



**HAL**  
open science

# Clairance du vert d'indocyanine mesurée par LiMON™ dans les hépatectomies majeures : évaluation d'un marqueur précoce de la morbidité postopératoire

Anaïs Reis

## ► To cite this version:

Anaïs Reis. Clairance du vert d'indocyanine mesurée par LiMON™ dans les hépatectomies majeures : évaluation d'un marqueur précoce de la morbidité postopératoire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. hal-01932374

**HAL Id: hal-01932374**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932374>**

Submitted on 23 Nov 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

THESE

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

Anaïs REIS

Le 28 Avril 2016

Clairance du vert d'indocyanine mesurée par  
LiMON™ dans les hépatectomies majeures :  
évaluation d'un marqueur précoce de la morbidité  
postopératoire.

Examineurs de la thèse :

Mme Marie-Reine LOSSER	Professeure	Présidente
M Claude MEISTELMAN	Professeur	Juge
M Ahmet AYAV	Professeur	Juge
M Pierre STRUB	Docteur en médecine	Juge



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**



FACULTÉ DE MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

**Assesseurs :**

**Premier cycle :** Dr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Animation de la recherche clinique :* Pr François ALLA

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Dr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

*Etudiant :* M. Lucas SALVATI

**Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume GAUCHOTTE

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Universitarisation des professions paramédicales :* Pr Annick BARBAUD

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Chantal KOHLER

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

---

---

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER  
Professeur Henry COUDANE

---

---

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE  
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -  
François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de  
LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert  
FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone  
GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER – François  
KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel  
LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel  
MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN  
Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS  
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU -  
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel  
RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel  
SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -  
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET  
- Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

---

---

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE  
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL - Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

---

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

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

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)

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

### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUSSON – Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

#### 3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

#### 4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

#### **48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT  
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)**

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)**

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

#### **49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

##### **5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

#### **50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

#### **51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

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

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE  
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

#### **52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

##### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

##### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

#### **53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE**

##### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS  
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

##### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET  
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

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

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

---

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

---

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

---

---

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)**

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteure Laure JOLY

**55<sup>ème</sup> Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

---

**MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteure Elisabeth STEYER

---



## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 60<sup>ème</sup> Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

### 61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

### 64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

### 66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

---

---

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

### Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY

---

---

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*

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

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)  
Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

*Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011)

*Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012)

*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **A Madame la Professeure Marie-Reine LOSSER**

**Maître et Présidente de thèse**

**Professeure d'Anesthésie et Réanimation Chirurgicale.**

Vous me faites le très grand honneur de présider cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail intéressant.

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre aide et votre soutien tout au long de cette expérience.

Votre expérience universitaire m'a été indispensable.

J'espère que ce travail est à la hauteur de votre attente.

## **A Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN**

**Maître et Juge,**

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous remercie aussi d'avoir fait le plus important : m'avoir acceptée dans cette belle spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation malgré mon passé obscur de l'autre côté du champ vert et les promotions d'internes déjà surchargées.

Vous m'avez accompagnée dès le début de mon internat, merci.

## **A Monsieur le Professeur Ahmet AYAV**

**Maître et Juge,**

**Professeur de Chirurgie Générale et Digestive.**

Je suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous remercie de l'attention que vous avez portée à la lecture de ce manuscrit, c'est avec plaisir que j'ai travaillé avec vos patients et échangé avec vous au sujet de l'intérêt du vert d'indocyanine.

Veillez trouver ici la marque de mon profond respect.

## **A Monsieur le Docteur Pierre STRUB**

**Juge,**

**Praticien Hospitalier en Anesthésie et Réanimation Chirurgicale.**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

Je vous remercie de votre confiance et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail. Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma reconnaissance. Votre aide m'a été précieuse et votre investissement personnel important, sans vous ce travail n'aurait pas abouti.

Je vous remercie aussi de m'avoir fait découvrir, avec le reste de l'équipe bien sûr, la réanimation chirurgicale.

## *Remerciements*

---

Monsieur le docteur Salignac, je vous remercie pour m'avoir aidée à recueillir mes données à l'EFS et formée au calcul du TQ.

Madame la docteur Champigneulle, je vous remercie de m'avoir fourni les compte rendus d'anatomopathologie ce qui m'a évité un travail long et pénible aux archives.

Je remercie aussi mes co-internes qui ont pour certains participé aux mesures (Jérôme, Kevin, et j'en oublie certainement).

Merci aussi à Béatrice Hervé, une secrétaire exceptionnelle.

Merci à Perrine et Martin, vous m'avez fait découvrir la partie la plus importante de ma vie.  
Mes deux rayons de soleil, c'est un immense bonheur de vous avoir tous les deux.

Merci à mes parents et à Lionel, Florian, Fiona et Elodie

Merci au club des six (Hervé, Lisa, Morgane, Marie, Manu, Sandra) pour tout : de l'externat aux après-midi cas cliniques agrémentées de chocolat de chez Christian, merci pour le point ravitaillement en 2008 à Besançon qui était une étape essentielle dans mon cursus, merci pour les weekends alsaciens pour que je n'oublie pas trop cette magnifique région, merci pour les soirées, pour les ballades dans les Vosges et pour avoir été toujours présents.

Merci à Valérie, Remy et Kate, merci pour votre amitié qui remonte à l'externat et qui résiste à tout, nos soirées me manquent depuis mon départ en Lorraine !

Merci à Marion et Hélène pour tous les moments de détente passés avec vous, entre filles ou avec les enfants. Je suis contente de vous avoir rencontrées au tout début de mon internat.

Merci à Alice, pour ton amitié et ton soutien, les apéros, le tout dans la bonne humeur avec Eléonore et Pierre-Louis.

Merci à Myriam et Peguy pour les beaux moments passés ensemble et le soutien tout au long de l'internat, il y en aura encore plein d'autres.

Merci à Adrianna et Ionel de m'avoir accompagnée ces dernières années.

Merci à Jérôme à qui je souhaite le meilleur.

Merci à Nicolas et Ludovic pour les souvenirs inoubliables d'ursidés à Louis Matthieu.

Sophie-Agnès, Kristina, Leila, Karla, Raphaëla et Nha-Minh, nos vies nous ont certes éloignées géographiquement mais c'est toujours avec grand plaisir que je pense à vous ou que je vous revoie.

Je remercie l'équipe exceptionnelle de l'UARC pour m'avoir fait découvrir ce monde à part dans le bâtiment Louis Matthieu. Merci à Dr Clavey, Dr Hubert, Dr Hirschi, Dr Kara, Dr Delolme, Dr Vasiclica, Drs Mattei et Mattei, Dr Auchet. Un grand merci à toute l'équipe pour votre gentillesse et votre disponibilité à toute épreuve. C'est un plaisir de travailler avec vous.

Je remercie la fine équipe d'Epinal, Dr Lahmar, Dr Eck, Dr Christ, Dr Lecointe, Dr Olry, Dr Rahbarijaona, les IADES trop nombreuses pour être citées, les IBODES, les AS, s dont je garde d'excellents souvenirs personnels et professionnels et ou j'ai pu continuer à apprendre même en fin de cursus, avec la découverte des protocoles vosgiens. C'est avec plaisir que je vous reverrai.

Merci à la belle équipe de pédiatrie, les IADES, les PH séniors, les assistants, sa cadre et sa secrétaire, c'était agréable d'apprendre avec vous et de découvrir la pédiatrie en confiance.

Je remercie toute l'équipe de la réanimation chirurgicale Picard pour la formation dans la bonne humeur. Merci à Dr Perrier, Dr Pertek, Dr Lalot, Dr Strub, Dr De Guis, Dr Brua. Merci Aurélie, Alice, Nicolas, Ludovic et Benoît, je garde de bons souvenirs de ce semestre. Ainsi que de l'ensemble de l'équipe infirmière, paramédicale et administrative !

Je remercie les équipes de MAR IADES et IBODES du bloc opératoire de Brabois avec lesquelles je travaille avec plaisir. A très bientôt. Merci plus particulièrement à M. Junke et M. Schmartz pour m'avoir aidée dans mes protocoles.

Je remercie aussi les équipes de la clinique de traumatologie pour ce semestre essentiel passé chez vous. Merci aussi à Aurélie j'espère que tes rêves se réaliseront bientôt.

Merci à toute l'équipe de la CGU qui a soutenu la « grosse dame » .

Merci aux équipes de neurochirurgie qui m'ont connue très jeune interne.

Enfin merci à l'équipe de la maternité, de la part de l'interne que vous avez formée à l'obstétrique et de la part de la patiente que vous avez prise en charge. Une pensée particulière pour Brigitte, tu es exceptionnelle, continue comme ça.



## *Abréviations*

---

CAF : cellules étoilées du foie

CALI : lésions hépatiques associées aux chimiothérapies (chemo associated liver injury)

CHC : carcinome hépatocellulaire

CCR : carcinome colorectal

DS : déviation standard

ET : écart type

ICG : vert d'indocyanine

IC95% : intervalle de confiance à 95 pourcent

ICGR15 : taux de rétention à 15 minutes du vert d'indocyanine

IHC : insuffisance hépatocellulaire postopératoire

IMC : indice de masse corporelle en  $\text{kg}/\text{m}^2$

ISGLS : International Study Group of Liver Surgery

NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique (non alcoholic fatty liver disease)

NASH : stéatohépatite non alcoolique (non alcoholic stéatohepatitis)

OR : odds ratio

RR : risque relatif

SOS : syndrome d'obstruction sinusoïdale

TDP : taux de dégradation plasmatique

TQ : pourcentage d'activité du temps de Quick

## SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Table des matières

I.	Introduction.....	20
II.	Généralités .....	22
A.	Histologie et physiologie hépatique.....	22
1.	Les cellules du foie.....	22
2.	La régénération hépatique .....	22
3.	Le système biliaire .....	23
4.	Fonctions métaboliques du lobule hépatique.....	23
B.	Lésions hépatiques chimioinduites .....	24
1.	Les lésions vasculaires : le syndrome d'obstruction sinusoidale .....	24
2.	Les lésions métaboliques.....	25
a.	La Stéatose non alcoolique : NAFLD .....	25
b.	La Steatohepatite non alcoolique : NASH.....	25
c.	Hyperplasie nodulaire régénérative .....	26
d.	Fibrose sévère et cirrhose .....	26
C.	Chirurgie hépatique majeure .....	26
1.	Indications de la chirurgie hépatique majeure .....	26
2.	Place de l'imagerie .....	26
3.	Les types d'hépatectomies.....	27
4.	Complications postopératoires générales.....	28
D.	L'insuffisance hépatocellulaire .....	29
1.	Clinique.....	29
2.	Traitement.....	29
3.	Dépister l'IHC postopératoire : comment ? .....	30
a.	Test biologiques.....	30
b.	Définition et scores.....	31
c.	Tests fonctionnels dynamiques (tableau 2) .....	33
E.	Clairance hépatique au vert d'indocyanine par spectrophotométrie.....	34
1.	Le vert d'indocyanine .....	34
2.	La spectrophotométrie.....	35
3.	Technologie du moniteur LiMON® .....	36
4.	Interprétation du LiMON.....	38
a.	Préopératoire .....	39

b.	Cirrhose .....	39
c.	Chimiothérapie : .....	39
d.	Postopératoire.....	39
5.	Limites .....	41
F.	Justificatif de l'étude .....	42
III.	Patients et méthodes .....	43
A.	Méthodologie de l'étude.....	43
B.	Protocole d'étude.....	46
1.	Chirurgie et anesthésie.....	46
2.	Réanimation .....	46
3.	Mesure LiMON™.....	47
C.	Analyses statistiques .....	48
IV.	Résultats .....	49
A.	Résultats généraux .....	49
1.	Caractéristiques démographiques : .....	49
2.	En ce qui concerne la nature de la lésion réséquée : .....	50
3.	En ce qui concerne la technique chirurgicale.....	50
4.	En ce qui concerne l'anesthésie .....	51
5.	En ce qui concerne la prise en charge en réanimation .....	51
6.	En ce qui concerne le devenir des patients à j90 .....	51
7.	En ce qui concerne l'anatomopathologie du foie extratumoral .....	52
8.	En ce qui concerne l'insuffisance hépatocellulaire .....	53
9.	Le test au vert d'indocyanine par LiMON™ .....	53
10.	Cinétique des marqueurs biologiques (figure 13) .....	55
B.	Résultats en rapport avec une mesure pathologique à j1 de la dégradation du vert d'indocyanine définie comme TDP-ICG inférieur à 13,4 %/minute .....	56
1.	Facteurs généraux .....	56
2.	Facteurs peropératoires .....	56
3.	Survenue d'une défaillance d'organe.....	57
4.	Survenue d'un décès (figure 14).....	58
5.	Survenue d'une complication à distance .....	58
6.	Relation avec un foie extra tumoral pathologique.....	59
7.	Relation avec les paramètres biologiques et les scores de défaillance hépatocellulaire .....	59
8.	Relation avec les résultats du mesures effectuées par LiMON™ .....	60
9.	Relation avec la durée de séjour hospitalier .....	61

C.	Résultats en rapport avec un score SOFA > 2.....	61
V.	Discussion .....	62
VI.	Limites .....	66
VII.	Conclusion .....	68
VIII.	Annexes .....	69
IX.	Bibliographie.....	74

## I. Introduction

La chirurgie hépatique majeure, même sur foie sain, est encore marquée par une importante morbidité postopératoire avec 43% de complications postopératoires et une mortalité à 90 jours de près de 5% [1]. L'insuffisance hépatocellulaire postopératoire est redoutée et ses manifestations cliniques peuvent être infectieuses, hémorragiques ou métaboliques. Son traitement est difficile et repose principalement sur l'arrêt des traitements hépatotoxiques et l'apport de N-acétylcystéine, associé à un traitement étiologique et symptomatique. Les techniques d'épuration hépatique sont onéreuses et ne peuvent être utilisées que de façon temporaire. De plus le diagnostic d'insuffisance hépatocellulaire postopératoire est lui aussi difficile, car les tests biologiques et scores habituellement utilisés sont faussés par les traitements per- et postopératoires.

Le critère diagnostique actuellement le plus utilisé en postopératoire est le critère du « fifty-fifty » défini comme l'association du temps de thrombine inférieur à 50% et d'une bilirubinémie supérieure à 50 $\mu$ mol/l. Cependant ce critère n'est accessible qu'à partir du troisième jour postopératoire [2] et un travail précédent a démontré qu'il n'est pas applicable à notre population de patients [3] : il était décrit dans une population de patients qui ne correspond plus à la population actuelle avec 40% de foie cirrhotique. Actuellement en France la chirurgie hépatique majeure est réalisée principalement sur foie sain, dans le cadre de résections de métastases de carcinomes digestifs [4]. Une nouvelle définition internationale de l'insuffisance hépatocellulaire postopératoire a été proposée en 2011 [5] mais celle-ci n'est accessible qu'à partir du cinquième jour postopératoire.

Le dépistage postopératoire précoce d'une défaillance hépatocellulaire est important car il permet d'en rechercher rapidement l'étiologie afin d'en diminuer sa morbidité : une thrombose porte ou sus-hépatique, une atteinte des voies biliaires ou à un volume relatif insuffisant. En effet le volume net de foie restant est estimé par l'imagerie en préopératoire, mais son état fonctionnel peut être altéré par les chimiothérapies néoadjuvantes, la stéatose hépatique ou l'embolisation portale préopératoire.

Les tests biologiques préopératoires ne permettent pas toujours de mettre en évidence cette altération fonctionnelle du foie restant. Le test au vert d'indocyanine est un test dynamique et en temps réel qui permet d'évaluer le débit sanguin hépatique, son état

fonctionnel et sa capacité d'épuration grâce à deux paramètres : le taux de dégradation plasmatique du vert d'indocyanine (TDP-ICG) et le taux de rétention à 15 minutes (ICGR15). Le moniteur LiMON™ permet de mesurer de manière rapide et non invasive la clairance du vert d'indocyanine par spectrophotométrie pulsée. La technique est validée par une forte corrélation avec le gold standard (spectrophotométrie délocalisée sur prélèvements sanguins itératifs) [5]. Le système LiMON™ a déjà été testé dans le cadre d'hépatectomies majeures sur foie sain pour la surveillance de la fonction hépatique postopératoire : dès le premier jour postopératoire il apparaît une différence significative du taux de dégradation plasmatique du vert d'indocyanine (TDP-ICG) pour les patients qui présentent une insuffisance hépatocellulaire. La valeur médiane du TDP-ICG des patients ne présentant pas de dysfonction hépatique postopératoire est de 13,4%/min [6]. Ainsi, la relation entre une mesure pathologique du taux de dégradation du vert d'indocyanine au premier jour postopératoire et une augmentation de la morbidité postopératoire est recherchée dans notre population de patients. Un test pronostic précoce et fiable permettrait d'une part de diminuer la morbi-mortalité postopératoire par une prise en charge plus précoce, et d'autre part une sortie plus précoce des patients présentant un bon état fonctionnel du foie restant.

## II. Généralités

### A. Histologie et physiologie hépatique

Le foie est organisé en lobules et assure de nombreuses fonctions essentielles : la sécrétion biliaire, la synthèse, le métabolisme et le stockage de substances liposolubles et d'oligoéléments, ainsi qu'une fonction immunologique. Il est important de les aborder pour comprendre la variabilité clinique des conséquences de l'insuffisance hépatocellulaire. Chaque lobule hépatique a son propre apport artériel et porte, son drainage biliaire et un drainage veineux par la veine centrolobulaire.

#### 1. Les cellules du foie

Les hépatocytes représentent 80 % de la population cellulaire du foie. Ils sont agencés en travées unicellulaires séparées par des capillaires sinusoides fenêtrés qui ne possèdent pas de membrane basale. Ces cellules sinusoidales jouent un rôle important dans : l'élimination de particules inférieures à 100nm, la synthèse de matrice extracellulaire et la vasorégulation, l'immunité par la production de médiateurs de l'inflammation, le recrutement de leucocytes, l'interaction avec les cellules tumorales. Le foie possède 90% de la population macrophagique fixe de l'organisme : Les cellules de Kupffer. Les cellules étoilées du foie (CEF) (cinq CEF pour cent hépatocytes) interviennent dans le métabolisme de la vitamine A, la régulation du flux sanguin sinusoidal et la synthèse et la dégradation de la matrice extracellulaire. Le foie est aussi très riche en lymphocytes natural killers qui ont très forte activité cytotoxique. Il existe aussi des follicules lymphoïdes B dans les espaces portes.

#### 2. La régénération hépatique

La masse du foie est restaurée par hypertrophie des segments restants en respectant l'organisation en lobules. Ceci permet de reconstituer un volume environ égal à 80% du volume initial en deux à trois semaines. Cette régénération se fait à partir de trois types de cellules : les hépatocytes et les cellules biliaires, les cellules souches du foie et les cellules souches d'origine médullaire qui peuvent coloniser le foie par voie sanguine.



### 3. Le système biliaire

L'arbre biliaire intrahépatique est très richement vascularisé par un plexus artériel issu de l'artère hépatique ; ceci explique les conséquences graves pour l'arbre biliaire d'une lésion de l'artère hépatique ou d'un clampage pédiculaire prolongé. Le système biliaire intervient dans : la physiologie et la synthèse du cholestérol, l'élimination de substances issues du catabolisme des porphyrines (bilirubine), des glucuronides des hormones stéroïdes, des métaux lourds et de certains médicaments. De plus la sécrétion biliaire exocrine est nécessaire à la fonction digestive : elle solubilise les substances liposolubles, régule l'absorption colique en électrolytes, inhibe la prolifération bactérienne et induit la motricité colique [6].

### 4. Fonctions métaboliques du lobule hépatique

Les activités enzymatiques du foie sont distribuées selon un gradient lobulaire périportal ou périveineux : la zonation métabolique. La zone périportale est spécialisée dans le métabolisme oxydatif, la néoglucogenèse, le catabolisme des acides gras et des acides aminés, la synthèse de cholestérol, la synthèse d'urée à partir de  $\text{NH}_3$ . C'est la zone où l'apport d'oxygène est le plus faible. Les effets de l'ischémie et de la reperfusion y sont les plus marqués. La zone périveineuse concentre les enzymes nécessaires au métabolisme de xénobiotiques la glycolyse, la synthèse des acides gras et la cétogenèse. C'est la zone atteinte par les toxicités médicamenteuse.

Les autres fonctions métaboliques du foie sont [7] :

- La synthèse de protéines de la réponse inflammatoire aiguë
- La synthèse de facteurs de la coagulation : Tous les facteurs de la coagulation sauf les facteurs III et IV et VIII sont synthétisés exclusivement par le foie.
- La synthèse de l'urée
- Le stockage de toutes les vitamines liposolubles (A, D, E, K), du fer, du cuivre

Au cours des atteintes hépatiques aiguës et chroniques les taux de synthèse de ces protéines se modifient, tout comme les capacités d'épuration hépatique. Dans les cirrhoses alcooliques sévères et après transplantation hépatique on décrit un état d'hyper fibrinolyse et une augmentation du risque hémorragique.

## B. Lésions hépatiques chimioinduites

L'effet des chimiothérapies préopératoires pour métastases de cancers digestifs est devenu un problème récurrent en chirurgie hépatique depuis l'étude prospective randomisée européenne EORTC[9] qui avait démontré une progression de l'intervalle sans récurrence à 3 ans de 7,3% après chirurgie si celle-ci était précédée d'une chimiothérapie. Cependant dans le groupe de patients bénéficiant d'une chimiothérapie néoadjuvante le taux de complications postopératoires était significativement plus élevé : 25% versus 16% ( $p=0,04$ ). Ces lésions hépatiques induites par la chimiothérapies ou CALI (chemo associated liver injury) sont responsables d'une augmentation du taux de complications postopératoires (39,2% versus 26,4%  $p=0,0045$ ) et d'une augmentation de la durée de séjour hospitalier [24]. Deux types principaux de lésions associées à la chimiothérapie ont été décrits : les lésions vasculaires et les lésions métaboliques.

### 1. Les lésions vasculaires : le syndrome d'obstruction sinusoidale

Il commence dans la zone centrolobulaire par une rupture de la barrière sinusoidale, une atrophie hépatocytaire puis une fibrose septale[10]. Il peut être associé à une occlusion fibreuse de la veine centrolobulaire, une hémorragie lobulaire ou dans les formes les plus sévères à une hyperplasie nodulaire et focale. Ce syndrome est décrit pour la première fois en 1999 et comporte quatre stades selon une classification semi quantitative histologique de 2004 [11] (annexe 1). Sa prévalence est variable : Sur foie non cirrhotique et négatif pour les hépatites elle varie de 19% [12] après chimiothérapie à 51 % [13]. Aussi après plus de six cycles de chimiothérapie la prévalence du SOS retrouvé dans une série strasbourgeoise de 101 patients négatifs pour les hépatites et anictériques était de 44% [14]. On retrouvait plus de complications de type biliome ou sepsis en cas de clampage porte intermittent de plus de 30 minutes sur foie atteint de SOS que sur foie sain (8,8 versus 4,6%  $p=0,024$ )[15]. Les besoins transfusionnels peropératoires étaient significativement augmentés par la présence du SOS [16] [17]. Les facteurs de risque de développement d'un syndrome d'obstruction sinusoidale de grade 2 ou supérieur sont répertoriés dans une méta-analyse de 2012 [18].

- 6 cycles ou plus de chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine (RR 3,2 ;  $p=0,048$ )
- intervalle entre la chimiothérapie et l'analyse histologique inférieur à 4-6 semaines
- âge supérieur à 70 ans [16]

- surexpression de protéines comme la protéine d'adhésion CD34

## 2. Les lésions métaboliques

### a. La Stéatose non alcoolique : NAFLD

La stéatose hépatique chimio-induite ne peut pas être distinguée de la stéatose hépatique non alcoolique qui est de plus en plus fréquentes dans notre population. Actuellement la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) représentent la première cause de maladie hépatique dans les pays occidentaux [19]. Le diagnostic est histologique (ou par imagerie si elle est de grade 2 ou supérieur), car la biologie est normale [10]. Il doit y avoir au moins 5% des hépatocytes atteints par une accumulation de triglycérides à l'histologie. Sa sévérité s'évalue en fonction de la proportion de parenchyme hépatique atteint. [19]

- Grade 1 : 5-30%,
- Grade 2 : 30-60%,
- Grade 3 :  $\geq$  60%.

Le risque relatif de décès chez les patients atteints d'une stéatose supérieure à 30% comparé à ceux sans stéatose est de 2.79 (IC95% 1,19 à 6,51 ;  $p=0,02$ )[20]. Dans l'étude prospective multicentrique internationale LiverMetSurvey [21] les patients ont tous bénéficié d'une hépatectomie pour métastase de cancer colorectal. Les patients ayant bénéficié d'une cure de chimiothérapie préopératoire complète présentaient plus souvent une stéatose hépatique (39% versus 30%).[21].

### b. La Steatohepatite non alcoolique : NASH

Elle peut être multifactorielle, liée à l'âge, l'index de masse corporelle, [22] ou un traitement par chimiothérapie, en particulier l'irinotécan [23] [18]. La définition histologique de la stéatohépatite est la même, toutes étiologies confondues : stéatose hépatocytaire principalement macrovacuolaire associée à une ballonnisation des hépatocytes et un infiltrat inflammatoire contenant des polymorphonucléaires[24]. La prévalence de la stéatohépatite est cependant variable. Une méta-analyse publiée en 2014 [22] concernant une population de 208 patients d'IMC moyen à 28,8kg/m<sup>2</sup> subissant une hépatectomie pour métastases de CCR retrouve un lien significatif entre CALI et obésité. Le taux de stéatose et de stéatohépatite était de 39% chez les obèses versus 12,8% chez les non obèses ( $p<0,001$ ). La

chimiothérapie préopératoire si l'IMC supérieur à 30kg/m<sup>2</sup> est un facteur de risque de développement de CALI (p=0,024). Une méta-analyse de 2012 démontre une augmentation de la mortalité postopératoire à 90 jours en cas de stéatohépatite (20,2% vers[18]).

#### **c. Hyperplasie nodulaire régénérative**

Elle correspond au stade terminal des lésions post chimiothérapie. D'un point de vue biologique une cholestase (gammaglutamyltransférase et bilirubine augmentées) est prédictive d'hyperplasie nodulaire régénérative.

#### **d. Fibrose sévère et cirrhose**

La fibrose avancée est un facteur indépendant de mortalité postopératoire par insuffisance hépatocellulaire [25]. La fibrose hépatique est significativement aggravée par les chimiothérapie[16].

### **C. Chirurgie hépatique majeure**

#### **1. Indications de la chirurgie hépatique majeure**

Elles concernent les tumeurs malignes primitives, secondaires et les lésions bénignes. Les tumeurs malignes primitives sont représentées principalement par le carcinome hépatocellulaire (CHC) qui est dans 80% des cas associé à une cirrhose, puis par les cholangiocarcinomes qui sont associés à une cirrhose biliaire dans dix pour cent des cas. On retrouve très rarement des tératomes, des tumeurs carcinoïdes, des hépatoblastomes, des sarcomes et des hamartomes. Les tumeurs malignes secondaires sont principalement issues des adénocarcinomes Lieberkühniens et sont devenues la première indication d'hépatectomie en France [1]. Les lésions bénignes du foie sont rares de 3 types, par ordre de fréquence : Hémangiomes (2 à 4 %), tumeurs kystiques (2 à 3 %), adénomes et hyperplasies nodulaires focales (HNF) [8].

#### **2. Place de l'imagerie**

**La tomodensitométrie multi-barrettes** mesure le volume du Futur Foie Restant (FFR) en cm<sup>3</sup>. Elle a une sensibilité de 82% et une spécificité de 100% pour le dépistage des stéatoses

hépatiques supérieures à 30% [10]. La technique de référence est la biopsie hépatique, et celle – ci n'est pas réalisée en préopératoire car trop invasive.

**L'échographie** aussi présente une sensibilité faible pour le dépistage de la stéatose hépatique, ses résultats sont même inférieurs à ceux du scanner : sensibilité de 60-94% opérateur dépendante, pareil pour la spécificité. [10]

**Le FibroScan™** détecte et quantifie de manière non invasive la fibrose par élastographie. Plus la vitesse mesurée de propagation des ultrasons est rapide, plus le foie est fibreux.

### 3. Les types d'hépatectomies

Le ligament falciforme sépare le foie en lobe droit et lobe gauche. Mais pour la chirurgie la séparation se fait entre foie droit et foie gauche, selon la segmentation décrite par Claude Couinaud. Cette segmentation repose sur les divisions du pédicule hépatique de premier deuxième et troisième ordre et qui détermine huit segments hépatiques. Ils correspondent à des portions de foie qui peuvent être réséquées sans compromettre le fonctionnement du parenchyme restant. La numérotation des segments se fait en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre, du centre vers la périphérie (figure 1). Un consensus international existe quant à la dénomination [26]. Une résection hépatique est majeure lorsqu'elle emporte au moins trois segments. Les hépatectomies anatomiques respectent la segmentation :

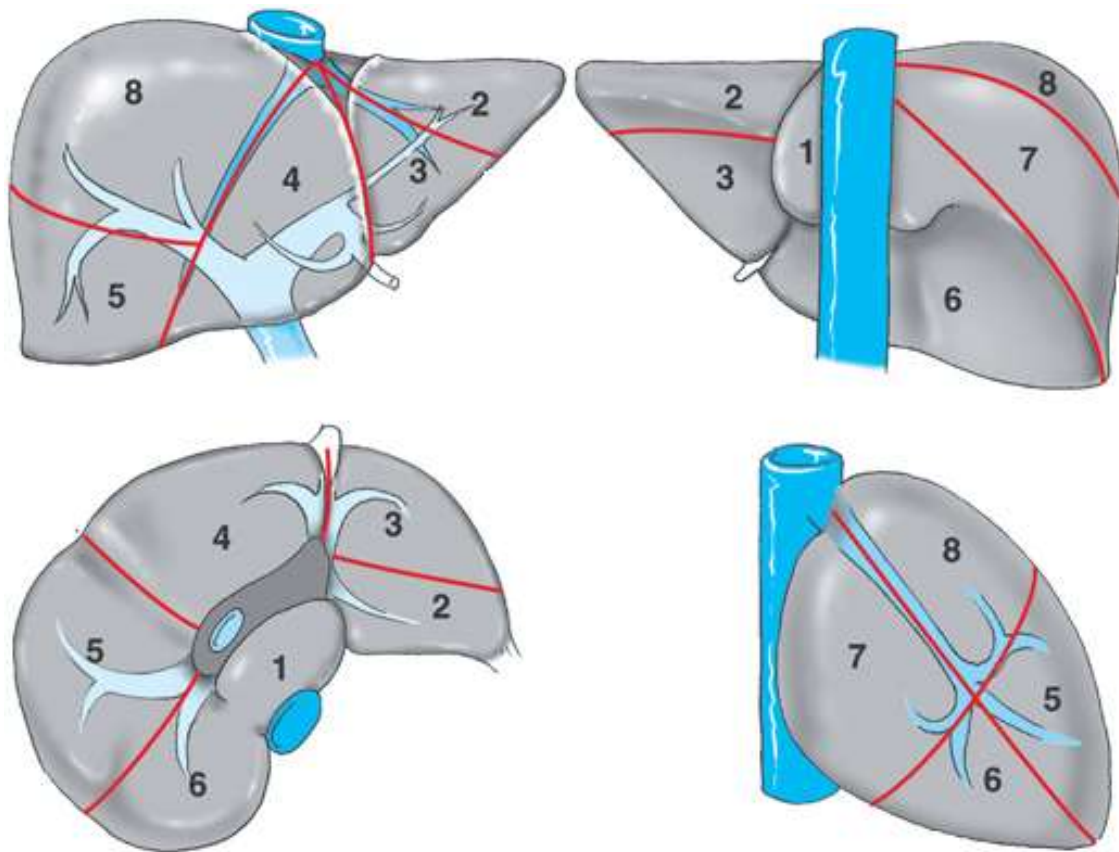
- l'hépatectomie droite (segments 5, 6, 7 et 8),
- l'hépatectomie gauche (les segments 2, 3 et 4)
- la lobectomie gauche (segments 2 et 3).

Ces hépatectomies peuvent être élargies :

- hépatectomie droite élargie au segment 4 (lobectomie droite) ou au segment 1
- hépatectomie gauche élargie au segment 1, 5 ou 8 ou aux segments 5 et 8 (donc au secteur antérieur du foie droit).

Les hépatectomies non-anatomiques ou atypiques ne respectent pas la segmentation hépatique : tumorectomie par exemple.

La voie d'abord communément utilisée est une large incision sous-costale. La coelioscopie reste marginale. Le minimum de tissu hépatique à conserver après chirurgie a été établi à 30% pour les foies sains. Ce pourcentage augmente à 40% en cas de cirrhose [27].



**Figure 1 : segmentation hépatique selon Couinaud** (Castaing and L.-A. Veilhan, "Anatomie du foie et des voies biliaires," EMC - Hépatologie, vol. 3, no. 4, pp. 1–14, Jan. 2008.) [12]

#### 4. Complications postopératoires générales

L'amélioration des conditions opératoires a largement contribué à la diminution de la morbidité et mortalité. La mortalité à 90 jours des hépatectomies sans autres procédure chirurgicale associée est estimée à 5% en France [4]. Les complications chirurgicales sont classiquement gradées selon la Classification de Clavien-Dindo-Strasberg (annexe 2). Les complications aspécifiques les plus fréquemment rencontrées sont d'ordre respiratoire. La chirurgie prolongée, la présence d'une sonde nasogastrique, la transfusion peropératoire, le diabète, la chimiothérapie néoadjuvante sont des facteurs de risque de complications respiratoires [28]. Les complications mécaniques sont la thrombose de l'artère ou de la veine porte, l'hématome de la tranche d'hépatectomie, le biliome ou le biliopéritoine. La voie d'abord peut être source de difficultés de cicatrisation, avec apparition d'une éventration ou d'une infection du site opératoire.

## D. L'insuffisance hépatocellulaire

### 1. Clinique

L'insuffisance hépatique aiguë est responsable d'une atteinte multi viscérale avec une défaillance circulatoire vasoplégique, une défaillance rénale, pulmonaire et immunitaire. Les manifestations neurologiques de l'insuffisance hépatique aiguë (encéphalopathie, œdème cérébral, hypertension intracrânienne) peuvent conduire au décès par engagement cérébral.

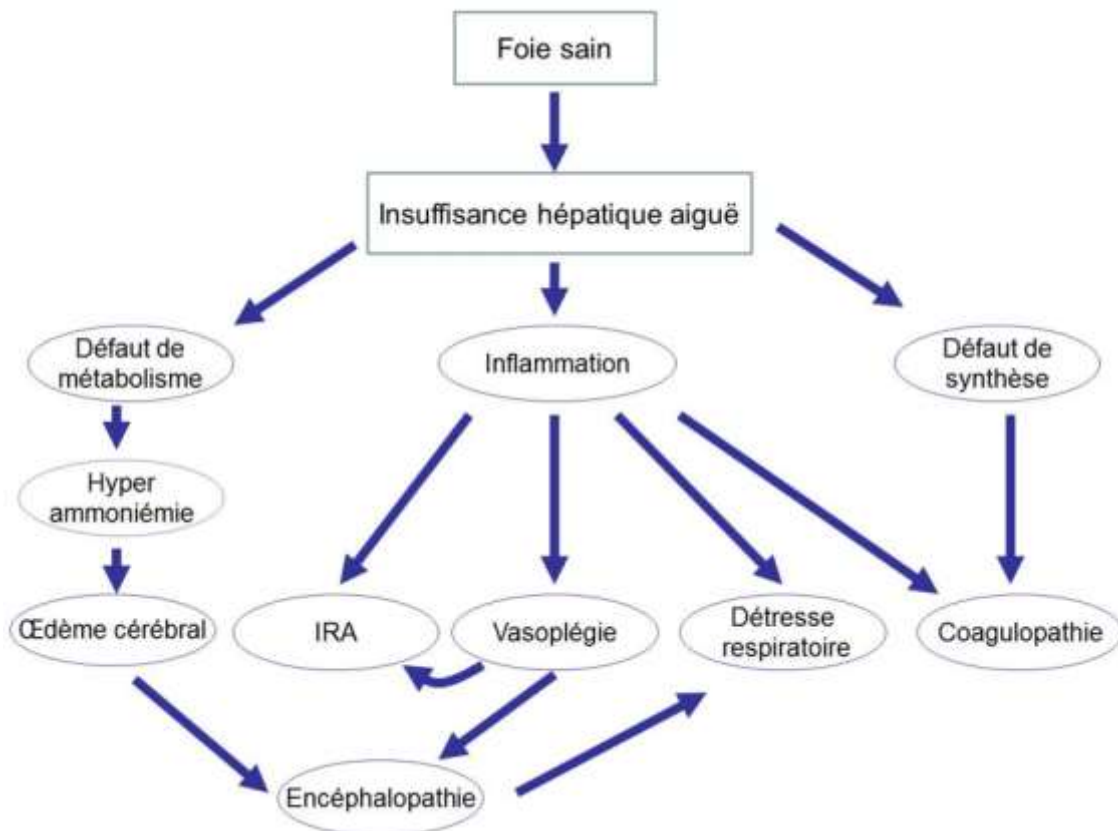


Figure 2 : anomalies physiopathologiques et cliniques observées en cas d'insuffisance hépatique aiguë [29]

### 2. Traitement

La surveillance postopératoire doit être active pour dépister précocement et traiter de façon adaptée les complications. Il peut aussi s'agir d'un drainage biliaire ou d'une reprise chirurgicale. S'il n'y a pas de causes spécifiques à l'apparition de l'insuffisance hépatocellulaire les traitements généraux sont limités. La N-acétylcystéine est actuellement utilisée quelle que soit la cause de l'insuffisance hépatique. L'utilisation de

techniques d'assistance hépatique à l'aide d'un système d'épuration à l'albumine type MARS™ (présent en réanimation chirurgicale au CHRU de Nancy Hôpitaux de Brabois) permet une amélioration des paramètres biochimiques tels que la bilirubine, les sels biliaires, l'ammoniaque, mais aussi une diminution de la concentration de substances pro-inflammatoires ou vasoactives [37], mais cette suppléance ne peut être que temporaire.

### **3. Dépister l'IHC postopératoire : comment ?**

#### **a. Test biologiques**

-les transaminases ASAT et ALAT reflètent la cytolyse hépatique. Leur augmentation peut être variable en fonction de l'étiologie, sans forcément avoir une valeur péjorative.

-les phosphatases alcalines et la gamma-glutamyl-transférase reflètent la cholestase.

-la bilirubine totale reflète la cholestase. La cholestase peut être d'origine obstructive sur les voies biliaires extra ou intra-hépatiques ou bien par arrêt de la sécrétion biliaire en cas d'altération de la fonction hépatique.

-le TQ traduit l'activité de synthèse hépatique à travers les facteurs de coagulation d'origine hépatique (facteurs II, V, VII et X).

-l'albumine reflète l'état nutritionnel. Dans les pathologies tumorales où la dénutrition est fréquente, une renutrition préopératoire peut être nécessaire.

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

Les examens de biologie standard pris séparément ne permettent pas une bonne évaluation de la fonction hépatique car aucun d'entre eux ne s'intéresse à l'ensemble des fonctions hépatiques vitales. Les paramètres biologiques comme l'albuminémie, la bilirubine mettent plusieurs jours à se modifier. De plus, ils sont tous influencés par d'autres facteurs tels les carences vitaminiques, protidiques, ou les dysfonctions d'organes associées. C'est pour ces raisons que des scores prenant en compte différentes fonctions hépatiques ont été établis.



## b. Définition et scores

La définition de l'insuffisance hépatocellulaire postopératoire reste difficile. Plusieurs scores et définitions coexistent. L'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) différencie trois groupes de gravité [5].

- Le groupe A, représente une altération de la fonction biologique hépatique post opératoire, ne nécessitant pas de prise en charge particulière. La définition est physiologique et s'appuie sur un INR pathologique et une bilirubine en augmentation.
- Le groupe B, nécessite une prise en charge non invasive (PFC, albumine, diurétiques, ventilation non invasive) imposant un transfert du patient en unité de soins intensifs. Les patients du grade B peuvent présenter une ascite, surcharge hydro sodée, détresse respiratoire, encéphalopathie.
- Le groupe C, requiert une prise en charge invasive (hémodialyse, ventilation invasive, Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS), hépatectomie de sauvetage, transplantation, amines vasopressives) en secteur de réanimation.

**Le score de Child-Pugh** (annexe 3) s'utilise en préopératoire car il est biaisé par l'administration d'albumine, les antalgiques, l'administration de plasma ou de facteurs de la coagulation, l'obstruction biliaire. Le score de Child-Pugh est un score pour évaluer l'évolution chronique d'une pathologie hépatique, et non le pronostic d'une insuffisance hépatique aigue postopératoire.

**Le MELD score** (sans natrémie) (annexe4) est utilisé en préopératoire d'une hépatectomie majeure. Il a prouvé son intérêt pour prédire la mortalité postopératoire chez les patients cirrhotiques [31]. Le MELD Score s'appuie sur des valeurs objectives : le taux de créatinine, l'INR, le taux de bilirubine. Il peut s'échelonner de 0 à 50 points. Cependant en postopératoire la fonction rénale peut être altérée pour diverses raisons (hypovolémie peropératoire), sans avoir de signification sur sa sévérité pronostic. Le MELD Score est un score pour évaluer l'évolution chronique d'une pathologie hépatique, et non le pronostic d'une insuffisance hépatique aigue postopératoire.

**Le pic de bilirubinémie supérieure à 7mg/dl ou critère de Vauthey** est un critère de définition de l'insuffisance hépatocellulaire postopératoire fréquemment utilisé dans les publications scientifiques sous le nom de critère de Vauthey. En 2007 une étude rétrospective portant sur 1059 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie majeure analyse les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) de plusieurs critères biologiques dont la bilirubinémie et le TP. Les critères étudiés étaient la mortalité à J30 et à J90 et la morbidité à J90. La mortalité à J30 était de 3,2% et la mortalité à J90 était de 4,7%. La mortalité liée uniquement à l'insuffisance hépatique postopératoire était de 2,8% avec une médiane à 36 jours. L'analyse des courbes ROC des plus hautes valeurs de bilirubinémie et des plus basses valeurs de TP était réalisée pour définir l'insuffisance hépatique postopératoire. La valeur du pic de bilirubinémie permettant de prédire la mortalité par insuffisance hépatique était de 7mg/dl [32].

**Le critère du « fifty-fifty »** est composé de deux critères biologiques simples : le taux de prothrombine inférieure à 50% et la bilirubinémie supérieure à 50µmol/L. La positivité de ce critère à j3 ou j5 est prédictive de mortalité [2]. C'est encore actuellement le Gold Standard bien qu'il ne soit accessible que tardivement (tableau 1).

*Tableau 1 : score du fifty-fifty : sensibilité spécificité valeur prédictive positive et négative*

Sensibilité, Spécificité, valeurs prédictives positives et négatives d'un critère du "50-50" positif à j3 ou j5 pour prédire la mortalité en soins intensifs					
	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	+LHR
<b>j3</b>					
PT <50%	60%	84%	33%	94%	3.85
Bilirubin >50 µmol/L	80%	85%	40%	97%	5.6
50-50	50%	94%	50%	94.4%	8.6
<b>j5</b>					
PT <50%	70%	87%	41%	95%	5.67
Bilirubin >50 µmol/L	90%	81%	37%	98%	4.86
50-50	70%	93%	54%	96%	9.91
	VPP valeur prédictive positive		VPN valeur prédictive négative		+LHR likelihood ratio positif

**Le score de SOFA** [33] était initialement développé pour quantifier les défaillances d'organes liées au sepsis se prête aussi à la surveillance postopératoire après hépatectomie majeure car il concerne tous les appareils qui peuvent être atteints lors d'une insuffisance hépatocellulaire. Un score supérieur ou égal à deux pour un appareil signe une défaillance d'organe (annexe 5).

### c. Tests fonctionnels dynamiques (tableau 2)

Ils sont nombreux, surtout utilisés en Asie où la majorité des hépatectomies se fait sur un foie atteint par les virus de l'hépatite B ou C. Cependant leur réalisation est complexe et aucun n'a démontré de supériorité par rapport à l'élimination du vert d'indocyanine. Aucun de ces tests n'a prouvé son intérêt en pratique clinique. Le test le plus fréquemment utilisé en pratique courante est le test au vert d'indocyanine [34].

Tableau 2 : principaux tests dynamiques hépatiques

Fonction mesurée	Test	Principe du test
<b>Microsomes hépatiques</b>	Respiratoire à la caféine, aminopyrine, methacétine marquées au Carbone	Teste le cytochrome p450 pour quantifier le pouvoir oxydatif du foie, la fraction en CO2 expiré marquée au Carbone est mesurée
<b>Cytosolique</b>	Clairance à la caféine, antipyrine, lidocaïne	Teste le cytochrome p450 et l'élimination hépatique en mesurant les métabolites sanguins
<b>Perfusion et excrétion biliaire</b>	Clairance à l'indocyanine	Clairance et taux de rétention sanguins
<b>Masse hépatocytaire</b>	Tc99m, galactosyle, albumine humaine marquée	Scintigraphie pour visualiser l'accumulation hépatique

## E. Clairance hépatique au vert d'indocyanine par spectrophotométrie

### 1. Le vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine est un colorant vert dont le spectre d'absorption dépend de la nature du solvant et de sa concentration. C'est une molécule amphiphile de 775 daltons qui en solution plasmatique se lie aux protéines. Cette liaison aux protéines induit un décalage du spectre d'absorption vers l'infrarouge : il passe de 780nm à 805nm. Il est utilisé depuis une cinquantaine d'années dans le domaine médical et présente une grande sécurité d'utilisation. Selon sa monographie Vidal ses effets indésirables sont à type de nausées, bouffées de chaleur, hypersudation avec de très rares cas de réactions allergiques.

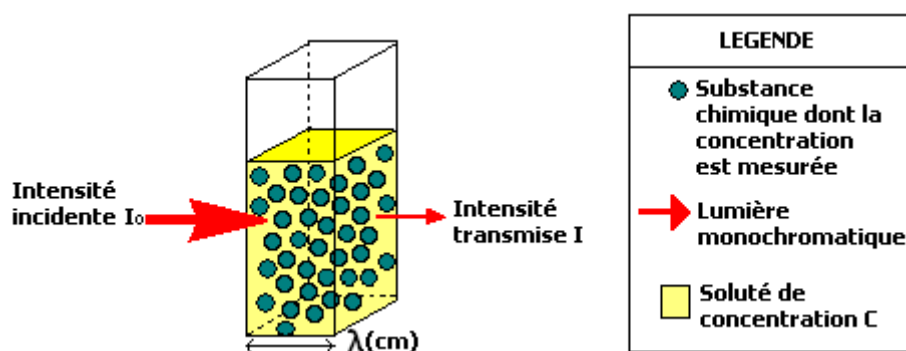
Le vert d'indocyanine est reconstitué avec des solutions non ioniques (les solutions ioniques comme le NaCl 0,9% détruisent les molécules de vert d'indocyanine par floculation). Après une injection intraveineuse (0,5 ou 0,25 mg/kg [35]), il se lie immédiatement et intégralement aux protéines plasmatiques et reste dans le secteur vasculaire jusqu'à être capté de manière sélective et sans consommation d'énergie par les hépatocytes. Il est uniquement excrété par la bile sans conjugaison ni cycle entérohépatique par un système utilisant de l'énergie. Sa demi-vie est de trois à quatre minutes chez le sujet sain. Le taux de décroissance plasmatique du vert d'indocyanine (TDP-ICG en % /minute) est représentatif de la fonction hépatique et de la perfusion hépatique. Les Anglo-Saxons parlent de PDR (« product disappearance rate ») et en France nous utilisons l'expression TDP (« taux de dégradation plasmatique »). Le taux de rétention de vert d'indocyanine à quinze minutes (ICG-R15 en %) est représentatif de la réserve fonctionnelle hépatique.

Les concentrations sanguines de vert d'indocyanine nécessaires pour déterminer le taux de dégradation plasmatique et le taux de rétention ont été classiquement mesurées de façon invasive par des prélèvements sanguins itératifs à cinq, dix et quinze minutes. L'analyse des échantillons sanguins était faite par spectrophotométrie. De nouvelles techniques de mesures non invasives et instantanées utilisant la spectrophotométrie pulsée sont apparues comme par exemple le moniteur LIMON™ (Pulsion Medical Systems, Germany).

## 2. La spectrophotométrie

La spectrophotométrie consiste à mesurer l'absorbance  $\alpha$  (ou densité optique) d'une substance chimique en solution à une longueur d'onde donnée. Un dispositif permet de générer une lumière monochromatique, dont la longueur d'onde est choisie par l'utilisateur. Cette lumière incidente, d'intensité  $I_0$ , traverse alors une cuve contenant la solution étudiée, puis l'appareil mesure l'intensité de la lumière transmise  $I$  (figure 3). La valeur affichée instantanément par le spectrophotomètre est l'absorbance  $\alpha$  de la solution à la longueur d'onde étudiée.

Figure 3 : principe de la spectrophotométrie



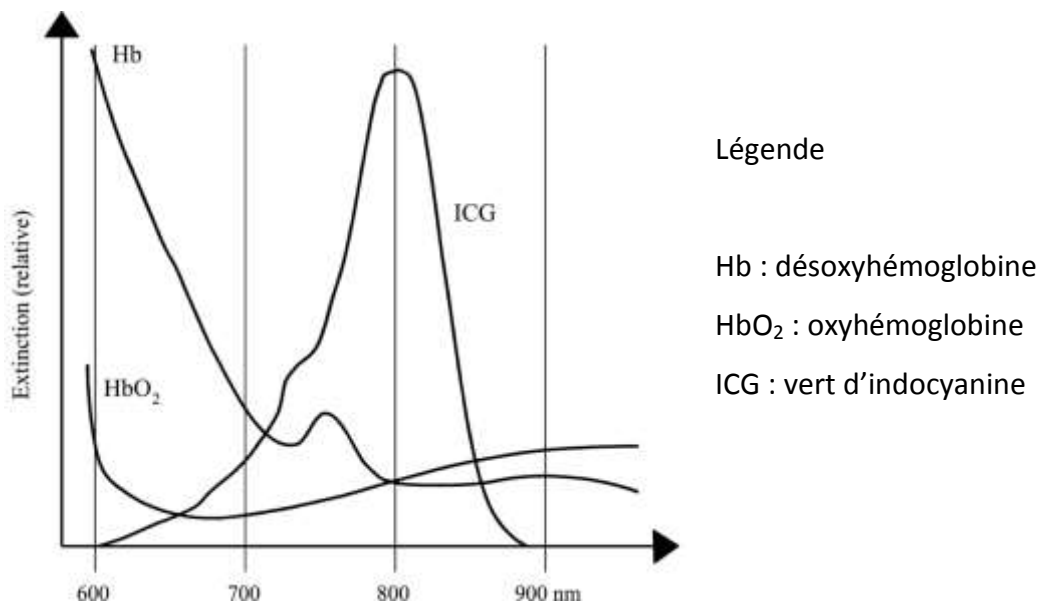
Plus l'échantillon est concentré, plus il absorbe la lumière dans les limites de proportionnalité énoncées par la loi de Beer-Lambert :

$$\alpha = \log (I_0/I) = \epsilon \cdot \lambda \cdot C$$

- $\alpha$  = absorbance sans unité
- $I_0$  = intensité lumineuse incidente
- $I$  = intensité lumineuse transmise
- $\epsilon$  = coefficient d'extinction du soluté
- $\lambda$  = longueur du trajet optique (en cm)
- $C$  = concentration du soluté

Les courbes d'étalonnage représentant la concentration de la substance étudiée en fonction de l'absorbance de la substance étudiée sont réalisées en répétant les mesures pour diverses concentrations. Par la suite, par simple mesure de son absorbance en se reportant à la courbe d'étalonnage correspondante, on détermine une concentration inconnue dans cette solution. Le vert d'indocyanine présente dans une solution plasmatique une absorption maximale à 805nm et cette absorption n'est pas perturbée par les autres composants du sang qui présentent un pic d'absorption distinct (figure 4).

Figure 4 : pics d'absorption de l'ICG, de la désoxyhémoglobine [36]



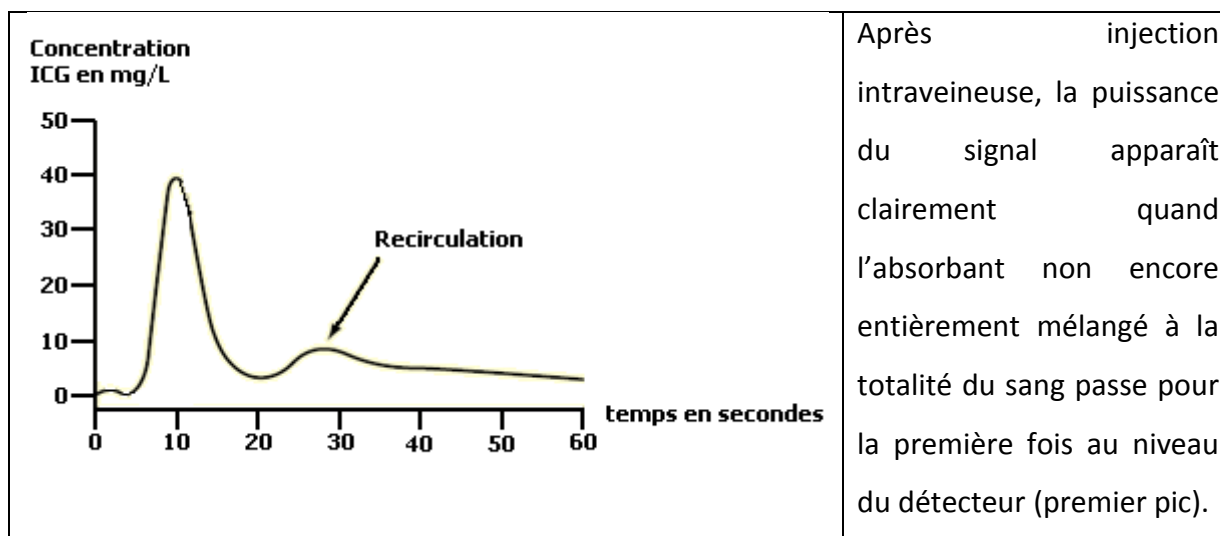
### 3. Technologie du moniteur LiMON®

Le système LiMON™ (Pulsion Medical Systems, Germany) est une méthode de mesure non invasive et en temps réel au lit du malade de la clairance du vert d'indocyanine. Les mesures de l'ICGR15 et du TDP-ICG effectuées par le LiMON™ sont corrélées aux mesures utilisant la technique de référence sur prélèvements sanguins (figure 6) [37]. Le LiMON™ utilise un capteur digital analogue à celui de l'oxymètre de pouls qui enregistre un signal en spectrophotométrie pulsée infrarouge en temps réel.

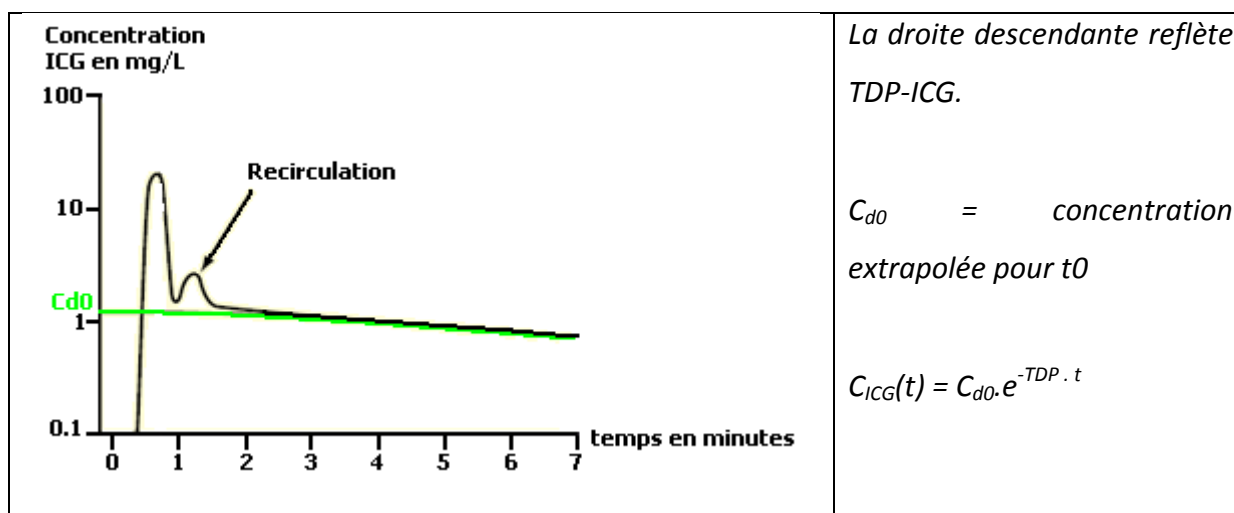
Après une injection intraveineuse et la diffusion complète du vert d'indocyanine l'analyse de la clairance commence. Le vert d'indocyanine modifie le signal enregistré par l'oxymètre de pouls. Grâce à l'utilisation de lumière issue de deux longueurs d'onde (805 nm pour le coefficient d'extinction de l'ICG et 905 nm pour le spectre infrarouge de référence), il est possible de calculer la proportion de vert d'indocyanine dans le sang du patient. Il existe une différence de signal entre la portion variable qui correspond au sang artériel pulsatile, et la portion constante qui correspond aux autres composants traversés (tissus, capillaires).

Figure 5 : Détermination du TDP-ICG par les courbes de dilution [46]

a. courbe de dilution du vert d'indocyanine (ICG) en fonction du temps.



b. Courbe de dilution de l'ICG après transformation logarithmique



L'analyse de la clairance démarre par une mesure continue de la concentration sanguine de l'ICG pendant 5-10 min. La courbe de dilution du vert d'indocyanine est mesurée par le LiMON™ et apparaît à l'écran (figure 5a). Le TDP-ICG est obtenu à partir du recueil non invasif de la courbe de dilution du vert d'indocyanine durant la seconde partie de la courbe de dilution, après la diffusion complète dans le volume sanguin (soit après le pic appelé recirculation). Le tracé de la courbe de la concentration de l'ICG peut être décrit par une chute exponentielle qui est assimilée à une droite (en vert sur la figure 5b) pour faciliter le calcul :

$$C_{ICG}(t) = C_{d0} \cdot e^{-TDP \cdot t}$$

Le TDP s'exprime alors par l'inclinaison de la droite obtenue. Le module LiMON™ effectue automatiquement le calcul en utilisant un algorithme de calibrage validé en mars 2001 sur 12 patients volontaires à l'université de Californie de San Francisco du département d'anesthésie au cours d'une étude comparative menée avec des oxymètres des fabricants Massimo et Nellcor. Des études ultérieures ont validé la fiabilité de cette technique[38].

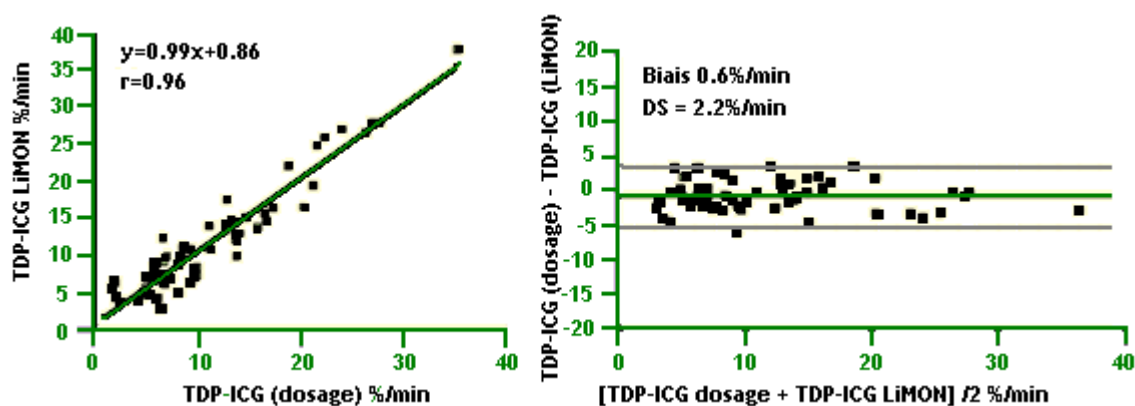


Figure 6 : Analyse de régression linéaire et Bland-Altman pour la comparaison de la mesure du TDP-ICG par la technique LiMON® transcutanée et par la technique de référence par fibre optique COLD (DS=déviatiion standard, les lignes grises correspondent à +/- 2DS)

L'évaluation de la fonction hépatique est validée avec de faibles doses de produits (0.25mg/kg) dans le cadre de la mesure transcutanée par clip digital type LiMON® [38] [39]. Les modules LiMON® sont compatibles avec deux types de moniteurs : le PiCCO2 (Réf PC8500) logiciel version V3.0 ou supérieure et le PulsioFlex (PC4000).

#### 4. Interprétation du LiMON

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

TDP-ICG : 18 – 25 %/min

ICGR15 : 0 – 10 %

Le système LiMON® a déjà été testé dans le cadre des hépatectomies sur foie sain dans le cadre du bilan préopératoire et dans la fonction hépatique postopératoire, démontrant son intérêt dans la détection précoce des insuffisances hépatiques postopératoires [40].



### **a. Préopératoire**

Cette méthode de mesure de la fonction hépatique est aussi utilisée en préopératoire. Une clairance de l'ICG préopératoire inférieure à 18%/min augmentait la mortalité à 30 jours post hépatectomie ( $p < 0,001$ ) [41]. Une clairance pré opératoire inférieure à 17,6%/min (sensibilité 83% / spécificité 62%) [40] Toujours en préopératoire une hépatectomie majeure ne serait réalisable que si l'ICGR15 est inférieur à 14%/min [42].

### **b. Cirrhose**

Le TDP-ICG paraît plus spécifique que la bilirubine pour détecter le dysfonctionnement hépatique en particulier pour le foie cirrhotique [43]. Il apparaît même dans certaines études sur foie cirrhotique comme le seul facteur pronostic de mortalité en préopératoire [56]. Un TDP-ICG post opératoire inférieur à 5,8% /min (spécificité 77,8% / sensibilité 83,3%) permettrait de diagnostiquer une dysfonction hépatique chez les patients cirrhotiques [44].

### **c. Chimiothérapie :**

Les patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire ont un ICGR15 significativement plus élevé que ceux qui sont naïfs de toute chimiothérapie (7.3 versus 3,5%  $p < 0,001$ ) [45]. Le taux d'ICGR15 diminue progressivement après l'arrêt de la chimiothérapie [46]. Selon une analyse multivariée le seuil d'ICGR15 préopératoire  $> 10\%$  est un facteur de risque indépendant de présence de SOS (RR 4,02  $p = 0,019$ ) [14]. Une autre étude récente retrouve une corrélation entre ICGR15 préopératoire et la présence de lésions d'obstruction sinusoidales : 9,5 versus 15,7%  $p = 0,002$  [15] Cette étude ne retrouve pas de corrélation significative entre la valeur augmentée de l'ICGR15 préopératoire et l'évolution postopératoire probablement à cause du petit nombre de patients.

### **d. Postopératoire**

Des formules de clairance postopératoires ont été développées à partir des mesures sanguines. Le TDP-ICG évolue plus rapidement que le taux de bilirubine en postopératoire

avec un retour à la normale préopératoire à partir de J4 jusqu'à J7 pour les évolutions favorables [44]. Après d'une population mixte avec et sans cirrhotiques, dont la moitié était opérée d'un CHC une clairance hépatique post hépatectomie majeure (J1) inférieure à **7%/min** était prédictive d'une défaillance hépatique (figure 7B, sensibilité 71,4 % / spécificité de 95,5%) et d'une mortalité postopératoire (figure 7A, sensibilité 100% spécificité 93%) [47].

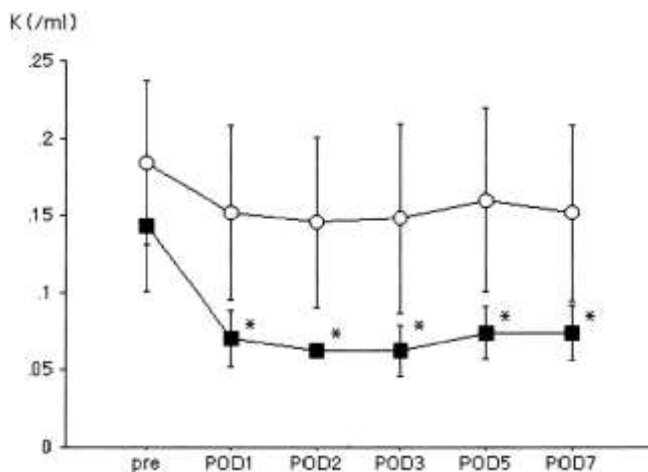


Figure 7A : Profil de l'évolution de la clairance K du vert d'indocyanine en postopératoire.

Les valeurs de clairance K des patients décédant à l'hôpital étaient significativement plus basses que les valeurs des patients qui ne décédaient pas à l'hôpital.

○ patients qui ne décédaient pas à l'hôpital  
 ■ patients décédant à l'hôpital  
 \* $p < 0,05$   
 POD : jour postopératoire

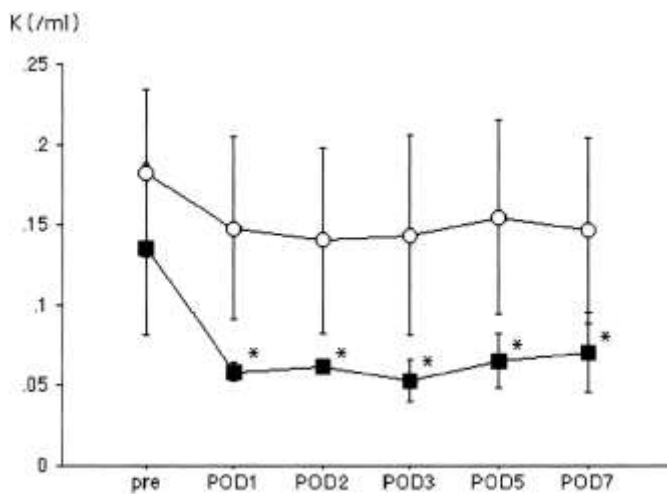


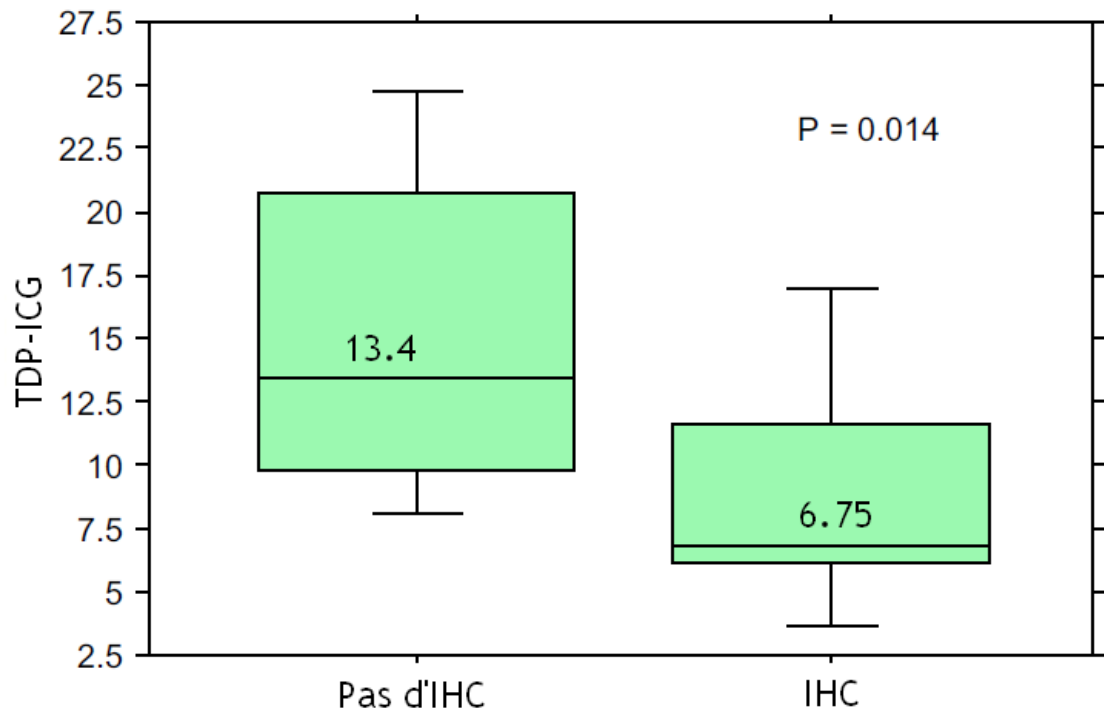
Figure 7B : Profil de l'évolution de la clairance K du vert d'indocyanine en postopératoire.

Les valeurs de clairance K des patients présentant une IHC postopératoire étaient significativement plus basses que les valeurs des patients qui n'avaient pas d'IHC postopératoire.

○ pas d'IHC postopératoire  
 ■ IHC postopératoire  
 \*,  $p < 0,05$   
 POD : jour postopératoire

Une étude prospective européenne unicentrique (Liverpool) était réalisée en 2008 utilisant la technique LiMON™ au dosage de 0,25mg/kg en postopératoire des hépatectomies majeures. La population de cette étude était similaire à la population du CHRU de Nancy Brabois, c'étaient principalement des localisations secondaires de cancers digestifs. En postopératoire il apparaissait dès J1 une différence significative du TDP-ICG pour les patients développant une dysfonction hépatique [40]. La valeur médiane des patients développant une IHCPO était de 6,75 (6,325-10,4), celle des patients ne présentant pas d'IHC était de 13,4%/min (9,875-20,475) ( $p < 0,014$ ) (Figure 8).

Figure 8 : Box-plots du TDP-ICG par LiMON™ au premier jour postopératoire



Box plot du TDP-ICG à j1 : TDP-ICG significativement plus bas dans le groupe présentant une insuffisance hépatocellulaire

## 5. Limites

La fenêtre intégrale de temps est de 300 secondes : le calcul du TDP-ICG est réalisé sur une régression glissante de 180 secondes, si la valeur calculée au bout de 180 secondes est identique à +/- 2% à la valeur calculée sur les 120 secondes suivantes le calcul se termine et le TDP-ICG est affiché. . En cas de qualité insuffisante du signal (mauvaise perfusion au niveau du point de mesure), l'évaluation du tracé de la concentration se fait jusqu'à 600 secondes après injection. Si ce n'est pas le cas, une évaluation de la courbe s'avère impossible. Dans ce cas, il est recommandé de vérifier la qualité du signal principal d'oxymétrie de pouls et le cas échéant de changer de point de mesure.

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

- vasoconstriction périphérique (hypothermie, choc...)
- saturation pulsée en oxygène anormale (désaturation artérielle...)

- hypotension artérielle et bas débit (état de choc)
- quantité de lumière transmise insuffisante (luminosité ambiante excessive faux ongles, vernis...)
- pulsatilité du signal altéré par des mesures de pression non invasive ipsilatérales.
- On note des mesures sous évaluées en cas d'hyperbilirubinémie supérieure à 3mg/dl par compétition avec le système de transport hépatocytaire (11) et le TDP-ICG pourrait être moins fiable en cas d'ictère préopératoire.

## F. Justificatif de l'étude

La mortalité liée aux hépatectomies majeures est essentiellement due à l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire. Le critère pronostic le plus utilisé est le critère du « fifty-fifty ». Cependant notre population de patients est différente de celle présente dans les études où a été décrit ce critère. L'élargissement des indications d'hépatectomies aux localisations secondaires de cancers et la fréquence grandissante de traitements néoadjuvants potentiellement hépatotoxiques rendait ce critère obsolète. Il manque un test précoce et fiable d'évolution défavorable post hépatectomie majeure. Un nouveau critère pronostic en postopératoire était évalué au sein du service de réanimation chirurgicale du CHRU de Nancy : le taux de dégradation du vert d'indocyanine par la technique LiMON™. La relation entre une mesure pathologique à j1 postopératoire et une augmentation de la morbidité postopératoire était recherchée.

Les bénéfices attendus étaient de dépister et de traiter de façon plus précoce une complication postopératoire entraînant une altération de la fonction hépatique. De plus si la corrélation entre TDP-ICG et morbimortalité était présente dans notre population de patients ce paramètre pourrait être utilisé en préopératoire pour éviter de pratiquer une chirurgie lourde sur des patients fragiles. A terme cette méthode de mesure permettrait de mieux cibler les séjours en réanimation et d'éviter à certains patients une surveillance inutile et très coûteuse en réanimation.

### III. Patients et méthodes

#### A. Méthodologie de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, ouverte, observationnelle, monocentrique réalisée au sein de l'Unité de Réanimation chirurgicale et de soins continus chirurgicaux des Hôpitaux de Brabois CHRU de Nancy de février 2012 à septembre 2015. Le comité de protection des personnes a été consulté dans le cadre d'une étude de soins courants. Une information orale a été délivrée à tous les patients inclus (annexe). Une surveillance de pharmacovigilance était requise. Ces patients étaient colligés dans une base de données déclarée à la CNIL sous le numéro 1771922v0. Cette étude n'impliquait aucune modification des pratiques cliniques. Il s'agissait d'évaluer un des outils utilisés dans le service pour évaluer la fonction hépatique.

#### 1. Patients

Tout patient bénéficiant d'une hépatectomie de plus de trois segments et admis au sein de l'Unité de Réanimation chirurgicale et de soins continus chirurgicaux des Hôpitaux de Brabois CHRU de Nancy de février 2012 à septembre 2015 était éligible.

Les critères d'exclusion étaient

- Mineurs
- femmes enceintes ou allaitantes
- refus du patient
- choléstase préopératoire avec bilirubinémie > 3mg/dL

#### 2. Critères de jugements

L'objectif principal était d'étudier la corrélation entre une mesure pathologique à j1 de la dégradation du vert d'indocyanine définie comme TDP-ICG < 13,4 %/minute et la survenue d'une défaillance d'organe définie par un score SOFA supérieur à 2 pour un appareil. La population de patients était séparée en deux bras selon la valeur du TDP-ICG à j1 : < 13,4%/min ou ≥ 13,4%/minute.

Les critères secondaires de l'étude étaient le lien entre TDP-ICG <13,4% et l'apparition d'une insuffisance hépatique post opératoire définie selon la définition de l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) comme un INR et un taux de bilirubine supérieurs à la normale au-delà du cinquième jour postopératoire ou la poursuite de leur ascension au-delà du cinquième jour en cas de valeurs élevés préopératoires ou un score SOFAliver supérieur à 2. Le lien entre TDP-ICG <13,4% et la défaillance hépatique isolée selon les scores classiquement utilisés (MELD préopératoire, critère de Vauthey, fifty-fifty) étaient étudiés. Le lien entre TDP-ICG j1 < 13,4 %/min et la mortalité postopératoire jusqu'à 90 jours après la chirurgie était étudié. Les facteurs de risque indépendants étaient recherchés : transfusion, chimiothérapie préopératoire, embolisation portale préopératoire.

### 3. Données recueillies

Les informations concernant chaque patient étaient recueillies dans un tableur Excel® anonymisé.

Données démographiques :

- Age
- IMC
- Présence d'une dénutrition : relevée sur dossier médical, le critère le plus fréquemment utilisé par l'équipe médicale était la perte de poids
- MELD préopératoire
- Embolisation portale préopératoire
- Chimiothérapie néoadjuvante et nombre de cycles

Données chirurgicales :

- Le type d'hépatectomie réalisé : Hépatectomie majeure droite, gauche, centrale 2
- L'association à un geste sur les voies biliaires ou à une autre chirurgie digestive
- durée du clampage hépatique en minutes, sans distinction des différents types de clampage
- Durée de la chirurgie en minutes
- La technique : laparoscopie ou laparotomie

- La nécessité d'une transfusion peropératoire (PFC CGR CPA)
- Les pertes sanguines peropératoires évaluées en mL
- Les complications peropératoires immédiates (hémorragie, embolie, défaillance hémodynamique)
- Opérateur

#### Marqueurs biologiques :

- Le TP et la bilirubinémie étaient relevés à J1, J2 J3, J5. j7 ; Si les données étaient absentes à j5 on prenait les valeurs de j4. Si les données étaient absentes à j7 on prenait les valeurs de j6.

#### Données histologiques :

- Nature de la tumeur
- Présence de lésions sur le foie extra tumoral : stéatose, SOS, fibrose

#### Données postopératoires:

- Durée du séjour en réanimation
- Durée de séjour hospitalier
- Score IGSII
- Durée de ventilation mécanique
- Transfusion
- Durée d'utilisation d'amines vasopressives
- TDP-ICG à j1 et j3
- ICGR15 à j1 et j3
- Score de SOFA calculé appareil par appareil de j0 à j7, le score retenu est le plus haut pour chaque appareil
- GALIEN au cours de l'hospitalisation, le score le plus haut est retenu
- Décès pendant la durée d'hospitalisation ou jusqu'à 90 jours après la chirurgie
- Fifty-fifty positif à j5

- Fifty-fifty positif un des jours de j1 à j7 sauf j5
- Critère de Vauthey positif de j1 à j7
- Insuffisance hépatocellulaire selon l'ISGLS
- Complications à la consultation par le chirurgien à 6 semaines ou rapportés par le patient (appel téléphonique à j90 ou le cas échéant suivi du dossier informatisé)

## **B. Protocole d'étude**

### **1. Chirurgie et anesthésie**

Les patients inclus ont tous bénéficié d'une hépatectomie majeure par l'équipe de chirurgie digestive et générale du CHRU de Nancy Hôpitaux de Brabois qui comprend deux opérateurs pour la chirurgie hépatique (Pr A. Ayav, Pr L. Bresler). La technique chirurgicale et le geste étaient définis par le chirurgien. La conduite de l'anesthésie était laissée libre à l'anesthésiste en charge du patient, les produits hépatotoxiques (dont le paracétamol) n'étaient pas utilisés.

### **2. Réanimation**

La prise en charge postopératoire était déterminée par le médecin réanimateur en charge du patient. De façon générale le sevrage respiratoire était réalisé en postopératoire immédiat. La pose d'une sonde nasogastrique n'était pas systématique. Les tests biologiques réalisés étaient laissés à l'appréciation du praticien en charge du patient (mais incluait la surveillance biologique des fonctions hépatiques) tout comme les autres examens complémentaires et la prise en charge thérapeutique.

Les drogues et antalgiques hépatotoxiques n'étaient pas utilisées. Le traitement de l'insuffisance hépatocellulaire pouvait nécessiter un recours à la N-acétylcystéine ou à l'épuration hépatique type MARS™.



### 3. Mesure LiMON™

Après information du patient (annexe) et accord de celui-ci la mesure était débutée. L'opérateur vérifiait la surveillance continue du patient (pression artérielle invasive ou non, saturation pulsée en oxygène, électrocardiogramme).

Le moniteur utilisé était le moniteur PiCCO2 (Pulsion Medical Systems SE, Référence PC8500 version version 3.0) équipé d'un module LiMON™ (Pulsion Medical Systems SE Feldkirchen, équipement de classe CE IIb) déjà présent dans le service. Le capteur digital était placé à un doigt du patient où il n'y avait pas de monitoring de la pression artérielle non invasive. La main était recouverte par la couverture de lit pour protéger le capteur digital de la lumière ambiante. Les données de poids et de taille du patient étaient entrées dans le moniteur PiCCO2. On débutait la procédure LiMON et on attendait la stabilisation du signal. En cas de signal médiocre la main du patient était réchauffée.

Le colorant utilisé par voie intraveineuse était le vert d'indocyanine monopic INFRACYANINE® (Laboratoires SERB, Paris, AMM 3400939084179 de 2003) 25mg/10ml. Il se présentait sous forme de poudre dans un flacon de 30ml et était reconstitué avec les 10mL de solvant non ionique (EPPI) fournit par le laboratoire. La seringue d'ICG était purgée pour contenir la dose correspondante au poids du patient. La plus petite dose efficace était utilisée, soit 0,25mg/kg en accord avec la littérature. Le vert d'indocyanine était injecté selon l'équipement déjà présent sur le patient de préférence sur une voie veineuse centrale, ou le cas échéant sur une voie veineuse périphérique. L'injection était réalisée en bolus rapide puis la perfusion était purgée immédiatement après par une seringue de solution non ionique. La mesure des taux de dégradation plasmatiques et de rétention de l'ICG était automatisée.

L'opérateur relevait les valeurs affichées sur le moniteur PiCCO2 : TDP et ICGR15 et les reportait sur la feuille de recueil de données du patient.

En cas d'effet indésirable signalé par le patient la déclaration est faite à la pharmacovigilance selon la procédure habituelle.

La mesure de la clairance du vert d'indocyanine était réalisée au premier jour postopératoire (j1) et refaite à j3 avec à nouveau une injection intraveineuse de 0,25mg/kg de l'ICG.

### C. Analyses statistiques

Le support méthodologique et l'analyse statistique étaient réalisés par la plateforme d'aide à la recherche clinique, unité ESPRI-BIOBASE Unité –PARC, CHRU de Nancy-Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy (Isabelle Clerc-Urmès et Dr Cédric Baumann).

Le nombre de sujets à inclure a été défini arbitrairement à 50 ce qui était nécessaire pour une étude pilote.

Les tests réalisés étaient le Test du Chi-2 pour les variables qualitatives, et le test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives. Une analyse univariée puis multivariée des variables associées à une mesure pathologique était réalisée.

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart type ou en médiane (minimum-maximum).

## IV. Résultats

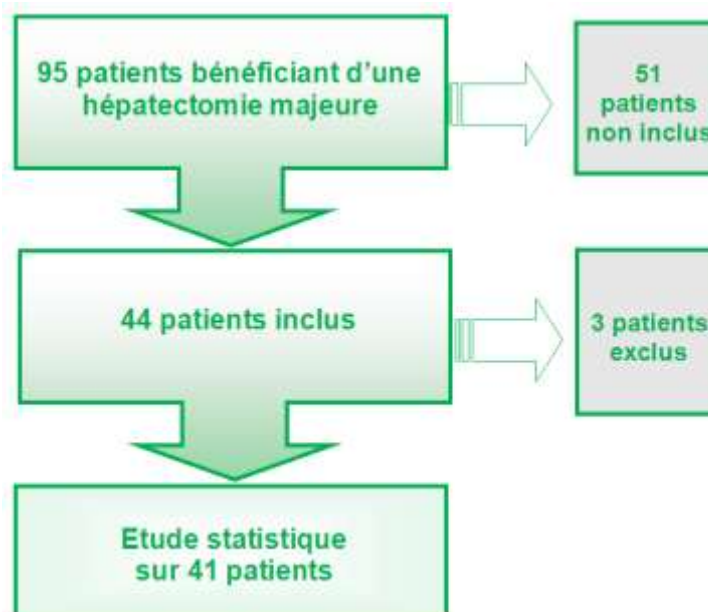
### A. Résultats généraux

Entre février 2013 et septembre 2015, 41 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie majeure étaient inclus. Trois patients ont été exclus pour échec des deux séries de mesure et à j1 et à j3. Une majorité de patients n'a pas été incluse pour un défaut matériel (module LiMON™ défectueux, opérateur non formé ou indisponible). Au total sur cette période 95 patients ont été admis pour hépatectomie majeure au sein de l'Unité de Réanimation chirurgicale et de soins continus chirurgicaux (figure 10).

#### 1. Caractéristiques démographiques :

L'âge médian était de 62 ans (38-81 ans) et l'IMC médian de 26 kg/m<sup>2</sup> (15,7-43 kg/m<sup>2</sup>). L'IGSII médian était de 33 points (13-61 points), le score de MELD préopératoire médian était de 12 (9-22). Huit patients (19%) étaient connus pour avoir un foie pathologique, les lésions allaient de la cirrhose Child A5 à la fibrose F3. Sur le plan nutritionnel 21% des patients étaient dénutri, 30% étaient obèses.

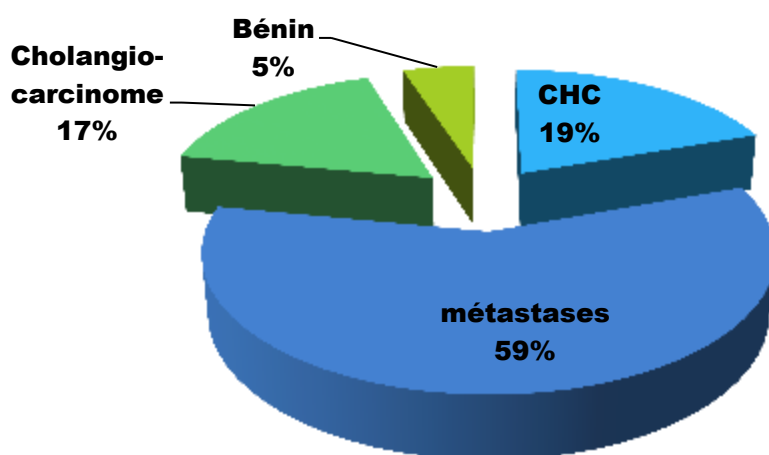
Figure 9 : diagramme des flux de février 2013 à septembre 2015



## 2. En ce qui concerne la nature de la lésion réséquée :

Il s'agissait principalement de résections réalisées sur foie sain. Il s'agissait d'un CHC dans 9 cas (19,5%), d'un cholangiocarcinome dans 7 cas (17%) et de lésions sur foie sain dans 64% des cas (localisation secondaires de tumeurs malignes dans 24 cas (59%), toutes issues d'un cancer digestif, cholécystite suppurée dans un cas et hémangiothéliome épithélioïde d'un patient atteint d'une maladie de Marfan dans un cas).

Figure 10 : motif de l'hépatectomie majeure



En ce qui concerne les traitements préopératoires, 25 patients (62.5%) avaient bénéficié d'une embolisation portale préopératoire, et 20 patients avaient eu plus de 6 cures de chimiothérapie préopératoire (49%).

## 3. En ce qui concerne la technique chirurgicale

La coelioscopie n'était réalisée qu'une seule fois. La durée médiane d'une intervention était de 180 minutes (71-420 min). La durée médiane du clampage était de 20 minutes (3,5-74 min), mais beaucoup de données étaient manquantes pour ce paramètre. Une cholécystectomie ou un geste sur les voies biliaires étaient réalisés dans 68% des cas. Un autre geste de chirurgie digestive était réalisé dans 14% des cas (résection de grêle, résection veine cave inférieure, hémicolectomie droite pour deux patients, colostomie, gastrectomie partielle).

#### **4. En ce qui concerne l'anesthésie**

Une transfusion peropératoire de culots globulaires ou de plasma frais congelé était réalisée dans 19% des cas, les pertes sanguines médianes étaient de 450 ml (100-3400 ml) et une complication peropératoire est survenue 9 fois (21% des cas) (5 hémorragies, 1 plaie diaphragmatique, 2 collapsus, 1 plaie biliaire). Il n'y avait jamais d'utilisation de paracétamol.

#### **5. En ce qui concerne la prise en charge en réanimation**

La durée moyenne de séjour en soins intensifs et/ou réanimation était de 7 jours (médiane à 6j, ET=3j), la durée moyenne d'hospitalisation était de 16 jours (médiane 13j, ET=10j).

Une défaillance d'organe (SOFA $\geq$ 2 pour un appareil) était présente auprès de 59 % des patients : 2 patients (5%) avaient une détresse respiratoire (Pao<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200), 6 patients (14%) avaient une thrombopénie inférieure à 100 G/L, 18 % (8) patients avaient besoin d'amines, 1 patient était comateux sur une encéphalopathie hépatique, 18 (41%) présentaient une hyperbilirubinémie supérieure à 20 mg/l, 14 présentaient une altération de la fonction rénale avec une créatininémie supérieure à 20 mg/l.

En termes de réanimation cela se traduisait par le recours à une épuration extrarénale pour quatre patients, le recours à la ventilation mécanique pour huit patients (médiane à 2j), et le recours à une épuration hépatique type MARS™ pour un patient.

16 patients (36%) ont présenté une complication de grade de Clavien >2 au cours de l'hospitalisation.

#### **6. En ce qui concerne le devenir des patients à j90**

La mortalité à j90 était de 9.78 % : 4 patients étaient décédés respectivement à J6, j27, j30 et j97 (médiane 29j). A l'exception de la patiente décédée à j97 après avoir quitté l'hôpital tous les décès sont survenus au cours de l'hospitalisation. Les causes de décès étaient : Un choc

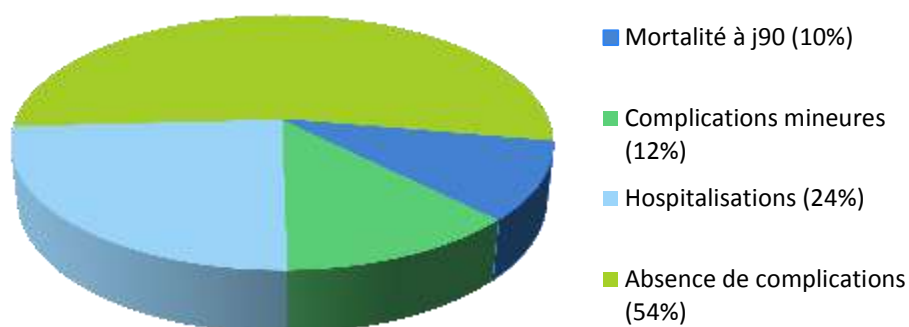
hémorragique sur rupture d'ulcère gastroduodéal avec défaillance multiviscérale à j27, une thrombose porte avec IHC nécessitant une reprise chirurgicale à j4 suivie d'un décès à j6 d'une défaillance multiviscérale, un choc septique à j30. Le décès à j97 est mal documenté (chute d'une personne âgée).

Pour l'évaluation des complications à distance (figure 11) :

Cinq patients (12%) présentaient des complications ne nécessitant pas d'hospitalisation (thrombopénie persistante, intolérance hépatique à la chimiothérapie, surveillance collection abdominale par imagerie, syndrome confusionnel, kinésithérapie respiratoire à domicile, perturbation du bilan hépatique sur hypoperfusion du parenchyme restant).

Dix patients (24%) ont nécessité une hospitalisation (amputations diverses dans le cadre d'une thrombopénie induite par l'héparine, fracture fémorale sur métastase à j62, péritonite stercorale, drainage de biliome, douleurs thoraciques sur tachycardie de Bouveret, péritonite carcinomateuse et mise sous chimiothérapie palliative à j60, dénutrition sévère et décompensation oedémato-ascitique avec nécessité d'hospitalisation et de nutrition parentérale, hospitalisation pour le drainage radiologique d'un biliome et éventration, ACFA paroxystique et thrombose portale, embolie pulmonaire).

Figure 11 : Devenir des patients à j90



## 7. En ce qui concerne l'anatomopathologie du foie extratumoral

Une stéatose de grade II était diagnostiquée auprès de huit 8 patients (21%), 3 patients présentaient une stéatose sévère supérieure à 50%.

Un syndrome d'obstruction sinusoidale était présent auprès de 11 patients (29%).

Une fibrose légère était présente auprès de 6 patients (16%) une fibrose sévère chez 9 patients (24 %).

## 8. En ce qui concerne l'insuffisance hépatocellulaire

Le **critère du fifty fifty était positif à j 5** auprès de deux malades (4,5%). Leurs autres scores de défaillance hépatique (Vauthey, Sofa) étaient positifs aussi. Ils ont tous les deux bénéficié d'un support vasopresseur et d'une ventilation mécanique avant que le score ne se positive à j3 et j5 respectivement. Un des deux malades est décédé à j6.

Le **critère du fifty fifty était positif de j1 à j 7** pour 5 patients dont trois décès (dont celui qui avait un score positif au 5ème jour). Il était respectivement positif à j2, j5, j1à3, j 1à4.

**Le critère de Vauthey** se positivait 27 fois (61% des malades) dont un décès à j6.

**Le score de SOFA** était supérieur à 2 dans 18 cas (41%) dont six fois sans défaillance hépatique associée. Le sous score SOFA hépatique était au moins égal à deux 18 fois (41%), dont six fois sans qu'une autre défaillance d'organe soit présente.

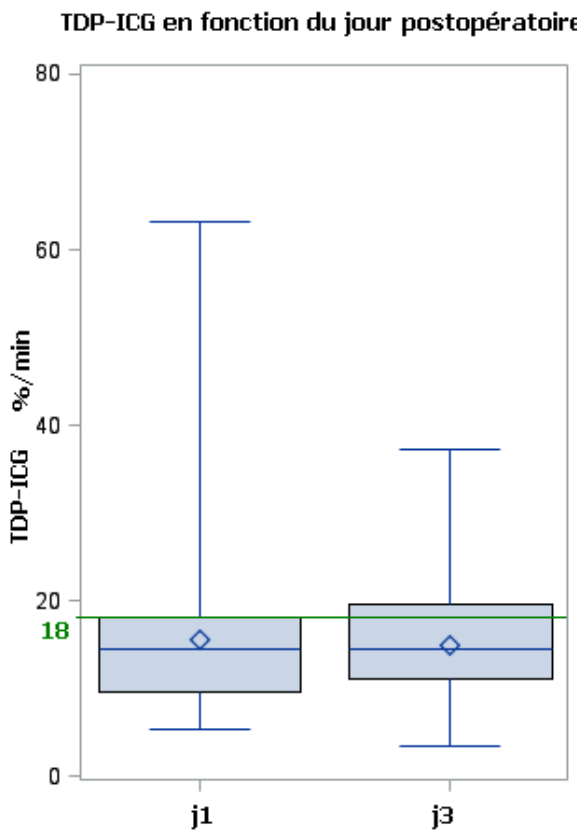
**L'insuffisance hépatocellulaire selon l'ISGLS** était présente avant j7 pour deux patients. Le TDP-ICG était inférieur à 13,4%/min dans les deux cas et un des deux patients est décédé à j6.

## 9. Le test au vert d'indocyanine par LIMON™

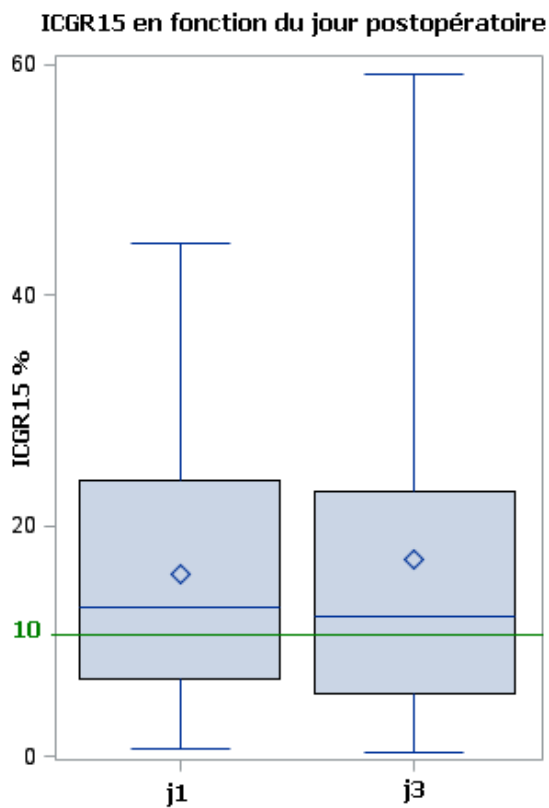
Il n'y avait pas de modification significative des résultats du test au vert d'indocyanine entre j1 et j3 postopératoires (figure 12).

Un effet indésirable à type de sensation subjective de dyspnée sans modification des paramètres hémodynamiques et avec une auscultation pulmonaire normale est survenu pour un patient à j1 et a été déclarée à la pharmacovigilance selon la procédure habituelle. Cette gêne était spontanément résolutive en moins de dix minutes sans traitement. Par mesure de précaution le second test au vert d'indocyanine à j3 n'a pas été réalisé chez ce patient.

Figure 12 : Distribution du TDP-ICG et de l'ICGR15 à j1 et j3 postopératoires



Le TDP-ICG médian à j1 était de 14,4 %/min (5,4-63,3), la moyenne était à 15,6 +/- 9,8 %/min. L'évolution du TDP entre j1 et j3 était marquée par un gain médian de 1.9 %/min. Le TDP médian à j3 était de 14,4 %/min (3,5-37,3), la moyenne était à 14,9 +/- 7 %/min.



Pour la réserve fonctionnelle hépatique l'ICGR15 à j1 médian était de 13 % (0,6-44), la moyenne était à 15,7 +/-11. Cette valeur progressait légèrement à j3 : médiane de 12,2% (0-59,2), et moyenne était de 17 +/- 15,9%.

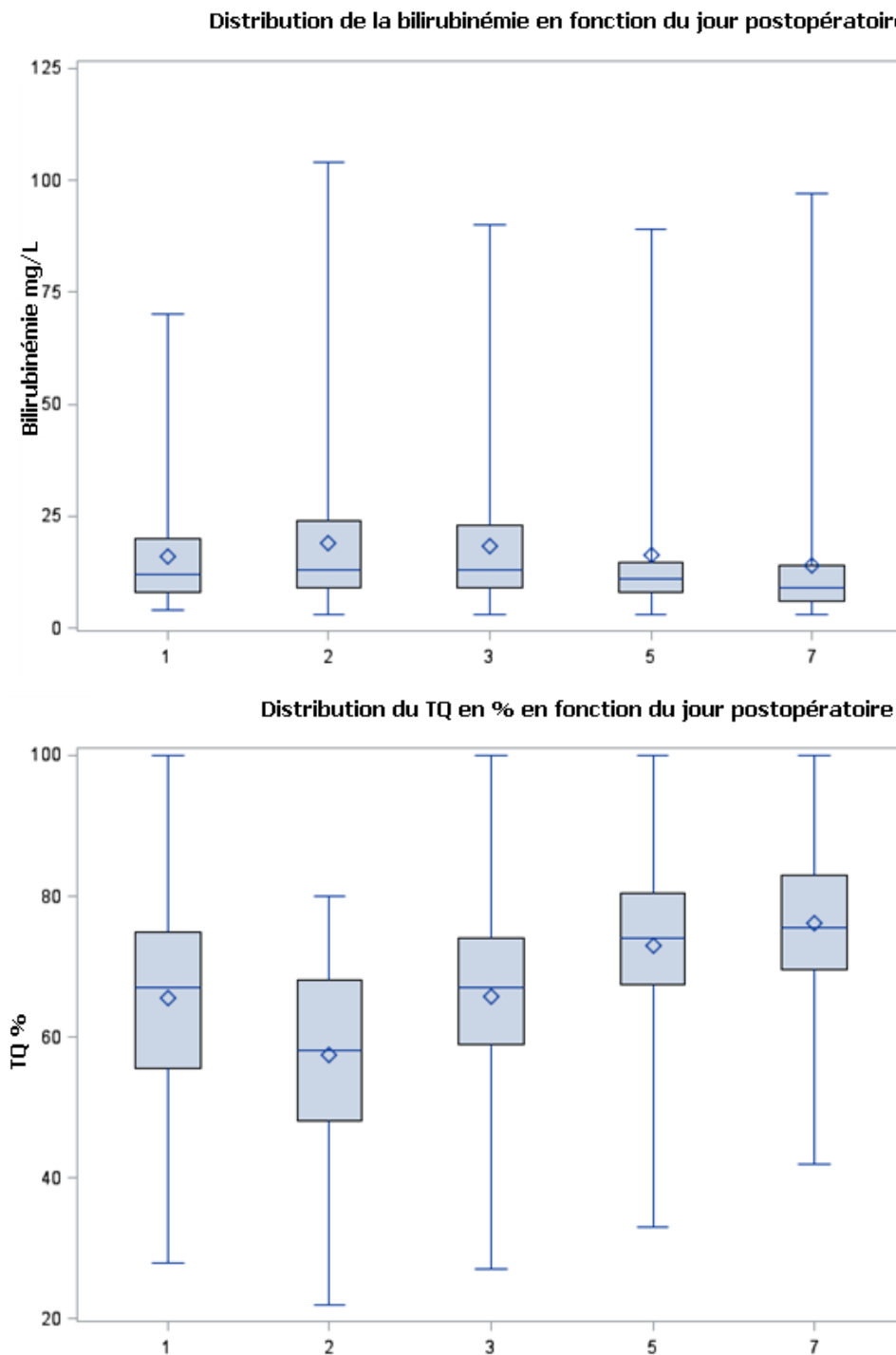
Les droites vertes représentent le seuil des valeurs normales.



## 10. Cinétique des marqueurs biologiques (figure 13)

Il n'y avait pas de différence significativement différente en ce qui concerne l'évolution de la bilirubinémie ( $p=0,64$ ) en fonction du jour postopératoire. Il y avait une évolution significativement différente du TQ ( $p < 0,0001$ ) qui était au nadir au premier jour postopératoire et qui remontait dès j3.

Figure 13 : évolution du TQ et de la bilirubinémie en fonction du jour postopératoire



## B. Résultats en rapport avec une mesure pathologique à j1 de la dégradation du vert d'indocyanine définie comme TDP-ICG inférieur à 13,4 %/minute

### 1. Facteurs généraux

En analyse univariée une mesure de TDP-ICG à j1 inférieur à 13,4%/min était significativement associée à un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (p=0,03) avec un OR à 4,9. En analyse multivariée l'IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> était le seul critère qui restait associé à une clairance pathologique du vert d'indocyanine à j1.

Tableau 3 : Odds Ratio des facteurs généraux liés à un TDP-ICGj1<13.4%/min

	Odds ratio	IC 95%	P
Age	1	0,9-1,1	0,78
IMC>30kg/m2	4,9	1,1-22,1	0,03
Dénutrition	1,4	0,3-6,3	0,65

IMC : index de masse corporelle, IC 95% intervalle de confiance à 95%

### 2. Facteurs peropératoires

En analyse univariée une mesure de TDP-ICG à j1 inférieur à 13,4%/min était significativement associée à la nécessité d'une transfusion peropératoire (p= 0,04). L'association à un autre geste chirurgical n'atteignait pas le seuil de significativité statistique.

Tableau 4 : facteurs peropératoires liés à un TDP-ICG à j1<13,4%/min

	Odds ratio	IC 95%	p
Type de chirurgie	1,7	0,3-8,3	0,99
Geste sur les voies biliaires	2,5	0,6-10	0,19
Autre geste chirurgicale associé	6,7	0,7-63,2	0,06
Transfusion peropératoire	19,2	1-85,7	0,02
Complications peropératoires	4,4	0,8-25,2	0,08

IC 95% intervalle de confiance à 95%

### 3. Survenue d'une défaillance d'organe

En ce qui concerne le critère d'évaluation principal : Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en fonction d'un TDP-ICG à j1 inférieur à 13,4% /min en ce qui concerne la défaillance d'organe définie comme un score SOFA supérieur ou égal à 2 pour au moins un appareil (Tableau 5).

Tableau 5 : Selon les appareils du score SOFA

Sous catégorie SOFA	Odds ratio	IC 95%	P
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300	3,5	0,3-37,1	0,26
Plaquettes	2,38	0,4-14,7	0,9
Hémodynamique	<b>10,7</b>	<b>1,18-98,04</b>	<b>0,03</b>
Glasgow			0,06
Bilirubinémie	3,1	0,8-11,1	0,08
Fonction rénale	2	0,41-9,78	0,83
<b>Atteinte d'au moins un appareil</b>	<b>2,6</b>	<b>0,7-9,3</b>	<b>0,14</b>

La défaillance hémodynamique était significativement plus fréquente : 35% des patient ayant une mesure pathologique à j1 avaient besoin d'un support vasopresseur contre un seul dans l'autre bras (p=0,024). La durée du support vasopresseur était significativement plus longue dans le bras avec un TDP-ICG à j1 inférieur à 13,4% /min (p=0,02).

La défaillance respiratoire était plus marquée : la durée de la ventilation mécanique était significativement augmentée à 4 jours en moyenne versus 2 jours (p 0.027) mais il n'y avait pas de différence significative pour le sous score SOFA respiratoire.

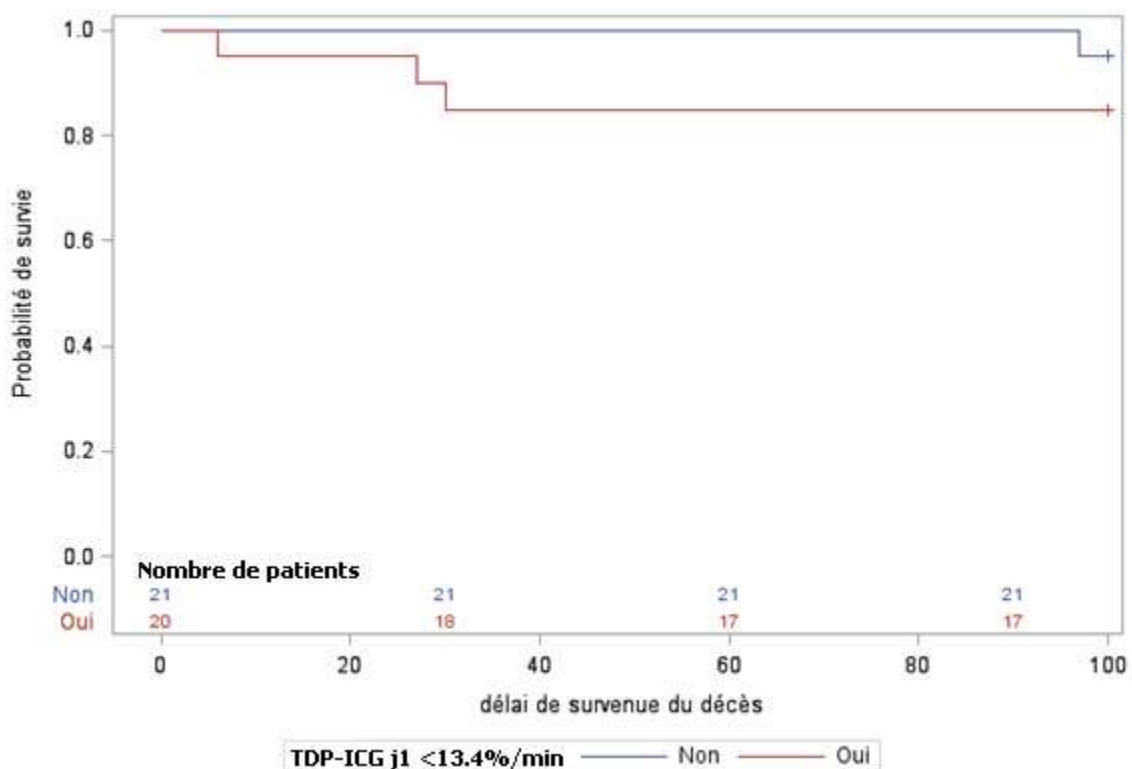
Parmi les 21 patients ayant un TDP-ICG élevé à j1, 10 ont tout de même présenté une défaillance d'organe selon le score SOFA et deux ont été dialysés. Un des deux patients dialysés l'était pour une rhabdomyolyse postopératoire massive, l'autre pour une défaillance multiviscérale associée à une pneumopathie communautaire. Sur les huit patients ayant nécessité une ventilation mécanique, seulement un avait un TDP-ICG à j1 supérieur à 13,4 %/min (24). Sur les six patients nécessitant un support vasopresseur un seul avait un TDP-

ICG>13,4%/min (toujours le patient qui avait présenté une insuffisance hépatocellulaire précoce associée à une pneumopathie communautaire). Un décès est survenu dans ce groupe à j97 mais il n'était pas lié à une insuffisance hépatocellulaire (chute).

#### 4. Survenue d'un décès (figure 14)

En analyse univariée une mesure de TDP-ICG à j1 inférieure à 13,4%/min était significativement associée à un délai de survenue du décès plus précoce ( $p=0.04$ ). La médiane de survenue était de j27 (6-30, ET 13,1) versus j 97. La survenue d'un décès en cas de mesure pathologique à j1 n'atteignait pas le seuil de significativité ( $p=0,26$  ; OR=3,5 ; IC95% 0,3-37,1).

Figure 14 : Survie selon la présence d'une mesure pathologie à J1 ( $p_{log-rank} = 0.26$ )



#### 5. Survenue d'une complication à distance

Les complications à j90 nécessitant une hospitalisation du patient étaient significativement plus fréquentes dans le groupe présentant une mesure pathologique à j1 : 35% versus

14.3%, ( $p=0.03$ ). Au total 66,7% des malades nécessitant une hospitalisation pour complication avaient une mesure pathologique à j1 (OR 3.7, IC95% 0.7-19.1).

Les complications selon la classification de Clavien de grade supérieur à 2 étaient présentes chez 50% des malades ayant une mesure pathologique, versus 29% dans l'autre groupe (non significatif).

## 6. Relation avec un foie extra tumoral pathologique

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif en analyse univariée entre une mesure pathologique à j1 et la présence d'une stéatose sévère. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif selon la présence d'un SOS ou d'une fibrose. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif avec le nombre de cures de chimiothérapie préopératoire.

## 7. Relation avec les paramètres biologiques et les scores de défaillance hépatocellulaire

Un TDP-ICG bas était corrélé à un TQ significativement plus bas de j1 à j7 et à une bilirubinémie significativement plus haute à partir de j5 (Tableau 6). Les scores diagnostiques et pronostiques de défaillance hépatique (fifty/fifty et Vauthey) étaient positifs de façon significativement plus fréquente.

Tableau 6 : Scores de défaillance hépatocellulaire en fonction du TDP-ICG à j1 < 13.4%/min

	Odds ratio	IC 95%	P
<b>50/50 positif de j0 à j7</b>	<b>9,2</b>	<b>1-85,7</b>	<b>0,02</b>
<b>Vauthey positif de j0 - j7</b>	<b>4</b>	<b>1,1-15,1</b>	<b>0,03</b>
<b>SOFA bilirubinémie</b>	3,1	0,8-11,1	0,08
<b>IHC selon ISGLS</b>	0	0-263	0,16
<b>MELD score</b>	0,9	0,7-1,1	0,37

IC 95% intervalle de confiance à 95%

- En ce qui concerne le critère de Vauthey, 15 patients versus 9 avaient un critère positif ( $p=0,035$ ).

- En ce qui concerne le critère du fifty/fifty sept patients étaient positifs dont 6 dans le groupe avec une mesure pathologique à j1. Tous les patients ayant présenté un score du 50/50 positif à j5 avaient aussi une mesure pathologique du TDP-ICG à j1 (Tableau 6).
- En ce qui concerne la définition de défaillance hépatocellulaire selon l'ISGLS, l'apparition d'une insuffisance hépatocellulaire était trop rare pour réaliser des tests statistiques fiables.

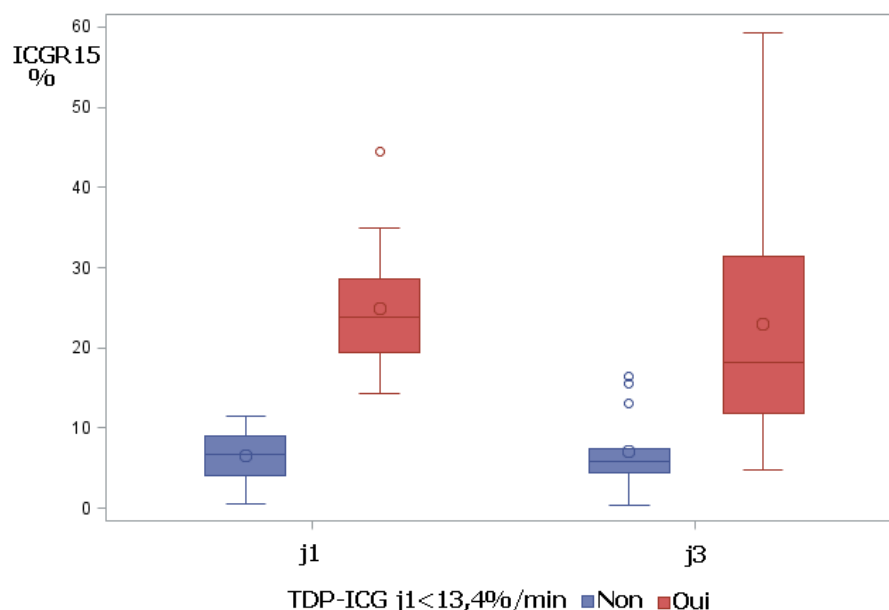
## 8. Relation avec les résultats des mesures effectuées par LiMON™

En ce qui concerne le taux médian de dégradation plasmatique du vert d'indocyanine il était significativement plus bas à j3 : 12%/min (4-21%/min) versus 18%/min (12-37%/min),  $p=0,001$  (figure 15).

En ce qui concerne le taux médian de rétention de vert d'indocyanine il était significativement différent entre les deux groupes dès le premier jour postopératoire : 7% (1-12%) versus 24% (14-45%) ;  $p<0,0001$ . Cette différence persistait au troisième jour postopératoire : 6 % (0-17%) versus 18 % (5-31%) ;  $p=0,0018$ .

Figure 15 : Représentation Boxplot de l'ICGR15 en fonction du temps selon la présence ou non d'un TDP pathologique à j1

ICGR15 à j1 et j3 selon la présence d'une mesure pathologique de TDP-ICG à j1



## 9. Relation avec la durée de séjour hospitalier

Il n'y avait pas d'augmentation significative de la durée moyenne du séjour en soins intensifs : 7j (ET 3j) versus 6 j (ET 3j) ( $p = 0,2$ ). Il n'y avait pas d'augmentation significative de la durée moyenne du séjour hospitalier : 16j (ET=12j) versus 19j (ET=8j) d'hospitalisation ( $p = 0,36$ ).

### C. Résultats en rapport avec un score SOFA > 2

L'analyse univariée des facteurs associés à une défaillance d'organe selon le score SOFA est représentée sur le tableau 7. Le seul facteur pré- ou peropératoire statistiquement associé à une défaillance d'organe était la nécessité d'une transfusion peropératoire.

En postopératoire la défaillance d'organe était associée à une durée augmentée du nombre de jours de support vasopresseur, une durée de séjour en soins intensifs augmentée, un délai plus court de survenue de décès. Le score de Clavien était plus souvent supérieur à 2. La bilirubinémie était significativement plus haute de j1 à j7, le TQ était significativement plus bas de j1 à j7.

Tableau 7 : Critères en rapport avec un SOFA $\geq$ 2 pour un appareil

critère	SOFA<2 par appareil	SOFA>2 par appareil	p
<b>transfusion peropératoire %</b>	15.2	28.5	0.03
<b>Jours sous amines / patient</b>	0	1	0.03
<b>Clavien &gt; 2 en %</b>	16.7	50	0.03
<b>Durée de soins intensifs en jours</b>	5	8	0.04
<b>Délai de survenue du décès jours</b>	97	21	0.04

## V. Discussion

Dans notre étude une mesure pathologique du TDP à j1 médiane 9%/minute (5-13%/min) était associée à la nécessité d'un support vasopresseur postopératoire et une durée de ventilation mécanique augmentée. Les complications postopératoires étaient plus fréquentes et le décès plus précoce. En ce qui concerne le critère d'évaluation principal, une augmentation significative des défaillances d'organes selon un score de SOFA au moins égal à deux pour un appareil n'a pu être mise en évidence ( $p=0,14$ ). En analyse multivariée, seule l'obésité était associée à un TDP-ICG pathologique à j1.

Notre population de patient était comparable à celle d'autres études européennes [15] : 29% des patients étaient obèses, l'âge médian était de 62 ans et le score de MELD préopératoire médian de 12 points. L'évolution des marqueurs biologiques postopératoires était identique à celle retrouvée dans la littérature. On observait le pic de bilirubinémie vers le troisième jour postopératoire et le nadir du TQ (ou l'INR le plus élevé selon les études) au premier jour [40]. Dans l'évolution des marqueurs, le TDP-ICG était altéré dès j1. Cette cinétique est en accord avec celle retrouvée dans d'autres études [40] [25] [48]. Les marqueurs qui servent à la nouvelle définition internationale de l'insuffisance hépatique post opératoire de l'ISGLS ne permettaient de diagnostiquer l'insuffisance hépatocellulaire postopératoire que tardivement, à j7.

En ce qui concerne les scores classiquement utilisés le critère du fifty-fifty positif à j5 était bien prédictif d'une mortalité de 50%, soit d'un patient sur deux dans notre étude. Mais ce critère était tardif. Le critère de Vauthey défini comme un pic de bilirubinémie au-delà de 7 mg/dl [32] n'avait aucun lien avec la survenue d'une mortalité postopératoire dans notre série : il était positif de façon fréquente (27 fois sur 41) et la moitié des patients décédés n'avait jamais positivé ce critère, dénotant d'une mauvaise sensibilité et spécificité. Le MELD score préopératoire n'était pas déterminé de façon routinière et n'était pas statiquement différent entre les patients présentant une défaillance hépatocellulaire postopératoire et les patients ne présentant pas de défaillance hépatocellulaire, contrairement à ce qui a été démontré chez les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire aigue d'origine non chirurgicale [49].



La relation entre la chimiothérapie et une altération du test au vert d'indocyanine n'a pas été mise en évidence dans cette étude bien que 49% des patients ont bénéficié de plus de six cures de chimiothérapie néoadjuvante. Dans notre étude la prévalence de lésions chimio induites était de 29%, beaucoup plus faible que dans la littérature ce qui est étonnant. Dans une étude systématique du foie extratumoral après résection pour métastase de carcinome colorectal, 40% des patients présentaient des lésions d'obstruction sinusoidale. [50]. Un taux comparable de 51% de lésions chimioinduites était retrouvé dans une seconde étude où la lecture anatomopathologique des lames de patients ayant bénéficié d'une hépatectomie pour métastases était faite en aveugle [14]. Les populations étaient comparables à la nôtre en termes d'âge et de drogues utilisées en chimiothérapie. Cependant, dans notre étude les lésions chimioinduites n'étaient pas spécifiquement recherchées en histologie selon une grille de lecture et étaient peut être sous diagnostiquées ; ceci a pu induire un biais de détection. Dans la littérature récente le taux de rétention de l'ICG à 15 minutes est augmenté par les lésions chimioinduites. Deux semaines après la chimiothérapie l'ICGR15 est de 16,8% ( $\pm 1,9\%$ ), puis diminuait significativement dans les 4 à 8 semaines après arrêt de la chimiothérapie à  $11,4 \pm 1,4\%$ . Des valeurs élevées persistantes préopératoires de l'ICGR15 devraient inciter à adapter le geste d'hépatectomie ou à prolonger l'intervalle avant la chirurgie pour une meilleure récupération hépatique [46].

En analyse multivariée le seul facteur associé à un TDP-ICG pathologique à j1 était l'obésité. Ceci peut s'expliquer par la présence d'une stéatose hépatique qui évolue facilement vers la fibrose hépatique en cas d'obésité ou d'un âge supérieur à 45 ans [19]. Dans notre étude une stéatose était retrouvée dans 30% des pièces d'hépatectomie et une fibrose dans 39% des cas. Dans la littérature la stéatose apparaît comme facteur de risque de complications postopératoires après hépatectomie majeure, qu'elle soit de grade I ou de grade supérieur. Le RR de patients avec stéatose mineure (grade I) comparé aux patients sans stéatose est de 1.53 (IC95% 1,27 à 1,85;  $p < 0,001$ ). Le RR de patients avec stéatose de grade supérieur à I comparé aux patients sans stéatose est de 2,01 (IC95% 1,66 à 2,44;  $p < 0,001$ ) [20]. Une stéatose de plus de 30% est associée à une mauvaise tolérance de l'ischémie-reperfusion (périodes de clampage) [51] [20].

Cependant la mesure à j1 reste un outil important dans le suivi postopératoire après hépatectomie majeure car elle est significativement associée à des facteurs nécessitant l'hospitalisation du patient en unité de réanimation pour assurer le support vasopresseur et la ventilation mécanique. Un seul patient nécessitant une prise en charge réanimatoire (amines, ventilation mécanique ou épuration extrarénale) avait des mesures normales à j1. Il était arrivé dans le service sous vasopresseurs et était atteint d'une pneumopathie communautaire. En pratique clinique, si un patient non réanimatoire présente une mesure normale à j1 celle-ci devrait permettre de transférer le patient plus rapidement en service de surveillance continue ou en secteur d'hospitalisation conventionnel.

Un autre atout de cette étude est que c'est la première qui s'intéresse au taux de rétention du vert d'indocyanine en postopératoire. Pour un score SOFA au moins égal à deux pour un organe, et donc la nécessité d'hospitalisation en réanimation, l'ICGR15 médian à j1 était similaire, respectivement 17 (1-45) versus 10 (2-35) %. Entre ces deux groupes la progression médiane du TDP-ICG était moindre en cas de défaillance d'organe : 1(-8 à 14) versus 4(-2 à 10) %/min, à la limite de la significativité ( $p=0,08$ ). Ce paramètre mériterait d'être évalué car il reflète en temps réel la récupération de la fonction hépatique. Cependant aucun des résultats n'atteignaient le seuil de significativité. Ces résultats devront être confirmés dans une étude à plus large effectif.

Le test au vert d'indocyanine connaît un regain d'intérêt grâce à la mesure non invasive qui se fait à l'aide d'un matériel souvent déjà présent au sein des services de réanimation. Il est ainsi utilisé comme critère pronostique auprès de patients de réanimation car il reflète la microcirculation organique et pas seulement la fonction hépatique. Dans une étude qui portait sur 40 patients en état de sepsis, le TDP-ICG médian à 24h de l'admission était significativement plus bas dans le groupe des non survivants : 9 versus 20%/min. Sa valeur pronostique était aussi bonne que celle du score APACHE II classiquement utilisé en réanimation [38] [52]. Il a été démontré son utilité dans le pronostic du choc septique avec une valeur qui remonte à une valeur subnormale en 24h chez les survivants [53].

Il est aussi utilisé dans le domaine de la transplantation hépatique par certaines équipes dans le but de diagnostiquer rapidement des complications telles que des thromboses artérielles, des dysfonctions primitives de greffon ou même des rejets aigus. Ce test pourrait

permettre de recourir plus précocement à un traitement adapté qui peut aboutir à une nouvelle transplantation en urgence [54].

## VI. Limites

Un des atouts majeurs (mais aussi une limite) de notre étude est qu'elle était monocentrique et que toutes les hépatectomies à l'exception d'une seule ont été réalisées par le même opérateur, garant d'une homogénéité de prise en charge. L'évolution postopératoire et l'apparition de complications chirurgicales n'étaient donc pas opérateur dépendant.

Cependant la cohorte de patients inclus dans l'analyse statistique est petite (41 patients) avec une difficulté à généraliser nos résultats. Le seuil du TDP-ICG à 13,4%/min était choisi en fonction de la seule étude disponible étudiant le TDP-ICG par LiMON™ à j1 postopératoire et qui trouvait une différence significative entre les patients présentant une insuffisance hépatocellulaire et les autres [10]. La définition de l'insuffisance hépatocellulaire n'était pas la même dans les deux études, mais elle a depuis été standardisée. Dans l'étude de 2009 [40] l'insuffisance hépatocellulaire était définie comme la présence d'un des critères suivants : hyperbilirubinémie persistante au-delà de 60 $\mu$ mol/L à j7, présence d'ascite ou drainage postopératoire produisant plus de 500mL de liquide par jour, INR supérieur à 1,7 après j7 ou présence d'une encéphalopathie hépatique. Le score qui s'en rapprochait le plus était le score SOFA que nous avons utilisé. Mais le score SOFA est différent notamment pour l'évaluation de l'encéphalopathie hépatique et il prend en compte la défaillance respiratoire qui peut être liée non pas à une IHC mais par exemple à des atélectasies postopératoires nécessitant de la ventilation non invasive et peut ainsi fausser les résultats. A noter que le score SOFA a été validé dans une population de réanimation tout-venant [33].

Le seuil de TDP-ICG choisi pour discriminer les patients dans notre étude était de 13,4%/min à j1. Cependant la valeur médiane de TDP-ICG à j1 des patients présentant dans notre étude un TDP-ICG à j1 anormal est de 18 (14-63) %/min, elle est donc bien plus élevée. La valeur médiane à j1 du TDP-ICG des patients qui ont à j1 un TDP-ICG normal est de 9 (5-13) %/min, ce qui est plus haut que la valeur médiane de 6,75%/minutes en cas d'évolution défavorable dans l'étude princeps [40]. Le choix du seuil n'était ainsi peut-être pas optimal. Pour déterminer quel seuil de TDP-ICG et de R15 correspond à notre population de patients une étude à plus large effectif est nécessaire.

Par ailleurs il n'y a pas eu de comparaison des résultats du test au vert d'indocyanine postopératoire au test préopératoire car celui-ci n'a pas pu être mis en place pour des

difficultés techniques. Idéalement ce test dynamique permettrait de mieux cibler les gestes d'hépatectomie majeure en fonction du volume fonctionnel restant. Ce type de démarche est réalisé dans de nombreuses équipes et c'est encore la meilleure façon de prévenir l'apparition de l'insuffisance hépatocellulaire postopératoire [43]. Dans l'étude princeps [40] le cut-off serait un TDP-ICG préopératoire  $\geq 17.6\%$ /minutes pour éviter l'apparition d'une IHPO avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 62 % ( $p=0,056$ ) et une valeur prédictive négative d'absence d'insuffisance hépatocellulaire de 95% [10]. Pour le foie de cirrhose et opéré d'un carcinome hépatocellulaire un taux de rétention inférieur à 14% serait nécessaire pour réaliser une hépatectomie majeure [49].

La valeur de l'ICGR15 qui reflète la réserve fonctionnelle hépatique n'a pas été utilisée. Dans la littérature celle-ci est intéressante en cas de cirrhose ou d'hépatite. Un taux de rétention médian de 18% serait prédictif de mortalité [42]. Dans notre cohorte, huit patients présentaient une atteinte hépatique préopératoire qui n'a pas été évaluée sur l'ICGR15.

En ce qui concerne le recueil de données de nombreuses données étaient manquantes. Les durées et le type de clampage hépatique étaient manquants dans près d'un cas sur deux. Dans de nombreux cas les pertes sanguines n'étaient pas quantifiées et donc comptabilisées comme nulles. La dénutrition était recherchée principalement sur un critère de perte de poids récente et ne s'appuyait pas sur des paramètres biologiques. Les résultats peuvent être faussés par ces données manquantes.

Enfin le LiMON™ n'a pas été utilisable auprès de deux patients graves du fait de la vasoconstriction périphérique due au support vasopresseur par noradrénaline à j1. L'indisponibilité du test au vert d'indocyanine auprès de ces patients en état critique reste un problème.

## VII. Conclusion

Le test au vert d'indocyanine et sa mesure TDP-ICG par technologie LiMON™ était associé à la nécessité d'un support vasopresseur postopératoire et une durée de ventilation mécanique allongée. Les complications postopératoires étaient significativement plus fréquentes et les décès plus précoces. La chirurgie hépatique majeure est toujours grevée d'une morbi-mortalité malgré les évolutions chirurgicales et anesthésiques. Parmi les patients hospitalisés en réanimation elle avoisine les dix pourcent. Une étude prospective à plus large effectif et multicentrique permettrait d'affirmer la validité externe de ce paramètre de surveillance postopératoire.

## VIII. Annexes

### Annexe 1 : La classification histologique de Rubbia-Brandt:

Syndrome d'obstruction sinusoidale	
Absent	
léger ou grade 1	dilatation centrolobulaire limitée à 1/3 de la surface du lobule
modéré ou grade 2	dilatation centrolobulaire limitée à 2/3 de la surface du lobule
sévère ou grade 3	étendue à la totalité de la surface du lobule

### Annexe 2 : les cinq grades de la Classification de Clavien-Dindo-Strasberg

I : Tout évènement post-opératoire indésirable ne nécessitant pas de traitement médical, chirurgical, endoscopique ou radiologique.

Les seuls traitements autorisés sont les antiémétiques, antipyrétiques, antalgiques, diurétiques, électrolytes et la physiothérapie. (Iléus, abcès de paroi mis à plat au chevet du patient)

II : Complication nécessitant un traitement médical n'étant pas autorisé dans le grade 1. Thrombose veineuse périphérique, nutrition parentérale totale, transfusion

III : Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique. Reprise chirurgicale pour saignement ou autre cause

IV : Complication engageant le pronostic vital et nécessitant des soins intensifs (défaillance d'organe)

V : décès

### Annexe 3 : Classification de Child Pugh Turcotte

<b>Ascite</b>	Absente	Légère	Modérée
<b>Encéphalopathie</b>	Absente	Grade 1-2 (Asterixis, inversion du nycthémère, léthargie)	Grade 3-4 (sommolence, hyperreflexie, désorientation, coma)
<b>Bilirubinémie <math>\mu\text{mol/L}</math></b>	<35	35-50	>50
<b>Albuminémie g/L</b>	>35	28-35	<28
<b>TQ %</b>	>50	40-50	<40
Child A : 5-6 points Child B : 7-9 points Child C : 10-15 points			

#### Annexe 4 : MELD score sans natrémie (avant sa modification en janvier 2016)

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

Si le patient a été dialysé dans les sept derniers jours la valeur utilisée pour la créatininémie est de 4 mg/dl. Toute valeur biologique inférieure à 1 sera remontée à 1.

#### Annexe 5 : Score SOFA

points	0	1	2	3	4
<b>PaO2/FiO2</b>		<400	<300	<200	<100
<b>Plaquettes G/L</b>	>150	<150	<100	<50	<20
<b>Bilirubinémie μmol/L</b>	<20	20-32	33-101	102-204	>204
<b>Hémodynamique Amines μg/kg/min</b>	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine ou Dobutamine ≤ 5	Dopamine > 5  Adrénaline Ou Noradrénaline ≤ 0.1	Dopamine > 15  Adrénaline Ou Noradrénaline > 0.1
<b>Score de Glasgow</b>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Créatininémie μmol/L / diurèse</b>	<100	100-170	171-299	300-400 <500mL/j	>400 <200mL/j



## DOCUMENT D'INFORMATION ET DE NON-OPPOSITION

---

Lisez attentivement ce document et posez toutes les questions qui vous sembleront utiles. Vous pourrez alors décider si vous voulez participer à cette recherche ou non.

---

LiMON® et chirurgie hépatique majeure : un test dynamique dans l'évaluation de la morbidité postopératoire. Etude de soins courants.

Gestionnaire de la Recherche : CHU de Nancy

Adresse : 29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny - 54035 NANCY cedex

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une étude de soins courants dont les détails figurent dans cette note d'information. Veuillez lire attentivement ces informations, le médecin investigateur vous expliquera en détail l'étude et vous pourrez lui poser toutes les questions que vous souhaitez.

Vous allez être opéré une chirurgie du foie au cours de laquelle une grande partie de votre foie va être retirée. Le foie est un organe vital qui se régénère, mais pas de façon immédiate. Les défaillances du foie en postopératoires sont souvent associées à un plus grand risque de complication. Le système LiMON™ permet à l'aide d'un colorant qui s'appelle « vert d'indocyanine » d'évaluer en temps réel la fonction de votre foie.

Le vert d'indocyanine est un colorant inactif qui est capté uniquement par le foie. En l'injectant dans le sang, plus vite il disparaît, plus votre foie fonctionne bien. Après l'intervention vous garderez une perfusion plusieurs jours. Elle servira à vous hydrater et à administrer des traitements. Nous utiliserons cette perfusion pour injecter le colorant. Un capteur placé au bout d'un de vos doigts permettra de mesurer la disparition de ce colorant.

C'est une mesure non invasive, sans aucun risque pour vous. Par un calcul nous pourrions déterminer la fonction de votre foie restant. Les autres tests sanguins seront bien sûr aussi réalisés. Le test au vert d'indocyanine est un test supplémentaire et ne remplace pas vos autres examens de routine.

Le bénéfice escompté de cette étude serait pouvoir diagnostiquer plus précocement les défaillances hépatiques et les risques de complications.

Dans le cadre de ce travail, vous pourrez à tout moment interrompre votre participation, cela n'altérera en rien la qualité des soins qui vous seront prodigués dans l'établissement. Le médecin qui vous a informé reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire. Votre participation à ce travail n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le cadre de votre suivi.

Loi informatique et liberté :

Dans le cadre de cette recherche biomédicale visant à évaluer les soins courants à laquelle le CHU de Nancy vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté, dans les conditions garantissant leur confidentialité.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront recueillies et transmises au gestionnaire de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé Françaises. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une déclaration normale à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin anesthésiste qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

## IX. Bibliographie

- [1] J. T. Mullen, D. Ribero, S. K. Reddy, M. Donadon, D. Zorzi, S. Gautam, E. K. Abdalla, S. A. Curley, L. Capussotti, B. M. Clary, and J.-N. Vauthey, "Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 204, no. 5, pp. 854–862, May 2007.
- [2] C. Paugam-Burtz, S. Janny, D. Delefosse, S. Dahmani, F. Dondero, J. Mantz, and J. Belghiti, "Prospective validation of the 'fifty-fifty' criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients," *Ann. Surg.*, vol. 249, no. 1, pp. 124–128, 2009.
- [3] M. Deren, Thèse "Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation," Université de Lorraine, Faculté de médecine de Nancy, 2012.
- [4] O. Farges, N. Goutte, N. Bendersky, and B. Falissard, "Incidence and risks of liver resection: an all-inclusive French nationwide study," *Ann. Surg.*, vol. 256, no. 5, pp. 697–705, 2012.
- [5] N. N. Rahbari, O. J. Garden, R. Padbury, M. Brooke-Smith, M. Crawford, R. Adam, M. Koch, M. Makuuchi, R. P. Dematteo, C. Christophi, S. Banting, V. Usatoff, M. Nagino, G. Maddern, T. J. Hugh, J.-N. Vauthey, P. Greig, M. Rees, Y. Yokoyama, S. T. Fan, Y. Nimura, J. Figueras, L. Capussotti, M. W. Büchler, and J. Weitz, "Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)," *Surgery*, vol. 149, no. 5, pp. 713–724, May 2011.
- [6] LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE, vol. chapitre 6 : foie et voie biliaires. 2014.
- [7] M. Maître, "Métabolismes hépatiques", EMC Hépatologie (Doi : 10.1016/S1155-1976(08)46230-7), 2008
- [8] N. Bataille, "Hépatectomie droite par coelioscopie – Rapport d'évaluation." Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels, 2010.
- [9] B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius, G. J. Poston, P. M. Schlag, P. Rougier, W. O. Bechstein, J. N. Primrose, E. T. Walpole, M. Finch-Jones, D. Jaeck, D. Mirza, R. W. Parks, L. Collette, M. Praet, U. Bethe, E. Van Cutsem, W. Scheithauer, T. Gruenberger, EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group, Cancer Research UK, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO), Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG), and Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), "Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 371, no. 9617, pp. 1007–1016, Mar. 2008.

- [10] L. Rubbia-Brandt, "hepatic lesions induced by systemic chemotherapy for digestive cancer", *Annales de pathologie*, 2010.
- [11] L. Rubbia-Brandt, G. Mentha, and B. Terris, "Sinusoidal Obstruction Syndrome Is a Major Feature of Hepatic Lesions Associated with Oxaliplatin Neoadjuvant Chemotherapy for Liver Colorectal Metastases," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 202, no. 1, pp. 199–200, Jan. 2006.
- [12] G. Morris-Stiff, Y.-M. Tan, and J. N. Vauthey, "Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases," *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 34, no. 6, pp. 609–614, Jun. 2008.
- [13] L. Rubbia-Brandt, "Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer," *Ann. Oncol.*, vol. 15, no. 3, pp. 460–466, Mar. 2004.
- [14] M. Narita, E. Oussoultzoglou, M.-P. Chenard, E. Rosso, S. Casnedi, P. Pessaux, P. Bachellier, and D. Jaeck, "Sinusoidal obstruction syndrome compromises liver regeneration in patients undergoing two-stage hepatectomy with portal vein embolization," *Surg. Today*, vol. 41, no. 1, pp. 7–17, Jan. 2011.
- [15] M. Narita, E. Oussoultzoglou, P. Fuchshuber, P. Pessaux, M.-P. Chenard, E. Rosso, C. Nobili, D. Jaeck, and P. Bachellier, "What Is a Safe Future Liver Remnant Size in Patients Undergoing Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases and Treated by Intensive Preoperative Chemotherapy?," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 8, pp. 2526–2538, Aug. 2012.
- [16] S. Kandutsch, M. Klinger, S. Hacker, F. Wrba, B. Gruenberger, and T. Gruenberger, "Patterns of hepatotoxicity after chemotherapy for colorectal cancer liver metastases," *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 34, no. 11, pp. 1231–1236, Nov. 2008.
- [17] N. N. Mehta, R. Ravikumar, C. A. Coldham, J. A. C. Buckels, S. G. Hubscher, S. R. Bramhall, S. J. Wigmore, A. D. Mayer, and D. F. Mirza, "Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases," *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 34, no. 7, pp. 782–786, Jul. 2008.
- [18] S. M. Robinson, C. H. Wilson, A. D. Burt, D. M. Manas, and S. A. White, "Chemotherapy-Associated Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 13, pp. 4287–4299, Dec. 2012.
- [19] D. LaBrecque, "Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis," *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, p. 29, juin 2012.
- [20] V. E. de Meijer, B. T. Kalish, M. Puder, and J. N. M. IJzermans, "Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection," *Br. J. Surg.*, vol. 97, no. 9, pp. 1331–1339, Jul. 2010.

- [21] E. Parkin, D. A. O'Reilly, R. Adam, G. M. Kaiser, C. Laurent, D. Elias, L. Capussotti, and A. G. Renehan, "Equivalent survival in patients with and without steatosis undergoing resection for colorectal liver metastases following pre-operative chemotherapy," *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 40, no. 11, pp. 1436–1444, Nov. 2014.
- [22] M. Bower, C. Wunderlich, R. Brown, C. R. Scoggins, K. M. McMasters, and R. C. G. Martin, "Obesity rather than neoadjuvant chemotherapy predicts steatohepatitis in patients with colorectal metastasis," *Am. J. Surg.*, vol. 205, no. 6, pp. 685–690, Jun. 2013.
- [23] J.-N. Vauthey, "Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases," *J. Clin. Oncol.*, vol. 24, no. 13, pp. 2065–2072, May 2006.
- [24] E. M. Brunt, D. E. Kleiner, L. A. Wilson, P. Belt, B. A. Neuschwander-Tetri, and for the NASH Clinical Research Network (CRN), "Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings," *Hepatology*, vol. 53, no. 3, pp. 810–820, Mar. 2011.
- [25] S. Balzan, J. Belghiti, O. Farges, S. Ogata, A. Sauvanet, D. Delefosse, and F. Durand, "The '50-50 criteria' on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy," *Ann. Surg.*, vol. 242, no. 6, p. 824, 2005.
- [26] S. M. Strasberg, "Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, vol. 12, no. 5, pp. 351–355, 2005.
- [27] SNFGE, FFCD, Unicancer, GERCOR, SFCD, SFED, and SFRO, "Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie)," in *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, vol. 7, 2015, p. 32.
- [28] C. Nobili, E. Marzano, E. Oussoultzoglou, E. Rosso, P. Addeo, P. Bachellier, D. Jaeck, and P. Pessaux, "Multivariate analysis of risk factors for pulmonary complications after hepatic resection," *Ann. Surg.*, vol. 255, no. 3, pp. 540–550, 2012.
- [29] F. Toussaint and C. Paugam-Burtz, "Insuffisance hépatique aiguë," *53 Congrès Natl. D'anesthésie Réanimation Médecins*, Les essentiels, SFAR, 2011.
- [30] W. Bernal, G. Auzinger, A. Dhawan, and J. Wendon, "Acute liver failure," *The Lancet*, vol. 376, no. 9736, pp. 190–201, Jul. 2010.
- [31] P. G. Northup, R. C. Wanamaker, V. D. Lee, R. B. Adams, and C. L. Berg, "Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis," *Ann. Surg.*, vol. 242, no. 2, pp. 244–251, Aug. 2005.

- [32] J. T. Mullen, D. Ribero, S. K. Reddy, M. Donadon, D. Zorzi, S. Gautam, E. K. Abdalla, S. A. Curley, L. Capussotti, B. M. Clary, and J.-N. Vauthey, "Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy," *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 204, no. 5, pp. 854–862; discussion 862–864, May 2007.
- [33] J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala, S. Willatts, A. De Mendonça, H. Bruining, C. K. Reinhart, P. M. Suter, and L. G. Thijs, "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine," *Intensive Care Med.*, vol. 22, no. 7, pp. 707–710, Jul. 1996.
- [34] P.-A. Clavien et col., "Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation, NEJM, 2007
- [35] A. Meier-Hellmann, S. G. Sakka, and H. Koeck, "Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages," *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 3, pp. 506–509, Mar. 2004.
- [36] M. Jacob, P. Conzen, U. Finsterer, A. Krafft, B. F. Becker, and M. Rehm, "Technical and physiological background of plasma volume measurement with indocyanine green: a clarification of misunderstandings," *J. Appl. Physiol.*, vol. 102, no. 3, pp. 1235–1242, Nov. 2006.
- [37] S. G. Sakka and N. van Hout, "Relation between indocyanine green (ICG) plasma disappearance rate and ICG blood clearance in critically ill patients," *Intensive Care Med.*, vol. 32, no. 5, pp. 766–769, May 2006.
- [38] S. G. Sakka, "Non-invasive liver function monitoring by indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients," *Int. J. Intensive Care*, 2002.
- [39] A. Meier-Hellmann, S. G. Sakka, and H. Koeck, "Measurement of indocyanine green plasma disappearance rate by two different dosages," *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 3, pp. 506–509, Mar. 2004.
- [40] N. de Liguori Carino, D. A. O'Reilly, K. Dajani, P. Ghaneh, G. J. Poston, and A. V. Wu, "Perioperative use of the LiMON method of indocyanine green elimination measurement for the prediction and early detection of post-hepatectomy liver failure," *Eur. J. Surg. Oncol. EJSO*, vol. 35, no. 9, pp. 957–962, Sep. 2009.
- [41] A. W. Hemming, C. H. Scudamore, C. R. Shackleton, M. Pudek, and S. R. Erb, "Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients," *Am. J. Surg.*, vol. 163, no. 5, pp. 515–518, May 1992.
- [42] H. Lau, K. Man, S.-T. Fan, W.-C. Yu, C.-M. Lo, and J. Wong, "Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy," *Br. J. Surg.*, vol. 84, no. 9, pp. 1255–1259, Sep. 1997.

- [43] H. Imamura, K. Sano, Y. Sugawara, N. Kokudo, and M. Makuuchi, "Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, vol. 12, no. 1, pp. 16–22, Feb. 2005.
- [44] S. Scheingraber, S. Richter, D. Igna, S. Flesch, B. Kopp, and M. K. Schilling, "Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection," *Hepatogastroenterology.*, vol. 55, no. 85, pp. 1394–1399, Aug. 2008.
- [45] P.-M. Krieger, D. Tamandl, B. Herberger, P. Faybik, E. Fleischmann, J. Maresch, and T. Gruenberger, "Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance testing," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 18, no. 6, pp. 1644–1650, Jun. 2011.
- [46] T. Takamoto, T. Hashimoto, K. Sano, Y. Maruyama, K. Inoue, S. Ogata, T. Takemura, N. Kokudo, and M. Makuuchi, "Recovery of Liver Function After the Cessation of Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastasis," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 17, no. 10, pp. 2747–2755, Oct. 2010.
- [47] H. Sugimoto, O. Okochi, M. Hirota, N. Kanazumi, S. Nomoto, S. Inoue, S. Takeda, and A. Nakao, "Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry," *J. Hepatobiliary. Pancreat. Surg.*, vol. 13, no. 6, pp. 543–548, Nov. 2006.
- [48] Z.-G. Du, "An accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy: A single institution's experience with 478 consecutive cases," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 1, p. 274, 2014.
- [49] D. Wb, P. Xp, and L. Lj, "Prognostic models for acute liver failure," *Hepatobiliary Pancreat Int*, vol. 9, no. 2, pp. 122–128.
- [50] M. Narita, E. Oussoultzoglou, M.-P. Chenard, P. Fuchshuber, M. Rather, E. Rosso, P. Addeo, D. Jaeck, and P. Bachellier, "Liver Injury Due to Chemotherapy-induced Sinusoidal Obstruction Syndrome Is Associated with Sinusoidal Capillarization," *Ann. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 7, pp. 2230–2237, Jul. 2012.
- [51] M. Narita, E. Oussoultzoglou, P. Fuchshuber, M.-P. Chenard, E. Rosso, K. Yamamoto, D. Jaeck, and P. Bachellier, "Prolonged Portal Triad Clamping Increases Postoperative Sepsis after Major Hepatectomy in Patients with Sinusoidal Obstruction Syndrome and/or Steatohepatitis," *World J. Surg.*, vol. 36, no. 8, pp. 1848–1857, Aug. 2012.
- [52] M. T. Inal, D. Memiş, M. Kargı, and N. Sut, "Prognostic value of indocyanine green elimination assessed with LiMON in septic patients," *J. Crit. Care*, vol. 24, no. 3, pp. 329–334, Sep. 2009.



- [53] S. Kimura, T. Yoshioka, M. Shibuya, T. Sakano, R. Tanaka, and S. Matsuyama, "Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival," *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 6, pp. 1159–1163, 2001.
- [54] E. Levesque, F. Saliba, S. Benhamida, P. Ichai, D. Azoulay, R. Adam, D. Castaing, and D. Samuel, "Plasma disappearance rate of indocyanine green: A tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation," *Liver Transpl.*, vol. 15, no. 10, pp. 1358–1364, Oct. 2009.

VU

NANCY, le

Le Président deThèse

**Professeur MarieReine LOSSER**

NANCY, le

Le Doyen de la Faculté de Médecine

**Professeur Marc BRAUN**

**AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE**

NANCY, le

Le Président de l'Université de Lorraine

Professeur Pierre MUTZENHARDT

---

## RÉSUMÉ

### Introduction

La morbidité liée aux hépatectomies majeures est essentiellement due à l'apparition d'une insuffisance hépatique postopératoire. Le critère pronostique le plus utilisé est le critère biologique du « fifty-fifty » associant une bilirubinémie supérieure à 50mmol/L et un TQ inférieur à 50%. Ce critère s'est avéré peu prédictif dans notre population de patients. L'objectif principal de cette étude est de déterminer si les paramètres de clairance du vert d'indocyanine (ICG), mesurée de manière non invasive par la technique LiMON<sup>®</sup>, sont prédictifs du risque de morbidité en post opératoire des hépatectomies majeures. Les objectifs secondaires sont de comparer la relation entre ces paramètres et l'apparition d'un décès ou d'une complication dans les 90 jours suivant la chirurgie, l'augmentation de la durée de séjour en soins intensifs et totale, ainsi que de le confronter aux scores et critères classiquement utilisés.

### Matériels et méthodes

Etude pilote, ouverte, prospective, observationnelle (évaluation de soin courant), monocentrique, menée conjointement entre les services d'Anesthésie-Réanimation et de Chirurgie Digestive et Générale, CHRU Nancy, Hôpitaux de Brabois, en postopératoire des hépatectomies majeures, de février 2013 à septembre 2015. Le LiMON<sup>™</sup> est une méthode de mesure non invasive par spectrophotométrie pulsée de la fonction hépatique par deux paramètres, le taux de dégradation plasmatique (TDP-ICG en %/minutes) et du taux de rétention à 15 minutes (ICG-R15 en %) de l'ICG, avec un seuil pour TDP-ICG de 13,4%/min en deçà duquel le risque d'insuffisance hépatocellulaire augmente. Les données recueillies étaient : TDP-ICG j1 et j3, ICG-R15 j1 et j3, Score SOFA de j0 à j7, survenue d'une complication ou d'un décès à j90, durée moyenne de séjour (DMS) réanimatoire et hospitalière, présence d'une défaillance hépatique selon les scores habituels. Ces variables, exprimées en médiane (min-max) sauf la DMS, étaient comparées par un test de Student et de Khi2 et présentées en analyse univariée et courbe de survie.

### Résultats

Après consentement, 41 patients âgés de 62 (38-81) ans, avec un IMC à 26 (16-43), bénéficiaient d'une hépatectomie majeure, dont 73% d'hépatectomies droites et 20% d'hépatectomies gauches, pour des lésions incluant 59% de métastases de cancers digestifs, 20% de carcinomes hépatocellulaires, 16 % de cholangiocarcinomes et 5% de lésions bénignes. La DMS en réanimation était de 7±3j pour une durée totale d'hospitalisation de 16±10 j; 4 décès sont survenus entre j6 et j97. A j1 TDP-ICG est 14,4 (5,4-63,3) similaire à j3 pour un ICG-R15 à 13(0,6-44,5) et 12,2(0,4-59,2) respectivement. Un TDP-ICG à j1 <13.4%/min, présent chez 20 patients, était associé à la nécessité d'un support vasopresseur postopératoire (p=0.024) et une durée de ventilation mécanique augmentée (p=0.03). Les complications postopératoires étaient significativement plus fréquentes et le décès plus précoce (p=0.04) dans ce groupe.

### Conclusion

La mesure LiMON<sup>™</sup> à j1 est un outil intéressant dans le suivi postopératoire après hépatectomie majeure car elle est significativement associée à des défaillances nécessitant l'hospitalisation en unité de réanimation. Ces résultats devront être confirmés dans une étude à plus large effectif.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Use of the LiMON<sup>™</sup> method of indocyanine green elimination measurement after major liver resection : evaluation of an early marker of postoperative morbidity.

---

**Mots clefs :** chirurgie hépatique, élimination du vert d'indocyanine, taux de dégradation plasmatique, insuffisance hépatocellulaire aiguë, mortalité.

---

**Key words:** hepatectomy, indocyanine green elimination, plasma disappearance rate, acute liver failure, mortality.

---

**THESE :** Médecine spécialisée – Anesthésie-Réanimation – année 2016

---

### Intitulé et adresse :

UNIVERSITE DE LORRAINE  
Faculté de Médecine de Nancy  
9, Avenue de la Forêt de Haye  
54505 Vandœuvre les Nancy CEDEX

---