

## **Mémoire de maîtrise**

# Complications de la chirurgie hépatique chez les patients cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire.

### **Etudiante**

TRAN Rosalie

### **Tuteur**

Dr. HALKIC Nermin, PD & MER  
Service de Chirurgie Viscérale, CHUV

### **Expert**

Prof. DORTA Gian, Médecin Chef  
Service de Gastro-Entérologie, CHUV

Lausanne 2012-2013.

# Complications chirurgicales hépatique chez les patients cirrhotiques atteints d'un carcinome hépatocellulaire

## Abstract

**INTRODUCTION.** Une augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) a été constatée dans les pays occidentaux ces dernières années. Il fait parti des cinq premières causes de mortalité dans le monde. Il se développe généralement sur une cirrhose, moins fréquemment sur une hépatopathie non cirrhotique et plus rarement sur un foie sain.

La gravité de la cirrhose est évaluée notamment par le score de Child-Pugh, puis le traitement adéquat est défini selon la classification du Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC). Depuis 2008, le service de chirurgie viscérale du CHUV a introduit un nouveau test quantitatif et qualitatif d'évaluation hépatique pré-opératoire qui comprend une clairance au vert d'indocyanine (ICG), agent biologique qui ne change pas lors de son métabolisme hépatique. C'est un test de rétention qui nous permet de mieux évaluer les réserves hépatiques chez les patients cirrhotiques.

**OBJECTIF.** L'objectif de ce travail est d'évaluer rétrospectivement sur la base de dossiers médicaux de malades tous les cas opérés de CHC dans le service entre 2008 et 2012, qui ont eu une évaluation pré-opératoire selon le score de Child-Turcotte-Pugh (CTP) et de Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC) en les comparant avec l'ICG test et les critères de Makuuchi.

**METHODE.** Analyse statistique de la mortalité et de la morbidité de ces 2 groupes de patients.

**RESULTATS ESCOMPTES.** Comparer nos résultats avec ceux publiés dans la littérature récente par les centres spécialisés pour la chirurgie hépatobiliaire.

**CONCLUSION.** La chirurgie hépatique chez les patients cirrhotiques ne se limite plus à la chirurgie d'hypertension portale. L'amélioration des tests pré-opératoires nous a permis de mieux choisir les patients accessibles à une chirurgie de résection, vu que la mortalité sur la liste d'attente de transplantation hépatique pour les patients atteints de CHC avoisine 8% par année.

Mot-clés: Chirurgie – foie – CHC – cirrhose – complications.

# Table des matières

<b>ETAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES</b> .....	<b>1</b>
INCIDENCE DU CHC SUR UN FOIE CIRRHOTIQUE .....	1
LA CHIRURGIE HÉPATIQUE CHEZ LE PATIENT CIRRHOTIQUE ATTEINT DE CHC .....	2
RISQUE OPÉRATOIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CIRRHOSE EN TERMES DE MORBIDITÉ, MORTALITÉ ET OUTCOME.....	3
LES SCHÉMAS DÉCISIONNELS POUR PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES PATIENTS CIRRHOTIQUES ATTEINTS DE CHC .....	3
<i>Les critères de sélection</i> .....	3
<i>Les critères de Makuuchi</i> .....	4
<i>Les critères de Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC)</i> .....	4
EVALUTATION PRÉ-OPÉRATOIRE : INVESTIGATIONS DES OUTILS ACTUELS POUR UNE SÉLECTION APPROPRIÉE DES CANDIDATS DEVANT SUBIR UNE HÉPATECTOMIE.....	6
<i>Scores clinico-biologiques</i> .....	6
<i>Quantification de la fonction hépatique</i> .....	6
<i>Concept de clairance hépatique</i> .....	6
PRISE EN CHARGE PER-OPÉRATOIRE ET LES RISQUES PER-OPÉRATOIRES.....	7
MORBIDITE POST-OPERATOIRE ET LES RISQUES POST-OPERATOIRES .....	7
<b>HYPOTHÈSES DU TRAVAIL DE MAÎTRISE</b> .....	<b>8</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODE</b> .....	<b>9</b>
PHASE DE SELECTION PREOPERATOIRE DES PATIENTS POUR LA CHIRURGIE.....	9
<i>Le score de Child-Turcotte-Pugh (CTP)</i> .....	9
<i>Le score de Model End-stage Liver Disease (MELD)</i> .....	10
<i>Le score ASA</i> .....	11
<i>Clairance du vert d'indocyanine (ICG)</i> .....	11
PHASE PER-OPERATOIRE .....	12
PHASE POSTOPERATOIRE.....	13
<i>L'évaluation postopératoire de la morbidité et de la mortalité selon la classification         de Clavien</i> .....	13
ANALYSE STATISTIQUE.....	14
<b>RÉSULTATS ET DISCUSSION</b> .....	<b>15</b>
ANALYSE COMPARATIVE PREOPERATOIRE : .....	15
ANALYSE COMPARATIVE PEROPERATOIRE : .....	16
ANALYSE COMPARATIVE POSTOPERATOIRE : .....	17
ANALYSE DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE .....	18
<b>DISCUSSION ET CONCLUSION</b> .....	<b>19</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>21</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>22</b>

# **Les complications de la chirurgie hépatique chez les patients cirrhotiques atteints de CHC**

## **Etat des connaissances actuelles**

Le foie compte parmi les organes essentiels du corps humain. Il est la plus grande glande, dont la fonction s'intègre au système digestif. Il est défini par sa complexité et sa diversité fonctionnelle, notamment la synthèse de protéines sériques essentielles à la vie – comme l'albumine, les différents hormones, les protéines de transport, les facteurs de coagulation et de croissance, fonctionnant comme une glande endocrine à part entière, - ainsi que sa fonction exocrine consistant en la production de la bile et de ses constituants, sans oublier sa fonction métabolique des glucides, des lipides, et des protides au niveau du tube digestif.

Le foie est également, comme d'autres organes du corps humain, exposé aux différentes pathologies, aiguës ou chroniques, infectieuses, inflammatoires ou tumorales. Parmi les cancers primaires du foie, c'est le CHC qui est le plus représenté avec une part de 70 à 80%.<sup>1</sup> Le CHC a l'incidence la plus élevée principalement dans les régions asiatiques et d'Afrique centrale, où la prévalence des facteurs de risque telles que l'infection virale, notamment l'hépatite virale B ou C, est la plus haute. Bien que l'incidence de ces infections la plus basse se dessine dans les régions de l'Europe, l'Océanie et l'Amérique du Nord (voir le tableau 1), l'augmentation de l'incidence du CHC dans les pays occidentaux a été remarqué au cours de ces 20 dernières années, survenant généralement sur des hépatopathies chroniques atteignant le stade de cirrhose.

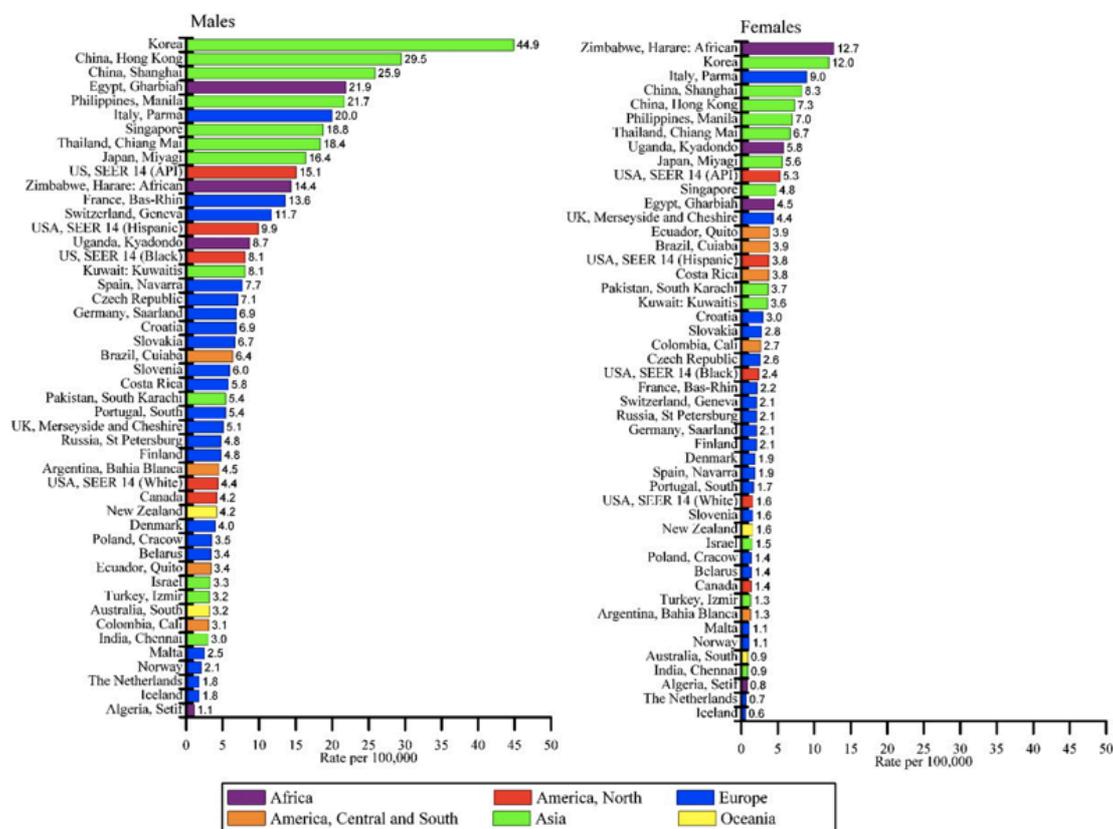
## **Incidence du CHC sur un foie cirrhotique**

Le carcinome hépatocellulaire est actuellement le 5<sup>e</sup> cancer le plus fréquent au monde chez l'homme, et le 7<sup>e</sup> le plus fréquent chez la femme.<sup>2</sup> En termes de mortalité mondiale, il se positionne en 3<sup>e</sup> place parmi tous les cancers.<sup>3</sup> En effet, avec l'amélioration de la prise en charge de la cirrhose et de ses complications, l'augmentation de la survie favorise l'apparition du CHC qui est la cause principale de la mortalité chez le cirrhotique.<sup>1</sup>

L'incidence de la survenue du CHC sur un foie cirrhotique est de l'ordre de 60-90%. Elle est proportionnelle à la prévalence des différents facteurs de risque, selon la répartition géographique de ceux-ci<sup>4</sup> comme cités auparavant, et est actuellement en augmentation en raison de la progression de l'incidence des hépatites virales telles que l'hépatite B et C, qui sont responsables de l'inflammation hépatique chronique. Selon les chiffres de la Ligue Suisse contre le cancer de 2012, 633 décès en moyenne par année étaient dus au carcinome hépatocellulaire entre 2005-2009.<sup>5</sup>

En l'absence de traitement, le pronostic du CHC est mauvais, avec une médiane de survie de l'ordre de quelques mois.<sup>6</sup> En l'absence de dépistage de CHC, la survie est inférieure à 10% sur cinq ans,<sup>7</sup> et est d'autant plus restreinte s'il existe une présentation d'une invasion étendue de la tumeur, selon le stade de la tumeur, ainsi que la sévérité de la dysfonction hépatocellulaire. Pour mémoire, les CHC précoces avec une bonne réserve fonctionnelle (ou une insuffisance hépatocellulaire légère), ont une survie de l'ordre de 80% à 5 ans.

Le tableau suivant illustre les taux d'incidence du cancer du foie dans le monde, selon le sexe dans les registres sélectionnés, 1998-2002.<sup>1</sup>



**Table 1 - Répartition mondiale de l'incidence du CHC selon le sexe.**

### La chirurgie hépatique chez le patient cirrhotique atteint de CHC

Pendant longtemps, le seul traitement du CHC était la transplantation hépatique. De nombreux patients ne remplissaient pas les critères de sélection pour une transplantation hépatique en raison de l'avancement de la maladie oncologique et de la sévérité de la cirrhose ou ne bénéficiaient simplement pas d'un greffon hépatique en raison de la pénurie d'organe qui touche le monde entier, amenant au développement du traitement actuellement proposé pour améliorer la survie d'un patient cirrhotique atteint d'un CHC. Ce traitement est la chirurgie hépatique d'exérèse.

Aujourd'hui, la chirurgie chez les patients cirrhotiques ne se limite plus à leurs complications telles que l'hypertension portale. Avec l'avancée des connaissances, des nouvelles méthodes d'évaluation pré-opératoire, le développement de nouveaux critères de schémas décisionnels dans la sélection adéquate des candidats à une résection hépatique, ainsi qu'à l'amélioration de la prise en charge péri-opératoire, la fréquence et la sévérité du risque péri-opératoire ont été réduites.

Pour ce faire, il existe différentes manières de sélectionner les candidats selon leur profil de cirrhose hépatique associé à un carcinome hépatocellulaire, pour une intervention chirurgicale appropriée, tel que l'algorithme décisionnel selon Makuuchi & al, ainsi que le schéma décisionnel selon les critères de BCLC. Ces algorithmes vont être développés dans les paragraphes qui suivent.

## **Risque opératoire chez les patients atteints de cirrhose en termes de morbidité, mortalité et outcome**

Opérer un patient atteint de cirrhose hépatique constitue encore aujourd'hui un défi chirurgical, au vu des risques de complications et de la mortalité postopératoire élevée.

En effet, les études ont démontrés que le risque de mortalité chez les patients atteints de cirrhose varie entre 11-25% contre 1.1% chez les patients non cirrhotique.<sup>8</sup> Ceci est lié à la sévérité de la maladie hépatique, aux co-morbidités, et au type de chirurgie effectué. La mortalité à 30 jours de ces patients, selon le score clinico-biologique de Child-Turcotte-Pugh (CTP), atteint 10%, 30% et 76-82% chez les Child A, B et C respectivement<sup>9</sup> (table 2).

Stades CTP	A	B	C
Scores CTP	5-6 points	7-9 points	10-15 points
Mortalité à 30j.	10%	30%	76-82%

**Table 1 - Mortalité postopératoire des patients cirrhotiques après 30j. selon CTP.**

En termes de morbidité, 30% des patients cirrhotiques développent des complications post-opératoires,<sup>10</sup> dont les plus fréquentes sont l'encéphalopathie, l'apparition d'ascite, l'infection, l'hémorragie etc. Les raisons de ces complications sont fonction de la sévérité de l'insuffisance hépatocellulaire des patients cirrhotiques.

La mortalité péri-opératoire des patients cirrhotiques atteints d'un CHC devant subir une intervention chirurgicale majeure varie entre 1.2% et 32%. Selon Cucchetti et al, la disparité de ces valeurs étant due aux différentes techniques opératoires et à la variabilité de la population étudiée.<sup>11</sup>

## **Les schémas décisionnels pour prise en charge chirurgicale des patients cirrhotiques atteints de CHC**

### ***Les critères de sélection***

Le développement des critères de sélection des patients cirrhotiques atteints de CHC a permis d'améliorer l'évaluation préopératoire des risques et a permis de mieux choisir les patients accessibles à une chirurgie de résection hépatique, étant donnée que la mortalité des patients atteints de CHC mis sur la liste d'attente de transplantation hépatique avoisine 8% par année.

On trouve dans la littérature médicale plusieurs manières de sélectionner des candidats appropriés pour une chirurgie hépatique, notamment les critères de Makuuchi très utilisés dans les pays asiatiques et les critères de BCLC plus couramment utilisés dans les pays occidentaux. Ces deux algorithmes décisionnels seront traités dans ce travail de maîtrise.

### Les critères de Makuuchi

Au CHUV, nos patients sont sélectionnés selon les critères de Makuuchi depuis sa validation en 2008. Ce modèle, illustré par la table 3, permet une sélection de patients ayant un foie cirrhotique associé à un CHC qui vont avoir une intervention chirurgicale hépatique appropriée, évitant au mieux une morbidité et une mortalité postopératoire importante. Ces critères comprennent la présence ou non d'ascite, un taux de bilirubine totale sérique et un test de clairance hépatique de vert d'indocyanine à 15 minutes, qui sera abordé plus loin dans le texte.

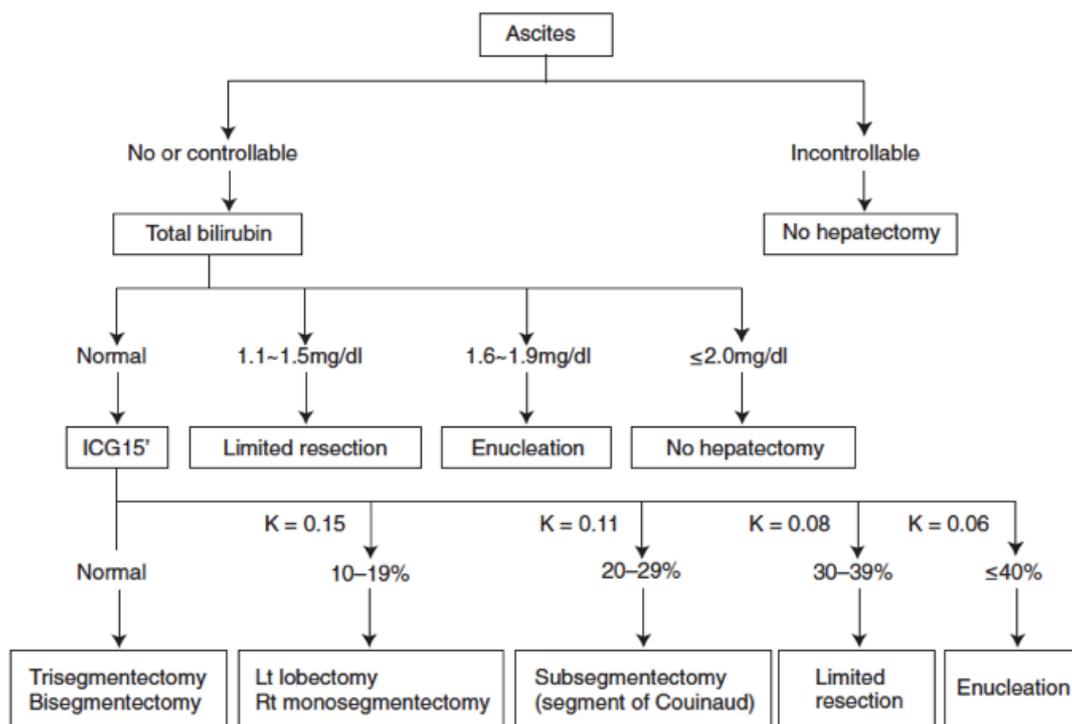


Figure 1 - les critères de Makuuchi.<sup>12</sup>

Avec les critères de Makuuchi, nous pouvons constater que les patients cirrhotiques avec un CHC ne présentant pas d'ascite avec une bilirubine totale sérique inférieure à 2, sont ceux qui peuvent bénéficier d'une hépatectomie. Le test de rétention à l'indocyanine (ICG-15 test) quant à lui, définit la limite supérieure de sécurité de la résection hépatique.

L'arbre décisionnel de Makuuchi est largement utilisé dans les pays orientaux, notamment au Japon. Il a l'avantage de mieux stratifier les patients à haut et bas risque au sein d'un même groupe CTP, de grade léger à modéré. D'autre part, on obtient un risque quasi zéro en termes de mortalité postopératoire en utilisant cet algorithme.<sup>13-15</sup>

### Les critères de Barcelona Clinical Liver Cancer (BCLC)

Le BCLC propose également un algorithme de prise en charge des patients cirrhotiques atteints de CHC (figure 2). C'est une classification qui est recommandée au niveau international par l'*American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* et par l'*European Association for the Study of the Liver (EASL)*. Cette démarche thérapeutique est la plus utilisée en Occident actuellement, prenant en compte le stade tumoral du CHC. Le pronostic varie selon la fonction hépatique du patient atteint de CHC, du nombre et de la taille des nodules, de l'invasion vasculaire ou des métastases extra-

hépatiques, de la présence ou de l'absence d'hypertension portale, ainsi que de l'état général du patient. À noter que le BCLC ne prend principalement en compte que les paramètres cliniques à l'aide de l'imagerie médicale, et non biologiques des patients avec une cirrhose et un CHC.

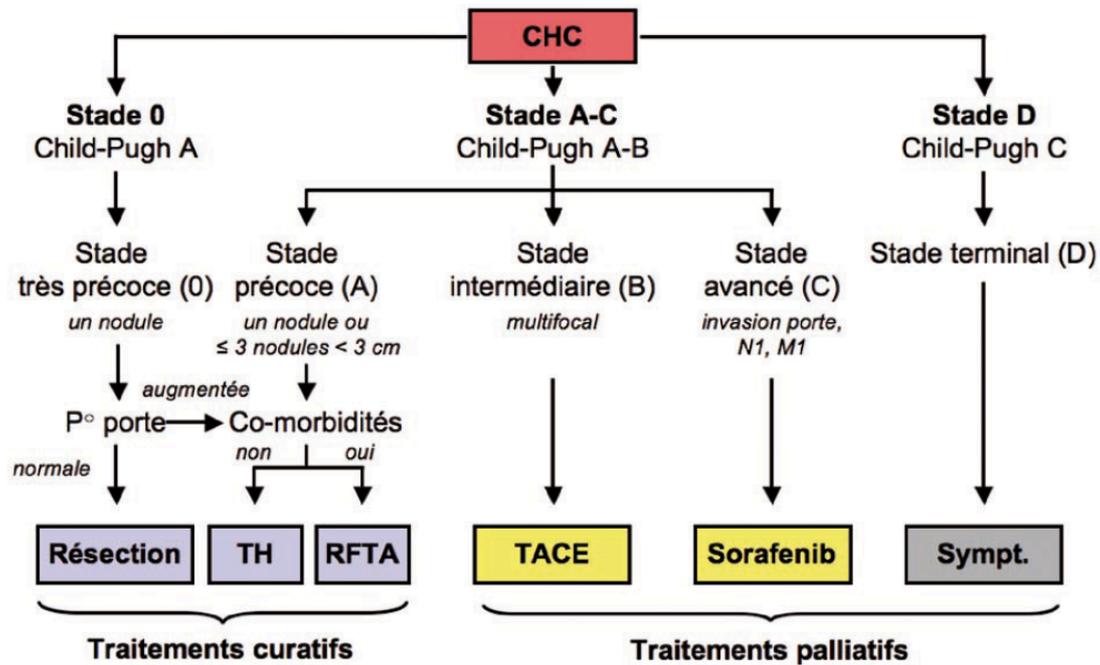


Figure 2 - La classification de BCLC.<sup>16</sup>

*P°* : pression ; *TH* : transplantation hépatique ; *RFTA* : ablation par radiofréquence ; *TACE* : chimioembolisation transartérielle

Selon la figure 2, les traitements à visée curative sont la résection, la transplantation et l'ablation par radiofréquence. Sinon d'autres thérapies non chirurgicales peuvent être proposées, celles à visée palliative comme la chimioembolisation transartérielle, ou médicamenteuses.

La survie à 5 ans après une résection hépatique dans les stades précoces et très précoces du CHC, atteint 70% et 90% dans la classe CTP A.<sup>17</sup> La résection chirurgicale hépatique comparée à l'ablation par radiofréquence, une autre option thérapeutique pour le traitement de CHC qui ne sera pas abordé dans ce travail, tend vers les 70% contre 60% respectivement en termes de survie à 5 ans.<sup>11</sup>

Stade	Performance status	Morphologie tumorale	Okuda	Fonction hépatique
A : stade précoce				
A1	0	Unique, < 5 cm	I	Pas d'HTP et bilirubine N
A2	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, bilirubine N
A3	0	Unique, < 5 cm	I	HTP, hyperbilirubinémie
A4	0	3 tumeurs, < 3 cm	I-II	Child-Pugh A-B
B : stade intermédiaire				
B	0	Multinodulaire	I-II	Child-Pugh A-B
C : stade évolué				
C	1-2	Invasion vasculaire Métastases	I-II	Child-Pugh A-B
D : stade terminal				
D	3-4	Indifférente	III	Child-Pugh C

Stade A et B : tous les critères doivent être remplis, Stade C et D : un seul critère suffit.  
htp = hypertension portale.

Table 2 - Stade tumoral du CHC selon BCLC.<sup>18</sup>

Le BCLC recommande de réévaluer les patients ayant un gradient d'hypertension portale cliniquement non significative, c'est-à-dire inférieure à 10mmHg, seuil à partir duquel apparaissent les varices oesogastriques.

Ce schéma algorithmique contre-indique une hépatectomie sur toute manifestation clinique de l'hypertension portale, c'est-à-dire la présence de varices oesophagiennes à l'endoscopie, d'une splénomégalie de >12 cm, ou des taux de plaquettes <100'000 mm<sup>3</sup>. En revanche, les pratiques occidentale et orientale se rejoignent sur la condition qu'un MELD < 10, ou un Child A ne représentent pas une contre-indication absolue à une hépatectomie.<sup>19</sup>

### **Évaluation pré-opératoire : investigations des outils actuels pour une sélection appropriée des candidats devant subir une hépatectomie**

La prise en charge d'un patient avec une atteinte de cirrhose hépatique nécessite une adéquate évaluation individuelle pré-opératoire. Le pronostic des patients CHC associé à un foie cirrhotique dépend à la fois du stade tumoral et également de la sévérité de la dysfonction hépatique, ce qui implique différentes approches thérapeutiques chirurgicales.

Différents outils existent pour évaluer la fonction hépatique. Ces derniers sont le score clinico-biologique et la quantification de la fonction hépatique.

#### ***Scores clinico-biologiques***

Il existe différentes manières de stratifier le risque de mortalité post-opératoire, notamment le score de Child-Turcotte-Pugh, le score de MELD et le score de ASA avec le paramètre de l'âge qui ont été mentionnés parmi les critères les plus relevant dans la littérature. Le détail de chacun de ces scores sera décrit dans la partie « matériel et méthode ».

#### ***Quantification de la fonction hépatique***

La quantification de la fonction hépatique a été proposée initialement pour mesurer la sévérité ou le pronostic des hépatopathies aiguë ou chronique. L'avantage par rapport au score clinico-biologique est qu'elle apporte une information plus objective. Ces tests sont encore peu utilisés en pratique courante.

La quantification de la fonction hépatique se mesure en concentration sanguine soit basé sur le concept de score, soit par la clairance hépatique.

#### ***Concept de clairance hépatique***

L'évaluation pronostic basée sur la clairance hépatique suppose que la fonction d'élimination hépatique représente la fonction hépatique dans son ensemble.

Depuis 2008, le service de chirurgie viscérale du CHUV a introduit un nouveau test quantitatif et qualitatif d'évaluation hépatique pré-opératoire, outil très important pour la sélection des patients pour une chirurgie hépatique, qui comprend une clairance de vert d'Indocyanine (ICG). C'est un agent biologique qui ne change pas lors de son métabolisme hépatique. Ce test de rétention nous permet de mieux évaluer les réserves hépatiques chez les patients cirrhotiques.

Dans ce travail, nous considérerons la clairance hépatique au vert d'indocyanine, qui est le test quantitatif le plus utilisé dans la pratique et qui sera décrit dans le chapitre « matériel et méthode ».

### **Prise en charge per-opératoire et les risques per-opératoires**

Aucun schéma fondé sur des preuves n'a été décrit dans la littérature concernant la prise en charge d'un patient cirrhotique devant subir une intervention chirurgicale.<sup>20</sup>

Il n'existe actuellement que des données rétrospectives dans la littérature. On ne dispose d'aucune donnée prospective, raison pour laquelle il n'y a pas de consensus international sur ce sujet.

### **Morbidité post-opératoire et les risques post-opératoires**

Malgré l'amélioration des taux de mortalité et de morbidité grâce à la progression des techniques chirurgicales et de la prise en charge périopératoire des patients cirrhotiques avec un CHC ces 2 dernières décades, la morbidité reste encore bien élevée.

Une étude internationale a tenté de stratifier une évaluation des complications postopératoires, simple et reproductible. Ceci porte le nom de la classification de Clavien, proposé pour la première fois en 1987 puis révisée en 2004. Cette classification nous aide à comparer les complications postopératoires, risque de morbidité s'élevant à 32-33% et la mortalité à 4.0-5.3% chez les patients avec un CHC ayant bénéficié d'une hépatectomie.<sup>21-22</sup> Cette classification sera un de nos outils relevée et décrit dans le chapitre « matériel et méthode ».

Pour les patients atteints de CHC, la présence de complications postopératoires affecte le pronostic de la survie à long terme, après une hépatectomie. La première cause de mortalité postopératoire est la survenue d'une insuffisance hépatocellulaire après une hépatectomie d'un carcinome hépatocellulaire.<sup>23</sup>

## **Hypothèses du travail de maîtrise**

Le service de chirurgie viscérale du CHUV suit les recommandations internationales pour la prise en charge chirurgicale des patients cirrhotiques atteints de CHC en ce qui concerne la sélection de ces patients pour la chirurgie hépatique, ainsi que leur évaluation pré-opératoire se basant sur les différents critères cités auparavant. En effet, l'évaluation pré-opératoire suit les scores clinico-biologiques : le CTP, le MELD et le score ASA, et la quantification de la fonction hépatique, mesurée par la clairance au vert d'indocyanine pour l'évaluation du risque de mortalité et également de résécabilité hépatique. La décision quant à l'étendue de la chirurgie hépatique (majeure vs mineure) se fait sur les deux schémas de prise en charge thérapeutique, celui de Makuuchi et celui de BCLC, également cités auparavant.

Dans ce travail nous avons cherché à évaluer si les patient cirrhotiques atteints de CHC ayant eu pour cela une hépatectomie au CHUV et qui ont été sélectionnés selon les critères soit de Makuuchi, soit de BCLC ont la même mortalité postopératoire, la même morbidité, ainsi que le taux similaire de complications majeures, évaluées par les critères de Clavien, après chirurgie hépatique. Notre hypothèse est que les patients sélectionnés soit selon les critère de Makuuchi, soit selon le BCLC et traités chirurgicalement au CHUV, suivent les mêmes taux de mortalité, morbidité et de complications post-opératoires que les patients opérés dans les centres spécialisés pour la chirurgie hépatobiliaire de part le monde. Pour cela, dans un deuxième temps, nous allons comparer les résultats ainsi obtenus aux résultats publiés au niveau international. Le but final est de voir si ce travail de maîtrise pourrait servir de benchmark de contrôle de qualité pour la prise en charge chirurgicale des patients cirrhotiques atteints de CHC au CHUV.

## **Matériels et méthode**

Pour répondre aux questions posées précédemment, nous avons recruté tous les patients cirrhotiques qui ont présenté un CHC et qui ont eu une chirurgie hépatique durant la période de 2008 à 2012 dans le service de chirurgie viscérale du CHUV. L'ensemble des données sur ces patients a été prélevé au niveau du registre de la chirurgie hépatique du CHUV et ces dernières ont été analysées rétrospectivement.

Les patients qui ont été sélectionnés pour l'hépatectomie selon les critères de Makuuchi ont été introduit dans le groupe Makuuchi et ceux sélectionnés selon le score BCLC, en ont rejoint le groupe BCLC. Ainsi, on a formé deux groupes de patients distincts. L'analyse des données des patients de chaque groupe a été catégorisée selon trois phases distinctes : la phase de sélection pré-opératoire des patients pour la chirurgie hépatique, la phase per-opératoire et la phase post-opératoire. Différents critères pour chacune de ces phases ont été énoncés.

### **Phase de sélection préopératoire des patients pour la chirurgie**

Tous nos patients ont subi une évaluation pré-opératoire telle que l'évaluation de la sérologie virale, des valeurs de laboratoire, de la fonction hépatique, d'un US, et d'une évaluation de la cirrhose et des caractéristiques tumorales à l'aide de l'imagerie radiologique.

Pour chacun des deux groupes, la phase de sélection pré-opératoire des patients cirrhotiques avec CHC ayant eu une chirurgie hépatique a été catégorisée par plusieurs critères permettant une analyse statistique des deux groupes de patients.

Initialement, des informations générales de chaque patient ont été introduites dans la base de données, telles que l'âge, le poids, la taille et le sexe. Les habitudes, telles que consommation d'alcool et de tabac. La présence d'infections virales responsables de la cirrhose telles qu'une hépatite B et C et également d'une hépatopathie aiguë versus chronique. Il y a eu ensuite des critères cliniques d'ascite, d'ictère, d'hypertension portale. Les antécédents de chimioembolisation et de chimiothérapie pré-opératoires. La présence de comorbidités cardiaques, pulmonaires et rénales. Les examens biologiques tels que l'hémoglobine, le PTT, le TP, l'INR, l'albumine, la bilirubine totale, l'ASAT, l'ALAT, la phosphatase alcaline, le GGT, la CRP, l'amylase, la lipase, le créatinine l'alphafoetoprotéine.

Les scores clinico-biologique tels que le CTP, le MELD, l'ASA et la quantification de la fonction hépatique représentée par l'ICG-15 test ont été rapportés.

### ***Le score de Child-Turcotte-Pugh (CTP)***

Ce score est le plus communément utilisé pour évaluer le pronostic et le risque chirurgical. Il a été le gold-standard pendant plus de 4 décennies. Il comprend 5 paramètres : la présence ou non d'ascite, une encéphalopathie, le taux de bilirubine totale sérique, le TP, et l'albumine. Il varie de 5 à 15 points. Le tableau 4 ci-dessous illustre avec plus de précision ce score.

Variables	Sévérité	Score
Encéphalopathie	Absente	1
	Modérée I-II	2
	Importante III-IV	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie (µmol/litre)	< 34	1
	34 à 51	2
	> 51	3
Albuminémie (g/L)	> 35	1
	28 à 35	2
	< 28	3
Taux de prothrombine	> 50 %	1
	40 à 50 %	2
	< 40 %	3

**Table 3 - Classification de CTP.**<sup>18</sup> A = 5-6, B = 7-9, C = 10-15.

Le taux de mortalité sur 1 an, chez les patients cirrhotiques ayant subi une intervention chirurgicale digestive selon le score de CTP est classé en 3 différents grades, c'est-à-dire le Child A, Child B et Child C, correspondant à 10%, 30% et 76-82% respectivement.<sup>9</sup>

L'avantage de cette méthode est qu'elle est facile d'utilisation, et qu'elle corrèle bien avec la morbidité et la mortalité per- et post-opératoire des patients cirrhotiques. Le désavantage est son effet plafond, quant à la difficulté de stratifier les fonctions métaboliques au sein d'un même grade Child, et par conséquent pourrait exclure une partie de cette tranche de population à bénéficier d'un traitement chirurgical. Le deuxième point, est le caractère subjectif quant à l'évaluation clinique de l'ascite et de l'encéphalopathie hépatique.

### ***Le score de Model End-stage Liver Disease (MELD)***

Cette méthode ne concerne que les patients atteints d'une cirrhose sévère. Son utilisation pour prédire le risque chirurgical est plus élevée que le score CTP. Ce score était initialement utilisé pour prédire la survie des patients bénéficiant d'un shunt transjugulaire portosystémique intrahépatique (TIPS). Puis par la suite, il est devenu principalement utilisé pour sélectionner des patients pour une transplantation hépatique.

C'est un score pronostic qui se calcule selon une formule logarithmique basé sur 3 valeurs objectives : la bilirubine totale sérique, la créatinine sérique, et l'INR, nécessitant toutefois d'un logiciel de calcul.<sup>15</sup>

$$\text{MELD} = 3,8 \times \log_e (\text{bilirubine totale en mg/dl}) + 11,2 \times \log_e (\text{INR}) + 9,6 \times \log_e (\text{créatinine en mg/dl}) + 6,4$$

Figure 3 – Formule logarithmique du MELD.<sup>15</sup>

### Le score ASA

Le **score ASA**, ou **Physical status score**, mis au point en 1941 par la société américaine des anesthésistes *American Society of Anesthesiologists* (ASA), exprime l'état de santé préopératoire d'un patient. Il permet d'évaluer le risque anesthésique et d'obtenir un paramètre prédictif de mortalité et morbidité péri-opératoire. Allant de 1 à 5, c'est un indicateur de la probabilité de mortalité péri-opératoire globale. Si ce score est supérieur ou égal à 3, il est considéré comme un facteur de risque anesthésique. Les patients sont classés dans une des six catégories suivantes :

#### Score État de santé du patient

Score 1	Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
Score 2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.
Score 3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, <u>décompensation</u> cardiaque débutante.
Score 4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)
Score 5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures, sans intervention chirurgicale. (« Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention » : source SFAR)
Score 6	Patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organes (selon critères spécifiques)

Table 3 – classification de l'état général du patient.<sup>25</sup>

### Clairance du vert d'indocyanine (ICG)

Comparé au score clinico-biologique modifié de CPT, le test de la fonction hépatique utilisant le concept de la clairance au vert d'indocyanine apporte une information plus objective. Le vert d'indocyanine est un agent qui est totalement métabolisé par le foie. Beaucoup de groupes asiatiques ont étudié cette clairance. L'ICG-15 est par conséquent un test très populaire en Asie. Il est d'ailleurs fortement recommandé pour évaluer les

réserves fonctionnelles hépatiques préopératoires, notamment chez les patients atteints de CHC devant subir une hépatectomie, ce test à la clairance étant intégré dans la démarche thérapeutique selon Makuuchi.

Selon la littérature asiatique, la valeur de la clairance d'indocyanine à 15 minutes de rétention nous indique l'extension maximale de résection parenchymateuse hépatique 26-28. Ces limites sont indiquées dans le tableau 4 suivant :

Clairance de l'ICG-15	Limites de l'hépatectomie
≤14%	Hépatectomie majeure
17-22%	Hépatectomie mineure
≤40%	Résection limitée

**Table 4 - Extension de la résection hépatique selon la clairance hépatique à l'ICG-15.**

Ce sont des valeurs qui sont non spécifiques aux cirrhotiques, cette étude ayant ainsi pris en compte des patients atteints de cirrhose et des patients non cirrhotiques. 16-18 Comparé au score de CPT, l'ICG-15 a l'avantage de pouvoir mieux discriminer parmi un même grade Child les patients ayant une réserve fonctionnelle suffisante à bien tolérer une hépatectomie. Parmi les Child B, 65% d'entre eux ont un ICG-15 ≤22%<sup>29</sup> ce qui nous amène à dire que le Child à lui seul ne permet pas de sélectionner adéquatement les patients pouvant bénéficier d'une intervention chirurgicale.

	Absence de cirrhose	Cirrhose	Pronostic défavorable
Vert d'indocyanine			
Clairance hépatique (ml/min)	1 215 (878-2 000)	415 (22-1 013)	
k	> 0,16	0,06 (0,03-0,09)	< 0,03
Rétention à la 15 <sup>e</sup> min	< 0,08		> 0,30
Clairance intrinsèque (ml/min)	1 230 ± 312	374 ± 236	< 300
Capacité d'élimination du galactose (mg/min)	414 (289-700)	260 (120-420)	< 100
Clairance de l'antipyrine (ml/min)	42 ± 11	14 ± 9	
Test respiratoire à l'aminopyrine	> 0,04	0,018 (0,01-0,03)	< 0,01
Clairance de la caféine (ml/min)	140 ± 48	47 ± 29	< 17
Concentration de MEGX (ng/ml)	67 (54-95)	27 (12-47)	< 12

**Table 4 - Résultats des tests hépatiques quantitatifs chez des sujets normaux ou atteints de cirrhose. Valeur associée à une diminution de la durée de survie.<sup>29</sup>**

### Phase per-opératoire

Plusieurs critères ont été sélectionnés pour catégoriser la phase per-opératoire pour les patients de chaque groupe.

Nous avons ainsi relevé et introduit dans la base de données, la présence de résection hépatique. L'utilisation de la manœuvre de Pringle, que ce soit de la durée en minute, ainsi que le nombre de manœuvres. La transfusion de culots érythrocytaires et de

plasma frais congelé. Le pic biologique de l'hémoglobine, du PTT, du TP, de l'INR, de l'albumine, de la bilirubine totale, de l'ASAT, de l'ALAT, de la phosphatase alcaline, du GGT, de la CRP ; de l'amylase, de la lipase et la créatinine.

Les résections hépatiques sont définies selon la classification Brisbane 2000.<sup>30</sup>

### Phase postopératoire

Dans cette phase également, nous avons sélectionné des critères pour chacun des 2 groupes.

Nous avons rapporté ainsi les complications chirurgicales, notamment, l'hémorragie, le biliome, la fuite biliaire, la cholangite, l'abcès, le sepsis, l'infection de plaie chirurgicale. Les réopérations. Les complications médicales, notamment cardiaques, pulmonaires, rénales, digestives, neurologiques, thromboemboliques, infectieuses de la plaie chirurgicale ou autres, hépatiques (ascite, ictère, encéphalopathie). Les complications selon la classification de Clavien et leurs nombres. Les décès durant l'hospitalisation (30 jours), ainsi que leurs causes.

### *L'évaluation postopératoire de la morbidité et de la mortalité selon la classification de Clavien*

Cette classification se base sur l'impact de la prise en charge clinique des complications post-opératoires (illustré par le tableau 5 ci-dessous), simple et reproductible, permettant de comparer la qualité chirurgicale au niveau international. L'inconvénient de cette classification, est qu'elle est non spécifique au foie, et qu'elle est également influencée par les complications non hépatiques.

La classification des complications chirurgicales peut être catégorisée en 2 sous-groupes, les complications mineures en dessous d'un score de III et complications majeures, à partir du score de III.

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

\*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.  
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

**Table 5 - Classification des complications postopératoires.<sup>31</sup>**

### **Analyse statistique**

Toutes les données ainsi sélectionnées ont été récoltées et mise sous forme de tableau Excel (® Microsoft) afin d'effectuer une comparaison statistique des 2 groupes. Les outcomes primaires sont la mortalité per-opératoire, la mortalité post-opératoire, la morbidité et les complications majeures.

Les différents critères sous-mentionnés ont été évalués et comparés entre les deux groupes, Makuuchi et BCLC. Initialement la moyenne pour chaque critère, de chaque phase et pour chaque groupe a été calculée. Ensuite, les moyennes de chaque critère ont été comparées entre chaque groupe et analysée statistiquement utilisant le Student t-test. Ce dernier a été utilisé pour tester statistiquement l'hypothèse d'égalité de deux moyennes. Les données ainsi calculées sont exprimées comme déviation standard moyenne. La valeur p obtenue inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative. Nous avons utilisé également le chi-square ( $X^2$ ) test. Ce dernier permet de tester l'indépendance entre deux variables aléatoires.

Un fois le tableau complété pour tous les critères de toutes les phases pour chacun des patients des deux groupes, l'analyse statistique par comparaison effectuée entre les patients de chaque groupe et les résultats statistiques de comparaison obtenus pour chaque critère, notamment la valeur p, ces mêmes résultats sont comparés aux valeurs existantes dans la littérature internationale.

## Résultats et discussion

Nous avons recruté un collectif de 12 patients sur la période susmentionnée. Parmi ces patients, 5 ont eu une hépatectomie selon les critères Makuuchi et 7 restant ont été sélectionnés selon le score BCLC. Ainsi nous avons formé 2 bras décisionnels et nous avons analysé les critères déjà évoqués pour chacun des 2 groupes et selon les différentes phases : pré-opératoire, per-opératoire et post-opératoire. A noter que les 12 patients ont entre 44 et 82 ans, qu'il y a 9 hommes pour 3 femmes (ratio 3 :1) et qu'ils sont tous cirrhotiques chez qui un bilan pré-opératoire a été effectué en raison de la forte suspicion de CHC.

L'analyse statistique entre les deux groupes a été faite par une personne (R.T.) en utilisant le Student t-test et le Chi-square test. Nous allons présenter ces résultats en fonction de différentes phases.

### Analyse comparative préopératoire :

Durant l'évaluation pré-opératoire, nous avons retenu 7 catégories contenant 33 critères au total qui sont présentés dans le tableau suivant.

	Variables	Makuuchi (nb = 5)	BCLC (nb = 7)	Valeur P
Données générales	Age	62.2	66.57	0.52
	Poids	67.4	84.43	0.11
	Taille	168	172.57	0.47
Habitudes	Sexe (H/F)	3H/2F	7H/2F	
	OH (non/oui)	5/0	4/3	0.09
Infections	Tabac (non/ancien)	3/2	3/4	0.56
	HBV/HCV/pas d'infections	1/3/1	1/2/4	0.42
Critères cliniques	Hépatite aiguë/chronique	1/3	0/3	0.35
	Ascite (non/oui)	4/1	7/0	0.22
	Ictère (non/oui)	5/0	7/0	
Préttt	http (non/varice)	2/3	6/1	0.09
	Préttt (non/chimioembol)	2/3	5/2	0.28
Comorbidités	Chimio			
	Cardiopathie (non/oui)	3/2	3/4	0.92
Laboratoire	Pneumopathie (non/oui)	5/0	6/1	0.38
	Rénale (non/oui)	5/0	7/0	
	Hb [g/L]	128.4	131.86	0.79
	aPTT [sec]	36.4	32.43	0.39
	TP [%]	72	81.43	0.39
	INR	1.18	1.09	0.13
	Albumine [g/L]	37.6	42.29	0.03
	Bilirubine totale [µmol/L]	16	11.15	0.30
	ASAT [U/L]	89.2	87	0.94
	ALAT [U/L]	96.2	72.29	0.58
Phosphatase alcaline [U/L]	162.2	88.15	0.04*	

	GGT [U/L]	242.2	223.71	0.86
	CRP [mg/L]	4.6	7.14	0.55
	Amylase [U/L]	22	31.83	0.52
	Lipase [U/L]	40.25	53.14	0.36
	Créatinine [ $\mu$ mol/L]	73.67	86.6	0.27
	$\alpha$ FP [E/L]	2611.74	362.16	0.42

Les valeurs P suivis d'un \* ont une valeur statistiquement significative

Etant donné que seul les p ayant une valeur inférieure à 0.05 sont considéré comme statistiquement significatif. Parmi nos résultats, on trouve une valeur significative pour le dosage de la phosphatase alcaline dans le sang en préopératoire qui est plus élevée dans le groupe Makuuchi que dans le groupe BCLC (162.2 vs 88.15, valeur p = 0.04). Parmi les autres résultats, on ne trouve pas de différence significative.

### Analyse comparative péropératoire :

Nous avons distingué 4 catégories différentes contenant 20 critères qui sont présentés dans le tableau suivant.

	Variables	Makuuchi (N = 5)	BCLC (N = 7)	Valeur P
Résection	Nombre	1	1	
Pringle	Minute	27.8	27.9	0.99
	Nombre	2	2.31	0.71
Laboratoire pic	Culots	0.2	0.48	0.30
	PFC	1.4	0.72	0.03*
	Hb [g/L]Hb	83.6	84.12	0.89
	aPTT [sec]PTT	45.6	49.28	0.61
	TP [%]TP	60	60.07	0.98
	INR INR	1.32	1.35	0.69
	Albumine [g/L]Albumine	27.6	26.55	0.69
	Bilirubine totale [ $\mu$ mol/L]Bilirubine	67.8	50.37	0.44
	ASAT [U/L]ASAT	504.6	527.12	0.85
	ALAT [U/L]ALAT	370	378.69	0.93
	Phosphatase alcaline [U/L]	204	164	0.09
	GGT [U/L]GGT	172.2	399	0.99
	CRP [mg/L]CRP	99.2	96.4	0.89
Amylase [U/L]Amylase	21.75	36.52	0.18	
Lipase [U/L]Lipase	12	44	0.02*	
Créatinine [ $\mu$ mol/L]Créatinine	92.67	90.41	0.81	

Dans cette phase, on trouve une différence statistiquement significative au niveau du nombre de transfusion de Plasma Frais Congelé (PFC) , qui ont été plus souvent donnés

dans le groupe Makuuchi (1.4 vs 0.72, valeur p = 0.03) et une différence également pour le pic du dosage de la Lipase dans le sang qui est plus élevé dans le groupe BCLC (12 vs 44, valeur p = 0.02). Parmi les autres résultats on ne trouve pas de différences significatives.

### Analyse comparative postopératoire :

Pour l'analyse postopératoire, nous avons considéré 5 catégories contenant 23 critères qui sont présentés dans le tableau suivant.

	Variables	Makuuchi (N = 5)	BCLC (N = 7)	Valeur P
Complications chirurgicales	Non/oui	4/1	1/6	0.02*
	Hémorragie (aucun/transfusion)	4/1	4/3	0.32
	Biliome (non/oui)	4/1	5/2	0.74
Infections	Fuite biliaire (non/oui)	5/0	5/2	0.19
	Cholangite	5/0	7/0	
	Abcès (non/oui)	5/0	7/0	
	Sepsis (non/MOF)	5/0	6/1	0.38
	Plaie (non/oui)	4/1	4/3	0.41
	Reprise chirurgicale (non/oui)	5/0	6/1	0.38
	Complications médicales	Non/oui	1/4	2/5
Cœur (non/oui)		5/0	5/2	0.19
Poumon (non/épanchement)		5/0	6/1	0.38
Rein (non/oui)		5/0	7/0	
Digestif (non/oui)		5/0	6/0	0.38
SNC (non/oui)		4/1	6/1	0.79
Thrombophilie (non/oui)		5/0	6/1	0.38
Infectieux (non/oui)		4/1	6/1	0.79
Hépatique (non/oui)		1/4	2/5	0.74
Classification		Clavien (majeur/mineur)	1/4	1/6
	Mortalité	Décès (oui/non)	1/4	1/6

On remarque au niveau de l'analyse statistique que le seul critère statistiquement significatif sont les complications chirurgicales postopératoires. En effet le groupe BCLC a présenté un nombre de complications postopératoires plus élevé que le groupe Makuuchi (6 vs 1, valeur p = 0.02). Toutefois l'analyse individuelle des complications chirurgicales par catégorie ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes.

### **Analyse de la littérature médicale**

Une fois l'analyse rétrospective des patients sélectionnés et l'analyse statistique effectuée, nous avons voulu comparer à nos résultats ceux de la littérature médicale internationale sur le sujet qui concerne ce travail de maîtrise.

Les articles sélectionnés sur le moteur de recherche PubMed/Medline (@NCBI) selon les mot-clés suivants : hepatocellular carcinoma, hepatectomy, cirrhosis, Makuuchi criteria et BCLC score ont été en nombre de 33. Ces derniers ont été lus et analysés. La tâche principale était de récolter les données de résultats concernant nos outcomes, c'est-à-dire la mortalité post-opératoire, la morbidité et les complications chez des patients cirrhotiques atteints de CHC et ayant eu une hépatectomie.

Ainsi nos résultats sont comparés aux résultats publiés dans la littérature internationale. Ceci est discuté dans le dernier chapitre.

## **Discussion et conclusion**

La prise en charge chirurgicale, notamment la résection hépatique, des patients cirrhotiques atteints de CHC est aujourd'hui une option thérapeutique à part. Dans toutes séries publiées, il est évident qu'opérer un patient cirrhotique relève d'un challenge chirurgical au vu du risque élevé de la morbidité et de la mortalité post-opératoire, par contre un taux de complications acceptable. Grâce à cette option thérapeutique la survie de ces patient a été augmentée significativement.

### **Les résultats du travail de maîtrise**

Globalement, l'analyse de nos données nous montre peu de différence pré-opératoire, per-opératoire, et post-opératoire entre les deux groupes de patients cirrhotiques avec un CHC, selon les critères de Makuuchi et BCLC, hormis une différence significative ( $p < 0.05$ ) dont le dosage de la phosphatase alcaline dans le sang en préopératoire qui est significativement plus élevée dans le groupe Makuuchi que dans le groupe BCLC (162.2 vs 88.15, valeur  $p = 0.04$ ). Une différence statistiquement significative au niveau du nombre de transfusion de Plasma Frais Congelé (PFC), qui ont été plus souvent donnés dans le groupe Makuuchi (1.4 vs 0.72, valeur  $p = 0.03$ ) et une différence également pour le pic du dosage de la Lipase dans le sang qui est plus élevé dans le groupe BCLC (12 vs 44, valeur  $p = 0.02$ ) dans la phase per-opératoire. Et finalement, le groupe BCLC a présenté un nombre de complication postopératoire plus élevé que le groupe Makuuchi (6 vs 1, valeur  $p = 0.02$ ). Toutefois l'analyse individuelle des complications chirurgicales par catégorie ne montre pas de différence significative entre les 2 groupes.

### **Les résultats trouvés dans la littérature**

L'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire représente une des plus grandes craintes quant à la morbidité et la mortalité chez les patients cirrhotiques.<sup>23</sup> Associé à un CHC, la décision d'exérèse se pose. Il existe une variété d'étude concernant la meilleure méthode d'évaluation pré-opératoire chez les patients cirrhotiques devant subir une chirurgie, décrivant la clairance à l'indocyanine comme étant la méthode la plus fiable, en regard de la mortalité et morbidité post-opératoire. Notamment, le groupe de Makuuchi et al nous propose leur algorithme décisionnel avec un risque de mortalité quasi zéro selon plusieurs auteurs<sup>13,14,15</sup>, pour une hépatectomie du patient avec une cirrhose associée à un CHC. Selon l'étude menée par Imamura H et al, publiée en 2003, sur les 1056 hépatectomies procédées, aucune mortalité et moins de 3% de ces patients ont présenté des complications majeures post-opératoires d'un CHC, durant les 8 dernières années.<sup>14</sup>

Selon Yamazaki et Takayama, l'évaluation de la fonction hépatique diffèrent entre les pays asiatiques et occidentaux, utilisant principalement la clairance à l'ICG et la classification de CTP respectivement. Le résultat étant une morbidité post-opératoire similaire dans les deux groupes de patients, en revanche, une mortalité plus basse en Orient, avec un taux de survie plus élevée chez ce dernier à 5 ans.<sup>27</sup> En reportant ces arguments sur nos analyses comparatives, nous constatons des résultats inverses à la littérature, soit une différence de mortalité non significative, et une différence significative en terme de complications chirurgicales post-opératoires dans le groupe BCLC comparé au groupe Makuuchi (6 vs 1,  $p = 0.02$ ) comme mentionné auparavant.

On constate dans notre série qu'il y a une différence statistiquement significative au niveau du nombre de transfusion de Plasma Frais Congelé (PFC), qui ont été plus souvent donnés dans le groupe Makuuchi (1.4 vs 0.72, valeur  $p = 0.03$ ). Cette différence entre ces 2 groupes comparés ne semble pas avoir d'impact sur la mortalité. En

revanche, on retrouve dans la littérature un facteur de risque indépendant dans la transfusion érythrocytaire en terme de mortalité. En effet, Yamamoto et al ont effectué une étude multivariée publiée en 1994, démontrant l'impact significatif de la transfusion érythrocytaire per-opératoire sur la récurrence du CHC après une hépatectomie ( $p = 0.003$ ).<sup>32</sup> Les transfusions sanguines sont à éviter au mieux durant l'intervention chirurgicale chez ces patients.<sup>33</sup>

### **Les limites du travail de maîtrise**

Notre collectif de patients sélectionnés est petit comparé aux séries publiées au niveau international. De ce fait, la puissance de notre analyse statistique est faible et les résultats qui en découlent sont difficiles d'interprétation. On remarque très peu de différences significatives entre les groupes. Le suivi de nos patients a été fait sur la durée d'hospitalisation. Ainsi, l'interprétation des données sur la mortalité donne les tendances, mais ne permet pas une comparaison directe avec les chiffres publiés dans la littérature.

### **Le CHUV :**

Le collectif de cas opérés au CHUV permet de constater un outcome comparable à ce que nous décrit la littérature internationale dans ce type de chirurgie. L'expérience de l'équipe de la chirurgie hépatobiliaire du CHUV, ainsi que l'évaluation appropriée, et la sélection des patients cirrhotiques atteints de CHC pour la chirurgie hépatique sont la cause principale de ces chiffres comparables rapportés.

En conclusion, selon l'analyse de nos observations, ce travail de maîtrise démontre que nos résultats corroborent les données de la littérature internationale d'autres centres hépatobiliaires en terme de morbidité et de mortalité post-opératoire des patients cirrhotiques atteints de CHC ayant eu une résection hépatique.

## **Remerciements**

Je souhaite remercier mon tuteur le Dr. Halkic.

Mes vifs remerciements vont également au Dr. Muradbegovic pour son intérêt qu'il a porté à mon mémoire en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par ses propositions.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Merci!

## Références :

- <sup>1</sup> Jemal A, Center MM, De Santis C et al. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19(8) : 1893-907.
- <sup>2</sup> Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 :GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010 ; 127 :2893-2917.
- <sup>3</sup> Arii S, Okamoto E, Imamura M: Registries in Japan : current status of hepatocellular carcinoma in Japan. Liver Cancer Study Group Japan. *Semin Surg Oncol* 1996; 12: 204-211.
- <sup>4</sup> Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis : incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50.
- <sup>5</sup> Ligue suisse contre le cancer 2012.
- <sup>6</sup> Cevret S, Trainchet JC, Mathieu M et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999 ; 31(1):133-41.
- <sup>7</sup> Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30(6): 1434-40.
- <sup>8</sup> Aranha GV, Sontag SJ, Greenlee HB. Cholecystectomy in cirrhotic patients : a formidable operation. *Am. J. Surg.* 1982; 143:55-60.
- <sup>9</sup> Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhosis : still a major surgical challenge. *Surgery*, 1997; 122:730-5.
- <sup>10</sup> Ziser A, Plevak DJ, Wiesner RH et al. Morbidity and mortality in cirrhotic patients undergoing anesthesia and surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 42-53.
- <sup>11</sup> Cucchetti A, Cescon M, Trevisani F et al. Current concepts in hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2012; 18(44): 6398-6408.
- <sup>12</sup> Yasuji S et Norihiro K. Assessment of liver function for safe hepatic resection. *Hepatology Research* 2009 ; 39 : 107-116.
- <sup>13</sup> Makuuchi M, Kisuge T, Takayama T et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993; 9: 298-304.
- <sup>14</sup> Imamura H, Seyama Y, Kokudo N et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138: 1198-206.
- <sup>15</sup> Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S et al. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169: 589-94.
- <sup>16</sup> Pache I, Bize P, Halkic N et al. Prise en charge du carcinome hépatocellulaire en 2010. *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 198-202.
- <sup>17</sup> Giulante F, Ardito F, Pinna AD et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma  $\leq 3$  cm: results of an Italina multicenter study on 588 patients. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 244-254.
- <sup>18</sup> Dilon N, Patouillard B, Andigier JC. Les classifications de prédiction de survie du carcinome hépatocellulaire. *Gastroentérol Clin Biol* 2004 ; 28 : 359-366.
- <sup>19</sup> Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma : the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999

- <sup>20</sup> Nicoll A. Surgical risk in patients with cirrhosis. *J of Gastroenterol and Hepatol* 2012; 27: 1569-1575.
- <sup>21</sup> Mizuguchi T, Nagayama M, Meguro M et al. Prognostic impact of surgical complications and preoperative serum hepatocyte growth factor in hepatocellular carcinoma patients after initial hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 325-333.
- <sup>22</sup> Chok KS, Ng KK, Poon RT et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96: 81-87.
- <sup>23</sup> Lau H, Man K, Fan ST et al. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84: 1255-1259.
- <sup>24</sup> Gex L, Bernard C, Spahr L. Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey. *Rev Med Suiss* 2010 ; 6 : 1803-8.
- <sup>25</sup> wikipedia. Score ASA. [en ligne]. [http://fr.wikipedia.org/wiki/Score\\_ASA](http://fr.wikipedia.org/wiki/Score_ASA).
- <sup>26</sup> Lam CM, Fan ST, Lo CM et al. Major hépatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg* 1999; 86: 1012-1017.
- <sup>27</sup> Yamazaki S, Takayama T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: evidence-based outcomes. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 685-692.
- <sup>28</sup> Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 380-384.
- <sup>29</sup> Barbare JC. Facteurs biologiques d'insuffisance hépatocellulaire. *Hépto-Gastro*, 1998, vol 5, n°6: 423-31.
- <sup>30</sup> Figueras J, Lopez-Ben S, Llado L et al. Hilar dissection versus the "glissonian" approach and stapling of the pedicle for major hepatectomies. *Ann Surg* 2003; 238(1): 111-119.
- <sup>31</sup> Dindo D, Dermartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
- <sup>32</sup> Yamamoto J, Kosuge T, Takayama T et al. Perioperative blood transfusion promotes recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Surgery* 1994; 115: 303-309.
- <sup>33</sup> Makuuchi M, Takayama T, Gunven P et al. Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J Surg* 1989; 13: 644-648.