



HAL
open science

Facteurs prédictifs et impact du syndrome de reperfusion sur la morbi-mortalité au cours de la transplantation hépatique orthotopique

Thibault Chapelle

► **To cite this version:**

Thibault Chapelle. Facteurs prédictifs et impact du syndrome de reperfusion sur la morbi-mortalité au cours de la transplantation hépatique orthotopique. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02962896

HAL Id: dumas-02962896

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02962896>

Submitted on 9 Oct 2020

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.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2019-2020

**FACTEURS PREDICTIFS ET IMPACT DU SYNDROME DE REPERFUSION
SUR LA MORBI-MORTALITE AU COURS DE LA TRANSPLANTATION
HEPATIQUE ORTHOTOPIQUE**

Thèse d'exercice de Médecine

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Soutenue et présentée publiquement le

20/03/2020

A la faculté de Médecine de Nice,

Par

Thibault CHAPELLE

Interne des hôpitaux de Nice

Né le 31/08/1989 à Nevers

Discipline : Anesthésie-Réanimation

Devant les membres du jury composé de :

Madame le Professeur ICHAI Carole, **Présidente du jury**

Monsieur le Professeur ANTY Rodolphe, **Assesseur**

Monsieur le Professeur IANNELLI Antonio, **Assesseur**

Monsieur le Dr PERUS Olivier, **Assesseur**

Monsieur le Dr PLATTIER Rémi, **Directeur de Thèse**

Liste des enseignants

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE



Faculté de Médecine

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA Jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

**M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel**

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROHRUCH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSÉ Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2019 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)
Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
-----	---------------	---------

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	GASPERINI Fabrice	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M. AMIEL Jean	M. FREYCHET Pierre
M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M. FENICHEL Patrick	M. TRAN Dinh Khiem
M . FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	

*« Avec le sens de l'humour bien développé
et beaucoup de volonté,
nous traversons plus facilement la vie et ses épreuves. »*

Anonyme.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A **Madame le Professeur Carole ICHAI**, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Mes remerciements vont pour votre enseignement qui nous rappelle l'importance de bien soigner nos patients au quotidien, entre science et humanité. Merci de soutenir les choix des jeunes praticiens de cette si belle spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation et de me permettre d'exercer prochainement au sein de votre pôle.

A **Monsieur le Professeur Rodolphe ANTY**, merci d'avoir accepté de juger mon travail et d'apporter votre expertise sur le sujet. Collaborer avec vous sera toujours enrichissant. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A **Monsieur le Professeur Antonio IANNELLI**, le travail que vous réalisez concernant la transplantation hépatique au sein du CHU est considérable. Que cette thèse puisse en exprimer ma modeste reconnaissance. Je vous remercie également pour votre accessibilité qui rend la communication, essentielle entre nos spécialités, facile et agréable.

A **Monsieur le Dr Olivier PERUS**, je te remercie de participer à ce jury de thèse, mais surtout de nous avoir encadrés, moi et les internes des générations passées et futures, nous faisant part de ta forte expérience de l'anesthésie en chirurgie digestive et hépatique. Merci de nous rappeler également qu'au baby le danger peut aussi venir de derrière. C'est dans cette ambiance sympathique que je m'impatiente de rejoindre votre équipe.

A **Monsieur le Dr Rémi PLATTIER**, j'ai été très heureux que tu acceptes de reprendre avec moi ce travail. Inutile de rappeler que ton aide a été précieuse. Tes compétences médicales n'ont d'égal que tes qualités humaines et de gestion d'équipe. Sache que j'en suis très impressionné. Maintenant que j'aspire à devenir l'un de tes pairs, laisse-moi te dire que j'ai fini de te laisser gagner nos matchs de tennis.

A ma famille,

A **Annick**, mon défunt grand-père à qui je dédie cette thèse. Pour m'avoir transmis sa vision de la vie et de la médecine.

Daddy, je crois que nous sommes heureux tous les deux que ce jour arrive enfin. Si tu n'as pas eu besoin de me poursuivre jusque dans mon bain pour améliorer mes fautes aux dictées dans mon enfance, c'est qu'au fond il n'y en avait pas tant que cela... Je comptais évidemment, pour cette thèse, sur ta bienveillante relecture.

Mum, ta douceur, ta dévotion et ton courage m'ont toujours impressionné. Et je ne parle pas de ton déhanché sur la samba du carnaval de Rio. Tu me vois ravi que tu puisses à l'avenir, pipeletter sur « ton fils médecin » dans nos contrées berrichonnes.

A **vous deux**, s'épanouir dans une telle famille a été un jeu d'enfant, apprendre à discerner travail et divertissement a été une force. Merci pour votre soutien et votre amour inconditionnel. C'est moi qui suis fier de vous. Ce diplôme est aussi le vôtre.

A mon grand frère **Flo**, le brouillon avant le chef d'œuvre ?, merci pour les tartes que tu as prises à ma place et celle que tu m'as rendue pour resserrer ce lien fraternel. Une certaine admiration pour toi depuis mon canapé m'a fait partager ce goût pour les activités ludiques et sportives qui nous rassemblent toutes ces années après. Même si la compet' continue, je t'aime futur homme de fer !

A **Elsa**, petit bout de femme radieuse et scintillante qui sait mater mon bougre de frère. Merci pour les chaleureux moments que l'on passe ensemble.

A **Arthur**, mon fillot, ton petit sourire malicieux et tes bonnes joues font craquer toute la famille, moi le premier. Compte sur tonton pour te gâter !

A mes beaux-parents, **Philippe et Corinne**, outre votre plus beau cadeau de m'offrir la main de votre fille, je vous serai toujours reconnaissant de votre soutien apporté la veille du concours de l'ECN alors que la pression atteignait son paroxysme. Partager ce moment de consécration aujourd'hui avec vous est un réel plaisir.

A toutes la **famille Maes** et leur petits gredins, pour m'accepter comme valeur ajoutée et pour ces pique-niques parfaits avec un peu de bigougne et d'estampagnole.

Aux tontons et tantines, aux couz' et toute la **famille Ringot**, avec qui c'est toujours un grand moment de plaisir de passer du temps ensemble.

A ma **grand-mère**, à qui j'envoie mes meilleures pensées.

A mes amis, la famille que nous choisissons,

Au Berlin Calling, cette bande de carabins d'ici et d'ailleurs, qui mettent le feu sur la piste ou dans le cœur lorsque la musique ou la vie s'emballe.

A **Clemy**, un mail anodin, un voyage à Mada parmi d'autres, 10 ans d'études conjointes, une ou deux leçons de skis, une AG houleuse sur un KT, un discours de témoin de mariage... en fait l'amitié c'est simple...

A **Margaux**, si je n'ai pu assister à ta thèse, j'assiste aujourd'hui à l'éclat d'une jolie femme, d'un brillant médecin, d'une Ch'timi enivrée, et d'une fiancée bientôt comblée. Pour ces raisons, je suis bien content que tu assistes à la mienne.

A **Pierre-Louis Jean-Marc Marie Jacquemet**, peu de jours se sont passés au cours de cet internat sans un coup de fil de mon Jacky. Si nous avons progressé ensemble en anesthésie comme au wakeboard, aujourd'hui notre amitié dépasse nos centres d'intérêt commun. M'étant habitué au quotidien avec mon poto, aujourd'hui, je suis triste que nous soyons éloignés mais ce n'est rien à côté de la fierté d'avoir un ami comme PJ.

To **Kekou**, who i wish all the best. Congrats for your first skiing lessons. I'm proud of you too. Kiss Kiss Love Love.

A **Romich**, je connais peu de gens qui dégagent autant de sympathie et qui sont aussi sympathique. Et je trouve hyper pratique de connaître un passionné de planche à voile au cas où j'organiserai un diner mercredi soir.

A **Carolus**, notre danseuse étoile (même à 38SA), qui propage son sourire contagieux du cap corse à Bonifacio.

Aux parents aimants que vous allez devenir...

A **Juliette**, alias Santaccina, Si tu pouvais pointer le bout de ton petit nez ce soir...

A mon **Facch**, mon petit rital au grand cœur, toi aussi tu as été un fidèle acolyte durant ces études et en période extra-scolaire. Je suis très heureux que nos chemins se soient croisés. J'espère profondément ton retour sur l'Archet.

A **Marinette**, le petit luccho a bien de la chance d'avoir rencontré la perle rare. Avec toi à ses côtés, la vie va être un long et beau voyage.

A **Gregoose**, à ton swing sur le 18 comme sur le dancefloor, à cette passion pour les escarpins qui donnent une courbure de pied si érotique.

A **Maudouce**, qui partage chaque instant avec bienveillance et sans compter, et à ce stage de pilotage au volant d'une Mini rouge empruntée à la volée.

A **Albich**, pour m'avoir montré comment boucler (et pas à bacler) une thèse en temps record, pour pouvoir aller profiter du rythme de la nuit, de la très longue nuit... Et aux coups de pédales passés et futurs !

A **Chloé**, pour nous montrer un peu ce qu'est la classe dans ce monde de brute.

A **Bénou**, la douce et belle Bénou, tu es loin à Bordeaux, mais je suis ravi que tu t'y épanouisses.

A **Françou**, pour cette passion de l'ovalie, « Oh la belle ogive », vous aussi allez nous faire un mariage bringuifiosant.

A **Sachinho**, sur qui on peut toujours compté, merci pour ta disponibilité. Kiff la vibes à Liverpool.

Aux Stretcheurs,

A **Jean Nik**, le premier à m'avoir tendu la main, sur les bancs de P1. Ces mains qui ne tremblent pas pour la gagne au birdie du 18, plantent le bâton sereinement dans les cosmiques ou pianotent presque à l'improviste sur l'orgue d'une église. Des mains qui savent tout faire en somme. Autant te dire que je n'ai pas hâte de me luxer le coccyx !

A la **Kenz**, une belle leçon de quelqu'un qui retombe sur ses pattes grâce à ce beau parcours madrilène, cette expérience en plus du reste fait de toi un ami trop souvent éloigné mais bel et bien fidèle. Et bien sûr à ce contre-fist d'anthologie ! A couvert !!!

A **Karibou**, ta passion pour la montagne me passionne, tu mérites amplement ce que tu as atteints aujourd'hui. Je suis très fier d'avoir un ami qui ait rendu sa raie publique !!

A tes petits crapauds, **Marcellino** et **Leondinho**,

A **Freddoch**, **Laddoche** et **Bibi**, pour se marrer plus encore !!

A vos douces moitiés, **Amé**, **Lele**, **Elsa**, **Tata**, que j'embrasse fort. Qu'elles puissent vous rendre encore plus heureux, mais également la clé du coffre qui contient vos couilles le temps d'un WE golfique ou skiistique entre hommes... ;-)

Aux Monchus, How do I ride? Call 991

A **Nanoucho**, l'âme qui vive. Mon ami, merci pour ton débit de connerie impressionnant, merci pour ton planter de bâton gauche, merci d'être la preuve que les amis sont la famille que nous choisissons.

A **Mathyboy**, n'est comparable à ta générosité que la taille de ton gros doigt de pied. Merci de ne jamais nous faire baisser la garde et merci pour ta roue de paon qui m'a de suite charmé.

A **Tonty Maiss**, au voyage de noce rattrapé in extremis, aux chronos de trail qui s'affolent, à ta sérénité légendaire qu'on jalouse un peu tous, à ta bedax peut-être perdue à jamais,

A **Loulic**, mon numéro 10, te voir embraser cette brillante carrière de neurochirurgien me rend très fier. Merci de supporter de l'OL, merci d'aimer le biclou, CM2014 Bogota restera un grand moment dans ma mémoire,

A **Frankyball**, le précurseur, merci pour sauter les corniches en premier et tout faire un peu avant nous, embrasse la belle **Tiffou**, et **Oscarito**,

A **Benny**, parce qu'on a toujours besoin d'un vrai soignant au milieu de tous ces peintres, à tes talents culinaires,

Aux **virages sautés** et à la **godille** que vous m'enviez tous...

Aux Monchettes,

Lolo, Riema, Gladou, qui adorent se faire surnommer ainsi. Ne vous prenez pas plus de passion pour le ski de rando que pour ces gros monchus poilus.

A **Gaspard Pibarnon** pour nous faire goûter des vins délicieux, et à **Laura** pour communiquer sa bonne humeur et sa joie de vivre,

A la Dream team,

A mon **VB**, la good vibes, comment les choses ne peuvent-elles pas te réussir avec autant d'énergie, de dévotion et cette petite gueule d'ange. Je suis impressionné par tes solutions toujours pragmatiques et efficaces, alors bordel trouve nous un moyen de finir ce putain d'Iron Man en moins de 16h !! « *-Pédale trouduc !* ». En tout cas, à la rencontre d'un super cointerne et d'un réel copain.

Et à **CamCam**, qui te supporte, vivez heureux dans cette belle maison.

A **Marine**, la sociabilité incarnée, c'en est presque énervant. Toi aussi tu es une belle rencontre et une bonne copine, tu vas me/ nous manquer.

A **Julie**, qui pleine de ferveur et de ténacité fait vivre ses idées. Surtout auprès des chirurgiens. Voyez plutôt : « Ecoute moi, quand je prends la parole ou il va t'arriver des bricoles. Tu risques une torgnole d'une cagole un peu frivole. Toi suture l'artériole, moi je gère le protocole de l'extrasystole et on gagnera le pactole ! » Cette fille est mon idole.

Aux Sancoinnais,

A mon **Sperme, Bibi** et mon **Chico**, Teens of Sancoinese forever,

A **Mouton** et **Victor**, l'internat peut émanciper un homme, ce périple à Malte en était un doux rappel, n'oubliez pas que ça ne sera jamais « baguette de saucisson et quignon de pain ici ! »

A **Mike, Jo, Ouz, Marco, Sysy**, les gars, le kilt écossais vous allait comme un gant... surtout sur les galets de Nice. Merci pour votre spontanéité et votre gentillesse avec le « p'tit frangin ». Mike, merci de m'avoir accompagné au double mixte le 24 mai 2008.

Au GR20,

A **Quentin**, merci pour ce nutscape probablement le plus haut du monde à près de 6 000m d'altitude.

A **Fannette**, tu gagnes tout mon respect et je te souhaite beaucoup de courage au moment d'embraser cette belle carrière médicale.

Je me réjouis de cette rencontre aux confins du plateau Bolivien. Nous sommes tous prêts à affronter l'ascension de nos rêves.

A mon **Willou**, le Sherpa, la flèche, la plastic, mais surtout le grand cœur... tu es vraiment un mec que j'apprécie ! RDV sur la ligne d'arrivée le 14 Juin !

A tous ceux que l'internat m'a permis de rencontrer.

A une promo géniale :

A **VA**, pour avoir toujours la VANne facile,

A **Lulu**, pour être à la pointe de l'AR et du cap Corse,

A **Delac'**, allez j'ose ! « Parce qu'il vaut mieux être sous Delacquis que sous Eliquis ».

A **Flo** et **César**, pour avoir pris le train en marche.

A mes co-internes devenus chefs :

A **Fato** et son frontulisme qui nous apprend à pas se laisser faire, à **Pepou** pour tous ces petits tips, à **Nico Gayte** l'exemple de tous, à **la Rose**, félicitation néo-papa, hâte de collaborer prochainement et au reste de la promo « doré » avec **Berne**, **Mom**, et mon **Plattoch'**...

Aux joyeux lurons qui suivirent, **Vivien**, **Cady**, **Abdy** et **Max** bien sûr que je remercie chaleureusement pour ces derniers six mois au thorax pour leur apprentissage dans une super ambiance, leur soutien pour travailler cette thèse, et cette virée en vélo en repos de garde à refaire très vite.

Et comme si ces comiques-là ne suffisaient pas, rajoutons **Phiphi**, **Mathieu Truc**, **Ben** et **VLT** qui nous auront beaucoup manqués au CHU.

A **Chlochlo**, pour les purges du vendredi après-midi au PO,

A **Romain C.** pour ta singularité bien trempée.

A mes autres co-internes :

A **Carlo** et **Eric**, pour ne jamais être loin derrière, intellectuellement bien sûr, et à **Alizée** la superbe mariée et future maman pour avoir partagé ces nuits B de folie avec passion. A **Francky** pour être si sympa, si BG et si brillant, et à la petite **Trucchi** qui m'a fait échapper aux PTG Ambu. A **Carole**, pour avoir leader les internes DESAR. Et à mon **Polo** que j'espère voir revenir vite.

A **Djé**, **Flo**, **Lyor**, les mâles de cette spécialité.

Et aux prometteurs **Kekou**, Caudia alias **Jean-Mi** et **ce bon vieux Fab**, un excellent semestre au PO à vos côtés rempli de vendredi bleu métal surtout pour Claudia, et de ronronnage, de pochtronne e sofa, de leuleu claquée sans les mains.

A **Danny boy**, **PB**, **La touz** pour vos vidéos didactiques. A **Thomas**, la quintessence qui pige aussi vite l'équation de la SvO2 que celle du nombre de pintes à commander. A **Romane** pour survivre au milieu de ces zouaves.

Aux autres que j'oublie...

A l'équipe du Belhn :

Pascale sans qui l'internat niçois ne serait rien,

Charles, **Caro**, **Xav**, **Antoine**, **Sasha**, **Jess**, **Sam** et **Lysie** !! On s'en est pas mal sorti ! Tablee pour la prochaine Revue ?

A l'équipe de Réa Poly :

JCO, Hervé, Seb, Mika, Audrey, Corinne et **Eve-Marie** pour nous inculquer et maintenir l'excellence dans votre service, le jour comme la nuit, malgré tous les « glands-mous » qui y passent. A **Claire**, pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne.

Aux IDES qui nous ont souvent sauvés les miches et fait passés des nuits moins longues : **Nath, Mimo, Popo, Otty, Imène, Cathy, Benoit, Seb, Alex, Zim, Francois**. Et **Sandy** et ton mari, bravo pour le travail et la réussite de votre excellent restaurant.

A l'équipe d'anesthésie Viscérale de l'Archet :

Au Maitre **Sowka**, et ses jug' par voie postérieure, à **Mona** et **Andreea** si calme et si efficace, à **Anta, Francois**, et **Nicoleta**, merci de m'avoir formé et maintenant de m'accepter dans votre équipe.

A la super équipe : **Tom, Brigitte, Bubu, Aurore, Betty, Jojo, Sophie, Didier, Céline, Sylvie**, A tout bientôt

A l'équipe du PO :

De ses débuts : à **Bernie**, pour ta grande expérience et cette magnifique moustache, à **Daisy** qui la première nous a montré la passion de son métier, à **PED** pour qui j'ai une forte pensée ce soir et avec qui j'aurai aimé passé cette thèse, à **Jordan**, pour son énergie et son engagement dans la formations des internes avec ses supers simulations.

New Génération : **Mathilde**, le colonel, j'aime beaucoup ta vision de voir les choses, merci pour la confiance que tu portes aux gens, désolé mais ta relecture de cette thèse aurait été trop sanglante. Et à mon **Plattoch** encore une fois...

Aux équipes qui nous ont vus grandir : **Stéphanie, Manue, Cathy, Val, Flo, Dacch** aussi bien sûr.

A l'équipe de l'IULS:

A **Loic**, le meilleur MAR jamais rencontré, à **Seb** avec qui il parait normal d'enseigner dans la bonne humeur, à **Laurie** pour avoir presque failli rédiger une thèse ensemble, un regret que tu sois partie, à **Amélie**, pour son apprentissage de l'ALR.

A **Guigui, Aurore, Clément** et **Victor**, qui font ou ont fait fièrement face devant les chirurgiens.

Aux « Papys » qui font ou ont fait de la résistance : le **Macch', Patrick** et **Louis-Jean...**

Aux super IADES de Pasteur sans qui traiter une hypoTA de la Beach-Chair ne serait pas pareil : **Oliv, Franck x3, Sigrid, Betty, Marta, Florie, Yann, Richard, Isabelle, Laurence x2, Séverinne, Sophie, Francoise** et j'en oublie.

A ceux « de nuit » qui comprennent nos yeux encollés et nos cheveux ébouriffés : **Béné, Jojo** et **Seb**.

A l'équipe de la réa Fréjus :

A **Michel**, pour nous accueillir aussi bien dans sa réa que chez lui dans la traditionnelle fiesta estivale, et à sa super équipe avec qui j'ai pu m'affirmer avec mes premières gardes séniorisées. Merci à **Alain, Vincent** et **Christophe**.

A l'équipe de Grasse :

Sylvian, Filippo, Sabine, Nico, Bruno. Merci pour vos bons conseils.

A Barraya :

A **Tata Zaza**, une pro comme on en fait peu, à **Kamil**, LA recrue du mercato avec son cocktail Molotov, à **Max** et **Abdy** encore une fois merci pour ce super dernier semestre malgré les conditions difficiles, à **Christine** pour son expertise,

Aux anciens **Flo** et **Jérôme**, qui nous apprennent à ne pas douter.

Aux IADES qui mettent un point d'honneur à répandre la bonne ambiance dans le bloc, ce qu'ils exécutent avec brio. A **Nono, Amandine, Xav, Gab, Dom, Mathieu, Guy, Francis, Souhir, Céline.**

A l'équipe de Neurochir :

A **Manue**, dit Tata Badia, pour nous avoir pris par la main et mené si loin, à **Zaz**, parce qu'être de garde avec toi est un vrai plaisir surtout quand on s'engouffre un gros burger, à **Gilles**, pour son soutien amical dans les couloirs du bloc, à **François**, pour ta sérénité et ton amabilité, à **Babou**, pour le bon contact consult' allergeo, à **Saby**, parce qu'aucun MAR n'a dû travailler dans autant de spécialités différentes.

A l'équipe des Sources :

A **Claude** et **Jean-Phi**, bien sûr pour votre sympathie mais aussi pour votre dévouement pour vos malades, et pour venir nous relever à 6h30 le matin.

A nos amis Chiens ou Chats que sont les chirurgiens :

A **Louis** et **Tristan**, les petits lyonnais, à **Marine**, une belle carrière t'attend, à **Lio** qui nous plume au Poker, à **Clémentine**, à **Jean-Luc**, parce que je ne sais si tu es plus drôle que tu opères bien. A mon **Pattoch**, l'irishfrog, pour ces quelques rucks et passes vrillées. A mon **Chik**, c'est bientôt ton tour.

A Zizou, mi amor,

Ma plus grande fierté. Elle est belle, douce et souriante. Parfois même un peu chiante. Nous partageons ce métier fabuleux mais partager ta vie me rend encore plus heureux. Le bonheur ma chérie, c'est de me perdre dans tes yeux, d'être en vie, d'être amoureux, parfois de s'évader et de voyager un peu. A ce bonheur qui, avec toi est si spontané et que l'on aime tant partager. Je t'aime.

A tous ceux venus partager ce moment avec moi...

LEXIQUE

THO : Transplantation hépatique orthotopique
CHC : Carcinome hépatocellulaire
TH : Transplantation hépatique
SDR : Syndrome de reperfusion
PAM : Pression artérielle moyenne
RVS : Résistance vasculaire systémique
PAPm : Pression de l'artère pulmonaire moyenne
PVC : Pression veineuse centrale
MELD : Model for End-stage Liver Disease
NASH : Non alcoholic steatohepatitis
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
ACLF : Acute-on-Chronic Liver Failure
HAA : Hépatite aiguë alcoolique
IMC : Indice de masse corporelle
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
TP : Taux de Prothrombine
INR : International normalized ratio
KDIGO : Kidney disease improving global outcome
EER : Epuration extra-rénale
MARS : Molecular adsorbant recirculating system
BSA : Body Surface Area
IGS : Indice de gravité simplifié
ASAT : Aspartate amino-transférase
ALAT : Alanine amino-transférase
CGR : Concentrés de globules rouges
PFC : Plasma frais congelé
CPA : Concentré plaquettaire d'aphérèse
HTA : Hypertension artérielle
ACR : Arrêt cardio-respiratoire
DDAC : Donneur décédé après arrêt circulatoire
DTDVG : Diamètre télédiastolique du ventricule gauche
IRA : Insuffisance rénale aiguë

SOMMAIRE

I. PREMIERE PARTIE	20
1. INTRODUCTION	20
2. MATERIEL ET METHODES	22
2.1 Type d'étude.....	22
2.2 Durée de l'étude.....	22
2.3 Considérations éthiques.....	22
2.4 Sélection des patients	22
2.4.1 Critères d'inclusion	22
2.4.2 Critères de non-inclusion.....	23
2.5 Définition du syndrome de reperfusion	23
2.6 Description de la prise en charge anesthésique péri-opératoire	23
2.7 Technique chirurgicale	24
2.8 Données recueillies	24
2.9 Plan d'analyse statistique.....	27
3. RESULTATS	28
3.1 Caractéristiques des receveurs	28
3.2 Caractéristiques des donneurs et du greffon.....	30
3.3 Données peropératoires.....	31
3.4 Analyse du devenir, des complications post-opératoires et de la morbi-mortalité	32
3.5. Analyse multivariée	33
4. DISCUSSION	34
5. CONCLUSION	40
6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
II. DEUXIEME PARTIE : Résumé d'article	44
ANNEXE 1 : Protocole anesthésique pour transplantation hépatique orthotopique	45
ANNEXE 2 : Temps chirurgicaux au cours de la transplantation hépatique	49
ANNEXE 3 : Technique du « PiggyBack »	49
ANNEXE 4 : Score de Child-Pugh	50
ANNEXE 5 : Critère KDIGO d'insuffisance rénale aiguë	50
SERMENT D'HIPPOCRATE	51

I. PREMIERE PARTIE

1. INTRODUCTION

La transplantation hépatique orthotopique (THO) avec donneur décédé est grevée d'une morbidité en décroissance depuis sa première réalisation par *Starzl* en 1963 [1, 2], grâce notamment à une meilleure appréhension de ses mécanismes physiopathologiques et aux progrès en matière d'immunosuppression, de techniques chirurgicales et d'anesthésie-réanimation [3].

Elle constitue le traitement curatif de l'insuffisance hépatique terminale et du carcinome hépato-cellulaire (CHC). Selon le rapport de l'agence de biomédecine de 2018, parmi les 1 300 transplantations hépatiques (TH) réalisées par an, en France, la survie globale des receveurs est d'environ 80% à un an et d'environ 70% à cinq ans [4].

Au cours de la procédure, plusieurs phénomènes (compression de la veine cave inférieure, effets hémodynamiques des clampages, hémorragie, risque d'embolie gazeuse, troubles métaboliques avec hypocalcémie, ou encore anomalies cardiovasculaires propres à la pathologie cirrhotique) [5] peuvent être responsables d'instabilités hémodynamiques per-opératoires. Parmi ceux-ci, le syndrome de reperfusion (SDR), décrit pour la première fois par *Aggarwal et al* en 1987, se manifeste par un collapsus cardio-circulatoire d'origine plurifactorielle au moment du déclampage porte et de la revascularisation du greffon hépatique [6, 7]. Il implique des mécanismes physiopathologiques complexes encore mal élucidés aujourd'hui, mais suggère l'implication d'un syndrome d'ischémie-reperfusion avec relargage de cytokines pro-inflammatoires et de radicaux libres d'oxygène, associé à de l'hypothermie et des désordres hydro-électrolytiques[8] (acidose métabolique et hyperkaliémie) en phase de néohépatie [9].

Aggarwal a défini le SDR comme la diminution de la pression artérielle moyenne (PAM) d'au moins 30% de sa valeur en fin de phase d'anhépatie, pendant au moins une minute, au cours des cinq minutes suivant la revascularisation du greffon hépatique [6]. Cette instabilité hémodynamique peut être associée à une bradycardie, à des troubles du rythme cardiaque, à une diminution de la PAM et des résistances vasculaires systémiques (RVS) et enfin à une augmentation de la pression de l'artère pulmonaire moyenne (PAPm) et de la pression veineuse centrale (PVC) [7].

Le SDR est un phénomène fréquent à la phase de néohépatie, rapporté avec une incidence variable de 15 à 50% selon les séries [6, 7, 10–13]. Si la corrélation entre le SDR et la mortalité est

encore débattue, il est démontré que l'hypotension artérielle per-opératoire sévère et prolongée est associée à une augmentation de la morbi-mortalité [14]. Certaines cohortes retrouvent une augmentation de complications post-opératoires comme l'insuffisance rénale et la non-fonction primaire du greffon en cas de survenue de SDR [5, 15], qui restent des facteurs de risque indépendants de mortalité reconnus [16, 17].

En l'absence d'essai de forte puissance, la gestion péri-opératoire du SDR n'est régie par aucune recommandation forte. En pratique, le clinicien, grâce à l'identification des facteurs de risque de survenue de SDR, opte pour une stratégie préventive, basée sur le monitoring et l'optimisation hémodynamique, la correction des troubles acido-basiques et hydro-électrolytiques, avant la reperfusion, afin d'en limiter son incidence et sa sévérité [18].

Les facteurs de risque décrits dans la littérature sont classés en trois catégories, inhérents :

- au statut préopératoire du receveur (âge avancé, score Model for End Liver Disease (MELD), créatininémie pré-opératoire, hépatite fulminante) [19, 20],
- au greffon (âge avancé, présence de stéatose macrovacuolaire >30%, incompatibilité anthropométrique, temps d'ischémie froide prolongé, donneur décédé après arrêt circulatoire) [12, 13, 20–25] ,
- à la procédure (technique chirurgicale classique [26], utilisation d'un bypass veino-veineux, temps d'ischémie chaude prolongé).

Cependant, nombres de ces études sont anciennes et ne relatent pas des progrès anesthésiques ou chirurgicaux (technique du « piggyback »). Pour les plus récentes, elles concluent que les indications de transplantation urgente et l'inadéquation entre le nombre de greffons disponibles et le nombre de patients en attente de greffe imposent une extension des critères de don d'organe. Or si le recours à des greffons dits « marginaux » pouvait diminuer la mortalité sur liste d'attente, cela se traduirait par une augmentation de l'incidence du SDR [27, 28].

Ainsi, l'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence et les facteurs de risques du syndrome de reperfusion au cours de la transplantation hépatique orthotopique au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Nice et d'évaluer son impact en termes de morbi-mortalité.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective observationnelle réalisée dans le service de réanimation médico-chirurgicale et transplantation hépatique du CHU de Nice durant la période de janvier 2013 à décembre 2018.

2.2 Durée de l'étude

Dans un objectif d'homogénéisation des données, la période d'inclusion a été définie par la mise en service en réanimation et au bloc opératoire du dossier médical informatisé Métavison® en 2013 afin de garantir la disponibilité et l'exhaustivité des données.

2.3 Considération éthique

Cette étude a été enregistrée au registre interne des études du CHU de Nice sous la référence n°313 par la référente de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) (Mme HUYNH-VAN Elizabeth) après information auprès de la déléguée à la protection des données personnelles du groupe hospitalier territorial des Alpes-Maritimes. Toutes les données recueillies ont été anonymisées et centralisées sur un fichier unique protégé.

2.4 Sélection des patients

2.4.1 Critères d'inclusion

Étaient inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique avec greffon de donneur en mort encéphalique, implanté après ablation du foie natif, en lieu et place du foie pathologique.

Les indications de greffe de foie reposaient sur :

- une insuffisance hépatocellulaire terminale sur foie cirrhotique quelle qu'en soit la maladie causale sous-jacente :

- Alcoolique
- Stéatohépatite non-alcoolique (NASH)

- Biliaire
 - Hépatite viral B ou C (VHB ou VHC)
 - Maladie de Wilson
 - Auto-immune
- la décompensation aiguë sur cirrhose, ou *Acute-on-Chronic-Liver-Failure (ACLF)*[29]
 - l'hépatite fulminante selon les critères de Clichy [30] ou du King's College [31],
 - l'hépatite aiguë alcoolique (HAA)
 - le carcinome hépatocellulaire (CHC)
 - la retransplantation précoce ou tardive.

2.4.2 Critères de non-inclusion

- Âge inférieur à 18 ans ;
- Femme enceinte ;
- Transplantation d'organe de donneur vivant, ou foie « splité » ou donneur à cœur arrêté,
- Greffe multi-organes.

2.5 Définition du syndrome de reperfusion

La définition du syndrome de reperfusion utilisée dans notre étude est celle décrite par *Aggarwal* et est exclusivement clinique. Elle correspond à une baisse de la PAM d'au moins 30% de sa valeur en fin de phase d'anhépatie, pendant au moins une minute, au cours des cinq minutes suivant la revascularisation du greffon hépatique.

La PAM est mesurée en continu durant chaque intervention de manière invasive grâce à la mise en place d'un cathéter artériel. Elle est recueillie de manière automatique en continu dans le dossier médical informatisé Métavision®.

L'ensemble des patients pour lesquels un syndrome de reperfusion était diagnostiqué de manière rétrospective ont été inclus dans le groupe SDR (+) ; les autres étaient inclus dans le groupe SDR (-).

2.6 Description de la prise en charge anesthésique péri-opératoire globale en transplantation hépatique orthotopique

Le protocole anesthésique péri-opératoire validé par l'ensemble des praticiens anesthésiste-réanimateurs est détaillé en *annexe 1*. Un bilan biologique est réalisé de manière systématique à

l'admission du patient le jour de l'intervention (numération formule sanguine, bilan de coagulation, ionogramme sanguin et bilan hépatique). Des mises à jour ont été réalisées en 2015 et en 2019 mais aucune n'intéressait la prise en charge per-opératoire.

2.7 Technique chirurgicale

L'acceptation du greffon après allocation par l'agence de biomédecine était validée par le chirurgien sénior préleveur en fonction des données cliniques et paracliniques du donneur, et de l'aspect per-opératoire du greffon avec ou sans examen anatomopathologique extemporané.

Le greffon est préservé dans des conditions strictes d'asepsie dans une solution de conservation réfrigérée (entre 0 et 4°C) sans précision de sa formulation (Wisconsin, Histidine-Tryptophane-Kéto-glutarate, Institut Gustave Lopez IGL-1®) dans le rapport médical.

Les temps chirurgicaux sont schématisés en *annexe 2*.

Seule la technique du « piggyback » [5, 26] (*annexe 3*) avec préservation de la veine cave inférieure et de son flux avec anastomose cavo-cave latéro-latérale a été utilisée pour l'ensemble des transplantations de l'étude sans aucun recours à un shunt veino-veineux (technique traditionnelle).

La revascularisation était réalisée après la purge du greffon (« wash-out ») puis déclampage porto-cave et de l'artère hépatique (après réalisation de l'anastomose artérielle et biliaire terminale et vérification de l'hémostase). Une anastomose bilio-digestive était réalisée en fonction des contraintes chirurgicales.

2.8 Données recueillies

Pour chaque patient inclus, étaient recueillies à partir du dossier médical informatisé (Clinicom®, Métavision®, Cristal®) les informations suivantes :

- Statut du receveur :

- Données démographiques : âge, sexe, Indice de Masse Corporel (IMC), patient obèse (IMC >30 kg/m²)
- Indication de transplantation hépatique
 - Cirrhose et étiologies
 - CHC
 - Hépatite fulminante
 - Hépatite alcoolique aigüe définie
 - ACLF

- Re transplantation
- Évaluation pré-opératoire
 - Score de Child-Pugh (*annexe 4*) dans le cadre d'une hépatopathie chronique
 - Score MELD
 - Antécédent de cardiopathie
 - Traitement antérieur par bêtabloquant (indiqué pour une pathologie cardiovasculaire ou en prévention primaire ou secondaire d'hémorragie par rupture de varices)
 - Habitudes toxiques (tabagisme, exogénose)
 - Statut virologique pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Données du bilan biologique pré-opératoire (TP, INR, fibrinogène, créatinémie, bilirubinémie)
- Défaillance et/ou suppléance d'organe pré-opératoire :
 - hémodynamique avec recours aux catécholamines,
 - rénale aigüe selon la définition KDIGO [32] (*annexe 5*), avec recours ou non à l'épuration extra-rénale (EER),
 - respiratoire ou neurologique avec recours à la ventilation mécanique,
 - hépatique avec suppléance hépatique par dialyse à l'Albumine (système MARS®)

- Statut du greffon

- Données démographiques : âge, sexe, IMC
- Antécédents et facteurs de risques cardiovasculaires : diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, cardiopathie, tabagisme, exogénose
- Données anthropométriques avec l'indice de surface corporelle du donneur sur le receveur ou *Body Surface Area Index (BSAi)* [23] (*calculé par la formule*

$$BSA = (\text{Poids en kg})^{0,425} \times (\text{Taille en cm})^{0,725} \times 0,007184$$
; Normal-for-size pour un BSA Index compris entre 0,6 et 1,4)
 - *Donor Risk Index* [33] (*calculé par la formule* $DRI = \exp[(0.154 \text{ si } 40 \leq \text{age} < 50) + (0.274 \text{ si } 50 \leq \text{age} < 60) + (0.424 \text{ si } 60 \leq \text{age} < 70) + (0.501 \text{ si } 70 \leq \text{age}) + (0.079 \text{ si } \text{anoxie}) + (0.145 \text{ si } \text{Accident vasculaire cérébral}) + (0.184 \text{ si } \text{autre}) + (0.176 \text{ si } \text{race} = \text{Afro-Américain}) + (0.126 \text{ si } \text{race} = \text{autre}) + (0.411 \text{ si } \text{décédé après cœur arrêté}) + (0.422 \text{ si } \text{foie partagé}) + (0.066 ((170 - \text{taille})/10)) + (0.105 \text{ si } \text{allocation régionale}) + (0.244 \text{ si } \text{allocation nationale}) + (0.010 \times \text{temps d'ischémie froide})]$).
 - Arrêt cardiaque et durée
 - Présence d'une insuffisance rénale, d'une cytolyse hépatique ou d'une cholestase
 - Lactatémie pré-opératoire

- Résultats de l'examen anatomopathologique avec analyse de la stéatose hépatique micro ou macro-vacuolaire

- Données per-opératoires

- Technique chirurgicale : anastomose biliaire termino-terminale ou bilio-digestive
- Durée de l'intervention chirurgicale
- Temps d'ischémie froide, *défini par le délai entre le clampage aortique du donneur et la sortie de la glace du greffon au cours de la TH en phase d'anhépatie*, durant lequel le greffon non perfusé est privé d'oxygène et préservé par un soluté réfrigéré
- Temps d'ischémie chaude, *défini par le délai entre la sortie de la glace du greffon et la revascularisation après déclampage vasculaire (cavo-porte et artériel)*
- Durée d'anhépatie : *phase entre l'explantation du foie natif et la reperfusion du greffon (annexe 2)*
- Pertes sanguines per-opératoires et gestion de l'hémorragie par transfusion de produits sanguins labiles
- Réalisation du traitement préventif du SDR selon le protocole anesthésique

- Devenir en réanimation, complications post-opératoires et morbi-mortalité

- Indice de Gravité Simplifié II (IGS II)
- Durée de séjour en réanimation
- Mortalité en réanimation, intra-hospitalière et à 6 mois
- Défaillance circulatoire et apparition d'un état de choc *défini par la nécessité de recours à une catécholamine*
- Insuffisance rénale aigue (définie selon les critères KDIGO (*annexe 5*))
- Durée de ventilation mécanique
- Diagnostic d'infection nosocomiale au cours du séjour en réanimation
- Non-fonction primaire du greffon, *définie par une fonction initiale inefficace du greffon nécessitant une retransplantation ou entraînant le décès dans les 7 jours suivant la procédure initiale, sans qu'aucune autre cause d'échec de greffe ne soit identifiée.*
- Dysfonction précoce du greffon, *définie par une augmentation dans les 7 jours des transaminases Alanine Amino-Transferase (ALAT) ou Aspartat Amino-Transferase (ASAT) > 2000 UI/L, de la bilirubinémie > 171 µmol/L et/ou d'un INR > 1,6 [34]*
- Retransplantation hépatique

2.9 Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel StatView 5.0.

La distribution des variables quantitatives a été analysée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. L'ensemble des variables quantitatives analysées étant de distribution normale, ces variables sont donc présentées sous forme de moyenne et de leur déviation standard (DS). Les variables catégorielles sont présentées sous formes de pourcentages.

Un test t de Student était utilisé pour la comparaison des variables quantitatives et un test du Chi2 pour la comparaison des variables catégorielles. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque la valeur de p était < 0.05 .

Une régression logistique multiple a ensuite été réalisée pour tester le caractère indépendant des variables associées au syndrome de reperfusion en analyse univariée avec $p < 0.2$ et cliniquement pertinentes. Les Odds ratio sont présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

3. RESULTATS

Au cours de cette période de six années, 104 transplantations hépatiques orthotopiques, toutes causes confondues, ont été recensées dans notre centre. Deux greffes multi-organes ont été exclues de l'analyse.

3.1 Caractéristiques de la population étudiée

En utilisant rigoureusement la définition d'*Aggarwal*, la prévalence du syndrome de reperfusion au sein de la population étudiée a été évaluée à 33% (n=34).

Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population sont résumées dans le *tableau 1*.

Notre population était répartie de manière équitable concernant le sexe, bien que majoritairement masculine, avec 78% d'hommes dans les deux groupes. L'âge moyen était comparable, 54 ans dans le groupe SDR (+) contre 57 ans dans le groupe SDR (-) ($p=0,16$).

Les deux groupes ne montraient aucune différence en termes de données anthropométriques (IMC), d'antécédent de cardiopathie et de traitement par bêtabloquant.

Le score de Child-Pugh était significativement plus élevé dans le groupe SDR (+) (respectivement 10 ± 3 vs 9 ± 3 $p=0,03$), comme le score de MELD mais à la limite de la significativité (19 ± 10 vs 23 ± 11 , $p= 0,06$). Les groupes différaient de manière significative selon certaines étiologies d'hépatopathie comme la cirrhose d'origine alcoolique (respectivement 61% vs 41% ; $p=0,049$), ou l'ACLF (respectivement 29% vs 13% $p=0,048$). Aussi, tous les patients au diagnostic d'hépatite alcoolique aigüe ont présenté un SDR.

Enfin, plus de patients présentaient une insuffisance rénale aigüe pré-opératoire définie par les critères KDIGO (respectivement 32% vs 13% $p=0,04$) ou avaient recours aux amines vasopressives en pré-opératoire dans le groupe SDR (+) (respectivement 24% vs 7% $p=0,03$).

	SDR - (n = 68)	SDR + (n = 34)	Total (n = 102)	p
Données générales receveur				
Sexe				
Homme n (%)	53 (78)	26 (77)	79 (78)	0,87
Femme n (%)	15 (22)	8 (23)	23 (22)	
Age (années)	54 ± 11	57 ± 9	55 ± 10	0,16
IMC (kg/m ²)	26 ± 5	27 ± 5	27 ± 5	0,17
Obésité n (%)	13 (19)	9 (27)	22 (22)	0,39
Tabac n (%)	36 (53)	14 (41)	50 (49)	0,26
Cardiopathie n (%)	10 (14)	3 (9)	13 (13)	0,54
Traitement B-Bloquant n (%)	12 (18)	3 (9)	15 (15)	0,37
VIH n (%)	4 (6)	3 (9)	7 (7)	0,68
Indication de la greffe hépatique				
Cirrhose n (%)	59 (87)	29 (85)	88 (86)	0,99
Alcool n (%)	28 (41)	21 (61)	49 (48)	0,049
VHC n (%)	26 (38)	12 (35)	38 (37)	0,77
NASH n (%)	7 (10)	5 (15)	12 (12)	0,53
Biliaire n (%)	8 (12)	2 (6)	10 (10)	0,49
VHB n (%)	6 (9)	1 (3)	7 (7)	0,42
Virus Delta n (%)	2 (3)	0 (0)	2 (2)	0,55
Auto immune n (%)	6 (9)	0 (0)	6 (6)	0,18
Maladie de Wilson n (%)	2 (3)	0 (0)	2 (2)	0,55
CHC n (%)	41 (60)	15 (44)	56 (55)	0,12
Hépatite fulminante n (%)	7 (10)	2 (6)	9 (9)	0,71
HAA n (%)	0 (0)	4 (12)	4 (4)	0,01
ACLF n (%)	9 (13)	10 (29)	19 (19)	0,048
Retransplantation n (%)	7 (10)	4 (12)	11 (11)	0,99
Données pré-transplantation				
MELD	19 ± 10	23 ± 11	20 ± 11	0,06
Child Pugh	9 ± 3	10 ± 3	9 ± 3	0,03
Créatininémie (μmol/L)	71 ± 33	85 ± 50	76 ± 40	0,11
Plaquettes (Giga/L)	115 ± 74	110 ± 73	113 ± 73	0,78
Bilirubine (μmol/L)	159 ± 189	179 ± 198	165 ± 191	0,66
Fibrinogène (g/L)	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0,98
INR	1,9 ± 1,3	4,3 ± 10,8	2,6 ± 6,2	0,08
TP (%)	56 ± 26	47 ± 30	53 ± 27	0,12
Encéphalopathie n (%)	21 (31)	13 (38)	34 (33)	0,46
Ventilation n (%)	7 (10)	7 (21)	14 (14)	0,22
Noradrénaline n (%)	5 (7)	8 (24)	13 (13)	0,03
Insuffisance rénale aigüe préopératoire n (%)	9 (13)	11 (32)	20 (20)	0,04
EER n (%)	4 (6)	6 (18)	10 (10)	0,08
MARS n (%)	3 (4)	4 (12)	7 (7)	0,22

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population de l'étude

IMC : Indice de Masse Corporelle / CHC : carcinome hépatocellulaire / ACLF : *acute and chronique liver failure* / HAA : hépatite alcoolique aigüe / MELD : *Model for End Liver Disease* /

INR : *International Normalized Ratio* / TP : Temps de Prothrombine / EER : épuration extra-rénale / MARS : *Molecular Adsorbent Recirculating System*

3.2 Caractéristiques des patients donneurs et des greffons

L'ensemble des données clinico-biologiques concernant le donneur et le greffon hépatique est présenté dans le *tableau 2*.

Les deux groupes étaient comparables sur l'ensemble des critères : âge, comorbidités, présence et durée d'un arrêt cardio-respiratoire. Ni le Donor Risk Index, le BSA index, l'administration de Noradrénaline, la lactatémie, la cytolysé hépatique, ni la cholestase n'étaient statistiquement associés à la survenue d'un SDR.

La stéatose macro-vacuolaire sur biopsie de greffon était le seul facteur associé au SDR en analyse univariée (respectivement 47% vs 18% $p=0,002$).

	SDR – (n = 68)	SDR + (n = 34)	Total (n = 102)	p
Sexe				
Homme n (%)	36 (53)	19 (56)	55 (54)	0,78
Femme n (%)	32 (47)	15 (44)	47 (46)	
Age (années)	55 ± 20	56 ± 16	56 ± 19	0,22
IMC (kg/m ²)	24,4 ± 4,3	24,4 ± 3,5	24,5 ± 4	0,59
BSA Index	0,95 ± 0,12	0,96 ± 0,15	0,95 ± 0,13	0,71
Tabac , n (%)	28 (41)	19 (56)	47 (46)	0,16
Alcool , n (%)	11 (16)	6 (18)	17 (17)	0,85
HTA , n (%)	20 (29)	7 (21)	27 (27)	0,34
Cardiopathie , n (%)	8 (12)	5 (15)	13 (13)	0,76
Diabète , n (%)	4 (6)	3 (9)	7 (7)	0,68
Dyslipidémie , n (%)	11 (16)	8 (24)	19 (19)	0,37
ACR , n (%)	17 (25)	7 (21)	24 (24)	0,62
Durée ACR (min)	7 ± 15	3 ± 7	5 ± 13	0,13
Donor Risk Index	1,7 ± 0,41	1,8 ± 0,38	1,7 ± 0,4	0,13
Données biologiques				
Insuffisance rénale aigüe, n (%)	18 (26)	14 (41)	32 (31)	0,13
Cytolysé hépatique, n (%)	13 (19)	5 (15)	18 (18)	0,58
Cholestase, n (%)	9 (13)	8 (24)	17 (17)	0,19
Lactatémie (mmol/L)	1,8 ± 1,3	2 ± 1,3	1,9 ± 1,3	0,66
Noradrénaline , n (%)	57 (83)	28 (82)	85 (83)	0,85
Stéatose				
Absence de stéatose, n (%)	32 (49)	12 (35)	44 (44)	0,21
Micro-vacuolaire, n (%)	28 (42)	17 (50)	45 (45)	0,47
Macro-vacuolaire, n (%)	12 (18)	16 (47)	28 (28)	0,002

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques du donneur

IMC : Indice de masse corporel / HTA : hypertension artérielle / ACR : Arrêt cardiorespiratoire / BSA : body surface area

3.3 Analyse des données per-opératoires

Concernant la prise en charge per-opératoire dont les données sont colligées dans le *tableau 3*, la durée chirurgicale totale, la durée de la phase d'anhépatie et le recours à une anastomose bilio-digestive étaient similaires dans les deux groupes (respectivement $p=0,55$, $p=0,41$ et $p=0,29$).

Les temps moyens d'ischémie froide et chaude étaient comparables soit 467 et 58 minutes dans le groupe SDR (+) contre 435 et 52 minutes dans le groupe SDR (-) ($p=0,19$, $p=0,35$).

Seules les pertes hémorragiques étaient significativement plus importantes (1582 ± 2627 vs 858 ± 617 ml $p=0,04$) avec un recours majoré au support transfusionnel par culots de globules rouges (CGR) (3 ± 3 vs 1 ± 2 $p=0,01$) et autotransfusion (336 ± 796 vs 142 ± 213 , $p=0,06$) en analyse univariée, sans différence sur la transfusion de plasma frais congelé (PFC), de concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA), de perfusion de fibrinogène ni d'acide tranexamique.

Plus de patients dans le groupe SDR(+) avaient recours à la noradrénaline avant le déclampage porte (41% vs 29% $p=0,24$) sans atteindre la significativité statistique ni qu'il n'y ait de différence entre les deux groupes sur les autres étiologies d'instabilité hémodynamique ($p=0,35$).

Enfin, le traitement préventif préconisé par le protocole anesthésique était majoritairement administré sans différence significative dans les deux groupes (79% vs 90% $p=0,22$).

	SDR - (n = 68)	SDR + (n = 34)	Total (n = 102)	p
Durée de la chirurgie (min)	438 ± 79	427 ± 87	434 ± 81	0,55
Temps d'ischémie				
Froide (min)	435 ± 101	467 ± 129	446 ± 112	0,19
Chaude (min)	52 ± 32	58 ± 42	54 ± 36	0,35
Durée de l'anhépatie (min)	90 ± 40	98 ± 44	93 ± 41	0,41
Anastomose bilio-digestive n (%)	5 (7)	5 (15)	10 (10)	0,29
Pertes sanguines (ml)	858 ± 617	1582 ± 2627	1107 ± 1641	0,04
Pendant la chirurgie				
CGR (n)	1 ± 2	3 ± 3	2 ± 2	0,01
Autotransfusion par système Cell Saver (ml)	142 ± 213	336 ± 796	207 ± 497	0,06
PFC (n)	2 ± 2	2 ± 2	2 ± 2	0,1
CPA (n)	0 ± 1	0 ± 1	0 ± 1	0,59
Fibrinogène (g)	1,4 ± 1,8	1,6 ± 2,4	1,5 ± 2	0,64
Acide tranexamique n (%)	12 (18)	8 (24)	20 (20)	0,48
Noradrénaline avant déclampage n (%)	20 (29)	14 (41)	34 (33)	0,24
Traitement préventif du SDR n (%)	60 (90)	26 (79)	86 (86)	0,22

Tableau 3 : Evaluation des données chirurgicales et peropératoires

CGR : Culot Globulaire / PFC : Plasma Frais Congelé / CPA : Concentré de Plaquettes d'Aphérèse

3.4 Analyse du devenir, des complications post-opératoires et de la morbi-mortalité

En analyse univariée, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en termes de mortalité en réanimation (15% vs 9%, $p=0,5$), intra-hospitalière (18% vs 12% $p=0,54$) ou à 6 mois (18% vs 12% $p=0,54$), ni en terme de durée de séjour en réanimation (12 vs 11 jours $p=0,58$) comme rapporté dans le *Tableau 4*.

En cas de syndrome de reperfusion, on ne retrouvait pas de différence significative sur les complications post-opératoires précoces comme la retransplantation (3% vs 5% $p=0,99$), la non-fonction primaire (9% vs 7% $p=0,99$), ni la dysfonction précoce du greffon (12% vs 3% $p=0,09$). Aucune différence n'était observée en termes d'état de choc avec recours aux vasopresseurs, de durée de ventilation mécanique, ni d'épisode septique.

Par contre, les patients ayant présenté un SDR se sont compliqués plus fréquemment d'insuffisance rénale aiguë post-opératoire selon les critères KDIGO (62% vs 40% $p=0,04$), sans différence statistiquement significative sur la nécessité de recours à l'épuration extra-rénale en réanimation (27% vs 19% $p=0,4$).

	SDR – (n = 68)	SDR + (n = 34)	Total (n = 102)	p
IGS II	42 ± 14	46 ± 18	43 ± 16	0,33
Décès				
En réanimation n (%)	6 (9)	5 (15)	11 (11)	0,5
Hospitalier n (%)	8 (12)	6 (18)	14 (14)	0,54
À 6 mois n (%)	8 (12)	6 (18)	14 (14)	0,54
Durée de séjour réanimation (jours)	11 ± 10	12 ± 14	12 ± 11	0,58
Retransplantation, n (%)	3 (5)	1 (3)	4 (4)	0,99
Non fonction primaire du greffon, n (%)	5 (7)	3 (9)	8 (8)	0,99
Dysfonction précoce du greffon, n (%)	2 (3)	4 (12)	6 (6)	0,09
Choc, n (%)	21 (31)	14 (41)	35 (34)	0,3
Insuffisance rénale aiguë n (%)	27 (40)	21 (62)	48 (47)	0,04
EER, n (%)	13 (19)	9 (27)	22 (22)	0,4
Durée de ventilation mécanique (heures)	48 ± 107	122 ± 318	74 ± 206	0,09
Infection nosocomiale, n (%)	23 (34)	14 (41)	37 (36)	0,47

Tableau 4 : Évaluation de la morbi-mortalité et complications postopératoire

EER : Épuration extra-rénale / IGS : Indice de Gravité simplifié

3.5 Analyse multivariée

En analyse multivariée, après régression logistique multiple, les facteurs associés de manière indépendante au risque de développer un SDR étaient une étiologie alcoolique à la cirrhose chez le patient transplanté (OR=7,8 [2,2 – 27,8] ; $p=0,002$), la nécessité d'un support par noradrénaline avant la transplantation (OR=33,4 [5 – 225,1] ; $p<0.001$), la durée du temps d'ischémie froide (OR=1,01 [1 – 1,02] ; $p=0,004$) et la présence d'une stéatose macro-vacuolaire à l'examen anatomopathologique du greffon hépatique (OR=13,7 [3,3 – 56,4] ; $p<0.001$) (Tableau 5).

	Odds Ratio	IC 95%	p
Temps d'ischémie froide	1,01	[1 – 1,02]	0,004
Cirrhose alcoolique	7,8	[2,2 – 27,8]	0,002
Noradrénaline préopératoire	33,4	[5 – 225,1]	< 0.001
Stéatose macro-vacuolaire	13,7	[3,3 – 56,4]	<0.001

Tableau 5 : Variables indépendamment associées au syndrome de reperfusion en analyse multivariée

4. DISCUSSION

Dans notre étude, un tiers des patients bénéficiant d'une transplantation hépatique orthotopique ont présenté un syndrome de reperfusion. Ce taux est comparable aux études observationnelles précédemment publiées, dans lesquelles il est estimé entre 15 et 50% selon la définition et la population étudiée [6, 7, 10–13].

Cette variabilité de la prévalence du SDR pourrait provenir des différentes définitions décrites dans la littérature. *Sinicalchi et al*, en 2010, comparent, sur une cohorte de 794 patients, la définition du SDR d'*Aggarwal* [6] et celle d'*Hilmi* [10], qui gradue le SDR de modéré à sévère en fonction de la nécessité du recours aux catécholamines ou de la présence d'une fibrinolyse. Ils montrent que la définition d'*Aggarwal*, est plus sensible (prévalence de 44.2% contre 19.2% pour *Hilmi*) et est mieux corrélée à un critère composite associant la mortalité à 3 mois et la dysfonction primaire du greffon [35]. Dans une revue récente, on constate également que la définition d'*Aggarwal* est la plus utilisée dans les études et qu'elle se révèle plus spécifique vis à vis des phénomènes physiopathologiques se déroulant au moment du déclampage porte [9].

D'autre part, l'incidence du SDR semble ne pas diminuer dans les travaux les plus récents malgré l'optimisation des procédures de transplantation. *Manning et al* dans une revue de la littérature [18], suggèrent que l'extension des critères de prélèvement de greffons qualifiés de « marginaux » reste un facteur confondant. En effet, la pénurie de greffon et le nombre croissant de patients inscrits sur liste d'attente de greffe dont la morbi-mortalité propre augmente [27, 28] incitent à prélever des greffons chez des donneurs plus âgés, des donneurs décédés après arrêt circulatoire (DDAC), des donneurs vivants, ou des greffons partagés (« split liver ») ou présentant une hépatopathie chronique maligne, virale ou stéatosique.

Dans notre étude, l'âge moyen du donneur est de 56 ± 19 ans, sans que celui-ci ne soit une limite aux prélèvements par l'équipe chirurgicale ni qu'il ne soit associé de façon significative au SDR. Seuls étaient inclus les donneurs de foie entier, décédés de mort encéphalique comme défini par l'agence de biomédecine, dans un contexte étiologique connu (anoxie cérébrale, traumatisme crânien grave, accident vasculaire cérébral massif), exempt d'hépatocarcinome ni d'hépatite virale active.

En revanche, les greffons stéatosiques, de surcroît présentant une stéatose macro-vacuolaire étaient indépendamment associés au syndrome de reperfusion comme déjà rapporté dans d'autres travaux [13, 36]. Cette dégénérescence graisseuse des hépatocytes se retrouve chez presque 30%

des greffons prélevées. Son incidence et ses facteurs de risque que sont l'âge, l'obésité, le diabète et l'alcool augmentent parallèlement dans la population occidentale.

Angele et al [37] publiaient en 2008 qu'une stéatose sévère avec atteinte de plus de 30% du parenchyme était associée à une élévation post-opératoire immédiate de transaminases sans prévaloir d'un mauvais pronostic à long terme grâce à la capacité de régénération hépatique. Ainsi, en contexte de pénurie, la sécurité de l'utilisation de tels greffons reste soumise au débat.

Les receveurs présentant un syndrome de reperfusion étaient dans notre travail, plus graves, avec un score pronostique de la pathologie cirrhotique comme le Child-Pugh plus élevé (10 vs 9). Quant au MELD, nous observons une tendance à l'augmentation du score sans que celle-ci ne s'avère significative après analyse univariée ni multivariée. Cela est contradictoire avec les données de la littérature [13, 19] et peut s'expliquer par notre schéma d'étude. En effet, le score de MELD a été recueilli sur le site Cristal® et correspond à la dernière valeur enregistrée pour classer le patient sur liste d'attente. Il est probable que le score n'ait pas forcément été mis à jour s'il n'influait pas le classement du patient (composante expert, score foie, ...) et que la valeur recueillie soit donc minorée par rapport au statut pré-opératoire réel du patient. Ces résultats soulignent l'importance de l'évaluation pré-opératoire, à l'aide de ces scores facilement disponibles en clinique afin d'essayer de prédire, avec leurs avantages et leurs limites, la mortalité post-opératoire.

Dans notre cohorte, indépendamment de la présence d'un CHC ou de l'insuffisance hépatique terminale, 86% des patients greffés présentaient une cirrhose, avec une origine au moins alcoolique pour presque la moitié d'entre eux. Si cette étiologie était fréquente, elle se révélait être associée de manière indépendante au SDR. Ce résultat n'a encore jamais été rapporté dans la littérature.

La cardiomyopathie dilatée alcoolique est un effet de la toxicité de l'exogénose chronique, largement décrit dans la littérature [38]. Elle se distingue de la cardiopathie cirrhotique avec hyperdébit et dysfonction systolo-diastolique. Ses mécanismes compensatoires avec remodelage myocardique et augmentation du diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG) peuvent être dépassés au moment du déclampage porte, par l'augmentation brutale du retour veineux et des modifications des conditions de charges, pouvant ainsi altérer le débit cardiaque et les variables hémodynamiques per-opératoires. Cependant, nos deux groupes ne différaient pas sur la présence d'une cardiopathie évaluée par une consultation cardiologique avec examen échocardiographique pré-opératoire systématique. De plus, une cardiopathie sévère ou décompensée demeurait une contre-indication à la greffe à la vue de son mauvais pronostic.

Si aucun rationnel physiopathologique ni méthodologique franc ne peut être mis en exergue, il apparaît nécessaire de confirmer ces résultats dans un travail prospectif multicentrique de plus grande ampleur avec évaluation cardiologique standardisée.

L'analyse statistique concernant les étiologies a également montré une association entre SDR et hépatite aiguë alcoolique puisque les quatre patients transplantés pour cette indication ont tous présentés un SDR. La confirmation de ce diagnostic anatomopathologique survient le plus souvent lors d'une acutisation d'une hépatopathie chronique sous-jacente liée à une augmentation récente de la consommation d'alcool.

Cette nouvelle association renforce les résultats liant l'alcool et le SDR, et interroge, toutes considérations éthiques nuancées, sur les indications de transplantation avec critère dérogatoire des patients alcooliques dont le sevrage est remis en question. Ainsi, il est souligné l'importance d'une décision collégiale chez ces patients dont le pronostic addictologique et le risque de récurrence pourraient être plus codifiés.

Le syndrome de reperfusion a pu être relié dans notre travail aux défaillances d'organe pré-opératoire. En effet, dans le groupe SDR, un tiers des patients présentait une insuffisance rénale aiguë pré-opératoire, qui reste un facteur pronostique propre au cirrhotique[39], sans que l'on retrouve de différence sur le recours à l'épuration extra-rénale. Un quart des patients du groupe SDR avait nécessité un recours à la noradrénaline avant la transplantation, ce qui différait de manière significativement du groupe contrôle.

De même, il semble exister une relation significative entre ACLF [29] et SDR. Ce résultat n'a jamais été rapporté dans la littérature au vu de la définition récente [40, 41] de cette entité nosologique. Ces patients en décompensation aiguë de cirrhose, de par leur parcours de soins, sont portés à l'attention toute particulière du médecin anesthésiste-réanimateur, d'autant que *Levesque et al* rapportent une surmortalité de 30% à 1 an après transplantation chez les patients en défaillance multiviscérale ou ACLF 3 (mortalité à 1 an : ACLF 1 = 21,4% ; ACLF 2 = 23,5% ; ACLF 3 = 56,7%) [42].

Plusieurs travaux ont montré que l'hépatite fulminante était associée au syndrome de reperfusion [19, 20]. Nos résultats ne mettent pas en évidence cette différence mais plusieurs explications sont envisageables. Tout d'abord, il s'agit d'une indication rare (9% dans notre étude). Il se peut donc que notre étude ne soit pas assez puissante pour retrouver cette association. Ensuite, il est probable que le risque de survenue d'un SDR soit davantage lié au nombre de défaillances d'organes associées qu'à l'hépatite fulminante elle-même. L'enjeu en cas d'indication selon les critères de Clichy ou du King's College étant de ne pas inscrire le patient trop tardivement, au risque de majorer le risque péri-opératoire, ni trop précocement et poser une indication par excès chez un

patient qui aurait pu récupérer une fonction hépatique satisfaisante, comme c'est le cas dans la majorité des étiologies liées à une intoxication au paracétamol.

Concernant la période per-opératoire, en analyse univariée nous ne retrouvons pas d'association du SDR avec le temps d'ischémie froide, ni d'ailleurs sur le temps d'ischémie chaude, la durée d'anhépatie et la durée de chirurgie. En confrontant ces données à celle de l'équipe francilienne de *Paugam-Burtz et al* [13], où les contraintes territoriales de coordination nationale et d'allocation du greffon sont comparables, nous remarquons en moins de 10 ans une diminution notable des durées chirurgicales et des temps d'ischémie. Le temps d'ischémie froide tout particulièrement fait partie des principaux indicateurs de qualité au cours des audits de l'Agence de la Biomédecine. Il est probable que cette réduction du temps d'ischémie froide constatée au cours de notre analyse, obtenue grâce à l'optimisation de l'organisation et des circuits autour du prélèvement d'organe, soit responsable de cette différence avec les données de la littérature [13, 20]. Néanmoins, en appariant sur les facteurs confondants après analyse multivariée (*tableau 5*), le temps d'ischémie froide apparaît quand même comme facteur de risque indépendant de SDR sans pour autant être cliniquement pertinent (OR = 1.01).

La transplantation hépatique est qualifiée de chirurgie à risque hémorragique élevé [43] avec nécessité de recours à la transfusion de produits sanguins labiles (PSL) et de stratégie d'épargne transfusionnelle (autotransfusion par système CellSaver, acide tranexamique). Nos résultats associent en analyse univariée le SDR à des pertes sanguines plus importantes et à l'augmentation de la transfusion de CGR. Si l'instabilité hémodynamique induite par un choc hémorragique pourrait être un facteur confondant de survenue d'un SDR, les deux groupes ne différaient pas statistiquement sur le recours à la Noradrénaline avant déclampage. Si la phase d'hépatectomie est la phase la plus hémorragique, la coagulopathie et la fibrinolyse qui seraient induites lors du SDR pourraient majorer la nécessité de support transfusionnel. Il s'agirait d'un signal d'alerte pour les praticiens d'autant que la transfusion massive au cours de la transplantation hépatique serait liée à la morbi-mortalité [44].

Concernant le devenir, aucune différence de mortalité intra-hospitalière ou à 6 mois, de durée de séjour, de complications de la greffe comme la non-fonction primaire, la dysfonction précoce du greffon ou la retransplantation, de durée de ventilation mécanique ou de sepsis n'était significativement associée à la présence d'un syndrome de reperfusion. Ces résultats corroborent les données contradictoires de l'impact du SDR sur la mortalité. Avec une mortalité globale de 11% en réanimation et de 14% à 6 mois, nos données restent en deçà des données nationales de l'agence de

biomédecine [45] et pourraient être interprétées soit comme un manque de puissance de notre étude afin de retrouver des résultats significatifs, soit comme le fruit de l'amélioration des pratiques.

En revanche, comme précédemment publié par *Kalisvaart et al*[46], notre étude suggère l'effet négatif du SDR sur la fonction rénale après transplantation avec une prévalence plus élevée de l'insuffisance rénale aiguë (IRA), d'environ 60% sans association de sa sévérité sur les critères KDIGO ni sur le recours à l'épuration extra-rénale. Si le SDR n'est pas associé à la mortalité, il a été largement démontré que l'IRA en post-opératoire immédiat est un facteur de risque indépendant de mortalité à moyen terme et d'insuffisance rénale chronique.

Les hypothèses sur la pathogénie sont nombreuses et sont autant de pistes d'exploration de stratégie thérapeutique. Elle impliquerait l'instabilité hémodynamique post-reperfusion avec baisse de la pression de perfusion rénale, les vasopresseurs avec la vasoconstriction de l'artère rénale afférente, les lésions d'ischémie-reperfusion du greffon, le syndrome de réponse inflammatoire systémique [47]. SDR et IRA semblent être étroitement liés. *Tokodai et al* [47] retrouvaient dans une étude rétrospective récente portant sur 386 patients, que le temps d'ischémie froide, la stéatose du greffon ou les lésions d'ischémie-reperfusion hépatique définies par un pic d'ASAT supérieur à 2500 UI/L dans les 72 heures post-transplantation, étaient associés à l'IRA post-opératoire.

Concernant ce dernier point, nous rappelons que notre analyse retrouve une tendance non significative ($p = 0,09$) à l'association entre SDR et dysfonction précoce de greffon, définition proche mais plus spécifique d'une atteinte hépatique [34]. D'autres analyses avec appariement sur les facteurs confondants auraient été discutables au vu de la faible prévalence de dysfonction précoce de greffon au sein de notre population ($n=6/102$).

Ainsi, le SDR comme l'IRA doivent alarmer le praticien qui doit adopter les mesures recommandées de néphroprotection en péri-opératoire[48], corriger rapidement les variations hémodynamiques, recourir aux agents néphrotoxiques et aux examens d'imagerie avec injection de produit de contraste que si ceux-ci sont nécessaire à la prise en charge du patient, et enfin adapter le protocole d'immunosuppression (*annexe 1*).

Cette analyse peut néanmoins être nuancée par une prévalence plus élevée de l'insuffisance rénale aiguë en phase pré-opératoire en cas de SDR. En effet, la non-récupération d'une fonction rénale altérée en phase post-opératoire pourrait constituer un biais de mesure. Aussi, nous n'avons pas distingué les patients présentant une néphropathie préexistante, les antécédents de diabète ou d'HTA ou un contexte de syndrome hépato-rénal, de diagnostic difficile à établir de manière rétrospective, et qui sont autant de facteurs confondants d'insuffisance rénale aiguë post-opératoire. Enfin, nous avons utilisé les critères KDIGO qui, s'ils demeurent actuellement la référence [32] de par leur bonne corrélation entre la sévérité de l'IRA et le pronostic, comportent leurs propres limites.

La principale force de notre étude réside dans l'évaluation de la cohorte de notre centre et de faire un état des lieux de nos pratiques. Nous constatons que la survie globale des patients greffés, en dépit de facteurs de gravité importants (IGS2 moyen 43 ± 16 , Score de CHILD moyen 9 ± 3) reste élevée (*tableau 4*) et comparable aux données nationales. Cependant, dans une démarche d'amélioration des pratiques professionnelles, nous pouvons discuter du recours non systématique (86%) au traitement préventif du SDR. Aucune stratégie pharmacologique définie n'a montré de manière robuste la diminution de l'incidence du SDR ni de bénéfice en termes de morbi-mortalité [9, 11]. Devant l'absence de recommandation, cette stratégie reste à l'appréciation du clinicien.

Par ailleurs, le recueil informatisé continu du monitoring invasif de la pression artérielle, permet d'identifier avec précision la baisse de la valeur de PAM au cours du SDR et ainsi de limiter les biais de mesure et de déclaration.

Nous avons choisi d'inclure dans notre étude toutes les transplantations hépatiques réalisées, quelles que soit l'indication, en super-urgence ou sur liste standard, et quel que soit le statut pré opératoire du patient (avec ou sans défaillance d'organe) pour une technique chirurgicale et anesthésique standardisée, à jour des bonnes pratiques en vigueur, ce qui fait la force et l'originalité de notre travail par rapport aux travaux similaires antérieurs.

Cependant, certains aspects de notre travail doivent être interprétés avec prudence puisqu'il comporte plusieurs limites inhérentes à la méthodologie.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique et française avec des règles d'attribution de greffon régies et coordonnées par une agence nationale. Les ressources médicales, humaines et logistiques sont soumises à des contraintes territoriales, ce qui rend difficile l'extrapolation des données à d'autres pays voire à d'autres centres.

Ensuite, le caractère rétrospectif et le faible effectif malgré un recueil de données sur six années contribuent au manque de puissance et auraient pu influencer l'absence de différence significative sur la mortalité ou la morbidité post-opératoire.

Enfin, afin de confirmer nos résultats et éclaircir les controverses des données de la littérature sur les facteurs de risque et les facteurs pronostiques du syndrome de reperfusion, des travaux prospectifs multicentriques de plus grande ampleur seraient nécessaires.

5. CONCLUSION

Notre travail montre que le syndrome de reperfusion demeure fréquent au cours de la transplantation hépatique orthotopique, retrouvé chez un tiers des patients.

Ses facteurs de risques sont multiples, liés notamment au patient et à l'indication de la greffe comme la cirrhose alcoolique, l'hépatite aigue alcoolique ou l'ACLF avec défaillance d'organe préopératoire, ou encore liés au greffon avec la stéatose macro-vacuolaire, ou à la procédure chirurgicale avec le temps d'ischémie froide.

Le SDR semble être associé à une morbidité plus importante en particulier rénale et le clinicien devrait être attentif à la mise en place de mesures de néphroprotection chez les patients qui en sont atteints.

6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Starzl TE, Marchorio T L, Vonkaull, et al (1963) Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 117:659–76
2. Cinqualbre J (2003) Histoire de la transplantation hépatique. *Ann Chir* 128:195–201.
3. Duvoux C, Samuel D (2009) La transplantation hépatique. *Gastroentérologie Clin Biol* 33:868–881.
4. Agence de Biomédecine - Rapport d'activité médicale -2018- Greffe Hepatique
5. Restoux A, Paugam-Burtz C (2019) Anesthésie-réanimation pour chirurgie hépatique et transplantation hépatique.
6. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al (1987) Postreperfusion syndrome: cardiovascular collapse following hepatic reperfusion during liver transplantation. *Transplant Proc* 19:54–55
7. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, et al (1993) Postreperfusion syndrome: Hypotension after reperfusion of the transplanted liver. *J Crit Care* 8:154–160.
8. Walsh T (2002) Metabolic, cardiovascular, and acid-base status after hepatic artery or portal vein reperfusion during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 8:537–544.
9. Siniscalchi A (2016) Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol* 22:1551.
10. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, et al (2008) The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 14:504–508.
11. Ryu H-G, Jung C-W, Lee H-C, Cho Y-J (2012) Epinephrine and phenylephrine pretreatments for preventing postreperfusion syndrome during adult liver transplantation. *Liver Transpl* 18:1430–1439.
12. Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, et al (2014) Hemodynamic recovery following postreperfusion syndrome in liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 28:994–1002.
13. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, et al (2009) Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors. *Liver Transpl* 15:522–529.
14. Reich DL, Wood RK, Emre S, et al (2003) Association of intraoperative hypotension and pulmonary hypertension with adverse outcomes after orthotopic liver transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17:699–702.
15. Beattie C, Gillies MA (2015) Anaesthesia and intensive care for adult liver transplantation. *Anaesth Intensive Care Med* 16:339–343.
16. Wei Y, Zhang L, Lin H, et al (2006) Factors related to post-liver transplantation acute renal failure. *Transplant Proc* 38:2982–2984.
17. O’Riordan A, Wong V, McQuillan R, et al (2007) Acute Renal Disease, as Defined by the RIFLE Criteria, Post-Liver Transplantation. *Am J Transplant* 7:168–176.

18. Manning MW, Kumar PA, Maheshwari K, Arora H (2019) Post-Reperfusion Syndrome in Liver Transplantation—An Overview. *J Cardiothorac Vasc Anesth*.
19. Aydınlı B, Karadeniz Ü, Demir A, et al (2016) Postperfusion Syndrome in Cadaveric Liver Transplantations: A Retrospective Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 44:128–133.
20. Siniscalchi A, Dante A, Spedicato S, et al (2010) Hyperdynamic Circulation in Acute Liver Failure: Reperfusion Syndrome and Outcome Following Liver Transplantation. *Transplant Proc* 42:1197–1199.
21. Chung IS, Kim HY, Shin YH, et al (2012) Incidence and predictors of post-reperfusion syndrome in living donor liver transplantation: Post-reperfusion syndrome. *Clin Transplant* 26:539–543.
22. Nanashima A, Pillay P, Crawford M, et al (2001) [No title found]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 8:557–563.
23. Fukazawa K, Nishida S, Volsky A, et al (2011) Body surface area index predicts outcome in orthotopic liver transplantation. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 18:216–225.
24. Xu Z-D, Xu H-T, Yuan H-B, et al (2012) Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 11:34–39.
25. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. In: *Ann. Transplant..* Accessed 14 Feb 2020
26. Acosta F, Rodriguez MA, Sansano T, et al (1999) Influence of surgical technique on postreperfusion syndrome during liver transplantation. *Transplant Proc* 31:2380–2381.
27. Attia el al (2008) The marginal liver donor – an update - *Transplant International*
28. Pezzati D (2015) Strategies to optimize the use of marginal donors in liver transplantation. *World J Hepatol* 7:2636.
29. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J (2010) Acute liver failure. 376:12
30. Bernuau J, Rueff B, Benhamou J-P (1986) Fulminant and Subfulminant Liver Failure: Definitions and Causes. *Semin Liver Dis* 6:97–106.
31. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J (2002) Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *The Lancet* 359:558–563.
32. Ad-hoc working group of ERBP, Fliser D, Laville M, et al (2012) A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 27:4263–4272.
33. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al (2006) Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant* 6:783–790.
34. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al (2010) Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 16:943–949.

35. Siniscalchi A, Gamberini L, Bardi T, et al (2017) Post-reperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation, which definition best predicts postoperative graft failure and recipient mortality? *J Crit Care* 41:156–160.
36. Nemes B, Gellely F, Zádori G, et al (2010) Outcome of Liver Transplantation Based on Donor Graft Quality and Recipient Status. *Transplant Proc* 42:2327–2330.
37. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, et al (2008) Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg* 195:214–220.
38. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al (2017) Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 43:1–5.
39. Bassegoda O, Huelin P, Ariza X, et al (2020) Development of chronic kidney disease after acute kidney injury in patients with cirrhosis is common and impairs clinical outcomes. *J Hepatol* S0168827820300118.
40. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al (2013) Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 144:1426-1437.e9.
41. Gustot T, Moreau R (2018) Acute-on-chronic liver failure vs. traditional acute decompensation of cirrhosis. *J Hepatol* 69:1384–1393.
42. Levesque E, Winter A, Noorah Z, et al (2017) Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int* 37:684–693.
43. (2012) Practice Advisory for Preanesthesia Evaluation An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol* 116:522–538.
44. Palomo Sanchez JC, Jimenez C, Moreno Gonzalez E, et al (1998) Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 45:1026–1033
45. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité. Greffe hépatique.
46. Kalisvaart M, de Haan JE, Hesselink DA, et al (2017) The postreperfusion syndrome is associated with acute kidney injury following donation after brain death liver transplantation. *Transpl Int* 30:660–669.
47. Tokodai K, Lannsjö C, Kjaernet F, et al (2020) Association of post-reperfusion syndrome and ischemia reperfusion injury with acute kidney injury after liver transplantation. *Acta Anaesthesiol Scand* 64:1355-6.
48. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, et al (2016) Insuffisance rénale aiguë en périopératoire et en réanimation (à l'exclusion des techniques d'épuration extrarénale). *Anesth Réanimation* 2:184–205.
49. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T et al, Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2051-8

II. DEUXIEME PARTIE : RESUME D'ARTICLE

TITRE : FACTEURS PREDICTIFS ET IMPACT DU SYNDROME DE REPERFUSION SUR LA MORBI-MORTALITE AU COURS DE LA TRANSPLANTATION HEPATIQUE ORTHOTOPIQUE

INTRODUCTION : Le syndrome de reperfusion (SDR) est une phase métabolique et hémodynamique critique au cours de la transplantation hépatique orthotopique (THO). Sa fréquence est variable et dépend de facteurs liés au patient, au greffon ou à la procédure chirurgicale. Identifier ces facteurs prédictifs est un enjeu majeur pour l'anesthésiste-réanimateur qui peut adapter des mesures prophylactiques afin d'en limiter les conséquences.

OBJECTIF : Déterminer la prévalence du SDR au cours de la transplantation hépatique orthotopique, d'identifier ses facteurs de risques et d'évaluer ses effets en termes de morbi-mortalité.

MATERIELS ET METHODES : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique menée entre janvier 2013 et décembre 2018. Pour chaque patient majeur transplanté excluant les greffes combinées, de donneur vivant ou décédé après arrêt circulatoire ou foie séparé, le syndrome de reperfusion était défini par une baisse d'au moins 30% de la valeur de pression artérielle moyenne observée en phase d'anhépatie pendant une minute dans les cinq minutes suivant la revascularisation du greffon.

RESULTATS : La prévalence du SDR a été évaluée à 33% (n=34/102) des THO inclus sur la période. Le SDR concernait plus les patients greffés pour une cirrhose alcoolique (61% vs 41% p=0,049), avec un score de Child-Pugh plus élevé (10 ± 3 vs 9 ± 3 p=0,03), plus ou moins associée à une hépatite alcoolique aigüe (12% vs 0% p=0,01), ou à une Acute-on-Chronic Liver Failure (29% vs 13% p=0,048) avec défaillance d'organe comme l'insuffisance rénale aigüe pré-opératoire (32% vs 13% p=0,04), et le recours à la noradrénaline (24% vs 7% p=0,03). Les greffons stéatosiques étaient prédictifs de SDR (47% vs 18% p=0,002). Le SDR n'est pas associé à la mortalité en réanimation (15% vs 9% p=0,5), à six mois (18% vs 12% p=0,54), à la non-fonction primaire (9% vs 7%), ni à la dysfonction précoce de greffon (12% vs 3% p=0,09) mais est associé à l'insuffisance rénale aigüe post-opératoire (62% vs 40% p=0,04) sans plus de recours à l'épuration extra-rénale (27% vs 19% p=0,4).

CONCLUSION : Le SDR est un phénomène toujours très fréquent au cours de la THO, ses facteurs de risques sont nombreux. Il est associé à une morbidité rénale plus importante même si son impact sur la mortalité reste controversé.

Annexe 1
PROTOCOLE ANESTHESIQUE
POUR TRANSPLANTATION HEPATIQUE ORTHOTOPIQUE (THO)

Mise à jour du 09/08/19. Drs PERUS, SOWKA, PLATTIER, SEVERAC

Vérification du matériel :

- Protocole affiché en salle
- Défibrillateur, monitoring hémodynamique par analyse du contour de l'onde de pouls (Pulsioflex®) ou thermodilution transpulmonaire (PiCCO®) (cirrhose OH > 55 ans, fonction cardiaque altérée), Réchauffeur de soluté et transfuseur à grande vitesse (TGV), 2 réchauffeurs à air pulsé, Dispositif dosage hémoglobine capillaire type Hémocue®, récupérateur de sang type Cellsaver® (respect des contre-indications), curamètre.
- Drogues d'urgence : Éphédrine, Atropine, Néosynéphrine, Noradrénaline, Adrénaline (1 mg/mL, et 0,1 mg/mL), Gluconate de Calcium, Gamma-OH, Bicarbonate 4,2 %, Insuline rapide.

Vérification données patient :

- Identitovigilance
- Commande de dérivés sanguins et disponibilité de la commande au dépôt de sang
- Groupe sanguin du receveur + Groupe sanguin donneur avec **contrôle ultime cross-match**
- Sérologies : VHB, VHC, CMV donneur & receveur

Installation :

- **Déclubitus dorsale, Bras Droit le long du corps.**
- **VVP 18 G minimum** (ou mieux 14 ou 16 G) bras Gauche pour TGV + robinet urgence accessible. Si mauvais capital veineux, brancher le TGV sur la VVC.
- **VVC 3 voies** jugulaire interne droite ; G5% 60 mL/h avec Dial-a-Flow.
- **Cathéter artériel** radial gauche ; si PICCO : cathéter artériel fémoral spécifique, en position fémorale gauche.
- **Pulsioflex®, ou PiCCO®** selon état du patient (cirrhose OH > 55 ans, fonction cardiaque altérée).
- **Cell-Saver** branché sur le réchauffeur de perfusion.
- **Sonde nasogastrique siliconée** 16 ou 18G (à poser après transfusion plaquettaire et / ou PFC selon coagulation).
- **Indice Bispectral (BIS)** pour monitoring et titration de la profondeur de l'anesthésie
- **Couvertures chauffantes** aux pieds et à la tête du patient.

Anesthésie :

- Induction :

Induction en séquence rapide (ISR) si estomac plein ou facteur de risque de gastroparésie, encéphalopathie, ascite de grande abondance non drainé.

Hypnotique : Propofol, Etomidate, Kétamine en fonction de la fonction cardiovasculaire du patient, de son état hémodynamique, du risque septique ou d'hypertension intracrânienne (HTIC) sur encéphalopathie hépatique.

Morphinique : Rémifentanyl 50 µg/ml en AIVOC (métabolisme par estérase plasmique extra-hépatique, pas de risque de surdosage en phase d'anhépatie), ou Sufentanyl 2 µg/ml (AIVOC non fiable, réduire la cible en phase d'anhépatie).

Curare : - en cas d'ISR : Délai d'action court avec curare dépolarisant type Succinylcholine, ou curare stéroïdien type Rocuronium avec respect des contre-indications

- Sinon Atracurium (métabolisme extra-hépatique par voie de Hoffman)

- Entretien :

Anesthésie par inhalation : Halogénés (Desflurane ou Sévoflurane ; abandon de l'isoflurane et halothane avec potentiel hépatotoxique)

Anesthésie totale intraveineuse : Propofol IVSE en cas d'hépatite fulminante, d'encéphalopathie grade 3 ou 4 (coma) avec risque d'HTIC majoré

- Ventilation mécanique :

FiO₂ pour SpO₂ cible >95%, Vt 6-8ml/kg, objectif Pression plateau < 30 cmH₂O, Pression expiratoire positive titrée > 5 cmH₂O, manœuvre de recrutement alvéolaire à l'appréciation du clinicien.

- Remplissage peropératoire :

Apprécier selon le monitoring hémodynamique, correction d'une hypovolémie

Objectifs de remplissage : VTDI 700mL, δPP < 15%, diurèse ~ 50 mL/h.

Stratégie restrictive en phase d'hépatectomie (limiter la PVC et les pertes sanguines veineuse)

Stratégie libérale après revascularisation afin de corriger les troubles hydroélectrolytiques.

Solutés cristalloïdes balancés (Sérum salé isotonique, Ringer Lactate, Isfundine), solutés colloïdes (albumine 20%, gélatines fluides après évaluation de la balance bénéfique et risque d'altération de la fonction rénale).

- Antibio prophylaxie :

Piperacilline 4g x 3, ou, si allergie, clindamycine 600 mg (réduire les doses lors de la réinjection).

Germes cibles aérobies Gram positif (dont E.Faecalis sauf E.faecium, Staphylocoque), aérobies Gram négatif (dont Pseudomonas Aeruginosa), anaérobies. Durée prolongée jusqu'aux résultats de prélèvements per-opératoires.

Antibiothérapie curative si patient déjà traité.

- Immunosuppression peropératoire :

Vérification au préalable si inclusion ou non dans un protocole spécifique

Si non : **Solumédrol 5 mg/kg/12h en 60 min** (1 dose à l'induction, une dose en sortie de bloc).

- **Surveillance :**

Glycémie et hémoglobine capillaire / heure

Bilan sanguin complet (Gaz du sang, lactate, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique, NFS, Bilan de coagulation, fibrinogène) selon contexte hémorragique, au minimum en post-déclampage

- **Critères transfusionnel (post-déclampage) :** à adapter à la clinique

Pas de CGR : si Ht > 27%

Pas de PFC : si TP > 30%

Pas de CPA : si plaquettes > 50 G/L

Fibrinogène >1,5g

Antifibrinolytique : Acide Tranexamique 1g : non recommandé en systématique, si fibrinolyse objectivée ou hémorragie incontrôlée ou état de choc

- **Divers :**

Carcinome Hépato-Cellulaire : pas de récupération sanguine par le Cell-Saver avant la phase d'anhépatie, sauf en dernier recours si choc hémorragique

Hépatite B (Ag Hbs +): Immunoglobulines anti-Hbs 10 000 UI en phase d'anhépatie.

- **Dossier médical et rapport d'anesthésie**

Noter la durée et les horaires d'ischémie froide et chaude.

Noter l'heure du déclampage porte.

Temps opératoires :

- **Hépatectomie receveur + clampages vasculaires :**

Temps hémorragique avec transfusion éventuelle selon hémostase, culots globulaires lavés par le Cell-Saver.

Compensation de l'ascite par albumine 20% (100 mL pour 1L d'ascite) et des pertes insensibles.

- **Anhépatie et anastomoses vasculaires :**

Anticipation du déclampage et du syndrome de reperfusion :

Augmenter le remplissage vasculaire.

Éventuelle hyperventilation pour hypocapnie (20-25 mmHg)

Purge veine porte avant l'anastomose 100-200 mL récupérés

Prévention de l'hyperkaliémie par injection de Gamma-OH 2 ampoules

Si besoin Stabilisateur de membrane par injection de Gluconate de Calcium 2 ampoules

- **Déclampage vasculaire + anastomoses artérielle et biliaire :**

Identifier un syndrome de reperfusion, risque de troubles du rythme cardiaque, d'insuffisance myocardique, d'acidose métabolique.

Gluconate de Ca, Bicarbonate, vasoconstricteurs prêts.

Transfusion si nécessaire (fibrinolyse).

- **Réveil et Extubation**

En SSPI si patient normotherme, absence de défaillance d'organe et contrôle du bilan biologique en fin d'intervention

Transfert en réanimation sédaté en cas d'hépatite fulminante, ACLF, encéphalopathie ou autre défaillance d'organe préopératoire.

Réanimation post-opératoire :

- **Analgésie : Eviter le paracétamol en post opératoire immédiat**

Une douleur non calmée par les antalgiques classiques peut révéler une complication chirurgicale (hématome, fistule anastomotique vasculaire, biliaire ou digestive)

- **Immunosuppression** : Si absence de protocole spécifique :

▪ **Corticothérapie : Solumedrol IV** : 5 mg /kg x 2 à J0, puis 20 mg /j dès J+1.

▪ **Anticalcineurine** :

➤ **Tacrolimus** : en fonction de la clairance créatinine.

Débuter à 1 mg x 2 /j Per OS à J1

Posologie à atteindre à 0,1 mg/kg en 2 fois sur plusieurs jours pour tacrolémie cible 8-12µg/L

Galénique IV avec posologie divisée par 4-5 en cas de contre-indication de voie Per Os (syndrome occlusif)

➤ **Ciclosporine** : 8-10mg/kg en deux prises, à préférer si patient séropositif pour VIH

▪ **Antimétabolite : Mycophenolate Mofetil** : si plaquettes > 75 G/L, 0,5 - 1g x 2 /j

▪ **Basiliximab 20 mg** à J1 et J5 si insuffisance rénale ou syndrome hépatoréal

- **Si malade Ag Hbs + :**

▪ **Immunoglobulines anti-Hbs 10 000 UI /j pendant 6 jours**, puis 10 000 UI / semaine

▪ **Entécavir 0,5 mg x 1 /j à vie**

- **Prophylaxie CMV** : à débiter à J1

▪ **Si receveur et donneur CMV-** : pas de prophylaxie, transfusion par CGR CMV -.

▪ **Si receveur CMV- et donneur CMV+** : **Ganciclovir** 5 mg/kg x 2 /j IVL (60 min)

▪ **Si receveur CMV+ (idem si donneur CMV+ ou CMV-)** : **Valganciclovir** 900 mg PO 1 fois /j.
Posologie à adapter à la fonction rénale

- **Contrôle des anastomoses artérielle et veineuse par Echographie Doppler** et calcul de l'indice de Résistance à J0 et/ou J1

- **Prophylaxie infection à levures** par **Micafungine** 50mg/j pendant 3 semaines

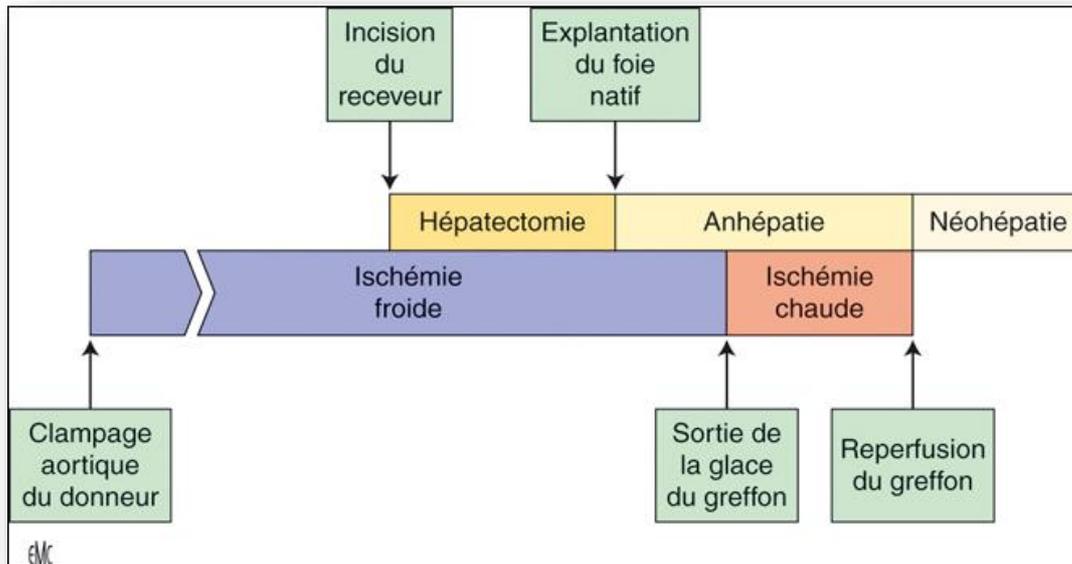
Si présence de l'un des facteurs ci-dessous :

Intervention longue et compliquée, Antibiothérapie large spectre en pré opératoire, Anastomose choledoco-duodénale, Score de MELD > 30, Patient VIH+, Greffe combinée Foie Rein

- **Prophylaxie du Pneumocystis Carini** (efficace également contre la toxoplasmose)

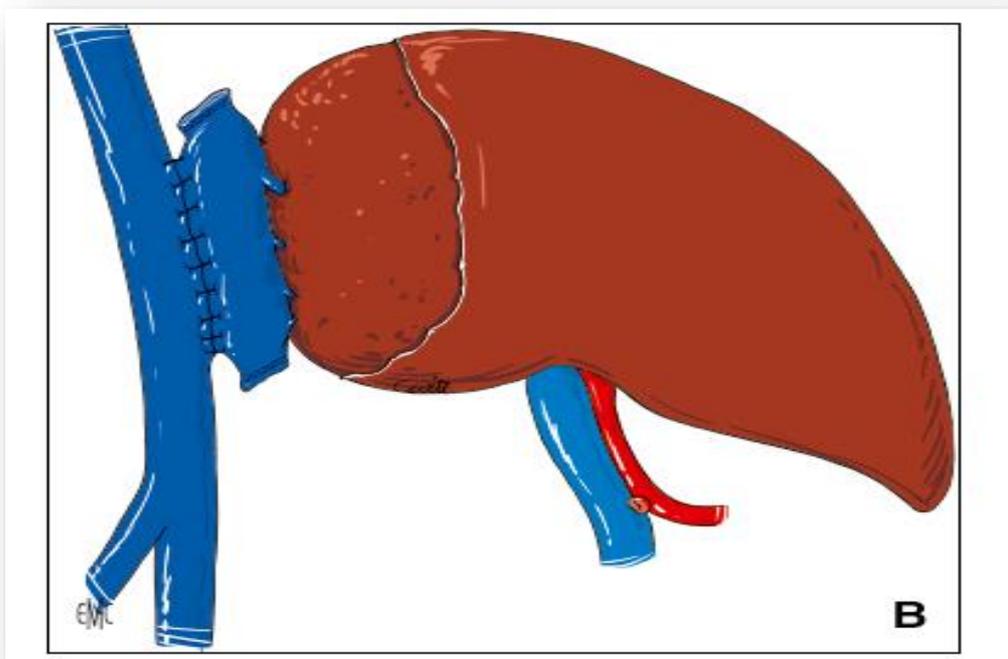
Bactrim : 400/80 mg tous les 2 jours (tous les jours si patient VIH) A évoquer si traitement rejet aigu par bolus de corticoïdes

Annexe 2



Annexe 1 : Temps chirurgicaux lors des transplantations hépatiques.

Annexe 3



Annexe 3 : Implantation en « piggyback ».

Le segment de veine cave rétro-hépatique du greffon est « adossé » à la veine cave native préservée.

Annexe 4

	1 point	2 points	3 points
Ascite	Absente	Modérée	Tendue ou réfractaire aux diurétiques
Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	< 35	35-50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28-35	< 28
INR	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
TP	> 50%	40-50%	< 40%
Encéphalopathie	Absente	Légère à modérée (stade 1-2)	Sévère (stade 3-4)

Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du score total des points:
Child-Pugh A (5-6 points): survie à 1 an de 100%
Child-Pugh B (7-9 points): survie à 1 an de 80%
Child-Pugh C (10-15 points): survie à 1 an de 45%

Annexe 4 : Score de CHILD-PUGH

Annexe 5

Stade	Créatinine plasmatique	Diurèse
1	$\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ ou 1,5 à 1,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 h à 12 h
2	2,0 à 2,9 fois la créatinine plasmatique de base	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 h
3	3,0 fois la créatinine plasmatique de base ou créatinine plasmatique $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ ou mise en route de l'épuration extra-rénale	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 h ou anurie pendant ≥ 12 h

Le stade est déterminé par le critère le plus péjoratif entre « créatinine plasmatique » et « diurèse ».

Annexe 5 : Critères KDIGO d'insuffisance rénale aigue

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la sante dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

ABSTRACT

TITLE: PREDICTIVE FACTORS AND OUTCOMES OF POST-REPERFUSION SYNDROM DURING ORTHOTOPIC LIVER TRANPLANTATION.

BACKGROUND: Post-reperfusion syndrome (PRS) is a critical metabolic and hemodynamic period during orthotopic liver transplantation (OLT). Its incidence is variable and depends on predictive factors due to recipient, liver allograft or surgical procedure. Identifying these factors is a major issue for physicians who could adopt preemptive management. We aim to evaluate PRS incidence, risk factors and short-term outcome during OLT.

METHODS: The medical records of 102 patients who underwent OLT from deceased donor allograft from January 2013 to December 2018 were retrospectively reviewed. PRS was defined as a decrease greater than 30% of mean blood pressure below its baseline value lasting at least one minute, occurring during the five minutes after revascularization of the liver graft. Only "piggyback" technique was used as surgical procedure. Independent risk factors and outcomes were analyzed according to PRS.

RESULTATS: PRS occurred in 34 patients (33%). In PRS group, more patients had alcoholic cirrhosis (61% vs 41% $p=0,049$), higher Child-Pugh score (10 ± 3 vs 9 ± 3 $p=0,03$), acute alcoholic hepatitis (12% vs 0% $p=0,01$), acute on chronic liver failure (29% vs 13% $p=0,048$), or organ failure as acute kidney injury (32% vs 13% $p=0,04$) or needs for norepinephrine (24% vs 7% $p=0,03$). Macrovesicular steatosis on the graft is an independent risk factor of PRS (47% vs 18% $p=0.002$). PRS was not associated significantly with intensive care unit mortality (15% vs 9% $p=0.5$) or 6 month mortality (18% vs 12% $p=0.54$), primary non function (9% vs 7% $p=0.54$), early allograft dysfunction (12% vs 3% $p=0.09$). However, it was associated with postoperative acute kidney injury (62% vs 40% $p=0.04$), even if it was not associated with renal replacement therapy requirement (27% vs 19% $p=0.4$).

CONCLUSION: PSR still often occurs intraoperatively in OLT. Many predictive factors could be identified to limit its negative postoperative outcomes even if its association with mortality is still debated.