



HAL
open science

Insuffisance rénale aiguë après hépatectomies majeures en protocole de réhabilitation améliorée après chirurgie : incidence et outcomes

Henri Mingaud

► **To cite this version:**

Henri Mingaud. Insuffisance rénale aiguë après hépatectomies majeures en protocole de réhabilitation améliorée après chirurgie : incidence et outcomes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03798476

HAL Id: dumas-03798476

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03798476v1>

Submitted on 5 Oct 2022

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.

**Insuffisance rénale aiguë après hépatectomies majeures en protocole de
réhabilitation améliorée après chirurgie : incidence et outcomes**

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 29 Septembre 2022

Par Monsieur Henri MINGAUD Né le 28 juin 1995 à Rennes (35)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur ZIELESKIEWICZ Laurent

Président

Monsieur le Professeur MICHEL Fabrice

Assesseur

Monsieur le Docteur MOKART Djamel

Assesseur

Monsieur le Docteur DE GUIBERT Jean Manuel

Assesseur

PLAN DE PRESENTATION

I- Remerciements

II- Thèse article en anglais

III- Thèse article traduite en français

IV- Références

V- Tableaux et figures

VI- Serment d'Hippocrate

I- Remerciements

C'est grâce à l'aide de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme, je vais essayer de n'oublier personne.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement ma fiancée, Marine, qui a indirectement grandement contribué à l'élaboration de ce travail.

Merci au Dr Djamel Mokart, mon directeur de thèse, tout d'abord pour m'avoir confié ce travail fort intéressant et pour toute son aide, son temps et ses encouragements. Je remercie également Jean Manuel, qui me fait l'honneur et le plaisir de faire partie du jury et Marion pour leur renforcement positif et le temps qu'ils ont accordé à la réalisation de ce travail.

Merci à Laurent Zieleskiwicz qui fait l'honneur de présider cette thèse ainsi que pour son encadrement et l'enseignement qu'il m'a apporté durant mon cursus.

Je tiens à remercier Fabrice Michel pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse, tout autant pour sa bienveillance et sa pédagogie.

Je remercie évidemment mes parents, mes frères et ma belle-famille sur qui j'ai toujours pu et je pourrai toujours compter.

Mes derniers remerciements vont à tous mes amis des Pays de La Loire jusqu'en Provence, avec qui j'ai eu la chance de partager des moments inoubliables.

II- Thèse article en anglais

Acute kidney injury following major liver resection: an ERAS bounded overview

Mingaud Henri ; Jean Manuel de Guibert ; Marion Faucher ; Djamel Mokart

Service d'Anesthésie-Réanimation, Institut Paoli Calmette, France

Conflicts of Interests/Financial Disclosures: NONE

Abstract

Background: Acute kidney injury is a common complication following liver resection (From 3 to 21,8%) correlated with short term as long-term outcomes among others prolonged length of stay, pulmonary complication, sepsis, chronic kidney disease and mortality. ERAS management, since it implies fluid restriction, was shown to be a contributing factor among previous studies, notably after colorectal surgery.

Objectives: We aimed to determine the incidence of AKI following major liver resection within an ERAS study group and identify pre and intra operative risk factors associated. Secondary objectives were to dress a predictive score for post operative AKI and to describe it's short- and long-term impact.

Methods: We conducted a single center retrospective study, in Paoli Calmette Institute in Marseille, France, a specialized oncological center from 2018 to 2022.

Results: 169 patients were included with ERAS compliance > 50%. AKI occurrence was 32,5%. After multivariate analysis, high BMI, ACE or ARB consumption, section duration, shock and bile duct reconstruction were significant risk factors. Neoadjuvant chemotherapy appears as protective. We submitted the "AKIMEBO score" that predicted the occurrence of AKI at the end of the section with Se 89.5%, Sp 76.4%, PPV 61.8%, NPV 94.4 %, AUC = 0,885 (0,826-0,944) at threshold ≥ 15.6 and would therefore probably fit in a cost-effectiveness strategy.

Our study confirms previous results showing that, even reversible, AKI is strongly associated with short term and long-term outcomes (Hazard ratio for 1-year mortality = 7,60 in AKI group, 95% CI [1.51-38.24], p=0,014, after adjustment on severity factors)

Conclusion : ERAS management remains to be optimized as it is associated with higher occurrence of AKI and lower one year survival rate consequently. Fluid restriction appears to be the key issue on which anesthesiologists and intensivists can probably intervene,

randomized trials are needed to determine the optimal modalities of GDFT within personalized protocols. In our opinion, post operative monitoring in intermediate care units must remain the norm. Expenses can substantially be limited by the implementation of prediction scores such as the "AKIMEBO score", which could certainly find its place in a strategy to limit the duration of hospitalizations in intensive care after major liver surgery.

Keywords: Acute kidney injury, Acute kidney failure, Major liver resection, Hepatectomy, ERAS, AKIMEBO score,

Introduction

Surgical treatment of liver tumors is constantly increasing, firstly because the prevalence of primitive tumors is growing up whether they are cholangiocarcinoma or hepatocellular carcinoma, and since secondary hepatic lesions are also constantly increasing.

The place of hepatic carcinologic surgery takes on a primordial role in the therapeutic project as being the only one able to offer patients long term outcome with a 5-year survival between 34% and 58% as well as 10-year survival nearby 25% (1,2).

Abdominal surgery and particularly liver surgery have widely been recognized to be associated with post operative mortality (above 4%) and morbidity (3)

During last decade, there has been growing interest in acute kidney injury following abdominal surgery since it showed strong correlation with immediate post operative complications such as respiratory events, sepsis, prolonged hospital stay, short term mortality (4) but also with long term outcome including chronic kidney disease and long term mortality (5). The reported incidence of AKI following hepatectomy ranges from 3 to 21,8 % according to the literature (6–16). This important variation can be explained by various and non-standardized definitions of AKI, the heterogeneity of studies including different surgical procedures (17,18). Pathophysiological mechanisms leading to AKI after abdominal surgery appear to be related to fluid balance or hypovolemia, hepatic failure or inflammatory response following cytokines release (SIRS) (19). Several preoperative risk factors have already been identified in previous studies and meta-analyses (12,16). In the opposite, concern about intra operative risk factors is lacking. Indeed, most of studies preferentially focusing on surgical data (pringle maneuver, open procedure ...) (16,20) whereas hemodynamics considerations, fluid loading or pre and per-operative drug management has been poorly described. This seems to be of paramount importance considering the expansion of ERAS protocol in liver resection and its fluid restriction politics. In a single retrospective study focusing on colorectal surgery (21), ERAS protocol showed negative outcome on kidney function increasing acute

injury (16,8% vs 5,1% in non-ERAS group). Although it was mainly about non-serious acute kidney injuries and did not affect hospital length of stay, ERAS optimization must remain a worrying topic.

Recently, the value of routine ICU management after elective surgery has been widely questioned in the absence of a clear benefit in terms of mortality and in a lack of cost-efficiency (22–24).

Nevertheless, we hypothesized that specialized management in a postoperative transitional intensive care unit would therefore be beneficial for cancer patients as shown by Hourmant et al (25), both in terms of paraclinical monitoring and as a support for goal-directed therapy. Thus, it would be of great interest to determine, based on patient and surgery risk factors, the necessary duration of surveillance in intensive or intermediate care unit that would ensure the detection and management of early postoperative complications such as kidney failure while presenting an acceptable cost.

The primary objective of this observational retrospective study was to evaluate the incidence of postoperative AKI after major hepatectomy managed according to ERAS protocols and to identify pre and intra operative risk factors. The secondary objectives were to build a predictive risk model and to evaluate the association between postoperative AKI and 1-year mortality as well as postoperative complications.

Material and methods

Study design

We designed a single center, observational retrospective study. Inclusion time starts on 1st January of 2018, according to the beginning of ERAS management, until the 31st of March 2022. This study occurred in Paoli Calmette institute, a referral oncological surgical hospital in Marseille, France. Inclusion criteria were the following: Adult patients undergoing a major liver resection, defined by a resection of three or more Couinaud segments, for oncological reason or not, supported according to ERAS recommendations, with intensive care unit post operative monitoring. Extra corporal circulation assistance needed, thoracic resection or ERAS compliance under 50% were exclusion criteria.

The project was approved by the Institutional Review Board of Paoli-Calmettes Institute (AKIMBO-IPC 2021 XXX), which waived the need for informed consent.

Data collection and definitions

Whole details were manually abstracted from the patients' electronic charts. Data were

recorded using our two hospital software's (Hôpital Manager and Metavision).

We have separated the data according to their pre (*Table 1*), per (*Table 2*) or post operative concern (*Table 4*).

The short-term follow-up was from the day of surgery until day 30. Long-term follow-up lasted for the first post-operative year based on surgical follow up, reports from corresponding physicians or biological assessment and other data gathered during hospitalizations or outpatient visits. In an institutional process of systematic patients follow up, at least 1 scheduled visit every 3 months is required for discharged cancer patients. Morbidity recording concerns respiratory events, post-operative liver failure, hemorrhage, hemodynamic instability, sepsis, surgical rescue removing minor (I-II) and major complications (III-V) according to Clavien-Dindo classification (26) within the first 30 post operative days.

Glomerular filtration rate was estimated from the creatinine level by the CKD-EPI equation.

Acute kidney Injury was defined according to KDIGO criteria as recommended by last consensus statement (27), corresponding for stage 1 in the occurrence of 1 of the 2 items: 1) increase in serum creatinine by $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ within 48 hours; 2) increase in serum creatinine $\geq 1,5$ -time baseline, which is known or presumed to have occurred within the prior seven days. Stage II patients had creatinine levels between 2 and 2.9 times baseline, stage 3 patients had creatinine levels above $353.6 \mu\text{mol/l}$, 3 times baseline or required extra renal replacement therapy.

We focused on creatinine criteria in a concern of comparison with previous studies, this choice being supported by Joliat et al. (28), where oliguria was not associated with higher postoperative complications unlike patients with creatinine increase.

Acute kidney disease is defined when AKI remains > 7 days after an AKI event. AKD persisting > 90 days corresponds to CKD.

Chronic kidney disease was assessed according to KDIGO 2012 staging (29).

Undernutrition was considered when patients had either BMI < 18.5 , albuminemia $< 30 \text{ g/l}$ or a loss of weight $> 10\%$ since the beginning of the oncological history or in short length of time, as stated in French anesthesia and intensive care guidelines (SFAR).

Regarding other outcomes, Post Operative Pulmonary Complications was defined as « Any pulmonary abnormality occurring in the post-operative period that produces identifiable disease or dysfunction that is clinically significant and adversely affects the clinical course » (30).

Post hepatectomy liver failure (PHLF) was recorded according to Balzan criteria (31), defined

as serum bilirubin $>50\mu\text{L/L}$ and Prothrombin time $<50\%$ of normal on POD 5.

SOFA score was assessed at day 1 and day 3, where day 1 corresponds to the day of surgery.

Anesthetic management and standard of care

Pre-anesthetic consultation occurred at least two weeks before surgery. The necessary steps were taken to encourage smoking and drinking cessation.

A blood-sparing protocol was implemented consisting of the correction of iron-deficiency anemia by administering intravenous iron in one or two injections at an interval of one week before the date of surgery.

As prehabilitation, patients at risk of undernutrition were offered food supplement and physical preparation with 1 hour of walking per day was requested. No premedication was given on the day of surgery nor the night before.

An iso-osmolar carbohydrate solution was administered on the last evening and two hours prior to anesthesia, except for diabetic patients.

For anesthetic management on the operative day, TCI infusion of remifentanyl and halogen sedation were preferred as short action time sedative drugs.

Due to an insufficient level of evidence, we do not practice steroid administration prior to surgery at a dosage of 30 mg/kg of methylprednisolone as a hepato-protective therapy. Nether the less, dexamethasone was systematically used for prevent nausea and vomiting.

Intra operative analgesia combined spinal anesthesia with morphine (300 ug) and the following intravenous drugs : Ketamine 0,5 mg/kg at induction then 0,15 mg/kg/hour, target controlled infusion of remifentanyl and continuous infusion of lidocaine at a rate of 1,5 mg/kg/h preceded by a 1 mg/kg bolus at induction according to ideal weight.

Multimodal analgesia is administered at the end of the operation and includes paracetamol, nefopam and a non-steroidal anti-inflammatory drug if there are no contra-indications

Antibiotic prophylaxis was administered according to the recommendations of the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR)

Intraoperative fluids were limited to 1 ml/kg/h during the hepatic transection phase for a maximum period of 4 hours, in the absence of shock or obvious hemodynamic instability with pre-load dependence. Stroke volume variation was estimated using esophageal doppler when possible or by measuring the pulsed pressure variation. Central veinous pressure was not monitored.

The blood volume was then optimized from the end of the transection until the end of postoperative period, conducting 250 ml crystalloid vascular filling tests performed with a 50

ml syringe on the filling line, ensuring either an increase in cardiac output or $ESV \geq 10\%$ with esophageal doppler monitoring.

We have set a target mean arterial pressure above 65 mmHg, except for hypertensive patients. As common vasopressor support, we used norepinephrine with an electric syringe pump. If the blood pressure objective was not reached despite an intake of 0.5 mg/h of micro diluted noradrenaline (0,010 mg/ml), we switched to a high concentration (0.5 mg/ml).

RINGER LACTATE® was commonly used as Crystalloid solution.

Colloid solutions consisted of hydroxyethyl starch 130/0,4 (VOLUVEN®, Fresenius Kabi) or Albumin 4%.

Major hepatectomy was performed via laparotomy through a Makuuchi J-shaped incision, or by a laparoscopic approach.

In our institution, patients scheduled for major liver resection are routinely admitted to the intermediate care of ICU unit for monitoring and management for at least 2 days before moving to the surgical department in the absence of complication.

As far as possible, the other ERAS items, i.e. Prevention of hypothermia, minimally invasive approach, early removal of catheters and other drains, early mobilization, early resumption of oral feeding and prevention of ileus were respected, with a compliance target over 70%.

Study endpoints

The primary endpoint of the study was the cumulative incidence of the first episode of postoperative AKI up to day-30 after surgery and associated risk factors.

Secondary endpoints were 1-year cumulative survival and incidence of postoperative complications at day-30

Statistical analysis

All the data is presented as rates (percentages) for the qualitative variables and as median [25th-75th percentiles] or mean [standard deviations (SD)] for the quantitative variables. Data were compared between two group of patients: occurrence of AKI within the first 30 days of the post-operative period (AKI group) or no AKI during this period (no AKI group).

Comparisons between the 2 groups of patients were realized using the Mann-Whitney test for continuous variables and the Chi-Square or Fisher's exact tests for categorical variables. All P values < 0.05 were considered statistically significant. We performed a logistic regression analysis to identify independent variables associated with the development of postoperative AKI, as measured by the estimated odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI). Factors with significance or borderline significance ($P < 0.1$) in the univariate analyses and

those related as pertinent factors in the literature were then included in a multivariable regression model with backward stepwise variable selection. We chose 0.1 as the critical P value for entry into the model and 0.1 as the P value for removal. The required significance level was set at a P value < 0.05. The Hosmer-Lemeshow test was used to check goodness-of-fit of the selected logistic model.

Based on b coefficients (log OR) obtained from the multivariate analysis, a predictive score for postoperative AKI occurrence was developed (the AKIMBO score). The receiver operating characteristic (ROC) curve for predicting occurrence of AKI before day-30 was used to identify high-risk and low-risk patients, the cut-off values were defined based on the Youden index (sensitivity + specificity - 1). The following parameters of diagnostic performance and their 95% CIs were calculated: sensitivity, specificity, predictive positive value (PPV) and negative predictive value (NPV).

The discriminatory power of the predictive model was evaluated by computing areas under the receiver-operating characteristic curves (ROC-AUCs). Internal validation was realized using the bootstrap-corrected Harrell's c-index (AUC) with 1,000 replications. The bootstrap-corrected AUC and 95% confidence interval (CI) were reported.

A Cox proportional hazards model was used to evaluate the effect of AKI and other confounding variables on 1-year survival, results were expressed as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals [CIs]. 1-year survival was also represented using Kaplan-Meier (KM) survival curves. Differences among different groups were evaluated using the log-rank test. All tests were two-sided, and p values lower than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed with R statistical software, version 3.4.3 (available online at <https://www.rproject.org/>).

Results

From January 2018 to March 2022, 169 patients were included, 3 were excluded (*Figure 1*). Regarding the set of patients included, 50.3 % were male and median age was 67. They were mainly classified as Physical status 2 (73,4%) and Physical Status 3 (24,3%) according to the American Society of anesthesiologists mainly due to oncological history (94%), cardiovascular comorbidities such as Hypertension (40,2%) or undernutrition (23%). 10 patients (6%) had preoperative renal insufficiency, defined by a GFR < 60 ml/min/1,73 m². None of them was on dialysis. Median Charlson Comorbidity Index was 8. ERAS compliance was greater than 70% for 59% of the cohort. The three main surgical indications were in the order: Solid metastatic tumor (60,4%), Cholangiocarcinoma (16,6%),

Hepatocarcinoma (13%).

Regarding neoadjuvant treatment, chemotherapy was mainly composed of 5-fluoro-uracil and oxaliplatin for metastatic solid cancer. Among patients treated for Hepatocarcinoma, only one did receive a neo adjuvant chemotherapy composed of doxorubicin whereas 11 of them (50%) were treated by chemo- or radio-embolization. In the cholangiocarcinoma subgroup, 5 patients have received a protocol combining Gemzar and Cisplatin (18%), 1 patient had FOLFIRINOX protocol (1%) and 1 other was treated by Pemigatinib (1%).

Pre operative portal embolization was performed for 51% of the population (86/169).

During intra operative period, average operating time (from incision to closure) was 411 min or 6 hours and 51 minutes. 80 patients (47 %) received norepinephrine, average fluid balance was +2524 ml with a mean bleeding volume of 486 ml. 24 patients (14,2%) received red blood cells, commonly 2,7 units. Regarding surgical data's, Pringle maneuver was practiced for 47 patients (27,8%). Bile duct reconstruction was achieved in 24 cases (14,2 %).

Laparotomy was the usual practice (90,5 %).

Among those 169 patients, 55 developed an acute kidney injury within 30 days follow up period, for a cumulative incidence of 32,5%. Those patients were deemed as KDIGO stage 1 (n=42, 76.4%), stage 2 (n=7, 12.7%) and stage 3 (n=6, 10.9%). A single patient required continuous renal replacement therapy. The median length of stay was 10 [7-14] days.

Regarding morbidity and post operative complications, using Dindo-Clavien classification, 89 patients (52,6 %) presented a Grade 1 complication, 38 (22,5%) a Grade 2, 15 (8,9 %) a Grade 3, 23 (13,6%) a Grade 4 and 4 (2,4%) a Grade 5. This is primarily due to POPC which occurred for n=50 patients (29,6 %) with 11 patients needing invasive ventilation (6,5%). This is followed by infectious (n=42, 24,85%) and bleeding (n=17, 10%) complications.

The median SOFA scores at day 1 and day 3 were 4 [2-6] and 2 [1-3], respectively. Median SAPS II was 16 [11-24]. One month and Three-month survival were respectively 97,6% and 97%.

A- Risk factors of AKI (univariate analysis)

1- Preoperative period (*Table 1*)

Referring to the *Table 1* and univariate analysis, patients with renal failure were older and more likely to be male ($p<0,001$). As expected, ASA class was higher in AKI group with significantly more hypertensive (63,6% vs 28,9%, $p<0,001$) or diabetic patients. Regarding routine preoperative treatment, drugs known to be nephrotoxic all appear as risk factors with ACE inhibitor and AR blockers showing the strongest association ($p<0,001$), followed by

Oral anti diabetic, Statin, Beta blockers and Diuretics except for furosemide, probably due to lack of potency.

Pre operative portal embolization was also identified as risk factor for AKI (44,8 % vs 63,6 % in AKI groupe, $p=0,022$)

Neo adjuvant chemotherapy appears as a protective factor (43,% in AKI group vs 64% for no AKI patients, $p=0,019$), Cholangiocarcinoma surgery appears as a risk factor (32,7 % in AKI group vs 8,8%, $p<0,001$)

Pre operative renal status was clearly worser in the AKI group ($p=0,015$), with 7 patients already known as chronic renal insufficient (12,7%) against 3 patients in the No AKI group (2,6%).

There was no significant difference in the compliance with ERAS protocols between the AKI and non-AKI groups ($p = 0,065$)

2- Intra operative period (*Table 2*)

Statistics for the intra operative period are presented in *Table 2*. AKI patients received higher doses of norepinephrine whether micro diluted or highly concentrated ($p<0,001$).

Median fluid intake, including the contribution of crystalloid and colloid solutions, was over 1 liter higher in the AKI group ($p<0,001$) and median input/output balance was greater than 0,5 liter in AKI group.

By standardizing these results on the weight and on the operative time, the total intraoperative filling does not differ between the two groups (6,37 vs 6,17 in the AKI groupe, $p=0,846$).

However, a difference in fluid intake exists during the phase of liver section, corresponding to the length of hydric restriction according to our protocol (2499 [1824-3180,80] vs 3433,50 [2710.80-3750.00] in AKI group, $p<0,001$) because this period was longer in the AKI group (397.00 [310-472] vs 426.50 [368-501], $p = 0,046$) whereas post-transection volume compensation do not significantly differ between the two groups (868.80 [225.80-1686.80] vs 1259.40 [559.90-2780.30], $p=0,095$).

Blood losses were higher in AKI group and they were more likely to receive red blood cells ($p=0,013$).

Surgery, anesthesia and end of section delay were all longer in AKI group, with a median anesthesia time of 9 hours and 10 minutes. Bile duct reconstruction was significantly more frequent in AKI population.

Lactate clearance was greater in non-AKI patients.

The single shot per operative use of nephrotoxic, the use of esophageal doppler as

hemodynamic monitoring, and the performance of pedicle clamps do not appear to be unbalanced between the two groups.

B- Independent risk factors of AKI and AKIMEBO Score

Thus, we conducted a logistic regression from all the significant risk factors we identified in the pre and per operative period.

As presented in *Table 3*, multivariable analysis revealed 5 factors independently associated with postoperative renal failure: ACE or ARB, age, end of section delay, BMI and use of highly concentrated norepinephrine appear as risk factors whereas Neo adjuvant chemotherapy stands out as a protective factor.

Bile duct reconstruction was correlated with $p < 0,10$.

From the neperian logarithms of the Odds ratios (coefficient Beta), we were able to define a score to predict the occurrence of postoperative renal failure, achievable at the end of the hepatic section: $AKIMEBO \text{ Score} = 2 \times ACE + (-2 \times \text{Neo adjuvant chemotherapy}) + 2 \times \text{Bile duct reconstruction} + 0.1 \times \text{age} + 0.001 \times \text{End of section delay} + 2 \times \text{Norepinephrine} + 0.2 \times \text{IMC}$.

The ROC curve is displayed *Figure 2*.

At threshold ≥ 15.6 the AKIMEBO score was associated with 89.5 % sensitivity, 76.4 % specificity, 61.8% PPV and 94.4 % NPV. The ROC-AUC was 0.885. Internal validation using ROC analysis was performed in the same cohort. The bootstrap-corrected AUC of the predictive model was 0.882 (95% CI, 0.822-0.942). Effect of AKI incidence on positive and negative predictive values using this cutoff value is displayed in *supplementary file 2*. The cumulative distribution analysis (CDA) displays the sensitivity and specificity against the cutoff values on the X-axis is described in *supplementary file 3*.

C- Post operative characteristics (Table 3)

Table 3 presents post operative data's, mainly including outcomes of interest and some risk factors in the immediate postoperative period.

Considering the fluid balance, AKI patients received significantly more compensation than non-AKI patients during the first 24 hours in ICU (6910.00 [4870.00-9270.00] vs 4410.00 [3490.00-5650.00] in NO AKI group, $p < 0,001$).

Post operative AKI appears strongly correlated to all morbidity components, including infectious complication, surgical resumption, post operative pulmonary complication, oxygen therapy or mechanical ventilation, hepatic dysfunction and transfusion recourse.

Regarding the parallelism between the different postoperative severity scores (Clavien Dindo,

SOFA, SAPS II), morbidity components and the median length of stay, it can be established that the postoperative aftermath was globally worst in the AKI group, as highlighted by the re-ascension of lactatemia, more common in the AKI group (24,4 vs 5,3%, $p=0,014$). As a severity marker, median SAPS II was 32,50 in AKI group whereas it was 25 in non-AKI group ($p<0,001$).

Delay between the day of surgery and the occurrence of kidney injury is presented in *figure 1*, supplementary files. 3/4 of renal failures occurred in the first 24 hours after surgery and nearly 90% within the first 3 days.

Regarding acute renal failure occurring after D3, they are mainly due to secondary medical-surgical complications: hemorrhage ($n=2$), infection (MVAP $n=2$, bilio-digestive fistula $n=1$, urinary tract infection $n=1$, duodenal perforation $n=1$).

3 patients developed renal failure that persisted over time, meeting the definition of acute kidney disease.

D- Mortality outcomes

Mortality was significantly higher in the AKI group at 1 month (7,3% vs 0%, $p=0,018$), 3 months (9,1% vs 0%, $p=0,005$) and 1 year (28,9% vs 2,5%, $p<0,001$)

Figure 3 presents the Kaplan Meier curve assessing the impact of AKI on mortality ($p>0,01$).

The mean 1-year follow-up was 312 days, 95% CI [297-327]

Finally, we performed a cox regression to evaluate the impact of AKI on 1-year mortality after adjustment for severity factors (SAPS II, vasopressors, dialysis, VM, metastasis), corresponding adjusted Hazard Ratio = 7.60, 95%CI [1.51-38.24], $p=0.014$

Discussion

A- Summary

The incidence of acute renal failure in our ERAS population was 32.5%.

After multivariate analysis, we retained 6 independent factors that can be evaluated pre and per operatively: BMI, Age, ACE or ARB therapy, Neo adjuvant chemotherapy, Bile duct reconstruction and end of section delay.

We were thus able to build a score for predicting postoperative acute renal failure, called the AKIMEBO score, which, at a threshold value, of 15.6 has the following statistic performance : Se 89.5%, Sp 76.4%, PPV 61.8%, NPV 94.4 %, AUC = 0,885 (0,826-0,944).

Regarding postoperative outcomes, patients with renal failure had significantly more short-term complications (infection, transfusion, POPC and use of ventilation, revision surgery), longer lengths of stay and higher mortality rates at 1, 3 and 12 months.

B- Incidence in our ERAS cohort

We are to date the first trial to address acute renal failure in the postoperative period of major liver surgery according to ERAS protocol.

The incidence of acute renal failure in our study population is much higher than previously described in the literature (6–16) where it does not exceed 21,8%. Several factors may explain this: we used the KDIGO definition, which seems more sensitive than the RIFLE or AKIN definition (32); we focused on a sub-population of “major” hepatectomies, with long duration of surgery, at higher risk of AKI (17,18) and all patients were managed with an improved rehabilitation protocol according to ERAS guidelines.

C- Independent risk factors of AKI

This study identified several independent risk factors for renal failure after multivariate analysis.

For preoperative period, ACE or ARB consumption remained at high risk of AKI despite a 24 hour stop before surgery for hypertensive patients. This result, broadly shared by previous studies, reminds us of the cardiovascular morbidity in hypertensive patient. The origin of AKI is probably multifactorial, involving aorta loss of compliance, microvascular changes because of the mechanical pressure, a renal blood flow which has become highly pressure dependent and increased susceptibility to hypotension due to ACEi and ARB2 (33). J. Gary Abuelo demonstrated that GFR was maintained until MAP fell below 80 mmHg in the healthy subject. In subjects with impaired autoregulation, essentially hypertensives, the GFR decreases for higher MAP values, especially in case of drop in systolic blood pressure or exposure to vasoconstrictive drugs, defining then a “normotensive ischemic acute renal failure”, which probably explains in large part this perennial association between hypertension and renal failure (34).

BMI as a risk factor is consistent with other studies (19,35). The mechanism is unclear, probably related to an increased susceptibility to ischemic injury due to increased technical difficulties (36). Elderly patients have a decreased nephron reserve.

Neoadjuvant chemotherapy appears as a protective factor. This likely represents a selection bias since it is intended for patients with metastatic solid cancers who completed a pre-operative cardiological check-up without abnormality thereby selecting a sub-population at low risk of cardiovascular events and therefore of renal failure. Thus, the prevention of renal failure begins in the anesthesia consultation by identifying patients at risk (DM, hypertension, primary hepatic tumor, biliary reconstruction, prolonged surgery).

Regarding per operative data, duration of hepatectomy (which corresponds to the duration of water restriction at 1 ml/kg/h), bile duct reconstruction and shock of any cause, considering the use of “high concentrated epinephrine”, were relevant risk factor for AKI. Furthermore, we found that neither crystalloid infusion nor end-section volume compensation was different between the two groups intraoperatively (6.37 [5.47-8.04] vs 6.17 [5.39-8,24] ml/kg/h in AKI group, $p=0,846$), whereas patients with AKI had poorer organ perfusion looking at norepinephrine dosages (0,00 [0,00-271.15] vs 407.05 [0.00-3192.50] ug in the AKI group, $p<0,001$) and were presumably more hypovolemic given the longer period of fluid restriction. These results show consistency with previous studies, where Garnier et al. already demonstrated that hepatectomy duration > 250 min was highly predictive of severe AKI (10,37) and with the pathophysiological mechanisms leading to acute tubular necrosis and postoperative AKI following liver resection thus supporting the concept that prolonged intra-operative low crystalloid infusion increases the risk of AKI. Indeed, the association between restrictive fluid intake, hypovolemia, acute tubular necrosis, renal failure and mortality has been widely demonstrated by Myles and Shin. (38,39).

ERAS management and more particularly the hydric restriction it implies thus represents a major issue. Although it has shown benefits in terms of global complications and reduction of length of stay (40,41), it appears here, in a major hepatectomy sub-population, associated with acute renal failure which represents a fatal complication in the short and long term.

D- Fluid volume management

1- Intra operative period

Historically, hepatic resection required CVP monitoring with a target < 5 cmH₂O to decrease blood loss thus offering better short term outcomes as long term oncological benefits (42). In this purpose, current surgical techniques have proven to be sufficient, thus classifying CVP as an obsolete monitoring, especially since it represents a poor preload responsiveness indicator (43).

Goal directed fluid therapy (GDFT) currently represents the best strategy to achieve an ideal fluid balance and avoid the consequences of over- or under-resuscitation for high risk patients undergoing major gastro intestinal surgery (44). For all of these, we opted for a measure of the stroke volume variation (SVV), this choice being supported by Dunki-Jacobs et al. (45) showing equivalent outcomes in terms of blood loss and parenchymal transection time.

To date, the optimal intra operative fluid resuscitation remains undefined after liver resection and GDFT has not been protocolized yet for that kind of surgery.

We know that, on the one hand, liberal fluid therapy is deleterious: firstly, it has proven to be harmful for renal function by elevating subcapsular pressure leading to decrease in renal blood flow and increasing parenchymal oedema (39,46,47) and secondly it would be responsible for increasing intraoperative blood loss through an increase in CVP (48).

On the other hand, the commonly accepted restrictive strategy during major hepatectomies under ERAS protocol which aims to maintain a low central venous pressure by limiting hydroelectrolyte appears here associated with kidney failure and secondarily one-year mortality when prolonged.

The absence of personalized protocol on the conduct of the restrictive strategy during the period of hepatic resection and on its individual tolerance, as well as the absence of personalized protocol validated specifically in major liver surgery can lead to situations of extreme hypoperfusion intraoperatively or to insufficient corrections running the risk of the appearance of irreversible kidney damage.

Prospective studies will be needed to evaluate personalized protocols in major Hepatectomy that would evaluate both the way to minimize the intensity and the duration of hypoperfusion during the transection period as well as how fast the perfusion pressure and cardiac output in the post resection period needs to be restored. In this way, the OPTILIVER study, currently conducted in our institute, evaluating the impact of a personalized GDFT protocol guided by SVV to restore at least 90% of initial VES within post resection period as a prospective, randomized and controlled trial, will hopefully shed some light on this issue (49).

2- Post operative period

Overall fluid expansion (nearly 100ml/kg in AKI group) such as input/output balance in the first 24 hours postoperatively were kindly 2,5 liters higher in the AKI group ($p < 0,001$). This implies that the intensivist, through the history, the clinical examination, biological results and ultrasound parameters, associates the postoperative renal failure with a functional origin. He is most likely right, as evidenced by the resolution of 94.5% of renal failures before leaving the intensive care unit. Nevertheless, this “aggressive” filling is probably partly responsible for the increase in respiratory complications (POPC = 21,9 vs 45,5% in AKI group, $p = 0,003$). In fact, fluid overload might increase hydrostatic pressure and also generate mechanical stress injury leading to alveolo-capillary barrier damage and consequently major interstitial edema (50). Previous studies showed same results. Sim et al. found an association between post operative fluid balance, pulmonary complications and mortality in critically ill patients when $> 20\text{ml/kg/day}$ (51). Same association was found by Shim et al. among critically ill non cardiac

post-surgical patients whose APACHE II score was > 20 (52). This supports the idea that prolonged intraoperative fluid restriction is deleterious to both the renal and respiratory systems and that postoperative fluid catch-up should be more carefully thought out. Thus, we continue to encourage systematic postoperative management in the continuing care unit for the benefits of hemodynamic monitoring and GDFT working in the prevention of both renal failure and respiratory complications

E- Short- and long-term outcomes

The deleterious impact of AKI on short term and long term outcomes has already been demonstrated above previous studies dealing with abdominal surgery (12,17,53), thus demonstrating the external consistency of our results. Tomozawa et al. reported that AKI after liver resection surgery was correlated with prolonged length of stay, increased rates of artificial ventilation, need for reintubation, and requirement for renal replacement therapy (12). Teixeira and al found that postoperative AKI was independently associated with increased in-hospital mortality (20.8 vs 2.3%, $P < .0001$; adjusted OR 3.7, 95% CI 1.2–11.7, $P = 0.024$), and that the severity of renal failure was correlated with mortality (54). Although these patients have more comorbidities, this does not fully explain early and long term trouble (19). In fact, AKI is often part of a multi-visceral failure explaining the decreased survival observed in AKI patients (55). In addition, patients with acute renal failure are at increased risk of developing CKD. Therefore, GFR decline, hypertension or proteinuria are independent risk factors for cardiovascular disease that secondarily lead to an over mortality (56)

F- AKIMEBO score

Several studies have already aimed to predict the occurrence of AKI following liver surgery. Kim et al. through a retrospective multicenter study of 4325 patients who underwent liver surgery were able to construct a predictive score that could be calculated intraoperatively. The statistical performance was lower with AUC 0.71 (95% CI 0.67-0.75) (16). Slankemenac et Clavien aimed to support decision making and conducted a single center study in Switzerland. They found better accuracy with their model : AUC 0.79 (95 % CI 0.73–0.84) but the definition was based on the AKIN definition and the study population was different with probably less comorbid patients (37). AKIMEBO score is the first one with such statistical performances (Se 89.5%, Sp 76.4%, PPV 61.8%, NPV 94.4 %, AUC = 0.885 (0.826-0.944)). It would avoid to 9 patients out of 10 an unnecessary longer stay in intensive care in the absence

of any other complication which is highly relevant in terms of patient recovery, decision making and cost-effectiveness strategy. Regarding the PPV and the incidence of acute kidney injury (nearly 90% in the first 96 hours), AKIMEBO score value > 15.6 would involve unnecessary hospitalization for 4 out of 10 patients but for a maximum duration of 4 days. It will be appropriate to approve it on a multi-center validation cohort.

G- Limitations of the study

Firstly, the sample size is small and probably lacks power, which explains why we did not highlight some of significant risk factors previously identified in the literature.

Secondly, we were interested in a population subgroup, i.e. patients undergoing major hepatectomy according to ERAS protocol, which implies that our results cannot be extrapolated to all patients undergoing hepatectomy.

Obviously, the retrospective design of the study has several drawbacks. We faced an important lack of data which explains that we probably underestimated the compliance to RAAC and that we could not determine the impact of AKI on the long-term renal function, especially because the inclusion of the patients ends in March 2022 so the whole data could not be collected.

If we look at the use of esophageal doppler, it is limited to 30% of the patients whereas it is an integral part of our protocol. In addition, there is certainly inter-individual variability regarding its use as a guide for volume expansion at the end of hepatectomy in the absence of a validated protocol in the literature. This highlights that GDFT is not yet well established in routine practice and certainly explains why some of the more hypovolemic patients were underfilled.

Conclusion

The incidence of acute kidney injury in our ERAS population was 32.5% following major liver resection. KDIGO definition use, prolonged liver section time and thus prolonged restrictive fluid therapy may explain the higher incidence rate. According to multivariate analysis, we identified 6 independent factors leading to AKI: ACE or ARB use, higher BMI, and absence of neo adjuvant chemotherapy for preoperative period; shock, bile duct reconstruction and high liver section duration for intra operative period. All intra operative factors support that prolonged crystalloid restriction contribute to the occurrence of AKI and thus strengthens the need for an evidence-based standardized protocol able to guide the

clinician in fluid management at the end of section and to set the place of the GDFT.

Regarding the risk factors, we were able to propose the AKIMEBO score which aims to predict AKI occurrence for post operative period (Se 89,5%, Sp 76,4%, PPC 61,8%, NPV 94,4%, AUC = 0,885) and could successfully integrate a cost effectiveness model.

Despite recovery, AKI still appears strongly associated with short term (prolonged length of stay, POPC, mechanical ventilation, infectious disease, surgical resumption) as long term outcomes (1 month, 3 month and 1 year mortality) suggesting that current practice must be optimized within ERAS era.

Fait à Marseille, le 13 septembre 2022

Vu le Président,

Professeur Laurent Zieleskiewicz

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'L. Zieleskiewicz', is written over a light blue circular stamp.

III- Thèse article traduite en français

Insuffisance rénale aiguë après hépatectomie majeure : le point de vue de la RAAC.

Mingaud Henri; Jean Manuel de Guibert; Marion Faucher; Djamel Mokart

Service d'Anesthésie-Réanimation, Institut Paoli Calmette, France

Conflicts of Interests/Financial Disclosures: NONE

Résumé

Contexte : L'insuffisance rénale aiguë est une complication fréquente après une résection hépatique (de 3 à 21,8 %) qui est associée aux complications à court comme à long terme, notamment la prolongation des durées de séjour, les complications respiratoires, infectieuses, le développement d'une insuffisance rénale chronique et à une surmortalité. La RAAC, par la restriction des apports hydriques per opératoire qu'elle implique, s'est avérée être un facteur contributif dans de précédentes études, notamment en chirurgie colorectale.

Objectifs : Nous avons cherché à déterminer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë après une résection hépatique majeure au sein d'une population RAAC homogène et à identifier les facteurs de risque pré et peropératoires associés. Les objectifs secondaires étaient d'établir un score prédictif de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire et de décrire son impact à court et à long terme au sein de notre cohorte.

Méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique, descriptive, à l'Institut Paoli Calmette à Marseille, France, un centre spécialisé en oncologie de 2018 à 2022.

Résultats : 169 patients ont été inclus avec une compliance à la RAAC > 50%. L'incidence de l'IRA post opératoire était de 32,5%. Après analyse multivariée, un IMC élevé, la consommation d'IEC ou d'ARA 2, la durée de la section hépatique, l'état de choc et la reconstruction des voies biliaires étaient des facteurs de risque significatifs. La chimiothérapie néoadjuvante apparaît comme protectrice. Nous avons soumis le score « AKIMEBO » qui permet de prédire la survenue d'une IRA en fin de section avec Se 89,5 %, Sp 76,4 %, VPP 61,8 %, VPN 94,4 %, AUC = 0,885 (0,826-0,944) au seuil $\geq 15,6$ et pourrait ainsi trouver sa place dans une stratégie coût-efficacité.

Notre étude confirme les résultats précédents montrant que, même réversible, l'IRA est fortement associée aux complications à court et long terme (Hazard ratio pour la mortalité à

1 an = 7,60 dans le groupe IRA, IC 95% [1.51-38.24], p=0,014, après ajustement sur les facteurs de sévérité).

Conclusion : Le management de la RAAC reste à optimiser en chirurgie hépatique majeure car elle est associée à la survenue d'IRA post opératoire et par conséquent à une surmortalité. La restriction hydrique semble être le point clé sur lequel les médecins anesthésistes-réanimateurs peuvent probablement intervenir, des essais randomisés sont nécessaires pour déterminer les modalités optimales de GDFT dans le cadre de protocoles personnalisés. Nous estimons que la surveillance postopératoire en unité de soins continus doit rester la norme. Les dépenses peuvent être sensiblement limitées par la mise en place de scores de prédiction tels que le "score AKIMEBO", qui pourrait certainement trouver sa place dans une stratégie visant à limiter la durée des hospitalisations en soins intensifs après une chirurgie hépatique majeure.

Introduction

Le traitement chirurgical des tumeurs hépatiques ne cesse d'augmenter en raison d'une augmentation de la prévalence des tumeurs primitives, que ce soient des hépato ou cholangiocarcinomes, et secondaires.

La chirurgie prend actuellement une place prépondérante dans le projet thérapeutique des tumeurs hépatiques puisqu'elle est la seule thérapeutique pouvant prétendre à des chiffres de survie entre 34 et 58% à un an et 25% à dix ans (1,2).

Elle reste, à l'étage abdominal, grevée d'une morbi-mortalité importante avec une mortalité globale évaluée à 4% en chirurgie hépatique (3)

Durant la dernière décennie, un intérêt croissant s'est porté aux insuffisances rénales après chirurgie abdominale, ces dernières étant associées aux complications à court terme comme l'allongement de la durée d'hospitalisation, les événements respiratoires, le sepsis ou plus globalement la morbi-mortalité immédiate (4), comme à long terme avec une réduction des taux de survie et une augmentation de la survenue d'insuffisances rénales chroniques (5).

On estime son incidence entre 3 et 21,8% après un geste de résection hépatique (6–16). Cette variation significative peut s'expliquer par des définitions variées et non standardisées, par des comorbidités ou indications chirurgicales différentes d'une étude à l'autre et se trouve principalement influencée par l'extension de la résection hépatique (17,18). Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'IRA au cours de la chirurgie abdominale semblent liés à la restriction hydrique, à l'insuffisance hépatique ou à l'importance de la réponse inflammatoire (SIRS) (19). Plusieurs facteurs de risque préopératoires ont déjà été identifiés dans des études

antérieures et des méta-analyses (12,16). En revanche, les facteurs de risque peropératoires ne sont que rarement pris en compte, la plupart des études ne se concentrant que sur les données chirurgicales (manœuvre de Pringle, procédure ouverte...) (16,20) tandis que le déroulement de l'anesthésie avec ses répercussions hémodynamiques, la gestion des fluides ou encore des vasopresseurs n'ont été que peu étudiés. Cela est probablement d'une importance capitale compte tenu du développement de la RAAC en chirurgie hépatique et sa politique de restriction liquidienne. Dans une étude rétrospective portant sur la chirurgie colorectale (21), le protocole de réhabilitation améliorée a montré un impact négatif sur la fonction rénale en aiguë (16,8% d'insuffisance rénale contre 5,1% dans le groupe non RAAC). Bien qu'il s'agisse principalement d'insuffisances rénales non sévères et qu'elles n'aient pas affecté la durée du séjour, l'optimisation du protocole de RAAC doit rester un sujet préoccupant. Récemment, l'intérêt d'une prise en charge systématique en unité de soins intensifs après une chirurgie hépatique a été largement remis en question en l'absence de bénéfice clair démontré sur la mortalité et en raison d'un manque de rentabilité (22–24).

Néanmoins, nous avons émis l'hypothèse qu'une prise en charge spécialisée, transitoire, dans une unité de soins intensifs serait bénéfique pour les patients de cancérologie comme l'ont montré Hourmant et al (25), à la fois pour améliorer la surveillance clinique comme paraclinique et afin de guider l'expansion volémique post opératoire.

Il serait intéressant de déterminer, en fonction des facteurs de risque liés au patient et à la chirurgie, la durée nécessaire de surveillance en unité de soins intensifs qui permettrait d'assurer la détection et la prise en charge des complications postopératoires précoces telles que l'insuffisance rénale tout en présentant un coût acceptable.

L'objectif principal de cette étude rétrospective observationnelle était d'évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire après une hépatectomie majeure gérée selon un protocole de RAAC et les facteurs de risque associés. Les objectifs secondaires étaient d'intégrer ces facteurs de risque au sein d'un score prédictif et d'évaluer l'association entre l'IRA postopératoire, la mortalité à un an et les complications postopératoires.

Matériel et méthodes

Conception de l'étude

Nous avons conçu une étude rétrospective observationnelle, monocentrique.

L'inclusion commence le 1er janvier 2018, date correspondant à la mise en œuvre du dernier protocole de réhabilitation améliorée en chirurgie hépatique, et se termine le 31 mars 2022.

Cette étude s'est déroulée à l'institut Paoli Calmette, un centre hospitalier spécialisé en chirurgie oncologique à Marseille, France.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients adultes subissant une résection hépatique majeure, définie par une résection de trois segments de Couinaud ou plus, pour des raisons oncologiques ou non, avec une prise en charge selon les recommandations de l'ERAS et une surveillance post opératoire en unité de soins continus

La nécessité d'une assistance par circulation extracorporelle, une résection thoracique ou une compliance à la RAAC inférieure à 50% étaient des critères d'exclusion. Le projet a été approuvé par l'Institutional Review Board de l'Institut Paoli-Calmettes (AKIMBO-IPC 2021 XXX), qui a renoncé à la nécessité d'un consentement éclairé.

Recueil de données et définitions

Les données ont été manuellement extraites des dossiers électroniques des patients. Elles ont été enregistrées à l'aide de nos deux logiciels hospitaliers (Hôpital Manager et Metavision) et relues par deux médecins référents.

Nous avons séparé les données en fonction de leur caractère pré (*Tableau 1*), per (*Tableau 2*) ou post opératoire (*Tableau 4*).

Le suivi à court terme débutait le jour de l'opération et se terminait le 30e jour post opératoire.

Le suivi à long terme concernait la première année postopératoire, sur la base du suivi chirurgical, des rapports des médecins correspondants, de l'évaluation biologique et d'autres données recueillies au cours des hospitalisations ou des visites ambulatoires. Dans un processus institutionnel de suivi systématique des patients, au moins une visite programmée tous les 3 mois est requise pour les patients d'oncologie sortis de l'hôpital. Le recueil de la morbidité concerne les événements respiratoires, l'insuffisance hépatique postopératoire, l'hémorragie, l'instabilité hémodynamique, le sepsis, la nécessité ou non de reprise chirurgicale identifiant ainsi des complications mineures (I-II) et majeures (III-V) selon la classification de Clavien-Dindo (26) dans la limite des 30 premiers jours postopératoires. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé à partir des valeurs de créatinine sanguine par l'équation CKD-EPI.

L'insuffisance rénale aiguë a été définie selon les critères KDIGO tel que recommandé par la dernière conférence de consensus (27), correspondant pour le stade 1 à la survenue de 1 des 2 items : 1) augmentation de la créatinine sérique de $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$ dans les 48 heures ; 2) augmentation de la créatinine sérique $\geq 1,5$ fois la valeur de base, dont on sait ou présume qu'elle est survenue dans un délai de 7 jours. Les patients de stade II avaient des taux de

créatinine entre 2 et 2,9 fois la valeur de base, les patients de stade 3 avaient des taux de créatinine supérieurs à 353,6 $\mu\text{mol/l}$, 3 fois la valeur de base ou nécessitaient une épuration extra rénale.

Nous nous sommes concentrés sur le critère « créatinine » dans un souci de comparaison avec les études précédentes, ce choix étant soutenu par Joliat et al. (28), où l'oligurie n'était pas associée à d'avantages de complications postopératoires contrairement aux patients avec une augmentation de la créatinine.

L'insuffisance rénale aiguë persistante se définit par une IRA qui dure plus de 7 jours. Une insuffisance rénale persistante qui persiste > 90 jours correspond à une insuffisance rénale chronique de novo.

La maladie rénale chronique a été évaluée selon la classification KDIGO 2012 (29). La dénutrition a été considérée lorsque les patients avaient un IMC < 18,5, une albuminémie < 30 g/l ou une perte de poids > 10 % depuis le début de l'histoire oncologique ou sur une courte période, comme indiqué dans les directives françaises d'anesthésie et de soins intensifs (SFAR).

En ce qui concerne les autres résultats, les complications pulmonaires postopératoires ont été définies comme " toute anomalie pulmonaire survenant au cours de la période postopératoire et entraînant une maladie ou un dysfonctionnement identifiable, cliniquement significatif et ayant un impact négatif sur l'évolution clinique " (30)

L'insuffisance hépatique post-hépatectomie (PHLF) a été évaluée selon les critères de Balzan et al. (31), définie par une bilirubine sérique >50 $\mu\text{g/L}$ et un temps de prothrombine <50% de la normale à J5 de la chirurgie.

Le score SOFA a été évalué à J1 et J3, le jour 1 correspondant au jour de la chirurgie.

Prise en charge anesthésique et standard de soins

Un délai minimal de 2 semaines entre la consultation d'anesthésie et la date opératoire a été respecté. Les mesures nécessaires ont été entreprises pour encourager l'arrêt du tabac et de la consommation alcoolique.

Un protocole d'épargne sanguine a été mis en place consistant à corriger l'anémie ferriprive par l'administration de fer par voie intraveineuse en une ou deux injections à une semaine d'intervalle avant la date de l'intervention.

En guise de préhabilitation, tous les patients ont été évalués en préopératoire concernant le risque nutritionnel et un grade nutritionnel leur a été attribué. Comme le stipulent les recommandations françaises sur la nutrition périopératoire, les patients à risque de dénutrition

se sont vu proposer des compléments alimentaires (ORAL IMPACT) pendant la semaine précédant l'opération et une préparation physique avec 1 heure de marche par jour a été demandée. Une assistance nutritionnelle et une nutrition entérale étaient proposées aux patients dénutris si l'apport oral était insuffisant. Aucune prémédication n'a été administrée le jour de la chirurgie ni la nuit précédente.

Une solution glucidique iso-osmolaire était administrée le dernier soir et deux heures avant l'anesthésie, sauf pour les patients diabétiques.

Pour la gestion de l'anesthésie le jour de l'opération, la perfusion en AIVOC de rémifentanyl et un entretien par les halogénés ont été en tant que médicaments sédatifs à court délai d'action. En raison d'un niveau de preuve insuffisant, nous ne pratiquons pas l'administration de stéroïdes avant la chirurgie à une dose de 30 mg/kg de méthylprednisolone comme thérapie hépato-protectrice. Néanmoins, la dexaméthasone a été systématiquement utilisée pour prévenir les nausées et les vomissements et la réaction inflammatoire.

L'analgésie peropératoire associait une rachianesthésie à la morphine (300 µg) et les médicaments intraveineux suivants : Kétamine 0,5 mg/kg à l'induction puis 0,15 mg/kg/heure, perfusion de rémifentanyl en AIVOC et perfusion continue de lidocaïne à raison de 1,5 mg/kg/h précédée d'un bolus de 1 mg/kg à l'induction en fonction du poids idéal.

Une analgésie multimodale est administrée en fin d'intervention comprenant du paracétamol, du néfopam et un anti-inflammatoire non stéroïdien en l'absence de contre-indication.

Une antibioprofylaxie a été administrée conformément aux recommandations de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR).

Tous les patients ont reçu un protocole de restriction hydrique dit « PVC-basse » : Les apports hydriques peropératoires ont été limités à 1 ml/kg/h pendant la phase de transection hépatique en l'absence de choc ou d'instabilité hémodynamique évidente avec précharge-dépendance. La variation du volume d'éjection systolique a été estimée en utilisant le doppler œsophagien lorsque cela était possible ou en mesurant la variation de la pression pulsée. La pression veineuse centrale (PVC) n'était pas monitorée.

Le volume sanguin a ensuite été optimisé à partir de la fin de la transection jusqu'en post opératoire par la réalisation d'épreuves de remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïdes, effectuées avec une seringue de 50 ml sur la ligne de remplissage, en s'assurant d'une augmentation du débit cardiaque $\geq 10\%$ avec une surveillance par doppler œsophagien.

Nous avons fixé un objectif de pression artérielle moyenne supérieure à 65 mm Hg en l'absence d'hypertension artérielle pré existante.

Comme soutien vasopresseur, nous utilisons habituellement la norépinéphrine au poussa-

seringue électrique. Si l'objectif de pression artérielle n'est pas atteint malgré un apport de 0,5 mg/h de noradrénaline micro-diluée (0,010 mg/ml), nous passons à une concentration élevée (0,5 mg/ml).

Le RINGER LACTATE® était couramment utilisé comme solution cristalloïde.

Les solutions colloïdales étaient constituées d'hydroxyéthylamidon 130/0,4 (VOLUVEN®, Fresenius Kabi) ou d'albumine à 4%.

Dans notre institution, les patients subissant une résection hépatique majeure sont systématiquement admis dans l'unité de soins intensifs (USI) pour une surveillance et une prise en charge pendant au moins 2 jours avant d'être transférés dans le service de chirurgie en l'absence de complication.

Dans la mesure du possible, les autres items de la RAAC en chirurgie hépatique, à savoir la prévention de l'hypothermie, l'approche mini-invasive, le retrait précoce des cathéters et autres drains, la mobilisation précoce, la reprise précoce de l'alimentation orale et la prévention de l'iléus ont été respectés, avec un objectif de conformité supérieur à 70%.

Critères d'évaluation de l'étude

Le critère d'évaluation principal de l'étude était l'incidence cumulée d'insuffisance rénale aiguë postopératoire jusqu'au 30e jour après la chirurgie et les facteurs de risque associés. Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie cumulée à un an et l'incidence des complications postopératoires à J30.

Analyse statistique

Toutes les données sont présentées sous forme de taux (pourcentages) pour les variables qualitatives et sous forme de médiane [25e-75e percentiles] ou de moyenne [écarts types (SD)] pour les variables quantitatives. Les données ont été comparées entre deux groupes de patients : apparition d'une AKI dans les 30 premiers jours de la période postopératoire (groupe AKI) ou absence d'AKI pendant cette période (groupe sans AKI). Les comparaisons entre les 2 groupes de patients ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables continues et du test du Khi-deux ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Toutes les valeurs $P < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Nous avons effectué une analyse de régression logistique pour identifier les variables indépendantes associées au développement d'une IRA postopératoire, mesurée par l'Odds ratio (OR) estimé et l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %). Les facteurs significatifs ou à la limite de la significativité ($P < 0,1$) dans les analyses univariées et ceux qui sont considérés comme des

facteurs pertinents dans la littérature ont ensuite été inclus dans un modèle de régression multivariée avec sélection pas à pas des variables. Nous avons choisi 0,1 comme valeur P critique pour l'entrée dans le modèle et 0,1 comme valeur P pour le retrait. Le niveau de signification requis a été fixé à une valeur $P < 0,05$. Le test de Hosmer-Lemeshow a été utilisé pour vérifier la qualité de l'ajustement du modèle logistique sélectionné.

Sur la base des coefficients b (log OR) obtenus à partir de l'analyse multivariée, un score prédictif de la survenue d'une IRA postopératoire a été développé (le score AKIMEBO). La courbe ROC (receiver operating characteristic) pour prédire la survenue d'une IRA avant le 30ème jour a été utilisée pour identifier les patients à haut risque et à faible risque, les valeurs seuils ont été définies sur la base de l'indice de Youden (sensibilité + spécificité - 1). Les paramètres suivants de performance diagnostique et leurs IC95% ont été calculés : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN).

Le pouvoir discriminatoire du modèle prédictif a été évalué en calculant les surfaces sous les courbes caractéristiques d'opération du récepteur (ROC-AUC). La validation interne a été réalisée en utilisant l'indice c de Harrell corrigé par Bootstrap (AUC) avec 1 000 réplifications. L'AUC corrigée par Bootstrap et l'intervalle de confiance (IC) à 95% ont été rapportés.

Un modèle de risques proportionnels de Cox a été utilisé pour évaluer l'effet de l'insuffisance rénale aiguë et d'autres variables confusionnelles sur la survie à un an. Les résultats ont été exprimés sous forme de rapports de risque (RR) et d'intervalles de confiance à 95 % (IC). La survie à un an a également été représentée par des courbes de survie de Kaplan-Meier (KM). Les différences entre les différents groupes ont été évaluées à l'aide du test log-rank. Tous les tests étaient bilatéraux, et les valeurs p inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel statistique R, version 3.4.3 (disponible en ligne à l'adresse <https://www.rproject.org/>)

Résultats

De janvier 2018 à mars 2022, 169 patients ont été inclus, 3 ont été exclus (*figure 1*).

Concernant l'ensemble des patients inclus, 50,3 % étaient des hommes et l'âge médian était de 67 ans. Ils étaient principalement classés en statut physique 2 (73,4 %) et statut physique 3 (24,3 %) selon l'American Society of Anesthesiologists (ASA) principalement en raison d'antécédents oncologiques (94 %), de comorbidités cardiovasculaires telles que l'Hypertension (40,2 %) ou encore de dénutrition (23 %).

10 patients (6%) présentaient une insuffisance rénale chronique préopératoire, définie par un DFG < 60 ml/min/1,73 m². Aucun d'entre eux n'était sous dialyse. L'indice de comorbidité de

Charlson médian était de 8.

La compliance à la RAAC était supérieure à 70 % pour 59 % de la cohorte. Les trois principales indications chirurgicales étaient dans l'ordre : Tumeur solide métastatique (60,4%), Cholangiocarcinome (16,6%), Hépatocarcinome (13%).

Concernant le traitement néoadjuvant, la chimiothérapie était principalement composée de 5-fluoro-uracile et d'oxaliplatine pour les cancers solides métastatiques. Parmi les patients traités pour un hépatocarcinome, un seul a reçu une chimiothérapie néoadjuvante composée de doxorubicine alors que 11 d'entre eux (50%) ont été traités par chimio- ou radio-embolisation. Dans le sous-groupe des cholangiocarcinomes, 5 patients ont reçu un protocole combinant Gemzar et Cisplatine (18%), 1 patient a bénéficié du protocole FOLFIRINOX (1%) et 1 autre a été traité par Pemigatinib (1%).

Une embolisation portale préopératoire a été réalisée pour 51% de la population (86/169).

Pendant la période intra-opératoire, la durée moyenne de chirurgie (de l'incision à la fermeture) était de 411 min soit 6 heures et 51 minutes.

80 patients (47 %) ont reçu de la norépinéphrine, la balance hydrique moyenne était de +2524 ml avec un volume de saignement moyen de 486 ml.

24 patients (14,2 %) ont reçu une transfusion de globules rouges, généralement 2,7 unités.

Concernant les données chirurgicales, la manœuvre de Pringle a été pratiquée pour 47 patients (27,8%). La reconstruction des voies biliaires a été réalisée dans 24 cas (14,2 %). La laparotomie était la pratique habituelle (90,5 %).

Parmi ces 169 patients, 55 ont développé une insuffisance rénale aiguë dans les 30 jours post opératoires, soit une incidence cumulée de 32,5 %. Ces patients ont été considérés comme étant au stade 1 de la KDIGO (n=42, 76,4 %), au stade 2 (n=7, 12,7 %) ou au stade 3 (n=6, 10,9 %). Un seul patient a nécessité une épuration extra rénale continue en réanimation. La durée médiane du séjour était de 10 [7-14] jours.

En ce qui concerne la morbidité et les complications postopératoires, selon la classification de Clavien-Dindo, 89 patients (52,6 %) ont présenté une complication de grade 1, 38 (22,5 %) un grade 2, 15 (8,9 %) un grade 3, 23 (13,6 %) un grade 4 et 4 (2,4 %) un grade 5. Ceci est principalement dû aux POPC survenues pour n=50 patients (29,6 %) avec 11 patients nécessitant une ventilation invasive (6,5 %) puis viennent ensuite les complications infectieuses (n=42, 24,85 %) et hémorragiques (n=17, 10 %).

Les scores SOFA médians à J1 et J3 étaient respectivement de 4 [2-6] et 2 [1-3]. Le score SAPS II médian était de 16 [11-24]. La survie à un mois et à trois mois était respectivement de 97,6% et 97%.

A- Facteurs de risque d'IRA (analyse univariée)

1- Période préopératoire (*Tableau 1*)

D'après le *tableau 1* et l'analyse univariée, les patients souffrant d'insuffisance rénale étaient plus âgés et plus souvent de sexe masculin ($p < 0,001$). Le statut ASA était plus élevé dans le groupe AKI avec significativement plus de patients hypertendus (63,6% vs 28,9%, $p < 0,001$) ou diabétiques. En ce qui concerne le traitement préopératoire, les médicaments connus pour être néphrotoxiques apparaissent tous comme des facteurs de risque, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les ARA 2 présentant l'association la plus forte ($p < 0,001$), suivis par les antidiabétiques oraux, les statines, les bêtabloquants et les diurétiques, à l'exception du furosémide, probablement en raison d'un manque de puissance.

L'embolisation portale préopératoire a également été identifiée comme un facteur de risque d'IRA (44,8 % contre 63,6 % dans le groupe IRA, $p = 0,022$).

La chimiothérapie néo adjuvante apparaît comme un facteur de protection (43, % dans le groupe AKI vs 64% pour les patients sans AKI, $p = 0,019$), la chirurgie du cholangiocarcinome apparaît comme un facteur de risque (32,7 % dans le groupe AKI vs 8,8%, $p < 0,001$).

La fonction rénale préopératoire était clairement plus mauvaise dans le groupe AKI ($p = 0,015$), avec 7 patients déjà connus comme insuffisants rénaux chroniques (12,7%) contre 3 patients dans le groupe No AKI (2,6%).

Il n'y avait pas de différence significative dans le respect des protocoles de RAAC entre les groupes AKI et non AKI ($p = 0,065$)

2- Période intra-opératoire (*Tableau 2*)

Les statistiques pour la période intra-opératoire sont présentées dans le *tableau 2*. Les patients atteints d'IRA ont reçu des doses plus élevées de noradrénaline, qu'elle soit micro diluée ou hautement concentrée ($p < 0,001$).

L'apport liquidien médian, incluant la contribution des solutions cristalloïdes et colloïdes, était supérieur de plus d'un litre dans le groupe AKI ($p < 0,001$) et la balance entrée/sortie était supérieure à 0,5 litre dans le groupe AKI.

En standardisant ces résultats sur le poids et sur le temps opératoire, le remplissage peropératoire total ne diffère pas entre les deux groupes (6,37 vs 6,17 dans le groupe AKI, $p = 0,846$).

Cependant, une différence d'apport liquidien existe pendant la phase de section hépatique, correspondant à la durée de restriction hydrique selon notre protocole (2499 [1824-3180,80] vs 3433,50 [2710,80-3750,00] dans le groupe AKI, $p < 0,001$) car cette période était plus

longue dans le groupe AKI (397,00 [310-472] vs 426,50 [368-501], $p=0,046$) alors que la compensation post-transsection ne diffère pas significativement entre les deux groupes (868,80 [225,80-1686,80] vs 1259,40 [559,90-2780,30], $p=0,095$).

Les pertes sanguines étaient plus élevées dans le groupe AKI et ils étaient plus susceptibles d'être transfusés ($p=0,013$).

La chirurgie, l'anesthésie et le délai de fin de section étaient tous plus longs dans le groupe AKI, avec une durée médiane d'anesthésie de 9 heures et 10 minutes. La reconstruction des voies biliaires était significativement plus fréquente dans la population AKI.

La clairance du lactate était plus importante chez les patients sans IRA.

L'injection unique de néphrotoxique, l'utilisation du doppler œsophagien et la réalisation de clampages pédiculaires ne semblent pas être déséquilibrées entre les deux groupes.

B- Facteurs de risque indépendants d'AKI et score AKIMEBO

Nous avons donc réalisé une régression logistique à partir de tous les facteurs de risque significatifs que nous avons identifiés en période pré et per opératoire.

Comme présenté dans le tableau 3, l'analyse multivariée a révélé 6 facteurs indépendamment associés à l'insuffisance rénale postopératoire : IEC ou ARA 2, l'âge, le délai de fin de section, l'IMC, la reconstruction des voies biliaires étaient et l'utilisation de noradrénaline hautement concentrée, alors que la chimiothérapie néo adjuvante se distingue comme un facteur de protection.

A partir des logarithmes népériens des Odds ratios (coefficient Bêta), nous avons pu définir un score permettant de prédire la survenue d'une insuffisance rénale postopératoire, réalisable à la fin de la section hépatique : Score AKIMEBO = 2 x IEC ou ARA2 + (-2 x chimiothérapie néoadjuvante) + 2 x reconstruction du canal biliaire + 0,1 x âge + 0,001 x délai de fin de section + 2 x noradrénaline + 0,2 x IMC.

La courbe ROC est présentée dans la figure 2.

Au seuil $\geq 15,6$, le score AKIMEBO était associé à une sensibilité de 89,5 %, une spécificité de 76,4 %, une VPP de 61,8 % et une VPN de 94,4 %. Le ROC-AUC était de 0,885. Une validation interne par analyse ROC a été effectuée dans la même cohorte. L'AUC corrigée par Bootstrap du modèle prédictif était de 0,882 (IC 95 %, 0,822-0,942). L'effet de l'incidence de l'IRA sur les valeurs prédictives positives et négatives utilisant cette valeur seuil est présenté dans le *fichier supplémentaire 2*. L'analyse de distribution cumulative (ADC), qui affiche la sensibilité et la spécificité en fonction des valeurs seuils sur l'axe X, est décrite dans le *fichier*

supplémentaire 3.

C- Caractéristiques post-opératoires (Tableau 3)

Le tableau 3 présente les données postopératoires, incluant principalement les résultats d'intérêt et certains facteurs de risque dans la période postopératoire immédiate.

En ce qui concerne la bilan entrée-sorties, les patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ont reçu une expansion volémique plus importante au cours des 24 premières heures en soins intensifs (6910.00 [4870.00-9270.00] vs 4410.00 [3490.00-5650.00] dans le groupe non atteint d'insuffisance rénale aiguë, $p<0,001$).

L'IRA postopératoire apparaît fortement corrélée à tous les événements morbides notamment les complications infectieuses, la reprise chirurgicale, les complications pulmonaires postopératoires, l'oxygénothérapie ou la ventilation mécanique, la dysfonction hépatique et le recours aux transfusions.

En regardant le parallélisme entre les différents scores de sévérité postopératoire (Clavien Dindo, SOFA, SAPS II), les composantes de morbidité et la durée médiane de séjour, on peut établir que les suites postopératoires étaient globalement plus mauvaises dans le groupe AKI, comme en témoigne les marqueurs biologiques et notamment la réascension de la lactatémie, plus fréquente dans le groupe AKI (24,4 vs 5,3%, $p=0,014$). En tant que marqueur de sévérité, la SAPS II médian était de 32,50 dans le groupe AKI alors qu'il était de 25 dans le groupe non-AKI ($p<0,001$).

Le délai entre le jour de la chirurgie et la survenue de l'insuffisance rénale est présenté dans la *figure supplémentaire n°1*. Les 3/4 des insuffisances rénales sont survenues dans les 24 premières heures après la chirurgie et près de 90% dans les 3 premiers jours.

Concernant les insuffisances rénales aiguës survenues après J3, elles sont principalement dues à des complications médico-chirurgicales secondaires : hémorragie (n=2), infection (MVAP n=2, fistule bilio-digestive n=1, infection urinaire n=1, perforation duodénale n=1).

3 patients ont développé une insuffisance rénale qui a persisté dans le temps, répondant à la définition de l'insuffisance rénale aiguë persistante (AKD).

D- Résultats sur la mortalité

La mortalité est significativement plus élevée dans le groupe AKI à 1 mois (7,3% vs 0%, $p=0,018$), 3 mois (9,1% vs 0%, $p=0,005$) et 1 an (28,9% vs 2,5%, $p<0,001$).

La figure 3 présente la courbe de Kaplan Meier évaluant l'impact de l'IRA sur la mortalité ($p>0,01$).

Le suivi moyen à 1 an était de 312 jours, IC 95 % [297-327].

Enfin, nous avons effectué une régression de Cox pour évaluer l'impact de l'IRA sur la mortalité à 1 an après ajustement des facteurs de gravité (SAPS II, vasopresseurs, dialyse, VM, métastases), Hazard Ratio ajusté correspondant = 7,60, 95%CI [1,51-38,24], p=0,014.

Discussion

A- Résumé

L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë dans notre population RAAC était de 32,5%.

Après analyse multivariée, nous avons retenu 6 facteurs indépendants qui peuvent être évalués en pré et per opératoire : IMC, âge, traitement par IEC ou ARA, chimiothérapie néo adjuvante, reconstruction des voies biliaires et durée de section hépatique.

Nous avons ainsi pu construire un score de prédiction de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire, appelé score AKIMEBO, qui, à une valeur seuil de 15,6, a les performances statistiques suivantes : Se 89,5%, Sp 76,4%, VPP 61,8%, VPN 94,4%, AUC = 0,885 (0,826-0,944).

Concernant les données postopératoires, les patients insuffisants rénaux présentaient significativement plus de complications à court terme (infection, transfusion, POPC et recours à la ventilation, reprise chirurgicale etc), des durées de séjour plus longues et des taux de mortalité plus élevés à 1, 3 et 12 mois.

B- Incidence dans notre cohorte ERAS

Nous sommes à ce jour le premier essai à traiter de l'insuffisance rénale aiguë dans la période postopératoire d'une chirurgie hépatique majeure dans une population exclusivement RAAC. L'incidence de l'insuffisance rénale aiguë dans notre population est beaucoup plus élevée que celle décrite précédemment dans la littérature (6–16) où elle ne dépasse pas 21,8%. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cela : nous avons utilisé la définition KDIGO, qui semble plus sensible que la définition RIFLE ou AKIN (32) ; nous nous sommes concentrés sur une sous-population d'hépatectomies " majeures ", avec une longue durée de chirurgie, à plus haut risque d'IRA (17,18) et tous les patients ont été pris en charge avec un protocole de réhabilitation amélioré selon les directives ERAS.

C- Facteurs de risque indépendants d'IRA

Cette étude a permis d'identifier plusieurs facteurs de risque indépendants d'insuffisance rénale après analyse multivariée.

Pour la période préopératoire, la consommation d'ECA ou d'ARA reste à haut risque d'IRA malgré un arrêt préopératoire de 24 heures pour les patients hypertendus. Ce résultat, largement partagé par les études précédentes, nous rappelle la morbidité cardiovasculaire chez le patient hypertendu. L'origine de l'IRA est probablement multifactorielle, impliquant une perte de compliance de l'aorte, des anomalies microvasculaires à cause de la haute pression mécanique, un débit sanguin rénal devenu fortement dépendant de la pression artérielle et une susceptibilité accrue à l'hypotension due aux IEC et aux ARA2 (33). J. Gary Abuelo a démontré que le DFG était maintenu jusqu'à ce que la PAM tombe en dessous de 80 mmHg chez le sujet sain. Chez les sujets dont l'autorégulation est altérée, essentiellement les patients hypertendus, le DFG diminue pour des valeurs de PAM plus élevées, surtout en cas de baisse de la pression artérielle systolique ou d'exposition à des médicaments vasoconstricteurs, définissant alors une "insuffisance rénale aiguë ischémique normotensive", ce qui explique probablement en grande partie cette association pérenne entre hypertension et insuffisance rénale (34).

L'IMC comme facteur de risque est cohérent avec d'autres études (19,35). Le mécanisme n'est pas clair, probablement lié à une susceptibilité accrue aux lésions ischémiques en raison de difficultés techniques accrues (36).

Les patients âgés ont une réserve de néphrons réduite.

La chimiothérapie néoadjuvante apparaît comme un facteur de protection. Il s'agit vraisemblablement d'un biais de sélection puisqu'elle est destinée aux patients atteints de cancers solides métastatiques ayant effectué un bilan cardiologique préopératoire sans anomalie sélectionnant ainsi une sous-population à faible risque d'événements cardiovasculaires et donc d'insuffisance rénale.

Ainsi, la prévention de l'insuffisance rénale commence dès la consultation d'anesthésie par l'identification des patients à risque (DM, hypertension, tumeur hépatique primitive, reconstruction biliaire, chirurgie prolongée).

En ce qui concerne les données per-opératoires, la durée de l'hépatectomie (qui correspond à la durée de la restriction hydrique à 1 ml/kg/h), la reconstruction des voies biliaires et l'état de choc toute cause confondue étaient des facteurs de risque d'IRA. En outre, nous avons constaté que ni le remplissage total (6,37 [5,47-8,04] vs 6,17 [5,39-8,24] ml/kg/h dans le groupe AKI, $p=0,846$), ni le rattrapage en fin de section hépatique n'étaient différents entre les deux groupes en peropératoire alors que les patients atteints d'AKI avaient une plus mauvaise perfusion d'organes en regardant les doses de norépinéphrine (0,00 [0,00-271,15] vs 407,05 [0,00-3192,50] ug dans le groupe AKI, $p<0,001$) et étaient vraisemblablement plus

hypovolémiques étant donné la plus longue période de restriction liquidienne. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'études antérieures, notamment le travail de Garnier et al. qui a démontré que la durée de l'hépatectomie > 250 min était hautement prédictive d'une IRA sévère (10,37) et avec les mécanismes physiopathologiques conduisant à la nécrose tubulaire aiguë et à l'IRA postopératoire après une résection hépatique, soutenant ainsi le concept selon lequel une restriction hydrique prolongée augmente le risque d'IRA. En effet, l'association entre un apport liquidien restrictif, l'hypovolémie, la nécrose tubulaire aiguë, l'insuffisance rénale et la mortalité a été largement démontrée par Myles et Shin (38,39). La RAAC et plus particulièrement la restriction hydrique qu'elle implique représente donc un enjeu majeur. Si elle a montré des bénéfices en termes de complications globales et de réduction de durée de séjour (40,41), elle apparaît ici, dans une sous-population d'hépatectomie majeure, associée à l'insuffisance rénale aiguë qui représente une complication fatale à court et long terme.

D- Gestion des apports hydriques

1- Période intra-opératoire

Historiquement, la résection hépatique nécessitait un monitoring de la PVC avec une cible < 5 cmH₂O pour diminuer les pertes sanguines offrant ainsi de meilleurs résultats à court terme et des bénéfices oncologiques à long terme (42). Les techniques chirurgicales actuelles se sont montrées suffisantes en termes d'hémostase, classant ainsi le monitoring de la PVC comme obsolète, d'autant plus qu'elle représente un mauvais témoin de précharge dépendance (43).

Le goal directed fluid therapy (GDFT) représente actuellement la meilleure stratégie pour atteindre un équilibre hydrique idéal et éviter les conséquences d'un sur- ou sous-remplissage chez les patients subissant une chirurgie gastro-intestinale majeure (44). Nous avons donc opté pour une mesure du stroke volume variation (SVV), ce choix étant soutenu par Dunki-Jacobs et al. (45) montrant des résultats équivalents en termes de perte sanguine et de temps de transection parenchymateuse.

À ce jour, la réanimation liquidienne peropératoire optimale reste indéfinie en chirurgie hépatique et le GDFT n'a pas encore été protocolisé pour ce type de chirurgie.

Nous savons que, d'une part, une gestion des fluides libérale est délétère : elle s'est avérée néfaste pour la fonction rénale en élevant la pression sous-capsulaire, entraînant une diminution du flux sanguin rénal et une augmentation de l'œdème parenchymateux (39,46,47) et elle serait responsable d'une augmentation des pertes sanguines peropératoires par une augmentation de la PVC (48).

D'autre part, la stratégie restrictive communément admise lors des hépatectomies majeures en conditions de RAAC qui vise à maintenir une pression veineuse centrale basse en limitant les hydro électrolytes apparaît ici associée à l'insuffisance rénale et secondairement à une surmortalité lorsqu'elle est prolongée.

L'absence de protocole personnalisé sur la conduite de la stratégie restrictive pendant la période de résection hépatique et sur sa tolérance individuelle, ainsi que l'absence de protocole personnalisé validé spécifiquement en chirurgie hépatique majeure peuvent donc conduire à des situations d'hypoperfusion extrême en peropératoire ou à des corrections insuffisantes faisant courir le risque de l'apparition de lésions rénales irréversibles.

Des études prospectives seront nécessaires pour évaluer des protocoles personnalisés qui évalueraient à la fois la façon de minimiser l'intensité et la durée de l'hypoperfusion pendant la période de transection ainsi que la vitesse à laquelle la pression de perfusion et le débit cardiaque dans la période post résection doivent être restaurés. Dans cet objectif, l'étude OPTILIVER, actuellement menée dans notre institut, évaluant l'impact d'un protocole personnalisé de GDFT guidé par le SVV pour restaurer au moins 90% du VES initial dans la période de post résection au sein d'un essai prospectif, randomisé et contrôlé, permettra, nous l'espérons, de faire la lumière sur cette question (49).

.2- Période post-opératoire

L'expansion liquidienne globale (près de 100ml/kg dans le groupe AKI) comme la balance entrée/sortie dans les 24 premières heures postopératoires étaient en général 2,5 litres plus élevés dans le groupe AKI ($p < 0,001$). Ceci implique que le médecin anesthésiste réanimateur, à travers l'anamnèse, l'examen clinique, les résultats biologiques et les paramètres échographiques, associe l'insuffisance rénale postopératoire à une origine fonctionnelle. Il a très probablement raison, comme en témoigne la résolution de 94,5% des insuffisances rénales avant la sortie du service de réanimation. Néanmoins, ce remplissage "agressif" est probablement en partie responsable de l'augmentation des complications respiratoires (POPC = 21,9 vs 45,5% dans le groupe AKI, $p = 0,003$). En effet, la surcharge liquidienne pourrait augmenter la pression hydrostatique et également générer des lésions de stress mécanique conduisant à une altération de la barrière alvéolo-capillaire et par conséquent à un œdème interstitiel majeur (50). Des études antérieures ont montré des résultats similaires. Sim et al. ont trouvé une association entre l'équilibre liquidien postopératoire, les complications pulmonaires et la mortalité chez les patients gravement malades lorsque $> 20\text{ml/kg/jour}$ (51). La même association a été trouvée par Shim et al. parmi les patients de soins critiques en

chirurgie non cardiaque dont le score APAHCE II était > 20 (52). Cela soutient l'idée qu'une restriction liquidienne peropératoire prolongée est délétère pour le système rénal comme respiratoire et que le rattrapage liquidien postopératoire devrait être plus soigneusement étudié. Ainsi, nous continuons à encourager la prise en charge postopératoire systématique en unité de soins continus pour mettre en place un monitoring hémodynamique afin de poursuivre la GDFT tant pour la prévention de l'insuffisance rénale que des complications respiratoires.

E- Impact de l'AKI à court et long terme

L'impact délétère de l'IRA sur les résultats à court et à long terme a déjà été démontré dans des études antérieures portant sur la chirurgie abdominale (12,17,53) apportant une cohérence externe à nos résultats. Tomozawa et al. ont montré que l'insuffisance rénale aiguë après une résection hépatique était corrélée à une durée de séjour prolongée, à une augmentation du recours à la ventilation artificielle, à la ré intubation et à l'épuration extra rénale (12).

Teixeira et al ont constaté que l'IRA postopératoire était indépendamment associée à une augmentation de la mortalité hospitalière (20,8 vs 2,3 %, $P < 0,0001$; OR ajusté 3,7, IC 95 % 1,2-11,7, $P = 0,024$), et que la gravité de l'insuffisance rénale était corrélée à la mortalité (54).

Bien que ces patients présentent souvent plus de comorbidités, cela n'explique pas entièrement les répercussions à court et long terme (19). En effet, l'IRA s'inscrit régulièrement dans une défaillance multi-viscérale au pronostic sombre (55). En cas d'insuffisance rénale aiguë isolée, les patients ont un risque accru de développer une IRC.

Ainsi, la baisse du DFG, l'hypertension ou la protéinurie sont des facteurs de risque indépendants de maladies cardiovasculaires qui entraînent secondairement une surmortalité (56).

F- Score AKIMEBO

Plusieurs études ont déjà cherché à prédire la survenue d'une IRA après une chirurgie hépatique. Kim et al. à travers une étude rétrospective multicentrique de 4325 patients ayant subi une chirurgie hépatique ont pu construire un score prédictif qui pouvait être calculé en per-opératoire. La performance statistique était plus faible avec une AUC de 0,71 (IC 95% 0,67-0,75) (16). Slankemenac et Clavien ont mené une étude monocentrique en Suisse avec un objectif similaire. Leur modèle était peut-être plus performant : AUC 0.79 (95 % CI 0.73-0.84) mais la définition était basée sur les critères AKIN et la population étudiée était différente avec des patients probablement moins comorbides (37).. Le score AKIMEBO est le premier à présenter de telles performances statistiques (Se 89,5%, Sp 76,4%, VPP 61,8%,

VPN 94,4%, AUC = 0,885 (0,826-0,944)). Son application éviterait à 9 patients sur 10 un séjour prolongé en USI inutile en l'absence d'autre défaillance qui le justifierait, ce qui est très impactant en termes de rétablissement, de prise de décision et de stratégie coût-efficacité. En ce qui concerne la VPP et l'incidence des IRA, (près de 90 % surviennent dans les 96 premières heures), une valeur du score AKIMEBO > 15,6 entraînerait une hospitalisation inutile pour 4 patients sur 10, mais pour une durée maximale de 4 jours. Il conviendra de l'approuver sur une cohorte de validation multicentrique.

G- Limites de l'étude

Tout d'abord, la taille de l'échantillon est faible et manque probablement de puissance, ce qui explique que nous n'ayons pas mis en évidence certains des facteurs de risque significatifs précédemment identifiés dans la littérature.

Ensuite, nous nous sommes intéressés à un sous-groupe de population, à savoir les patients subissant une hépatectomie majeure selon le protocole ERAS, ce qui implique que nos résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des patients subissant une hépatectomie.

De toute évidence, la conception rétrospective de l'étude présente plusieurs inconvénients.

Nous avons été confrontés à un manque important de données, ce qui explique que nous avons probablement sous-estimé la compliance à la RAAC et que nous n'avons pas pu déterminer l'impact de l'AKI sur la fonction rénale à long terme, cela étant d'autant plus vrai que l'inclusion des patients s'est terminée en mars 2022 et que l'ensemble des données n'a donc pas pu être entièrement collecté.

Si l'on regarde l'utilisation du doppler œsophagien, elle est limitée à 30% des patients alors qu'elle fait partie intégrante de notre protocole. De plus, il existe certainement une variabilité interindividuelle concernant son utilisation comme guide pour l'expansion volumique en fin d'hépatectomie en l'absence de protocole validé dans la littérature. Ceci souligne que le GDFT n'est pas encore bien établi en pratique courante et explique certainement pourquoi certains des patients les plus hypovolémiques ont été sous-remplis.

Conclusion

L'incidence des lésions rénales aiguës dans notre population ERAS était de 32,5 % après une résection hépatique majeure. L'utilisation de la définition KDIGO, une durée de section hépatique prolongée et donc une restriction hydrique prolongée contribuent à expliquer le taux d'incidence plus élevé. Selon l'analyse multivariée, nous avons identifié 6 facteurs indépendants conduisant à l'insuffisance rénale aiguë : l'utilisation d'un IEC ou d'un ARA 2,

un IMC plus élevé et l'absence de chimiothérapie néoadjuvante pendant la période préopératoire ; l'état de choc, la reconstruction des voies biliaires et une durée de section hépatique prolongée pendant la période peropératoire. Tous les facteurs de risque peropératoires pointent du doigt la restriction hydrique prolongée comme facteur causal rappelant ainsi la nécessité de développer un protocole standardisé capable de guider le clinicien dans la gestion des apports à la fin de la section et d'établir la place de la GDFT.

En ce qui concerne l'évaluation du risque, nous avons proposé le score AKIMEBO qui vise à prédire la survenue d'une IRA en période postopératoire (Se 89,5%, Sp 76,4%, PPC 61,8%, NPV 94,4%, AUC = 0,885) et qui pourrait probablement intégrer avec succès un modèle coût-efficacité.

Malgré les progrès réalisés, l'IRA reste fortement associée aux complications à court terme (durée de séjour prolongée, complications respiratoires, ventilation mécanique, maladies infectieuses, reprise chirurgicale) et à long terme (mortalité à 1 mois, 3 mois et 1 an), ce qui suggère une adaptation du protocole de réhabilitation améliorée en chirurgie hépatique majeure.

IV- Références

1. Elias D, Ducreux M, Rougier P, Sabourin JC, Cavalcanti A, Bonvalot S, et al. [What are the real indications for hepatectomies in metastases of colorectal origin?]. *Gastroenterol Clin Biol*. déc 1998;22(12):1048-55.
2. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery*. mars 2008;143(3):384-93.
3. Dokmak S, Ftériche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB*. nov 2013;15(11):908-15.
4. Long TE, Helgason D, Helgadottir S, Palsson R, Gudbjartsson T, Sigurdsson GH, et al. Acute Kidney Injury After Abdominal Surgery: Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Anesth Analg*. juin 2016;122(6):1912-20.
5. Joosten A, Ickx B, Mokthari Z, Van Obbergh L, Lucidi V, Collange V, et al. Mild increases in plasma creatinine after intermediate to high-risk abdominal surgery are associated with long-term renal injury. *BMC Anesthesiol*. 30 avr 2021;21(1):135.
6. Saner F. Kidney failure following liver resection. *Transplant Proc*. mai 2008;40(4):1221-4.
7. Armstrong T, Welsh FK, Wells J, Chandrakumaran K, John TG, Rees M. The impact of pre-operative serum creatinine on short-term outcomes after liver resection. *HPB*. déc 2009;11(8):622-8.
8. Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, Beck-Schimmer B, Puhan MA, Clavien PA. Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection. *Ann Surg*. nov 2009;250(5):720-8.
9. Lim C, Audureau E, Salloum C, Levesque E, Lahat E, Merle JC, et al. Acute kidney injury following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: incidence, risk factors and prognostic value. *HPB*. juin 2016;18(6):540-8.
10. Garnier J, Faucher M, Marchese U, Meillat H, Mokart D, Ewald J, et al. Severe acute kidney injury following major liver resection without portal clamping: incidence, risk factors, and impact on short-term outcomes. *HPB*. sept 2018;20(9):865-71.
11. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, Wuest D, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg*. déc 1998;187(6):620-5.
12. Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, Cholvisudhi P, Makita K. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study. *Can J Anaesth J Can Anesth*. juill 2015;62(7):753-61.
13. Correa-Gallego C, Berman A, Denis SC, Langdon-Embry L, O'Connor D, Arslan-Carlon V, et al. Renal function after low central venous pressure-assisted liver resection: assessment of 2116 cases. *HPB*. mars 2015;17(3):258-64.
14. Bredt LC, Peres LAB. Risk factors for acute kidney injury after partial hepatectomy. *World J Hepatol*. 28 juin 2017;9(18):815-22.
15. Bressan AK, James MT, Dixon E, Bathe OF, Sutherland FR, Ball CG. Acute kidney injury following resection of hepatocellular carcinoma: prognostic value of the acute kidney injury network criteria. *Can J Surg J Can Chir*. 1 oct 2018;61(5):E11-6.

16. Kim M, Kiran RP, Li G. Acute kidney injury after hepatectomy can be reasonably predicted after surgery. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* avr 2019;26(4):144-53.
17. Lee KF, Lo EYJ, Wong KKC, Fung AKY, Chong CCN, Wong J, et al. Acute kidney injury following hepatectomy and its impact on long-term survival for patients with hepatocellular carcinoma. *BJS Open.* 6 sept 2021;5(5):zrab077.
18. Reese T, Kröger F, Makridis G, Drexler R, Jusufi M, Schneider M, et al. Impact of acute kidney injury after extended liver resections. *HPB.* juill 2021;23(7):1000-7.
19. Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care.* déc 2018;8(1):22.
20. Hao S, Chen S, Yang X, Wan C. Adverse impact of intermittent portal clamping on long-term postoperative outcomes in hepatocellular carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl.* janv 2017;99(1):22-7.
21. Koerner CP, Lopez-Aguilar AG, Zaidi M, Speegle S, Balch G, Shaffer VO, et al. Caution: Increased Acute Kidney Injury in Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols. *Am Surg.* 1 févr 2019;85(2):156-61.
22. Kahan BC, Koulenti D, Arvaniti K, Beavis V, Campbell D, Chan M, et al. Critical care admission following elective surgery was not associated with survival benefit: prospective analysis of data from 27 countries. *Intensive Care Med.* juill 2017;43(7):971-9.
23. Taccone P, Langer T, Grasselli G. Do we really need postoperative ICU management after elective surgery? No, not any more! *Intensive Care Med.* juill 2017;43(7):1037-8.
24. Wunsch H, Gershengorn H, Cooke CR, Guerra C, Angus DC, Rowe JW, et al. Use of intensive care services for Medicare beneficiaries undergoing major surgical procedures. *Anesthesiology.* avr 2016;124(4):899-907.
25. Hourmant Y, Mailloux A, Valade S, Lemiale V, Azoulay E, Darmon M. Impact of early ICU admission on outcome of critically ill and critically ill cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* févr 2021;61:82-8.
26. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg.* août 2009;250(2):187-96.
27. Prowle JR, Forni LG, Bell M, Chew MS, Edwards M, Grams ME, et al. Postoperative acute kidney injury in adult non-cardiac surgery: joint consensus report of the Acute Disease Quality Initiative and PeriOperative Quality Initiative. *Nat Rev Nephrol.* sept 2021;17(9):605-18.
28. Joliat GR, Labgaa I, Demartines N, Halkic N. Acute kidney injury after liver surgery: does postoperative urine output correlate with postoperative serum creatinine? *HPB.* janv 2020;22(1):144-50.
29. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 1 janv 2013;3(1):1-150.
30. Kelkar KV. Post-operative pulmonary complications after non-cardiothoracic surgery. *Indian J Anaesth.* sept 2015;59(9):599-605.
31. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The « 50-50 criteria » on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* déc 2005;242(6):824-8, discussion 828-829.

32. Cherni N, Jamoussi A, Merhebène T, Ayed S, Ben Khelil J, Besbes M. RIFLE, AKIN et KDIGO en réanimation : quelle classification pour l'insuffisance rénale aiguë au cours du choc septique ? *Néphrologie Thérapeutique*. 1 sept 2019;15(5):369-70.
33. Oprea AD, Lombard FW, Liu WW, White WD, Karhausen JA, Li YJ, et al. Baseline Pulse Pressure, Acute Kidney Injury, and Mortality After Noncardiac Surgery: *Anesth Analg*. déc 2016;123(6):1480-9.
34. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 23 août 2007;357(8):797-805.
35. Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute Kidney Injury After Major Surgery: A Retrospective Analysis of Veterans Health Administration Data. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juin 2016;67(6):872-80.
36. Zhang D, Liu Z, Feng Bi J, Liu H, Gao Y. Risk Factors for the Incidence and Severity of Acute Kidney Injury After Liver Transplantation. *Turk J Gastroenterol*. 1 janv 2021;32(1):82-7.
37. Slankamenac K, Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Puhan MA, Clavien PA. Novel prediction score including pre- and intraoperative parameters best predicts acute kidney injury after liver surgery. *World J Surg*. nov 2013;37(11):2618-28.
38. Myles PS, Bellomo R. Restrictive or Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 27 sept 2018;379(13):1283.
39. Shin CH, Long DR, McLean D, Grabitz SD, Ladha K, Timm FP, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes: A Hospital Registry Study. *Ann Surg*. juin 2018;267(6):1084-92.
40. Brustia R, Mariani P, Sommacale D, Slim K, Cotte E, Goater P, et al. The impact of enhanced recovery program compliance after elective liver surgery: Results from a multicenter prospective national registry. *Surgery*. nov 2021;170(5):1457-66.
41. Brustia R, Slim K, Scatton O. Enhanced recovery after liver surgery. *J Visc Surg*. 1 avr 2019;156(2):127-37.
42. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. juin 2003;237(6):860-9; discussion 869-870.
43. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. juill 2008;134(1):172-8.
44. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 4 juin 2014;311(21):2181-90.
45. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RCG. Stroke volume variation in hepatic resection: a replacement for standard central venous pressure monitoring. *Ann Surg Oncol*. févr 2014;21(2):473-8.
46. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. janv 2014;10(1):37-47.
47. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 7 août 2012;16(4):230.

48. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg.* août 1998;85(8):1058-60.
49. Institut Paoli-Calmettes. Effect of an Individualized Protocol Based on Cardiac Output Optimization Guided by Dynamic Indices of Preload Responsiveness Monitoring on Postoperative Complications in Major Hepatic Surgery for Primary or Secondary Liver Cancer [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2022 mars [cité 30 août 2022]. Report No.: NCT04655885. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655885>
50. Besen BAMP, Gobatto ALN, Melro LMG, Maciel AT, Park M. Fluid and electrolyte overload in critically ill patients: An overview. *World J Crit Care Med.* 4 mai 2015;4(2):116-29.
51. Sim J, Kwak JY, Jung YT. Association between postoperative fluid balance and mortality and morbidity in critically ill patients with complicated intra-abdominal infections: a retrospective study. *Acute Crit Care.* août 2020;35(3):189-96.
52. Shim HJ, Jang JY, Lee SH, Lee JG. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care.* févr 2014;29(1):43-8.
53. O'Connor ME, Hewson RW, Kirwan CJ, Ackland GL, Pearse RM, Prowle JR. Acute kidney injury and mortality 1 year after major non-cardiac surgery. *Br J Surg.* juin 2017;104(7):868-76.
54. Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N, Mendes I, Peixoto L, Dias S, et al. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis. *Crit Care Res Pract.* 2014;2014:132175.
55. Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H. Organ crosstalk: the role of the kidney. *Curr Opin Crit Care.* déc 2009;15(6):481-7.
56. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* juin 2009;53(6):961-73.

V- Tableaux et figures

Figure legends

Table 1: Preoperative characteristics

Table 2: Per operative characteristics

Table 3: Multivariate logistic regression of potential pre and per operative AKI predictors

Table 4: Post operative characteristics

Figure 1: Flow chart of the study

Figure 2: ROC Curve of the AKIMEBO Score

Figure 3: Kaplan-Meier curve, one-year mortality

Supplementary file 1: Time to onset of kidney failure

Supplementary file 2: Effect of AKI incidence on NPV and PPV values

Supplementary file 3: Cumulative distribution analysis (CDA): sensitivity and specificity against the cutoff values

Table 1 : Pre operative characteristics, univariate analysis

	No AKI (n=114)	AKI (n=55)	p Value
Age (years)	65 [57.00-70.75]	69 [65.00-74.50]	0,001
Body Mass Index (kg/m²)	23.82 [20.85-26.54]	26.58 [23.99-28.73]	<0,001
Sex (%)			< 0,001
Male	45 (39,5)	40 (72,7)	
Female	69 (60,5)	15 (27,3)	
ASA score (%)			< 0,001
ASA 1	3 (2,6)	1 (1,8)	
ASA 2	94 (82,5)	30 (54,5)	
ASA 3	17 (14,9)	24 (43,6)	
Comorbidities (%)			
Undernutrition	26 (22,8)	13 (23,6)	1,00
HTN	33 (28,9)	35 (63,6)	< 0,001
Diabete mellitus	12 (11,5)	13 (23,7)	0,036
Chronic obstructive bronchopathy	9 (7,9)	11 (20,0)	0,043
Coronary heart disease	6 (5,3)	6 (10,9)	0,308
Systolic Heart failure	1 (0,9)	0 (0,0)	1,00
Cirrhosis	5 (4,4)	6 (10,9)	0,201
ERAS Compliance			0,065
> 70 %	73 (64,00)	26 (48,1)	
50-70%	41 (36,00)	27 (50,00)	
Scores			
Charlson	8.00 [6.00-9.00]	8.00 [5.50-9.00]	0,499
MELD score	6.00 [6.00-7.00]	7.00 [6.00-8.00]	0,002
LEE score			0,026
0	102 (89,5)	42 (76,4)	
1	11 (9,6)	9 (16,4)	
2	1 (0,9)	4 (7,3)	
> 3	0 (0,00)	0 (0,00)	
Treatments			
Curative anticoagulation	9 (7,9)	11 (20)	0,043
Anti-aggregating therapy	10 (8,8)	14 (25,5)	0,007
ACE inhibitor / AR blockers	16 (14)	27 (49,1)	<0,001
Thiazide diuretic	6 (5,3)	9 (16,4)	0,037
Furosemide	0 (0,00)	3 (5,5)	0,058
Beta blocker	12 (10,5)	14 (25,5)	0,022
Calcic inhibitor	14 (12,3)	11 (20,0)	0,274
Statin	12 (10,5)	14 (25,5)	0,022
Oral anti diabetic	7 (6,1)	11 (20,0)	0,013
Neoadjuvant chemotherapy	73 (64)	24 (43,6)	0,019
Preoperative chemo/radioembolization	9 (7,9)	11 (20,4)	0,038
Pre operative portal embolization	51 (44,8)	35 (63,6)	0,022
Renal status			
GFR (ml/min/1,73 m2)			0,015
> 90	78 (68,4)	24 (44,4)	
60 – 90	33 (28,9)	23 (42,6)	
45 – 60	2 (1,8)	5 (9,3)	
30 – 45	1 (0,9)	2 (3,7)	
< 30	0 (0,0)	0 (0,00)	

Pre operative biology			
Hemoglobin (g/dl)	12.90 [12.22-13.97]	13.40 [11.80-14.40]	0,792
Albumin (g/l)	39.50 [36.00-42.00]	38.10 [35.00-41.00]	0,267
Creatinine (umol/l)	64.75[56.15-74.75]	72.00 [61.00-94.00]	0,003
Total Bilirubin (umol/l)	8.05[6.07-10.33]	10.00 [6.30-12.80]	0,083
Surgical Indication			
Metastatic solid tumor	79 (69,3)	23 (41,8)	0,001
Hepato cellular carcinoma	11 (9,6)	11 (20,4)	0,093
Cholangiocarcinoma	10 (8,8)	18 (32,7)	<0,001

Datas are presented in median [quartiles] and in terms of population (percentages).

ASA, Physical status score from American Society of Anesthesiologists; HTN, Hypertension ; ERAS, Enhanced Recovery After Surgery ; MELD, Model For End-Stage Liver Disease ; ACE, Angiotensin-Converting Enzyme ; ARB, Angiotensin II Receptor Blockers ; GFR, Glomerular Filtration Rate

Table 2: Per operative datas, univariate analysis

	No AKI (n=114)	AKI (n=55)	p Value
Vasopressor			
Norepinephrine dose (ug)	0,00 [0.00-271.15]	407,05 [0.00-3192.50]	<0,001
Highly concentrated norepinephrine use	6 (5,3)	21 (38,2)	<0,001
Fluid balance			
Overall fluid intake (ml)	3430.00 [2717.50-4165.00]	4460.00 [3445.00-6140.00]	<0,001
Overall fluid intake (ml/kg/h)	6.37 [5.47-8.04]	6.17 [5,39-8,24]	0,846
Fluid intake prior to end of section (ml)	2499 [1824.00-3180.80]	3433.50 [2710.80-3750.00]	<0,001
Fluid intake after end of section (ml)	868.80 [225.80-1686.80]	1259.40 [559.90-2780.30]	0,095
Colloid infusion (%)	15 (13,2)	17 (30,9)	0,011
Urine output (ml/kg/min)	0,80 [0.52-1.19]	0.55 [0.33-0.84]	<0,001
Input/output balance	2097.00 [1341.00-2874.00]	2636.00 [1797.00-3934.00]	0,014
Bleeding			
Amount (ml)	300.00 [200.00-500.00]	600.00 [350.00-800.00]	<0,001
RBCs units	0.00 [0.00-0.00]	0.00 [0.00-0.00]	0,013
Hemodynamic monitoring			
Trans-esophageal doppler	36 (31,6)	15 (27,8)	0.748
Surgical procedure			
Pringle maneuver	34 (29,8)	13 (23,6)	0,511
Open surgery	100 (87,7)	53 (96,4)	0,129
Laparoscopic surgery	22 (19,3)	5 (9,1)	0,141
Bile duct reconstruction	11 (9,6)	13 (23,6)	0,027
Vascular procedure	17 (14,9)	10 (18,2)	0,685
Duration (minutes)			
Surgical procedure	393.00 [312.00-472.00]	434.00 [361.50-531.00]	0,019
Anesthesia	487.50 [429.50-570.50]	550.00 [471.00-640.50]	0,002
End of section delay	397.00 [310.00-472.00]	426.50 [368.00-501.00]	0,046
Pringle maneuver (min)	0.00 [0.00-10.00]	0.00 [0.00-0.00]	0,450
Nephrotoxic Drugs			
Aminoglycoside	14 (12,3)	5 (9,1)	0,722
NSAI	91 (79,8)	41 (74,5)	0,563
Lactatemia kinetics			
Per-op Lactatemia max. (mmol/l)	3.40 [2.30-4.70]	4.50 [2.90-5.70]	0,043
Post-op Lactatemia (mmol/l)	3.65 [2.50-5.10]	4.50 [2.90-5.68]	0,165
Clearance of lactate	0.00 [0.00-0.79]	0.00 [-0.007-0.17]	0,031

Data are presented in median [quartiles] and in terms of population (percentages).

RBC, Red Blood Cells; NSAI, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; Per-op, Per-operative; Post-op, Post-operative; Max, maximal

Table 3: multivariate logistic regression of potential pre and peroperative AKI predictors

Variable	OR	P Value	95 % CI	b (log OR)
ACE or ARB	5,914	0,021	1,31 to 26,70	1,777
Neo adjuvant Chemotherapy	0,144	0,009	0,03 to 0,61	-1,936
Bile duct reconstruction	5,538	0,088	0,77 to 39,61	1,712
Age (per year)	1,114	0,006	1,03 to 1,20	0,108
End of section delay (per min)	1,008	0,025	1,001 to 1,016	0,008
Use of highly concentrated Norepinephrine	8,663	0,018	1,44 to 51,84	2,159
Body Mass Index (kg/m ²) (per point)	1,239	0,028	1,02 to 1,50	0,214

ACE, Angiotensin-Converting Enzyme; ARB, Angiotensin II Receptor Blockers ;

Table 4: Post operative characteristics

	No AKI (n=114)	AKI (n=55)	p Value
Mortality			
One month	0 (0,0)	4 (7,3)	0,018
Renal outcomes			
Renal replacement therapy	0 (0,0)	1 (1,8)	0,709
Renal status on Day 90			0,033
GFR (ml/min/1,73 m2)			
> 90	55 (62,5)	15 (38,5)	
60 – 90	30 (34,1)	20 (51,3)	
45 – 60	2 (2,3)	2 (5,1)	
30 – 45	0 (0,00)	2 (5,1)	
< 30	1 (1,1)	0 (0,00)	
Hospitalization			
ICU re-entry	0 (0,0)	3 (5,5)	0,058
Length of stay (days)	8.00 [7.00-12.00]	13.00 [8.00-16.50]	<0,001
Morbidity			
Infectious complication	19 (16,7)	23 (41,8)	0,001
Surgical resumption	5 (4,4)	9 (16,4)	0,019
POPC	25 (21,9)	25 (45,5)	0,003
Invasive ventilation	1 (0,9)	10 (18,2)	<0,001
Non-invasive ventilation	2 (1,8)	6 (10,9)	0,025
Increase in oxygen therapy	24 (21,1)	24 (43,6)	0,004
PHLF	2 (1,8)	2 (3,8)	0,338
Norepinephrine Cumulative dose (ug)	0.00 [0.00-381.25]	1255.40 [0.00-9683.10]	<0,001
Total RBC units	0.00 [0.00-0.75]	0.00 [0.00-3.00]	0,001
Clavien Dindo			<0,001
1	73 (64)	16 (29,1)	
2	28 (24,6)	10 (18,2)	
3	8 (7,0)	7 (12,7)	
4	5 (4,4)	18 (32,7)	
5	0 (0,00)	4 (7,3)	
SOFA day 1	3.00 [2.00-5.00]	6.00 [4.00-7.00]	<0,001
SOFA day 3	2.00 [0.00-2.00]	2.00 [2.00-4.00]	<0,001
SAPS II	25.00 [19.00-30.25]	32.50 [24.00-40.00]	<0,001
Fluid balance			
Overall fluid intake (ml)	4410.00 [3490.00-5650.00]	6910.00 [4870.00-9270.00]	<0,001
Input/output balance	3365.50 [2136.75-4415.25]	5580.00 [3595.50-7692.50]	<0,001
Nephrotoxic Drugs			
NSAI cumulative dose (mg)	200 [100.00-400.00]	50.00 [0.00-200.00]	<0,001
Biological parameters			
Rise of lactatemia	3 (5,3)	10 (24,4)	0,014
Prothrombin time (nadir)	65.00 [54.75-73.00]	59.50 [47.50-66.00]	0,004
Total bilirubin max. (umol/l)	24.50 [18.50-38.50]	33.30 [20.40-49.80]	0,019

Data are presented in median [quartiles] and in terms of population (percentages). GFR, Glomerular Filtration Rate; ICU, Intensive Care Unit; POPC, Post Operative Pulmonary Complications; PHLF, Post Hepatectomy Liver failure; RBC, Red Blood Cells; SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; NSAI, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

Figure 1: Study flow Chart

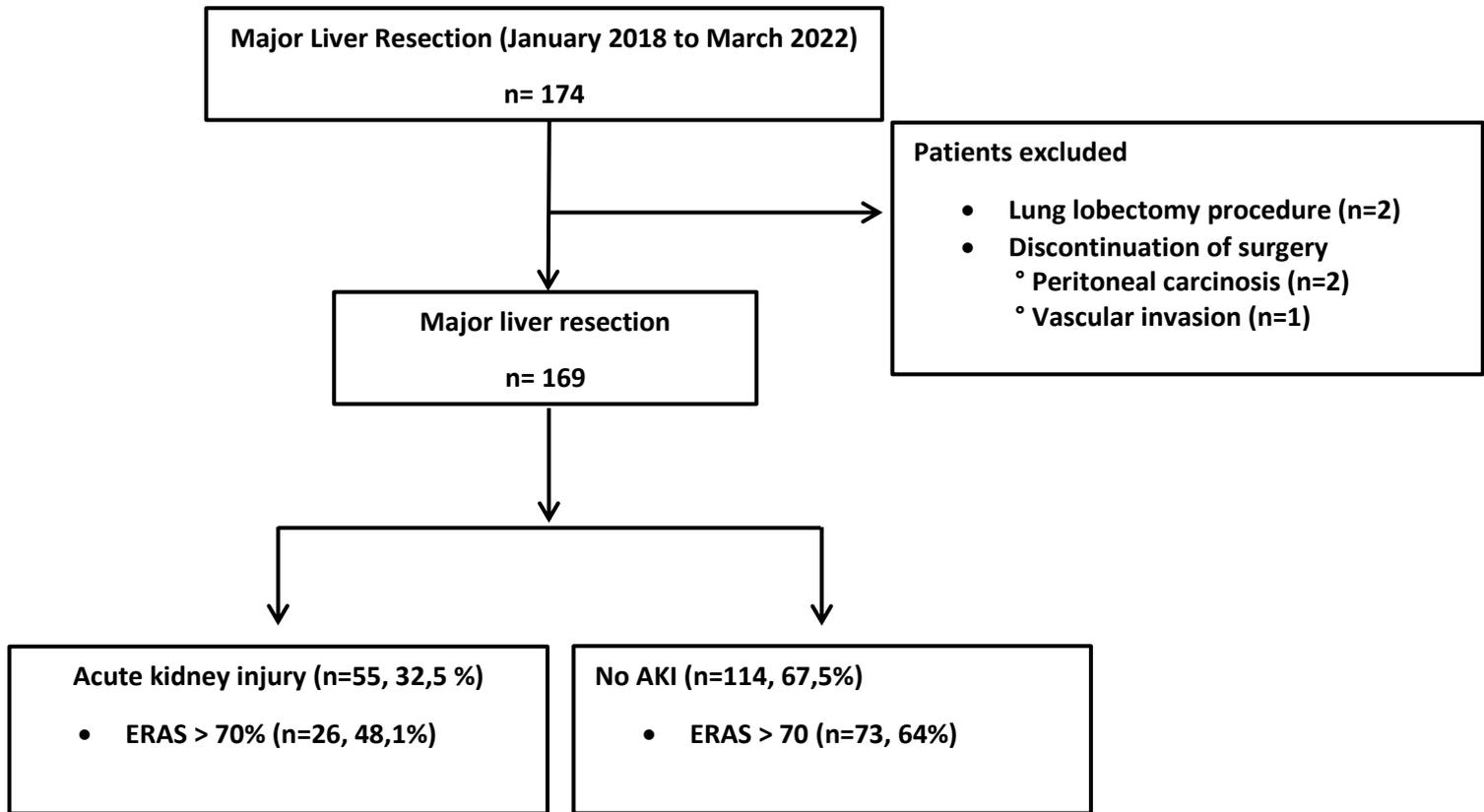


Figure 2: ROC Curve of the AKIMEBO Score

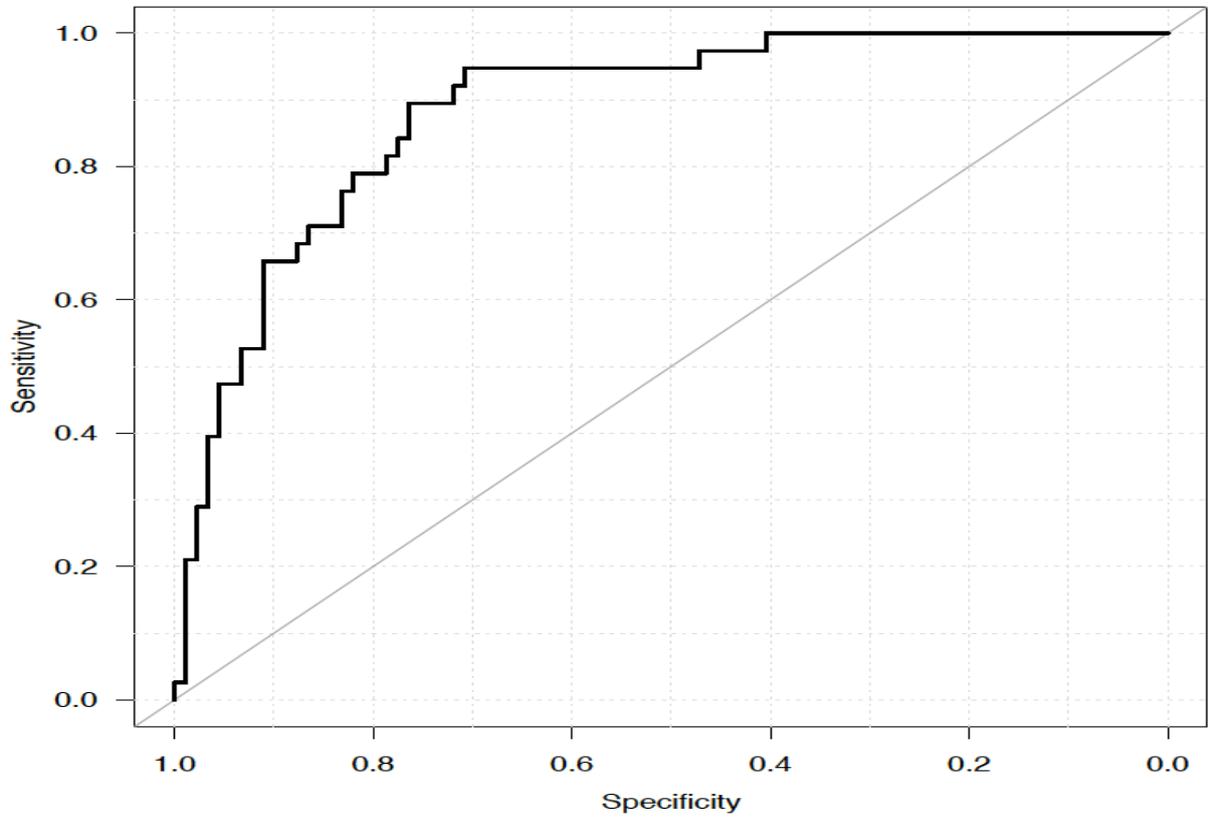
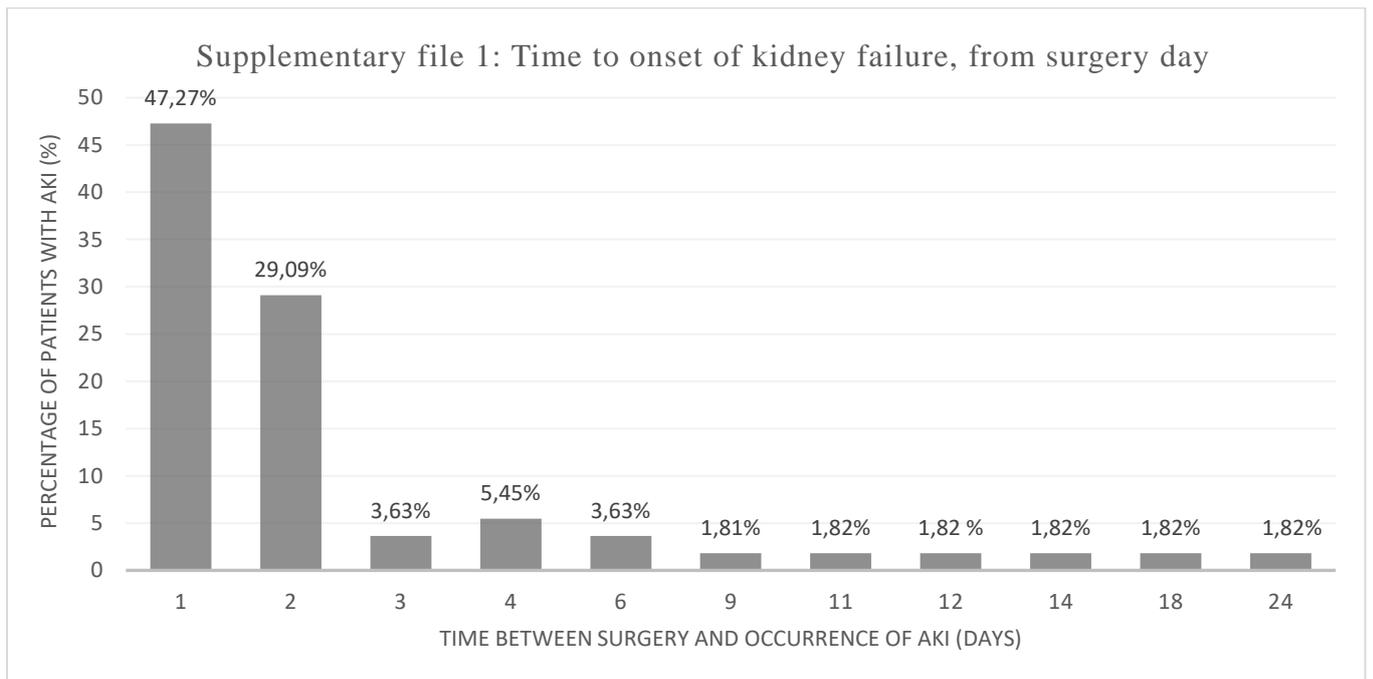
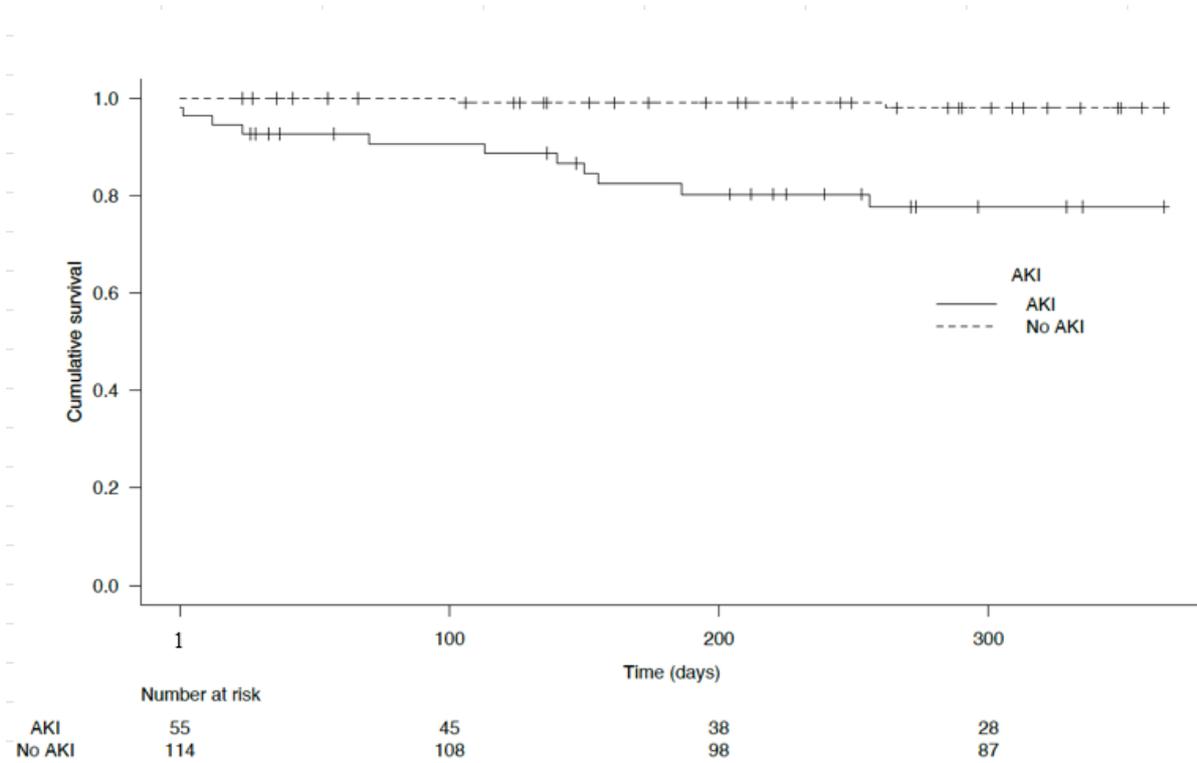
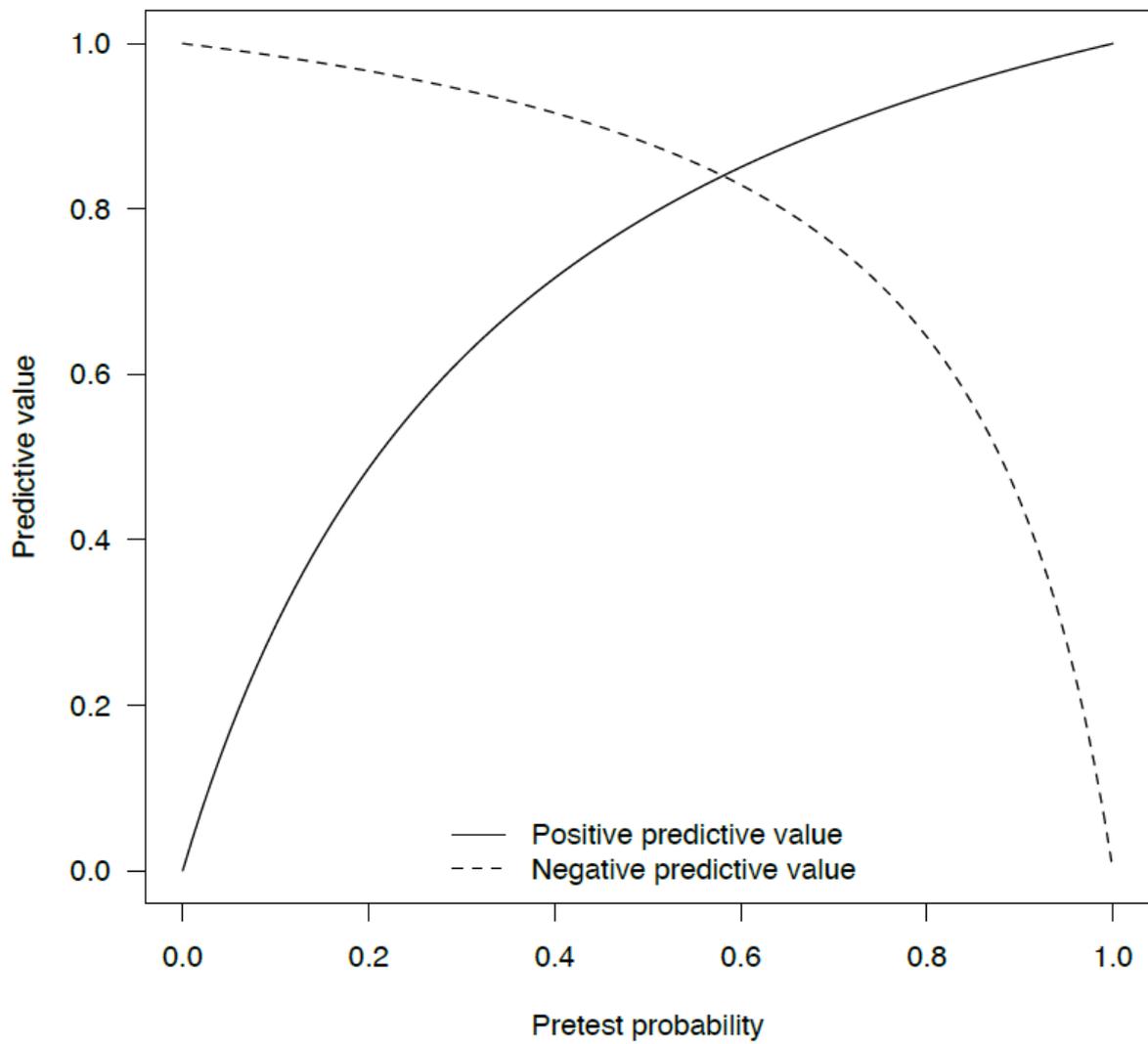


Figure 3: Kaplan-Meier curve, one-year mortality

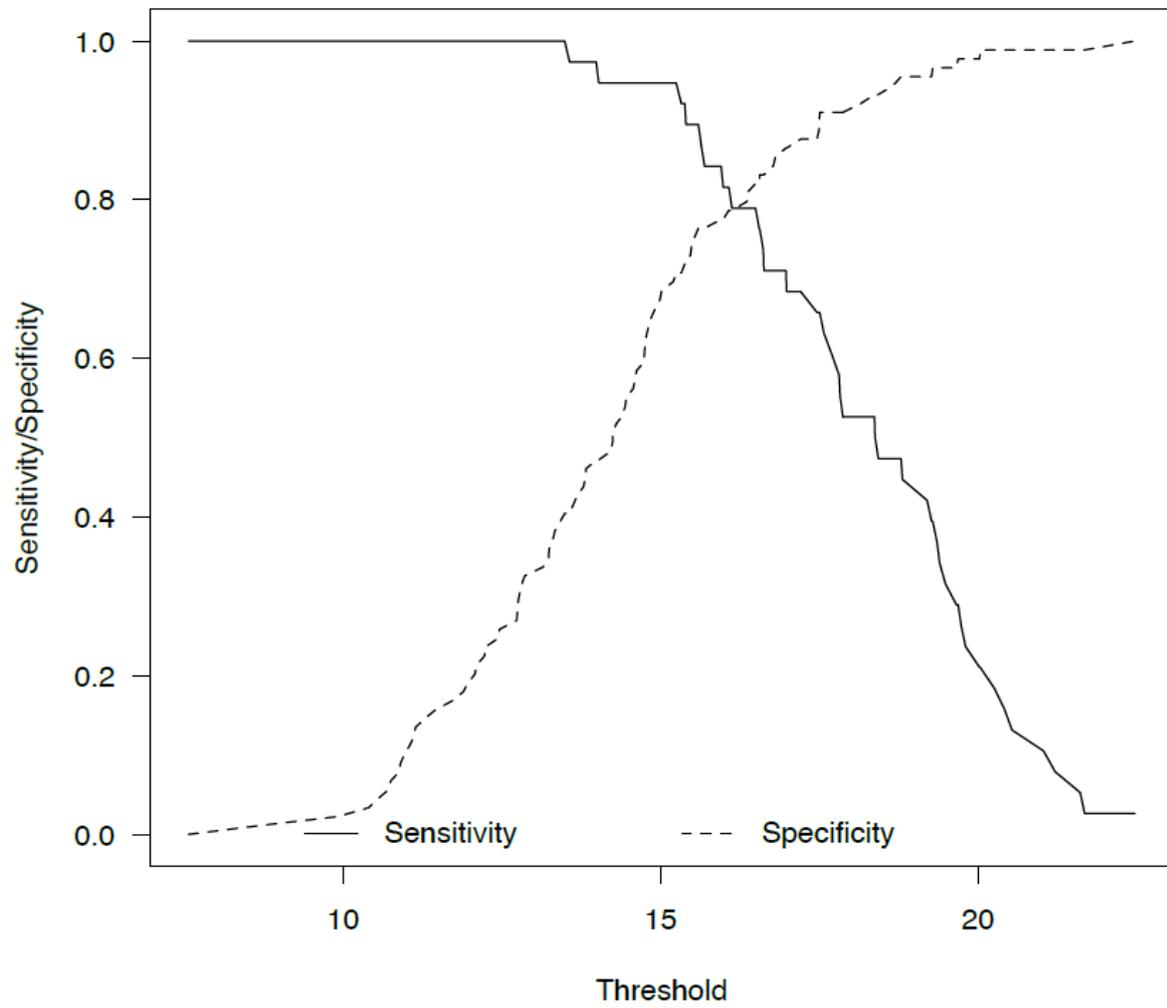
log rank test, p<0.001



Supplementary file 2: Effect of AKI incidence on NPV and PPV values

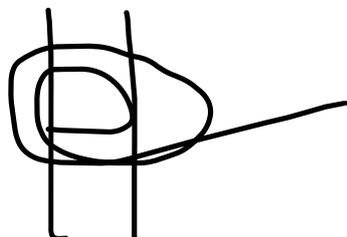


Supplementary file 3: Cumulative distribution analysis (CDA): sensitivity and specificity against the cutoff values



VI- 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 santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, overlapping loop structure with a horizontal line extending to the right.