

Université de Montréal

**Effets de la gestion liquidienne sur l'insuffisance rénale et
les complications postopératoires en transplantation
hépatique**

Par François Martin Carrier, MD

Faculté de médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Sciences biomédicales
option Recherche clinique

31 mai 2019

© François Martin Carrier, 2019

Résumé

La transplantation hépatique est associée à beaucoup de complications et peu d'interventions périopératoires ont été démontrées efficaces pour en diminuer le risque. La gestion liquidienne est un aspect critique des soins périopératoires en chirurgie majeure et son rôle a surtout été exploré en chirurgies majeures autres que la transplantation hépatique. Nous avons procédé à une revue systématique de la littérature et à une étude de cohorte rétrospective afin de mieux définir les effets de gestion liquidienne sur l'incidence d'insuffisance rénale aiguë et sur d'autres complications en transplantation hépatique. Toute étude comparant une stratégie liquidienne restrictive à une stratégie plus libérale et évaluant au moins une complication postopératoire ou la mortalité a été incluse. Sept essais cliniques ont été inclus. Le type de stratégie liquidienne n'avait aucun effet sur le risque d'insuffisance rénale aiguë, mais une stratégie restrictive intraopératoire était possiblement associée à une diminution des saignements intraopératoires, des complications pulmonaires, de la durée de l'assistance respiratoire mécanique et de la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, bien que la qualité des données fût limitée. Une étude de cohorte rétrospective a ensuite été réalisée chez 528 patients ayant reçu une transplantation hépatique au CHUM entre juillet 2008 et décembre 2017 afin d'évaluer l'effet du bilan liquidien sur les complications postopératoires. Après ajustement statistique pour plusieurs facteurs de confusion, nous constatons que le bilan liquidien n'était pas associé au risque d'insuffisance rénale aiguë, mais qu'un bilan plus élevé était possiblement associé à une augmentation du temps jusqu'à l'extubation et à une diminution de la survie. Ainsi, un bilan liquidien intraopératoire moins élevé ou une stratégie de gestion liquidienne intraopératoire plus restrictive semblent associés à une diminution des complications pulmonaires, de la durée de l'assistance respiratoire mécanique et de la mortalité. Cette association doit être plus amplement étudiée.

Mots-clés : Transplantation hépatique, stratégie de gestion liquidienne, insuffisance rénale aiguë, complications postopératoires, mortalité.

Abstract

Liver transplantation is associated with many complications and few perioperative interventions have been shown effective to reduce this risk. Fluid management is a critical aspect of perioperative care in major surgery and its role has mainly been explored in major surgery excluding liver transplantation. We conducted a systematic review and a retrospective cohort study to better define the effects of fluid management on the incidence of acute kidney injury and other complications in liver transplantation. A systematic search of the literature was carried out. Any study comparing a restrictive fluid strategy to a more liberal one and measuring at least one postoperative complication or mortality was included. Seven clinical trials were included. The fluid strategy had no effect on the risk of developing postoperative acute kidney injury, but an intraoperative restrictive fluid management strategy was possibly associated with decreased intraoperative bleeding, pulmonary complications, duration of mechanical ventilation and intensive care length of stay. However, the level of certainty was either low or very low. A retrospective cohort study was then conducted in 528 patients who received a liver transplantation at the CHUM between July 2008 and December 2017 to evaluate the effects of fluid balance on postoperative complications. After statistical adjustment for many confounding factors, fluid balance was not associated with the risk of acute kidney injury, but a higher fluid balance was associated with an increased time before extubation and a reduced survival. Thus, a lower intraoperative fluid balance or a more restrictive intraoperative fluid management strategy appeared to be associated with decreased pulmonary complications, duration of mechanical ventilation and mortality. This association needs to be further explored.

Keywords: Liver transplantation, fluid management strategy, acute kidney injury, postoperative complications, mortality

Table des matières

Chapitre 1. Introduction	1
1. Mise en contexte de la transplantation hépatique	1
2. Prise en charge intraopératoire et issues cliniques en transplantation hépatique.....	3
2.1 Complications et mortalité en transplantation hépatique.....	3
2.2 Instabilité hémodynamique lors d'une transplantation hépatique	7
2.3 Prise en charge de l'instabilité hémodynamique intraopératoire	10
2.4 Prise en charge hémodynamique en transplantation hépatique	11
2.5 Gestion liquidienne en chirurgie majeure	14
3. Rôle de la gestion liquidienne en transplantation hépatique.....	16
3.1 État et écart des connaissances	16
3.2 Objectifs, questions de recherche et hypothèses des projets.....	17
3.3 Issue d'intérêt principale des projets de recherche	19
4. Structure du mémoire.....	20
Chapitre 2. Matériel et méthodes : premier projet	22
1. Question de recherche.....	22
2. Devis de l'étude	22
3. Stratégie de recherche, sélection des études et gestion des données	22
4. Analyses.....	26
5. Résumé des résultats.....	27
Chapitre 3. État des connaissances : une revue systématique de la littérature	28
Chapitre 4. Matériel et méthodes : deuxième projet.....	50
1. Question de recherche.....	50
2. Description de l'étude et des variables	50

3. Gestion des données, classification de l'exposition et classification des issues.....	55
4. Analyse principale	60
5. Analyses secondaires	62
Chapitre 5. Résultats : une étude de cohorte rétrospective	67
Chapitre 6. Discussion	85
Conclusion	94
Annexe 1 : Revue systématique.....	95
Annexe 2 : Étude de cohorte.....	115

Liste des tableaux

Tableau I. Incidences des complications postopératoires en transplantation hépatique	3
Tableau II. Classification de Dindo-Clavien des complications chirurgicales	7
Tableau III. Caractéristiques hémodynamiques des différentes phases de la transplantation hépatique	9
Tableau IV. Association entre diverses variables intraopératoires et les complications postopératoires	12
Tableau V. Caractéristiques des études incluses (revue systématique)	34-36
Tableau VI. Issues d'insuffisance rénale aiguë des essais cliniques et études de cohorte incluses (revue systématique)	41
Tableau VII. Résumé des résultats (revue systématique)	49
Tableau VIII. Critères KDIGO-AKI	52
Tableau IX. Analyse de survie avec interaction entre bilan et temps	64
Tableau X. Caractéristiques préopératoires de la cohorte	74
Tableau XI. Issues postopératoires	76
Tableau XII. Résultats des analyses multivariées de l'IRA à 48 heures	79
Tableau XIII. Résultats des analyses multivariées du temps jusqu'à l'extubation	79
Tableau XIV. Résultats des analyses multivariées de la survie à 1 an	80

Liste des figures

Figure 1. Exemple d'une stratégie de gestion liquidienne basée sur des objectifs hémodynamiques	15
Figure 2. PRISMA flow diagram of retrieved articles	33
Figure 3. Risk of bias assessment	37-39
Figure 4. Meta-analyses	45-46
Figure 5. Modèle d'association principal	53
Figure 6. Organigramme de la sélection des patients	73
Figure 7. Bilan liquidien en fonction du grade d'IRA à 48 heures	77
Figure 8. Courbes du temps jusqu'à l'extubation	77
Figure 9. Effet du bilan liquidien sur le rapport de risques instantanés d'extubation	78
Figure 10. Courbes de survie	78

Liste des sigles

Français

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

IMC : indice de masse corporelle

IRA : insuffisance rénale aiguë

PVC : pression veineuse centrale

Anglais

ALF : acute liver failure

ARDS: acute respiratory distress syndrome

AKI: acute kidney injury

CI: confidence interval

CVP: central venous pressure

HR : hazard ratio

ICU: intensive care unit

LOS: length of stay

MD: mean difference

MV: mechanical ventilation

NA: non-available

NASH: non-alcoholic steatohepatitis

OR: odds ratio

RCT: randomized controlled trials

ROB: risk of bias

ROBINS-I: risk of bias in non-randomized studies of interventions

RR: relative risk

RRT: renal replacement therapy

SV: stroke volume

SVV: stroke volume variation

Liste des abréviations

Cf. : en référence à

À mon cher Claude.

Remerciements

J'aimerais remercier mes superviseurs pour m'avoir si bien aiguillé dès le départ. J'aimerais aussi remercier mes collègues et amis, pour leur compréhension, leur soutien et leurs heures de travail supplémentaires. Un merci particulier à Dr Michaël Chassé, pour tous les conseils au quotidien, à Dre Marie-Pierre Sylvestre, pour son enseignement hors-pair et à Dr Martin Girard et Miceline Mésidor pour l'aide à la gestion de mes problèmes de R.

Avant-propos

Les complications sont fréquentes après une transplantation hépatique. Nous avons voulu comprendre la relation entre plusieurs variables périopératoires et ces complications. Surtout, nous avons voulu explorer l'effet de la gestion liquidienne lors d'une transplantation hépatique sur le risque de complications postopératoires, dont l'insuffisance rénale aiguë. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un programme de recherche voulant développer des interventions périopératoires pouvant réduire les complications postopératoires en transplantation hépatique et améliorer le devenir de ces patients. Ce programme devrait se déployer sur les prochaines années et le présent mémoire en propose les assises.

Chapitre 1. Introduction

1. Mise en contexte de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique permet la survie de patients atteints d'une maladie hépatique terminale secondaire à une cirrhose. Chaque année, plus de 8000 transplantations hépatiques ont lieu aux États-Unis, plus de 6000 en Europe et plus de 400 au Canada, faisant du foie le deuxième organe le plus transplanté au monde.¹⁻³

Contrairement aux maladies terminales cardiaques, pulmonaires ou rénales, aucun système de support d'organe extracorporel n'existe pour remplacer les fonctions d'épuration et de synthèse du foie, bien que plusieurs de ces systèmes soient en développement. Ceci dit, les maladies hépatiques terminales évoluent de différentes façons et l'insuffisance des fonctions de l'organe lui-même n'est pas leur seule manifestation. Les maladies hépatiques terminales démontrent certes une insuffisance des fonctions d'épuration et de synthèse qui leur sont propres (hyperbilirubinémie, diminution des facteurs de la coagulation, diminution de l'albuminémie, encéphalopathie hépatique), mais elles incluent aussi de l'hypertension portale qui est souvent à l'origine des épisodes de décompensation de la cirrhose et de détérioration de l'état de santé des patients (ascite, péritonites bactériennes spontanées, hémorragie digestive, syndrome hépatopulmonaire, syndrome hépatorénal).^{4,5} De plus, la majorité des cirrhoses peuvent évoluer vers un carcinome hépatocellulaire, dont le traitement le plus efficace, si circonscrit, est aussi la transplantation hépatique. Bref, une simple suppléance extracorporelle de l'insuffisance hépatocellulaire, même si un jour disponible pour des thérapies à long terme, ne traitera pas les manifestations de l'hypertension portale et le carcinome hépatocellulaire; la transplantation hépatique demeurera donc le traitement de choix de ces manifestations cliniques pour encore longtemps. Les patients souffrant d'une maladie hépatique terminale n'ont ainsi aucune autre alternative thérapeutique que la transplantation hépatique pour assurer leur survie.

Dans le monde, les principaux diagnostics de maladie hépatique menant à une transplantation hépatique sont la cirrhose alcoolique, les hépatites B et C, le carcinome hépatocellulaire (toute

étiologie sous-jacente confondue) ainsi que la cirrhose NASH (*Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*).^{1,2,4} Plusieurs interventions thérapeutiques et de santé publique ont été développées dans les dernières années, menant à une diminution de l'exposition de la population aux pathogènes responsables des maladies hépatiques terminales.⁵ L'arrivée de traitements antiviraux extrêmement efficaces pour traiter les hépatites virales ont entre autres drastiquement diminué leur progression vers une maladie hépatique terminale et les besoins en transplantation hépatique pour ces indications.^{2,5} Or, plusieurs patients infectés demeurent sans diagnostic et sans traitement et, malgré l'ensemble de ces interventions, 10 % de la population canadienne souffre d'une maladie hépatique quelconque. De plus, la cirrhose NASH, causée par l'obésité et endémique aux États-Unis et dans les autres pays industrialisés, est devenue la principale cause de transplantation hépatique aux États-Unis en 2016, participant activement au besoin continu de ces organes.^{2,5,6} Ainsi, malgré l'ensemble des avancées notables dans le traitement et la prévention des maladies hépatiques terminales, le volume annuel de transplantation hépatique ne cesse d'augmenter mondialement.^{1,2,4} Le nombre de patients en attente d'un greffon demeure toujours élevé, avec près de 15 000 patients en attente aux États-Unis, tout comme reste élevée la mortalité sur liste d'attente, de 15 %.²

La transplantation hépatique est une procédure chirurgicale complexe, risquée et coûteuse.⁷ Elle est associée à plusieurs complications systémiques, ainsi qu'à une incidence élevée de dysfonction du greffon.^{1,2,4,7} Une optimisation de l'ensemble des organes prélevés et des issues de leur transplantation est nécessaire afin d'en maximiser l'utilisation et d'offrir aux receveurs une issue favorable. Différentes interventions en amont du prélèvement (sélection des donneurs, prise en charge hémodynamique du donneur d'organes, immunomodulation), lors du prélèvement (solution de préservation, perfusion ex-vivo, durée d'ischémie), lors de la transplantation (techniques chirurgicales, reperfusion du greffon, prise en charge hémodynamique du receveur) et à la suite de la transplantation (prise en charge hémodynamique du receveur, immunosuppression, prophylaxies infectieuses, prise en charge des complications systémiques) peuvent potentiellement améliorer les issues de ces patients. C'est pourquoi, dans le cadre du présent mémoire, nous nous intéresserons à des interventions intraopératoires survenant lors de la transplantation hépatique qui peuvent améliorer les issues de ces receveurs.

2. Prise en charge intraopératoire et issues cliniques en transplantation hépatique

2.1 Complications et mortalité en transplantation hépatique

Ces dernières décennies, le taux de survie en attente de transplantation hépatique et postopératoire s'est amélioré grâce à une priorisation objective des patients les plus malades et une amélioration globale de la qualité des soins.^{8,9} Par contre, la mortalité à 1 an demeure aux environs de 10 % et la non-survie du greffon à 1 an de 15 %.^{1,2,4} Les complications postopératoires n'ont quant à elles pas diminué, même qu'elles ont possiblement augmenté, les incidences d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et les complications biliaires ayant doublé depuis la priorisation de la transplantation chez les patients les plus malades.¹⁰ Les receveurs de foie souffrent, en moyenne, de plus de trois complications postopératoires, dont plus de la moitié sont graves; elles sont surtout infectieuses, pulmonaires, rénales ou concernent le greffon (Tableau I).¹¹⁻²²

Tableau I. Incidences des complications postopératoires en transplantation hépatique¹¹⁻²²

Catégorie de complications	Incidences cumulées rapportées
Rénales	2-74 %
Besoin d'une thérapie de remplacement rénal	7-30 %
Infectieuses	16-60 %
Pulmonaires	13-41 %
Greffon	
▪ Dysfonction du greffon	3-29 %
▪ Biliaires	6-38 %
▪ Vasculaires	2-25 %
▪ Rejet aigu	5-35 %
Cardiovasculaires	8-27 %
Neurologiques	9-16 %
Gastrointestinales	8-31 %

Ces complications ont plusieurs conséquences. Elle augmentent le risque de décès à 30 jours (rapport de risques instantanés de décès = 1,1 pour toute complication, 2,2 pour l'IRA), le risque

de décès à un an (rapport de risques instantanés de décès = 4,1 pour l'IRA ou 1,1 pour toute complication), les réadmissions (rapport de risque de réadmission = 1,31 pour toute complication), la lourdeur et le coût des soins (100 000\$ pour les soins associés à un décès dans la première année post-transplantation) ainsi que la durée de séjour (23 jours d'hospitalisation de plus si thérapie de remplacement rénal).^{4,7,11,23,24} L'ensemble de ces complications, très souvent graves, s'ajoute à la mortalité et l'insuffisance de greffon qui somme toute sont élevées en transplantation hépatique, détériorant du même coup la qualité de vie des receveurs de foie. Cette combinaison fait ainsi de la transplantation hépatique, le seul traitement des maladies hépatiques terminales, une chirurgie à morbidité postopératoire élevée.

Des complications peuvent survenir dans tous les systèmes après une transplantation hépatique. Une des complications fréquentes et fortement associée à la mortalité postopératoire est l'insuffisance rénale aiguë.^{11,12,14,16,22,24-27} La variabilité de son incidence est très grande à travers l'ensemble des études publiées. Cette variabilité s'explique probablement en partie par l'hétérogénéité des populations étudiées (différents pays, différentes années, sélection différente des patients selon les programmes) et en partie par l'hétérogénéité des définitions utilisées (catégorisation et choix de la fenêtre de temps). Une issue plus objective de la gravité de l'insuffisance rénale aiguë après la transplantation est le besoin d'une thérapie de remplacement rénal qui y est associée; l'incidence de cette thérapie est également variable et élevée. Tel que nous l'avons mentionné, l'insuffisance rénale aiguë et le besoin d'une thérapie de remplacement sont associés à une mortalité postopératoire plus élevée et à une utilisation plus importante des soins de santé (coût, durée de séjour et réadmissions). Dans une étude américaine multicentrique, la plus exhaustive sur les complications postopératoires en transplantation hépatique, le besoin d'une thérapie de remplacement rénal était un des facteurs les plus étroitement associés à une augmentation de la durée de séjour et de la mortalité hospitalière.¹¹ Enfin, des données provenant de plusieurs études de cohorte suggèrent que l'insuffisance rénale aiguë est la complication postopératoire la plus associée à la mortalité à long terme.^{11,24,28} Les causes potentielles de cette complication dans un contexte de transplantation hépatique sont multiples et l'existence d'une proportion élevée de patients ayant une insuffisance rénale avant la transplantation y contribue certainement (cf. section 2.4).^{11,16,29}

Les complications du greffon sont une catégorie de complications fréquentes associées à l'augmentation de la morbidité postopératoire et des coûts inhérents.^{2,7} Elles sont classées en quatre sous-catégories : les non-fonctions ou dysfonctions primaires, les complications biliaires (sténoses anastomotiques ou non-anastomotiques, fuites biliaires), les complications vasculaires ou les épisodes de rejet aigu.^{21,30-33} Les dysfonctions et non-fonctions du greffon ainsi que les complications vasculaires surviennent habituellement dans la première semaine postopératoire, alors que les complications biliaires et les épisodes de rejet apparaissent dans les semaines, mois ou années suivant la transplantation. Les complications du greffon se soldent souvent par des retransplantations, consommant du fait même un second organe, et augmentant d'autant plus la morbidité et la mortalité postopératoires, ainsi que les coûts associés. Les causes sont ici aussi multiples et incluent des facteurs liés autant au receveur ou à la chirurgie de transplantation elle-même, qu'à la qualité intrinsèque du greffon.^{19,31,32,34}

Les complications infectieuses sont très fréquentes. Elles se manifestent au niveau de tous les organes, particulièrement au niveau abdominal et pulmonaire.^{35,36} Elles sont bactériennes, virales ou fongiques. Le type d'organisme en cause varie en fonction du temps où l'infection survient après la transplantation, et ce, à cause des effets progressifs de l'immunosuppression. Elles passent des infections bactériennes nosocomiales classiques, dans le premier mois après la transplantation, aux infections fongiques invasives ou virales ensuite. Il est donc attendu que différents facteurs périopératoires ayant potentiellement une association avec des infections postopératoires seront associées plutôt aux infections bactériennes précoces qu'aux autres types d'infections plus tardives.³⁶

Les complications pulmonaires sont aussi très fréquentes. Elles sont en général au nombre de trois : la pneumonie, l'œdème pulmonaire cardiogénique et l'œdème pulmonaire d'hyperperméabilité capillaire (*Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]*). Elles sont très fréquentes et potentiellement reliées étroitement à la qualité du greffon et aux différentes variables périopératoires. En effet, dans plusieurs populations, l'importance de l'inflammation et de l'immunomodulation provoquée par la gravité d'une chirurgie, d'un trauma, du nombre de transfusions reçues ou de la quantité de solutions de réanimation reçues dans un contexte de maladie critique a été associée au risque de complications pulmonaires.³⁷⁻⁴² Une association

similaire a aussi été suggérée en transplantation hépatique.^{43,44} Les complications pulmonaires sont d'ailleurs une cause importante de réadmission à l'unité des soins intensifs après une transplantation hépatique, tout comme le besoin persistant d'assistance respiratoire mécanique est associé à la mortalité.^{11,45-47} Les complications pulmonaires sont donc significatives dans le décours postopératoire des patients subissant une transplantation hépatique.

D'autres types de complications surviennent à la suite d'une transplantation hépatique. Elles sont d'origine cardiovasculaire (arythmies, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire), neurologique (accident vasculaire cérébral, délirium, toxicité des inhibiteurs de la calcineurine) et gastro-intestinale (iléus, occlusion). Elles sont moins fréquemment graves et semblent moins associées à des issues à plus long terme, tel que la mortalité.^{11,24,28}

Enfin, un des aspects majeurs des complications postopératoires en transplantation hépatique est le spectre de leur gravité. En effet, non seulement les complications sont fréquentes, mais 50 à 70 % d'entre elles sont graves. L'échelle de mesure la plus reconnue pour évaluer la gravité des complications postopératoires, au sein de toute population chirurgicale, est la classification de Dindo-Clavien : échelle de I à V, où V est le décès consécutif à la complication (Tableau II).⁴⁸ Toute complication de grade III ou plus est considérée grave. La majorité des complications rapportées dans les études de cohorte importantes en transplantation hépatique sont de grade III et plus.^{11,19} Ainsi, plus de la moitié des nombreuses complications ici mentionnées nécessitent une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique, ou un transfert dans une unité des soins intensifs, ou mènent au décès du patient. Non seulement un tel niveau de gravité augmente la durée de séjour hospitalier du patient et sa complexité, mais il ampute probablement sa qualité de vie de manière significative. Ceci dit, peu d'études ont évalué l'impact de ces complications graves et fréquentes sur la qualité de vie rapportée des patients, tant à court terme qu'à long terme.

En raison de la rareté des organes humains disponibles à la transplantation et d'un besoin toujours croissant, des interventions qui réduisent les complications et améliorent la survie des organes et des patients sont nécessaires.⁴⁹ Seule l'utilisation d'anti-fibrinolytiques s'est révélée efficace pour réduire les complications et améliorer le devenir des patients et des greffons à

court et long termes; aucune autre intervention périopératoire n'a démontré d'effets bénéfiques, soutenus par des données de bonne qualité, sur les issues postopératoires.^{50,51} Or, le processus de transplantation commence par une chirurgie à haut risque dont l'issue peut certainement être influencée par diverses interventions périopératoires.

Tableau II. Classification de Dindo-Clavien des complications chirurgicales⁴⁸

Grade	Définition
I	Tout écart par rapport à l'évolution postopératoire normale sans besoin de traitement pharmacologique ou d'interventions chirurgicales, endoscopiques et radiologiques. Les interventions thérapeutiques acceptables pour ce niveau de complication sont des médicaments comme les antiémétiques, les antipyrétiques, les analgésiques, les diurétiques, les électrolytes et la physiothérapie. Ce grade de complications comprend également les infections de plaies ouvertes au chevet du patient.
II	Nécessite un traitement pharmacologique avec des médicaments autres que ceux inclus dans les complications de grade I. Les transfusions sanguines et la nutrition parentérale totale sont également incluses.
III	Nécessite une intervention chirurgicale, endoscopique or radiologique.
IIIa	Intervention non sous anesthésie générale
IIIb	Intervention sous anesthésie générale
IV	Complication menaçant la vie (incluant le système nerveux central) [‡] nécessitant un transfert du patient vers une unité de soins intensifs ou de soins intermédiaires.
IVa	Défaillance d'un seul organe (incluant la thérapie de remplacement rénal)
IVb	Défaillance multi-organique
V	Décès du patient

[‡] Hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral ischémique, hémorragie sous-arachnoïdienne, excluant les ischémiques cérébrales transitoires (ICT).

2.2 Instabilité hémodynamique lors d'une transplantation hépatique

La transplantation hépatique est une chirurgie réalisée chez une population malade et précaire et est caractérisée par des périodes d'importante instabilité hémodynamique (hypotension et/ou diminution du débit cardiaque). La maladie hépatique terminale est en partie responsable de cet état de précarité hémodynamique. Elle est associée à une vasodilatation systémique importante, un haut débit cardiaque, une réserve contractile cardiaque diminuée, une distribution anormale et pathologique de la perfusion des organes, un volume circulant efficace diminué, une congestion des vaisseaux intra-abdominaux, une hypervolémie extravasculaire et parfois une hypertension pulmonaire.⁵² De plus, les anomalies de la coagulation et l'hypertension portale

sont des facteurs associés aux saignements lors d'une transplantation hépatique, saignements qui peuvent être importants et contribuer à l'instabilité hémodynamique de ces patients.⁵³⁻⁵⁶ La transplantation hépatique est quant à elle très différente des autres chirurgies majeures : les saignements sont significativement plus importants que toute autre chirurgie majeure et l'instabilité hémodynamique chirurgicale plus grande et variable en fonction des manipulations chirurgicales du lit splanchnique et de la veine cave inférieure.^{22,57}

La transplantation hépatique comporte trois phases, chacune ayant ses propres caractéristiques : la phase de dissection (incision et retrait du foie malade), la phase anhépatique (sans foie, pendant que le nouveau est anastomosé) et la phase de reperfusion (le nouveau foie est perfusé et se manifeste physiologiquement) (Cf. Tableau III).^{58,59} La phase de dissection est caractérisée par les manifestations de l'hypertension portale, causant des saignements et pertes de liquide importantes. La phase anhépatique est quant à elle caractérisée par l'obstruction du retour veineux, causant une diminution importante du débit cardiaque due au clampage des gros vaisseaux, dont la veine cave inférieure. Enfin, la phase de reperfusion est caractérisée par une hypotension et une diminution de la perméabilité capillaire, parfois marquée, état appelé syndrome de reperfusion et dont les mécanismes physiopathologiques médiés par les réactions d'ischémie-reperfusion du greffon sont similaires à une infection systémique grave (sepsis).^{57,59,60}

Tel que mentionné, la maladie hépatique terminale est associée à un état de haut débit cardiaque et de vasodilatation systémique, pouvant donner l'impression que ces patients ont une excellente fonction cardiaque. Cependant, il est maintenant clair que beaucoup de ces patients sont atteints d'une cardiomyopathie cirrhotique composée d'une dilatation de l'oreillette gauche, d'une défaillance diastolique, d'une faible réserve contractile, d'une insuffisance chronotrope, d'une dysfonction du système nerveux autonome et d'une hypovolémie relative. Cette cardiomyopathie, masquée de manière chronique par une faible post-charge, peut être démasquée lorsque la demande systolique ou les résistances vasculaires augmentent, comme lors d'une transplantation hépatique ou lors de changements du tonus vasculaire secondaires aux inhibiteurs de la calcineurine.⁶¹ Les conséquences cliniques peuvent être une insuffisance cardiaque congestive postopératoire ou un état de faible débit cardiaque associé à une

hypoperfusion tissulaire. De plus, une hypertension portopulmonaire peut aussi affecter jusqu'à 5 % des patients atteints d'une maladie hépatique terminale. La défaillance ventriculaire droite grave associée à une pression pulmonaire élevée contre-indique la transplantation.⁶² Néanmoins, une dysfonction ventriculaire droite et une régurgitation tricuspide légère ont été associées à une morbidité postopératoire accrue. Il est donc impératif de considérer l'ensemble de ces caractéristiques cardiologiques dans la prise en charge éventuelle de l'instabilité hémodynamique.⁶³

Tableau III. Caractéristiques hémodynamiques des différentes phases de la transplantation hépatique

Phase	Caractéristiques hémodynamiques et causes d'instabilité
Dissection	Hypovolémie relative Vasodilatation systémique Vasoconstriction splanchnique et rénale Cardiomyopathie cirrhotique Hypertension portopulmonaire Saignements et hypovolémie réelle
Anhépatique	Clampage de la veine cave et obstruction du retour veineux Vasodilatation secondaire aux perturbations métaboliques (acidose, hypocalcémie)
Reperfusion	Saignements et hypovolémie Syndrome de reperfusion (vasodilatation) Obstruction dynamique de la chambre de chasse du ventricule gauche Vasoconstriction pulmonaire et défaillance ventriculaire droite Thrombose intracardiaque et embolie pulmonaire Sténose de l'anastomose cave

Le syndrome de reperfusion, qui survient chez 25 % à 100 % des patients, est caractérisé par une diminution de la pression artérielle de plus 30 % une fois le greffon perfusé. Il a été associé à une augmentation du risque de transfusions, d'insuffisance rénale aiguë, de perte du greffon et à une diminution de la survie.^{14,22,57,64-67} Des mécanismes physiopathologiques inflammatoires et immuns découlant de ces phénomènes d'ischémie-reperfusion, ainsi que différents médiateurs qui leur sont associés, semblent augmenter le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire.^{68,69} Ces médiateurs sont, entre autres, l'interleukine-18 et d'endothéline-1, de puissants vasoconstricteurs contribuant probablement à une certaine vasoconstriction rénale et à une insuffisance rénale secondaire.^{68,69} De plus, la présence d'une dysfonction diastolique a été associée à un taux plus élevé du syndrome de reperfusion et d'instabilité hémodynamique au cours de la phase de reperfusion.⁶⁰ Ce syndrome de reperfusion, qui s'imbrique dans l'état hémodynamique complexe de l'insuffisant hépatique terminal, peut donc

avoir des conséquences importantes sur les issues cliniques en transplantation hépatique, dont l'insuffisance rénale aiguë; sa prise en charge est fort probablement déterminante pour l'incidence des complications postopératoires.

En résumé, la variabilité et la spécificité des perturbations hémodynamiques d'une transplantation hépatique requièrent une prise en charge hémodynamique adaptée à la physiologie de chaque phase. Les ajustements doivent donc suivre les besoins spécifiques médiés par les changements physiologiques de la maladie hépatique terminale, des manipulations chirurgicales et du syndrome de reperfusion. Les interventions ainsi déployées devront mener à une amélioration des issues postopératoires et à une diminution des complications graves.

2.3 Prise en charge de l'instabilité hémodynamique intraopératoire

Le rôle de l'anesthésiologiste est non seulement de maintenir l'inconscience du patient et d'assurer une analgésie adéquate, mais aussi d'assurer une oxygénation adéquate des organes vitaux et d'éviter l'hypoxie tissulaire. L'apport tissulaire en oxygène est médiée par trois composantes principales : le débit cardiaque, la concentration d'hémoglobine et l'oxygénation artérielle.⁷⁰ L'instabilité hémodynamique intraopératoire peut être causée par des perturbations du débit cardiaque ou par une vasodilatation systématique, le premier problème ayant des impacts sur l'apport en oxygène et le second sur la pression de perfusion des organes. Cette instabilité hémodynamique peut être prise en charge par deux types d'intervention : l'administration de différentes solutions de réanimation liquidienne et l'utilisation de vasopresseurs. Les solutions de réanimation liquidienne sont administrées en fonction des pertes sanguines et de l'effet potentiel sur le débit cardiaque, et les vasopresseurs en fonction de la pression artérielle. Une interaction existe donc entre la gestion liquidienne et l'utilisation de vasopresseurs : si l'administration de solutions de réanimation liquidienne est limitée, le débit cardiaque ne sera pas optimisé et davantage de vasopresseurs seront potentiellement nécessaires pour stabiliser la pression artérielle, et vice versa.⁷¹ Une stratégie liquidienne libérale diminue donc potentiellement les besoins en vasopresseurs en optimisant sans cesse le débit cardiaque, mais peut être associée aux complications de surcharge volémique et aux pressions de remplissage

cardiaque élevées.^{71,72} Une stratégie liquidienne plus restrictive imposera une utilisation de vasopresseurs à dose plus élevée afin de normaliser la pression artérielle, mais peut être associée à une diminution de la perfusion des organes majeurs et créer des complications ischémiques.^{71,73,74} Le volume liquidien et le niveau de vasopresseurs utilisés sont les deux variables principales d'une prise en charge hémodynamique intraopératoire.

Historiquement, les stratégies liquidiennes très libérales étaient favorisées en chirurgie majeure afin d'assurer une maximisation continue du débit cardiaque et une oxygénation tissulaire adéquate. Toutefois, des données publiées durant la dernière décennie ont associé l'administration libérale de solutions de réanimation liquidienne et l'hypervolémie secondaire à une augmentation des complications à la suite d'une chirurgie majeure comme d'un choc septique.⁷⁵⁻⁷⁷ Des stratégies d'utilisation des solutions de réanimation liquidienne moins libérales ont ainsi été développées afin d'améliorer les issues postopératoires en chirurgie majeure (Cf. section 2.5).^{78,79}

2.4 Prise en charge hémodynamique en transplantation hépatique

Tel que résumé à la section 2.2, le patient en insuffisance hépatique terminale est fort différent des autres patients chirurgicaux et la transplantation hépatique est une chirurgie comportant des caractéristiques uniques. La précarité hémodynamique de la maladie hépatique terminale entre potentiellement en synergie avec l'administration d'une anesthésie, les saignements intraopératoires majeurs et les enjeux spécifiques à la transplantation hépatique et l'ischémie-reperfusion du greffon. Physiologiquement, l'optimisation du débit cardiaque par une administration libérale de liquide pourrait favoriser la perfusion des organes majeurs et diminuer leur risque de défaillance due à l'hypoxie tissulaire, mais aussi augmenter les pressions veineuses, favoriser la congestion et l'œdème des organes, et accroître leur risque de défaillance secondaire à ces mécanismes. À l'inverse, une limitation de l'administration de liquide pourrait diminuer la congestion splanchnique et rénale, les saignements, les transfusions et les défaillances d'organe secondaires à la surcharge liquidienne, mais maintenir un plus faible débit cardiaque, et favoriser l'hypoxie tissulaire et la défaillance des organes secondaire à ces mécanismes.

Tableau IV. Association entre diverses variables périopératoires et les complications postopératoires

Auteurs	Année	Nombre de patients	Issues	Variables périopératoires associées*
Prasad et al. ²²	2017	101	IRA per-hospitalisation	PVC > 5, variabilité de la PVC, transfusion de culots globulaires ou de sang complet.
Mizota et al. ⁸²	2017	231	IRA (grades 2 et 3) à 7 jours	Hypotension, particulièrement si importante (pression moyenne < 40 mmHg).
Wiesen et al. ¹⁶	2016	187	IRA ad 1 semaine	Vasopresseurs, bilirubine postopératoire maximale, hémoglobine postopératoire minimale.
Parikh et al. ¹¹	2015	450	Toute complication grave à 30 jours	Transfusions intraopératoires, temps d'ischémie froide.
Sirivatanauksorn et al. ¹⁴	2014	81	IRA ad 1 semaine	Hypotensions intraopératoire et postopératoire.
Smoter et al. ¹⁵	2014	98	IRA ad 1 semaine	Transfusions > 6 culots (protecteur).
De Maria et al. ¹⁸	2013	827	Dysfonction du greffon à 30 jours	Hypotension préopératoire et intraopératoire (variabilité tensionnelle), transfusions plaquettaires.
Cabezuelo et al. ⁸³	2006	184	IRA à 1 semaine et à 30 jours	7 jours : durée du besoin en vasopresseurs, dysfonction du greffon 30 jours : réexploration chirurgicale, infection bactérienne

* Issues d'analyses multivariées

Plusieurs études de cohorte majeures ont évalué la relation entre diverses variables périopératoires et des complications postopératoires (Cf. tableau IV). Quelques facteurs, liés à la prise en charge hémodynamique, ont été associés au risque de complications postopératoires : l'utilisation de vasopresseurs, les pressions de remplissage cardiaque élevées (pression veineuse centrale) et les transfusions reçues.^{11,13-18,22,54,80,81} Peu d'études évaluant le rôle du bilan liquidien sur les issues postopératoires ont été réalisées, bien que quelques-unes évaluant différentes stratégies liquidiennes sont intégrées à la revue systématique exposée au chapitre 3. Ainsi, plusieurs variables intraopératoires, surtout hémodynamiques et transfusionnelles, sont

fortement associées aux issues cliniques postopératoires. Ceci suggère que des interventions ciblées sur la prise en charge hémodynamique intraopératoire et modifiant ces variables pourraient potentiellement améliorer les issues cliniques postopératoires. Leur évaluation devient donc impérative afin de mieux cibler le développement de telles interventions.

Dans un contexte d'interaction entre l'utilisation de vasopresseurs et l'administration de liquide, le rôle différentiel de chaque composante ne peut être qu'indirectement suggéré : l'utilisation de vasopresseurs peut être un signe d'une utilisation limitée des liquides et d'une surutilisation des vasopresseurs alors que des pressions de remplissage cardiaque élevées peuvent être un signe d'une administration trop libérale des liquides et d'une sous-utilisation des vasopresseurs.⁸⁴ Tel que vu dans la section 2.2, la variabilité des perturbations hémodynamiques observées lors d'une transplantation hépatique impose probablement une prise en charge hémodynamique adaptée et potentiellement différente selon la phase de la chirurgie : les patients peuvent avoir besoin de moins de liquide et plus de vasopresseurs lors de certaines phases, ou le contraire lors d'autres phases.⁵⁸ Déterminer le rôle différentiel de la gestion liquidienne, selon les phases de la chirurgie, et des doses de vasopresseurs sur le risque des complications postopératoires doit être réalisé afin de permettre le développement d'interventions thérapeutiques efficaces améliorant les issues cliniques de ces patients.

Différentes approches de prise en charge hémodynamique ont été recommandées par plusieurs anesthésiologistes et chirurgiens experts en transplantation hépatique.^{49,50,85-88} D'ailleurs, 60 % des anesthésiologistes américains impliqués en transplantation hépatique rapportent utiliser une technique de gestion liquidienne restrictive (quelle qu'elle soit) afin d'améliorer les issues postopératoires.⁸⁹ Aucune donnée similaire canadienne n'est disponible. Les travaux de notre groupe au CHUM ont suggéré que la phlébotomie (retrait temporaire de sang du patient sans administration de solutions de réanimation liquidienne lors de la phase de dissection), une stratégie de gestion liquidienne restrictive, diminuait la volémie, les pressions de remplissage et la pression portale, et était associée à une diminution des saignements majeurs, des transfusions et de la mortalité.^{53,90-92} Cette association doit être plus amplement explorée tant au niveau des issues mesurées cliniquement significatives que de sa généralisabilité. Les saignements survenant lors d'une transplantation hépatique ont beaucoup diminué au cours des deux

dernières décennies, rendant possible l'adoption de stratégies de gestion liquidienne plus restrictives.^{54,85,86} La tendance de la dernière décennie semble évoluer vers l'adoption de telles stratégies liquidiennes restrictives dans cette population, bien que peu de données soutenant une telle approche soient de grande qualité.

2.5 Gestion liquidienne en chirurgie majeure

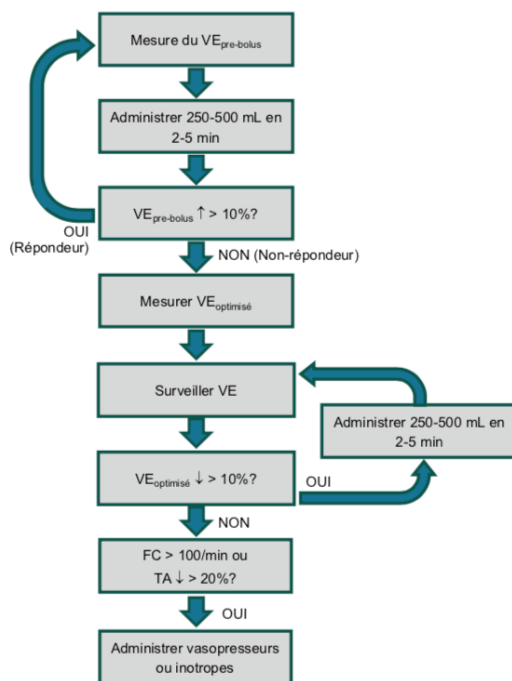
L'impact de la gestion liquidienne périopératoire sur les complications postopératoires a été beaucoup plus largement étudié dans d'autres populations subissant une chirurgie majeure. Le « déséquilibre liquidien », défini comme trop ou trop peu de liquide, a été associé à une augmentation de plus de 60 % des complications postopératoires après une chirurgie abdominale majeure.⁷⁵ De plus, des volumes de solutions de réanimation liquidienne trop faibles et trop élevés ont été associés à une augmentation de la mortalité et du risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire lorsqu'étudiés chez plus de 92 000 patients subissant une chirurgie sous anesthésie générale (aucune transplantation hépatique incluse) (rapport de cotes = 1,66 pour < 900 ml versus 1750-2700 ml et rapport de cotes = 1,29 pour > 2700 ml versus 1750-2700 ml pour l'insuffisance rénale).⁹³ Ces données confirment donc qu'une gestion liquidienne trop restrictive ou trop libérale peut être associée à une augmentation de la mortalité et des complications postopératoires, dont l'insuffisance rénale aiguë, en chirurgie majeure.

Plusieurs revues systématiques récentes suggèrent qu'une gestion liquidienne guidée par une stratégie basée sur des objectifs hémodynamiques (*goal-directed therapy*), comme le volume d'éjection ou le débit cardiaque, réduit les complications postopératoires en chirurgie majeure lorsque comparée à une stratégie de gestion liquidienne à débit fixe (Cf. Figure 1).

Une première revue systématique (n = 3024 patients) a suggéré une réduction de toute complication de 23 % (risque relatif = 0,77 [0,71-0,83], I² = 31 %) grâce à une stratégie guidée par des objectifs hémodynamiques et une seconde (n = 3258 patients) a démontré une réduction de 33 % de l'incidence cumulée d'insuffisance rénale aiguë postopératoire grâce aussi à une stratégie guidée par des objectifs hémodynamiques (risque relatif = 0,67 [0,46-0,98], I² = 16 %).^{72,94} En analyses de sous-groupe, les complications diminuées étaient surtout infectieuses, gastro-intestinales, pulmonaires ou rénales. L'essai clinique le plus important de la première

revue systématique (n = 734) utilisait comme stratégie l'obtention et le maintien d'un volume d'éjection maximal et une correction en continu des indices dynamiques de réponse potentielle au volume, stratégie la plus fréquemment utilisée par ailleurs.⁷² L'impact des stratégies de gestion liquidienne basées sur des objectifs hémodynamiques sur le risque d'insuffisance rénale aiguë semble du reste ne pas être médié par le volume de solutions de réanimation liquidienne administré. Le sous-groupe d'études comparant une stratégie de gestion liquidienne basée sur des objectifs hémodynamiques à un standard de soins démontrant un effet protecteur sur le risque d'insuffisance rénale aiguë étaient celles n'ayant pas administré un plus grand volume de solutions de réanimation liquidienne dans le groupe avec objectifs hémodynamiques et ayant favorisé l'utilisation d'inotropes (rapport de cotes = 0,47 [0,27-0,77]); aucun effet sur l'insuffisance rénale aiguë n'était apparent dans les autres sous-groupes.⁹⁵

Figure 1. Exemple d'un protocole classique de gestion liquidienne basé sur des objectifs hémodynamiques (volume d'éjection)



Outre les stratégies de gestion liquidienne basées sur des objectifs hémodynamiques, plusieurs études ont comparé des stratégies restrictives à des stratégies plus libérales. Une revue systématique récente a ainsi suggéré que des stratégies restrictives étaient associées à une diminution de l'incidence de complications, dont pulmonaires (risque relatif = 0,46 [0,22-0,96],

$I^2 = 0 \%$), lorsque comparées à des stratégies libérales.⁹⁴ Un essai clinique multicentrique récent ($n = 2983$ patients) a par contre démontré une incidence accrue d'insuffisance rénale aiguë (risque relatif = 1,71 (1,29–2,27)) lorsqu'une stratégie de gestion liquidienne périopératoire restrictive fixe était comparée à une stratégie libérale fixe lors de chirurgies abdominales majeures, probablement par un mécanisme d'hypoxie tissulaire secondaire à un faible débit cardiaque.⁷⁴ Enfin, une petite étude ($n = 72$ patients) a comparé deux types de gestion liquidienne guidée par des objectifs hémodynamiques, l'une plus restrictive que l'autre, et a suggéré une augmentation des complications infectieuses et pulmonaires avec la stratégie restrictive.⁹⁶ Tel que prévu, ces stratégies restrictives sont associées à une utilisation accrue de vasopresseurs, d'où la difficulté de séparer l'effet isolé de la stratégie liquidienne de l'effet des vasopresseurs.^{74,96} Ces approches de gestion liquidienne individualisée semblent d'ailleurs devenir le standard de soins en chirurgie majeure, particulièrement lorsque les pertes sanguines anticipées sont supérieures à 500 ml.⁷¹ Par contre, aucune des études précédemment mentionnées n'a été effectuée dans une population de patients ayant subi une transplantation hépatique.

3. Rôle de la gestion liquidienne en transplantation hépatique

3.1 État et écart des connaissances

L'ensemble des données ci-avant citées suggère ou soutient les notions suivantes quant à la gestion liquidienne en chirurgie majeure (et non en transplantation hépatique):

1. Une trop faible quantité de solutions de réanimation liquidienne administrée lors d'une chirurgie semble être associée à un risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire accru, similaire à celui associé à une trop grande quantité de solutions de réanimation liquidienne;
2. La gestion liquidienne individualisée et guidée par des objectifs hémodynamiques est supérieure à une stratégie dont les débits d'administration des solutions de réanimation liquidienne sont déterminés a priori et fixes;
3. Les stratégies de gestion liquidienne restrictives sont associées à une utilisation accrue de vasopresseurs;

4. Une stratégie liquidienne restrictive non individualisée augmente le risque de certaines complications, dont l'insuffisance rénale postopératoire;
5. Les stratégies liquidiennes basées sur des objectifs hémodynamiques associées à une diminution du risque d'insuffisance rénale aiguë n'étaient pas celles favorisant une utilisation accrue de solutions de réanimation liquidienne, mais plutôt celles favorisant une utilisation accrue de vasopresseurs et d'inotropes.

En transplantation hépatique, beaucoup de données suggèrent une association entre les événements périopératoires hémodynamiques et les complications postopératoires. Ces complications sont fréquentes et graves. Le rôle de différentes stratégies de gestion liquidienne, similaires à celles étudiées en chirurgie majeure, a été peu étudié et doit être plus amplement exploré dans cette population. De plus, des interventions périopératoires hémodynamiques efficaces pouvant améliorer les issues postopératoires des receveurs de foie sont clairement désirées par la communauté scientifique. Ainsi, à l'aide de ce mémoire et des projets de recherche qui le constituent, nous avons tenté de déterminer le rôle spécifique de la gestion liquidienne sur le risque de complications postopératoires en transplantation hépatique chez l'adulte.

3.2 Objectifs, questions de recherche et hypothèses des projets

La question de recherche fédératrice de ce projet est : Quelle est la meilleure stratégie de gestion liquidienne périopératoire à utiliser afin de diminuer les complications postopératoires en transplantation hépatique chez l'adulte? L'hypothèse principale de ce projet de maîtrise, basée sur les données précédemment évoquées et sur l'inférence provenant des populations chirurgicales, est qu'une gestion liquidienne restrictive améliorera les issues cliniques en transplantation hépatique. Cette question constitue un programme de recherche entier. Les travaux présentés au sein de ce mémoire de maîtrise se veulent une réponse à deux sous-questions majeures, chacune faisant l'objet d'un projet de recherche spécifique.

1. Quel est l'effet d'une stratégie liquidienne restrictive comparativement à une stratégie plus libérale sur le risque d'insuffisance rénale aiguë, de complications postopératoires et de mortalité en transplantation hépatique?

Tel que mentionné, la qualité des données quant aux meilleures interventions périopératoires améliorant les issues cliniques demeure faible chez la population de patients subissant une transplantation hépatique. Ainsi, nous avons voulu statuer sur la qualité des données disponibles quant à la meilleure stratégie de gestion liquidienne à utiliser dans cette population.

L'objectif du premier projet de recherche est d'évaluer l'état des connaissances quant à l'effet de ces différentes stratégies liquidiennes périopératoires sur l'insuffisance rénale aiguë et sur les autres complications postopératoires en transplantation hépatique chez l'adulte. Cet objectif sera atteint par l'entremise d'une revue systématique de la littérature dont la méthodologie est présentée au chapitre 2 et les résultats sous forme d'article scientifique au chapitre 3. Notre hypothèse est que les stratégies de gestion liquidienne restrictives seront associées à une diminution des complications postopératoires et de la mortalité.

2. Quel est l'effet du bilan liquidien intraopératoire sur le risque d'insuffisance rénale, de saignements, de durée d'assistance respiratoire mécanique, de durée de séjour et de mortalité postopératoires lors d'une transplantation hépatique chez l'adulte?

La qualité des données disponibles dans la littérature ne nous permettra probablement pas de tirer de conclusion quant aux effets d'une quelconque stratégie liquidienne périopératoire sur le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire en transplantation hépatique chez l'adulte, une complication postopératoire importante. Comme la transplantation hépatique est une chirurgie associée à beaucoup de saignements, la mesure isolée du volume de solutions de réanimation liquidienne administré ne peut pas être représentative de la stratégie de gestion liquidienne utilisée, contrairement aux autres chirurgies majeures. Ainsi, nous utiliserons le bilan liquidien comme variable substitutive de la stratégie de gestion liquidienne privilégiée par l'anesthésiologiste lors d'une transplantation hépatique. En quelque sorte, cette exposition

permettra d'évaluer l'effet du statut volémique à la fin de la chirurgie sur les complications postopératoires. Les objectifs du second projet de recherche seront de :

- Évaluer l'association entre le bilan liquidien (soit la quantité de solutions de réanimation reçues en fonction des pertes liquidiennes lors de la période intraopératoire) et l'insuffisance rénale aiguë et chronique postopératoire en transplantation hépatique chez l'adulte au CHUM.
- Évaluer l'association entre le bilan liquidien (soit la quantité de liquide reçue en fonction des pertes liquidiennes lors de la période intraopératoire) et les transfusions, la durée d'assistance respiratoire mécanique, la durée de séjour et la survie postopératoires en transplantation hépatique chez l'adulte au CHUM.

Ces objectifs seront atteints par l'entremise d'une étude de cohorte rétrospective dont la méthodologie est présentée au chapitre 4 et les résultats sous forme d'un deuxième article scientifique au chapitre 5. Notre hypothèse prévoit qu'un bilan liquidien élevé sera associé à une augmentation de l'insuffisance rénale aiguë, des transfusions, des durées d'assistance respiratoire mécanique et de séjour et de la mortalité postopératoires.

3.3 Issue d'intérêt principale des projets de recherche

L'insuffisance rénale aiguë a été choisie comme issue clinique principale pour les deux projets présentés afin de créer une homogénéité du propos. Il pourrait être argué qu'une issue principale différente aurait été préférable pour chacun des projets. Or, pour plusieurs raisons, il nous apparaissait à propos d'utiliser la même issue clinique afin de répondre à une partie de la question de recherche fédératrice ciblée sur une même issue clinique.

Tout d'abord, comme l'insuffisance rénale aiguë est fréquente en transplantation et que cette complication est particulièrement associée à la mortalité postopératoire et à une utilisation plus importante des soins de santé, l'insuffisance rénale aiguë semblait tout indiquée comme une issue majeure et significative tant pour les patients subissant une transplantation hépatique que pour les cliniciens.^{11,12,14,16,22,24-27} De plus, la perfusion rénale est anormale en insuffisance hépatique terminale, rendant ces patients plus susceptibles à l'insuffisance rénale; il est ainsi

fort possible que les perturbations hémodynamiques associées à la transplantation hépatique puissent avoir un effet sur le risque de développer une insuffisance rénale aiguë à la suite de cette chirurgie.^{97,98} Plusieurs études ont associé un volume de solutions de réanimation liquidienne trop faible et trop grand à une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire dans une pléiade de situations chirurgicales.⁹³ Différentes stratégies de gestion liquidienne ont été associées à une diminution ou à une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire en chirurgie majeure, soutenant d'autant plus les effets relevés par les données observationnelles, bien qu'il s'agisse de populations différentes.^{72,74,94,95}

En transplantation hépatique, le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire a été associé à partir de données scientifiques à plusieurs variables et événements intraopératoires, suggérant que la prise en charge hémodynamique, incluant la gestion liquidienne, puisse aussi avoir un impact significatif sur cette complication grave et mortelle dans cette population comme dans les autres populations de chirurgie majeure. Une étude de cohorte nationale incluant tous les centres de transplantation hépatique est en cours en Italie afin de mieux quantifier l'incidence et l'impact des complications postopératoires dans cette population; dans ce cas aussi, l'issue principale de l'étude est l'insuffisance rénale aiguë précoce, ce qui renforce la notion que cette issue prédomine aux yeux de la communauté scientifique (NCT02761109, www.clinicaltrials.gov). Dans ce contexte, il nous semblait à propos d'explorer l'effet de la gestion liquidienne intraopératoire et du bilan liquidien sur le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire et d'autres complications en transplantation hépatique par différentes approches méthodologiques.

4. Structure du mémoire

Ce mémoire se subdivise en plusieurs chapitres. Les chapitres 2 et 3 exposent la méthodologie et les résultats de la revue systématique sous forme d'un protocole et d'un article scientifique. Le chapitre 4 résume la méthodologie de l'étude de cohorte et le chapitre 5 en présente les résultats sous forme d'un deuxième article scientifique. Enfin, le chapitre 6 propose une discussion des résultats des deux projets de recherche, de leurs perspectives et de leurs limites.

Par ailleurs, deux annexes s'ajoutent au lot : la première concerne le chapitre 3 (revue systématique) et la seconde, le chapitre 5 (étude de cohorte).

À noter que les chapitres 2, 3 et 5 sont rédigés en anglais puisqu'ils ont été ou seront l'objet d'une publication scientifique dans un journal international.

Chapitre 2. Matériel et méthodes : premier projet

Avis au lecteur :

Ce chapitre est écrit en anglais puisque le protocole de ce projet de recherche a déjà fait l'objet d'une publication dans la revue Systematic Reviews (2018, vol. 7, n° 180); ce chapitre est constitué de la partie méthodologique de l'article publié.

1. Question de recherche

Quel est l'effet d'une stratégie de gestion liquidienne restrictive comparativement à une gestion plus libérale sur l'insuffisance rénale postopératoire et les autres complications postopératoires, incluant la mortalité, en transplantation hépatique chez l'adulte? L'hypothèse a priori est que les stratégies de gestion liquidienne restrictives seront associées à une réduction du risque de complications postopératoires.

2. Devis de l'étude

This systematic review will be conducted according to the standard methodology developed by the Cochrane Collaboration ⁹⁹ and the results will be reported according to the PRISMA statement.¹⁰⁰ This protocol was designed according to the PRISMA-P statement (see appendix I for associated checklist).¹⁰¹

3. Stratégie de recherche, sélection des études et gestion des données

Search strategy and information sources

We will search the bibliographic electronic databases CINAHL Complete (from 1937 onwards), EMB Reviews (from 1991 onwards), EMBASE (from 1974 onwards), MEDLINE (from 1946 onwards), PubMed (from inception), and the grey literature (CADTH, Clinical Trials, National Guideline Clearing House, NICE, MedNar, Google Scholar and Open Grey, from inception) up to a date close to the review submission for publication. The search will incorporate words and expressions for two conceptual groups: *liver transplantation* and *fluid therapy*. For each database, we will use words and expressions from controlled vocabulary (MESH, Emtree and

others) and free text searching. The search strategy, prepared by an information specialist, is detailed in appendix II. Snowballing method will also be used to identify other studies within the references of selected studies. Hand searching for relevant abstracts published in the annual meeting supplements of the following organizations will be performed for the years available on their website: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of Liver (EASL), International Liver Transplantation Society (ILTS), American Society of Transplantation (AST) and European Society of Organ Transplantation (ESOT).

Study eligibility

Studies will be eligible if they meet the following criteria and report any outcome of interest to our study.

Types of studies

Randomized controlled trials, quasi randomized trials, and comparative non-randomized studies (prospective or retrospective) will be included. Randomized controlled trials will be considered if at least two different fluid management strategies are compared, one being more restrictive than the other, regardless of the methods used. Observational studies will be included if at least two groups with different fluid management strategies, or different amounts of fluid administered, are compared. Observational studies with outcome-based reported groups will also be included if the volume of fluid received can be extracted for each group. Editorials, letters, narrative type reviews, case reports, and animal studies will be excluded.

Participants

We will include studies if more than 80% of participants are adults (≥ 18 years old or as defined in individual studies) undergoing liver transplantation alone (deceased or living donor graft). We will exclude studies in which more than 20% of the participants received a combined transplantation (liver + kidney, liver + lung or liver + heart).

Intervention

The intervention group will be composed of patients receiving a restrictive perioperative fluid management strategy (applied in the intraoperative period, the postoperative period or both). Any strategy or type of fluid management protocol that limits the amount of fluid administered by the clinician will be considered a restrictive fluid strategy (early-goal directed protocols, weight-based protocols, low-CVP protocols, phlebotomies, pre-determined volume

management protocols, retrospectively classified received fluid strategy, etc.). In observational studies reporting groups with different volumes of fluid received, the group with the lowest volume will be considered the intervention group.

Comparator

The control group will be composed of patients receiving a more liberal perioperative fluid management strategy than the intervention group. Any type of fluid management protocol will be considered.

Outcome measures

Our main efficacy outcome is the incidence of acute renal failure (any definition and any time point before 30 post-operative days).

Our additional exploratory outcomes are:

- Mortality (hospital and latest reported mortality).
- Perioperative complications including (but not restricted to): graft failure (any definition); biliary complications (leak, strictures and/or ischemic cholangiopathy (any definition)); pulmonary complications (pneumonia, pulmonary oedema, Acute Respiratory Distress Syndrome, duration of mechanical ventilation, ventilation free days at latest); cardiovascular complications (myocardial infarction, arrhythmias, shock, thromboembolic events); infectious complications (wound infection, abdominal abscess, bacteraemia, catheter-related bloodstream infection, urinary tract infection).
- Perioperative bleeding; intraoperative and postoperative red blood cell transfusions; intraoperative and postoperative procoagulant blood products;
- Intensive care unit (ICU) length of stay and ICU readmission; hospital length of stay.

Acute renal failure has been chosen as a primary outcome because of its high incidence following liver transplantation (13-71%), its association with intraoperative events, the burden on postoperative care and mortality and because it is a patient-centered outcome. ^{11,12,14,16,25,26}

The worldwide low post-operative mortality in this population (10% at one year) is highly likely to preclude the observation of a treatment effect from different perioperative interventions. ¹

Mortality is, however, among our additional exploratory outcomes.

Year of publication and language

Eligibility will not be restricted by year nor by language of publication.

Data management

Study selection

We will use the Endnote X8.2 software to merge retrieved titles, remove duplicates and screen titles and abstracts. Three investigators will review every potentially eligible citation to identify all relevant studies - (one investigator (FMC) will review all of them and two others (PA, MC) will each review half of them). Two investigators (FMC, MC) will do a full-text review of selected citations to confirm study eligibility before extracting data. Disagreement will be resolved by consensus (FMC, MC, PA).

Data abstraction

Two investigators (FMC and HTW) will independently review every eligible study retrieved from the search and extract data with a standardized electronic data extraction form (see appendix III). Studies in languages other than English or French will be translated before abstraction. Data will be kept in a secured database. Disagreement will be resolved by consensus. Authors of retrieved articles will be contacted for additional information if deemed necessary, such as a potential available but not reported outcome.

Data items

We will retrieve data on study characteristics, population characteristics, type of donor, perioperative period when the intervention is applied (and the associated volume of fluid received), type of intervention, type of fluid received, bleeding, transfusion of blood products and every reported review outcome. Co-interventions such as the type of vasopressors used, the use of a coagulation management protocol and transfusion thresholds will be also extracted.

Risk of bias (ROB) assessment

ROB assessment will be performed at the study level in all important domains for both the study's primary outcome and review's primary outcome (acute renal failure). The effect of starting and adhering to the intervention will be assessed. Two investigators (FMC and HTW) will independently assess ROB. Disagreement will be resolved by consensus. ROB assessment for both outcomes, if available, will be reported for each individual study using a risk of bias summary figure and detailed information for each evaluated domain as a supplementary appendix.

The Cochrane ROB assessment tool 2.0 for randomized trials will be used for RCTs. {Higgins:2016wb} For observational studies, the ROBINS-I tool for non-randomized

studies of interventions will be used and the following confounding domains that might influence selection of exposure (fluid management received) and the measure of effect (complications) will be included in our ROB assessment: comorbidities, baseline severity of the underlying liver disease and baseline severity of non-liver organ failure.¹⁰² Application of important co-interventions in both groups will also be included in the ROB assessment of observational studies, especially the use procoagulant blood products as prophylaxis and the use of a coagulation management protocol. Publication bias will be explored with a funnel plot using a common significant outcome.

4. Analyses

Main analyses

We will summarily describe retrieved observational studies and randomized controlled trials separately. We will also report studies separately based on the timing of the intervention (intraoperative, postoperative or both). We will detail study populations, fluid management protocols used, the type and amount of fluid and blood products received and outcomes (with definition and time point used). In circumstances where pooling of studies is deemed inappropriate, we will only provide a qualitative discussion of the findings. If data pooling is appropriate based on low clinical diversity across studies (similar population and interventions), we will pool outcomes using Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014). The measure of effect of dichotomous data will be risk ratios (RR) with 95% confidence intervals and mean differences (MD) with 95% confidence intervals for continuous data. We will use random effects models according to the DerSimonian-Laird method to take into account the underlying variation across studies. We will use the I^2 measure of consistency across trials to evaluate heterogeneity and will report both this score and the Cochrane's Q test.¹⁰³

Subgroup analyses

We will perform a series of subgroup analyses based on study characteristics to further explore our findings and explain potential sources of heterogeneity. We will investigate 1) the risk of bias (low vs. high risk of bias); 2) the difference in type of fluid management protocols (goal-directed therapy vs. other protocols); 3) the difference in the type of fluid received (synthetic colloid vs. not); 4) the difference in the use of a coagulation management protocol as a co-intervention (use vs. non-use) and 5) the type of graft used (living vs. cadaveric donor).

5. Résumé des résultats

We will summarize our findings in a table generated by the GRADEpro web-based tool that will include the quality of cumulative evidence using GRADE criteria.¹⁰⁴ All reported outcomes will be included.

Chapitre 3. État des connaissances : une revue systématique de la littérature

Perioperative fluid management strategies and postoperative outcomes in liver transplantation recipients: a systematic review.

François Martin Carrier, M.D. FRCPC; Michaël Chassé, M.D. Ph.D. FRCPC; Han Ting Wang, M.D. M.Sc. FRCPC; Pierre Aslanian, M.D. FRCPC; Stéphanie Iorio; Marc Bilodeau, M.D. FRCPC; Alexis F. Turgeon, M.D. M.Sc. FRCPC

INTRODUCTION

Liver transplantation is the only effective therapy for severe end-stage liver disease and is increasingly performed throughout the world.^{1,23} On average, liver transplant recipients suffer from more than three early postoperative complications, such as renal, pulmonary and infectious ones, with over half of them being severe.^{11,12} Perioperative variables, including hemodynamic variations and transfusion volume, have been associated with these complications.^{14-18,80,85,105} However, very few interventions are known to decrease their incidence.^{4,10}

Recently, experts recommended the use of a restrictive fluid management strategy in this population.⁸⁵ Despite an uncertain level of evidence, physicians use fluid management strategies such as phlebotomies or normovolemic hemodilution to improve outcomes in liver transplant recipients.^{50,89} In other surgical populations, evidence suggests that the use of restrictive or cardiac output-guided perioperative fluid management strategies improve postoperative outcomes.^{72,75,94,106} On the other hand, the use of restrictive fluid management strategy has been associated with an increased risk of acute kidney injury in major abdominal surgery.⁷⁴ None of the latter studies included liver transplant recipients.

Considering the growing use of restrictive fluid management strategy in liver transplant recipients, it becomes imperative to better define its true impact on the risk of postoperative complications in this population. We thus conducted a systematic review on the effects of restrictive fluid management strategy compared to liberal ones on clinically significant outcomes in adult liver transplant recipients.

METHODS

We designed this systematic review according to the standard methodology developed by the Cochrane Collaboration⁹⁹ and reported the results according to the PRISMA statement.¹⁰¹ We previously published its protocol.¹⁰⁷

Search strategy and information sources

We developed a search strategy that incorporated key words ‘*liver transplantation*’ and ‘*fluid therapy*’. We used key words from controlled vocabulary (MESH, Emtree and others) and free text searching. We searched the following databases: CINAHL Complete, EMB Reviews, EMBASE, MEDLINE from inception up to July 10th 2018, as well as the grey literature (CADTH, Clinical Trials, National Guideline Clearing House, NICE, MedNar, Google Scholar and Open Grey). We searched for other studies within the references of selected studies. We searched for relevant abstracts published in the annual meeting supplements of the following organizations for the years available on their website: American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of Liver (EASL), International Liver Transplantation Society (ILTS), American Society of Transplantation (AST) and European Society of Organ Transplantation (ESOT).

Study eligibility

Participants: We included studies conducted in adults (defined as more than 80% of participants of ≥ 18 years old or as defined in individual studies) undergoing liver transplantation. We excluded studies with more than 20% of the patients receiving another concurrent solid organ (kidney, lung or heart). **Intervention:** We considered any restrictive fluid management strategy (early-goal directed protocols, weight-based protocols, low-CVP protocols, phlebotomies, fixed volume management protocols, retrospectively classified groups, etc.) used in the intraoperative period, the postoperative period or both. **Comparator:** We considered any fluid management strategy that was more liberal than the intervention. **Outcomes:** Our primary efficacy outcome was the incidence of acute kidney injury (AKI), as defined by authors up to 30 postoperative days. Our secondary outcomes were mortality (hospital and latest), pulmonary complications (pneumonia, pulmonary oedema, Acute Respiratory Distress Syndrome [ARDS]), duration of mechanical ventilation (or ventilation free days at latest), graft complications (graft failure, biliary leak, strictures and/or post-transplant cholangiopathy), cardiovascular complications (myocardial infarction, arrhythmias, shock, thromboembolic events), non-pulmonary infections,

intraoperative bleeding, intensive care unit (ICU) length of stay, ICU readmission and hospital length of stay. We selected AKI as a primary patient-centered outcome because of its high incidence (between 13% and 71 %), and its association with both intraoperative and postoperative outcomes such as mortality and burden of care.^{11,12,14,16,25,26} Types of studies: We included randomized controlled trials (RCTs), quasi randomized trials and comparative non-randomized studies (prospective or retrospective). Studies were considered if at least two different fluid management strategies were compared, one being more restrictive than the other, or if at least two different volumes of fluid were administered. Observational studies were also included if the volume of fluid received could be extracted from at least two different outcome-based groups categorized on one of our outcomes of interest.

Study selection and data extraction

We used Endnote X8.2 software to merge retrieved titles, remove duplicates and screen titles and abstracts. Four investigators independently selected potentially eligible studies (FMC and a second reviewer (PA, MC or SI). Two investigators (FMC, MC) did a full-text review of selected citations to confirm their eligibility. Studies in a language other than French or English were translated before data extraction. We contacted authors for additional information when deemed necessary for inclusion (missing data on outcome or exposure); no author answered our queries. Two investigators (FMC, HTW) independently extracted data from included studies using a standardized electronic data extraction form that included study and population characteristics, intraoperative and postoperative type and volume of fluid received, bleeding, the amount of blood products transfused, major co-interventions and every reported outcome relevant to this review. Disagreements were resolved by consensus.

Risk of bias (RoB) assessment

For RCTs, we assessed the risk of bias (RoB) using the Cochrane RoB 2.0 assessment tool for our primary outcome (AKI), or the primary outcome of the study itself if AKI was not reported.¹⁰⁸ For cohort studies, we used the same approach for both exposure-based and outcome-based studies and assessed RoB for the primary outcome of the study (or AKI if no primary outcome was mentioned) with the ROBINS-I tool.¹⁰² We classified any reported association without adjustment for confounders as “critical” in the “confounding” domain and all outcome-based cohort studies as “critical” for the “classification of intervention” domain. Two investigators (FMC and HTW) independently assessed the RoB for all studies.

Disagreements were resolved by consensus. We planned to assess publication bias by funnel plots if more than 10 manuscripts are included per outcome.⁹⁹

Data synthesis

We quantitatively pooled data from RCTs. We calculated risk ratios (RR) with 95% confidence intervals using the Mantel-Haenszel method for dichotomous outcomes and mean differences (MD) with 95% confidence intervals using the Inverse Variance method for continuous outcomes. We used reported medians in pooled analyses and calculated standard deviations by dividing the interquartile range by 1.35. We used random effect models to consider the underlying variation across studies. We reported the I^2 measure of consistency to evaluate statistical heterogeneity. We performed three subgroup analyses: studies' RoB (high vs. low or some concerns RoB), period of interventions (intraoperative vs. postoperative) and subtypes of interventions (studies using low-CVP as the restrictive fluid management strategy vs. others). We **also performed** sensitivity analyses by removing studies reporting a median and by **using a conservative Bonferonni correction to adjust for the multiple statistical tests (8 statistical tests) we performed through secondary outcome analyses (using 99.4% confidence intervals)**. For observational studies, we calculated individual odds ratios (OR) with 95% confidence intervals and mean differences (MD) with 95% for continuous outcomes. We performed statistical analyses in Review Manager 5.3 (The Cochrane Collaboration, 2014) **and R (version 3.5.2)**. We generated a summary of findings table with the quality of cumulative evidence according to GRADE criteria with the GRADEpro web-based tool (gradepro.org).¹⁰⁴

RESULTS

Flowchart of study selection is presented in Figure 2. Studies and population characteristics are summarized in Table II and Table S-I, and RoB assessment summarized in Figure 3. We could not assess publication bias due to low number of included studies.

We found 7 RCTs meeting our eligibility criteria.¹⁰⁹⁻¹¹⁵ We considered 5 of them at high RoB.^{110,112-115} Five RCTs¹⁰⁹⁻¹¹³ were conducted in the intraoperative period: 4 of them used a low-CVP goal as the restrictive fluid management strategy^{109,110,112,113} and one used a strategy based on vasopressor use (norepinephrine vs placebo) to restrict fluid intake¹¹¹. Two RCTs were conducted in the postoperative period^{114,115}: one compared CVP to stroke volume (SV) or telediastolic volume as variables to guide fluid administration¹¹⁴; the other study compared the

administration of albumin to usual care ¹¹⁵. Populations were comparable among RCTs, except one study ¹¹² that included patients with more severe liver failure than other studies (Table S-I). We found 29 observational cohort studies^{44,55,91,116-141}, with all except two studies ^{118,120} being considered at high or critical RoB. Among the 14 exposure-based cohort studies^{55,116-128}, 9 collected data from the intraoperative period: three compared low-CVP to another strategy (one compared two centers using different protocols ¹¹⁶; one compared two groups retrospectively classified on CVP values after reperfusion ¹¹⁷; one compared low-CVP to goal-directed therapy in a before-after study ¹¹⁸); one compared stroke volume variation (SVV) goal-directed therapy to high-CVP management ¹¹⁹; two from the same center compared the use of phlebotomies to either unmatched historical controls (before-after study) ⁵⁵ or contemporary controls ¹²⁰; two compared two retrospectively classified groups (one based on SVV ¹²¹ and one based on the volume of fluid received ¹²²) and one compared two groups in a before-after study (practice changed over time toward a more restrictive approach)¹²³. Three studies collected data for the complete perioperative period (intraoperative and postoperative periods): two before-after studies compared a restrictive fluid management (either restrictive goal-directed therapy ¹²⁴ or a fast-track bundle that included restricting fluid ¹²⁵) to unmatched historical controls and one compared two retrospectively classified albumin-treated groups ¹²⁶. Two before-after studies collected data during the postoperative period: one compared albumin administration to no administration ¹²⁷ and one compared goal-directed therapy to unmatched historical controls ¹²⁸. For the 15 outcome-based cohort studies ^{44,91,129-141}, we compared volumes of fluid received between reported groups in each outcome section. The volume of fluid received, the amount of blood products transfused, and other co-interventions are presented in Table S-II.

We summarized results by outcomes. Individual study results and RCTs' pooled results are respectively reported in Tables V and S-III and Figures 3 and S1 (supplementary material). Subgroup and sensitivity analyses are reported in figures S2 and S3 (supplementary material).

Figure 2. PRISMA flow diagram of retrieved articles

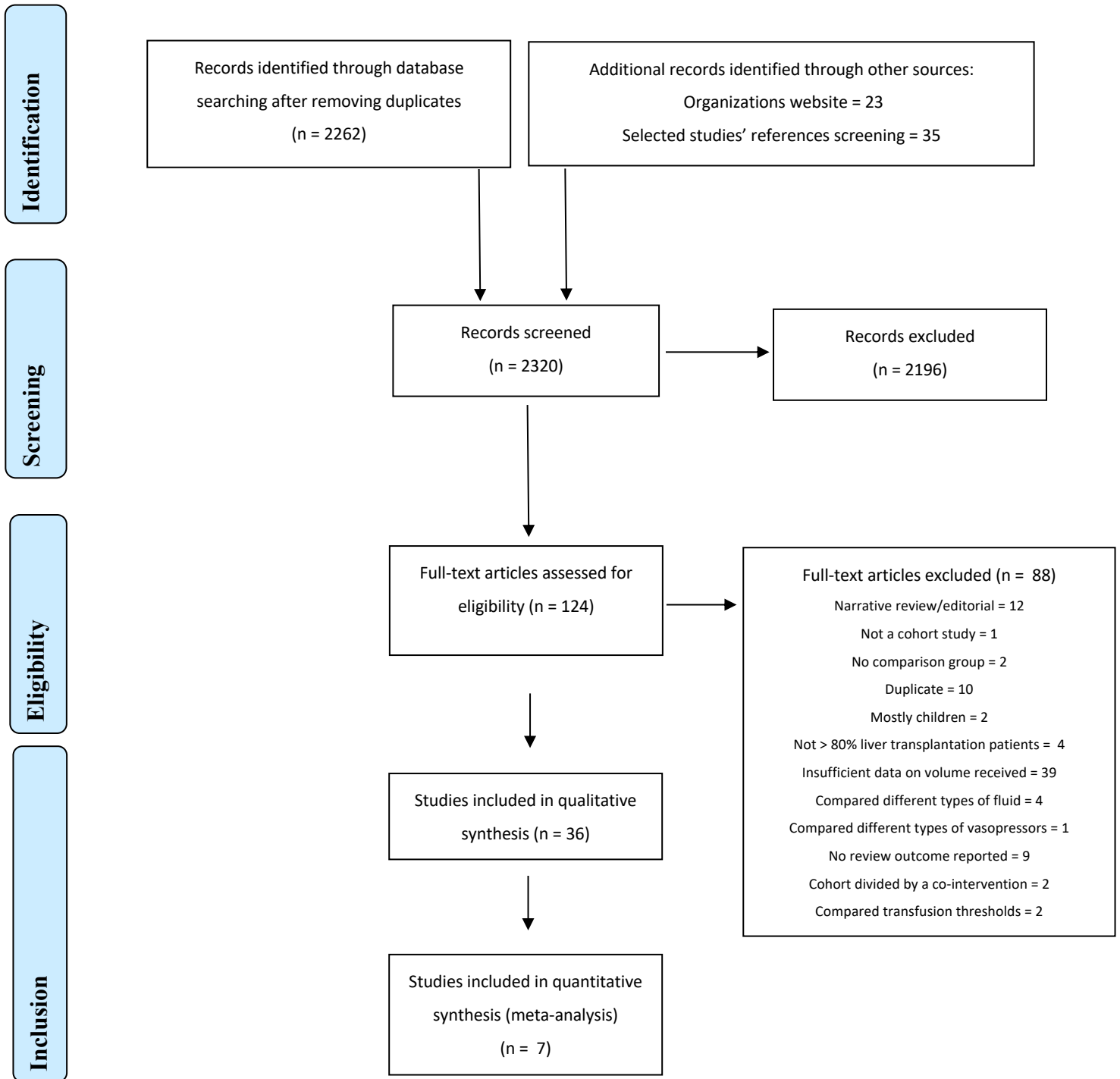


Table V-A. Characteristics of included randomized controlled trials

Author	Year	Country	Period of inclusion	Intervention (restrictive)	N	Control (liberal)	N	Primary outcome	Secondary outcomes
Intraoperative period of intervention									
Sahmeddini(1) ¹¹³	2014	Iran	02/2010-11/2010	Restrictive fluid management (crystalloid baseline infusion of 5 ml/kg/h + CVP between 8-10 mmHg)	34	Liberal fluid management (crystalloid baseline infusion of 10 ml/kg/h + CVP > 10 mmHg)	33	AKI with RRT & acute respiratory insufficiency with MV	Pulmonary edema, ICU LOS
Sahmeddini(2) ¹¹⁰	2014	Iran	02/2010-09/2010	Restrictive fluid management (crystalloid baseline infusion of 5 ml/kg/h + CVP ≥ 80% baseline) up to the reperfusion phase	37	Liberal fluid management (crystalloid baseline infusion of 10 ml/kg/h + CVP ≥ 80% baseline) up to the reperfusion phase	38	Dosage of NaHCO ₃ used	Blood loss
Wang ¹¹²	2013	China	06/2003-12/2010	Low CVP (< 5 mmHg or reduced by 40%)	33	Usual care (CVP 8-10 mmHg)	32	Pulmonary complications	Blood loss, 1-year mortality, 1-year graft function
Feng ¹⁰⁹	2010	China	09/2006-01/2008	Low CVP (< 5 mmHg or reduced by 40%) during dissection phase	43	Usual care	43	Blood loss	AKI, AKI with RRT, pulmonary complications, graft failure, infections, ICU LOS, hospital LOS
Ponnudurai ¹¹¹	2005	USA	NA	Norepinephrine-based fluid restriction (blinded)	33	Usual care with placebo infusion	32	PO reintubation	Pulmonary edema, duration of MV, ICU LOS, hospital LOS
Postoperative period of intervention									
Yassen ¹¹⁴ (3 arm study)	2012	Egypt	10/2007-01/2011	CVP-guided (> 4 mmHg) fluid management	17	SV-guided (> 55 ml/m ²) fluid management	18	Fluid requirement in the first 3 PO days ³	Creatinine concentration, pulmonary complications, graft failure, infections, duration of MV, ICU LOS, 3-month mortality
						RVEDVI-guided (> 110 ml/m ²) fluid management	18		
Mukhtar ³⁶	2007	Egypt	NA	Usual care	20	20% albumin infusion (to maintain albumin level > 30 g/L)	20	Fluid requirement in the first 5 PO days ³	Creatinine concentration, duration of MV, infections, ICU LOS, hospital LOS

Table V-B. Characteristics of included exposure-based observational cohort studies

Author	Year	Country	Period of inclusion	Intervention group (restrictive)	N	Control group (liberal)	N	Primary outcome ⁽¹⁾	Other reported outcomes (descriptive analysis)
Intraoperative period of intervention									
Fayed ¹¹⁸	2017	Egypt	07/2011–10/2014	Low-CVP (40% lower than baseline) during dissection phase (2011-2012)	45	Doppler goal-directed therapy (FTc > 0.35) for the whole procedure (matched, 2012-2014)	45	Blood loss	AKI, AKI with RRT, 3-month mortality
Choi ¹²¹	2016	Korea	12/2009–12/2013	Retrospectively classified high SVV (10-20%)	44	Retrospectively classified low SVV (< 10%)	288	AKI	ICU LOS, hospital LOS, 1-year mortality
Massicotte ⁽²⁾ ¹²⁰	2015	Canada	10/2002–06/2015	Phlebotomy (7-10 ml/kg) before dissection up to reperfusion	406	No phlebotomy	294	Blood loss	1-year mortality
Lekerika ¹²²	2014	Spain	01/2010–12/2011	Retrospectively classified restrictive volume management	45	Retrospectively classified liberal volume management	44	Intraoperative transfusions ⁽³⁾	AKI, AKI with RRT, pulmonary complications, graft complications, ICU LOS, hospital LOS, 30-day mortality
Wang ¹¹⁹	2012	Taiwan	2007–2011	SVV ≤ 10% guided fluid management	25	CVP 8-10 mmHg guided fluid management	25	AKI	Blood loss, 30-day & 1-year mortality
Cywinski ¹¹⁷	2010	USA	05/2005–12/2006	Retrospectively classified CVP < 10 mmHg after reperfusion	56	Retrospectively classified CVP > 10 mmHg after reperfusion	88	Survival time up to 2 years	Blood loss, graft failure, ICU LOS, hospital LOS
Massicotte ⁵⁵	2006	Canada	1998–2003	Low-CVP (40% lower than baseline with or without a phlebotomy) up to reperfusion	98	Historical controls	206	Blood loss	Postoperative creatinine, hospital LOS, 1-year mortality
Nemes ⁽⁴⁾ ¹²³	2005	Hungary	1995–2004	2003-2004: less transfusions and colloids	NA	1995-2002	NA	Infections	
Schroeder ¹¹⁶	2004	USA (2 sites)	1998–2001	Low CVP management center (< 5 mmHg) up to reperfusion	73	Normal CVP management center (no goal)	78	AKI with RRT	Graft failure, ICU LOS, hospital LOS, 30-day mortality
Intraoperative and postoperative periods of intervention									
King ¹²⁵	2018	USA	11/2012–10/2014	Fast-track protocol (2013-2014)	141	Historical control (2012-2013)	106	ICU LOS	Hospital LOS, ICU readmissions, hospital mortality
Reydellet ¹²⁴	2014	France	06/2010–06/2011	Restrictive goal-directed algorithm therapy (01 to 06/2011)	25	Historical control (06 to 12/2010)	25	Fluid balance ³	Duration of MV, graft complications, ICU LOS, hospital LOS, ICU mortality, 28-day mortality
Johnson ¹²⁶	2006	USA	01/2003–12/2003	Retrospectively classified low albumin volume received (< median)	20	Retrospectively classified high albumin volume received (> median)	20	Total morbidity ³	AKI, graft failure, CV complications, infections, 6-month mortality
Postoperative period of intervention									
Ertmer ¹²⁷	2015	Germany	01/2010–03/2012	Historical control (01/2010-07/2010)	15	100 g/day of 20% albumin for 7 days (08/2010- 03/2010)	15	SOFA score ³	ICU LOS, ICU mortality, 1-year mortality, survival time up to 1 year
Takeda ¹²⁸	2015	Japan	NA	SVV < 10% fluid management (prospective)	9	CVP > 10 mmHg fluid management (historical)	52	Duration of MV	Blood loss, time to extubation

¹ The study's primary outcome was used to assess ROB for observational studies. If no primary outcome is mentioned in the article, we used AKI to assess ROB.

² Includes all patients from the intervention group of the 2006 study. Both studies are reported, because the 2006 study reports patients exposed to a bundle compared to historical controls and the 2015 study compares patients with or without a specific intervention within the bundle (phlebotomy).

³ Not included in this review's outcomes but used to assess risk of bias.

⁴ Translated from Hungarian. Authors did not report the number of patients per group, but reported a total of 358 patients for both groups.

Table V-C. Characteristics of included outcome-based observational cohort studies

Author	Year	Country	Period of inclusion	Main outcome (groups)	N with outcome	N without outcome	Data on fluid management	Other reported outcomes by groups (not analyzed)
Intraoperative period of intervention								
Massicotte ⁽⁵⁾ 91	2018	Canada	10/2002-02/2016	Bleeding < or > 900 ml (median)	420	379	Intraoperative fluids, intraoperative transfusions and % of patients who had a phlebotomy	
Jipa ¹³⁵	2017	Romania	01/2014-04/2014	Pulmonary complications vs. no complication	23	17	Intraoperative fluids and transfusions	Blood loss, PACU LOS
Chan ¹³⁶	2017	Taiwan	02/2004-10/2008	ARDS vs. no ARDS	24	81	Intraoperative fluids and transfusions	Blood loss, duration of MV, ICU LOS, hospital LOS, 1-year mortality, 5-year mortality
Garutti ¹⁴⁰	2015	Spain	03/2011-12/2013	Post-operative MV < or > 48 hours	12	81	Intraoperative fluids and transfusions	Graft function, duration of MV, ICU LOS, hospital LOS, 30-day mortality
Jiang ¹³⁷	2012	China	07/1996-07/2009	Pulmonary complications vs. no complication	47	55	Intraoperative fluids and transfusions	Blood loss, time to extubation ⁴ , ICU LOS ⁴
Lin ⁴⁴	2010	China	04/2007-03/2009	Pulmonary complications vs. no complication	65	42	Intraoperative fluids and transfusions	Need for MV, mortality (unknown timeline)
Kundakci ¹³²	2010	Turkey	01/2000-02/2009	AKI vs. no AKI	64	48	Intraoperative fluids and transfusions	ICU LOS, hospital LOS, 1-year mortality
Niemann ¹³⁴	2009	USA (2 sites)	10/2007-10/2008	AKI vs. no AKI	27	32	Intraoperative fluids and transfusions	ICU LOS, hospital LOS
O'riordan ¹³³	2007	Ireland (multi-centered)	01/1993-07/2004	AKI (2 levels) vs. no AKI	129	221	Intraoperative fluids and transfusions	Blood loss, graft complications, sepsis, hospital LOS
Neelakanta ¹⁴¹	1997	USA	07/1994-08/1995	Early extubation vs. late extubation	17	18	Intraoperative fluids and transfusions	ICU LOS, hospital LOS
Intraoperative and postoperative periods of intervention								
Codes ¹²⁹	2018	Brazil	NA	AKI vs. no AKI	87	34	Intraoperative transfusions, PO fluid balance up to 4 days	Sepsis, graft complications, ICU LOS, hospital LOS, 28-day mortality
Nadeem ¹³¹	2014	Saudi Arabia	01/2010-09/2013	AKI vs. no AKI	57	101	Intraoperative and PO fluids and transfusions up to 72 hours, intraoperative and PO fluid balance up to 24 hours	Duration of MV, ICU LOS
Aduen ¹³⁸	2003	USA	02/1998-10/1999	Late PE vs. early PE vs. persistent PE vs. no PE	47	44	Intraoperative and PO fluids and transfusions up to 24 hours	Duration of MV, ICU LOS, hospital LOS, 28-day mortality
Snowden ¹³⁹	2000	UK	NA	Late PE vs. early PE vs. no PE	16	18	Intraoperative albumin and blood product transfusions, PO crystalloids and colloids	Blood loss, duration of MV, ICU LOS
Postoperative period of intervention								
Haddad ¹³⁰	2014	Brazil	01/2011-12/2012	AKI with RRT vs. no RRT	51	128	PO water balance up to 1 day	Mortality (unknown timeline)

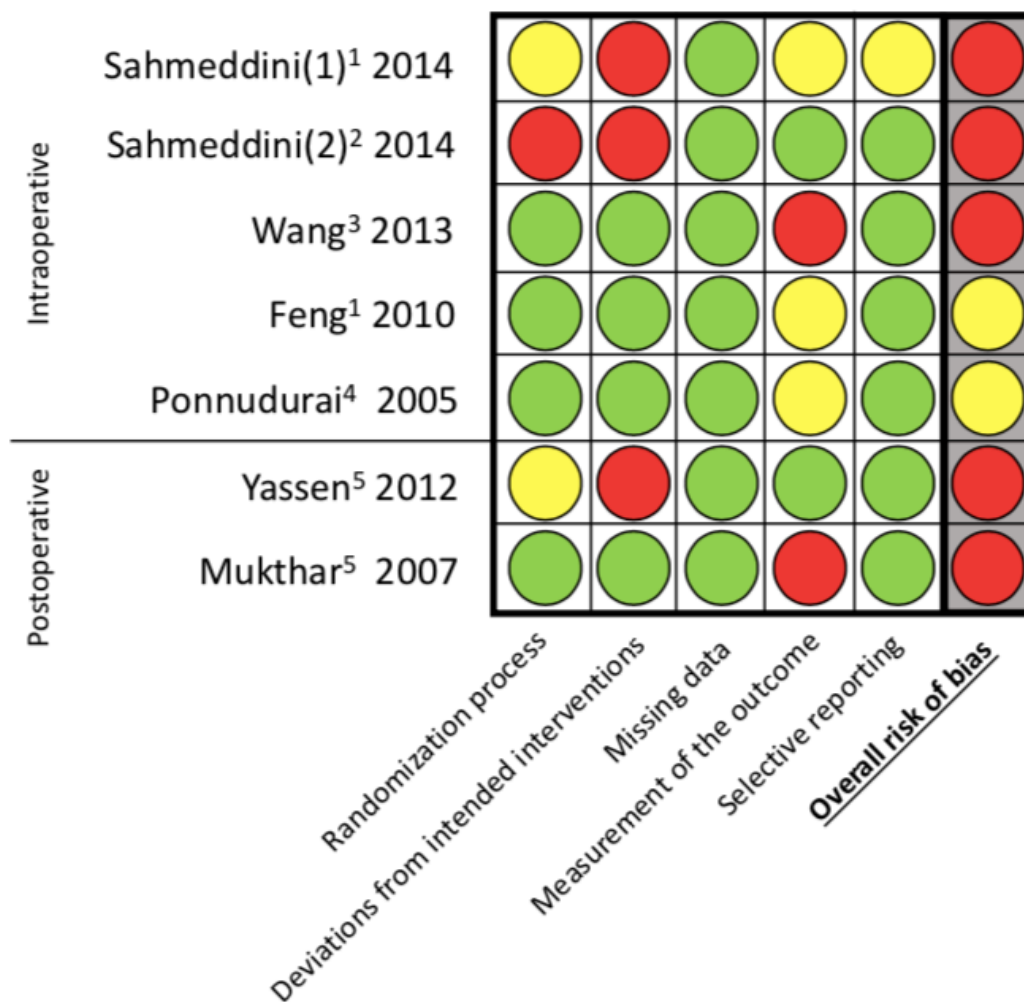
Abbreviations used in table 1:

ESLD: end-stage liver disease, LT: liver transplantation, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CVP: central venous pressure, SV: stroke volume, RVEDVI: right ventricular end diastolic volume index, SVV: stroke volume variation, PE: pulmonary edema, AKI: acute kidney injury, RRT: renal replacement therapy, MV: mechanical ventilation, ICU: intensive care unit, LOS: length of stay, CV: cardiovascular, PO: post-operative, ARDS: acute respiratory distress syndrome, PACU: post-anesthesia care unit, HCC: hepatocellular carcinoma, ALF: acute liver failure, RBC: red blood cells, ROB: risk of bias.

⁵ Includes all patients from the 2015 study plus 100 new patients.

Figure 3. Risk of bias assessment

Figure 3a. Risk of bias for RCT (RoB 2.0 tool)



Legend:

Green: low risk of bias

Yellow: some concerns on potential risk of bias

Red: high risk of bias

Notes for figure 3a

¹ ROB assessed for review’s primary outcome (AKI). For the study by Feng et al., blood loss was study’s primary outcome and ROB was assessed as “with some concerns” for the “measurement of the outcome” domain.

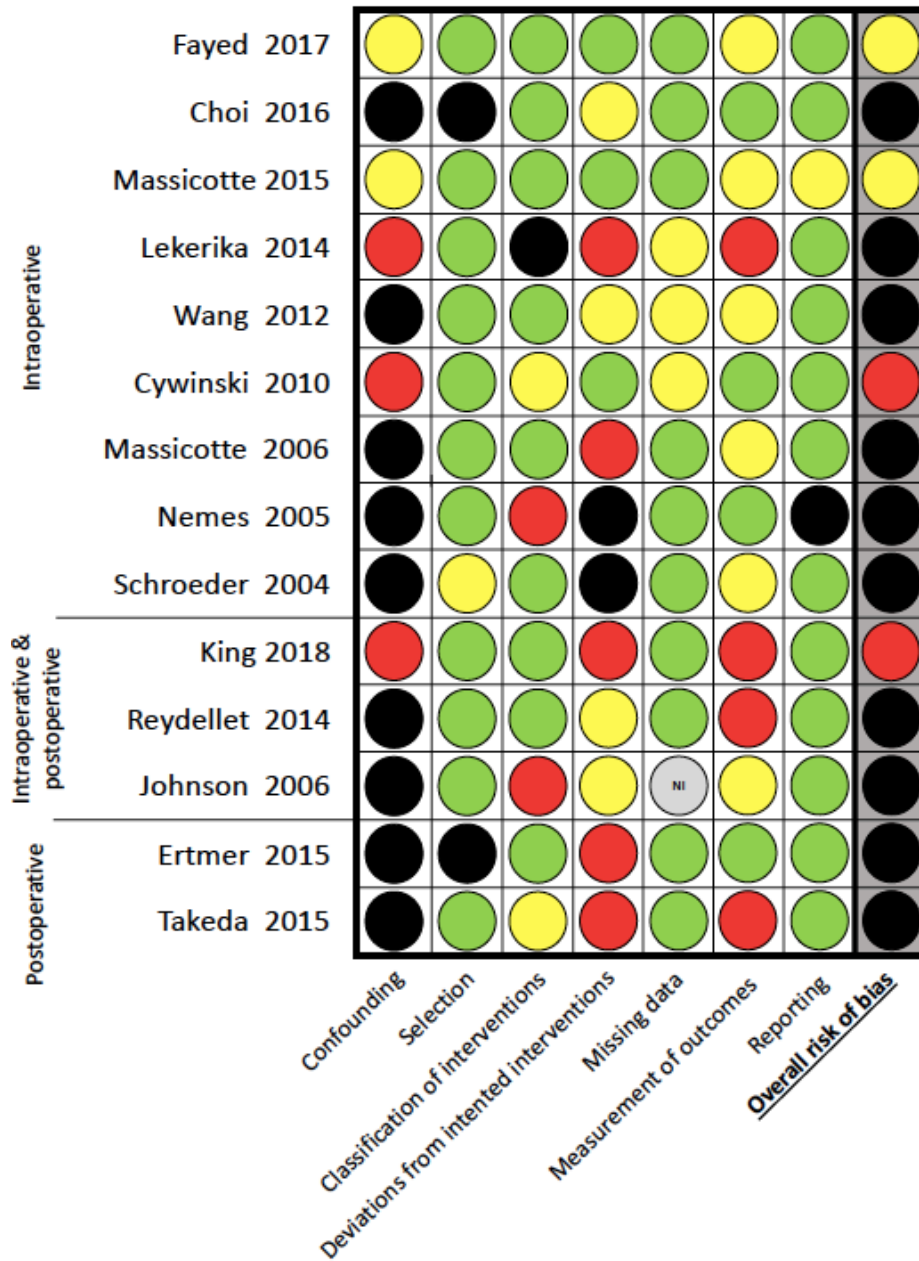
² ROB assessed for need for NaHCO₃

³ ROB assessed for pulmonary complications

⁴ ROB assessed for reintubation rate

⁵ ROB assessed for postoperative fluid balance

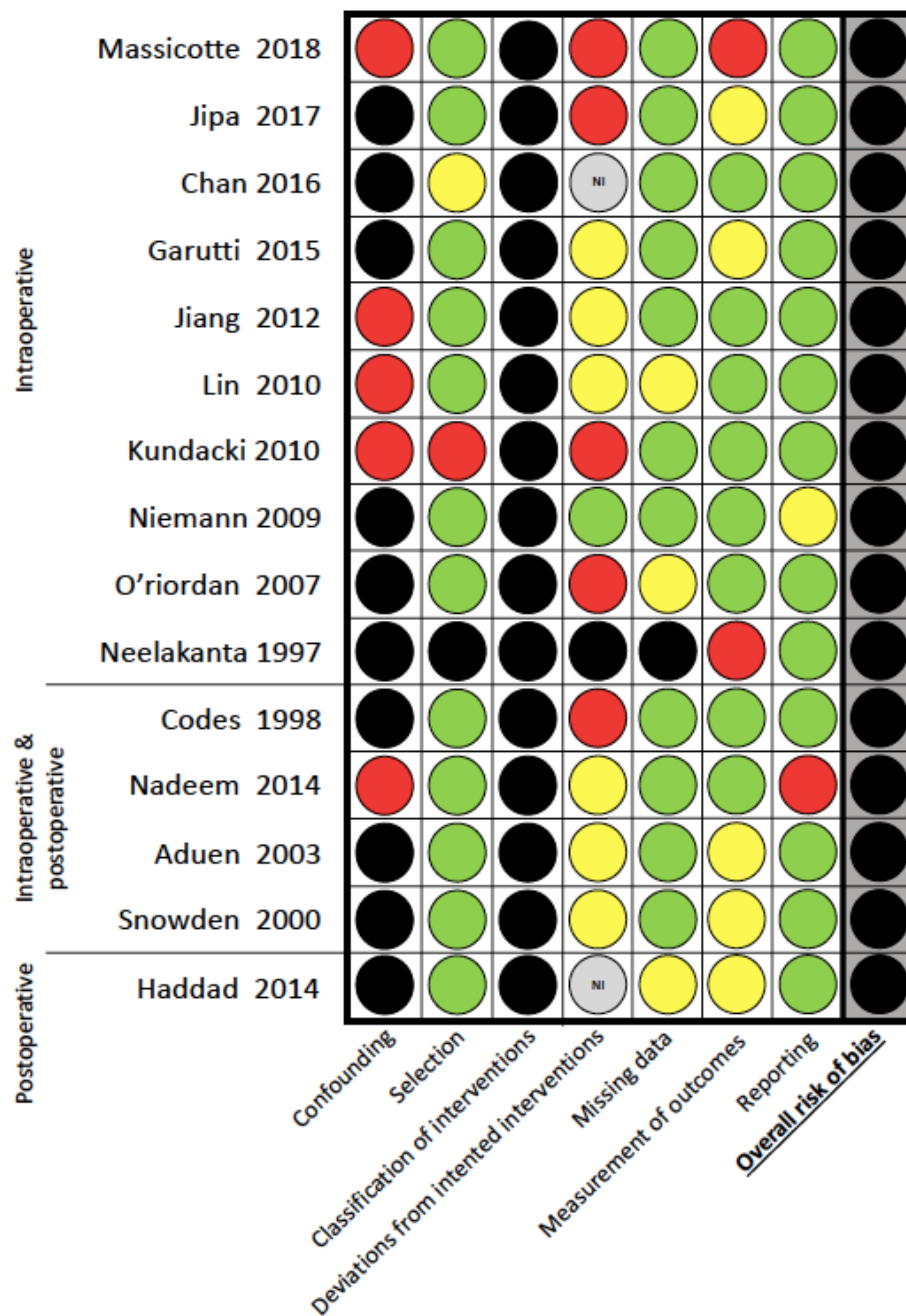
Figure 3b. Risk of bias for exposure-based observational studies (ROBINS-I tool)



Legend

- Green: low risk of bias
- Yellow: moderate risk of bias
- Red: high risk of bias
- Black: critical risk of bias

Figure 3c. Risk of bias for outcome-based observational studies (ROBINS-I tool)



Legend

- Green: low risk of bias
- Yellow: moderate risk of bias
- Red: high risk of bias
- Black: critical risk of bias

Acute Kidney Injury (AKI)

Four out of 7 RCTs reported data on AKI.^{109,113-115} Data pooling was not possible due to outcome heterogeneity. One study did not show any difference in the risk of developing postoperative AKI without providing any definition (RR=0.88 [0.35, 2.20], n=86)¹⁰⁹ and one study reported no need for postoperative RRT in either group¹¹³. One intraoperative RCT¹¹³ and two postoperative RCTs^{114,115} reported creatinine levels and did not show any difference between groups (Table VI).

Seven exposure-based observational cohort studies reported data on AKI (Table VI)^{55,116,118,119,121,122,126}. Three intraoperative studies and one perioperative study did not show any effect.^{119,121,122,126} One study reported that a restrictive strategy significantly increased the need for RRT (not supported by our calculated OR).¹¹⁶ One before-after intraoperative study showed a higher incidence of AKI in the restrictive group (the “before” group), without increased need for RRT.¹¹⁸ One before-after study reported similar creatinine levels at postoperative day 1, but lower levels in the restrictive group (the “after” group) on postoperative day 3.⁵⁵

Six studies used AKI as an outcome to categorize their cohort.¹²⁹⁻¹³⁴ One intraoperative study did not show any difference on the volume received between groups¹³³ and two intraoperative studies reported similar intraoperative crystalloid volumes but different intraoperative colloid volumes between groups (307 ± 438 (AKI) vs. 102 ± 202 ml (no AKI) (p=0.005) and 2259 ± 1382 (AKI) vs. 1453 ± 1618 ml (no AKI) (p=0.06))^{132,134}. One perioperative study also showed a higher colloid volume in the AKI group (2100 [0-4600] vs 1500 [500-2500] ml of intraoperative colloid (p=0.01) and 3850 vs 2000 ml postoperative colloid (no p value))¹³¹. Finally, one study reported a higher fluid balance at postoperative day 4 in patients with AKI (11841 ± 5395 (AKI) vs. 8690 ± 3463 ml (no AKI), p=0.05)¹²⁹ and one study reported a higher postoperative water balance at day 1 in patients with AKI requiring renal replacement therapy (2735 ± 2139 (AKI) vs. 1711 ± 1763 ml (no AKI), p=0.01)¹³⁰(Table S2c).

Mortality

One intraoperative RCTs and one postoperative RCT reported data on mortality. The intraoperative RCT reported no death at 1 month and a comparable 1-year mortality between groups¹¹², while the postoperative RCT reported a comparable 3-month mortality between three

different groups ¹¹⁴ (Table S3a). Pooled data did not suggest any effect on the latest reported mortality (RR=1.08 [0.54, 2.15], n=118, I²=0%) (Figure 4a). ^{112,114} Among the twelve cohort studies reporting data on mortality, eleven studies did not show any effect ^{55,116-119,121,122,124-127} and one study reported a lower 1-year mortality with the use of intraoperative phlebotomy as part of a restrictive strategy (OR=0.50 [0.27, 0.92])¹²⁰ (Table S3a).

Table VI. AKI outcome results of RCTs and exposure-based observational studies

RCT					
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group		RR with 95% CI
AKI					
Feng ¹⁰⁹	Some concerns	7/43	8/43		0.88 [0.35, 2.20]
Sahmeddini ⁺ (1) ¹¹³	High	97 ± 18	88 ± 9		NA
AKI + RRT					
Sahmeddini(1) ¹¹³	High	0/34	0/33		NA
3-day AKI					
Yassen ⁺¹¹⁴	High	80 ± 18	97 ± 18	80 ± 27	NA
5-day AKI					
Mukhtar ⁺¹¹⁵	High	88 ± 18	80 ± 18		NA
Observational studies					
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group		Calculated OR with 95% CI
1-day AKI					
Lekerika ¹²²	Critical	16/45	14/44		1.18 [0.49, 2.85]
Wang ¹¹⁹	Critical	1/25	2/25		0.48 [0.04, 5.65]
Fayed ¹¹⁸	Moderate	29/45	19/45		2.48 [1.06, 5.80]
Massicotte ^{+ 55}	Critical	108 ± 34	107±50		NA
3-day AKI					
Fayed ^{* 118}	Moderate	20/45	9/45		3.20 [1.25, 8.17]
Massicotte ^{** 55}	Critical	119 ± 55	141 ± 77		NA
5-day AKI					
Wang ¹¹⁹	Critical	0/25	1/25		NA
Fayed ¹¹⁸	Moderate	13/45	4/45		4.16 [1.24, 14.00]
Postoperative AKI					
Choi ¹²¹	Critical	9/44	64/288		0.90 [0.41, 1.97]
Johnson ¹²⁶	Critical	6/20	12/20		0.29 [0.08, 1.06]
AKI + RRT					
Lekerika	Critical	1/44	4/44		0.23 [0.02, 2.12]
Fayed ¹¹⁸	Moderate	3/45	1/45		3.14 [0.31, 13.42]
Schroeder ^{*** 116}	Critical	5/78	1/73		4.93 [0.56, 43.26]

[†] Mean creatinine concentrations in µmol/L.

^{*} Reported a p value = 0.07.

^{**} Reported a p value = 0.001.

^{***} Reported a p value < 0.05.

AKI = acute kidney injury, RCT= randomized controlled trial, ROB = risk of bias, RRT = renal replacement therapy, CI = confidence intervals, NA = not available.

Pulmonary complications

Four intraoperative RCTs reported pulmonary complications either as a group or separately (pulmonary edema, pneumonia or pleural effusion)^{109,111-113} and one postoperative RCT reported incidence of pleural effusions¹¹⁴. Pooled data did not suggest any effect of fluid management on pulmonary complications (RR=0.78 [0.51, 1.17], 5 studies, n=336, I²=69%)^{109,111-114} (Figure 4b). The subgroup analysis on RoB did not suggest any effect in either group (Figure S2a). However, in other subgroup analyses, intraoperative restrictive fluid management strategies decreased risk of pulmonary complications (RR=0.69 [0.47-0.99], 4 studies, n=283, I²=27%)^{109,111-113} (Figure 4b); a similar effect was observed from intraoperative low-CVP management (RR=0.61 [0.44, 0.85], 3 studies, n=218, I²=3%)^{109,112,113} (Figure S2b) and these analyses explained statistical heterogeneity.

One exposure-based cohort study did not show any difference¹²² (Table S-IIIb). Six studies used pulmonary complications as an outcome to categorize the cohort.^{44,135-139} Two studies did not show any difference in the volume received between the groups^{136,139} and four reported a higher intraoperative fluid volume in the pulmonary complications group (1509 ± 907 ml of crystalloids vs. 1088 ± 572 (p=0.03)¹³⁵, total fluid > 100 ml/kg in 81% of patients vs. 58% (p=0.014)¹³⁷, total fluid > 10 L in 77% of patients vs. 52% (p=0.008)⁴⁴ and total fluid of 12.8 L vs 8.3-10.3 in a “late” pulmonary edema group vs. other groups (p<0.05)¹³⁸) (Table S-IIc).

Duration of mechanical ventilation (MV)

We retrieved 4 RCTs reporting data on the duration of MV (Table S-IIIc).^{111,112,114,115} Pooled results did not show any effect of fluid management on duration of MV (MD=-0.62 days [-3.38, 2.14], 4 studies, n=223, I²=68%)^{111,112,114,115} (Figure 4c). No effect was seen in either group in the RoB subgroup analysis (Figure S2c). However, intraoperative restrictive fluid management strategies were associated with a shorter duration of MV (MD=-13.04 hours [-22.2, -3.08], 2 studies, n=130, I²=0%)^{111,112} (Figure 4c); this analysis also explained statistical heterogeneity. One study used a low-CVP management as their restrictive strategy and suggested a similar effect (MD=-20.0 hours [-36.8, -3.2], n=55).¹¹²

Four exposure-based observational studies reported duration of MV.^{118,122,124,128} Two studies did not demonstrate any effect of fluid management strategies.^{122,128} One study reported a significantly longer duration of MV with a restrictive strategy, not supported by our calculated

mean difference (MD = 1.26 [-0.19, 2.71]),¹¹⁸ and one study reported a shorter duration of MV with a restrictive strategy (20 [16–28] hours vs. 94 [49–189], $p < 0.01$)¹²⁴ (Table S-IIIc). Two other studies used MV to categorize their cohort. One study reported that patients with postoperative MV longer than 48 hours did not receive more intraoperative fluid¹⁴⁰ and another study reported that ICU-extubated patients had received a lower intraoperative crystalloid volume compared to patients extubated in the operating room (3771 ± 454 vs. 5306 ± 561 ml ($p < 0.05$))¹⁴¹ (Table S-IIc).

Other postoperative complications

In the 4 RCTs^{109,112,114,115} and 5 observational studies^{116,117,119,122,126} reporting graft complications (graft failure and acute rejection), fluid management strategy was not associated with these outcomes (Figure S1a and Table S-IIIId). Only one perioperative cohort study reported cardiovascular complications but did not show any effect (Table S-IIIE).¹²⁶ Three RCTs^{109,114,115} and 6 observational studies^{117,119,122-124,126} reported non-pulmonary infectious complications (Figure S1b); only one before-after study suggested a reduced incidence of infectious complications with restrictive fluid management strategy (16% vs. 48%) (Table S-IIIf).¹²³

Intraoperative bleeding

Three intraoperative RCTs using a low-CVP management as their restrictive fluid management strategy reported intraoperative bleeding (Table S-IIIG); pooled data suggested that an intraoperative restrictive fluid management strategy reduced intraoperative bleeding (MD = -1.14 L [-1.72, -0.57], 3 studies, $n = 226$, $I^2 = 0\%$)^{109,110,112} (Figure 4d). When the two studies at high RoB was removed^{110,112}, the effect was still significant in the study at low RoB (MD = -1.19 L [-1.88, -0.49], $n = 86$)¹⁰⁹ (Figure S2d). Removing the study for which we used the median gave the same results (Figure S2e).¹¹⁰

Five observational studies reported intraoperative bleeding; three of them did not show any effect¹¹⁷⁻¹¹⁹ and two studies from the same center (that included duplicated patients) showed a reduced blood loss with intraoperative phlebotomy^{55,120} (Table S-IIIG). A third study, also originating from the same center, reported on a larger cohort, with data dichotomized on bleeding under or over the median; patients who bled less had received less intraoperative

crystalloid ($3,637 \pm 1,153$ vs $4,491 \pm 1,839$ ml ($p < 0.00001$)) and were more likely to have had a phlebotomy (65% vs 49% ($p < 0.0001$)).⁹¹ Part of this cohort was included in previous publications from these authors.^{55,120}

Length of stay (LOS)

Five RCTs reported ICU LOS (Table S-IIIh); pooled data did not show any association between fluid management and ICU LOS (MD=-0.26 days [-0.92, 0.41], 5 studies, n=311, $I^2=71\%$)^{109,111,113-115} (Figure 4e). No effect was seen in either group in the RoB subgroup analysis or when removing the study reporting a median (Figures S1g & S1h)¹⁰⁹. In other subgroup analyses, we observed a shorter ICU LOS with intraoperative restrictive fluid management strategies (MD=-0.79 days [-1.00, -0.58], 3 studies, n=218, $I^2=0\%$)^{109,111,113} (Figure 4e) as well as with an intraoperative low-CVP management (MD=-0.8 [-1.02, -0.59, 2 studies, n=153, $I^2=0\%$)^{109,113} (Figure S2f). Three RCTs reported data on hospital LOS; none of them suggested any effect^{109,111,115} (Figure S2g & Table S-IIIi).

Nine observational studies reported ICU LOS^{116-118,121,122,124-127} and six of them did not suggest any effect^{117,118,121,122,124,127}. One intraoperative study suggested an increased LOS with the use of a restrictive fluid management strategy even though they reported it as non-significant¹¹⁶ and two intraoperative and postoperative studies suggested a decreased LOS^{125,126} with the use of a restrictive fluid management strategy (Table S-IIIh). Eight studies reported hospital LOS^{55,116,117,121,122,124,142}; four did not demonstrate any effect^{55,121,122,124}, two reported an increased LOS with the use of a restrictive fluid management strategy^{116,117}, but one of them reported it as non-significant¹¹⁶, and two suggested a decreased LOS^{125,126} with the use of a restrictive fluid management strategy (Table S-IIIi). Two observational studies reported ICU readmissions and did not show any effect of the fluid management strategy^{122,125} (Table S-IIIj).

Sensitivity analyses for multiple statistical testing

When we performed meta-analyses using confidence intervals adjusted for multiple statistical testing (99.4%), protective effects of intraoperative restrictive fluid management strategies on pulmonary complications were no more statistically significant (Figure S3b), but such effects were still statistically significant for duration of mechanical ventilation, intraoperative bleeding and ICU length of stay (Figure S3).

Figure 4. Meta-analyses results

Figure 4a. Latest mortality

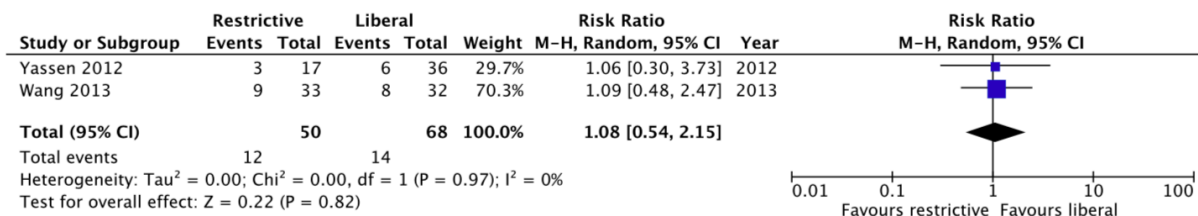


Figure 4b. Pulmonary complications

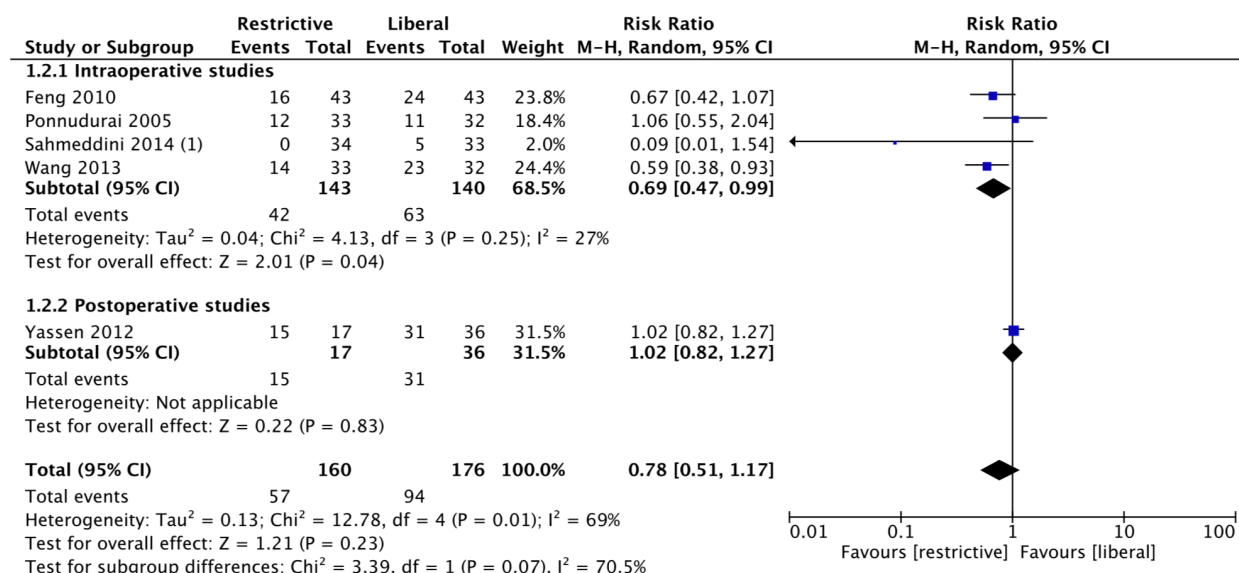


Figure 4c. Duration of mechanical ventilation

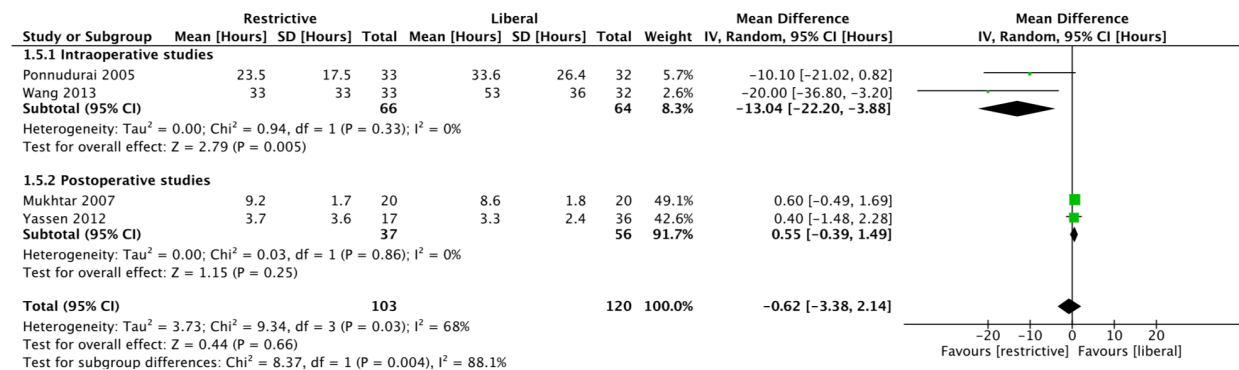


Figure 4d. Bleeding

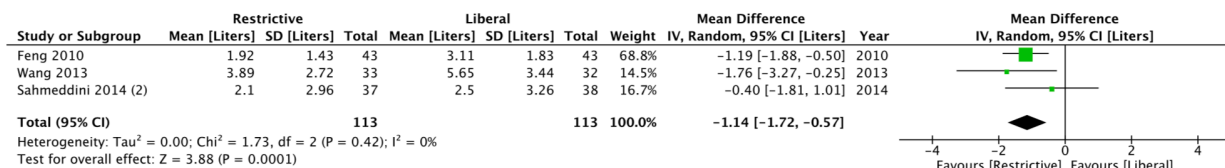
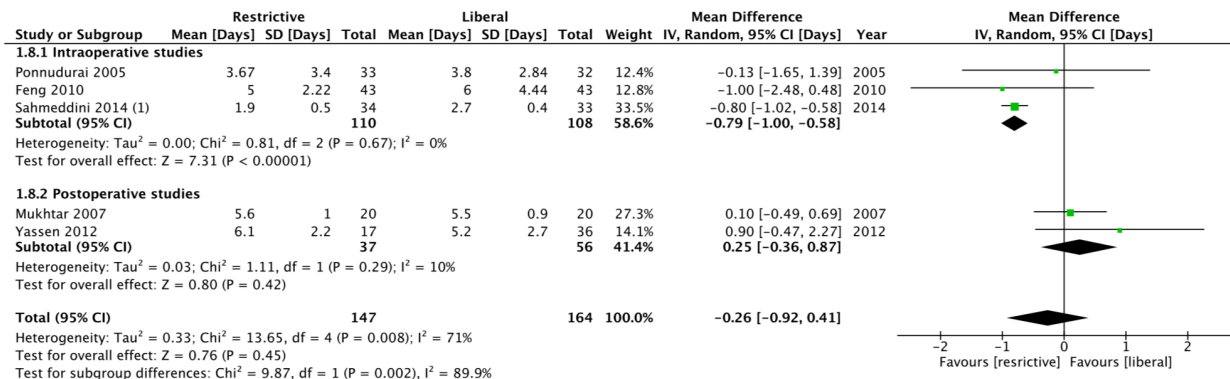


Figure 4e. ICU length of stay



Summary of findings

We summarized our findings from RCTs in Table VII. When considering risk of bias across studies, imprecision and indirectness, the overall quality of evidence was either low or very low. The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

DISCUSSION

Our review summarized available evidence on perioperative fluid management strategies in liver transplant recipients. Based on a low or very low quality of evidence from RCTs, fluid management strategies did not seem to have any effect on the risk of AKI. Intraoperative restrictive fluid management strategies might be associated with a lower risk of pulmonary complications, a reduced duration of mechanical ventilation, a reduced ICU LOS and lower blood loss. We did not observe any effect on mortality from RCTs. Most observational studies also suggested that pulmonary complications and bleeding might be reduced by a restrictive fluid management strategy. Few data on other important outcomes, such as graft, cardiovascular and infectious complications, were reported.

Many cohort studies conducted in this population suggested an association between perioperative variables, such as hypotension, doses of vasopressors or number of transfusions and postoperative complications, such as mortality, AKI, graft failure, pulmonary and infectious complications.^{14-16,18,22} Even though this review suggests, from subgroup analyses, that an intraoperative restrictive fluid management strategy might have a protective effect on some of these complications, the level of certainty is insufficient to support any recommendation.^{58,85,86}

In this review, different subtypes of fluid management protocols were used. Most observational studies compared either CVP-oriented management to usual care or retrospectively classified groups. The majority of RCTs' restrictive protocols were low-CVP management protocols and were associated with most of the observed effects. Although the two RCTs that reported no effect on AKI used an intraoperative low-CVP management,^{109,113} one of the two observational studies at moderate RoB compared low-CVP management to goal-directed therapy and suggested an increased risk of AKI with low-CVP management.¹¹⁸ This effect might be explained by a secular effect, but a harmful effect from low-CVP management or a protective effect from goal-directed therapy should not be overseen. CVP is known to be a poor predictor of fluid responsiveness¹⁴³ and low CVP-based fluid management protocols probably do not provide the same benefits as other goal-directed ones, such as stroke volume optimization.⁹⁴ We found only one small postoperative RCT at high ROB (n=53)¹¹⁴ and 5 observational studies that used a stroke volume based goal-directed therapy in at least one group,^{118,119,121,124,128} providing insufficient evidence to draw any conclusion on these strategies. In many other surgical populations, good evidence supports that fluid management strategies limiting volume administration and tailoring it to other physiological parameters, such as stroke volume, might improve outcomes when fixed restrictive fluid management protocols might increase AKI.^{72,74,94,95} A similar level of evidence is needed in liver transplant recipients and such goal-directed protocols should be further explored.

Levels of CVP has been correlated with portal hypertension and bleeding in liver transplantation recipients^{53,91}, which concurs with our observed reduced blood loss with intraoperative low-CVP management protocols.^{109,110,112} The addition of a phlebotomy to an overall low-CVP strategy was also described from one center.^{55,91,120} Phlebotomy was consistently associated with lower blood loss and, even though this study probably has residual confounding, was the only intervention associated with a lower mortality in one of the two studies at moderate RoB.¹²⁰ This observed lower blood loss from restrictive fluid management strategies was particularly robust to subgroup and sensitivity analyses.

This review has some limitations. The major limitation comes from the small number of RCTs and the overall poor quality of evidence. Most RCTs (5 out of 7) were at high RoB and observed effects often came from these studies. Although we found many observational studies, most of them were either at a high or critical risk of bias and before-after studies without adjustment for

secular effects. We included all types of protocols and perioperative periods which created clinical diversity that limited interpretation of quantitative data pooling. Results came mostly from intraoperative studies, limiting inferences to postoperative interventions. Differential effects from different periods of intervention or different subtypes of protocols on any outcome had to be obtained from subgroup analyses with several meta-analyses; these multiple statistical tests might suggest a significant effect by chance alone. However, our results were consistent across outcomes and statistical heterogeneity explained by these subgroup analyses, strengthening the robustness of our findings. The main strength of this review is the thorough evaluation of the currently available evidence by a very systematic approach limiting chances of missing any important study reporting at least one clinically significant postoperative outcome. Another strength is that we assessed the ROB with two novel tools recommended by the Cochrane Collaboration.

Based on the low to very low quality of evidence of these observations, we cannot conclude on the effects of fluid management strategies on AKI in liver transplant recipients. However, there might be some potential protective effects from intraoperative restrictive fluid management strategies on other clinical outcomes, such as pulmonary complications and blood loss. Most studies were at high risk of bias and additional research may change our observations. Clinical equipoise on the best fluid management strategies to adopt in this population still remains and high-quality data is needed in this field.

Table VII. Summary of findings from RCTs

Outcomes	№ of participants (studies) Follow-up	Certainty of the evidence (GRADE)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
				Risk with liberal fluid management	Risk difference with restrictive fluid management
Acute Kidney Injury (AKI) follow up: range 1 days to 5 days	86 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW	RR 0.88 (0.35 to 2.20)	19 per 100	2 fewer per 100 (12 fewer to 22 more)
Mortality assessed with: 1-year timepoint	65 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RR 1.09 (0.48 to 2.47)	25 per 100	2 more per 100 (13 fewer to 37 more)
Pulmonary complications (PC) assessed with: a composite outcome of pulmonary edema, ARDS and pneumonia	336 (5 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	RR 0.78 (0.51 to 1.17)	36 per 100	8 fewer per 100 (18 fewer to 6 more)
Duration of mechanical ventilation (MV)	223 (4 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	-		MD 0.62 hours 1 fewer (3.38 lower to 2.14 higher)
Graft complications	244 (4 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	RR 1.29 (0.67 to 6.17)	2 per 100	1 more per 100 (1 fewer to 12 more)
Cardiovascular complications	(0 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	not pooled	not pooled	not pooled
Infectious complications	86 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW	RR 0.50 (0.10 to 2.59)	9 per 100	5 fewer per 100 (8 fewer to 15 more)
Bleeding	226 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	-		MD 1.14 liters lower (1.72 lower to 0.57 lower)
Intensive care unit length of stay (ICU LOS)	311 (5 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW	-		MD 0.26 days fewer (0.92 lower to 0.41 higher)
Hospital length of stay (Hospital LOS)	191 (3 RCTs)	⊕⊕○○ LOW	-		MD 0.94 fewer (2.52 fewer to 0.64 more)

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect, Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different, Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect, Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; MD: Mean difference

Chapitre 4. Matériel et méthodes : deuxième projet

1. Question de recherche

La qualité des données disponibles dans la littérature ne nous permet donc pas de conclure quant aux effets d'une quelconque stratégie liquidienne intraopératoire sur le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire en transplantation hépatique. Par contre, certains effets bénéfiques de l'utilisation d'une stratégie liquidienne intraopératoire restrictive ont été observés sur d'autres issues cliniques, telles que les saignements, les complications pulmonaires, la durée de l'assistance respiratoire mécanique et la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, bien que ces résultats soient fortement limités par la qualité des études disponibles. Nous avons ainsi complété une étude de cohorte qui tentera de répondre à la deuxième question de recherche de ce mémoire, présentée et développée au chapitre 1, section 3, soit : Quel est l'effet du bilan liquidien intraopératoire sur l'insuffisance rénale aiguë postopératoire précoce et tardive, ainsi que sur d'autres complications, en transplantation hépatique chez l'adulte? Notre hypothèse est qu'un bilan liquidien plus élevé sera associé à une augmentation de l'insuffisance rénale postopératoire et des autres complications et à une augmentation de la mortalité.

2. Description de l'étude et des variables

Contexte et population

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique chez les patients adultes ayant subi une transplantation hépatique a été entreprise au CHUM. Les patients ayant une insuffisance rénale préopératoire sous thérapie de remplacement rénal et ceux subissant une transplantation simultanée d'un second organe solide (rein ou poumon) ont été exclus. Certains patients ont subi une seconde, voire une troisième transplantation; chaque événement de transplantation a été inclus ou exclu en fonction des mêmes critères.

Protocole intraopératoire au CHUM

Un protocole existe au CHUM quant à la prise en charge intraopératoire de la transplantation hépatique. Les anesthésiologistes tentent de réduire la pression veineuse centrale en limitant

l'administration de solution de réanimation liquidienne et en réalisant une phlébotomie (7 à 10 ml/kg sans remplacement de liquide) chez les patients présentant une valeur d'hémoglobine > 85 g/L et une fonction rénale normale. Des perfusions de norépinéphrine, de phényléphrine et/ou de vasopressine sont ajoutées pour maintenir une pression artérielle adéquate, à la discrétion de l'anesthésiologiste. Des anti-fibrinolytiques et un système de récupération du sang (*cellsaver*) sont couramment utilisés. Les produits sanguins sont transfusés conformément à des lignes directrices locales en utilisant les tests de coagulation standards du laboratoire central (Cf. annexe 2).

Exposition

Une exposition d'intérêt qui serait modifiable dans une future étude d'intervention serait la quantité de solution de réanimation liquidienne administrée durant la chirurgie en fonction d'une stratégie de gestion liquidienne spécifique privilégiée par l'anesthésiologiste. Cette quantité de solutions de réanimation liquidienne a été utilisée comme substitut de la stratégie liquidienne privilégiée en chirurgie majeure. Or, comme cette quantité dépend des saignements survenus durant la chirurgie et que les saignements sont beaucoup plus élevés lors d'une transplantation hépatique que lors de toute autre chirurgie majeure, il est difficile d'isoler la stratégie de gestion liquidienne privilégiée en transplantation hépatique lors d'une étude observationnelle. Ainsi, deux expositions ont été considérées pour nos analyses; notre exposition principale, soit le **bilan liquidien intraopératoire** (c'est-à-dire la quantité de l'ensemble des solutions de réanimation liquidienne [cristalloïdes et colloïdes] et les transfusions reçues pendant la chirurgie, moins les saignements, l'ascite et la diurèse) et la quantité spécifique de chacun des types de solutions de réanimation liquidienne, ajustée pour les pertes sanguines et l'ascite, utilisée en analyse de sensibilité. Cette variable d'exposition résume ainsi en une somme linéaire l'ensemble des solutions de réanimation liquidienne administrées, des produits sanguins transfusés et des pertes liquidiennes. L'utilisation de cette variable évitera d'insérer dans un même modèle plusieurs variables indépendantes potentiellement très multicollinéaires (volume de solutions de réanimation administré, transfusions et pertes sanguines), permettant ainsi un meilleur ajustement statistique et l'estimation de modèles plus stables donnant de meilleures inférences sur l'effet du volume liquidien (la multicollinéarité pouvant modifier fortement les erreurs-types et l'inférence subséquente). De plus, elle permet de mesurer, indirectement, l'approche de gestion liquidienne privilégiée par l'anesthésiologiste. Celui croyant à une stratégie de gestion

liquidienne plus libérale terminera la chirurgie avec un bilan liquidien probablement plus élevé alors que celui privilégiant une stratégie plus restrictive terminera la chirurgie avec un bilan liquidien plus faible. La quantité spécifique des différentes solutions de réanimation liquidienne reçues a été quant à elle explorée comme exposition « secondaire » en analyse de sensibilité, ajustée pour les saignements, l'ascite et les autres facteurs confondants afin d'explorer la possibilité qu'une de ces variables ait un effet spécifique.

Issues

L'issue principale de cette étude était l'insuffisance rénale aiguë (IRA) 48 heures après le début de la chirurgie, classée selon les critères internationaux d'insuffisance rénale aiguë KDIGO-AKI.¹⁴² Cette issue comporte 4 catégories : aucune IRA (0), IRA grade 1 (1), IRA grade 2 (2), IRA grade 3 (3). (Cf. Tableau VIII). L'insuffisance rénale aiguë a été choisie comme issue principale car elle est associée à la mortalité postopératoire et à une utilisation plus importante des soins de santé.^{11,12,14,16,25,26} La fenêtre de 48 heures a été sélectionnée afin de mieux évaluer l'effet des événements intraopératoires sans effet de confusion potentiellement créé par les inhibiteurs de la calcineurine.

Tableau VIII. Critères KDIGO-AKI¹⁴²

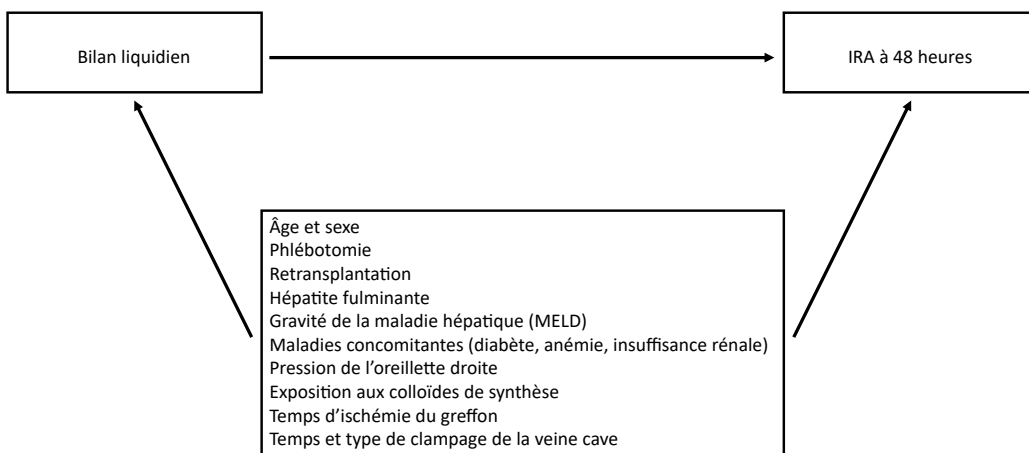
Stade	Créatininémie	Diurèse
1	1.5–1.9 fois la valeur de base OU augmentation ≥ 26.5 mmol/l	< 0.5 ml/kg/h pour 6–12 heures
2	2.0–2.9 fois la valeur de base	< 0.5 ml/kg/h pour ≥ 12 heures
3	3.0 fois la valeur de base OU Augmentation de la créatininémie ≥ 353.6 mmol/l OU Thérapie de remplacement rénal	< 0.3 ml/kg/h pour ≥ 24 heures OU anurie pour ≥ 12 heures

Les issues secondaires étaient le besoin de thérapie de remplacement rénal postopératoire, l'insuffisance rénale aiguë à 7 jours postopératoires selon les mêmes critères KDIGO-AKI, la clairance de la créatinine à 30 jours, 180 jours et 365 jours selon l'équation du MDRD¹⁴⁴, les transfusions de culots globulaires jusqu'à 48 heures postopératoires, le temps jusqu'à la première extubation, la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, la durée de séjour hospitalier ainsi que la survie jusqu'à 365 jours après la chirurgie.

Cadre conceptuel du modèle d'association et facteurs de confusion (covariables)

Les analyses d'association entre l'exposition d'intérêt, ou l'exposition secondaire, et les issues susmentionnées ont été prévues a priori. L'ajustement statistique pour des variables de confusion potentielles a été déterminé et se retrouve dans le protocole soumis au comité d'éthique de la recherche du CHUM. Ces variables ont été sélectionnés par l'ensemble des chercheurs à partir des données déjà publiées (Cf. chapitre 1) et d'une consultation réalisée auprès de l'équipe de transplantation hépatique du département d'anesthésiologie du CHUM. Ces variables étaient considérées comme pouvant confondre l'association entre l'exposition, soit le bilan liquidien, et les issues susmentionnées. Un modèle d'association pour l'issue principale, soit la classe d'IRA à 48 heures, est présenté à la figure 5.

Figure 5. Modèle d'association principal



Les covariables suivantes ont été mentionnées par nos experts comme facteurs de confusion potentiels : instabilité hémodynamique, fortes doses de vasopresseurs, phlébotomie, insuffisance rénale préopératoire et anémie, signes d'hypervolémie peropératoire, pression veineuse centrale (PVC), insuffisance cardiaque et coagulopathie grave. Certaines de ces variables ont d'ailleurs déjà été associées à notre issue d'intérêt dans des études précédentes, soutenant d'autant plus leur rôle en tant que facteurs de confusion potentiels. La gravité de la maladie hépatique (bien exprimée par le MELD-NA qui inclut la créatininémie, l'INR, la bilirubinémie et la natrémie) a déjà été associée à une augmentation des complications postopératoires et à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë.²⁵ La gravité de l'insuffisance

hépatique sera évaluée par le MELD-Na et l'inclusion de l'insuffisance hépatique aiguë comme indication de la transplantation. Nous avons émis l'hypothèse que l'effet de la coagulopathie serait captée par le MELD-Na. Cependant, comme les anesthésiologistes étaient fortement influencés dans leur pratique par la créatininémie préopératoire, nous avons décidé d'inclure cette dernière parmi les facteurs de confusion indépendants, ainsi que le diabète préopératoire. Le taux d'hémoglobine préopératoire et l'utilisation de la phlébotomie ont été également déjà associés au risque de saignement et de transfusions, donc potentiellement d'administration de solution de réanimation liquidienne.⁹² La PVC de base pourrait être quant à elle un marqueur combiné du statut volémique et de la fonction cardiaque du patient; elle a d'ailleurs déjà été utilisée pour contrôler l'administration de solutions de réanimation dans certaines études.¹¹⁹ Elle affecte également, en soi, la stratégie d'administration de solutions de réanimation intraopératoire dans notre centre. L'insuffisance cardiaque a été rapportée comme une comorbidité de base pouvant affecter la stratégie d'utilisation des liquides utilisée par les anesthésiologistes. Cependant, un échocardiogramme transthoracique récent n'est pas toujours disponible dans notre centre. Par conséquent, nous avons décidé d'inclure uniquement le PVC en tant que facteur de confusion potentiel, car il a récemment été associé aux saignements peropératoires et aux transfusions dans une cohorte locale de 800 patients.⁹¹ De plus, l'exposition aux colloïdes de synthèse a été ajoutée aux données recensées, car ils sont maintenant reconnus comme facteur de risque d'insuffisance rénale aiguë.^{145,146} Le syndrome de reperfusion, un état de vasodilatation survenant après la transplantation, a été associé à l'insuffisance rénale aiguë postopératoire et pourrait être un facteur confondant en augmentant les besoins de solution de réanimation.⁵⁷ Nous avons donc inclus le temps d'ischémie froide, en raison de son association avec le syndrome de post-perfusion et de l'effet de confusion potentiel sur le besoin de solutions de réanimation. Enfin, nous avons incorporé à l'analyse la longueur et le type de clampage de la veine cave (clampage total avec résection de la veine cave versus clampage partiel avec anastomose cave en porte-à-faux [*piggyback*]), car cet aspect chirurgical pourrait augmenter le besoin d'administration de solutions de réanimation liquidienne pour maintenir la stabilité hémodynamique et a déjà été associé à l'insuffisance rénale aiguë postopératoire.

Nous n'avons pas inclus de mesures d'instabilité hémodynamique ni de doses de vasopresseurs comme facteurs de confusion potentiels, car nous estimons qu'une partie des besoins de

vasopresseurs se situe dans le chemin de causalité entre l'exposition et notre issue principale.^{57,67,74,96} En effet, une restriction intraopératoire de l'utilisation des solutions de réanimation provoquera souvent une augmentation des doses de vasopresseurs et vice versa. L'exploration de l'effet des vasopresseurs, de leur interaction complexe avec la gestion liquidienne et de l'effet de médiation entre ces deux expositions sera certainement à réaliser; nous voulions ici limiter l'objectif de cette étude à l'évaluation de l'association propre entre la gestion liquidienne et les issues cliniques. Enfin, nous n'avons pas inclus dans les variables d'ajustement toute variable déjà présente dans notre exposition ou notre issue.

Calcul d'échantillon

Un calcul d'échantillon a été effectué avant la collecte de données. Pour éviter des simulations complexes, un calcul d'échantillon conservateur sur une régression logistique multivariable a été effectué (le modèle de cotes proportionnelles étant plus puissant que la régression logistique). Quatre cents cinquante-et-une (451) transplantations étaient nécessaires pour observer un rapport de cotes de 0.95 avec une puissance de 80 % et une erreur alpha de 0.05 dans un modèle multivariable en tenant pour acquis que 30 % des patients auraient une insuffisance rénale aiguë à 48 heures. Nous avons donc prévu l'extraction des données de 500 dossiers en prévoyant jusqu'à 10 % de données manquantes.

3. Gestion des données, classification de l'exposition et classification des issues

Jeux de données

Les données nécessaires pour répondre à notre question de recherche proviennent de trois jeux de données fusionnés : une banque de données intraopératoires collectées prospectivement par les anesthésiologistes depuis 2002, une banque de données de suivi clinique en transplantation collectées prospectivement par l'équipe d'hépatologie depuis le début du programme et une banque de données collectées rétrospectivement par notre équipe entre mai 2017 et décembre 2018 afin d'obtenir les variables d'insuffisance rénale, de durées de séjour et de survie, d'autres complications ainsi que des variables périopératoires prévues pour l'ajustement statistique (Cf. Figure 4) des patients ayant subi une transplantation hépatique au CHUM entre juillet 2008 et

décembre 2017. Les deux premiers jeux de données colligés sur différentes plateformes ont été fusionnés dans un jeu de données commun. Les données supplémentaires ont été extraites directement des dossiers, en utilisant un formulaire de récolte de données électronique sur la plateforme *RedCap*®, et étaient les suivantes : valeurs de laboratoire préopératoires, maladies concomitantes préopératoires, volume d'ascite drainé, durée d'ischémie froide, durée de clampage cave, type de clampage cave, diurèses de 24 à 48 heures et de 6 à 7 jours, besoin et dates de début et de fin de thérapie de remplacement rénal postopératoire, date de la première extubation, dates d'arrivée et de congé à l'unité des soins intensifs, date de congé de l'hôpital et date de décès ou de dernière visite au CHUM vivant. Comme il s'agissait de données quantitatives très claires, une double extraction complète n'a pas été réalisée. Les 20 premiers dossiers ont été extraits en double par un assistant de recherche et moi-même afin de valider la recherche et l'extraction des variables, et 5 dossiers supplémentaires aléatoires parmi les 100 premiers ont été vérifiés. Toute incertitude subséquente du premier extracteur était validée par le second. Les transfusions postopératoires ont été extraites directement de la banque de données de la banque de sang et entrées dans le même formulaire électronique. Suite à des problèmes d'accessibilité aux plus vieux dossiers, certains patients ayant eu leur transplantation entre juillet 2008 et décembre 2010 n'ont pas été inclus dans l'extraction initiale. Une fois ce problème constaté, les autres dossiers ont d'emblée été extraits afin d'assurer une cohorte de patients consécutifs. En tout, 528 patients ont finalement été inclus dans l'étude, soit 28 de plus que prévu. Une fois l'extraction complétée, le jeu de données a été fusionné aux premiers. De plus, 5 dossiers choisis aléatoirement ont été vérifiés afin d'assurer que la fusion n'ait pas été problématique. L'ensemble des données a été dénominalisé et seul le numéro de dossier du CHUM y est associé comme identifiant. Les jeux de données ont été entreposés sur le serveur du CRCHUM et sont protégés par des accès restreints. Le logiciel R, version 3.5.2, avec l'interface RStudio, version 1.1.463, a été utilisé pour la gestion des données et l'ensemble des analyses statistiques. La nature des diverses variables a été vérifiée et recodée adéquatement, si nécessaire. La valeur des variables a été vérifiée à chaque étape afin d'éviter des conversions inattendues, et la présence de valeurs aberrantes a été vérifiée par des analyses descriptives; des variables ont été extraites à nouveau au besoin.

Exposition

Les composantes de la variable d'exposition principale ont été explorées par histogrammes; l'ensemble de ces variables montraient des distributions asymétriques droites. L'exposition principale, soit le bilan liquidien, a été calculée en additionnant la quantité des différentes solutions de réanimation liquidienne administrée, les transfusions reçus et le volume de sortie du récupérateur de sang (*Cellsaver*) en salle d'opération et en y soustrayant les saignements, l'ascite drainé et la diurèse intraopératoire. Le volume attribué à chaque produit sanguin, validé auprès de la banque de sang, était de 305 ml pour les culots, de 250 ml pour les plasmas frais congelés, de 70 ml pour chaque concentré plaquettaire et de 20 ml pour chaque cryoprécipité. Les saignements ont été mesurés dans les contenants d'aspiration chirurgicale et étaient déjà disponibles dans la banque de données de l'anesthésie. Enfin, ce bilan liquidien a été exploré par histogramme et analyses descriptives, et offrait une distribution relativement normale. Aucune transformation n'a été jugée nécessaire pour modifier l'exposition principale en vue des analyses paramétriques.

Variables de confusion

La majorité des variables d'ajustement existaient telles quelles dans les jeux de données. Ainsi, une variable dichotomique indicatrice a été créée pour coder l'exposition aux colloïdes de synthèse (*starch*) puisque seul son volume se retrouvait dans l'exposition principale. La variable contenant la valeur du MELD¹⁴⁷, une mesure quantitative de la gravité de la maladie hépatique, a été créée en fonction de l'équation utilisée par l'UNOS (*United Network for Organ Sharing*)² à partir des valeurs de laboratoires préopératoires colligées le plus près possible de la transplantation; afin de maintenir la linéarité de son association avec la mortalité, cette variable n'a pas été censurée à 40 comme on le fait pour la priorisation des transplantations. Les hépatites fulminantes et les dysfonctions primaires du greffon ont été considérées comme des insuffisances hépatiques aiguës pour toutes les analyses. Les durées d'ischémie et de clampage ont été converties en heures et minutes respectivement.

Issue principale

L'issue d'insuffisance rénale aiguë à 48 heures a été catégorisée de façon ordinale en fonction des créatininémies et des diurèses postopératoires standardisées pour le poids réel, exprimées en diurèse horaire (Cf. Tableau VIII).

Issues secondaires

La même catégorisation a été faite pour l'insuffisance rénale aiguë à 7 jours. Une variable de thérapie de remplacement rénal postopératoire et une variable dichotomique d'insuffisance rénale aiguë ont été codées en vue d'analyses de sensibilité. La majorité des clairances de créatinine à 30, 180 et 365 jours étaient disponibles dans le jeu de données de suivi clinique en hépatologie, sauf pour environ 85 patients. Pour ces valeurs manquantes, les créatinines ont été extraites des dossiers et la clairance de la créatinine calculée avec l'équation MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease Study*) avec le poids préopératoire, puisque les poids à 30 jours, 180 jours et 365 jours n'étaient pas disponibles. Enfin, les données de survie, de temps jusqu'à la première extubation et de durées de séjour ont été calculées à partir des dates de transplantation, d'arrivée à l'unité des soins intensifs, de congé de l'unité des soins intensifs ou de l'hôpital, de décès ou de dernière visite vivant. Comme les patients inclus les plus récemment transplantés l'ont été en décembre 2017, l'ensemble des données de survie a été censuré à 365 jours. Ces données ont été codées afin d'être utilisables pour les analyses de survie (« *time to event* »). Le décès a été considéré comme un risque compétitif empêchant le patient d'être extubé ou de recevoir son congé, et non une censure d'observation.

Données manquantes

Plusieurs données étaient manquantes dans le jeu de données final et non-disponibles dans les dossiers au-delà de ce que nous avions prévu initialement. Ceci mettait en jeu la puissance statistique de nos analyses. Déterminer la quantité d'ascite retirée au début de la chirurgie a été problématique, car la valeur quantitative réelle était absente et introuvable chez 198 patients. Pour 99 d'entre eux, une valeur semi-quantitative a été obtenue à partir des examens radiologiques préopératoires (léger, moyen, important). Pour ces valeurs, une valeur quantitative empirique de 500 ml a été imputée à « léger » (le premier quartile étant 0), la médiane de 1500 ml à « moyen » et le troisième quartile de 5000 ml à « important »; le tout a permis de réduire à 99 le nombre de valeurs manquantes pour cette variable. En plus de ces 99 volumes d'ascite manquants, les diurèses à 48 heures étaient manquantes pour 49 patients et les diurèses à 7 jours pour 184 patients, en raison d'une collecte erratique de ces données à l'unité de soins. Les données manquantes étaient inférieures à 10 par variable pour les autres variables. Il était difficile de déterminer si elles pouvaient être considérées comme manquantes de façon aléatoire (« *missing at random* »); la plupart des ascites manquantes étaient peut-être égales à 0

et les diurèses manquantes peut-être manquantes que pour les patients qui allaient bien et étaient à l'étage. Nous avons décidé de les considérer manquantes de façon aléatoire, car le jeu de données était exhaustif et plusieurs variables imputatrices pouvaient être utilisées. Afin d'explorer l'effet de cette décision, nous avons prévu trois analyses de sensibilité pour toutes les analyses : une analyse sur jeu de données complètes seulement (en éliminant les données manquantes et donc en diminuant la puissance statistique), une analyse en imputant 0 aux ascites manquantes et une analyse où l'issue principale, soit l'insuffisance rénale aiguë, ne serait classée qu'avec la composante de créatininémie.

Le package « *mice* »¹⁴⁸ a été utilisé pour créer 5 jeux de données avec données manquantes imputées; cinq imputations multiples en chaînes ont été réalisées pour chaque jeu de données. Un jeu de données restreint aux données imputatrices pertinentes a été utilisé et une matrice d'imputation réalisée afin de cibler les imputations sur les données manquantes importantes, soit l'ascite, le volume transfusé provenant du récupérateur de sang, la diurèse intra-opératoire, les pertes sanguines, le type de clampage cave, les diurèses à 48 heures et à 7 jours, la durée d'ischémie froide et la durée de clampage. Certaines variables dans le jeu de données avec imputations ont dû être considérées tout de même manquantes, car les patients étaient décédés avant la survenue de l'événement (48 heures, 7 jours, etc.). Les variables imputées ont été vérifiées afin de s'assurer qu'aucune valeur aberrante n'avait été créée. Le nombre de patients dans chaque catégorie d'insuffisance rénale était, à une observation près, le même entre les jeux de données avec imputations que sur le jeu de données complètes seulement. Les analyses principales seraient donc réalisées sur chacun des 5 jeux de données avec imputations multiples et les estimateurs et variances combinés; les packages « *mice* »¹⁴⁸ et « *mitools* »¹⁴⁹ ont été utilisés pour ce faire.

Réalisation des analyses statistiques

La totalité des analyses statistiques a été réalisée par l'auteur de ce mémoire. Le choix des modèles et certaines décisions statistiques ont été validés auprès du Dr Marie-Pierre Sylvestre, Ph.D., biostatisticienne et chercheuse au CRCHUM, et certaines analyses de survie ont été validées en fonction des réalités cliniques auprès du Dr Michaël Chassé, M.D. Ph.D., épidémiologiste et chercheur au CRCHUM. L'ensemble du code a été révisé par Dr Martin Girard, M.D., afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'erreur de codage, tandis que les analyses de

risque compétitif ont été validées par Mme Miceline Mésidor, M.Sc., biostatisticienne et étudiante au Ph.D. en épidémiologie.

4. Analyse principale

Plan d'analyse statistique

Tel que mentionné, certains patients ont subi plus d'une transplantation, bien que la plupart d'entre eux n'en aient subi qu'une seule. Ainsi, la corrélation intrinsèque de ces patients devait être prise en compte par un modèle statistique approprié. Comme l'issue principale était une issue ordinale de grade d'insuffisance rénale aiguë (0, 1, 2 ou 3), un modèle de cotes proportionnelles cumulatives estimé par équations d'estimation généralisées a été utilisé avec le package « *multgee* »¹⁵⁰. Comme une corrélation similaire entre les transplantations, basée sur les caractéristiques intrinsèques des patients, devait être supposée, une matrice de corrélation de type échangeable a été sélectionnée et des erreurs-types robustes basées sur l'analyse des résidus ont été employées. Le numéro de dossier de l'hôpital a été utilisé comme identifiant unique indiquant la « niche » et l'ordre chronologique respecté des transplantations en créant une variable d'ordre de greffes par patient. Le temps entre les transplantations n'a pas été considéré dans les modèles; peu de sujets ont subi plusieurs transplantations, ce temps était très différent d'un sujet à l'autre et il n'était pas nécessaire pour corrélérer les caractéristiques intrinsèques des patients. L'erreur alpha a été fixée à 0,05 pour tous les tests statistiques principaux et secondaires. Les résultats sont rapportés avec des intervalles de confiance à 95 %. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, version 3.5.2, avec l'interface RStudio, version 1.1.463.

Analyses descriptives

Des analyses descriptives ont été réalisées afin de caractériser la population en utilisant le package « *summarytools* »¹⁵¹. Vingt-neuf patients (5.9 % de l'échantillon) ont subi deux transplantations et 5 patients (1 % de l'échantillon) en ont subi trois. Ces analyses descriptives des caractéristiques de la population sont résumées au Tableau VI de la section résultats du chapitre 5. Les données catégorielles ont été rapportées en proportions et les données continues en moyennes avec écart-types. Les données continues avec distribution grossièrement asymétrique (évaluée par histogramme et avec « *skewness* » > 1) ont été rapportées en médiane

avec distance interquartile. Enfin, les diagnostics préopératoires ont été catégorisés à nouveau en un nombre plus limité.

Analyses bivariables

Des analyses bivariables ont été réalisées pour chacune des variables indépendantes prévues dans le modèle complet d'association avec un modèle de cotes proportionnelles cumulatives estimé par équations d'estimation généralisées. Le but de ces analyses consistait à explorer l'effet de ces variables, avant ajustement multivariable, sur l'issue principale. Les résultats des analyses bivariables n'ont pas permis de déterminer l'inclusion de quelque variable que ce soit dans le modèle multivariable principal; ce choix s'est fait en fonction du modèle d'association présenté à la figure 5.

Test de proportionnalité

Une première étape de la modélisation multivariable a consisté à estimer des modèles ordinaux sans matrice de corrélation avec le package « *VGAM* »¹⁵². Un test de ratio de vraisemblance comparant un modèle de cotes proportionnelles cumulatives à un modèle de *logit* adjacents a suggéré le rejet de l'hypothèse de proportionnalité de l'effet selon l'exposition principale ($p = 0.043$). Comme l'effet du bilan liquidien sur l'issue était nul, le test a été réalisé de nouveau avec les variables dont l'effet était statistiquement significatif dans le modèle complet avec corrélation *a posteriori* (Cf. Résultats). La proportionnalité de l'effet sur l'insuffisance rénale aiguë à 48 heures était respectée pour l'âge, le MELD et la durée d'ischémie froide; il en va de même sur l'insuffisance rénale aiguë à 7 jours pour l'âge (Cf. résultats).

Estimation du modèle multivariable

Le modèle multivariable a été estimé en utilisant le bilan liquidien comme variable indépendante principale, tel que mentionné précédemment, et ajusté pour les variables de confusion évoquées ci-avant. Il a été estimé sur les cinq jeux de données avec imputations, et les coefficients de régression et leurs variances ont été combinés. L'effet du bilan liquidien sur le risque de changer de catégorie d'insuffisance rénale, ajusté pour la confusion, a ainsi été estimé. Le modèle a été inversé afin qu'un rapport de cotes proportionnelles au-dessus de 1 indique une augmentation du risque d'IRA plus grave. Quatorze (14) variables indépendantes ont été incluses, ce qui peut être toléré par un modèle ayant entre 61 et 154 événements par catégorie (entre 4,4 et 11 événements par variable).

Exploration d'autres relations

Une relation potentiellement quadratique entre l'issue et le bilan liquidien a été explorée en modèle multivariable; elle s'est avérée inexistante. Le bilan a aussi été divisé en catégories à la recherche d'un autre type de relation; aucun effet n'a non plus été observé. Enfin, l'interaction entre les variables significativement associées à l'issue a été explorée et était absente.

Évaluation de la multicolinéarité

La multicolinéarité a été évaluée par le calcul du VIF (*Variance Inflation Factor*). Ceci dit, ce dernier était impossible avec le modèle estimé par équations d'estimation généralisées. Cette statistique a donc été calculée sur un modèle de cotes proportionnelles standard. Le VIF associé à chaque variable indépendante ne suggérait pas de problème de multicolinéarité (< 2 pour chaque variable). Le VIF est la statistique recommandée pour détecter la multicolinéarité (une valeur $> 5-10$ suggère que la variable engendre de la multicolinéarité dans le modèle).¹⁵³

Analyses de sensibilité

Les analyses de sensibilité suivantes ont été réalisées : imputation de la catégorie AKI = 3 aux patients décédés avant 48 heures, utilisation de la créatininémie seulement pour déterminer l'issue, catégorisation dichotomique de l'issue, imputation de la valeur 0 aux valeurs d'ascite manquantes et estimation sur jeu de données avec données complètes seulement. Un modèle avec le total de chaque type de solution de réanimation liquidienne administrée comme variables indépendantes, ajustés pour les saignements et l'ascite, en plus des autres facteurs confondants, a été aussi estimé par combinaison de modèles estimés sur jeux de données avec imputations.

Autres éléments de l'analyse principale

Une comparaison des différents modèles quant à leur meilleure adéquation des données n'a pas pu être réalisée pour cette analyse, puisqu'aucun *package* permettant le calcul de la statistique d'adéquation QIC des modèles GEE n'a été trouvé pour les modèles ordinaux. Enfin, l'analyse des résidus ne donnait aucune information pertinente pour ce modèle.

5. Analyses secondaires

Les issues secondaires étaient l'insuffisance rénale aiguë à 7 jours, le besoin de thérapie de remplacement rénal postopératoire, la clairance de la créatinine à 30, 180 et 365 jours, les transfusions de culots globulaires jusqu'à 48 heures après la chirurgie, le temps jusqu'à la première extubation, la durée de séjour à l'unité des soins intensifs et à l'hôpital et la survie jusqu'à 365 jours. L'interaction entre le bilan liquidien et la phlébotomie a été évaluée pour

chaque modèle. La multicolinéarité a aussi été évaluée pour chaque modèle grâce à la statistique VIF.

Insuffisance rénale aiguë à 7 jours

Les mêmes modèles multivariés que ceux de l'analyse principale ont été réalisés pour cette issue.

Thérapie de remplacement rénal postopératoire, clairances de la créatinine et transfusions postopératoires

Des modèles linéaires multivariés ont été estimés par équations d'estimation généralisées avec matrice de corrélation échangeable et erreur-types robustes avec le package « *geepack* »¹⁵⁴ afin d'évaluer l'association entre le bilan liquidien et ces issues, ajustée pour les mêmes variables de confusion que l'analyse principale, sauf pour l'issue de thérapie de remplacement rénal postopératoire. Les familles de modèles ont été choisies en fonction de la nature de la variable dépendante. Une régression logistique a été estimée pour le besoin de thérapie de remplacement rénal postopératoire, une régression linéaire pour les clairances de créatinine et une régression de quasi-Poisson pour les transfusions postopératoires. Comme il n'y avait que 31 événements de thérapie de remplacement rénal postopératoire, le modèle a été limité à six variables, soit le bilan liquidien, l'âge, le sexe et les trois variables significatives des modèles proportionnels, soit le MELD, la créatinine préopératoire et le temps d'ischémie froide (5,1 variables par événement). Une relation quadratique a été recherchée pour l'ensemble des modèles, mais les relations étaient toujours linéaires. Les modèles linéaires ont aussi été évalués par une analyse visuelle des résidus. Tous ces modèles ont été estimés sur les cinq jeux de données avec imputations et les coefficients de régression et leurs variances combinés. Des analyses de sensibilité avec imputation de la valeur 0 aux valeurs d'ascite manquantes et des analyses par estimation sur jeu de données avec données complètes seulement ont aussi été réalisées.

Analyse de survie

L'association entre le bilan liquidien et le temps de survie a été estimée de façon semi-paramétrique par un modèle de Cox multivarié. Comme il n'y avait que 44 événements de décès, le modèle a été estimé pour notre variable d'intérêt (bilan liquidien) ajusté pour les variables de confusion connues comme étant les plus associées à la mortalité postopératoire (phlébotomie, âge, MELD, hépatite fulminante, retransplantation), avec erreurs-types robustes

pour tenir compte de la corrélation intra-sujet. Comme la phlébotomie n'est réalisée que chez des patients avec une créatininémie normale et une concentration d'hémoglobine > 85 g/L, et comme sa réalisation peut être influencée par la pression veineuse centrale (PVC) du patient, un score de propension quant à la probabilité de recevoir une phlébotomie en fonction de l'hémoglobine préopératoire, de la créatinine préopératoire et de la PVC au début de la chirurgie a été calculé et intégré au modèle en tant que variable d'ajustement (pour la justification clinique de cette décision, voir le chapitre 4, section 2 : *Protocole intraopératoire au CHUM*). Le modèle comportait ainsi une variable indépendante pour 5,5 événements, incluant le score de propension et l'interaction de l'hépatite fulminante avec le temps. Le package « *survival* »¹⁵⁵ a été utilisé. La linéarité de la relation entre la variable indépendante et dépendante a été explorée par des modèles quadratiques et en pièces; le modèle linéaire offrait la meilleure adéquation aux données, comme la statistique AIC le suggérait. La proportionnalité du risque du modèle a été évaluée par le test de Harrel and Lee et par une analyse visuelle des résidus de Schoenfeld et n'était pas respectée tant pour la variable d'intérêt principale, la variable d'hépatite fulminante que le modèle complet. Une fois établi un terme d'interaction linéaire entre la variable d'exposition principale et le temps, ainsi qu'entre la variable hépatite fulminante et le temps, la proportionnalité était respectée (Cf. Tableau IX). Ceci dit, le terme d'interaction avec le bilan liquidien n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur le rapport de risques instantanés du bilan liquidien (coefficient de -0,0009); nous avons donc conclu à un problème de proportionnalité marginal résiduel et choisi le modèle ayant seulement un terme d'interaction entre le temps et la variable de l'hépatite fulminante.

Tableau IX. Analyse de survie avec interaction temps et bilan liquidien

Variable	Survie (HR) (n=528)
Fluid balance (L)	1.32 [1.16, 1.50]*
Fluid balance x time	1.00 [1.00, 1.00]*
Intraoperative phlebotomy	0.57 [0.26, 1.26]
Age (years)	1.03 [0.99, 1.08]
Retransplantation	2.20 [0.91, 5.29]
ALF	9.81 [3.73, 25.76]*
ALF x time	0.98 [0.97, 0.99]*
MELD	1.03 [0.98, 1.08]

Autres analyses du temps jusqu'à l'événement

L'association entre le bilan liquidien et le temps jusqu'à la première extubation, jusqu'au congé de l'unité des soins intensifs et jusqu'au congé de l'hôpital a été estimée par des modèles multivariés de fonctions de risque dérivés de courbes d'incidences cumulées de Fine & Grey pour tenir compte du risque compétitif de décès. Les modèles ont été estimés avec erreurs-types robustes pour tenir compte de la corrélation intra-sujet des patients retransplantés durant la période d'observation et ajustés pour les facteurs confondants susmentionnés. L'adéquation de l'effet du bilan était meilleure avec une régression en pièces cubiques pour les modèles de temps jusqu'à l'extubation et de temps jusqu'au congé de l'unité des soins intensifs. Par contre, l'effet direct du bilan ne pouvait être évalué que visuellement et la signification statistique a été évaluée par un test de ratio de vraisemblance à deux degrés de liberté. La proportionnalité du risque des modèles a été évaluée par le test de Harrel and Lee et par une analyse visuelle des résidus de Schoenfeld; elle n'était pas respectée pour le bilan liquidien et pour l'ensemble du modèle ajusté dans tous les modèles. Un problème majeur de proportionnalité du risque pour la variable de confusion d'exposition aux colloïdes de synthèse a été mis en évidence forçant l'ajout d'une stratification pour cette variable dans tous les modèles. Pour le modèle du temps jusqu'à l'extubation, une stratification des données de l'hémoglobine préopératoire a aussi été requise. L'interaction entre le bilan liquidien exprimé par un coefficient de régressions en pièces cubiques et la phlébotomie était significatif pour le modèle de temps jusqu'à l'extubation; l'effet a ainsi été rapporté sous forme de courbes de coefficients stratifiées pour la présence ou non d'une phlébotomie, bien que le modèle final inclue plutôt un terme d'interaction. Quant au temps jusqu'au congé de l'hôpital, la proportionnalité du risque pour le bilan liquidien n'a pas pu être respectée malgré les régressions en pièces, les stratifications et l'inclusion d'une interaction linéaire ou logarithmique avec le temps; le modèle a donc été rejeté.

Tous ces modèles ont été estimés sur les cinq jeux de données avec imputations et les coefficients de régression et leurs variances combinés. La robustesse des résultats de l'ensemble de ces analyses de survie a été évaluée par des analyses de sensibilité avec imputation de la valeur 0 aux valeurs d'ascite manquantes et par estimation sur jeu de données avec données complètes seulement. Enfin, un modèle sur données complètes a été estimé avec la variable de bilan liquidien catégorisé aux tertiles et converti en courbe de survie ajustée pour exprimer

graphiquement la relation entre le bilan liquidien et la survie ou entre le bilan liquidien et le temps jusqu'à la première extubation.

Chapitre 5. Résultats : une étude de cohorte rétrospective

Effects of intraoperative fluid management during liver transplantation on postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort study.

François Martin Carrier, Michaël Chassé, Marie-Pierre Sylvestre, Martin Girard, Lancelot Legendre-Courville, Luc Massicotte, Marc Bilodeau

INTRODUCTION

Liver transplantation is the end line treatment of severe end-stage liver disease (ESLD) and is increasingly performed throughout the world.^{1,23} In the past decade, overall waiting list and postoperative survival have increased alongside postoperative complications, a significant burden for postoperative care.^{4,10} Human organs are scarce resources and strategies to improve transplantation outcomes are needed.^{4,23}

Liver transplant recipients suffer, on average, more than 3 postoperative complications, more than half of them being severe.^{11,12} Several perioperative factors are thought to be associated with these complications and interventions to address them were proposed over time.^{11,14-18,25,44,51,81,85,137,156} Among those, perioperative fluid management was proposed as an important aspect of perioperative care in high-risk recipients^{4,23,85,124} and studied in small clinical trials.^{111,112,157} However, no guideline on this aspect of care has been published. A systematic review we recently performed showed that intraoperative fluid management was not associated with any effect on postoperative acute kidney injury (AKI), but few studies evaluated this outcome. However, based on a low to very low level of certainty, an intraoperative restrictive fluid management strategy was shown to be associated with reduced intraoperative bleeding, pulmonary complications and duration of mechanical ventilation (*submitted for publication*).¹⁰⁷ Even though restrictive fluid management interventions are not supported by high quality evidence, more than 60% of anesthesiologists use a restrictive fluid management technique to reduce blood loss and improve postoperative outcomes, suggesting clinical equipoise and need for higher quality evidence.^{11,12,50,89}

The role of perioperative fluid management and fluid balance has been better evaluated in other major abdominal surgeries. Recent systematic reviews, that did not include liver transplant

recipients, suggested that cardiac output-guided fluid resuscitation compared to either fixed restrictive or fixed liberal fluid administration reduce postoperative complications by 20-30%^{72,94}, but that a non-individualized fixed restrictive fluid management strategy was associated with an increased risk of AKI.⁷⁴ In major surgery, some studies also associated either a low or a high fluid balance with postoperative AKI.⁹³

AKI as a high incidence following liver transplantation (13-71%) and is a complication strongly associated with the burden of postoperative care and a reduced long-term graft and patient survival.^{11,12,14,16,25,26} Postoperative AKI is associated with many baseline recipient characteristics, but also with intraoperative events and variables, such as hemodynamic instability, vasopressor use and transfusions.^{11,12,14-16,18,22,25} As suggested by our systematic review, few studies have looked at the specific effects of fluid management on postoperative AKI in liver transplant recipients. Liver transplantation is a major surgery with significant bleeding, limiting the interpretation of administered fluid as the sole surrogate for the fluid management strategy used. Therefore, to better define the effects of the fluid management strategy used in this population, we performed a retrospective cohort study in adult liver transplant recipients evaluating the association between intraoperative fluid balance and postoperative AKI, other complications and mortality.

METHODS

This study is reported according the STROBE guidelines for reporting observational studies.¹⁵⁸

Objectives

Our **primary objective** was to evaluate the association between intraoperative fluid balance during an adult liver transplantation and postoperative acute kidney injury (AKI). Our **secondary objectives** were to explore the association between intraoperative fluid balance and other postoperative complications as well as survival. Our main hypothesis is that a higher intraoperative fluid balance would be associated with a higher risk of AKI, a higher risk of other complications and a lower survival, after adjustment for confounders.

Study design and setting

After research ethics board (REB) approval was obtained, we conducted a retrospective cohort study at the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM).

Participants

We included consecutive adults who undergone a liver transplantation between July 2008 and December 2017. Patients on renal replacement therapy (RRT) prior to their transplantation and those who received combined liver-kidney or liver-lung transplantations were excluded.

Intraoperative management protocol

A local intraoperative liver transplantation management protocol was in place at our institution and has already been published.⁹¹ Anesthesiologists lowered central venous pressure (CVP) by limiting fluid infusion and by performing a phlebotomy (7-10 ml/kg without fluid replacement in patients with a hemoglobin concentration > 85 g/L and a normal renal function that is transfused back in the reperfusion phase) to reduce intraoperative blood loss. Norepinephrine, phenylephrine and/or vasopressin infusions were added to maintain an adequate blood pressure at the anesthesiologist discretion. Anti-fibrinolytics and a cell saver device were routinely used (hepatocellular carcinoma (HCC) was not a cellsaver contraindication, but a leukoreduction filter was added before output transfusion). Blood products were transfused based on local guidelines using standard central laboratory coagulation tests (see supplementary material, appendix I).

Exposure

Our exposure of interest was intraoperative fluid balance, defined as the total volume of infused fluid (crystalloids and colloids) and blood products transfused, including transfused cellsaver output, minus drained ascites, urine output and the total intraoperative blood loss measured through the surgical suction canisters (including the cellsaver canister). Intraoperative fluid management strategy is an exposure that can be controlled in a clinical trial.⁷² However, in contrary to most other abdominal surgeries, liver transplantation is a surgery associated with major bleeding.¹⁵⁹ Since fluid is administered both to manage hemodynamic instability and to replace blood loss, we considered fluid balance a better representation of the blood volume state and the underlying fluid management strategy favored by the anesthesiologist than total administered intravenous fluid. We also included drained ascites in the fluid balance to take into account this intraoperative loss of extravascular volume that correlates with intraoperative insensible loss and postoperative ascites drainage. This exposure variable also summarized blood volume state into one single variable, which reduced the number of variables included in

a multivariable model and helped manage potential multicollinearity between administered fluid, transfused blood products and blood losses.

Outcomes

Our **primary outcome** was AKI at 48 hours after surgery defined by KDIGO-AKI criteria (table VIII).¹⁴² Our **secondary exploratory outcomes** were AKI at 7 days defined by KDIGO-AKI criteria, creatinine clearance using the MDRD formula at 30 days, 6 months and 12 months, postoperative need for RRT, postoperative red blood cell (RBC) transfusions up to 48 hours, time to first extubation, time to intensive care unit (ICU) discharge and survival up to 1 year. As previously mentioned, we chose AKI as a primary outcome because of its high incidence following liver transplantation and its association with both intraoperative hemodynamic variables and postoperative mortality.^{11,12,14,16,25} The EASL-CLIF (*European Association for the Study of the Liver - Chronic Liver Failure*) consortium recommended the use of the KDIGO-AKI criteria to evaluate AKI in the management of critically-ill ESLD patients.¹⁶⁰ Postoperative AKI have mostly been evaluated after 7 days or less both in liver transplant recipients^{14-16,25,55} and in other surgical populations.⁷² We chose a 48-hour timeline because we presumed it would have a better association with any intraoperative exposure and be less confounded by the potential nephrotoxicity of immunosuppressive drugs than the 7-day outcome. However, we also evaluated AKI at 7 days, need for postoperative RRT and mid-term and long-term creatinine clearances. We also looked at surrogate outcomes for other complications, such as time to extubation and ICU discharge and we evaluated survival up to 1 year.²⁶

Covariates

Patient's demographic characteristics and comorbidities were retrieved to describe the population. Age, gender, preoperative diabetes, preoperative severity of liver failure (MELD-Na), baseline hemoglobin and creatinine levels, acute liver failure, retransplantation status, baseline intraoperative CVP, length and type of vena cava clamping, length of cold graft ischemia and exposure to starch were retrieved and analyzed as potential confounders for every analysis. The use of an intraoperative phlebotomy might create a state of temporary hypovolemia that could modify the effect of fluid balance on all outcomes.⁵³ This variable was retrieved and analyzed as a potential confounder and explored as an effect modifier on the association between fluid balance and most outcomes. Vasopressor use and hemodynamic variables were not included, since vasopressor use is probably, at least in part, within the

potential causal pathway between fluid management and AKI (see appendix, section 1, for a detailed discussion of the covariates selection).

Data sources and measurement

We extracted data from either existing databases or clinical charts. Demographic characteristics, liver disease diagnosis, intraoperative volume of fluid received, intraoperative bleeding, urine output, type of fluid used (crystalloids, synthetic colloids, albumin, cell-saver output, RBC and other blood products), performance of a phlebotomy, baseline central venous pressure value (CVP) and preoperative hemoglobin levels were already available in databases used for either anesthesia research or clinical follow-up. Exclusion criteria (combined transplantations and preoperative dialysis status), baseline comorbidities, severity of liver failure (MELD-Na), preoperative creatinine and postoperative creatinine levels and diuresis, volume of drained ascites, cold ischemia time (CIT), vena cava clamping time and type, postoperative blood products transfusions up to 48 hours, time to first extubation, ICU discharge and death date (or last time seen alive) were manually extracted from patients' chart by one of the author (LLC). Another author (FMC) double extracted the first 20 charts as well as 5 random charts among the 100 first ones to calibrate and validate data extraction. All unclear data in the chart were identified by queries and re-extracted. Postoperative RBC transfusions were extracted from the blood bank databases.

Classification of 48-hour AKI or 7-day AKI were made using the creatinine value closest to the time point (from the beginning of surgery) and the urine output preceding it. 30-day, 180-day and 1-year creatinine clearance outcome were available in the database; for missing MDRD values, creatinine values were used to calculate it. We calculated MELD-Na with laboratory values closest to surgery according the 2016 UNOS recommendations, but without censoring values above 40 as performed for transplantation prioritization. We considered both primary acute liver failure and graft dysfunction as acute liver failure for the analyses. Baseline CVP was the first measured CVP after insertion of the central line in the operating room. For the time-to-event analyses, we considered death as a competitive risk and classified extubation associated with an end of active care or palliative transfer to the ward as a death. Date of death was extracted from patients' charts and the date of last visit seen alive was used as censor if the patient was lost to follow-up during the first postoperative year. Supplemental information on data management may be found in the supplementary material, appendix III.

Limitation of biases

Selection bias was limited by the inclusion of all consecutive patients. Classification of the exposure and the outcomes were made with validated definitions using retrospectively extracted variables as entered in the clinical charts. To limit classification bias, we piloted extraction validity and all uncertainty from one extractor generated a second extraction. Since many potential confounders might influence the association between intraoperative fluid balance and outcomes, we adjusted our models for selected covariables potentially associated with both exposure and outcome outside of the causal pathway (appendix II, supplementary material).

Sample size

We hypothesized, based on local unpublished data, that 30% of the patients would have any level of postoperative AKI at 48 hours. We estimated the needed sample size by a more conservative method than our planned primary analysis using the Shieh-O'Brien approximation for a dichotomic outcome. 451 patients were required to observe an odds ratio of 0.95 or less in favor of a more liberal fluid strategy, for a power of 80%, a two-sided error of 5% and the inclusion of 11 covariates. To account for potential missing values, we included 10% more patients for a total of 500 consecutive patients after application of exclusion criteria. Due to chart access problems, we realized, before the end of the extraction, that some charts between July 2008 and December 2010 were missing from our list. We extracted these charts before any data analysis to ensure a cohort of consecutive transplantations, which inflated our sample size by 28 patients. Sample size calculation was performed with SAS software (version 9.4M4 for Windows, SAS Institute Inc, 2017). More details for the sample size calculation may be found in table S-V of the appendix.

Data analyses

We reported continuous variables as means with standard deviations, or medians with interquartile ranges for very skewed distributions, and discrete variables as proportions. Missing values were handled using multiple imputation by chained equations in five imputed datasets. Patients who died before the time point of interest were excluded from AKI, creatinine clearances and postoperative transfusions analyses. Our primary analysis was a multivariate cumulative proportional odds model with intraoperative fluid balance as the independent continuous variable and 48-hour AKI as the dependent discrete ordinal variable (0, AKI 1, AKI 2, AKI 3).¹⁶¹

Our secondary analyses were bivariate cumulative proportional odds models for each independent variable to explore unadjusted effects on our primary outcome, a multivariate cumulative proportional odds model for 7-day AKI, a linear regression models for creatinine clearances, a logistic regression model for postoperative RRT and a Poisson regression model with an estimated scale parameter for postoperative RBC transfusions. A proportional competing risk models was fitted for time to first extubation and time to ICU discharge (a HR > 1 increased the instantaneous risk of being extubated or discharged considering the competing risk of death) and a proportional Cox model for survival up to 1 year (a HR > 1 increased the instantaneous risk of death). For all these models, we adjusted the association for the aforementioned potential confounders (age, gender, diabetes, MELD, preoperative creatinine and hemoglobin value, acute liver failure, retransplantation, baseline CVP, type and length of vena cava clamping, CIT, exposure to starch and phlebotomy) and explored interaction between exposure to a phlebotomy and fluid balance. Because of a limited number of events, we reduced the number of covariables for the RRT and survival models to the most clinically relevant ones based on previous data. Multicollinearity of all models was explored by the use of the Variance Inflation Factor (VIF), which did not suggest any collinearity. Since some patients had more than one transplantation, we fitted marginal models using robust standard errors to account for within-patient correlation. We used an alpha level of 0.05 for all analyses and reported results with 95% confidence intervals. Supplementary information on data analyses may be found in the appendix, section 2. All analyses were performed with R software (version 3.5.2 for macOS, R Core Team 2018).

Sensitivity analyses

We had 106 missing data for fluid balance (99 because of missing ascites), 49 for 48-hour diuresis and 186 for 7-day diuresis. By handling missing data with multiple imputation, we assumed that data was missing at random (MAR). However, missing data could be missing because patients were doing better than the other ones and not being predictable by the rest of the dataset. To explore the effects of this assumption, we performed sensitivity analyses using a “0” value for missing ascites data for all analyses, by fitting all models with complete observations only and by using only the creatinine criteria for AKI classification for the 48-hour and 7-day AKI outcomes. As previously mentioned, we used an aggregated variable as our main

exposure and excluded dead patients. To explore the impact of these approaches, we performed two more sensitivity analyses for the 48-hour and 7-day AKI models: we fitted a model with the total volume of intraoperative crystalloid received, adjusted for the volume of intraoperative colloids, bleeding and ascites to explore the effects of most individual components of our aggregated exposure variable and a model with imputed AKI grade 3 for patients who died before the time point.

RESULTS

Flowchart of included patients is presented in figure 6. We included 528 patients; 489 patients received one transplantation, 34 two and 5 three within the cohort timeline. 53 patients had a retransplantation, so 9 of them had their first transplantation either before the beginning of this cohort or were excluded. Cohort characteristics are summarized in tables X and S-VII and distribution of fluid balance in figure S4 (see appendix, section 3, for supplementary tables and figures). Cohort mean fluid balance was 0.7 L (\pm 3.6) with a range between -12.1 L and 16.1 L (excluding 106 patients with missing values on one of the fluid balance component). 56% of patients received a phlebotomy and 73.5 % of patients did not receive any intraoperative RBC transfusion with a mean blood loss of 1.4 L (\pm 1.3). Postoperative outcomes are reported in table XI and fluid balance according to 48-hour AKI group is reported in figure 7. Among alive patients, 58.1 % of the patients had either a grade II or III AKI at 48 hours, but only 24.5% of them had grade II or III AKI at 7 days.

Figure 6. Flowchart

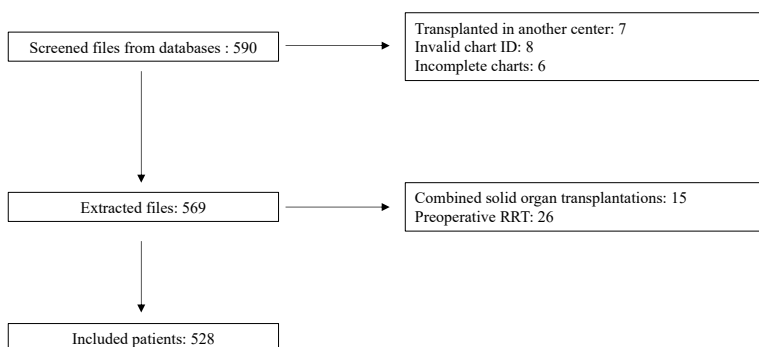


Table X. Cohort baseline characteristics

Variables	N = 528	Variables	N = 528
Preoperative liver disease diagnoses		Intraoperative surgical characteristics	
Viral cirrhosis	104 (19.7 %)	CIT (hours)	7.35 ± 2.36
Alcoholic cirrhosis	98 (18.6 %)	Vena cava clamping time (minutes)	41 ± 18
NASH cirrhosis	66 (12.5 %)	Piggyback	22 (4.2 %)
Mixed and other cirrhosis	37 (7.0 %)	Physiological and intraoperative fluid management characteristics	
Autoimmune disease cirrhosis	117 (22.2 %)	Baseline CVP (mmHg)	14 ± 5
Primary biliary cholangitis	47 (8.9 %)	Phlebotomy (exposed)	297 (56.3 %)
Sclerosing cholangitis	43 (8.1 %)	Ascites (L) ^{***}	1200 [0, 5000]
Autoimmune chronic hepatitis	18 (3.4 %)	Intraoperative urine output (L) ^{****}	0.35 [0.22, 0.52]
Mixed autoimmune disease	9 (1.7%)	Intraoperative bleeding (L) ^{****}	1 [0.6, 1.8]
Primary liver cancer	5 (1.0 %)	Crystalloid (L)	4.07 ± 1.58
Other chronic liver diseases	28 (5.3 %)	Starch (L)	0 [0, 0.5]
Acute liver failure	20 (3.8 %)	Starch (exposed)	231 (43.8 %)
Retransplantation	53 (10 %)	Iso-oncotic albumin (L)	0 [0, 0]
Graft cholangiopathy	27 (5.1 %)	Cellsaver output (L)	0.24 [0.12, 0.43]
Graft thrombosis	12 (2.3 %)	Platelets (exposed)	3.8 %
Graft primary dysfunction*	5 (1.0 %)	Fresh frozen plasma (exposed)	9.7 %
Graft recurrent disease	5 (1.0 %)	Cryoprecipitates (exposed)	7.6 %
Graft chronic rejection	4 (0.8 %)	Intraoperative RBC transfusions	0 [0,1]
Hepatocellular carcinoma ^{**}	135 (25.6 %)	0	388 (73.5%)
Hepatopulmonary syndrome ^{**}	9 (1.7 %)	1	42 (8.0%)
Baseline patients' characteristics		2	48 (9.0%)
Age	52.3 ± 11.4	3	21 (4.0%)
Gender (male)	357 (67.6 %)	4	16 (3.0%)
Hemoglobin level (g/L)	106 ± 25	5 and more	13 (2.5%)
Bilirubin level (umol/L)	67 [32, 165]	Fluid balance (L) ^{*****}	0.7 ± 3.6
Creatinine level (umol/L)	77 [62, 106]		
INR	1.83 ± 0.97		
Sodium (mmol/L)	135 ± 3		
MELD	20.6 ± 8.5		
Comorbidities			
Diabetes	97 (18.4 %)		
COPD/asthma	30 (5.7 %)		
Coronary artery disease	18 (3.4 %)		
Smoker status	20 (3.8 %)		

* Were considered as acute liver failure for the analyses

** Not exclusive categories

*** 99 missing values

**** 6 missing values

***** 2 missing values

***** 106 missing values

NASH = non-alcoholic steatohepatitis, INR = international normalized ratio, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, CIT = cold ischemia time, CVP = central venous pressure, RBC = red blood cells, Piggyback = vena cava piggyback anastomosis

We did not find any association between fluid balance and 48-hour AKI, 7-day AKI, need for postoperative RRT and 30-day, 180-day and 365-day creatine clearances, after adjustment for confounding factors (tables XII, S-VIII and S-IX). Age and preoperative MELD were associated with an increased risk of having a more severe 48-hour and 7-day AKI and cold ischemic time (CIT) was associated with increased severity of 48-hour AKI (table XII). Preoperative MELD and CIT were associated with an increased risk of postoperative RRT, while male gender had a

protective effect (table XII). Baseline preoperative creatinine value was associated with an increased adjusted risk of RRT. Age, baseline CVP and creatinine values were associated with decreased 30-day, 180-day and 365-day creatinine clearances, while male gender was associated with increased creatinine clearances (table S-IX). Length of vena cava clamping was associated with a decreased 30-day creatinine clearance, starch exposure was associated with a decreased 180-day and 365-day creatinine clearances and baseline hemoglobin was associated with an increased 180-day and 365-day creatinine clearances (table S-IX). All associations were very robust to our sensitivity analyses, except for the 7-day AKI outcome where the analysis using only the creatinine criteria to classify AKI cancelled observed associations and gave different results (tables S-XII to S-XIII). Fluid balance was not associated with postoperative RBC transfusions; only preoperative MELD value robustly increased the risk of being transfused in the 48-hour postoperative period (multiplicative factor of 1.05 [1.01-1.09]) (table S-X and S-IV). No interaction on the effect measure was observed between exposure to a phlebotomy and fluid balance on any of these outcomes.

Increase in fluid balance was significantly associated with a decreased hazard of being extubated or discharged from ICU considering the competing risk of dying and after adjustment for confounding factors ($p = 0.002$ and a $p < 0.001$ respectively). Figure 8 shows the effects of fluid balance on the extubation hazard and figure S5 the effect on the ICU discharge hazard (HR are not applicable due to non-linear restricted cubic spline fitting). No interaction was observed between exposure to a phlebotomy and fluid balance on time to ICU discharge, but an exposure to a phlebotomy significantly modified the fluid balance-dependent time to extubation hazard ratio ($p=0.046$) (Figure 9). An increasing fluid balance seemed to linearly decrease the hazard of being extubated in patients with a phlebotomy, both in negative and positive fluid balance patients (Figure 9A). However, in patients without a phlebotomy, fluid balance had a non-linear effect and seemed to decrease the hazard of being extubated both when a very negative and very positive fluid balance was observed (Figure 9B). Fluid balance had also a harmful effect on survival and increased the hazard of dying, after adjustment for confounding factors (HR = 1.24 [1.10, 1.41]) (table XIV and figure 10); no interaction was observed with an exposure to a phlebotomy. The effect of fluid balance slightly decreased over time but was not better fitted by a nonlinear time effect (figure S6). Preoperative MELD value and acute liver failure also decreased the hazard of being extubated or discharged from ICU; acute liver failure had a strong

effect on extubation and ICU discharge hazard (HR = 0.42 [0.20, 0.91] and HR = 0.51 [0.32, 0.81], respectively) as well as on the hazard of dying (time-dependent) (tables XIV and S-XI). Time of vena cava clamping decreased the risk of being extubated and baseline creatinine value the risk of being discharged from ICU (tables XIV and S-XI). These findings were robust in our sensitivity analyses (table S-XV).

Table XI. Postoperative outcomes

Need for postoperative RRT*	
Postoperative RRT	31 (5.9 %)
AKI results – 48 hours**	
0	154 (29.6 %)
1	64 (12.3 %)
2	155 (29.8 %)
3	147 (28.3 %)
AKI results - 7 days***	
0	347 (67.5%)
1	41 (8.0%)
2	70 (13.6%)
3	56 (10.9%)
Creatinine clearances (mL/min/1.73m ² by MDRD)	
30 days	66 ± 27
180 days	60 ± 23
365 days	60 ± 23
Postoperative red blood cell transfusions*	
0	333 (63.7 %)
1	60 (11.5 %)
2	48 (9.2 %)
3	19 (3.6 %)
4	13 (2.5 %)
5 and more	50 (9.6 %)
Other postoperative data	
Operating room extubation	19 (3.6%)
Time to first extubation (hours)	7.8 [3.9, 17.3] (n=508)
ICU length of stay (days)	3 [1.9, 5.1] (n=507)
Hospital length of stay (days)	29 [21, 47] (n=498)
Survival up to 1 year	484 (91.6%)

* 5 missing values because of intraoperative death

** 8 missing values because of death before 36 hours

*** 14 missing values because of death within 7 days

RRT = renal replacement therapy, AKI = acute kidney injury, ICU = intensive care unit

Figure 7. Fluid balance according to AKI grade at 48 hours

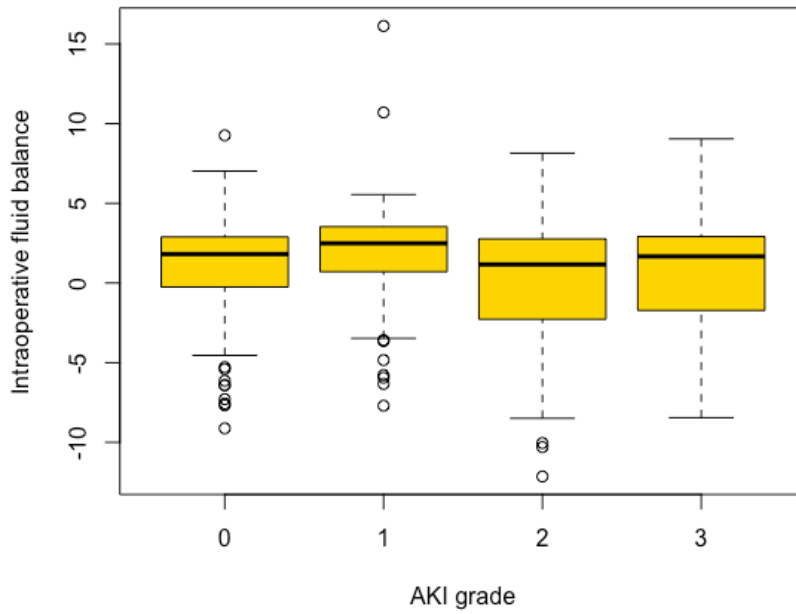
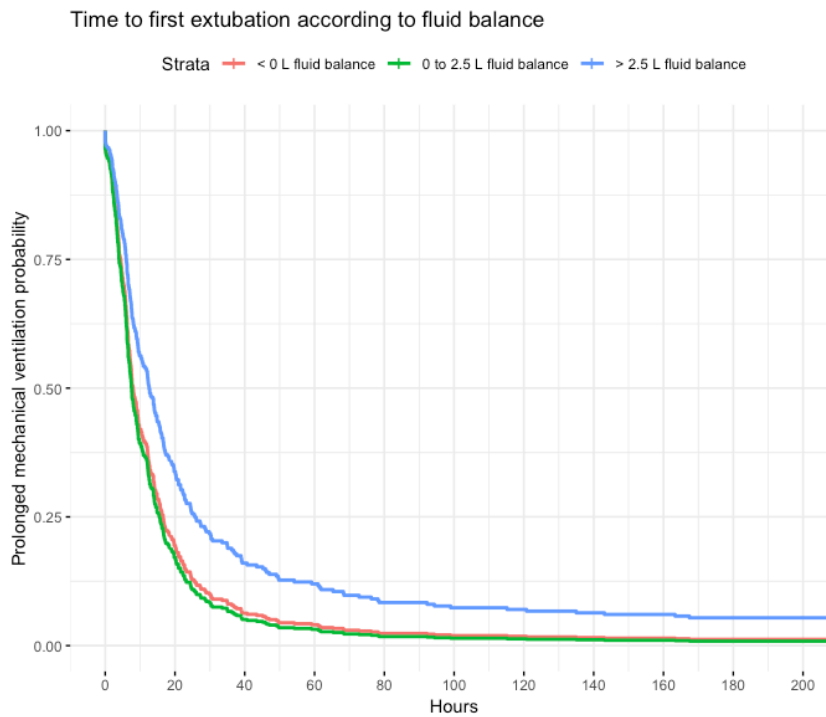
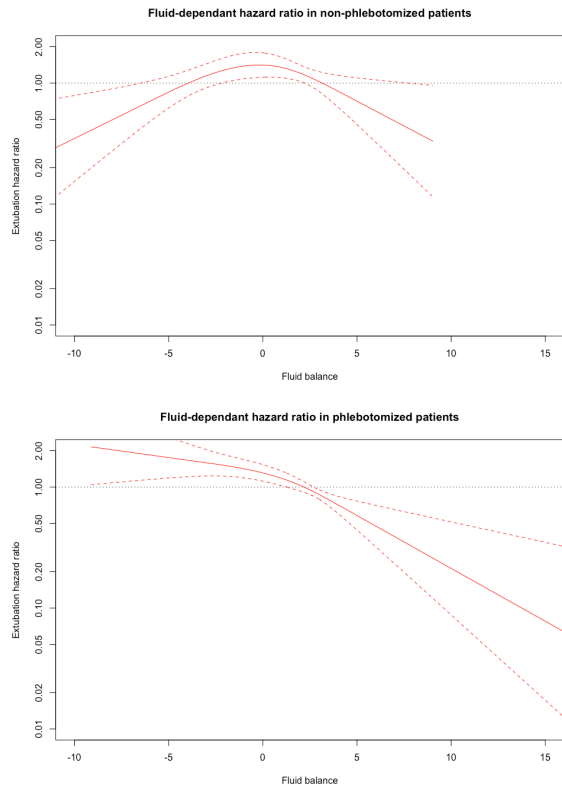


Figure 8. Extubation according to fluid balance



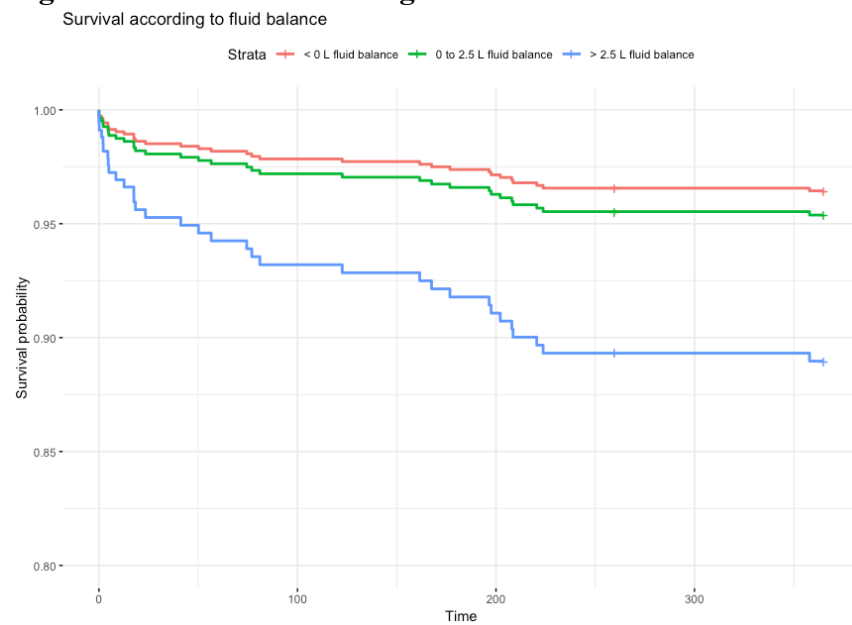
Curves are produced from an adjusted multivariate Fine and Gray model from the original dataset without splines and strata for covariates

Figure 9. Effect of fluid balance on the extubation hazard



1. Survival curves are produced from an adjusted multivariate Fine and Gray model from the complete case dataset without cubic splines.
2. The final model fitted the effect between fluid balance and extubation hazard on imputed datasets with restricted cubic splines and an interaction between fluid balance and exposure to a phlebotomy ($p=0.046$). The hazard ratio curves were produced from one imputed dataset for both subgroups (patients with and without a phlebotomy).

Figure 10. Survival according to fluid balance



Curves are produced from an adjusted multivariate Cox model from the original dataset without imputations.

Table XII. Multivariate analyses for AKI outcomes

Variables	48-hour AKI (POR) (n=520)	7-day AKI (POR) (n=514)	RRT (OR) (n=523)
Fluid balance (L)	0.99 [0.94, 1.04]	1.03 [0.96, 1.10]	1.13 [0.97, 1.33]
Age (years)	0.92 [0.63, 1.33]	1.02 [1.01, 1.04]*	1.03 [0.99, 1.07]
Gender (male)	1.02 [1.01, 1.04]*	0.99 [0.65, 1.51]	0.33 [0.13, 0.79]*
Retransplantation	0.89 [0.62, 1.27]	0.88 [0.43, 1.80]	
ALF	0.58 [0.32, 1.10]	1.49 [0.66, 3.40]	
MELD	0.72 [0.30, 1.76]	1.03 [1.01, 1.06]*	1.07 [1.01, 1.14]*
Diabetes	1.05 [1.02, 1.07]*	1.23 [0.75, 2.00]	
Baseline CVP (mmHg)	1.35 [0.89, 2.05]	1.03 [0.99, 1.06]	
CIT (hours)	1.02 [0.98, 1.05]	1.08 [0.99, 1.17]	1.23 [1.04, 1.45]*
Vena cava clamping time (minutes)	1.09 [1.02, 1.16]*	1.00 [1.00, 1.02]	
Baseline hemoglobin (g/L)	1.01 [0.99, 1.02]	1.00 [0.98, 1.01]	
Baseline creatinine (10 µmol/L)	1.00 [0.99, 1.01]	1.00 [0.96, 1.06]	1.09 [1.01, 1.18]*
Intraoperative phlebotomy	0.96 [0.92, 1.00]	1.21 [0.77, 1.91]	
Piggyback	0.61 [0.26, 1.45]	1.53 [0.64, 3.66]	
Any intraoperative starch	1.12 [0.81, 1.54]	1.02 [0.71, 1.48]	

* Statistically significant

All results are expressed with 95% confidence intervals

POR = proportional odds ratio, OR = odds ratio, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

A POR > 1 indicates risk of having a higher severity grade of AKI.

Table XIII. Multivariate Fine and Gray model for extubation

Variable	Extubation (HR) (n=522)
Fluid balance**	NA
Intraoperative phlebotomy***	0.77 [0.49, 1.20]
Age (years)	1.00 [0.99, 1.01]
Gender (male)	1.32 [1.01, 1.74]*
Retransplantation	0.84 [0.52, 1.38]
ALF	0.41 [0.19, 0.87]*
MELD	0.97 [0.96, 0.99]*
Diabetes	1.32 [0.99, 1.75]
Baseline CVP (mmHg)	0.99 [0.96, 1.00]
CIT (hours)	1.02 [0.96, 1.07]
Vena cava clamping time (minutes)	0.99 [0.98, 0.99]*
Baseline creatinine (10 µmol/L)	0.98 [0.95, 1.01]
Piggyback	0.86 [0.44, 1.69]

A HR > 1 increases the instantaneous risk being extubated considering the competing risk of dying. All results are expressed with 95% confidence intervals

* Statistically significant

** Fluid balance-dependent HR cannot be expressed as a single value. However, the effect of fluid balance was significantly associated with time to extubation ($p = 0.002$ by likelihood ratio test) as well as its interaction with an exposure to a phlebotomy ($p = 0.046$ by likelihood ratio test).

*** This HR has meaning only for patients with a fluid balance = 0 (significant interaction between phlebotomy and fluid balance).

HR = hazard ratio, NA = not applicable, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

Table XIV. Multivariate Cox model for survival

Variable	Survival (HR) (n=528)
Fluid balance (L)	1.23 [1.10, 1.37]*
Intraoperative phlebotomy	0.56 [0.26, 1.23]
Age (years)	1.03 [0.99, 1.23]
Retransplantation	2.14 [0.89, 5.16]
MELD	1.03 [0.98, 1.08]
ALF**	8.71 [3.44, 22.05]**
ALF x time (days)**	0.98 [0.97, 0.99]*

A HR > 1 increases the instantaneous risk of death. All results are expressed with 95% confidence intervals. This model was fitted with a propensity score for intraoperative phlebotomy based on a priori defined predictors.

* Statistically significant

** Because of the non-respect of the proportionality hazards assumption, a linear interaction term between ALF and time was added. This interaction was significant and fitted a model that respected the proportionality assumption. This means that the HR for ALF is time-dependent and is $e^{2.10 - (0.02 \times \text{days})}$ (see supplementary material, appendix V for further details). The reported HR for ALF is only valid at time = 0.

HR = hazard ratio, NA = not applicable, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

DISCUSSION

This study evaluated the effects of fluid balance on renal function, other complications and survival after adult liver transplantations in one Canadian center. We did not show any effect of fluid balance on AKI, need for RRT, long-term renal function or postoperative need for transfusions, but we showed a harmful association between a higher fluid balance and time to extubation, ICU discharge and survival. Effects on ICU discharge occurred after a threshold was reached, as suggested by the observed nonlinear effect. Exposure to a phlebotomy significantly modified the harmful effect of a very negative fluid balance toward a protective effect in patients with a negative fluid balance but did not change the harmful effect of a high positive fluid balance. Other important covariables had significant effects on early AKI, postoperative transfusions, time to extubation and ICU discharge as well as survival, such as severity of liver disease as measured by the MELD score and the presence of acute liver failure. Graft cold ischemia time had a significant and robust harmful effect on early AKI and need for postoperative RRT.

In our systematic review, intraoperative restrictive fluid managements strategies were associated with reduced pulmonary complications and shorter duration of mechanical ventilation but did not have any effect on AKI or mortality. (submitted for publication).¹⁰⁷ However, our conclusions were based on a low to very low level of evidence suggesting that more data was needed. In this study, we did not show any effect of fluid balance on the risk of AKI. The intraoperative fluid management strategy itself might not have any effect on postoperative renal function. However, our fluid balance exposure was a composite of many variables and might

not be a good surrogate of the used fluid management strategy. Our exposure variable does not reflect the potential effects of different levels of blood loss with a similar fluid balance or the effects of different fluid management strategies used at different steps of the procedure on intraoperative renal perfusion and postoperative renal function. A more granular approach to evaluate the effects of different strategies tailored to the physiology needs of the different steps of the procedure is probably needed, but such strategies will be hard to measure by observational data. A clinical trial is probably needed to further evaluate the effects of different fluid management strategies on postoperative AKI outcomes. A recent clinical trial in major surgery showed some harm from a fixed restrictive fluid management strategy on AKI ⁷⁴, suggesting renal function might be affected by the intraoperative fluid management strategy used.

Other data in many major surgery populations has suggested benefits of a restrictive fluid management strategy on pulmonary complications.⁹⁴ In this study, the observed association between a higher fluid balance and the time to extubation might be similar to the one observed on duration of mechanical ventilation from RCTs, suggesting that pulmonary complications might be an intermediate outcome within the causal pathway. These complications were not measured in this study and this interpretation is only hypothesis generating. In other major surgery populations, benefits from cardiac output goal-directed therapy protocols came mostly from decreased paralytic ileus, infectious complications or pulmonary complications ^{72,94}. We observed a clear association between a higher fluid balance and a lower survival, but we did not measure enough outcomes to conclude on the mechanistic pathway. The effects of fluid management on these complications and all other surrogate outcomes in the pathway to death should be further evaluated in liver transplant recipients.

Previous analyses from our local data suggested a strong effect of the performance of a phlebotomy on intraoperative bleeding ⁹¹ and 1-year mortality ⁹². This effect was not observed in this cohort, with a HR for phlebotomy of 0.56 [0.26, 1.23] on survival. This discrepancy might be explained by the fact that this cohort was more contemporary, excluded patients previously on RRT (phlebotomy is never performed in patients on RRT), had a lower power with higher standard errors (due to a 30% smaller cohort) or used different statistical modeling (a marginal Cox model with robust variances instead of generalized linear mixed model with random intercepts). Mostly, we adjusted the models for a more comprehensive fluid balance exposure, which might be affected by the performance of phlebotomy, and more confounders.

Nonetheless, phlebotomy seemed to reverse the harmful effect of very negative fluid balance on extubation hazard and the specific effect of phlebotomy on other major outcomes will need to be further explored.

In this study, severity of pre-transplant liver disease was consistently associated with many of our outcomes. MELD prioritization is both associated with worse postoperative outcomes and improved survival on the waiting list in other studies.^{9,162} Some scores were published to help identify high-MELD patients at a higher perioperative risk, but their overall performance provide little value to stratify patients' risk preoperatively.¹⁹ There is a need to identify better predictors of postoperative complications and survival to improve allocation systems for these high-MELD patients.

The main strength of this study is the thorough effect evaluation of a clinically relevant, potentially modifiable intraoperative intervention, fluid management and fluid balance, on the risk of postoperative outcomes in a large cohort of liver transplant recipients. Our data sources and extraction included many important confounders that we used to adjust our analyses. Our analyses were made with powerful statistical models that provided strength to our observations and explored clinically important interaction effects.

The retrospective design and the obvious risk of residual and uncontrolled confounding is a major limitation of this study. Variables not included in our models such as preoperative sepsis, intraoperative and postoperative hemodynamic instability, vasopressor use strategies, severity of the postreperfusion syndrome and graft characteristics might contribute to a need for a higher fluid balance and be associated with worse outcomes.^{18,22,34,57,163} As previously mentioned, part of the intraoperative hemodynamic variability and vasopressor use strategy was considered to be within the causal pathway between fluid management and outcomes, but interaction and mediation analyses using such variables will have to be further explored. Any other intraoperative decision-making variables that might affect fluid administration, such as cardiac output measurements, rapid bleeding, pre-emptive actions based on surgical maneuvers and anesthesiologists' clinical insight were not be captured by this design. Unstable cases probably received more fluid and were at higher risk of AKI and other complications, while patients managed with a restrictive fluid strategy might also need higher vasopressor doses; these factors might have biased our results either way.

This study has many other limitations. First of all, as previously mentioned, our main exposure was a fluid balance variable that gathered fluid inputs and losses into a single linear variable. Volume of crystalloids, colloids and blood loss were considered in 1:1:1 ratio and one could argue that crystalloids should be administered in 3:1 ratio to blood loss and that colloids offer the hemodynamic performance in a 1.5:1 ratio compared to crystalloids. These ratios are still under debate and one could have chosen another way to handle this exposure variable.⁷⁷ Secondly, some non-differential classification bias might have occurred based on the way blood loss was measured, since ascites was mixed with intraoperative bleeding in surgical canisters, inducing an artificial increase of the bleeding volume in the sicker patient with higher amount of ascites, or sponges not considered in blood loss evaluation, potentially increasing random error. Third, many ascites and postoperative urine output values were missing and had to be handled by multiples imputations to maintain the power for our analyses; this technique might have induced some bias or random error depending on the structure of the missing values, even though almost all our sensitivity analyses supported the robustness of our findings. Fourth, we did not measure all postoperative complications, limiting our understanding of the causal pathway between fluid balance and survival, time to ICU discharge or time to extubation. Finally, some models were based on a limited number of events (RRT and survival), limiting the number of independent variables that could be included in the models and the precision of the effect estimate. This, combined with the fact that multiple statistical tests were performed, increased the risk of a type I error. Variables without a consistent and robust association with the outcome should be interpreted with great caution.

As suggested by our systematic review, the evaluation of the specific effects of fluid balance and its potential confounders on postoperative AKI and complications has never been done before in this population. This study did not show any association between intraoperative fluid balance and postoperative AKI, but showed some protective effects on other major outcomes, such as time to extubation and survival. This study contributes to the task of better defining the potential effects of some perioperative interventions on liver transplant recipients' outcomes. Clinical equipoise on the effects of the intraoperative fluid management strategy on important postoperative outcomes in liver transplant recipients, as well as the effects of a whole hemodynamic management strategy, is still unresolved. This study provides insight that might inform the design of a future clinical trial.

Chapitre 6. Discussion

L'analyse des données probantes actuellement disponibles dans la littérature ne nous permet pas de conclure quant à un quelconque effet d'une stratégie de gestion liquidienne sur le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire en transplantation hépatique chez l'adulte. Sur la base d'essais cliniques à haut risque de biais et d'une faible précision de l'estimation, aucune association entre la stratégie de gestion liquidienne intraopératoire et l'insuffisance rénale aiguë postopératoire n'a pu être observée par notre revue systématique. Par contre, une stratégie liquidienne intraopératoire restrictive est peut-être associée à une diminution des saignements, des complications pulmonaires, de la durée de l'assistance respiratoire mécanique et/ou de la durée de séjour à l'unité des soins intensifs, une conclusion fondée, par contre, sur des données de faible qualité. Comme la transplantation hépatique est une chirurgie associée à beaucoup de saignements, il est difficile d'interpréter lors d'une étude observationnelle le type de stratégie liquidienne utilisée; une simple évaluation de la quantité de solutions de réanimation liquidienne reçue ne serait pas une bonne mesure de la stratégie de gestion liquidienne employée. Ainsi, lorsque les effets du bilan liquidien, lequel constitue un meilleur estimateur de la stratégie de gestion liquidienne employée, ont été évalués dans une cohorte de patients du CHUM, aucune association entre le bilan liquidien et l'insuffisance rénale aiguë postopératoire ou la fonction rénale à plus long terme n'a été observée. Par contre, ce bilan liquidien était clairement associé à un retard de l'extubation, à un retard du congé de l'unité des soins intensifs et à une diminution de la survie, et ce, après ajustement statistique pour plusieurs facteurs potentiellement confondants. Par ailleurs, la gravité de la maladie hépatique préopératoire et la durée d'ischémie froide étaient associés au risque d'insuffisance rénale aiguë précoce nécessitant une thérapie de remplacement rénal. La gravité de la maladie hépatique était aussi associée de façon répétée à de moins bonnes issues cliniques, tant selon le score de MELD qu'en vertu du diagnostic préopératoire d'insuffisance hépatique aiguë. L'âge, une créatininémie préopératoire élevée, l'anémie, une PVC initialement élevée ainsi que l'exposition intraopératoire aux colloïdes de synthèse étaient associés à une diminution de la fonction rénale à long terme. Ainsi, plusieurs éléments tributaires de la gravité de la maladie et des maladies concomitantes étaient associés à de moins bonnes issues rénales. Par ailleurs, le bilan liquidien intraopératoire était associé de façon robuste à un décours postopératoire plus long et complexe. Ceci dit, aucune issue

intermédiaire n'a été détectée nous permettant d'explorer le lien de causalité entre le bilan liquidien et ces issues cliniques.

Lorsque l'ensemble des données récoltées dans le cadre de ce projet est analysé, une gestion liquidienne restrictive semble être plus bénéfique qu'une gestion liquidienne plus libérale. Les résultats des méta-analyses et des analyses de l'étude de cohorte sont similaires sur certaines issues : les complications pulmonaires, la durée d'assistance respiratoire mécanique et la durée de séjour. L'effet observé sur ces dernières issues à partir des essais cliniques provenait exclusivement d'études intraopératoires où une stratégie basée sur le maintien de faibles pressions de remplissage (faible PVC) était utilisée. Aucune donnée ne permettait d'évaluer le rôle et l'effet d'autres stratégies, telles que celles basées sur l'optimisation du débit cardiaque. Ceci dit, dans un milieu où l'approche liquidienne intraopératoire en transplantation hépatique est plutôt restrictive, une association a été établie entre un bilan liquidien élevé et les mêmes issues observées que lors de la revue systématique, soit la durée de l'assistance respiratoire mécanique et la durée de séjour. Il est possible de concevoir que cet effet puisse être médié par une diminution des complications pulmonaires à la suite d'une approche de gestion liquidienne intraopératoire plus restrictive, amenant une libération plus rapide de l'assistance respiratoire mécanique, bien que cette médiation causale ne puisse être validée par les données disponibles. Cette catégorie de complications devra donc être plus amplement explorée dans de futures études. Par ailleurs, l'étude de cohorte a mis en évidence une association forte et linéaire entre un bilan liquidien élevé et une augmentation de la mortalité. La cause de cette association reste inconnue, mais demeure néanmoins à explorer afin de mieux comprendre le lien causal sous-jacent. Enfin, quant à notre objectif primaire, aucune donnée issue de la revue systématique ou de l'étude de cohorte ne permet de clairement associer l'effet de la gestion liquidienne intraopératoire à un risque plus ou moins élevé d'insuffisance rénale aiguë ou chronique postopératoire.

La stratégie de gestion liquidienne intraopératoire pourrait en effet n'avoir aucun effet sur la perfusion rénale intraopératoire et la fonction rénale postopératoire. Cependant, notre variable

d'exposition, le bilan liquidien, était composée de nombreuses variables et pourrait ne pas constituer un bon substitut pour évaluer la stratégie de gestion liquidienne utilisée, ou ne pas offrir la sensibilité nécessaire à l'identification des patients ayant fait l'objet d'une stratégie de gestion liquidienne plus ou moins restrictive. Notre variable d'exposition ne permettait ni d'évaluer les effets de différentes quantités de pertes sanguines occasionnant un bilan liquidien similaire ni les effets de différentes stratégies de gestion liquidienne utilisées à différentes étapes de la procédure. Par contre, nos analyses de sensibilité réalisées avec les variables composantes isolées de l'exposition sur les issues de fonction rénale n'ont suggéré aucun effet de ces variables d'exposition. De même, les pertes sanguines, ajustées pour la quantité de cristalloïdes et de colloïdes, n'étaient pas associées à l'insuffisance rénale aiguë postopératoire (voir annexe 2, tableau S-XII). De plus, le volume de cristalloïdes, de colloïdes, et les pertes sanguines ont été pris en compte avec un rapport 1:1:1. On pourrait arguer que les cristalloïdes devraient plutôt être administrés avec un rapport de 3:1 par rapport aux pertes sanguines et que les colloïdes, qui offrent de meilleures performances hémodynamiques, mériteraient alors d'être administrés dans un rapport de 1,5:1 par rapport aux cristalloïdes. Ces ratios sont toujours objet de débat, mais nous aurions quand même pu choisir une autre façon de gérer notre variable d'exposition.⁷⁷ Une approche plus granulaire permettant d'évaluer les effets de différentes stratégies de gestion liquidienne adaptées aux besoins physiologiques des différentes étapes de la procédure est probablement nécessaire, mais elle sera difficile à réaliser à l'aide de données observationnelles. Seul un essai clinique permettra d'évaluer les effets réels de différentes stratégies de gestion liquidienne sur le risque d'insuffisance rénale aiguë postopératoire. Un essai clinique récent mené en chirurgie majeure a d'ailleurs démontré les effets néfastes d'une stratégie de gestion liquidienne restrictive non-individualisée sur le risque d'insuffisance rénale aiguë, confirmant l'hypothèse qu'une quelconque stratégie de gestion liquidienne intraopératoire peut exercer un effet sur la fonction rénale postopératoire dans certaines populations.⁷⁴ Ainsi, il serait sans doute plus judicieux de privilégier l'évaluation d'une stratégie de gestion liquidienne individualisée, restrictive ou moins restrictive, dans un futur essai clinique.

Tel que discuté au chapitre 1, l'instabilité hémodynamique et les besoins et doses en vasopresseurs sont associés à l'insuffisance rénale aiguë postopératoire. Ces variables n'ont pas

été explorés dans notre étude de cohorte. L'objectif de cette omission était d'isoler l'effet de la stratégie de gestion liquidienne et du bilan liquidien des besoins et doses de vasopresseurs, puisqu'une stratégie de gestion liquidienne plus restrictive conduit à une utilisation accrue de vasopresseurs et vice versa (chapitre 1, section 2.6). Nous avons ainsi considéré que ces variables se trouvaient en partie dans le chemin causal potentiel entre le bilan liquidien et les issues mesurées. Néanmoins, cet aspect de la prise en charge hémodynamique de la transplantation hépatique pourrait être un facteur confondant des associations observées sur la durée de l'assistance respiratoire mécanique et la mortalité, et ce, dans diverses directions : des doses de vasopresseurs élevées pourraient être associées à un bilan liquidien plus restrictif et être ainsi la réelle cause de l'effet protecteur observé, ou encore être associées à un bilan liquidien plus élevé, effet combiné d'une plus grande instabilité hémodynamique intraopératoire, et s'avérer en fait être la cause réelle de l'effet délétère observé d'un bilan liquidien élevé. Par contre, les études qui ont auparavant associé les variables hémodynamiques aux issues cliniques postopératoires n'avaient pas évalué l'effet de la quantité de solutions de réanimation liquidienne administrée sur ces mêmes issues. Il faudra absolument procéder à une plus ample exploration des effets de l'ensemble de ces composantes de la gestion hémodynamique.

Les données probantes recensent également une association entre l'exposition aux transfusions sanguines et l'augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë. Or, cette exposition n'a pu être évaluée dans notre étude de cohorte de par la nature de son devis et de notre variable d'exposition principale, le bilan liquidien. Les transfusions de produits sanguins pourraient avoir des effets sur les issues cliniques indépendants de leur impact sur la volémie. Encore ici, les études qui avaient auparavant associé les transfusions sanguines aux complications postopératoires n'avaient pas évalué l'effet potentiel de la quantité de solutions de réanimation liquidienne administrées; une quantité élevée de transfusions pourrait être l'effet d'une stratégie de gestion liquidienne très libérale et utilisant préférentiellement les produits sanguins. De telles associations pourront être explorées dans de futures analyses supplémentaires.

Des analyses antérieures de nos données locales suggéraient un effet important de la réalisation d'une phlébotomie sur les saignements peropératoires et la mortalité à un an. Cet effet n'a pas été observé dans cette cohorte (rapport de risques instantanés de la phlébotomie = 0,56 [0,26, 1,23] sur la survie).^{91,92} Cette divergence pourrait s'expliquer par le fait que cette cohorte était plus contemporaine que notre cohorte précédente, excluait les patients sous thérapie de remplacement rénal (la phlébotomie n'est jamais pratiquée chez ces patients), avait une puissance inférieure avec des erreurs-types plus élevées (en raison d'une cohorte réduite de 30 %), utilisait une modélisation statistique différente (un modèle de Cox marginal avec des variances robustes au lieu d'un modèle linéaire mixte généralisé avec origines aléatoires) ou a ajusté l'effet de la phlébotomie pour l'effet de confusion créé par le bilan liquidien. Néanmoins, la phlébotomie semblait inverser les effets néfastes d'un bilan liquidien très négatif sur le risque d'extubation; l'effet spécifique de la phlébotomie sur d'autres issues cliniques devra être approfondi.

Par ailleurs, d'autres causes potentielles d'insuffisance rénale aiguë postopératoire en transplantation hépatique devront être explorées. Cette complication demeure fréquente, coûteuse et associée à une mortalité élevée. Nos données, bien qu'elles n'aient pas associé le bilan liquidien de quelque façon que ce soit à cette issue, ont suggéré une association entre d'autres variables et cette issue. La gravité de la maladie hépatique préopératoire ainsi que la présence de maladies concomitantes ou autres caractéristiques démographiques, dont l'insuffisance rénale préopératoire, ont été auparavant associées à l'insuffisance rénale aiguë postopératoire; cette association a été confirmée à nouveau par cette étude. Peu d'interventions pourraient être réalisées pouvant modifier ce risque, hormis des modifications de critères d'allocation. Par contre, nos données ne démontrent absolument pas quels prédicteurs d'une issue défavorable postopératoire pourraient contre-indiquer la transplantation; ceci reste par contre à explorer. L'exposition aux colloïdes de synthèse a été peu analysée en transplantation hépatique, mais il est maintenant clair que, dans des populations de patients en soins critiques, les colloïdes de synthèse augmentent le risque d'insuffisance rénale aiguë; cette association est ici concordante.^{129,130} Par ailleurs, nous avons observé un effet entre la durée de l'ischémie froide du greffon et l'incidence d'insuffisance rénale aiguë à 48 heures et du besoin de thérapie

de remplacement rénal postopératoire; cette association concorde également avec les associations antérieures entre la dysfonction du greffon et l'insuffisance rénale aiguë. Il s'agit d'une variable contrôlable par les équipes de transplantation, et la minimiser pourrait être une avenue thérapeutique à explorer pour diminuer l'incidence d'insuffisance rénale aiguë.

Nous avons observé une association relativement forte entre le bilan liquidien et d'autres issues, soit le temps jusqu'à l'extubation, la durée de séjour et la mortalité. Lors de la justification de notre choix d'exposition, nous avons tenté de mettre en évidence la complexité de l'interaction entre la gestion liquidienne, les besoins en vasopresseurs et le syndrome de reperfusion. Un bilan liquidien élevé est peut-être ainsi associé à une chirurgie plus difficile et à un syndrome de reperfusion plus important, ce qui confondrait partiellement ou en totalité l'association observée entre un bilan liquidien élevé et les issues susmentionnées. Bien que nos ajustements statistiques aient tenté d'ajuster les associations explorées pour les facteurs de confusion potentiels, de la confusion non contrôlée persiste probablement, limitant ainsi l'inférence causale possible. Seules des associations ont été pour l'instant mises en évidence. Ceci dit, si les associations observées ne sont pas dues au hasard et sont bel et bien causales, l'effet d'un bilan liquidien sur ces issues, et en particulier la mortalité, reste fort probablement médié par une augmentation des complications postopératoires liées à la surcharge liquidienne, aux pressions veineuses élevées, à la congestion des organes et à l'œdème secondaire. Du reste, nous n'avons pas amassé de données sur les autres complications, ce qui aurait permis une analyse approfondie de ces associations. Une exploration des différentes complications et mécanismes sous-jacents aux associations observées devra être réalisée par l'extraction d'autres issues et par la création de modèles de médiation causale.

Les données issues de ces projets doivent être interprétées en fonction de plusieurs autres facteurs limitants importants. Tout d'abord, les conclusions de la revue systématique sont limitées par la faible quantité de données disponibles de bonne qualité. Les critères d'inclusion ont créé une hétérogénéité clinique intrinsèque qui a dû être examinée par plusieurs analyses de sous-groupes. Ainsi, plusieurs méta-analyses ont été réalisées, augmentant le risque d'une erreur

de type I. Ces résultats doivent donc être interprétés de façon exploratoire. Quant à l'étude de cohorte, elle est surtout limitée par le devis rétrospectif et par les variables d'exposition et d'association choisies. De la confusion résiduelle ou non contrôlée pourrait biaiser les résultats obtenus. Plusieurs facteurs de confusion, soit ceux précédemment mentionnés (vasopresseurs, instabilité hémodynamique) ainsi que d'autres caractéristiques préopératoires des patients, d'autres événements intraopératoires non-mesurés ou les caractéristiques des greffons, n'étaient pas inclus dans nos modèles multivariés et ont pu biaiser l'association observée entre le bilan liquidien et les issues de durée d'assistance respiratoire mécanique, de durée de séjour et de survie. Certains biais de classification non-différentiels quant à la quantité de soluté reçue, aux pertes sanguines réelles et à l'ascite drainée ont aussi pu survenir en fonction de ce qui a été rapporté au dossier. Par exemple, l'ascite produite durant la chirurgie aurait pu être intégrée au sein des pertes sanguines dans les récipients chirurgicaux, induisant une augmentation artificielle du volume des saignements mesurés chez les patients avec de grands volumes d'ascite. De plus, les compresses n'étaient pas prises en compte dans l'évaluation des pertes sanguines, augmentant potentiellement l'erreur aléatoire. Ceci aurait donc pu biaiser l'exposition principale, soit le bilan liquidien. De plus, plusieurs données étaient manquantes, surtout quant à l'ascite drainée et aux diurèses postopératoires. Pour nos analyses principales, nous avons tenu pour acquis que les données manquantes l'étaient de façon aléatoire (*missing at random*) et non de façon complètement aléatoire (*missing completely at random*). Cette présupposition ne pouvait pas être facilement vérifiée; en effet, les ascites manquaient peut-être parce que ces patients n'en avaient pas. Pour maintenir la puissance de nos analyses, nous avons donc employé des imputations multiples par équations en chaînes, qui reproduisent une distribution des valeurs manquantes similaire aux valeurs non-manquantes en fonction de variables imputatrices. Comme le jeu de données était important, nous avons présupposé que, même si les données n'étaient pas manquantes de façon aléatoire, elles seraient adéquatement prédites par les variables imputatrices. En d'autres mots, l'ascite manquante parce qu'en réalité nulle serait prédite comme tel par les autres variables. Nos analyses de sensibilité ont d'ailleurs soutenu la robustesse de nos résultats, incluant celles où les ascites manquantes ont été assumées comme étant toutes égales à 0. De plus, les issues secondaires ont été limitées à des issues plus globales du décours postopératoire des patients; ceci a grandement limité l'interprétation des trouvailles. Par contre, afin de renforcer la robustesse des résultats, l'issue principale a été

évaluée par l'utilisation de plusieurs définitions : KDIGO-AKI pour la composante aiguë, le besoin de thérapie de remplacement rénal pour une mesure quantitative forte et la clairance de la créatinine pour une évaluation à plus long terme. Bien que ceci ait permis une évaluation exhaustive de notre question de recherche, ces analyses ont mené à plusieurs tests statistiques augmentant sensiblement le risque d'erreur de type I et ayant pu provoquer une trouvaille fortuite parmi toutes les variables analysées. Ainsi, les résultats non cohérents et robustes à travers nos analyses doivent être interprétés avec grande prudence. De plus, certaines analyses étaient basées sur peu d'événements (31 patients ayant besoin d'une thérapie de remplacement rénal et 44 décès dans l'année suivant la transplantation); ceci a pu provoquer une trouvaille fortuite par instabilité des modèles statistiques. Par contre, nos modèles étaient robustes à travers nos analyses de sensibilité. Enfin, ces résultats ont une généralisabilité potentiellement limitée de par son devis unicentrique; la validité des trouvailles devra ainsi être explorée dans d'autres centres de transplantation hépatique.

Dans d'autres populations chirurgicales, une stratégie de gestion liquidienne restrictive a été associée à une diminution des complications gastro-intestinales, infectieuses et pulmonaires alors qu'un essai clinique d'envergure a associé une telle stratégie à une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë.^{40,42,48} Les bénéfices les plus souvent démontrés proviennent des stratégies de gestion liquidienne individualisées sur le débit cardiaque; de telles approches ont été peu étudiées en transplantation hépatique et devront être développées. Par contre, nous pouvons pour l'instant suggérer que, malgré le fait qu'une stratégie liquidienne restrictive semble associée aux mêmes bénéfices sur les complications pulmonaires que ce qui a été observé dans d'autres populations, aucune augmentation du risque d'insuffisance rénale n'a été observée, contrairement à ces autres populations, bien que cette dernière inférence soit basée sur des données de très faible qualité. L'étude de ces diverses stratégies de gestion liquidienne en transplantation hépatique devrait ainsi probablement être axée sur la réduction du risque d'autres complications que celles rénales. Les complications pulmonaires et les saignements intraopératoires semblent prometteurs quant à des mesures de l'effet de diverses stratégies liquidiennes; l'effet sur les complications pulmonaires a été relativement cohérent, bien que l'effet sur les saignements n'ait pu être évalué dans notre étude de cohorte de par la nature du

devis. Hormis ces complications, très peu d'autres issues ont été évaluées. Comme 15 % des greffons hépatiques ne sont plus fonctionnels un an après la transplantation, il est primordial que le rôle des interventions périopératoires sur ces issues soit exploré. D'autres complications, comme les complications infectieuses et gastro-intestinales, sont aussi prometteuses en tant que cibles potentielles puisque leur risque a été diminué par des stratégies liquidiennes plus restrictives dans les autres populations chirurgicales. Il n'en demeure pas moins que des issues pertinentes pour les patients, telles que la qualité de vie, la lourdeur des soins et le retour aux activités normales, devront aussi être incluses dans l'évaluation de nos interventions périopératoires. Ainsi, le rôle de la stratégie liquidienne devra être plus amplement étudié sur de telles issues afin de mieux valider si une stratégie liquidienne intraopératoire restrictive diminue réellement les complications postopératoires dans cette population.

Les effets des différentes stratégies de gestion liquidienne demeurent mal définis en transplantation hépatique. Ces effets semblent pour l'instant limités sur l'incidence d'insuffisance rénale aiguë postopératoire, bien que la qualité des données soutenant cette conclusion demeure faible. Par contre, une stratégie de gestion liquidienne plus restrictive semble associée à une diminution des complications pulmonaires, à une diminution de la durée d'assistance respiratoire mécanique, de la durée de séjour et peut-être de la mortalité. Ces associations se doivent d'être plus amplement explorées, tout comme l'effet d'autres facteurs périopératoires, tels que la gestion hémodynamique dans son ensemble, incluant le choix des solutions de réanimation liquidienne, les objectifs hémodynamiques et les cibles transfusionnelles. D'autres variables importantes dans le continuum de soins des patients subissant une transplantation hépatique doivent aussi être mieux définies afin d'améliorer les issues postopératoires de ces patients; c'est le cas de l'optimisation de la sélection des receveurs, du choix de l'approche chirurgicale, de la qualité des greffons, du rôle des biomarqueurs ainsi que du développement d'avenues thérapeutiques novatrices de protection rénale.

Conclusion

Ces études contribuent à mieux définir les effets potentiels de la gestion liquidienne sur les issues cliniques en transplantation hépatique chez l'adulte. Par contre, la question de l'équilibre clinique quant aux effets de différentes stratégies de gestion liquidienne intraopératoires en transplantation hépatique n'a toujours pas été résolue. Ce projet a établi les bases d'un programme de recherche qui pourra explorer plus en profondeur ces effets ainsi que ceux d'autres interventions périopératoires, dont l'ensemble de la gestion hémodynamique, sur les issues cliniques importantes pour les patients dans cette population. Nos études ont aussi fourni des données nécessaires à la conception d'un futur essai clinique qui permettra d'établir la meilleure stratégie de gestion liquidienne intraopératoire à mettre en place chez ces patients.

Annexe 1 : Revue systématique

Table S-I-A. Population characteristics of included clinical trials

Author	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Restrictive group						Liberal group											
			N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)	N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)						
Intraoperative period of intervention																				
Sahmeddini(1) ¹¹³	Adult patients with ESLD undergoing a cadaveric LT	Asthma, COPD, porto-pulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, hepatorenal syndrome, renal failure	34	20 (59)	27.5 ± 5.6	20.5 ± 3.5	NA	NA	33	23 (70)	26.2 ± 8.2	19.4 ± 2.9	NA	NA						
Sahmeddini(2) ¹¹⁰	Patients > 16 years old with ESLD undergoing a cadaveric LT	Asthma, COPD, porto-pulmonary hypertension, hepatopulmonary syndrome, hepatorenal syndrome, renal failure, EF < 60%, cirrhotic cardiomyopathy	37	20 (54)	27 ± 5	20 ± 3	NA	NA	38	22 (58)	26 ± 8	19 ± 2	NA	NA						
Wang ¹¹²	All consecutive patients undergoing LT	None	33	25 (76)	43.5 ± 8.3	29.2 ± 8	4 (12)	104 ± 30	32	27 (84)	46.2 ± 9.2	30.0 ± 10.1	1 (3)	110 ± 33						
Feng ¹⁰⁹	All adult patients with ESLD undergoing a first LT	Age < 18 years old, retransplantation, split LT, portal thrombosis	43	37 (86)	48 ± 10	21 ± 11	33 (77)	103 ± 25	43	35 (81)	47 ± 12	22 ± 10	34 (79)	98 ± 26						
Ponnudurai ¹⁶⁴	All adult patients with ESLD undergoing a LT	Combined liver and kidney transplantation or repeat LT	33	19 (58)	54.5 ± 10.3	NA	NA	NA	32	25 (78)	52.3 ± 11.2	NA	NA	NA						
Postoperative period of intervention																				
Mukhtar ³⁶	All consecutive patients undergoing LT	Age < 18 years, pregnancy, retransplantation	20	15 (75)	52.1 ± 4.9	NA	20 (100)	NA	20	4 (20)	52.1 ± 6.8	NA	19 (95)	NA						
Postoperative period of intervention																				
Author	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Restrictive group (CVP management)						Liberal group #1 (SV management)						Liberal group #2 (RVEDVI management)					
			N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)	N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)	N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)
Yassen ³⁵	Living-donor LTs between 30 and 60 years old	Heart disease (porto-pulmonary hypertension, dilated heart cavity, valvular diseases), massive intraoperative bleeding and blood product transfusion (> 10 units of RBCs and FFP)	17	16 (94)	49.8 ± 10.5	16.6 ± 5.6	NA	NA	18	16 (89)	50.9 ± 7.9	15.2 ± 2.1	NA	NA	18	17 (94)	48.1 ± 5.3	15.4 ± 3.2	NA	NA

Table S-I-B. Population characteristics of included observational cohort studies reporting exposure-based groups

Author	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Restrictive group						Liberal group					
			N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)	N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)
Intraoperative period of intervention														
Fayed ¹¹⁵	Adult recipients of living donor LT	Incomplete data	45	40 (89)	51.0 ± 5.7	17.7 ± 3.7	41 (91)	109 ± 16	45	39 (87)	53.7 ± 4.9	18.4 ± 1.7	40 (89)	112 ± 18
Choi ¹²¹	Patients ≥18 years undergoing a LT	Previous liver transplantation, > 5 intraoperative RBC units, intraoperative inotropes, cell-saver or cardiac arrhythmia	44	35 (80)	54.3 ± 6	8 [7-12]	5 (11)	NA	288	229 (80)	51.7 ± 8.3	9 [7-12]	68 (24)	NA
Massicotte ¹²⁰	All LTs	None reported	406	NA	NA	NA	NA	117 ± 26	294	NA	NA	NA	NA	96 ± 21
Lekerika ¹²²	All LTs	None reported	45	35 (78)	54.3 ± 10.6	14.5 ± 6.6	21 (47)	114 ± 18	44	32 (73)	54.5 ± 11.1	15.9 ± 8.2	14 (32)	117 ± 17
Wang ¹¹⁹	Adult recipients of living donor LT	MELD ≥ 30 and creatinine ≥ 1.5 mg/dL	25	13 (52)	52.7 ± 9.8	14.9 ± 7.3	18 (72)	111 ± 22	25	14 (56)	55.0 ± 9.1	13.4 ± 6.8	20 (80)	106 ± 2
Cywinski ¹¹⁷	All LTs	Living donor, combined kidney/liver, split liver, DCD transplant recipients and incomplete data set.	56	35 (63)	53.4 ± 10.3	21.9 ± 5.1	NA	NA	88	52 (59)	53.9 ± 9.9	23.0 ± 7.3	NA	NA
Massicotte ⁵⁵	All consecutive LTs	None reported	98	65 (66.3)	52 ± 12	18 ± 9	NA	104.5 ± 24.2	206	129 (62.6)	52 ± 11	17 ± 10	NA	105.3 ± 22.4
Nemes ¹²³	All LTs	None reported	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schroeder ¹¹⁶	All adult cadaveric LTs	None reported	73	45 (62)	47.9 ± 1.3	NA	33 (45)	NA	78	53 (68)	48 ± 5.3	NA	44 (56)	NA
Intraoperative and postoperative periods of intervention														
King ¹²⁵	Patients ≥18 years undergoing a LT	Planned staged-surgery and acute liver failure	141	97 (69)	58 [53-63]	18 [12-26]	56 (40)	NA	106	78 (74)	58 [54-63]	22 [14-27]	48 (45)	NA
Reydelle ¹²⁴	Patients ≥18 years undergoing a LT	Previous liver transplantation	25	20 (80)	54 [50-60]	15 [9-19]	11 (44)	NA	25	19 (76)	53 [47-61]	13 [6-21]	11 (44)	NA
Johnson ¹²⁶	All LTs	Missing data, pregnancy, prisoners	20	14 (70)	NA	16.5 ± 4.5	NA	NA	20	19 (95)	NA	17.8 ± 5.4	NA	NA
Postoperative period of intervention¹¹														
Ertmer ¹²⁷	Patients ≥18 years undergoing a first-time cadaveric LT	High PO transfusion requirements (> 2 units of blood products each 24 h after the first PO day), death within the first PO 48 h, serum albumin > 5.0 g/dL.	15	12 (80)	56 ± 8	18 ± 11	6 (40)	NA	15	11 (73)	55 ± 10	20 ± 13	8 (53)	NA
Takeda ¹²⁸	Adult recipients of living donor LT	None reported	9	5 (55)	44.6 ± 16.1	17.3 ± 9.1	NA	NA	52	26 (50)	48.3 ± 11.0	19.4 ± 8.7	NA	NA

Table S-I-C. Population characteristics of included observational cohort studies reporting outcome-based groups

Author & year	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Outcome	Group with the outcome						Group without the outcome					
				N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)	N	Male (%)	Age	MELD	Viral disease (%)	Pre-operative hemoglobin (g/L)
Intraoperative period of intervention															
Massicotte ⁹¹	All consecutive LTs	None reported	> 900 mL of blood loss	420	281 (67)	52 ± 11	24 ± 7	NA	101 ± 22	379	254 (67)	52 ± 12	21 ± 8	NA	111 ± 24
Jipa ¹³⁵	All LTs	< 18 years old	Pulmonary complications	23	NA	52.5 ± 10.1	18.2 ± 5.5	NA	105 ± 21	17	NA	45.3 ± 16.3	17.4 ± 5.8	NA	103 ± 21
Chan ¹³⁶	Adult recipients of living donor LT	< 20 years old, history of pulmonary resection, COPD, cardiac dysfunction, failure of the surgery	ARDS	24	20 (83)	52.2 ± 8.8	19.5 ± 9.3	19	NA	28	17 (61)	52.5 ± 9.4	13.9 ± 3.8	20	NA
Garutti ¹⁴⁰	All LTs	Mechanical ventilation before LT	MV > 48 hours	12	9 (75)	NA	12 [6-22.5]	8	NA	81	72 (89)	NA	14.5 [6-23]	34	NA
Jiang ¹⁶⁵	All consecutive patients with ESLD-related HCC undergoing LT	None reported	Pulmonary complications	47	NA	44.0 ± 10.0	16.7 ± 9.4	NA	109.5 ± 25.3	55	NA	46.3 ± 9.1	14.2 ± 7.3	NA	122.8 ± 21.1
Lin ⁴⁴	All cadaveric LTs without veno-venous bypass	None reported	Pulmonary complications	65	NA	45.1 ± 12.3	NA	NA	NA	42	NA	48.2 ± 13.1	NA	NA	NA
Kundakci ¹³²	All LTs	< 15 years old, ALF, combined transplantations, retransplantation, pre-LT renal failure, death < 1 PO week	AKI	64	53 (83)	43 ± 13	19 ± 7	NA	108 ± 20	48	32 (67)	45 ± 14	16 ± 8	NA	107 ± 19
Niemann ¹³⁴	All patients with ESLD undergoing a LT	< 18 years old, combined LT and kidney transplant	AKI	27	NA	NA	NA	NA	NA	32	NA	NA	NA	NA	NA
O'riordan ⁶⁹ 55	All cadaveric LTs in Ireland + LTs in UK followed in Ireland if data available	Death or missing data	Acute renal failure	90	49 (54.4)	46.5 ± 13.3	36.7 ± 13.8	NA	NA	221	104 (47)	46.2 ± 14.0	28.1 ± 8.6	NA	NA
Neelakanta ⁶⁴	All LTs	Patients who received ≥ 3 RBC transfusions (control group only)	ICU extubation	17	8 (47)	52.4 ± 2.5	NA	NA	NA	18	9 (50)	43.9 ± 2.7	NA	NA	NA
Intraoperative and postoperative periods of intervention															
Codes ¹²⁹	All LTs	None reported	AKI	87	82 (94)	50 ± 12	18 ± 6	NA	NA	34	24 (71)	51 ± 13	17 ± 6	NA	NA
Nadcem ¹³¹	All consecutive adult LTs	Multiorgan transplantation	AKI	57	NA	54.0 ± 11.3	21.8 ± 9.1	NA	NA	101	NA	51.0 ± 14.2	19.2 ± 5.4	NA	NA
Snowden ⁷³ 62	All consecutive patients with ESLD undergoing a LT	ALF	Pulmonary edema	16	11 (69)	51.5 ± 12.6	NA	0	NA	18	7 (39)	57.1 ± 8.9	NA	0	NA
Postoperative period of intervention															
Haddad ⁵²	All LTs	Retransplantation, combined LT and kidney transplantation, living donor	AKI with RRT	51	NA	NA	27	NA	NA	128	NA	NA	27	NA	NA

Intraoperative and postoperative periods of intervention																			
Author & year	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Outcome	Group with the outcome "persistent pulmonary edema"				Group with the outcome "late pulmonary edema"				Group with the outcome "immediate pulmonary edema"				Group with "no pulmonary edema"			
				N	Male (%)	Age	MELD	N	Male (%)	Age	MELD	N	Male (%)	Age	MELD	N	Male (%)	Age	MELD
Aduen – ⁽⁸⁾⁶¹	All LTs	None reported	Pulmonary edema	16	6 (38)	55 [32-73]	8.9 [2.4-38.2]	8	2 (25)	59 [44-68]	10.5 [5.5-22.0]	23	17 (74)	53 [39-68]	3.1 [0-13.0]	44	26 (59)	50 [15-68]	4.4 [0-38.4]

*Continuous variables are expressed as a mean ± standard deviation or as a median with inter-quartile range in brackets. RBC : red blood cells, FFP : fresh frozen plasma, AKI: acute kidney injury, RRT: renal replacement therapy, NA : not available.

⁶ Outcome was expressed as acute renal failure, acute renal injury and normal post-operative renal function. We present herein data for the failure and the normal groups. Data for the 39 patients in the acute renal injury group is not presented in this table.

⁷ This study reports 3 outcomes: immediate pulmonary edema (6 patients), late pulmonary edema (10 patients) and no pulmonary edema (18 patients). The former two groups were already combined to express baseline characteristics in the article.

⁸ This study did not report data on liver disease etiology or preoperative hemoglobin.

Table S-II-A. Fluid exposure, transfusions, blood loss and covariables of included randomized controlled trials⁹

Intraoperative period of intervention ¹⁰																	
Author & year	RBC threshold	Coagulation management protocol	Vena cava clamping	Restrictive group – intraoperative data							Liberal group – intraoperative data						
				N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Blood loss (mL)
Sahmeddini(1) - 2014	Ht < 30%	NA	Piggyback	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA	33	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sahmeddini(2) - 2014	Ht < 30%	NA	Piggyback	37	3000 [2500-3250]	NA	2000 [1250-4500]	1000 [500-15000]	NA	2100 [1500-5500]	38	6000 [5000-6500]	NA	2250 [1500-5000]	250 [0-1250]	NA	2500 [1600-6000]
Wang – 2013	Hb < 80 g/L	Classic coagulation time	NA	33	NA	NA	2681 ± 1508	1420 ± 750	NA	3891 ± 2724	32	NA	NA	5006 ± 2658	2809 ± 1305	NA	5648 ± 3442
Feng – 2010	Ht 25-30%	NA	Piggyback	43	6189 ± 1623 ¹¹	NA	1200 ± 800	NA	NA	1922 ± 1429	43	8789 ± 2410 ³	NA	2400 ± 1200	NA	NA	3111 ± 1833
Ponnudurai - 2005 ¹²	NA	NA	NA	33	72.38 ± 36.43	6.01 ± 4.30	13.66 ± 10.33	28.76 ± 18.65	6.70 ± 4.56	NA	32	76.58 ± 31.82	4.63 ± 4.27	14.17 ± 13.58	26.88 ± 15.17	5.30 ± 3.62	NA

Postoperative period of intervention															
Author & year	RBC threshold	Coagulation management protocol	Restrictive group – postoperative data					Liberal group – postoperative data							
			N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	20% albumin (mL)	RBC (mL)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	20% albumin (mL)	RBC (mL)	Blood loss (mL)	
Mukthar - 2007 ¹³	Hb < 80 g/L	Classic coagulation time	20	7838 ± 538	1055 ± 620	NA	500 ± 526	NA	20	7983 ± 460	1110 ± 1224	3765 ± 647	625 ± 728	NA	

Author & year	RBC threshold	Coagulation management protocol	Restrictive group (CVP management) – postoperative data					Liberal group #1 (SV management) – postoperative data					Liberal group #2 (RVEDVI management) – postoperative data							
			N	Fluid day 1	Fluid day 2	Fluid day 3	RBC	FFP	N	Fluid day 1	Fluid day 2	Fluid day 3	RBC	FFP	N	Fluid day 1	Fluid day 2	Fluid day 3	RBC	FFP
Yassen - 2012 ¹⁴	Hb < 70 g/L	NA	17	3500	3300	3000	23.1%	33.3%	18	3900	3800	3400	39.3%	35.7%	18	4000	3900	3700	17.9%	32.1%

⁹ Blood loss is reported here for interpretation of transfusion data but is also reported as an outcome.

¹⁰ No study summarized in this table reported any data on albumin, cryoprecipitates or fibrinogen transfusions.

¹¹ Total of all intraoperative fluids.

¹² Volumes expressed as ml/kg. Mean body weight was 80.80 ± 20.03 in the restrictive group and 86.25 ± 18.20 in the liberal group.

¹³ Volumes reported up to 5 days. Authors did not report any data on plasma, platelets, cryoprecipitates or fibrinogen transfusions. Authors did not report any information on vena cava clamping technique used.

¹⁴ Total fluids reported for each post-operative day, visually extracted from a bar graph. Authors did not report any data on type of fluid used, platelets, cryoprecipitates or fibrinogen transfusions. Transfusions of RBC and FFP are reported as proportions of patients exposed. Authors did not report any information on vena cava clamping technique used.

Table S-II-B. Fluid exposure, transfusions, blood loss and covariables of included observational cohort studies reporting exposure-based groups

Intraoperative period of intervention																						
Author & year	RBC threshold	Coagulation management protocol	Clamping	Restrictive group – intraoperative data										Liberal group – intraoperative data								
				N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (units)	FFP (units)	Platelets (units)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (units)	FFP (units)	Platelets (units)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	
Fayed - 2017	NA	POC-TEG	Total	45	5400 ± 1150	3800 ± 1070	1400 ± 200	3.96 ± 2.21	3.67 ± 2.23	1.17 ± 2.72	1.22 ± 3.30	2390 ± 680	45	5080 ± 1450	3310 ± 733	1440 ± 150	3.67 ± 2.13	4.00 ± 3.28	1.07 ± 3.45	1.96 ± 3.29	2320 ± 680	
Choi - 2016 ¹⁵	Ht < 25%	Classic coagulation time	NA	44	8.7 ± 2.3 ³	NA	NA	0 [0-2]	0 [0-4]	NA	NA	NA	28	10.0 ± 3.1 ³	NA	NA	2 [0-4]	3 [0-6]	NA	NA	NA	
Massicotte - 2015	Hb 60-70 g/L	Classic coagulation time	Total	40	NA	NA	NA	0.2 ± 0.9	NA	NA	NA	1020 ± 931	29	NA	NA	NA	1.0 ± 1.7	NA	NA	NA	1413 ± 1168	
Lekerika - 2014 ¹⁶	NA	NA	Piggyback	45	NA	NA	NA	3	4	1	0.13 ± 0.54	NA	44	NA	NA	NA	7	15	2	0.11 ± 0.50	NA	
Wang - 2012	Hb < 100 g/L	POC-TEG	NA	25	9068.70 ± 3239.34	NA	1826 ± 590.81	10.3 ± 6.6	8.61 ± 7.39	2.48 ± 1.29	11.04 ± 8.22	4720 ± 2998	25	8396.23 ± 2424.43	NA	1970 ± 670.51	10.64 ± 11.41	11.52 ± 10.4	3.56 ± 2.10	7.36 ± 7.87	5251 ± 5672	
Cywinski - 2010 ¹⁷	NA	NA	NA	56	6300 [4900, 9250]	1750 ± 1925	NA	5.4 ± 5	7.4 ± 7.8	2.3 ± 2.0	0.10 ± 0.41	3850 [2074 - 9750]	88	6850 [4650, 11000]	2000 ± 2150	NA	4.8 ± 4.8	7.0 ± 7.6	2.7 ± 2.3	0.10 ± 0.37	6000 [3000 - 8650]	
Massicotte - 2006	Hb < 68 g/L ¹⁸	Classic coagulation time ¹⁰	Total	98	1010 ± 285	NA	0	0.4 ± 0.8	0	0	NA	903 ± 582	20	1531 ± 426	NA	130 ± 160	2.8 ± 3.5	4.1 ± 4.1	0.4 ± 1.9	NA	1479 ± 1750	
Nemes - 2005	NA	NA	Mix of total & piggyback	NA	2200 ± 2000	400 ± 500	NA	7 ± 4	NA	NA	NA	NA	NA	1800 ± 1400	2000 ± 1100	NA	13 ± 7	NA	NA	NA	NA	
Schroeder - 2004	NA	NA	Piggyback; Restrictive group: 53% Liberal group: 56%	73	NA	NA	NA	3.8 ± 0.7	1.3 ± 0.4	0.6 ± 0.3	NA	NA	78	NA	NA	NA	11.6 ± 2.0	14.7 ± 2.2	2.4 ± 0.3	NA	NA	

Intraoperative and postoperative periods of intervention ¹⁹																			
Author & year	RBC threshold	Restrictive group – intraoperative data										Liberal group – intraoperative data							
		N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)
King - 2018	Ht < 24% ¹⁰	141	1500 [800-2500]	NA	1000 [500-1500]	1750 [1050-2450]	1600 [800-2400]	400 [200-500]	210 [192-275]	NA	106	2350 [1350-3150]	NA	1000 [500-2000]/	1750 [1050-2800]	1600 [1000-2400]	383 [200-400]	202 [14-268]	NA
Reydellet - 2014 ²⁰	Hb < 80 if ScvO2 < 70% ¹⁰	25	5000 [3500-6500]	500 [0-1000]	0 [0-500]	900 [0-1500]	1600 [800-2200]	300 [0-300]	NA	NA	25	8000 [6000-10,000]	0 [0]	500 [0-1000]	0 [0-1500]	800 [0-1200]	300 [0-300]	NA	NA
Johnson - 2006	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	20	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

¹⁵ Expressed as mL/kg/h. Restrictive group: mean body weight of 69.9 ± 10.0 kg + mean surgical time of 755 ± 100 minutes. Liberal group: mean body weight of 69.7 ± 11.4 kg and mean surgical time of 785 ± 103 minutes.

¹⁶ This study reports grams of fibrinogen instead of cryoprecipitate transfusions. Authors also reported using prothrombin-complex concentrates and factor VIIa.

¹⁷ Patients also received 1200 ± 1225 mL of cell saver output in the restrictive group and 1600 ± 1500 mL in the liberal group.

¹⁸ Threshold applied only in the restrictive groups. The thresholds used in the liberal groups are not reported.

¹⁹ None of these studies reported data on vena cava clamping technique.

²⁰ Patients also received 780 [520-1820] mL of cell saver output in the restrictive group and 520 [260-780] mL in the liberal group.

Author & year	Coagulation management protocol	Restrictive group – Postoperative data										Liberal group – Postoperative data								
		N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	
King - 2018	Classic coagulation time ¹⁰	141	NA	NA	NA	700 [700-1750]	NA	NA	NA	NA	NA	106	NA	NA	NA	1750 [700-4200]	NA	NA	NA	NA
Reydellet - 2014 ²¹	Classic coagulation time ¹⁰	25	1500 [0-2500]	0 [0-500]	300 [200-800]	NA	NA	NA	NA	NA	25	6000 [4000-9000]	0 [0]	1000 [500-2000]	NA	NA	NA	NA	NA	
Johnson - 2006 ²²	NA	20	NA	NA	2.8 (1.5)	NA	NA	NA	NA	NA	20	NA	NA	8.5 (4.4)	NA	NA	NA	NA	NA	

Postoperative period of intervention ¹¹																				
Author & year	RBC threshold	Coagulation management protocol	Restrictive group – Postoperative data										Liberal group – Postoperative data							
			N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)
Ertmer - 2015	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Takeda - 2015 ²³	NA	NA	9	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	52	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

²¹ Up to 48 hours after surgery.

²² Albumin expressed as "doses".

²³ The intraoperative fluid balance was different between the groups : 4.20 ± 5.34 mL/kg/g in the restrictive group compared to 7.81 ± 4.90 in the liberal group (for a blood loss of respectively 7542 ± 5833 mL and 6530 ± 6711 mL).

Table S-II-C. Fluid exposure, transfusions, blood loss and covariables of included observational cohort studies reporting outcome-based groups

Intraoperative period of intervention																						
Author & year	RBC threshold	Coagulation management protocol	Clamping	Outcome	Group with the outcome – intraoperative data										Group without the outcome – intraoperative data							
					N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (units or mL)	FFP (units or mL)	Platelets (units or mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (units or mL)	FFP (units or mL)	Platelets (units or mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)
Massicotte – 2018	Hb < 70	Classic coagulation time	Total	> 900 mL of blood loss	420	4,491 ± 1,839	71% exposed	11% exposed	13% > 2 U	15% exposed	6% exposed	6% exposed	1889 ± 1370	319	3637 ± 1153	67% exposed	2% exposed	2% > 2 U	1% exposed	0% exposed	0% exposed	554 ± 190
Jipa – 2017	NA	NA	NA	Pulmonary complications	23	1509 ± 907	1386 ± 1381	NA	6.6 ± 5.4 U	11 ± 6.8 U	NA	NA	4526 ± 3451	17	1088 ± 572	1282 ± 1012	NA	4.2 ± 4.4 U	5.1 ± 4.5	NA	NA	3505 ± 3534
Chan – 2017	NA	NA	Piggyback	ARDS	24	2933 ± 2172 ³	NA	2.5 ± 2.64 ²⁴	17.92 ± 17.43 U	27.79 ± 21.44 U	45.54 ± 27.89 U	NA	6533 ± 5105	28	2943 ± 1995 ⁵	NA	2.63 ± 2.51 ¹⁶	12.39 ± 8.89 mL	28.64 ± 15.6 U	30.71 ± 23.34 U	NA	4625 ± 3922
Garutti – 2015	Hb < 80	POC-TEG	Piggyback	MV > 48 hours	12	3250 [2500-4037]	1000 [500-1000]	NA	0.5 [0-3] U + 3.58 U of whole blood	NA	0 [0-1] U	1.5 [0-2.75] ²⁵	NA	81	3000 [2000-3500]	1000 [500-1000]	NA	2 [0-4] U + 2 U of whole blood	NA	0 [0-1] U	2 [0-3.75] ¹⁷	NA
Jiang – 2012	NA	NA	Piggyback	Pulmonary complications	47	81% > 100 mL/kg ¹	NA	NA	92% > 0.05 U/kg	64% > 25 mL/kg	NA	NA	87% > 10 mL/kg	55	58% > 100 mL/kg ¹	NA	NA	76% > 0.05 U/kg	44% > 25 mL/kg	NA	NA	55% > 10 mL/kg
Lin – 2010	NA	NA	Total	Pulmonary complications	65	77% > 10 L ³	5222 ± 2021	40.3 ± 11.7 ²⁶	45% > 4 L	NA	NA	NA	NA	42	52% > 10 L ³	4586 ± 1803	36.5 ± 11.2	19% > 4 L	NA	NA	NA	NA
Kundacki – 2010	NA	NA	NA	AKI	64	8417 ± 3151	307 ± 438	NA	6 ± 7 U	NA	NA	NA	NA	48	7323 ± 2654	102 ± 202	NA	5 ± 4 U	NA	NA	NA	NA
Niemann – 2009 ²⁷	Ht 25-28%	NA	Piggyback : 15% vs. 56%	AKI	27	1852 ± 864	NA	2259 ± 1382	1328 ± 1339 mL	2565 ± 1633 mL	380 ± 356 mL	NA	NA	32	2066 ± 1263	NA	1453 ± 1618	2172 ± 2395 mL	2922 ± 2217 mL	289 ± 263 mL	NA	NA
O’riordan – 2007 ²⁸	NA	NA	Total ²⁹	Acute renal failure	90	4000 ± 5400	700 ± 1200	NA	7.5 ± 11.7 U	8.9 ± 12.2 U	10.4 ± 13.0 U	1.3 ± 5.7	6800 ± 6500	221	3400 ± 3400	1200 ± 2000	NA	4.8 ± 5.6 U	6.4 ± 8.7 U	7.5 ± 9.3	0.5 ± 2.3	5000 ± 4200
Neelakanta – 1997	NA	NA	Total ³⁰	ICU extubation	17	3771 ± 454	NA	897 ± 165	2.2 ± 0.2 U	3.3 ± 0.6 U	NA	NA	NA	18	5306 ± 561	NA	1136 ± 146	1.9 ± 0.5 U	2.8 ± 0.7 U	NA	NA	NA

²⁴ Expressed as “bottles”. We did not find the usual volume of albumin bottles in Taiwan.

²⁵ This study reports grams of fibrinogen instead of cryoprecipitate transfusions. Data is expressed in grams of fibrinogen.

²⁶ Expressed in grams.

²⁷ Patients in the AKI group also received 614 ± 605 mL of cell-saver output compared to 498 ± 1763 for the non-AKI group. Vena cava clamping data is reported for the outcome group compared to the group without the outcome.

²⁸ Outcome was expressed as acute renal failure, acute renal injury and normal post-operative renal function. We present herein data for the failure groups and the normal. Data for the 39 patients with acute renal injury is not presented in this table.

²⁹ Venovenous bypass was used in 49% of patients with acute renal failure and in 40% of patients without.

³⁰ Information is unclear, but a venovenous bypass was used in all patients with the outcome (ICU extubation), but in only 39% of patients without the outcome (OR extubation).

Intraoperative and postoperative periods of intervention ³¹												
Author & year	Group with the outcome "persistent pulmonary edema" – intraoperative data						Group with the outcome "late pulmonary edema" – intraoperative data					
	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)
Aduen – 2003	16	3200 [1400-9000]	300 [0-2300]	1500 [800-12500]	4000 [1300-20800]	600 [300-3900]	8	3000 (1900-6500)	300 [0-1300]	1800 [500-14000]	5300 [500-11500]	600 [300-3900]
Aduen – 2003	Group with the outcome "persistent pulmonary edema" – Postoperative data						Group with the outcome "late pulmonary edema" – Postoperative data					
	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)
	16	1700 [800-4500]	100 [0-1000]	500 [0-1500]	0 [0-3100]	0 [0-600]	8	2300 [900-5400]	1300 [500-3800]	1900 [0-4000]	500 [0-4200]	0 [0-600]
Aduen – 2003	Group with the outcome "immediate pulmonary edema" – Intraoperative data						Group with "no pulmonary edema" – Intraoperative data					
	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)
	23	4000 [200-7000]	800 [0-2300]	900 [0-6300]	2500 [500-6000]	600 [0-1200]	44	3300 [700-9300]	500 [0-2000]	1000 [0-4000]	1800 [0-9300]	300 [0-1900]
Aduen – 2003	Group with the outcome "immediate pulmonary edema" – Postoperative data						Group with "no pulmonary edema" – Postoperative data					
	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	N	Crystalloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)
	23	900 [400-3400]	0 [0-2300]	0 [0-3000]	0 [0-2500]	0 [0-700]	44	1000 [100-2400]	400 [0-3500]	0 [0-4000]	0 [0-1800]	0 [0-600]

Intraoperative and postoperative periods of intervention ³¹																			
Author & year	Outcome	Group with the outcome – intraoperative data										Group without the outcome – intraoperative data							
		N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)
Codes – 2018	AKI	87	NA	NA	NA	2.2 ± 3.4 U	NA	NA	NA	NA	34	NA	NA	NA	1 ± 1.7 U	NA	NA	NA	NA
Nadecm – 2014	AKI	57	6000 [0-12000]	2100 [0-4600]	NA	2200 [300-4100] mL	NA	NA	NA	NA	101	6000 [400-11600]	1500 [500-2500]	NA	1500 [300-2700] mL	NA	NA	NA	NA
Snowden - 2000 ³²	Pulmonary edema	16	NA	NA	1390	4234 mL	4234	275	NA	7143	18	NA	NA	750 [0-2250]	2100 [700-3500] mL	2750 [750-4750]	0	NA	3400 [0-8030]
Author & year	Outcome	Group with the outcome – Postoperative data										Group without the outcome – Postoperative data							
		N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Crystalloids (mL)	Colloids (mL)	Albumin (mL)	RBC (mL or units)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)
Codes – 2018	AKI	87	11841 ± 5395 ³³	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	34	8690 ± 3463 ³³	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nadecm – 2014 ³⁴	AKI	57	7200	3850	NA	2240 mL	NA	NA	NA	NA	101	6200	2000	NA	1670	NA	NA	NA	NA
Snowden - 2000	Pulmonary edema	16	369	1584	NA	NA	NA	NA	NA	NA	18	325 [0-1635]	2040 [200-3880]	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Postoperative period of intervention ³⁵															
Author & year	Outcome	Group with the outcome – Postoperative data							Liberal group – Postoperative data						
		N	Fluid (mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)	N	Fluid(mL)	RBC (mL)	FFP (mL)	Platelets (mL)	Cryo (units)	Blood loss (mL)
Haddad- 2014 ³⁶	AKI with RRT	51	2735 ± 2139	NA	NA	NA	NA	1315 ± 2406	128	1711 ± 1763	NA	NA	NA	NA	548 ± 1216

*Continuous variables are expressed as a mean ± standard deviation or as a median with inter-quartile range in brackets.

RBC : red blood cells, FFP : fresh frozen plasma, Cryo: cryoprecipitates, POC-TEG: point-of-care thromboelastometry, ICU: intensive care unit, OR: operating room, AKI: acute kidney injury, RRT: renal replacement therapy, NA : not available.

³¹ None of the studies reported any data on transfusion threshold and coagulation management protocols. No study reported vena cava clamping technique, except the Snowden study where they used total vena cava clamping with veno-venous bypass for all patients.

³² This study reports 3 outcomes: immediate pulmonary edema (6 patients), late pulmonary edema (10 patients) and no pulmonary edema (18 patients). We combined the former two outcomes and present weighted means. Patients in the pulmonary edema group also received 1490 mL of cell saver output compared to 587 [0-1787] mL for the non-pulmonary edema group.

³³ Authors reported total fluid balance up to 96 hours.

³⁴ Total up to 72 hours, expressed as sums of medians.

³⁵ Authors did not report data on transfusion threshold, coagulation management protocols or vena cava clamping technique.

³⁶ Data expressed as fluid balance up to 24 hours.

Table S-III. Results of secondary outcomes of RCTs and exposure-based observational studies

Table S-IIIa. Mortality

RCT				
Author	ROB ⁺	Restrictive group	Liberal group	RR with 95% CI
1-month mortality				
Wang ¹¹⁹	Low	0/33	0/32	NA
3-month mortality				
Yassen	High	3/17	3/18 & 3/18	NA
1-year mortality				
Wang ¹¹⁹	Low	9/33	8/32	1.09 [0.48, 2.47]

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Hospital or 1-month mortality			
Lekerika	1/44	0/45	NA
Cywinsky	8/56	9/88	1.46 [0.53, 4.05]
Wang	1/25	2/25	0.48 [0.04, 5.65]
Schroeder	6/78	0/73	NA
King	1/141	2/106	0.37 [0.03, 4.15]
Reydellet	1/25	4/25	0.22 [0.02, 2.11]
3-month mortality			
Fayed	12/45	10/45	1.27 [0.49, 3.34]
6-month mortality			
Johnson	3/20	1/20	3.35 [0.32, 35.36]
1-year mortality			
Choi	1/44	12/288	0.53 [0.07, 4.22]
Massicotte (2015)	--	--	0.50 [0.27, 0.92]*
Wang	2/25	3/25	0.64 [0.10, 4.19]
Massicotte (2006)	12/98	39/206	0.60 [0.30, 1.20]
Ertmer	1/15	2/15	0.46 [0.04, 5.75]**
Up to 2 years			
Cywinski	8/56	9/88	HR*** = 1.64 [0.63, 4.35]

* RCTs ROB is reported according to each specific outcome.

* From a multivariate logistic regression model adjusted for phlebotomy, blood loss (below or above the median of 920 mL), preoperative hemoglobin, red blood cell transfusions and Child score.

** Log-rank test with p = 0.52.

*** Reported from a multivariate Cox model adjusted for patient age, gender, body mass index, preoperative MELD score, preoperative platelet count, INR, prothrombin time, intraoperative blood loss, intraoperative blood products administered (including packed red blood cells, fresh frozen plasma, platelets, cryoprecipitate and cell-salvaged blood), surgical procedure duration, mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), use of vasopressors during the dissection phase and donor risk index (DRI).

Table S-IIIb. Pulmonary complications

RCT				
Author	ROB ⁺	Restrictive group	Liberal group	RR with 95% CI
Sahmeddini(1)	High	0/34	5/33	0.09 [0.01, 1.54]
Feng	Some concerns	16/43	24/43	0.67 [0.42, 1.07]
Wang ¹¹⁹	High	14/33	23/32	0.59 [0.38, 0.93]
Ponnudurai	Some concerns	12/33	11/32	1.06 [0.55, 2.04]
Yassen	High	15/17	15/18 & 16/18	NA

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Lekerika	2/45	1/44	2.00 [0.17, 22.89]

Table S-IIIc. Duration of mechanical ventilation (hours)

RCT				
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Wang ¹¹⁹	Some concerns	33 ± 33	53 ± 36	-20.0 [-36.8, -3.2]

Ponnudurai	Low	23.5 ± 17.5	33.6 ± 26.4	-10.1 [-21.0, 0.82]
Yassen	High	3.7 ± 3.6	3.3 ± 1.7 & 3.2 ± 2.9	NA
Mukhtar	Some concerns	9.2 ± 1.7	8.6 ± 1.8	0.60 [-0.49, 1.69]

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Fayed*	7.04 ± 3.29	5.78 ± 3.72	1.26 [-0.19, 2.71]
Reydellet**	20 [16–28]	94 [49–189]	NA
Takeda	5.0 ± 2.73	10.3 ± 23.5	-5.30 [-11.93, 1.33]
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Lekerika***	0/45	3/44	0.13 [0.01, 2.60]

* Reported a p value = 0.03.

** Reported as medians with a calculated p value < 0.01 by an unknown test.

*** Reported as proportions of patients who needed postoperative invasive mechanical ventilation.

Table S-IIIc. Graft complications (failure and rejection)

RCT				
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group	RR with 95% CI
Wang ¹¹⁹	Low	0/33	0/32	NA
Feng	Low	1/43	1/43	1 [0.06, 15.48]
Yassen	High	1/17	0/18 & 1/18	NA
Mukhtar	Low	1/20	1/20	1.00 [0.07, 14.90]

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Lekerika	1/45	0/44	3.00 [0.12, 75.65]
Wang	1/25	1/25	1.00 [0.06, 16.93]
Cywinski	10/56	9/88	1.91 [0.72, 5.04]
Schroeder	2/78	3/73	0.61 [0.10, 3.78]
Johnson	4/20	7/20	0.46 [0.11, 1.94]

Table S-IIIe. Cardiovascular complications

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Johnson	9/20	10/20	0.82 [0.24, 2.84]

Table S-IIIc. Infectious complications (local and systemic)

RCT				
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group	RR with 95% CI
Feng	Some concerns	2/43	4/43	0.50 [0.10, 2.59]
Yassen	High	1/17	2/18 & 3/18	NA
Mukhtar	Some concerns	2/20	2/20	1.00 [0.16, 6.42]

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Lekerika	9/45	13/44	0.60 [0.22, 1.58]
Wang	1/25	3/25	0.31 [0.03, 3.16]
Cywinski*	--	--	--
Nemes**	16%	48%	--
Reydellet	2/25	7/25	0.22 [0.04, 1.21]
Johnson	13/20	9/20	2.27 [0.64, 8.11]

* Reported a p value = 0.28 without any treatment effect. ** This study compared one restrictive era (2003-2004) to a liberal one (1995-2002); p=0.001.

Table S-IIIg. Intraoperative bleeding (L)

RCT				
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Sahmeddini(2)*	High	2.1 [1.5, 5.5]	2.5 [1.6, 6.0]	--

Wang ¹¹⁹	High	3.89 ± 2.72	5.65 ± 3.44	-1.76 [-3.27, -0.25]
Feng	High	1.92 ± 1.43	3.11 ± 1.83	-1.19 [-1.88, -0.49]

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Fayed	2.39 ± 0.68	2.32 ± 0.68	0.07 [-0.21, 0.35]
Massicotte (2015)	1.02 ± 0.93	1.41 ± 1.17	-0.39 [-0.54, -0.25]
Takeda	7.54 ± 5.83	6.53 ± 6.71	1.01 [-3.21, 5.24]
Wang	4.72 ± 3.00	5.25 ± 5.67	-0.53 [-3.05, 1.98]
Cywinski**	3.85 [2.07, 9.75]	6.00 [3.00, 8.65]	--
Massicotte (2006)	0.90 ± 0.58	1.48 ± 1.75	-0.58 [-0.84, -0.31]

* Reported a p value = 0.34.

** Reported a p value = 0.17.

Table S-IIIh. ICU length of stay

RCT				
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Sahmeddini(1)	High	1.9 ± 0.5	2.7 ± 0.4	-0.13 [-1.68, 1.42]
Feng	Low	5 [4, 7]	6 [4, 10]	--
Ponnudurai	Low	3.67 ± 3.4	3.80 ± 2.84	-0.80 [-1.02, -0.58]
Yassen	High	6.1 ± 2.2	5.1 ± 2.5 & 5.3 ± 2.9	--
Mukhtar	Low	5.6 ± 1.0	5.5 ± 0.9	0.10 [-0.49, 0.69]

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Fayed	6.83 ± 1.27	6.53 ± 1.92	0.30 [-0.37, 0.97]
Choi	1 [1, 2]	1 [1, 3]	--
Lekerika	4.8 ± 2.5	6.9 ± 9.4	-2.10 [-4.97, 0.77]
Cywinski	3 [2, 4]	3 [2, 4]	--
Schroeder	3.0 ± 0.7	2.1 ± 1.1	0.90 [0.61, 1.19]
King*	2.6 [1.6, 4.1]	4.4 [3.0, 6.5]	--
Reydellet	5 [3, 9]	7 [4, 13]	--
Johnson**	2.9 ± 1.7	6.5 ± 7.6	-3.60 [-5.07, -2.13]
Ertmer	3 [1, 8]	3 [1, 6]	--

* Reported a p value < 0.001.

** Reported a p value = 0.051.

Table S-IIIi. Hospital length of stay

RCT				
Author	ROB	Restrictive group	Liberal group	Mean difference
Feng	Low	35 [25, 42]	35 [33, 78]	--
Ponnudurai	Low	7.80 ± 4.96	8.80 ± 3.98	-1.00 [-3.18, 1.18]
Mukhtar	Low	25.1 ± 4.3	26.0 ± 3.9	-0.90 [-3.44, 1.64]

Observational studies				
Author	Restrictive group	Liberal group		Mean difference
Choi	20 [18, 25]	22 [20, 28]		--
Lekerika	21.0 ± 11.5	23.5 ± 16.5		-2.50 [-8.42, 3.42]
Cywinski*	13 [9, 22]	11 [9, 21]		--
Massicotte (2006)	44 ± 33	47 ± 34		-3.00 [-11.02, 5.02]
Schroeder	15.8 ± 1.4	14 ± 1.7		1.80 [1.30, 2.30]
King**	Serious	5.6 [4.5, 7.5]	6.5 [5.2, 10.4]	--
Reydellet	Critical	16 [14, 22]	20 [13, 33]	--
Jonhson***	Critical	8.1 ± 2.2	15.6 ± 14	-7.50 [-13.71, -1.29]

* Reported a p value = 0.021 in multivariate analysis.

** Reported a p value = 0.018.

*** Reported a p value = 0.025.

Table S-IIIj. ICU readmissions

Observational studies			
Author	Restrictive group	Liberal group	Calculated OR with 95% CI
Lekerika	2/45	5/44	0.36 [0.07, 1.98]
King	3/141	3/106	0.75 [0.15, 3.77]

Figure S1. Supplemental meta-analyses

Figure S1a. Graft complications

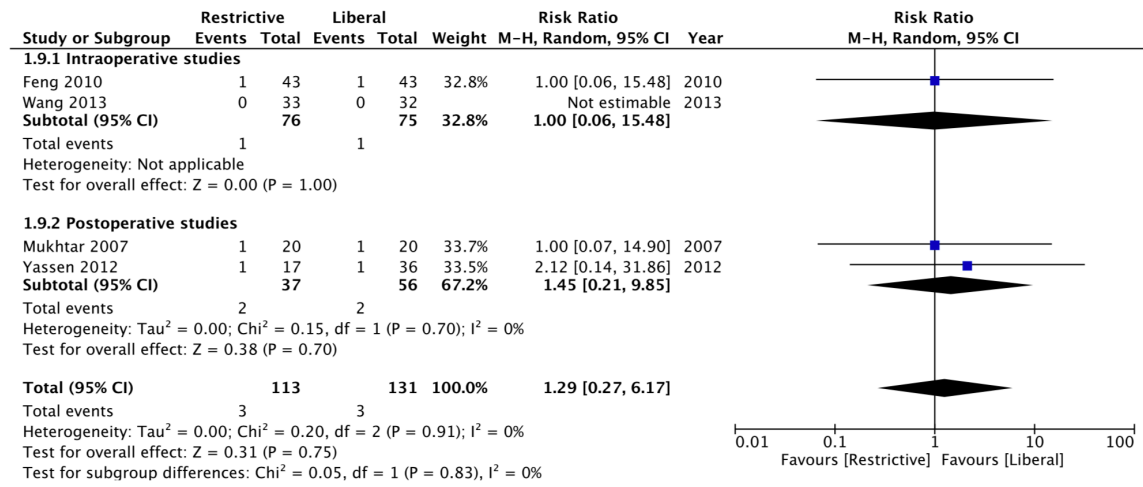


Figure S1b. Infectious complications

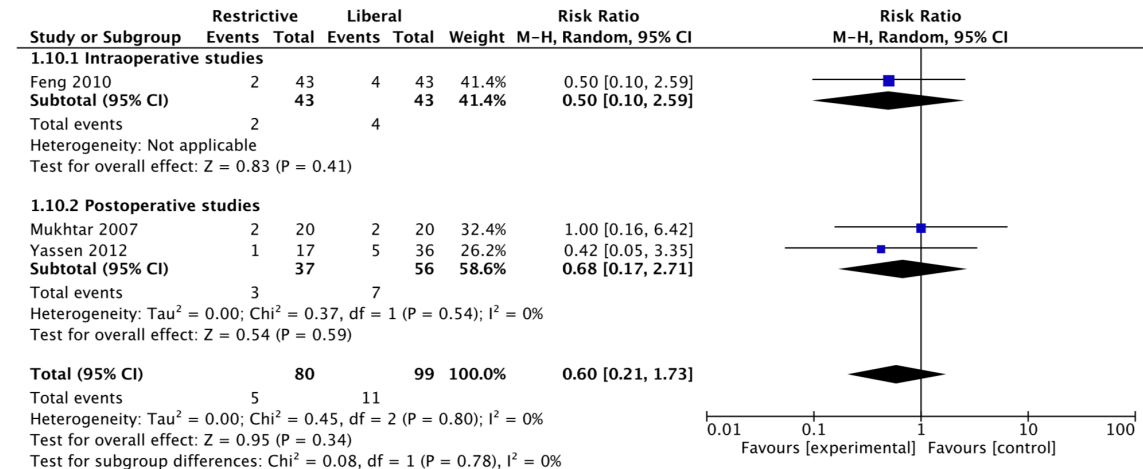


Figure S1c. Hospital LOS

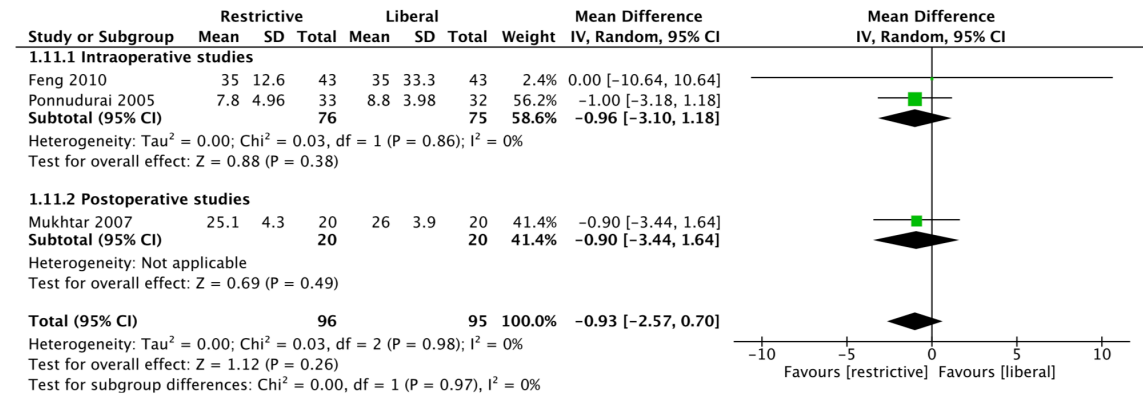
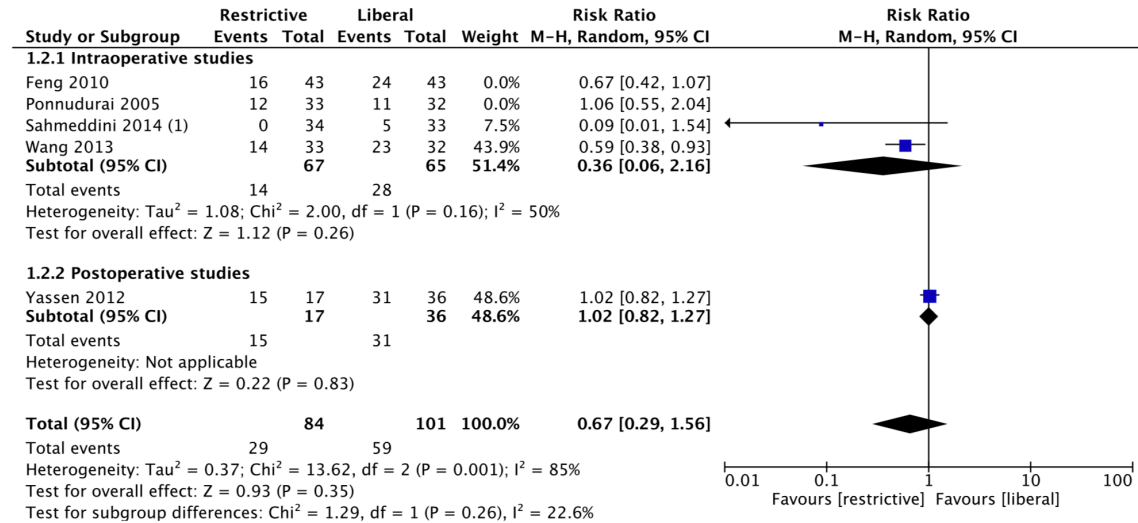


Figure S2. Supplemental subgroup analyses of pooled results

Figure S2a. Pulmonary complications in studies according to RoB

High RoB



Some concerns with RoB

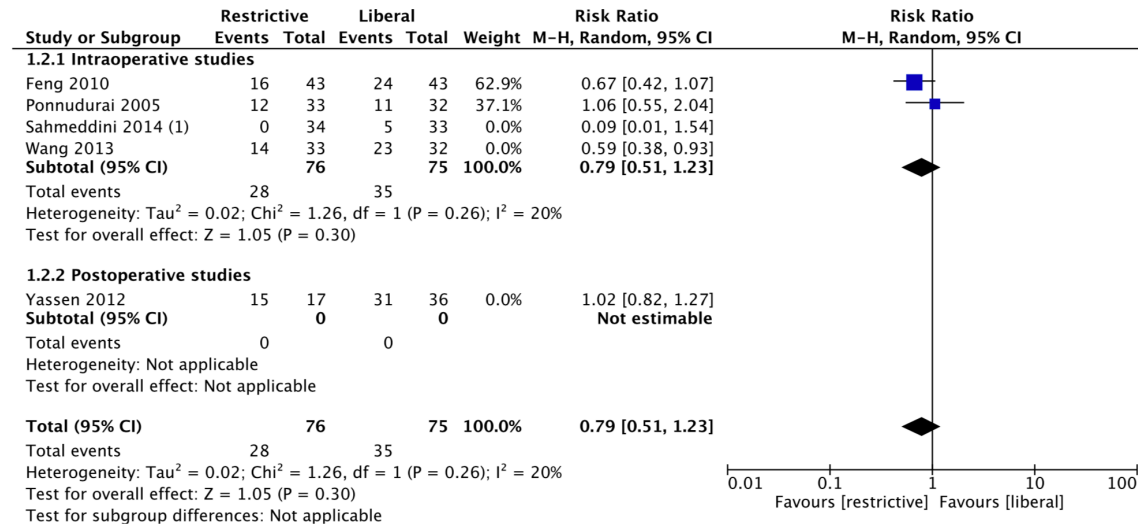


Figure S2b. Pulmonary complications and low-CVP strategies

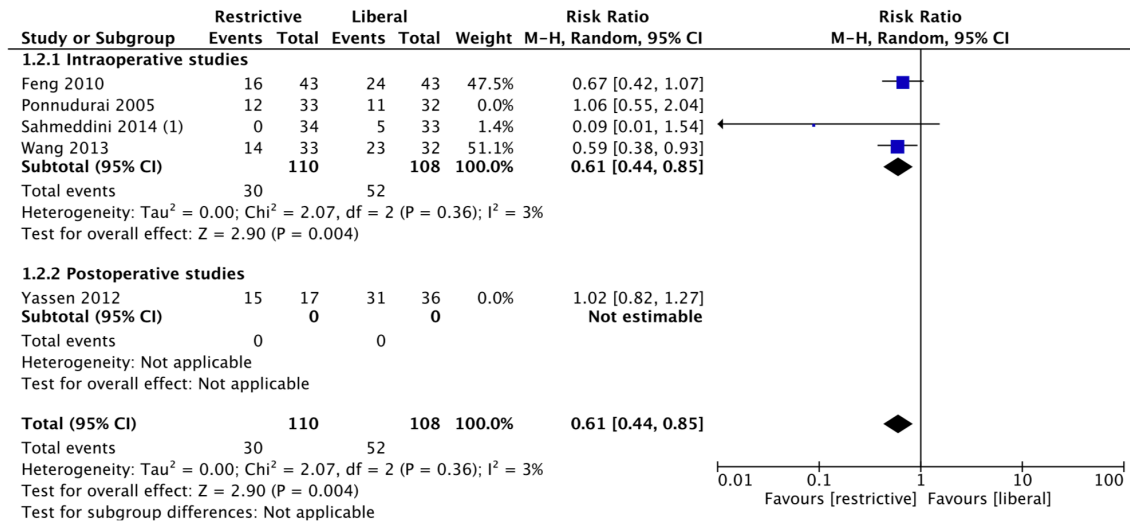
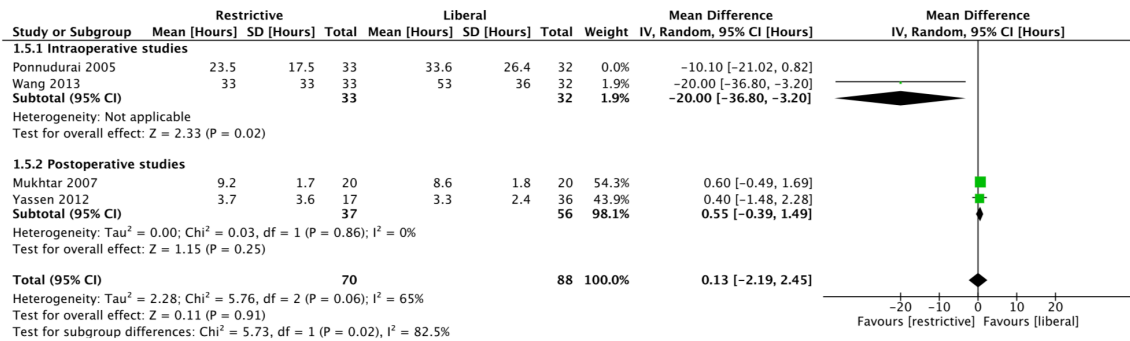


Figure S2c. Duration of mechanical ventilation according to RoB

High RoB



Some concerns with RoB

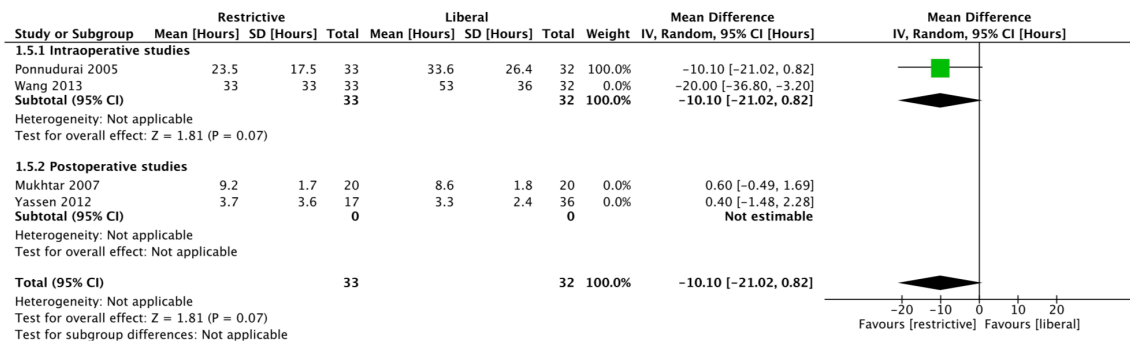
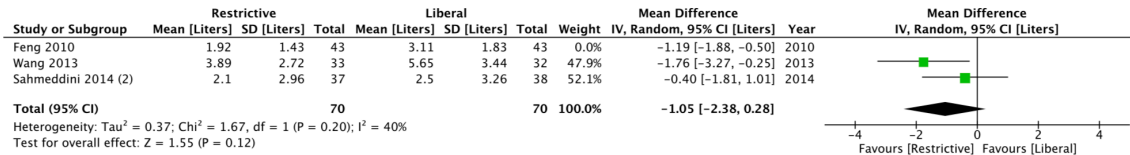


Figure S2d. Blood loss according to RoB

High RoB



Some concerns with RoB

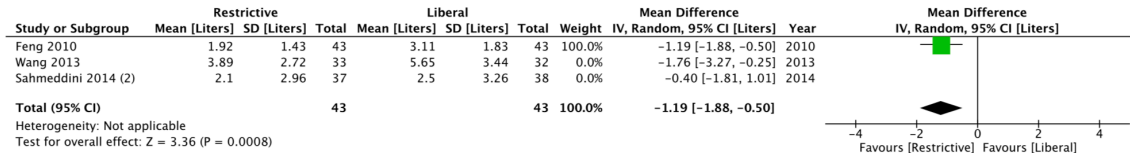


Figure S2e. Blood loss without the study that reported a median with IQR

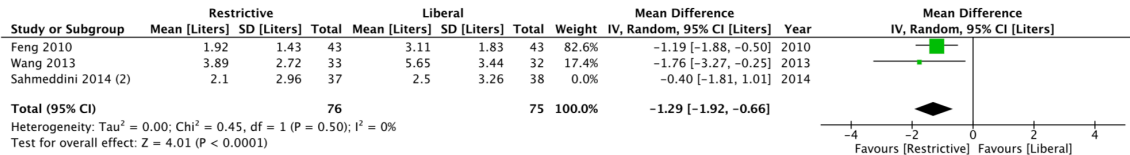
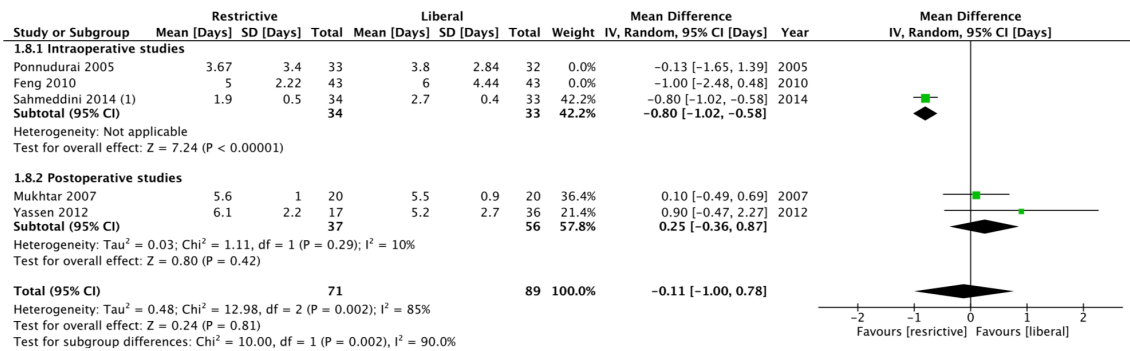


Figure S2f. ICU LOS according to RoB

High RoB



Some concerns with RoB

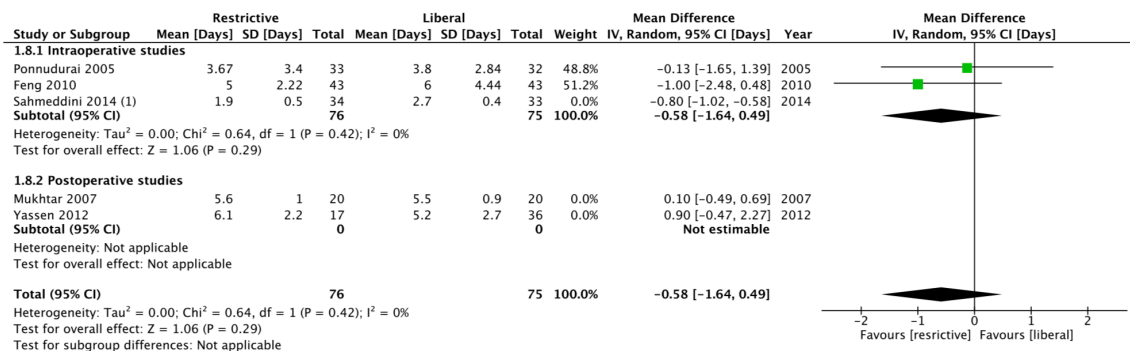


Figure S2g. ICU LOS without the study reporting a median with IQR

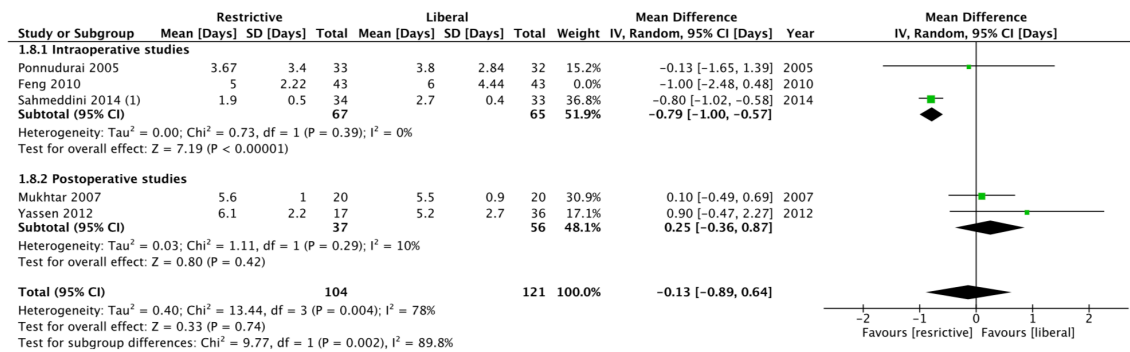
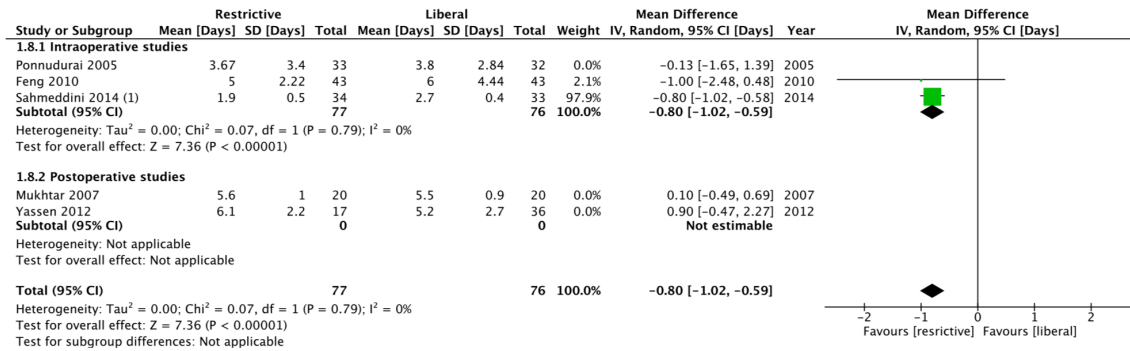


Figure S2h. ICU LOS in studies using intraoperative low-CVP management



Abbreviations

RoB = Risk of bias, CI = confidence interval, M-H = Mantel-Haenzel, IV = Inverse Variance, ICU = Intensive Care Unit

Figure S3. Sensitivity analyses adjusted for multiple statistical testing

Figure S3a. Latest mortality

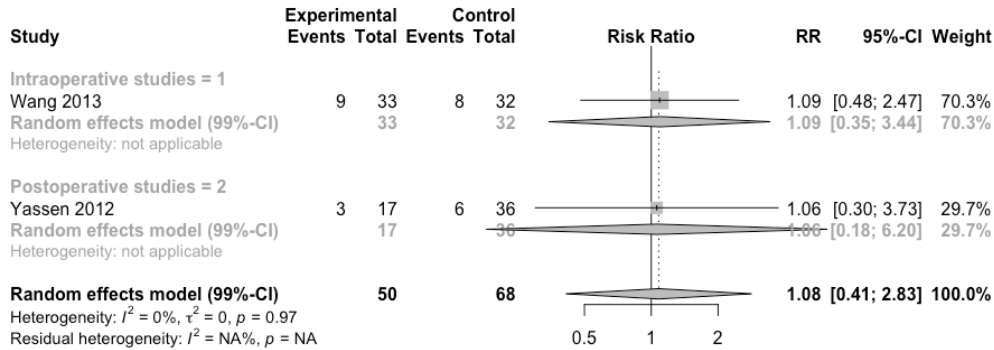


Figure S3b. Pulmonary complications

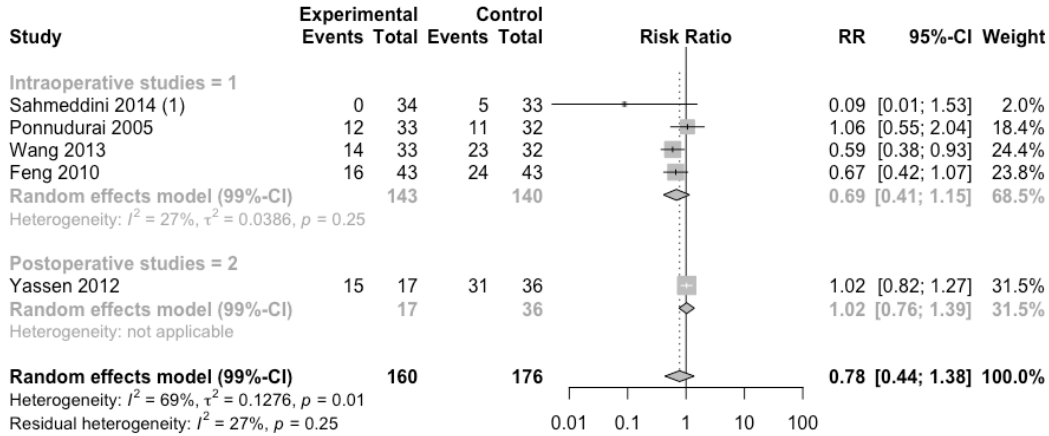


Figure S3c. Duration of mechanical ventilation

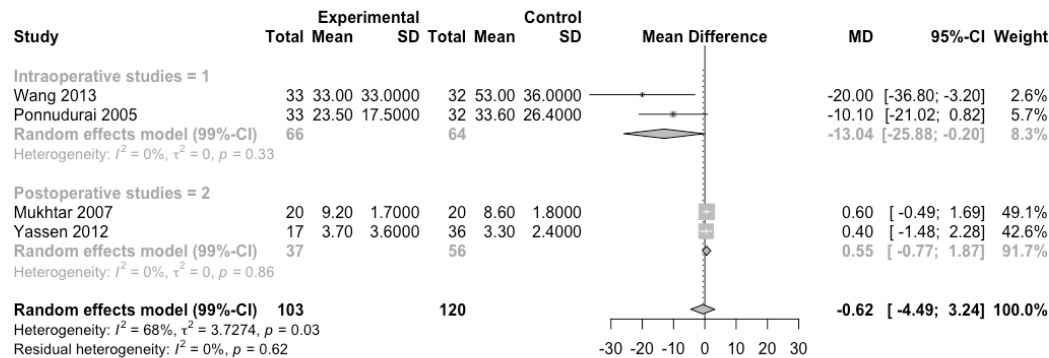


Figure S3d. Graft complications

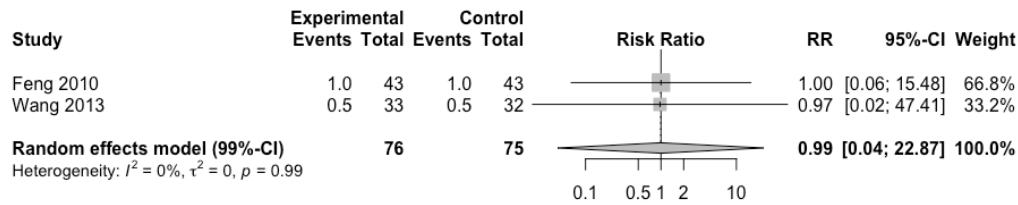


Figure S3e. Infectious complications

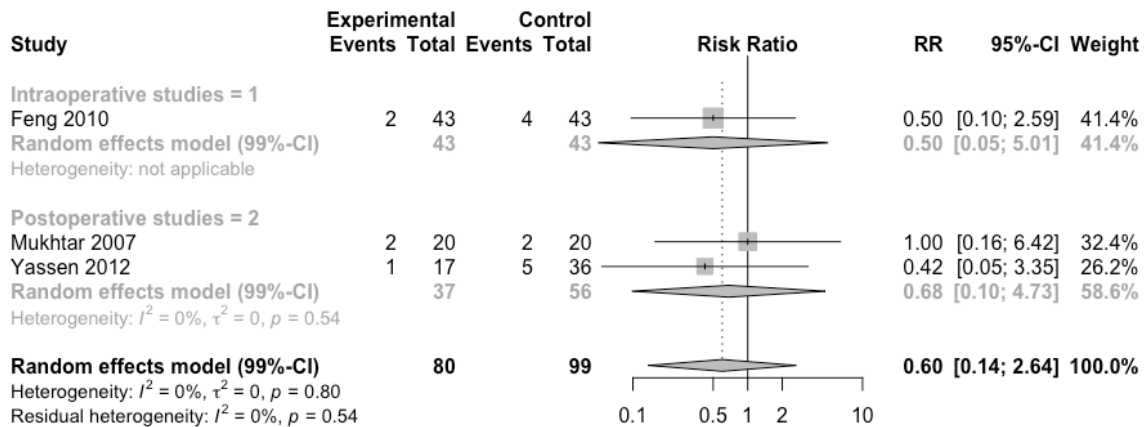


Figure S3f. Bleeding

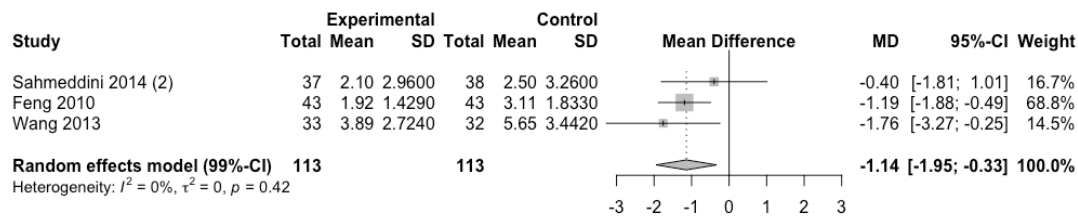


Figure S3g. ICU length of stay

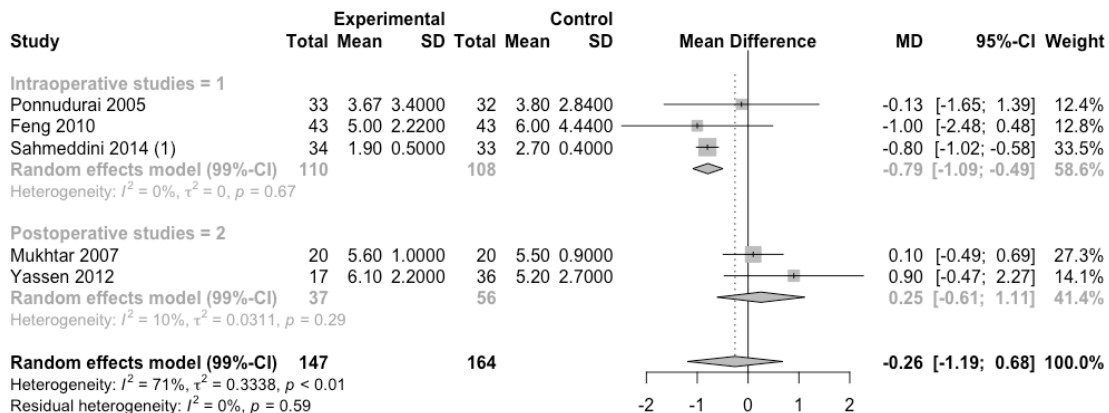
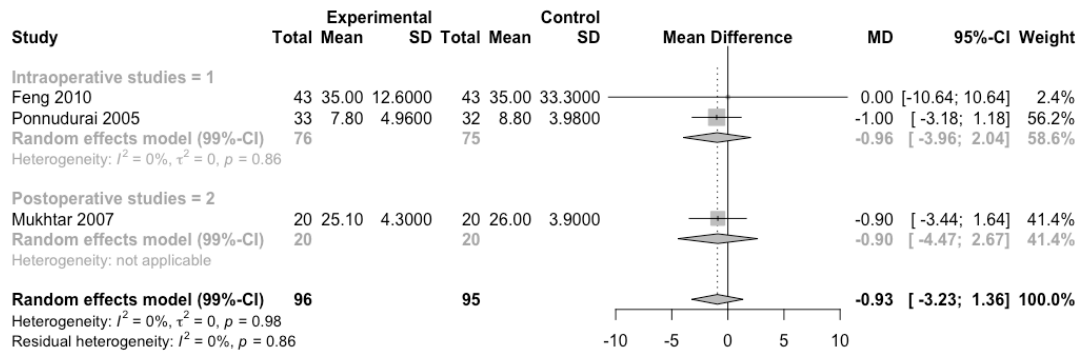


Figure S3h. Hospital length of stay



These meta-analyses were adjusted for multiple statistical testing using a Bonferroni correction ($m = 8$). Results are expressed with 99.4% confidence intervals and were performed with the R software (version 3.5.2), package “meta” (version 4.9.5, Schwarzer G, 2019). CI = Confidence intervals, ICU = Intensive Care Unit, Experimental = restrictive fluid management strategies, Control = liberal fluid management strategies

Annexe 2 : Étude de cohorte

1. Selection of covariates

We chose covariates based on their hypothesized association with both exposure and outcomes, outside of the causal pathway, and based on the published literature.^{11,12,14-16,18,22,25,26} A consultation with local experts was also conducted among the anesthesiologists performing liver transplantation in our center (see table S1). The objective was to identify fluid management interventions performed by anesthesiologists as well as variables that might influence these interventions. All fluid management interventions reported by anesthesiologists were captured by all the components of our defined exposure, including the volume of drained ascites and intraoperative bleeding. Volume of ascites has already been associated with postoperative acute kidney injury¹⁶ and we thought it might be a surrogate marker of portal hypertension severity and influence intra-operative need for fluid administration. Intraoperative bleeding has an obvious association with the volume of fluid received and has already been associated with acute kidney injury (AKI).

According to the consultation results and the clinical insight of the investigators based on published data in this population, the following main covariates seemed to be potential confounders: hemodynamic instability, high doses of vasopressors, phlebotomy, preoperative renal failure and anemia, intraoperative signs of hypervolemia, CVP, heart failure and severe coagulopathy. Some of these variables have already been associated with our outcome of interest in previous studies, which emphasizes their role as potential confounders. Severity of liver disease (MELD-NA) has already been associated with worse postoperative outcomes and an increased risk of acute kidney injury.²⁵ Severity of liver failure will also be evaluated by the inclusion of acute liver failure as the transplantation indication. We hypothesized that coagulopathy would be captured by the MELD-Na. However, since our primary outcome is AKI and has been highly reported by anesthesiologists to influence their practice, we decided to add the preoperative creatinine value as a potential independent confounder, as well as preoperative diabetes status. Pre-operative hemoglobin level and the use of phlebotomy has also been associated with the

risk of bleeding and transfusions.¹⁶⁶ Baseline CVP might be a surrogate marker of both the patient's volume status and heart function status, has been used to control fluid infusion in some studies¹⁵⁶ and also, by itself, affects the fluid strategy used intraoperatively in our center. Heart failure was reported to be a baseline comorbidity that might affect the fluid strategy used by anesthesiologists. However, a recent transthoracic echocardiogram is not always available in our center. Therefore, we decided to include only the CVP as a potential confounder, since it has been recently associated with intraoperative bleeding and transfusions in a local 800 patient cohort.^{Massicotte:2018eg}^{14,15,25} Post-reperfusion syndrome is a vasoplegic shock after transplantation that is associated with renal failure and could be a significant confounder.⁵⁷ We added the cold ischemia time, because of its association with the postreperfusion syndrome and the potential confounding effect on the need for more fluid resuscitation. Finally, we added the length of vena cava clamping, because this surgical intervention might increase the need for fluid resuscitation to maintain hemodynamic stability and could be associated with AKI. We did not include measures of hemodynamic instability or vasopressor doses used as potential confounders because we believe part of this item is within the causal pathway between the exposure and our primary outcome. The differential effects of vasopressors and fluid management, their interaction and the mediation effect between them will nonetheless have to be explored in another study.

Table S-IV. Results of the local expert consultation.

During a regular elective liver transplantation, what type of fluid strategy do you usually use?				
Very restrictive	Somewhat restrictive	Neutral	Somewhat liberal	Very liberal
0%	80%	20%	0%	0%

What interventions do you use to “optimize” fluid status on patients you consider “hypervolemic”? (free answers)	Total responders = 10
Phlebotomy	10
Fluid restriction	6
Furosemide	2

What interventions do you use to “optimize” fluid status on patients you consider “hypovolemic”? (free answers)	Total responders = 10
Albumin	8
Crystalloids	5
Blood transfusions	2
Retransfuse phlebotomy	2
Any colloid	1
Vasopressors	1

What patient characteristics limit you being “restrictive” in your fluid strategy? (free answers)	Total responders = 10
Intraoperative hemodynamics	
Hemodynamic instability	5
Venous return limitation	2
High doses of vasopressors	1
Bleeding	1
Low cardiac output	1
Lactic acidosis	1
Baseline comorbidities	
Chronic renal failure	8
Anemia	2
Advanced age	1
Coronary artery disease	1
Diastolic dysfunction	1

Others	
Transplantation for acute liver failure	1
Minimal fluid administration needed for medications	1

What patient characteristics limit you being “liberal” in your fluid strategy? (free answers)	Total responders = 10
Intraoperative hemodynamics	
CVP	2
Signs of hypervolemia	2
Baseline comorbidities	
Heart failure	5
Severe coagulopathy	3
Chronic renal failure	1
Pulmonary hypertension	1
Portal hypertension	1
Anemia	1
Others	
“I’m never liberal”	1
Infectious risk	1
Global patient survival estimate	1

This survey was performed in March 2017 among the anesthesiologists involved in liver transplantation at our institution. 10 out of the 11 anesthesiologists performing liver transplantations answered the survey because of exclusion of the main investigator.

2. Supplementary information on statistical analyses

All analyses were multivariate models adjusted for the same potential confounders (age, gender, diabetes, MELD, preoperative creatinine and hemoglobin value, acute liver failure, retransplantation, baseline CVP, type and length of vena cava clamping, CIT, exposure to starch and phlebotomy). However, we limited covariates for the RRT model and survival model because only 31 and 44 events occurred respectively. For the RRT model, we included fluid balance, age, gender and significant variables from the 48-hour and 7-day models: MELD, cold ischemia time and baseline creatinine concentration. This included one variable per 5.1 event. For the survival model, we included variables known to be associated with postoperative mortality in previous literature as well as our exposures of interest: fluid balance, intraoperative phlebotomy, age, retransplantation, MELD, ALF as well as a propensity score using variables that are associated with an intraoperative phlebotomy based on the local clinical practice (baseline hemoglobin and creatinine values, as well as baseline CVP at the start of surgery; see table SIV) and an interaction term between time and ALF (see below). This included one variable per 5.5 events. We explored interaction between phlebotomy and our main exposure, fluid balance, in all models.

We fitted all models according to the distribution of the dependent variable. We fitted the linear or generalized linear models by generalized estimating equations (GEE) using robust standard errors with an exchangeable correlation matrix to account for within-patient correlation. We fitted multivariate marginal proportional competing risk models for time to first extubation and time to ICU discharge using Fine and Gray cumulative incidence curves derivatives (death being considered a competing censoring mechanism) and a multivariate marginal proportional Cox model for survival up to 1 year. We used robust standard errors to consider within-patient correlation for all marginal time-to-event models. We verified the linear relationship in the linear regression models by a visual residual analysis. We explored non-linear relationship between our main exposure and outcomes in all models; non-linear models were only significant in our competing risk models for time to extubation and time to ICU discharge. The relation between fluid balance and time to event was best fitted by 3-node restricted cubic splines for the two models. The effect of fluid balance from these models was estimated from a visual analysis of the fluid balance dependent hazard ratios presented in figures 3 and S3. We performed a likelihood ratio test

to assess the statistical significance of this association. For these two models, we also explored the interaction between a phlebotomy and the spline terms and evaluated the significance of the effect with a likelihood ratio test between the additive and the interaction model. Interaction was significant only in the time-to-extubation model. To express the observed effect, we fitted models in patients with a phlebotomy and in patients without a phlebotomy and produced a fluid-dependent hazard ratio curve for the two models.

We tested the proportionality assumption for all significant variables in our proportional odds models and this assumption was respected. In our time-to-event models, we explored model's proportionality assumption by Schoenfeld residuals visual analysis and by the Harrel and Lee goodness-of-fit test; this assumption was not respected for any model, both for the overall model and the main exposure. The assumption was respected when we added strata for starch exposure in the time-to-extubation and time-to-ICU discharge models and strata for hemoglobin in the time to extubation model. For the survival model, we added a linear interaction term between ALF and time that was significant and solved most of the proportionality assumption problem. The time-dependent HR for ALF may be expressed as $as = e^{coef_{ALF} + (coef_{ALF*time*days})}$. A slight proportionally assumption problem was also detected for the main exposure; however, the interaction term with time solved the problem but was not clinically meaningful.

Survival curves were not produced from the models fitted on imputed datasets. They were produced from fitted models from the complete case only dataset, without strata and time interaction, and with a tertile-based categorization of the main exposure to obtain visual meaningful curves. However, the effect of fluid balance fitted with restricted cubic splines in the time-to-extubation models come from the models fitted on the first imputed dataset. Finally, our main exposure was an aggregated variable of administered volume of crystalloids, colloids, cellsaver output and blood products and lost volume of blood, ascites and urine. The use of such a variable was based on many *a priori* considerations, one of them being the management of potential multicollinearity. We calculated *a posteriori* Pearson coefficient between administered products and blood losses on the complete dataset to explore the relation between these variables. We found a correlation of 0.53 between volume of administered fluid and blood losses and a correlation of 0.72 between

volume of administered fluid + blood products transfused and blood losses; these correlations confirmed potential multicollinearity problems.

3. Supplementary tables and figures

Table S-V Sample size calculation

Output from The SAS system.

The POWER Procedure

Likelihood Ratio Chi-Square Test for One Predictor

Fixed Scenario Elements

Method	Shieh-O'Brien approximation
Alpha	0.05
Response Probability	0.25
Test Predictor	Main
Unit for Test Pred Odds Ratio	250
Nominal Power	0.8

Computed N Total

Index	Test OR	Covariates	Total N Bins	Actual Power	N Total
1	0.95	Creat	100	0.801	451
2	0.95	Hb	100	0.801	451
3	0.95	Meld	350	0.801	451
4	0.95	Colloid	100	0.801	451
5	0.95	Alb	100	0.801	451
6	0.95	Phlebo	30	0.801	451
7	0.95	Ascite	100	0.801	451
8	0.95	TVC	100	0.801	451
9	0.95	Saignement	100	0.801	451
10	0.95	clamp	100	0.801	451
11	0.95	ischemie	100	0.801	451
12	0.90	Creat	100	0.802	110
13	0.90	Hb	100	0.802	110
14	0.90	Meld	350	0.802	110
15	0.90	Colloid	100	0.802	110
16	0.90	Alb	100	0.802	110

Computed N Total

Index	Test OR	Covariates	Total N Bins	Actual Power	N Total
17	0.90	Phlebo	30	0.802	110
18	0.90	Ascite	100	0.802	110
19	0.90	TVC	100	0.802	110
20	0.90	Saignement	100	0.802	110
21	0.90	clamp	100	0.802	110
22	0.90	ischemie	100	0.802	110
23	0.85	Creat	100	0.803	49
24	0.85	Hb	100	0.803	49
25	0.85	Meld	350	0.803	49
26	0.85	Colloid	100	0.803	49
27	0.85	Alb	100	0.803	49
28	0.85	Phlebo	30	0.803	49
29	0.85	Ascite	100	0.803	49
30	0.85	TVC	100	0.803	49
31	0.85	Saignement	100	0.803	49
32	0.85	clamp	100	0.803	49
33	0.85	ischemie	100	0.803	49
34	0.80	Creat	100	0.810	29
35	0.80	Hb	100	0.810	29
36	0.80	Meld	350	0.810	29
37	0.80	Colloid	100	0.810	29
38	0.80	Alb	100	0.810	29
39	0.80	Phlebo	30	0.810	29
40	0.80	Ascite	100	0.810	29
41	0.80	TVC	100	0.810	29
42	0.80	Saignement	100	0.810	29
43	0.80	clamp	10	0.810	29
44	0.80	ischemie	100	0.810	29

Table S-VI – Local blood product transfusion protocol

Red blood cells: hemoglobin value between 60 and 70 g/L
Fresh frozen plasma (10 to 15 ml/kg): INR > 1.5
Platelets (5 to 10 units): platelet count $\leq 30 \times 10^9/L$
Cryoprecipitate (5 to 10 units): fibrinogen ≤ 2 g/L

N.B. Hemostatic blood products were only used to treat significant bleeding and not as a prophylaxis for abnormal laboratory values.

Figure S4. Fluid balance distribution

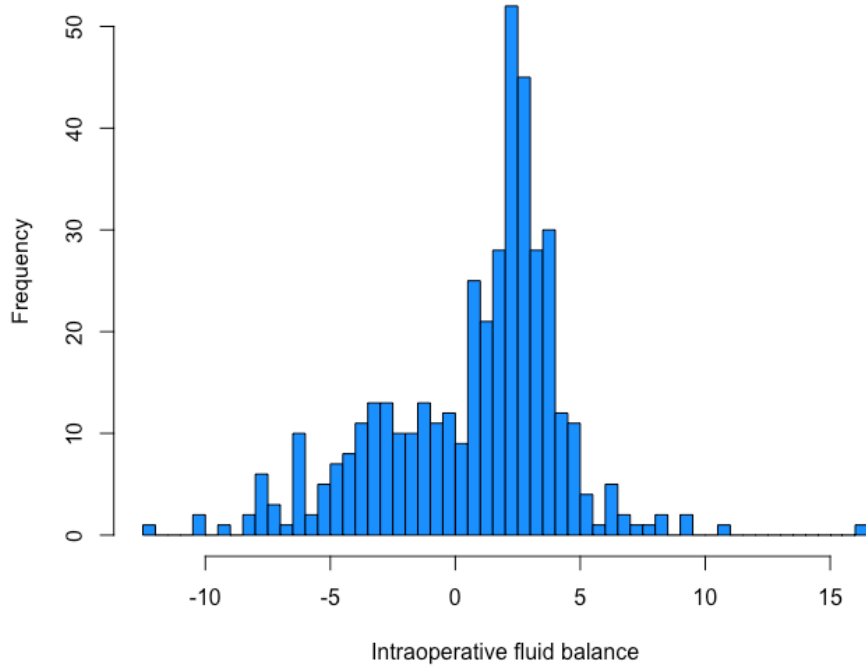


Table S-VII. Cohort characteristics according to 48-hour AKI (520 observations)

	No AKI	AKI grade 1	AKI grade 2	AKI grade 3
Outcome distribution	N = 154 (29.7%)	N = 61 (11.8%)	N = 154 (29.6%)	N = 151 (29.0%)
Baseline characteristics				
Age	49.7 ± 13.0	52.2 ± 11.1	54.0 ± 10.5	53.4 ± 10.4
Sex (male)	110 (71.4%)	40 (65.6%)	101 (65.6%)	101 (66.7%)
MELD	18.9 ± 9.0	19.3 ± 8.3	20.8 ± 8.1	22.0 ± 7.6
Acute liver failure	5 (3.3%)	2 (3.3%)	7 (4.6%)	8 (5.2%)
Retransplantation	26 (16.9%)	6 (9.8%)	9 (5.8%)	11 (7.3%)
Baseline creatinine (µmol/L)	81.5 [63, 109]	85.0 [63,107]	71.5 [57, 103]	78.0 [63, 100]
Baseline hemoglobin (g/L)	108 ± 26	109 ± 22	103 ± 24	105 ± 24
Diabetes	24 (15.6%)	9 (14.8%)	30 (19.5%)	32 (21.2%)
Intraoperative fluid management				
Baseline CVP (mmHg)	14.2 ± 5.6	13.4 ± 4.4	14.3 ± 4.8	14.8 ± 5.4
Phlebotomy	97 (63.0%)	38 (62.3%)	76 (49.4%)	83 (55.0%)
Crystalloids (L)	4.05 ± 1.61	4.36 ± 1.54	3.98 ± 1.59	4.07 ± 1.46
Synthetic colloids (L)	0 [0, 0.5]	0 [0, 0.5]	0 [0, 0.5]	0.5 [0, 0.5]
Isotonic albumin (L)	0 [0, 0]	0 [0, 500]	0 [0, 0]	0 [0, 0]
Red blood cells (units)	0 : 120 (77.9%) 1 : 6 (3.9%) 2 : 11 (7.1%) 3 : 10 (6.5%) 4+ : 7 (4.6%)	0 : 43 (70.5%) 1 : 7 (11.5%) 2 : 6 (9.8%) 3 : 1 (1.6%) 4+ : 4 (6.6%)	0 : 113 (73.4%) 1 : 16 (10.4%) 2 : 12 (7.8%) 3 : 7 (4.6%) 4+ : 6 (3.9%)	0 : 108 (71.5%) 1 : 12 (8.0%) 2 : 17 (11.3%) 3 : 3 (2.0%) 4+ : 11 (7.3%)
Fresh frozen plasma (patients exposed)	15 (9.7%)	5 (8.2%)	14 (8.4%)	17 (11.3%)
Cryoprecipitates (patients exposed)	10 (6.5%)	6 (9.8%)	12 (7.8%)	10 (6.6%)
Platelets (patients exposed)	2 (1.3%)	2 (3.3%)	4 (2.6%)	10 (6.6%)
Cellsaver output reinfusion (L)*	0.18 [0.0, 0.37]	0.30 [0.20, 0.43]	0.25 [0.15, 0.50]	0.25 [0.16, 0.41]
Blood loss (L)*	0.87 [0.50, 1.60]	1.00 [0.70, 2.00]	1.20 [0.65, 2.00]	1.00 [0.65, 1.80]
Urine output (L)*	0.40 [0.26, 0.61]	0.40 [0.25, 0.60]	0.32 [0.20, 0.46]	0.31 [0.20, 0.45]
Ascites (L)**	2.34 ± 3.00	2.38 ± 3.19	3.22 ± 3.62	2.66 ± 3.04
Fluid balance (L)	0.93 ± 3.26	1.61 ± 4.21	0.06 ± 4.79	0.81 ± 3.47
Surgical characteristics				
Cold ischemia time (hours)*	7.17 ± 2.17	7.00 ± 2.38	7.23 ± 2.46	7.81 ± 2.43
Vena cava clamping time (minutes)*	38 [33, 44]	40 [33, 46]	39 [31, 45]	41 [35, 48]
Piggyback*	9 (5.8%)	4 (6.6%)	3 (2.0%)	6 (4.0%)

Sample was made of 520 observations on 483 patients. 8 patients from the cohort did not survive up to 48 hours.

Continuous data are reported as means ± standard deviations or as medians with [interquartile range] for asymmetrical distributions.

* < 10 missing values

** 99 missing values

Table S-VIII. Univariate analyses for the primary outcome (48-hour AKI)

Variable	POR	CI	p value
Fluid balance (L)	0.98	[0.94, 1.03]	0.372
Total administered fluid volume (L)	0.97	[0.89, 1.06]	0.531
Ascites (L)	1.03	[0.98, 1.08]	0.249
Bleeding	1.06	[0.94, 1.21]	0.322
Sex (men)	0.88	[0.63, 1.24]	0.468
Age	1.02	[1.01, 1.04]*	0.003
Retransplantation	0.44	[0.26, 0.75]*	0.003
ALF	1.33	[0.61, 2.88]	0.471
MELD	1.03	[1.01, 1.05]*	0.001
Diabetes	1.34	[0.89, 2.03]	0.161
Baseline CVP (mmHg)	1.02	[0.99, 1.05]	0.234
CIT (hours)	1.07	[1.01, 1.14]*	0.020
Vena cava clamping time (minutes)	1.00	[0.99, 1.01]	0.396
Baseline hemoglobin (g/L)	0.62	[0.28, 1.40]	0.253
Baseline creatinine (10 µmol/L)	0.99	[0.99, 1.00]	0.187
Intraoperative phlebotomy	1.00	[1.00, 1.00]	0.492
Piggyback	0.80	[0.59, 1.09]	0.156
Starch exposure	1.26	[0.92, 1.73]	0.141

* Statistically significant

POR= proportional odds ratio, CI = confidence interval, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

Table S-IX. Creatinine clearances

Variables	30 days ($\hat{\beta}$) (n=507)	180 days ($\hat{\beta}$) (n=492)	365 days ($\hat{\beta}$) (n=482)
Fluid balance (L)	-0.52 [-1.31, 0.28]	0.33 [-0.28, 0.93]	0.27 [-0.31, 0.84]
Age	-0.74 [-0.99, -0.49]*	-0.71 [-0.94, -0.47]*	-0.73 [-0.95, -0.50]*
Sex (men)	8.57 [3.82, 13.32]*	6.23 [2.15, 10.31]*	5.45 [1.46, 9.44]*
Retransplantation	-1.97 [-9.51, 5.60]	-2.57 [-10.02, 4.89]	1.86 [-5.82, 9.54]
ALF	5.34 [-2.79, 13.46]	-1.71 [-9.82, 6.38]	-7.84 [-16.00, 0.31]
MELD	0.08 [-0.34, 0.50]	0.11 [-0.22, 0.43]	0.17 [-0.16, 0.50]
Diabetes	-4.99 [-9.93, -0.06]*	-1.70 [-5.48, 2.08]	-2.23 [-6.62, 2.17]
Baseline CVP (mmHg)	-0.51 [-0.90, -0.12]*	-0.34 [-0.66, -0.02]*	-0.43 [-0.75, -0.11]*
CIT (hours)	-0.28 [-1.23, 0.68]	-0.12 [-0.87, 0.63]	-0.11 [-0.89, 0.67]
Vena cava clamping time (minutes)	-0.10 [-0.18, -0.01]*	-0.03 [-0.11, 0.05]	-0.02 [-0.09, 0.04]
Baseline hemoglobin (g/L)	0.02 [-0.10, 0.14]	0.14 [0.04, 0.24] *	0.16 [0.06, 0.27]*
Baseline creatinine (10 μ mol/L)	-1.45 [-2.05, -0.85]*	-1.45 [-1.98, -0.91]*	-1.39 [-1.93, -0.84]*
Intraoperative phlebotomy	-0.02 [-4.82, 4.78]	-3.43 [-8.00, 0.91]	-3.34 [-8.04, 1.34]
Piggyback	3.45 [-7.51, 14.4]	6.65 [-2.84, 16.13]	-3.42 [-11.00, 4.15]
Starch exposure	-2.12 [-6.32, 2.06]	-6.71 [-10.04, -3.40]*	-5.47 [-8.86, -2.08]*

$\hat{\beta}$ = fitted regression coefficient, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

Table S-X. Postoperative red blood cell transfusions

Variables	Multiplicative factor (n=523)
Fluid balance (L)	0.51 [0.07, 4.01]
Age	0.99 [0.98, 1.00]
Sex (men)	0.82 [0.59, 1.15]
Retransplantation	1.14 [0.62, 2.08]
ALF	0.89 [0.44, 1.83]
MELD	1.05 [1.01, 1.09]*
Diabetes	0.81 [0.44, 1.83]
Baseline CVP (mmHg)	1.01 [0.98, 1.05]
CIT (hours)	1.06 [0.98, 1.15]
Vena cava clamping time (minutes)	1.00 [1.00, 1.01]
Baseline hemoglobin (g/L)	1.00 [0.98, 1.01]
Baseline creatinine (10 µmol/L)	1.01 [0.98, 1.04]
Intraoperative phlebotomy	0.69 [0.41, 1.14]
Piggyback	2.00 [0.95, 4.23]
Starch exposure	1.15 [0.82, 1.62]

ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

Table S-XI. Time to ICU discharge

Variables	ICU discharge (n=526)
Fluid balance**	NA
Age (years)	1.00 [0.99, 1.01]
Sex (male)	1.17 [0.96, 1.42]
Retransplantation	0.80 [0.55, 1.16]
ALF	0.51 [0.32, 0.81]*
MELD	0.98 [0.97, 0.99]*
Diabetes	1.08 [0.86, 1.35]
Baseline CVP (mmHg)	0.99 [0.97, 1.00]
CIT (hours)	1.00 [0.96, 1.03]
Vena cava clamping time (minutes)	1.00 [0.99, 1.00]
Baseline hemoglobin (g/L)	1.00 [0.99, 1.00]
Baseline creatinine (10 µmol/L)	0.98 [0.96, 0.99]*
Intraoperative phlebotomy	1.13 [0.92, 1.38]
Piggyback	0.74 [0.48, 1.13]

* Statistically significant

** HR cannot be interpreted for the effect of fluid balance fitted as splines – please refer to figure S3. However, effect of fluid balance was significant from a likelihood ratio test with $p < 0.001$.

HR = hazard ratio, NA = not applicable, ICU = intensive care unit, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure, CIT = cold ischemia time

Figure S5. Effect of fluid balance over time on survival from adjusted Cox model after stratification for starch exposure based on Schoenfeld residuals.

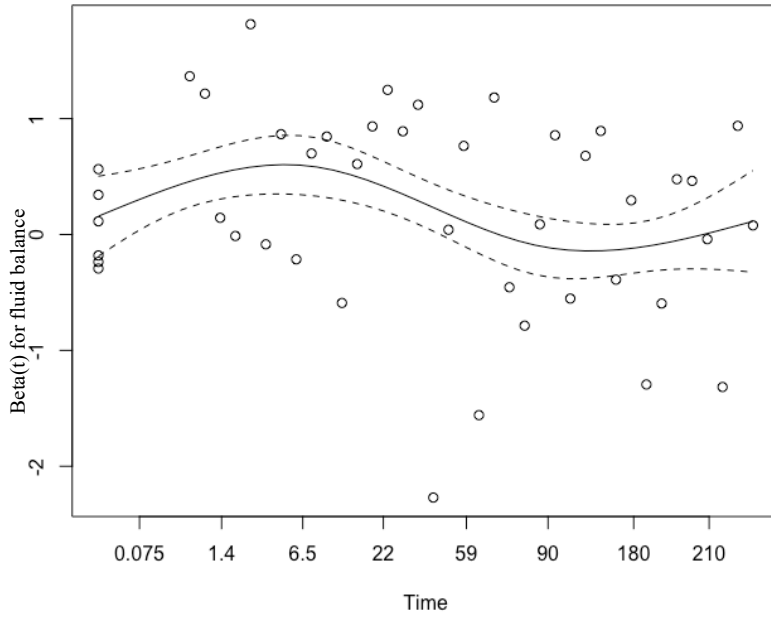
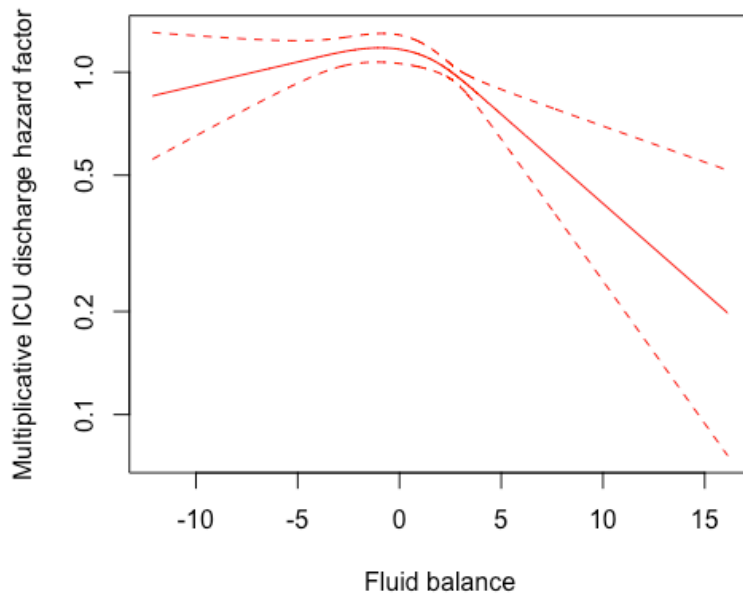


Figure S6. Effect of fluid balance on ICU discharge hazard



Effect must be estimated by visual analysis. Below 3 L of fluid balance, the confidence interval crosses the null effect value.

Table S-XII. Sensitivity analyses with statistically significant variables associated with AKI outcomes

Analyses	48-hour AKI	7-day AKI
Primary analysis*	Age, MELD, CIT	Age, MELD
Complete data only	Age, MELD, CIT	--
Missing ascites = 0	Age, MELD, CIT	Age
Death = AKI 3	Age, MELD, CIT	CVP, clamping time
AKI defined with creatinine values only	Fluid balance, age, MELD, CIT, baseline creatinine	Age
Fluid balance replaced by its components in the model	Age, MELD, CIT	Age, MELD

* Primary analysis is the one reported analysis in the manuscript.

AKI = acute kidney injury, CIT = cold ischemia time

Table S-XIII. Sensitivity analyses with statistically significant variables associated with creatinine clearances

Analyses	30-day CrCl	180-day CrCl	365-day CrCl
Primary analysis*	Age, sex, diabetes, CVP, clamping time, baseline creatinine	Age, sex, CVP, baseline creatinine, baseline hemoglobin, starch exposure	Age, sex, CVP, baseline creatinine, baseline hemoglobin, starch exposure
Complete data only	Age, sex, baseline creatinine	Age, sex, CVP, baseline creatinine, baseline hemoglobin, starch exposure	Age, sex, CVP, baseline creatinine, baseline hemoglobin, starch exposure
Missing ascites = 0	Age, sex, diabetes, CVP, clamping time, baseline creatinine	Age, CVP, baseline creatinine, baseline hemoglobin, starch exposure	Age, sex, CVP, baseline creatinine, baseline hemoglobin, starch exposure

* Primary analysis is the one reported analysis in the manuscript.

CrCl = creatinine clearance, CVP = central venous pressure

Table S-XIV. Sensitivity analyses with statistically significant variables associated with postoperative RRT and transfusions

Analyses	RRT	Postoperative RBC transfusions
Primary analysis*	Sex, MELD, CIT, baseline creatinine	MELD
Complete data only	Sex, CIT, baseline creatinine	MELD
Missing ascites = 0	Sex, MELD, CIT, baseline creatinine	MELD

* Primary analysis is the one reported analysis in the manuscript.

RBC = red blood cells, CIT = cold ischemia time

Table S-XV. Sensitivity analyses with statistically significant variables associated with extubation hazard, ICU discharge hazard et survival

Analyses	Extubation hazard	ICU discharge hazard	Survival
Primary analysis*	Fluid balance (with interaction between fluid balance and phlebotomy), MELD, ALF, clamping time	Fluid balance, MELD, ALF, baseline creatinine	Fluid balance, ALF
Complete data only	Fluid balance (with interaction between fluid balance and phlebotomy), ALF	Fluid balance, MELD, ALF, baseline creatinine	Fluid balance, ALF, retransplantation, interaction between fluid balance and phlebotomy
Missing ascites = 0	Fluid balance (with interaction between fluid balance and phlebotomy), MELD, ALF, clamping time	Fluid balance, MELD, ALF, CVP, baseline creatinine	Fluid balance, ALF

* Primary analysis is the one reported analysis in the manuscript.

ICU = intensive care unit, ALF = acute liver failure, CVP = central venous pressure

Bibliographie

1. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology*. 2012;57(3):675-688.
2. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *American Journal of Transplantation*. 2018;18 Suppl 1:172-253.
3. Canadian Institute for Health Information / Institut canadien d'information sur la santé. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada, 2004 to 2013. April 2015:1-129.
4. Johnson RJ, Bradbury LL, Martin K, Neuberger J, UK Transplant Registry. Organ donation and transplantation in the UK-the last decade: a report from the UK national transplant registry. *Transplantation*. 2014;97 Suppl 1:S1-S27.
5. Williams R, Alexander G, Aspinall R, et al. Gathering momentum for the way ahead: fifth report of the Lancet Standing Commission on Liver Disease in the UK. In: Vol 392. 2018:2398-2412.
6. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *YGAST*. 2015;148(3):547-555.
7. Harries L, Schrem H, Stahmeyer JT, Krauth C, Amelung VE. High resource utilization in liver transplantation-how strongly differ costs between the care sectors and what are the main cost drivers?: a retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30(6):621-637.
8. Benckert C, Quante M, Thelen A, et al. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(7-8):941-948.
9. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, Larson JJ, Benson JT, Therneau TM. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1952-1960.
10. Dutkowski P, Oberkofler CE, Béchir M, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl*. 2011;17(6):674-684.
11. Parikh A, Washburn KW, Matsuoka L, et al. A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era. *Liver Transpl*. 2015;21(9):1160-1168.
12. Pereira AA, Bhattacharya R, Carithers R, Reyes J, Perkins J. Clinical factors predicting readmission after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18(9):1037-1045.
13. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(6):1545-1549.
14. Sirivatanauksorn Y, Parakonthun T, Premasathian N, et al. Renal dysfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(3):818-821.
15. Smoter P, Nyckowski P, Grat M, et al. Risk factors of acute renal failure after orthotopic liver transplantation: single-center experience. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(8):2786-2789.
16. Wiesen P, Massion PB, Joris J, Detry O, Damas P. Incidence and risk factors for early renal dysfunction after liver transplantation. *WJT*. 2016;6(1):220-232.
17. Cywinski JB, Alster JM, Miller C, Vogt DP, Parker BM. Prediction of Intraoperative Transfusion Requirements During Orthotopic Liver Transplantation and the Influence on Postoperative Patient Survival. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;118(2):428-437.
18. De Maria S, Nürnberg J, Lin HM, et al. Association of intraoperative blood pressure instability with adverse outcomes after liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(6):604-616.
19. Boecker J, Czigany Z, Bednarsch J, et al. Potential value and limitations of different clinical scoring systems in the assessment of short- and long-term outcome following orthotopic liver transplantation. *PLoS ONE*. 2019;14(3):e0214221.
20. Nasralla D, Coussios CC, Mergental H, et al. A randomized trial of normothermic preservation in liver transplantation. *Nature*. 2018;557(7703):50-56.
21. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*. 2006;5(2):77-85.

22. Prasad V, Guerrisi M, Dauri M, et al. Prediction of postoperative outcomes using intraoperative hemodynamic monitoring data. *Sci Rep.* 2017;7(1):16376.
23. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; 2014. March 2014:69-96.
24. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study. *American Journal of Transplantation.* 2010;10(6):1420-1427.
25. Hilmi IA, Damian D, Al-Khafaji A, et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. Hemmings HC, ed. *British Journal of Anaesthesia.* 2015;114(6):919-926.
26. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349(10):931-940.
27. Barri YM, Sanchez EQ, Jennings LW, et al. Acute kidney injury following liver transplantation: Definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009;15(5):475-483.
28. Daugaard TR, Pommergaard H-C, Rostved AA, Rasmussen A. Postoperative complications as a predictor for survival after liver transplantation - proposition of a prognostic score. *HPB (Oxford).* 2018;20(9):815-822.
29. Sanchez EQ, Gonwa TA, Levy MF, et al. Preoperative and perioperative predictors of the need for renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 2004;78(7):1048-1054.
30. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16(8):943-949.
31. de Vries Y, Meijerfeldt von FA, Porte RJ. Post-transplant cholangiopathy: Classification, pathogenesis, and preventive strategies. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1864(4 Pt B):1507-1515.
32. Koffron A, Stein JA. Liver Transplantation: Indications, Pretransplant Evaluation, Surgery, and Posttransplant Complications. *Medical Clinics of North America.* 2008;92(4):861-888.
33. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology.* 1998;28(3):638-645.
34. Avolio AW, Siciliano M, Barbarino R, et al. Donor risk index and organ patient index as predictors of graft survival after liver transplantation. *TPS.* 2008;40(6):1899-1902.
35. Chelala L, Kovacs CS, Taege AJ, Hanouneh IA. Common infectious complications of liver transplant. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(11):773-784.
36. Hernandez MDP, Martin P, Simkins J. Infectious Complications After Liver Transplantation. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(11):741-753.
37. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature*. *Critical Care Medicine.* 2008;36(9):2667-2674.
38. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525-532.
39. Benson AB. Transfusion Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Patients with Gastrointestinal Bleeding: Effect of End Stage Liver Disease and the Use of Fresh Frozen Plasma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:A4639.
40. Confalonieri M, Salton F, Fabiano F. Acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2017;26(144):160116.
41. Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, et al. Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients. *Annals of Intensive Care.* 2017;7(1):11.
42. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-2575.
43. Levesque E, Hoti E, Azoulay D, et al. Pulmonary Complications After Elective Liver Transplantation—Incidence, Risk Factors, and Outcome. *Transplantation.* 2012;94(5):532-538.
44. Lin YH, Cai ZS, Jiang Y, Lü LZ, Zhang XJ, Cai QC. Perioperative risk factors for pulmonary complications after liver transplantation. *J Int Med Res.* 2010;38(5):1845-1855.

45. Levy MF, Greene L, Ramsay MA, et al. Readmission to the intensive care unit after liver transplantation. *Critical Care Medicine*. 2001;29(1):18-24.
46. Zhao W, Ge X, Sun K, et al. Acute respiratory distress syndrome after orthotopic liver transplantation. *Journal of Critical Care*. 2016;31(1):163-167.
47. Aydin C, Otan E, Akbulut S, et al. Postoperative Pulmonary Complications After Liver Transplantation: Assessment of Risk Factors for Mortality. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(5):1488-1494.
48. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2009;250(2):187-196.
49. Biancofiore G, Rocca Della G, SIAARTI Study Group on organs donation and abdominal organs transplantation. Perioperative management in orthotopic liver transplantation: results of an Italian national survey. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(6):668-674.
50. Gurusamy KS, Pissanou T, Pikhart H, Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. Gurusamy KS, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;63(12):CD009052.
51. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, TenVergert EM, Slooff MJH, Porte RJ. Efficacy and Safety of Antifibrinolytic Drugs in Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(1):185-194.
52. Olson JC, Karvellas CJ. Critical care management of the patient with cirrhosis awaiting liver transplant in the intensive care unit. *Liver Transpl*. 2017;23(11):1465-1476.
53. Massicotte L, Perrault M-A, Denault AY, et al. Effects of Phlebotomy and Phenylephrine Infusion on Portal Venous Pressure and Systemic Hemodynamics During Liver Transplantation. *Transplantation*. 2010;89(8):920-927.
54. Esmat Gamil M, Pirenne J, Van Malenstein H, et al. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2012;44(9):2857-2860.
55. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine M-P, Seal RF, Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. *Liver Transpl*. 2006;12(1):117-123.
56. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365(2):147-156.
57. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: Outcome and predictors. *Liver Transpl*. 2009;15(5):522-529.
58. Kashimutt S, Kotzé A. Anaesthesia for liver transplantation. *BJA Education*. 2017;17(1):35-40.
59. Costa MG, Chiarandini P, Rocca Della G. Hemodynamics During Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(6):1871-1873.
60. Xu Z-D, Xu H-T, Yuan H-B, et al. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11(1):34-39.
61. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(7):539-549.
62. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6(4):443-450.
63. Kia L, Shah SJ, Wang E, et al. Role of Pretransplant Echocardiographic Evaluation in Predicting Outcomes Following Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(9):2395-2401.
64. Wesselink EM, Kappen TH, Torn HM, Slooter AJC, van Klei WA. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*. 2018;121(4):706-721.
65. Nanashima A, Pillay P, Crawford M, Nakasuji M, Verran DJ, Painter D. Analysis of postrevascularization syndrome after orthotopic liver transplantation: the experience of an Australian liver transplantation center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2001;8(6):557-563.
66. Ramsay M. The reperfusion syndrome: Have we made any progress? *Liver Transpl*. 2008;14(4):412-414.

67. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14(4):504-508.
68. Pulitano C, Ho P, Verran D, et al. Molecular profiling of postreperfusion milieu determines acute kidney injury after liver transplantation: A prospective study. *Liver Transpl.* 2018;24(7):922-931.
69. Jochmans I, Meurisse N, Neyrinck A, Verhaegen M, Monbaliu D, Pirenne J. Hepatic ischemia/reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: Prospective cohort study. *Liver Transpl.* 2017;23(5):634-644.
70. Vincent J-L, De Backer D. Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004;30(11):1990-1996.
71. Joshi GP. Intraoperative fluid management. Uptodate. Retrieved August 21, 2018.
72. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA.* 2014;311(21):2181.
73. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(14):1346-1357.
74. Myles PS, Bellomo R, Corcoran T, et al. Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2263-2274.
75. Varadhan KK, Lobo DN. A meta-analysis of randomised controlled trials of intravenous fluid therapy in major elective open abdominal surgery: getting the balance right. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(04):488-498.
76. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med.* 2017;43(5):625-632.
77. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-740.
78. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens. *Annals of Surgery.* 2003;238(5):641-648.
79. Brandstrup B. Finding the Right Balance. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2335-2336.
80. 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(5):902-907.
81. Massicotte L, Beaulieu D, Thibeault L, et al. Coagulation Defects Do Not Predict Blood Product Requirements During Liver Transplantation. *Transplantation.* 2008;85(7):956-962.
82. Mizota T, Hamada M, Matsukawa S, Seo H, Tanaka T, Segawa H. Relationship Between Intraoperative Hypotension and Acute Kidney Injury After Living Donor Liver Transplantation_ A Retrospective Analysis. *J of Cardiothor and Vasc Anesthesia.* 2017;31(2):582-589.
83. Cabezuolo JB, Ramirez P, RIOS A, et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Inter, Suppl.* 2006;69(6):1073-1080.
84. Mukhtar A, Salah M, Aboulfetouh F, et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: Effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. *Critical Care Medicine.* 2011;39(6):1329-1334.
85. Taura P, Martinez-Palli G, Blasi A, Rivas E, Beltran J, Balust J. Intraoperative Management of High-Risk Liver Transplant Recipients: Concerns and Challenges. *Transplantation Proceedings.* 2016;48(7):2491-2494.
86. Perilli V, Aceto P, Sacco T, et al. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(15):3172-3177.
87. Liu LL, Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. *Transplantation Reviews.* 2011;25(3):124-129.
88. Schumann R, Mandell S, Michaels MD, Klinck J, Walia A. Intraoperative Fluid and Pharmacologic Management and the Anesthesiologist’s Supervisory Role for Nontraditional Technologies During Liver Transplantation: A Survey of US Academic Centers. *TPS.* 2013;45(6):2258-2262.
89. Schumann R, Mandell S, Mercaldo N, et al. Anesthesia for liver transplantation in United States academic centers: intraoperative practice. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2013;25(7):542-550.

90. Massicotte L, Lenis S, Thibeault L, Sassine M-P, Seal RF, Roy A. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. *Can J Anaesth.* 2005;52(5):545-546.
91. Massicotte L, Carrier FM, Denault AY, et al. Development of a Predictive Model for Blood Transfusions and Bleeding During Liver Transplantation: An Observational Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2018;32(4):1722-1730.
92. Massicotte L, Carrier FM, Karakiewicz P, et al. Impact of MELD score-based organ allocation on mortality, bleeding, and transfusion in liver transplantation: a before-after observational cohort study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2019. (ePub March 8, 2019)
93. Shin CH, Long DR, McLean D, et al. Effects of Intraoperative Fluid Management on Postoperative Outcomes. *Annals of Surgery.* 2018;267(6):1084-1092.
94. Corcoran T, Emma Joy Rhodes J, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative Fluid Management Strategies in Major Surgery. *Anesthesia & Analgesia.* 2012;114(3):640-651.
95. Prowle JR, Chua H-R, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: Volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury - a systematic review. *Crit Care.* 2012;16(4):230.
96. Futier E, Constantin J-M, Petit A, et al. Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: A prospective randomized trial. *Arch Surg.* 2010;145(12):1193-1200.
97. Slack A, Yeoman A, Wendon J. Renal dysfunction in chronic liver disease. *Crit Care.* 2010;14(2):214.
98. Hartleb M, Gutkowski K. Kidneys in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3035-3049.
99. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons; 2011.
100. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
101. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015;349(jan02 1):g7647-g7647.
102. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* October 2016:i4919.
103. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-560.
104. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2011;64(4):401-406.
105. Gastaca M, Matarranz A, Martinez L, et al. Risk Factors for Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation With T-Tube: A Single-Center Cohort of 743 Transplants. *TPS.* 2014;46(9):3097-3099.
106. Wilms H, Mittal A, Haydock MD, van den Heever M, Devaud M, Windsor JA. A systematic review of goal directed fluid therapy: rating of evidence for goals and monitoring methods. *Journal of Critical Care.* 2014;29(2):204-209.
107. Carrier FM, Chassé M, Wang HT, Aslanian P, Bilodeau M, Turgeon AF. Effects of perioperative fluid management on postoperative outcomes in liver transplantation: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2018;7(1):180.
108. Higgins J, Savović J, Page M, et al. A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. Methods C, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;10(Suppl 1).
109. Feng Z-Y, Xu X, Zhu S-M, Bein B, Zheng S-S. Effects of Low Central Venous Pressure During Preanhepatic Phase on Blood Loss and Liver and Renal Function in Liver Transplantation. *World J Surg.* 2010;34(8):1864-1873.
110. Sahmeddini MA, Janatmakan F, Khosravi MB, Ghaffaripour S, Eghbal MH, Shokrizadeh S. The Effect of Intraoperative Restricted Normal Saline during Orthotopic Liver Transplantation on Amount of Administered Sodium Bicarbonate. *Iran J Med Sci.* 2014;39(3):247-253.
111. Ponnudurai RN, Koneru B, Akhtar SA, et al. Vasopressor administration during liver transplant surgery and its effect on endotracheal reintubation rate in the postoperative period: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2005;27(2):192-198.

112. Wang B, He H-K, Cheng B, Wei K, Min S. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. *Surg Today*. 2013;43(7):777-781.
113. Sahmeddini MA, Janatmakan F, Khosravi MB, et al. Restricted Crystalloid Fluid Therapy during Orthotopic Liver Transplant Surgery and its Effect on Respiratory and Renal Insufficiency in the Early Post-operative Period: A Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med*. 2014;5(3):113-119.
114. Yassen AM. Pressure versus volume indices to guide fluid infusion early after living donor liver transplantation: A prospective randomized controlled trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2012;28(3):223-230.
115. Mukhtar A, EL Masry A, Moniem AA, Metini M, Fayez A, Khater YH. The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. *TPS*. 2007;39(10):3214-3218.
116. Schroeder RA, Collins BH, Tuttle-Newhall E, et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004;18(4):438-441.
117. Cywinski JB, Mascha E, You J, et al. Central venous pressure during the post-anhepatic phase is not associated with early postoperative outcomes following orthotopic liver transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76(10):795-804.
118. Fayed NA, Yassen KA, Abdulla AR. Comparison Between 2 Strategies of Fluid Management on Blood Loss and Transfusion Requirements During Liver Transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2017;31(5):1741-1750.
119. Wang S-C, Teng W-N, Chang K-Y, et al. Fluid management guided by stroke volume variation failed to decrease the incidence of acute kidney injury, 30-day mortality, and 1-year survival in living donor liver transplant recipients. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2012;75(12):654-659.
120. Massicotte L, Thibeault L, Roy A. Classical Notions of Coagulation Revisited in Relation with Blood Losses, Transfusion Rate for 700 Consecutive Liver Transplantations. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(05):538-546.
121. Choi JM, Lee YK, Yoo H, Lee S, Kim HY, Kim Y-K. Relationship between Stroke Volume Variation and Blood Transfusion during Liver Transplantation. *Int J Med Sci*. 2016;13(3):235-239.
122. Lekerika N, Gutierrez Rico RM, Arco Vazquez J, et al. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing orthotopic liver transplantation: effects on intraoperative blood transfusion and postoperative complications. *Transplantation Proceedings*. 2014;46(9):3087-3091.
123. Nemes B, Kobori L, Galffy Z, et al. [Clinical factors influencing the complications and survival of liver transplantation in Hungary]. *Orv Hetil*. 2005;146(30):1567-1574.
124. Reydellet L, Blasco V, Mercier M-F, et al. Impact of a goal-directed therapy protocol on postoperative fluid balance in patients undergoing liver transplantation: a retrospective study. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2014;33(4):e47-e54.
125. King AB, Kensinger CD, Shi Y, et al. Intensive Care Unit Enhanced Recovery Pathway for Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplants Recipients: A Prospective, Observational Study. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;126(5):1495-1503.
126. Johnson PN, Romanelli F, Smith KM, Ranjan D, Butler JS, Clifford TM. Analysis of morbidity in liver transplant recipients following human albumin supplementation: a retrospective pilot study. *Prog Transplant*. 2006;16(3):197-205.
127. Ertmer C, Kampmeier T-G, Volkert T, et al. Impact of human albumin infusion on organ function in orthotopic liver transplantation - a retrospective matched-pair analysis. *Clinical Transplantation*. 2014;29(1):67-75.
128. Takeda K, Kumamoto T, Nojiri K, et al. Stroke Volume Variation for the Evaluation of Circulating Blood Volume after Living Donor Liver Transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2015;62(139):693-697.
129. Codés L, de Souza YG, D'Oliveira RAC, Bastos JLA, Bittencourt PL. Cumulative positive fluid balance is a risk factor for acute kidney injury and requirement for renal replacement therapy after liver transplantation. *WJT*. 2018;8(2):44-51.

130. Haddad L, Ducatti L, Malbouisson LM, et al. Renal insufficiency leads to increased mortality in post-liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:S300.
131. Nadeem A, Salahuddin N, Hazmi El A, et al. Chloride-liberal fluids are associated with acute kidney injury after liver transplantation. December 2014:1-8.
132. Kundakci A, Pirat A, Komurcu O, et al. Rife criteria for acute kidney dysfunction following liver transplantation: incidence and risk factors. *Transplantation Proceedings.* 2010;42(10):4171-4174.
133. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *American Journal of Transplantation.* 2007;7(1):168-176.
134. Niemann CU, Walia A, Waldman J, et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transpl.* 2009;15(12):1852-1860.
135. Jipa LN, Droc G, Diculescu M. The influence of intraoperative fluid management on postoperative pulmonary complications in liver-transplant patients. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2017;52(3):278-284.
136. Chan K-C, Wu C-Y, Hung M-H, Lee P-H, Cheng Y-J. Patterns of perioperative thoracic fluid indices changes in liver transplantation with or without postoperative acute lung injury. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(6):432-440.
137. Jiang G-Q. Individualized peri-operative fluid therapy facilitating early-phase recovery after liver transplantation. *WJG.* 2012;18(16):1981.
138. Aduen JF, Stapelfeldt WH, Johnson MM, et al. Clinical relevance of time of onset, duration, and type of pulmonary edema after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9(7):764-771.
139. Snowden CP, Hughes T, Rose J, Roberts DR. Pulmonary edema in patients after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6(4):466-470.
140. Garutti I, Sanz J, Olmedilla L, et al. Extravascular Lung Water and Pulmonary Vascular Permeability Index Measured at the End of Surgery Are Independent Predictors of Prolonged Mechanical Ventilation in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Anesthesia & Analgesia.* 2015;121(3):736-745.
141. Neelakanta G, Sopher M, Chan S, et al. Early tracheal extubation after liver transplantation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 1997;11(2):165-167.
142. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter, Suppl.* 2012;2(1):1-138.
143. Marik PE. Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? *Chest.* 2008;134(1):172.
144. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-254.
145. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S. Fluid Resuscitation with 6% Hydroxyethyl Starch (130/0.4) in Acutely Ill Patients. *Anesthesia & Analgesia.* 2012;114(1):159-169.
146. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):124-134.
147. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008;359(10):1018-1026.
148. van Buuren S. Package "mice." 2018;3.3.0:1-167.
149. Lumley T. Package "mitools." 2015;2.3:1-7.
150. Touloumis A. Package "multgee." 2017;1.6.0:1-17.
151. Comtois D. Package "summarytools."
152. Yee TW. Package "VGAM." 2018;1.0.6:1-913.
153. Gómez RS, Pérez JG, Del Mar López Martín M, García CG. Collinearity diagnostic applied in ridge estimation through the variance inflation factor. *Journal of applied statistics.* 2016;43(10):1831-1849.
154. Hojsgaard S. Package "geepack." 2016;1.2.1:1-24.
155. Therneau TM. Package "survival." 2018;2.43.3:1-160.

156. Wang B, He H-K, Cheng B, Wei K, Min S. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. *Surg Today*. 2012;43(7):777-781.
157. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *American Journal of Transplantation*. 2006;6(4):783-790.
158. Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2008;61(4):344-349.
159. Donohue CI. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *WJT*. 2015;5(4):165.
160. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, et al. Management of the critically ill patients with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *Journal of Hepatology*. 2016;64(3):717-735.
161. Touloumis A, Agresti A, Kateri M. GEE for Multinomial Responses Using a Local Odds Ratios Parameterization. *Biom*. 2013;69(3):633-640.
162. Narayanan Menon KV, Nyberg SL, Harmsen WS, et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(5):819-825.
163. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541-553.
164. Ponnudurai RN, Koneru B, Akhtar SA, et al. Vasopressor administration during liver transplant surgery and its effect on endotracheal reintubation rate in the postoperative period: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2005;27(2):192-198.
165. Jiang G-Q, Chen P, Bai D-S, Tan J-W, Su H, Peng M-H. Individualized peri-operative fluid therapy facilitating early-phase recovery after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2012;18(16):1981-1986.
166. Massicotte L, Capitanio U, Beaulieu D, Roy J-D, Roy A, Karakiewicz PI. Independent Validation of a Model Predicting the Need for Packed Red Blood Cell Transfusion at Liver Transplantation. *Transplantation*. 2009;88(3):386-391.