

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

III- Thèse article traduite en français

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

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

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

Conflicts of Interests/Financial Disclosures: NONE

Résumé

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

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

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

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

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

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

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

Introduction

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

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

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

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

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

antérieures et des méta-analyses (12,16). En revanche, les facteurs de risque peropératoires ne sont que rarement pris en compte, la plupart des études ne se concentrant que sur les données chirurgicales (manœuvre de Pringle, procédure ouverte...) (16,20) tandis que le déroulement de l'anesthésie avec ses répercussions hémodynamiques, la gestion des fluides ou encore des vasopresseurs n'ont été que peu étudiés. Cela est probablement d'une importance capitale compte tenu du développement de la RAAC en chirurgie hépatique et sa politique de restriction liquidienne. Dans une étude rétrospective portant sur la chirurgie colorectale (21), le protocole de réhabilitation améliorée a montré un impact négatif sur la fonction rénale en aiguë (16,8% d'insuffisance rénale contre 5,1% dans le groupe non RAAC). Bien qu'il s'agisse principalement d'insuffisances rénales non sévères et qu'elles n'aient pas affecté la durée du séjour, l'optimisation du protocole de RAAC doit rester un sujet préoccupant. Récemment, l'intérêt d'une prise en charge systématique en unité de soins intensifs après une chirurgie hépatique a été largement remis en question en l'absence de bénéfice clair démontré sur la mortalité et en raison d'un manque de rentabilité (22–24). Néanmoins, nous avons émis l'hypothèse qu'une prise en charge spécialisée, transitoire, dans une unité de soins intensifs serait bénéfique pour les patients de cancérologie comme l'ont montré Hourmant et al (25), à la fois pour améliorer la surveillance clinique comme paraclinique et afin de guider l'expansion volémique post opératoire. Il serait intéressant de déterminer, en fonction des facteurs de risque liés au patient et à la chirurgie, la durée nécessaire de surveillance en unité de soins intensifs qui permettrait d'assurer la détection et la prise en charge des complications postopératoires précoces telles que l'insuffisance rénale tout en présentant un coût acceptable. L'objectif principal de cette étude rétrospective observationnelle était d'évaluer l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire après une hépatectomie majeure gérée selon un protocole de RAAC et les facteurs de risque associés. Les objectifs secondaires étaient d'intégrer ces facteurs de risque au sein d'un score prédictif et d'évaluer l'association entre l'IRA postopératoire, la mortalité à un an et les complications postopératoires.

Matériel et méthodes

Conception de l'étude

Nous avons conçu une étude rétrospective observationnelle, monocentrique.

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

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

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

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

Recueil de données et définitions

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Prise en charge anesthésique et standard de soins

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le volume sanguin a ensuite été optimisé à partir de la fin de la transection jusqu'en post opératoire par la réalisation d'épreuves de remplissage vasculaire de 250 ml de cristalloïdes, effectuées avec une seringue de 50 ml sur la ligne de remplissage, en s'assurant d'une augmentation du débit cardiaque $\geq 10\%$ avec une surveillance par doppler œsophagien. Nous avons fixé un objectif de pression artérielle moyenne supérieure à 65 mm Hg en l'absence d'hypertension artérielle pré existante.

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

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

Le RINGER LACTATE® était couramment utilisé comme solution cristalloïde.

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

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

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

Critères d'évaluation de l'étude

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

Analyse statistique

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

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

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

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

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

Résultats

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

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

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

Charlson médian était de 8.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1- Période préopératoire (*Tableau 1*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La courbe ROC est présentée dans la figure 2.

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

supplémentaire 3.

C- Caractéristiques post-opératoires (Tableau 3)

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

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

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

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

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

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

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

D- Résultats sur la mortalité

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

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

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

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

Discussion

A- Résumé

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

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

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

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

B- Incidence dans notre cohorte ERAS

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

C- Facteurs de risque indépendants d'IRA

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

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

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

Les patients âgés ont une réserve de néphrons réduite.

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

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

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

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

D- Gestion des apports hydriques

1- Période intra-opératoire

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

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

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

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

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

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

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

.2- Période post-opératoire

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

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

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

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

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

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

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

F- Score AKIMEBO

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

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

G- Limites de l'étude

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

Ensuite, nous nous sommes intéressés à un sous-groupe de population, à savoir les patients subissant une hépatectomie majeure selon le protocole ERAS, ce qui implique que nos résultats ne peuvent être extrapolés à l'ensemble des patients subissant une hépatectomie. De toute évidence, la conception rétrospective de l'étude présente plusieurs inconvénients. Nous avons été confrontés à un manque important de données, ce qui explique que nous avons probablement sous-estimé la compliance à la RAAC et que nous n'avons pas pu déterminer l'impact de l'AKI sur la fonction rénale à long terme, cela étant d'autant plus vrai que l'inclusion des patients s'est terminée en mars 2022 et que l'ensemble des données n'a donc pas pu être entièrement collecté.

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

Conclusion

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

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

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

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