

Transplantation hépatique : contribution de la prise en charge anesthésique au devenir des receveurs

Loïc Benoit*, Audrey Dieu*

Liver transplantation: contribution of anesthetic management to recipient outcomes

Anesthesia plays a major role in liver transplantation (LT). Intraoperative events and their anesthetic management can significantly impact graft and patient outcomes after surgery. Blood loss and transfusions are associated with increased morbidity and early allograft dysfunction. Strategies to prevent perioperative blood loss and transfusion include preoperative anemia management, use of cell salvage, and restrictive fluid management in order to limit venous congestion. Hemostatic disturbances in cirrhosis and during LT are complex. Viscoelastic tests, such as rotational thromboelastometry (ROTEM®), are essential tools for assessing and managing these disturbances. Recent guidelines recommend the use of viscoelastic testing-guided transfusion protocols that include the use of fibrinogen and prothrombin complex concentrates during LT. Ischemia-reperfusion injury (IRI) is inherent to LT and can negatively impact graft function. Sevoflurane has been shown to reduce IRI in numerous animal studies. However, its impact on clinical outcomes remains unclear. Post-reperfusion syndrome (PRS) occurs in 10-50% of LT cases after graft reperfusion and is associated with increased morbidity and mortality. A better understanding and prevention of PRS may improve outcomes after LT. Finally, early extubation should be considered as part of a multimodal enhanced recovery after surgery program.

KEYWORDS

Anesthesia, liver transplantation, transplantation

L'anesthésie joue un rôle déterminant en transplantation hépatique (TRH). La survenue de certains événements peropératoires et leur gestion anesthésique influencent directement le devenir des greffons et receveurs.

Les pertes sanguines et les transfusions sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité et de la dysfonction précoce du greffon. L'optimisation de l'hémoglobine préopératoire, l'utilisation de récupérateurs de sang et la gestion hémodynamique visant à réduire la congestion veineuse sont autant de stratégies préventives. Les tests viscoélastiques, tels que le ROTEM®, sont incontournables dans l'évaluation et le traitement des perturbations hémostatiques complexes accompagnant la cirrhose et la TRH. L'implémentation de protocoles transfusionnels basés sur ces tests, intégrant l'utilisation de fibrinogène et de concentré de complexe prothrombinique, est recommandée.

L'ischémie-reperfusion constitue un autre défi majeur susceptible de compromettre la fonction du greffon. Si de nombreuses études fondamentales ont mis en évidence l'effet protecteur du sévoflurane, la transposition clinique de ce bénéfice reste à démontrer. Avec une incidence de 10-50%, le syndrome de reperfusion est associé à une augmentation de la morbi-mortalité après TRH. Une meilleure compréhension et une prévention efficace de ce syndrome sont susceptibles d'améliorer le devenir des patients bénéficiant d'une TRH. Enfin, l'extubation précoce, chaque fois qu'elle est possible, s'intègre comme pierre angulaire d'une stratégie multimodale de réhabilitation améliorée après chirurgie.

INTRODUCTION

L'anesthésie occupe une place déterminante dans le parcours de tout patient bénéficiant d'une transplantation hépatique (TRH). Au-delà de la sédation, l'anesthésiste assure le main-

tien de l'homéostasie au cours des différentes phases de cette chirurgie présentant des variations hémodynamiques, métaboliques et hémostatiques parfois extrêmes.

S'il est évident que l'anesthésie conditionne le bon déroulement de l'intervention chirurgicale, il est maintenant bien établi que les diverses interventions anesthésiques peropératoires peuvent également influencer le pronostic du greffon et du receveur bien au-delà de la salle d'opération.

Cet article précise l'impact de trois leviers peropératoires spécifiques à la transplantation hépatique sur le devenir du greffon et du receveur : l'optimisation hémostatique et transfusionnelle, l'atténuation des effets de l'ischémie-reperfusion et les stratégies d'extubation précoce.

TRANSFUSION ET GESTION HÉMOSTATIQUE

Les pertes sanguines et les transfusions constituent des déterminants d'un pronostic moins favorable après TRH. La transfusion de globules rouges s'accompagne d'une augmentation des complications infectieuses et de la mortalité globale (1,2). Un impact délétère sur la fonction précoce du greffon a également pu être démontré (3). De même, la transfusion plaquettaire peropératoire est liée à une diminution de la survie du greffon et de la survie globale des patients à un an (4).

Le plasma frais congelé (PFC) est fréquemment utilisé en TRH dans le but de corriger un déficit en facteurs de coagulation. Son efficacité hémostatique demeure toutefois limitée et requiert la transfusion de volumes importants. Ceux-ci exposent à une surcharge volémique (aussi appelée TACO = *Transfusion-Associated Circulatory Overload*) délétère à la fois pour le patient et pour le greffon, et peuvent paradoxalement majorer le risque de saignement en augmentant les pressions veineuses systémique

et portale. Outre le TACO, les complications respiratoires telles que le syndrome de détresse respiratoire aigu post-transfusionnel (plus souvent appelé TRALI = *Transfusion-Related Lung Injury*), peuvent également impacter le pronostic des receveurs (1,5).

Compte tenu des effets potentiellement délétères de l'administration de produits sanguins labiles, il apparaît donc essentiel de développer et appliquer des stratégies spécifiques pour prévenir et limiter les pertes sanguines lors de la TRH.

Plusieurs mesures périopératoires ont démontré leur bénéfice dans la réduction des pertes sanguines et des transfusions de produits sanguins labiles. Premièrement, l'optimisation de la masse érythrocytaire préopératoire par substitution des éventuelles carences martiale et vitaminique est essentielle. Il convient également de veiller à limiter les pertes iatrogènes liées aux prélèvements sanguins itératifs. En peropératoire, un remplissage vasculaire restrictif pendant la phase d'hépatectomie permet de limiter l'engorgement veineux splachnique et les pertes sanguines. L'optimisation des pressions de ventilation est une autre stratégie permettant de limiter les pressions veineuses centrales ainsi que l'engorgement hépatique et des collatérales porto-systémiques souvent responsables de saignement chez le patient cirrhotique. Sur le plan pharmacologique, l'utilisation de vasopresseurs, voire de diurétiques, vise à réduire la pression portale et peut participer à la réduction des pertes sanguines lors de la phase d'hépatectomie (6). Parmi les autres stratégies, la transfusion de sang autologue aspiré et traité par l'intermédiaire d'un récupérateur de sang permet également de diminuer l'exposition aux produits sanguins allogéniques.

TABEAU 1. STRATÉGIES ANESTHÉSIOLOGIQUES VISANT À LIMITER LES PERTES SANGUINES ET LE RECOURS AUX PRODUITS SANGUINS ALLOGÉNIQUES

Augmentation de la masse érythrocytaire	Optimisation de l'hémostase et diminution des pertes sanguines	Optimisation de la tolérance à l'anémie
- Bilan d'anémie précoce - Traitement des carences en fer, acide folique, vitamine B12 - Limitation des pertes sanguines iatrogènes	- Stratégies de remplissage restrictives et usage de vasopresseurs - Optimisation de la ventilation - Utilisation d'algorithmes transfusionnels basés sur les tests viscoélastiques - Utilisation de systèmes de récupération sanguine	- Optimisation du débit cardiaque - Individualisation des seuils transfusionnels

Enfin, la compréhension, le diagnostic et la prise en charge adéquate des perturbations hémostatiques lors de la greffe hépatique sont d'autres éléments clés dans la réduction des pertes sanguines périopératoires. La description des altérations de l'hémostase chez le patient cirrhotique dépasse le cadre de cet article ; il est toutefois utile de rappeler

que les tests de coagulation standard ne reflètent pas le profil hémostatique réel des patients cirrhotiques. En effet, centrés sur les seuls déficits en facteurs de coagulation, ils ne détectent ni les déficits en facteurs anti-coagulants, tels que la protéine C, ni l'élévation des facteurs VIII et de von Willebrand, typiquement retrouvés chez ces patients.

Les tests viscoélastiques tels que le ROTEM® se sont progressivement imposés comme outils incontournables dans la gestion hémostatique en chirurgie cardiaque ou après trauma. Contrairement aux tests de coagulation standard, ils permettent une évaluation rapide et globale de la fonction hémostatique en analysant à la fois la formation, la fermeté et la lyse du caillot. En fournissant des informations tant qualitatives que quantitatives sur ces différentes étapes, le ROTEM® est capable d'identifier le mécanisme responsable du saignement et de guider le clinicien dans le choix du produit hémostatique approprié. Ces produits comprennent notamment les anti-fibrinolytiques tels que l'acide tranexamique, le PFC, les concentrés de fibrinogène, les concentrés de complexe prothrombinique (CCP) et les concentrés plaquettaires. Dans le contexte de la TRH, les tests viscoélastiques ont notamment démontré leur supériorité par rapport aux tests de coagulation standard dans la prédiction du saignement périopératoire (7) et s'associent à une réduction de l'exposition aux produits sanguins labiles (8).

Le recours aux concentrés de facteurs de coagulation (fibrinogène ou CCP) reste aujourd'hui limité, freiné notamment par la crainte d'événements thrombotiques et par un accès restreint. Pourtant, guidée par le ROTEM®, cette stratégie s'est avérée supérieure au PFC dans la réduction des transfusions peropératoires, sans pour autant augmenter les complications thrombotiques (8).

L'implémentation de protocoles transfusionnels intégrant l'utilisation de concentrés de facteurs, guidée par les tests viscoélastiques, fait aujourd'hui partie intégrante des recommandations européennes de prise en charge hémostatique pour la TRH (6).

ISCHÉMIE-REPERFUSION ET SYNDROME DE REPERFUSION

L'ischémie-reperfusion (IR) est un processus physiopathologique secondaire à une interruption du flux sanguin, puis à sa restitution. Il s'agit d'un phénomène complexe impliquant notamment la réponse inflammatoire, le stress oxydatif et une dysfonction microvasculaire (9). Indissociable de la TRH, l'IR peut compromettre la fonction précoce du greffon et sa survie à six mois (10).

Le sévoflurane, gaz halogéné couramment utilisé en anesthésie, possède, au-delà de son effet hypnotique, des propriétés d'atténuation des phénomènes d'IR démontrées dans de nombreuses études animales (9). En transplantation, il peut être administré au donneur (donc avant l'ischémie), au receveur (après la reperfusion), voire pendant la phase d'ischémie (pendant la phase de conservation). On parle alors respectivement de préconditionnement, de postconditionnement ou de conditionnement pharmacologique.

Dans une étude clinique, le préconditionnement au sévoflurane a été associé à une diminution du pic de transaminases et à une réduction de dysfonction précoce du greffon (11). Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé de bénéfice clinique au pré- ou postconditionnement au sévoflurane (12). Si la pertinence clinique du conditionnement pharmacologique au sévoflurane reste à ce jour incertaine, des travaux de recherche futurs devraient préciser son intérêt selon le profil des patients ou des greffons. En outre, l'avènement des machines de perfusion d'organes ex vivo offre une opportunité unique d'étudier l'IR et les diverses stratégies visant à l'atténuer. En modèle porcin, l'adjonction au perfusé d'une solution anti-inflammatoire contenant du sévoflurane a diminué significativement divers biomarqueurs d'IR (13).

Le syndrome de reperfusion (SR) est classiquement défini par une diminution $\geq 30\%$ de la pression artérielle moyenne pendant au moins une minute, dans les 5 minutes suivant la reperfusion du greffon. L'hypotension peut être accompagnée de bradycardie, d'hypertension artérielle pulmonaire, d'arythmies ainsi que de troubles électrolytiques, métaboliques et hémostatiques. Dans les cas sévères, il peut conduire à un arrêt cardiocirculatoire. L'incidence du SR est estimée entre 10 et 50% des greffes hépatiques et sa survenue est associée à une morbi-mortalité accrue et à un recours transfusionnel plus important (14,15). Ses mécanismes physiopathologiques, encore incomplètement élucidés, sont en rapport avec l'arrivée brutale de sang acide et froid chargé de substances vasoactives et de médiateurs inflammatoires provenant du greffon et des viscères du receveur après rétablissement du flux portal. L'IR semble jouer un rôle majeur dans ce syndrome (16). La prévention et le traitement du SR reposent principalement sur la correction des anomalies métaboliques, ioniques et hémodynamiques lors de la phase anhépatique et sur l'utilisation de vasopresseurs lors de la reperfusion du greffon. Diverses stratégies pharmacologiques (notamment sulfate de magnésium, hydroxocobalamine, bleu de méthylène ou sévoflurane) pourraient réduire l'incidence ou la sévérité du SR (16,17), mais leur bénéfice clinique sur la morbi-mortalité après TRH reste toutefois à démontrer.

EXTUBATION PRÉCOCE

Dans le cadre de la réhabilitation améliorée après transplantation hépatique, l'extubation précoce, réalisée au bloc opératoire ou dans les premières heures postopératoires, s'impose comme stratégie de référence. Décrite dès 1990 et consolidée par l'expérience de centres spécialisés (18), cette stratégie est associée à une réduction de la durée de séjour en unité de soins intensifs, à une diminution de la morbidité respiratoire et à une mobilisation accélérée (19,20). Les critères autorisant son application combinent des paramètres préopératoires (absence d'encéphalo-

pathie, comorbidités limitées), et peropératoires (fonction initiale du greffon satisfaisante, stabilité hémodynamique, transfusion modérée et absence de troubles ventilatoires). En effet, la présence d'une encéphalopathie préopératoire et des besoins transfusionnels importants figurent parmi les principaux facteurs d'échec rapportés dans la littérature (19). L'extubation précoce doit ainsi être envisagée non pas comme un « fast-track » isolé, mais comme un élément intégré à une stratégie multimodale de réhabilitation améliorée, reposant sur des indications explicites, des protocoles partagés et une véritable coordination d'équipe.

CONCLUSION

La prise en charge anesthésique joue un rôle essentiel dans le bon déroulement de toute TRH. Elle repose sur l'anticipation et la gestion des perturbations hémodynamiques, métaboliques et hémostatiques propres à cette chirurgie complexe. Trois leviers peropératoires constituent des axes déterminants pour améliorer le devenir du greffon et du receveur. D'abord, l'évaluation hémostatique par l'intermédiaire de tests viscoélastiques est primordiale afin de diminuer l'exposition des patients à des produits sanguins labiles potentiellement délétères. Ensuite, l'atté-

nuation pharmacologique des lésions d'IR pourrait contribuer à réduire la morbi-mortalité, la dysfonction précoce des greffons et le SR, lui-même associé à une augmentation des complications post-opératoires. À l'avenir, la recherche fondamentale et translationnelle devrait permettre de mieux caractériser ces phénomènes ainsi que la pertinence clinique des stratégies visant à les atténuer. Enfin, l'extubation précoce, lorsqu'elle est possible, s'inscrit comme un élément central des programmes de réhabilitation améliorée après chirurgie.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- La gestion hémostatique périopératoire doit être guidée par des protocoles basés sur les tests viscoélastiques afin de limiter le saignement et la transfusion de produits sanguins labiles.
- L'extubation précoce doit être envisagée dès que possible. La décision doit se baser sur des critères objectifs prédéfinis.
- Mieux comprendre et prévenir le syndrome de reperfusion pourrait améliorer les résultats cliniques après transplantation hépatique.

RÉFÉRENCES

1. Benson AB, Burton JR, Jr., Austin GL, *et al.* Differential effects of plasma and red blood cell transfusions on acute lung injury and infection risk following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17:149-58.
2. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, *et al.* Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg.* 2013;216:902-7.
3. Hudcova J, Qasmi ST, Ruthazer R, Waqas A, Haider SB, Schumann R. Early Allograft Dysfunction Following Liver Transplant: Impact of Obesity, Diabetes, and Red Blood Cell Transfusion. *Transplant Proc.* 2021;53:119-23.
4. Pereboom IT, de Boer MT, Haagsma EB, Hendriks HG, Lisman T, Porte RJ. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth Analg.* 2009;108:1083-91.
5. Perez-Calatayud AA, Hofmann A, Perez-Ferrer A, *et al.* Patient Blood Management in Liver Transplant-A Concise Review. *Bio-medicines.* 2023;11.
6. Kietai S, Ahmed A, Afshari A, *et al.* Management of severe peri-operative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care: Second update 2022. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40:226-304.
7. Dotsch TM, Dirkmann D, Bezinover D, *et al.* Assessment of standard laboratory tests and rotational thromboelastometry for the prediction of postoperative bleeding in liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2017;119:402-10.
8. Zamper RPC, Amorim TC, Queiroz VNF, *et al.* Association between viscoelastic tests-guided therapy with synthetic factor concentrates and allogenic blood transfusion in liver transplantation: a before-after study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18:198.
9. Benoit L, Dieu A, Foguene M, Bonaccorsi-Riani E. Experimental and Clinical Aspects of Sevoflurane Preconditioning and Postconditioning to Alleviate Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury: A Scoping Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24.
10. Ito T, Naini BV, Markovic D, *et al.* Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant.* 2021;21:614-25.
11. Minou AF, Dzyadko AM, Shcherba AE, Rummo OO. The influence of pharmacological preconditioning with sevoflurane on incidence of early allograft dysfunction in liver transplant recipients. *Anesthesiol Res Pract.* 2012;2012:930487.
12. Beck-Schimmer B, Bonvini JM, Schadde E, *et al.* Conditioning With Sevoflurane in Liver Transplantation: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2015;99:1606-12.
13. Goldaracena N, Echeverri J, Spetzler VN, *et al.* Anti-inflammatory signaling during ex vivo liver perfusion improves the preservation of pig liver grafts before transplantation. *Liver Transpl.* 2016;22:1573-83.
14. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. *Ann Transplant.* 2011;16:26-30.
15. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, *et al.* Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl.* 2009;15:522-9.

16. Manning MW, Kumar PA, Maheshwari K, Arora H. Post-Reperfusion Syndrome in Liver Transplantation-An Overview. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:501-11.
17. Lee J, Yoo YJ, Lee JM, Park YJ, Ryu HG. Sevoflurane Versus Desflurane on the Incidence of Postreperfusion Syndrome During Living Donor Liver Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation.* 2016;100:600-6.
18. Mandell MS, Lockrem J, Kelley SD. Immediate tracheal extubation after liver transplantation: experience of two transplant centers. *Anesth Analg.* 1997;84:249-53.
19. Biancofiore G, Tomescu DR, Mandell MS. Rapid Recovery of Liver Transplantation Recipients by Implementation of Fast-Track Care Steps: What Is Holding Us Back? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22:191-6.
20. Rao JH, Zhang F, Lu H, et al. Effects of multimodal fast-track surgery on liver transplantation outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16:364-9.

AFFILIATIONS

* Service d'Anesthésiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

Dr Loïc Benoit
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Anesthésiologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
loic.benoit@saintluc.uclouvain.be