 13(3): p. 558-68.

- 31) Chouillard, E.K., A.A Gumbs, and D.Cherqui, Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques. *Ann Surg Innov Res*, 2010. 26;4:2
- 32) Steib, A., C. Schmidt-Mutter, and Ph. Bachellier Anesthésie pour chirurgie hépatique (en dehors de la transplantation) Recommandations SFAR Conférences d'actualisation 2001, Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et Sfar 2001 p. 369-384
- 33) Midorikawa, Y., et al., A comparative study of postoperative complications after hepatectomy in patients with and without chronic liver disease. *Surgery*, 1999. 126(3): p. 484-91.
- 34) Jin, S., et al., Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(44): p. 7983-91
- 35) Rahbari, N.N., et al., Post-hepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)*, 2011. 13(8): p. 528-35.
- 36) Rahbari, N.N., et al. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec;18(13):3640-9.
- 37) Schreckenbach, T., et al., Posthepatectomy liver failure. *Dig Surg*, 2012. 29(1): p. 79-85.
- 38) Ribeiro, H.S., et al., Extended preoperative chemotherapy, extent of liver resection and blood transfusion are predictive factors of liver failure following resection of colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol*, 2013. 39(4): p. 380-5.
- 39) Garcea, G., S.L. Ong, and G.J. Maddern, Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis*, 2009. 41(11): p. 798-806
- 40) Van den broek, M.D., and al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factor and treatment. *Liver int*, 2008. 28 : 767-80

- 41) Mikagi, K., et al., Effect of preoperative immunonutrition in patients undergoing hepatectomy; a randomized controlled trial. *Kurume Med J*, 2011. 58(1): p. 1-8.
- 42) Wicherts, D.A., et al., Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2010. 97(2):240-50
- 43) Lim, C. and O. Farges, Portal vein occlusion before major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases: rationale, indications, technical aspects, complications and outcome. *J Visc Surg*, 2012. 149(2): p. e86-96.
- 44) Schneider, P.D., Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am*, 2004. 84(2): p. 355-73.
- 45) Sakka, S.G., Assessing liver function. *Curr Opin Crit Care*, 2007. 13(2): p. 207-14.
- 46) Mullin, E.J., M.S. Metcalfe, and G.J. Maddern, How much liver resection is too much? *Am J Surg*, 2005. 190(1): p. 87-97.
- 47) Barbare, J.C Quantification de la fonction hépatique : pourquoi et comment ? *Hépatogastro*. Volume 5, Numéro 6, Mini-revues 11/12 1998 p 423-431.
- 48) Cholongitas, E., et al., Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 22(11-12): p. 1079-89.
- 49) Kamath, P.S., et al., A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 2001. 33(2): p. 464-70.
- 50) Yamanaka, J., S. Saito, and J. Fujimoto, Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*, 2007. 31(6): p. 1249-55.

- 51) Kim, SU, SH. Ahn, and JY. Park, Prediction of postoperative hepatic insufficiency by liver stiffness measurement (FibroScan ®) before curative resection of hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Hepato Int.* 2008. 2(4): p.471-7.
- 52) Faybik, P., et al., Comparison of invasive and noninvasive measurement of plasma disappearance rate of indocyanine green in patients undergoing liver transplantation: a prospective investigator-blinded study. *Liver Transpl.* 2004. 10(8): p. 1060-4.
- 53) Purcell, R., P. Kruger, and M. Jones, Indocyanine green elimination: a comparison of the LiMON ® and serial blood sampling methods. *ANZ J Surg.* 2006. 76(1-2): p. 75-7.
- 54) Akita, H., et al., Real-time intraoperative assessment of residual liver functional reserve using pulse dye densitometry. *World J Surg.* 2008. 32(12): p. 2668-74.
- 55) Sakka, S.G., H. Koeck, and A. Meier-Hellmann, Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages. *Intensive Care Med.* 2004. 30(3): p. 506-
- 56) Imamura, H., et al., One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003. 138(11): p. 1198-206; discussion 1206.
- 57) LiMON ® (PC5000) Version 1.4 et 1.5 Manuel d'utilisation et Information sur le produit PULSION FR 09/2006 Septembre 2006 Art.-Nr. PC50620\_R02 p 4.1-4.6
- 58) 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.
- 59) Lau, H., et al., Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg.* 1997. 84(9): p. 1255-9.
- 60) Imamura, H., et al., Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J HepatobiliaryPancreatSurg.* 2005. 12(1): p. 16-22.



- 61) Sugimoto, H., et al., Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry. *J HepatobiliaryPancreatSurg*, 2006. 13(6): p. 543-8.
- 62) Scheingraber, S., et al., Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection. *Hepatogastroenterology*, 2008. 55(85): p. 1394-9
- 63) Deliguori 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 SurgOncol*, 2009. 35(9): p. 957-62.
- 64) 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.
- 65) 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.
- 66) Okochi, O., et al., ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy. *J Surg Res*, 2002. 103(1): p. 109-13
- 67) Ohwada, S., et al., Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2006. 93(3): p. 339-46.
- 68) Lam, C.M., et al., Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg*, 1999. 86(8): p. 1012-7.
- 69) Hsia, C.Y., et al., Perioperative safety and prognosis in hepatocellular carcinoma patients with impaired liver function. *J Am CollSurg*, 2000. 190(5): p. 574-9.
- 70) Levesque, E., et al., Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2009. 15(10): p. 1358-64.

71) Olmedilla, L., et al., Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2009. 15(10): p. 1247-53.

72) von Spiegel, T., et al., Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthetist*, 2002. 51(5): p. 359-66.

73) Hori, T., et al., K(ICG) value, a reliable real-time estimator of graft function, accurately predicts outcomes in adult living-donor liver transplantation. *Liver Transpl*, 2006. 12(4): p. 605-13.

## **Serment d'Hippocrate**

En présence des Maîtres de cette école, et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.