N°d'ordre NNT : xxx

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 205
EDISS – Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences - Santé

Spécialité de doctorat : Sciences de la vie, biologie, santé
Discipline : Biologie, Médecine et Santé

Soutenue publiquement le 08/02/2016, par :
Kayvan MOHKAM

Etude des modifications hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures et de la transplantation hépatique

---

Devant le jury composé de :

DUCERF, Christian, Professeur des Universités, Université Lyon 1, Président

TRUANT, Stéphanie, Professeure des Universités, Université de Lille, Rapporteuse.
LETOUBLON, Christian, Professeur des Universités, Université de Grenoble, Rapporteur
CHICHE, Laurence, Professeure des Universités, Université de Bordeaux, Examinatrice
BOUDJEMA, Karim, Professeur des Universités, Université de Rennes, Examinateur

MABRUT, Jean-Yves, Professeur des Universités, Université Lyon 1, Directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. le Professeur Frédéric FLEURY**
Président du Conseil Académique	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Didier REVEL
Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe CHEVALIER
Vice-président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLÉE
Directrice Générale des Services	Mme Dominique MARCHAND

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur G.RODE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme C. FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. le Professeur J-C PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

Sommaire

1. Introduction **5**

2. Le système porte : mise au point **7**

2.1. Le foie : un carrefour entre 2 réseaux vasculaires 7

2.2. Notions hémodynamiques : loi d'Ohm, compliance 7

2.2.1. Débits sanguins hématiques 7

2.2.2. Pressions sanguines hépatiques 8

2.2.3. Résistance intrahépatique et équilibre hémodynamique 8

2.3. Pathologie du système porte : l'hypertension portale chronique 9

2.4. Relation entre entre variations hémodynamiques splanchniques et régénération hépatique 16

2.5. Relation veine porte – artère hépatique : l'effet tampon 18

3. Etude clinique des variations hémodynamiques splanchniques au cours de la transplantation hépatique et des hepatectomies majeures : Données de la littérature chez l'homme et contributions personnelles **19**

3.1. Etude des variations hémodynamiques splanchniques au cours de la transplantation hépatique 20

3.1.1. Variations hémodynamiques au déclampage : syndrome de reperfusion 20

3.1.1.1. Facteurs prédictifs 20

3.1.1.2. Gestion anesthésique 21

3.1.1.3. Anastomose porto-cave temporaire 22

3.1.1.4. Rinçage du greffon 24
3.1.1.5. Timing de revascularisation 24
3.1.1.6. Perspectives 25
3.1.2. Gestion des shunts portosystémiques spontanés 25
3.1.3 Transplantation hépatique small-for-size 30
3.1.3.1. Définition 30
3.1.3.2. Bases physiopathologiques 31
3.1.3.3. Modulation du flux splanchnique au cours de la transplantation d'un greffon small-for-size 32
3.1.3.3.1. Techniques chirurgicales 32
3.1.3.3.2. Modulation pharmacologique 35
3.1.4. Gestion du drainage veineux sus-hépatique 37
3.1.5. Gestion des anomalies du flux artériel après transplantation hépatique : contribution personnelle 38
3.2. Etude des variations hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures ou étendues 39
3.2.1. Enjeu des hépatectomies majeures ou étendues : la défaillance hépatique 39
3.2.2. Capacité intrinsèque de régénération du foie 40
3.2.2.1. Prédiction préopératoire 40
3.2.2.2. Optimisation préopératoire 45
3.2.2.2.1. Méthodes d'augmentation du volume hépatique 45
3.2.2.2.2. Gestion préopératoire de l'affection parenchymateuse sous-jacente 47
3.2.2.3. Optimisation peropératoire : contrôle peropératoire des variations hémodynamqiues splanchniques 49
3.2.2.3.1. Contrôle des pertes sanguines 49

3.2.2.3.2. Limitation de la mobilisation hépatique 52
3.2.2.3.3. Intérêt de l'abord coelioscopique 54
3.2.2.4 Prédiction postopératoire de la défaillance hépatique 55
3.2.3. L'environnement hémodynamique splanchnique avant et après hépatectomie : principal facteur extrinsèque influant la régénération post-résectionnelle 56
3.2.3.1. Impact de l'hypertension portale sur le risque de défaillance post-hépatectomie 57
3.2.3.2. Méthodes d'évaluation préopératoire du degré d'hypertension portale 58
3.2.3.3. Modulation du flux splanchnique au cours des hépatectomies 61
3.2.3.3.1. Modulation préopératoire 61
3.2.3.3.2. Modulation peropératoire 62
3.2.3.4. Contribution personnelle : étude de la modulation pharmacologique du flux splanchnique par la somatostatine au cours des hépatectomies pour carcinome hépatocellulaire 68
3.2.4. Autres facteurs extrinsèques influant la régénération hépatique 74

4. Etude expérimentale des modifications hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures et de la transplantation hépatique : Données de la littérature et travaux expérimentaux sur modèles porcins 75

4.1. Mise au point sur les données de la littérature pour les modèles porcins utilisés pour étudier le syndrome small-for-size et développement d'une nomenclature standardisée 77
4.1.1. Stratégie de recherche 77
4.1.2. Le foie porcin : rappels anatomiques 81

4.1.3. Nomenclature standardisée 82

4.1.4. Modèles de transplantations hépatique small-for-size 83

4.1.5. Modèles d'hépatectomie étendue small-for-size 88

4.1.6. Techniques de modulation du flux splanchnique 91

4.1.6.1. Shunts porto-caves 91

4.1.6.2. Shunts mésentérico-caves 94

4.1.6.3. Diversion porte extracorporelle 96

4.1.6.4. Ligature d'artère splénique et splénectomie 96

4.1.6.5. Modulation pharmacologique 97

4.1.6.6. Seuils critiques de diversion du flux porte 97

4.1.6.7. L'effet tampon de l'artère hépatique 98

4.1.7. Synthèse 99

4.2. Développement d'un modèle porcin d'hépatectomie small-for-size syndrome 100

4.3. Développement d'un modèle porcin de transplantation hépatique 106

4.4. Etude de la modulation chirurgicale du flux splanchnique par ligature d'artère splénique et splénectomie sur modèle porcin 109

4.5. Modulation pharmacologique du flux splanchnique par perfusion de somatostatine 114

5. Conclusions et perspectives 121

6. Références bibliographiques 123

7. Annexes 148

1. Introduction

Au cours des 20 dernières années, les hépatectomies majeures de même que la transplantation hépatique sont devenues des procédures bien codifiées. Pourtant, ces interventions induisent d'importantes modifications hémodynamiques au niveau du territoire splanchnique pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les modifications hémodynamiques surviennent au cours de l'intervention (suite aux manœuvres de clampage, aux pertes sanguines, et à la reperfusion de l'organe) ainsi qu'après l'intervention, conséquence d'une augmentation importante du débit sanguin porte associé à une diminution du lit vasculaire du foie restant, aboutissant au syndrome *small-for-size.* Ce syndrome, initialement décrit après transplantation hépatique de foie partiel s'avère être également impliqué dans la défaillance hépatique observée après hépatectomie majeure ou étendue.

Les mécanismes impliqués dans le syndrome small-for-size sont multiples. Cependant, le point de départ est la survenue d'une hypertension portale aiguë, c'est-à-dire, à l'augmentation brutale de la pression sanguine au sein du système veineux porte au-delà d'un certain seuil et/ou à l'aggravation d'une hypertension portale chronique, rencontrée notamment chez les patients atteints d'une hépatopathie sous-jacente. L'apparition brutale ou l'aggravation d'une hypertension portale peut compromettre la régénération hépatique après hépatectomie étendue ou de transplantation de foie partiel.

Aujourd'hui, le risque de survenue d'un syndrome small-for-size contre-indique la réalisation d'une hépatectomie au-delà d'un certain volume (allant de 25% sur foie sain à 40% sur foie pathologique) de même qu'elle contre-indique la transplantation d'un foie partiel de moins de 50% à un adulte, limitant l'usage de ce type de greffon à la pédiatrie. Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le small-for-size syndrome permettrait de développer des technqiues qui préviendrait sa survenue au cours des hépatectomies étendues et de la transplantation de foie partiel, ce qui permettrait un jour d'envisager des hépatectomies

encore plus larges ou des transplantations de foie issus d'une bi-partition pour 2 adultes afin de pallier la pénurie de greffon rencontrée.

Le but de ce travail était d'étudier les variations hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures et de la transplantation hépatique, à partir d'une étude clinique et expérimentale. Ce travail est divisé en trois parties et comprend (i) une mise au point sur le système porte, (ii) une étude clinique regroupant les données de la littérature et nos contribution personnelles, et (iii) une étude expérimentale basée sur modèle porcin.

2. Le système porte : mise au point

2.1. Le foie : un carrefour entre 2 réseaux vasculaires

Le foie est l'organe solide le plus volumineux du corps humain, représentant 2% à 5% du poids corporel total, et 5% chez le nouveau-né.[1] Considéré comme un « gardien » qui s'interpose entre la circulation splanchnique qui draine l'appareil digestif d'un côté, et le reste du corps de l'autre, il présente de nombreuses fonctions métaboliques, exocrines, endocrines et immunitaires qui en font un organe vital au sens strict. Alors que la dialyse permet de remplacer la fonction rénale, que l'adjonction d'insuline et de substituts enzymatiques peuvent remplacer la fonction pancréatique, ou encore que la circulation extracorporelle voire le cœur artificiel permettent de replacer la pompe cardiaque, il n'existe aujourd'hui aucune méthode permettant de suppléer la fonction hépatique sur le long terme.[2] Parmi les nombreuses spécificités qui font du foie un organe unique figurent une capacité de régénération unique suite à une réduction de volume et/ou une perte cellulaire, une vascularisation afférente double veineuse porte et artérielle, et enfin l'interposition du foie entre 2 système vasculaires distincts, splanchnique et systémique

2.2. Notions hémodynamiques : loi d'Ohm, compliance

2.2.1. Débits sanguins hépatiques

Le débit sanguin hépatique total est d'approximativement 1,5 l/min soit 25% du débit cardiaque mesuré au repos.[3] Il est constitué de la somme des débits artériel (constituant environ 1/3 du débit, soit 300-525 ml/min) et veineux porte (2/3 du débit). Cinquante pourcents de l'apport en

oxygène est assuré par l'artère, 50% par la veine porte.[4] La saturation en oxygène du sang veineux porte est nettement supérieure à celles des autres veines de l'organisme, puisqu'elle est d'environ 85%.[5]

2.2.2. Pressions sanguines hépatiques

La pression artérielle hépatique est identique à la pression artérielle systémique. La pression porte en situation normale est comprise entre 5 et 10 mmHg, et elle est supérieure à la pression cave inférieure. Les variations de pression porte dépendent essentiellement de 2 éléments : (i) le degré de dilatation ou de vasconstriction des artérioles mésentériques, et (ii) la résistance intra hépatique. On parle d'hypertension portale lorsque la pression porte est supérieure à 15 mmHg ou lorsque le gradient de pression entre la veine porte et la veine cave inférieure est supérieur à 10 mmHg.[6]

2.2.3. Résistance intrahépatique et équilibre hémodynamique

Les 2 paramètres hémodynamiques que sont le débit et la pression portes sont liées par une extrapolation de la loi d'Ohm : Pression = Résistance x Débit.[7,8] Bien que décrite et connue depuis la 1ère moitié du 20ème siècle, les mécanismes de la relation complexe entre les différents paramètres hémodynamiques splanchniques ne sont pas encore parfaitement connus et restent débattus.

Nous avons souligné en 2016 cette relation complexe dans une lettre à l'éditeur qui annexée à la fin de ce travail (Annexe 1).[9] En situation physiologique, le foie sain est un organe doté d'une capacité de compliance, permettant de compenser une augmentation du débit porte en diminuant sa résistance et ainsi permettre de maintenir une pression constante. Deux situations distinctes peuvent affecter cet équilibre :

- L'hypertension portale chronique, qui fait suite initialement à l'augmentation de la résistance intrahépatique, consécutive à une fibrose périportale du foie, et

secondairement au développement d'une vasodilatation splanchnique entraînant un hyperdébit splanchnique[10-13] ;

- Le syndrome d'hyperperfusion porte, également appelé *small-for-size syndrome*, faisant suite à une réduction brutale du lit vasculaire hépatique, entraînant une inadéquation entre le débit sanguin porte et la capacité de drainage du foie[14,15] ;

L'hypertension portale est habituellement un phénomène chronique qui se développe sur plusieurs années, et elle est rencontrée dans 90% des cas au cours de la cirrhose, et dans 10% des cas suite à des affections plus rares.[11,13] Le small-for-size syndrome est quant à lui un phénomène aigü rencontré essentiellement après transplantation hépatique de foie partiel[14] ou après hépatectomie élargie.[16,17] Cependant, les 2 situations peuvent être rencontrées simultanément, par exemple lors d'une TH de foie partiel chez un malade cirrhotique qui présente à l'état basal un hyperdébit systémique, ou bien lors d'une hépatectomie majeure chez un malade présentant une cirrhose compensée, chez qui la compliance du foie est fortement diminuée, et donc qui aura moins la capacité à baisser sa résistance en cas d'augmentation du débit porte.

2.3. Pathologie du système porte : l'hypertension portale chronique

L'hypertension portale chronique, qu'elle soit consécutive à une cirrhose ou secondaire à un bloc pré/post hépatique est à l'origine de modification importantes des conditions hémodynamiques splanchniques et systémiques basales. Par conséquent, les variations hémodynamiques observées après hépatectomie majeure ou transplantation hépatique chez des patients atteints de cirrhose sont très différentes de celles observées chez un sujet non-cirrhotique.

Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes à l'origine des modifications hémodynamiques splanchniques et systémiques chez les patients en situation d'hypertension portale chronique sont multifactorielles.[11,12,18] Le point de départ du phénomène est l'augmentation des résistances vasculaires intrahépatique, elle-même issues de plusieurs composantes :

- Une composante mécanique, liée aux modifications architecturales au sein du parenchyme hépatique causés par la fibrose périportale et la formation de nodules de régénération,[19]
- Une composante dynamique, qui est à l'origine de l'hypertension portale en cas de cirrhose, ou bien qui est observée secondairement en cas de bloc pré-hépatique.[20] Cette dernière est causée par une dysfonction des cellules endothéliales sinusoïdales ainsi qu'une activation des cellules stellaires et des cellules de Kupffer, aboutissant à une augmentation de la libération et une réponse excessive aux substances vasoconstrictrices, et diminution de production et une réponse altérée aux substances vasodilatatrices (**Figure 1**).

Cette augmentation des résistances vasculaires intra hépatiques va aboutir à une réponse vasculaire extrahépatique, d'abord splanchnique, puis systémique. Cette réponse comprend une libération accrue de susbtances vasodilatatrices (Monoxyde d'azote, Prostacyclines, glucagon), une inhibition des voies enzymatiques impliquées dans la vasoconstriction, et une néoangiogenèse, aboutissant ainsi à une vasodilatation splanchnique.[21] Cette dernière va entraîner une diminution de la pression artérielle, et activer la synthèse de facteurs neurohromonaux tel que la vasopressine, une rétention hydrosodée via l'activation du système rénine angiotensine aldostérone, et une augmentation du débit cardiaque via la stimulation du système nerveux sympathique, aboutissant à un syndrome hyperkinétique.[22] Enfin, cette dernière va aboutir à une augmentation du débit sanguin splanchnique et donc du débit et de la pression porte, favorisant la survenue d'ascite et aggravant ainsi le phénomène.[10,13,23]

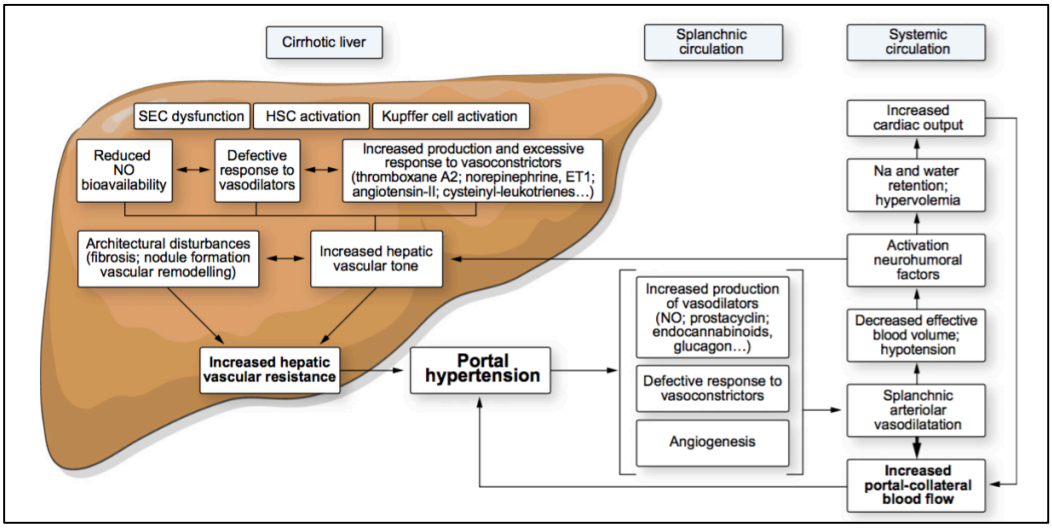


Figure 1. Modifications hémodynamiques du territoire splanchnique au cours de l'hypertension portale. *D'après Garcia-Pagan et al. J Hepatol 2012 ;57 :458-61.*[13]

Conséquences de l'hypertension portale chronique sur la circulation splanchnique

L'existence d'une hypertension portale chronique va aboutir au développement d'ascite et de collatérales veineuses par lesquelles tout ou partie du sang veineux splanchnique va inverser son flux et se drainer directement dans la circulation systémique. Cette inversion du flux peut se compliquer de thrombose plus ou moins étendue du territoire veineux splanchnique. Le développement de collatérales et notamment de shunts veineux spontanés porto-systémiques, ainsi que l'existence d'une thrombose porte ont d'importantes conséquences au cours de la réalisation de TH et vont influer sur les variations hémodynamiques splanchniques observées. Les territoires concernés par les shunts sont très variables.

Shunts coronaires

Une des principales voies de dérivation du système porte en cas HTPC est la veine gastrique gauche (ou veine coronaire stomachique).[24] Les vaisseaux courts gastriques représentent une autre voie possible, soit en association avec la veine gastrique gauche, soit isolément. Le sang

drainé est acheminé vers les veines œsophagiennes (source de varice œsophagiennes à risque de rupture) ou para-œsophagiennes qui se drainent au sein du système azygos ou hémi-azygos, ou parfois au sein du système veineux sous-clavier, avant de se drainer dans le système cave supérieur.[25,26]

Shunt spléno- (ou gastro-) rénaux

La veine rénale gauche représente une autre voie de dérivation fréquente du flux veineux splanchnique rencontrée en cas d'hypertension portale chronique.[26,27] Cette voie de dérivation est favorisée par la proximité entre l'axe veineux spléno-porte et la veine rénale gauche, ainsi que l'existence de nombreuse collatérales se drainant habituellement dans la veine splénique. Parfois, la communication entre les 2 axes est effectuée par la veine gastrique gauche : il ne s'agit alors pas d'un shunt « coronaire » à proprement parlé car ce terme est réservé aux shunts entre le système coronaire stomachique et le territoire cave supérieur (shunts coronaro-azygos, ou plus rarement coronaro-sous-clavier). Enfin, un shunt gastrorénal peut-etre observé entre les vaisseaux courts gastriques, les veines gastro-épiploïque et la veine rénale gauche.[28] Dans tous les cas, l'identification du trajet exact de ces shunts peut être difficile en raison du trajet tortueux des veines, mais l'existence d'une veine rénale gauche de gros calibre ainsi qu'une dilatation fusiforme de la veine cave inférieure à l'abouchement de la veine rénale gauche permette d'orienter le diagnostic.[26]

Reperméabilisation de la veine ombilicale

Bien qu'il s'agisse en réalité d'une augmentation de calibre des veines para-ombilicales plutôt que d'une réelle reperméabilisation de la veine ombilicale (qui ne se reperméabilise que très rarement,[29] la veine ombilicale reperméabilisée représente une communication avec la branche gauche de la veine porte au niveau du récessus de Rex d'une part, et des veines de la paroi abdominale antérieure de l'autre. Ces dernières se drainent soit dans le territoire cave supérieur (via la veine mammaire interne) soit dans le territoire cave inférieur (via la veine épigastrique inférieure et la veine iliaque externe).[26]

Varices mésentériques et rétropéritonéales

Plus rarement, les shunts s'effectuent via le territoire veineux mésentérqiue supérieur ou inférieur, se drainant dans la circulation systémique via des veines rétropéritonéales ou pelviennes.[25,26]

Cavernome porte

Le cavernome porte correspond au développement de multiple collatéralles veineuses au sein du pédicule hépatique à la suite d'une thrombose porte partielle ou complète. Il peut se compliquer d'une biliopathie portale suite à la compression des voies biliaires par les veines dilatées et sous pression.[30,31]

Pathologie du système porte : Conséquences sur la circulation systémique

Les conséquences hémodynamiques systémiques de l'hypertension portale chronique, en particulier sur le rein et les poumons sont importantes à connaître lors de l'évaluation des patients candidats à une chirurgie hépatique car elles vont influer sur le cours ainsi que sur les suites de l'opération, et certaines d'entre-elles représentent une indication à elles-seules de transplantation tandis que d'autres peuvent représenter une contre-indication. Elles doivent donc être précisément évaluées.

Conséquences rénales

La vasodilatation splanchnique entraîne une réponse circulatoire systémique qui comprend entre autre la synthèse de substances vasoconstrictrices (thromboxane A2, cycteinyl leukontriènes, F2-isoprostanes, endothéline, système rénine-angiotensine) agissant sur la circulation rénale afférente et une diminution de la production de vasodilatateurs rénaux (prostaglandines E2, prostacyclines), le tout aboutissant à une vasoconstriction artérielle

rénale délètère, entraînant le syndrome hépatorénal.[22] Celui-ci est défini par des critères diagnostiques établis par l'International Ascites Club[32] :

- Présence d'une cirrhose
- Créatininémie > 130 micromol/l
- Absence de baisse de la créatininémie après 48h d'arrêt des diurétiques et d'expansion volémique par perfusion d'albumine
- Absence de choc
- Absence d'administration de drogues néphrotoxiques
- Absence de signe d'atteinte parenchymateuse rénale (pas de protéinurie >500mg/24h, absence d'hématurie, absence d'anomalie morphologique échographique)

Le syndrome hépatorénal est classé en 2 types : le type 1 correspond à une apparition aiguë tandis que le type 2 est d'apparition plus progressive. Les principales différences entre les 2 types sont résumées dans le tableau 1. Outre le traitement d'un facteur déclenchant (notamment de sepsis, observé surtout en cas de type 1), le traitement du syndrome hépatorénal est basé sur la lutte contre la vasodilatation splanchnique, et repose sur les vasoconstricteurs tels que les analogue de la vasopressine (terlipressine), les analogues de la somatostatine (octréotide), et la midodrine, en association avec l'expansion volémique par albumine.[22] La pose d'un TIPPS permet dans certaines situation d'améliorer la fonction rénale et la survie, après échec des vasoconstricteurs, et sous réserve de l'absence de contre-indication (défaillance hépatocellulaire sévère).[33] L'hémodialyse, voire les méthodes de suppléances hépatiques (MARS, Prometheus) sont indiquées en cas de défaillance rénale terminale chez les patients en attente de greffe,[2] qui reste le traitement de référence du syndrome hépatorénal.[34]

Tableau 1. Caractéristiques principales des 2 types de syndrome hépatorénal. *D'après Barbano et al. Curr Vasc Pharmacol 2014;12:125-35.*[22]

	Type 1 HRS	Type 2 HRS
Course	Acute (Doubled serum creatinine in <14 days)	Progressive
Triggering event	Present in >50% of patients	Usually absent
Diuretic resistant ascites	Present in <50% of patients	Always present
Prognosis (3-month survival)	20%	40%

Conséquences pulmonaires

Deux entités distinctes, rarement intriquées, peuvent affecter le poumon au cours de l'hypertension portale chronique : le syndrome hépatopulmonaire (divisé en 2 types) et le syndrome porto-pulmonaire, avec des critères diagnostiques qui permettent de les distinguer.[35]

- Syndrome hépatopulmonaire

Le syndrome hépatpulmonaire résulte d'une vasodilatation excessive des artérioles pulmonaires précapillaire en réponse à diverses substances vasodilatatrices (TNF-alpha, NO, endotheline-1), aboutissant à une inadéquation du rapport ventilation/perfusion (perfusion devenant insuffisante par rapport au débit sanguin fortement augmenté), et donc, à une hypoxie. Dans le type 1, seul ce mécanisme est observé, et l'hyperoxygénation permet d'améliorer l'hypoxie. Dans le type 2, il existe en plus, des shunts artério-veineux qui font que l'hyperoxygénation n'a pas d'effet sur l'hypoxie. Aucun traitement médicamenteux n'a prouvé son efficacité dans ce syndrome, et seule l'oxygénothérapie plus/ou l'embolisation par coïl d'éventuels shunts sont efficaces. Le seul traitement curatif est la transplantation hépatique.

- Syndrome portopulmonaire

Contrairement au syndrome portopulmonaire, le syndrome portopulmonaire est consécutif à une vasoconstriction artériolaire précapillaire consécutive à une concentration accrue d'oestradiol d'endothéline-1 et d'un déficit en prostacylcine synthase aux sein des cellules

endothéliales pulmonaires, entraînant une hypertension artérielle pulmonaire.[35-37] Bien que les mécanismes impliqués soient opposés, les syndromes hépatopulmonaire et portopulmonaire peuvent coexister chez un même patient. Cependant le 1er est plus fréquent (jusqu'à 30% des patients cirrhotiques) que le second (5% des cirrhotiques).

Le syndrome portopulmonaire pose également des problèmes thérapeutiques.[36] L'indication de TIPPS doit être envisagée avec précaution et elle est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère (>45 mmHg). Les inhibiteurs calciques sont contre-indiqués et l'usage des bétabloquants doit être limité autant que possible. Les traitements permettant de diminuer la pression artérielle pulmonaire et pouvant améliorer la tolérance à l'effort physique du patient sont les analogues de la protacyclines (Esoprostenol, Flolan), les inhibiteurs de la 5 phosphodiestérase (Sildanefil, Viagra), et les antagonistes des récepteurs de l'endothéline (Bosentant, Tracleer). Le syndrome portopulmonaire n'est pas traité par la transplantation hépatique et de plus, il est associé en cas de greffe à une surmortalité péri opératoire chez les malades ayant une pression artérielle pulmonaire supérieure à 35 mmHg, représentant ainsi une contre-indication à la greffe.[35]

2.4. Relation entre variations hémodynamiques splanchniques et régénération hépatique

Le foie a une capacité de régénération unique dans le corps humain.[38,39] Cette fonction de régénération est sollicitée notamment au cours des hépatectomies majeures et de la transplantation hépatique d'un greffon partiel, et les variation hémodynamiques observées au cours de ces procédures sont étroitement liées au processus de régénération. En situation physiologique, le foie est un organe quiescent : les hépatocytes ont une activité de prolifération et apoptotique négligeables. Cependant, en cas de perte parenchymateuse (ex : après hépatectomie partielle) ou de nécrose cellulaire (ex : après une agression par un virus ou un agent toxique), les hépatocytes ont la capacité de proliférer rapidement, entraînant ainsi une

hyperplasie compensatrice.[40] Celle-ci permet de retrouver un volume parenchymateux adéquat en l'espace de 7 à 10 jours, avec une activité régénérative maximale au 3^{e} jour.[39] Bien que les mécanismes exacts impliqués dans la régénération hépatique restent encore débattus, une hypothèse qui semble se confirmer est qu'il s'agit d'un mécanisme multifactoriel, impliquant de nombreux médiateurs humoraux distincts, qui peuvent être regroupés en 3 grands types : les cytokines, les facteurs de croissance, et plusieurs voies métaboliques.[41,42]

Alors que la régénération implique une multitude de mécanismes moléculaires, les variations hémodynamiques splanchniques au rencontrées au cours des hépatectomies et de la transplantation hépatique semblent représenter un processus étroitement lié à la régénération hépatique. Ainsi, il a été démontré dans des modèles animaux[43,44] et dans le cadre de la transplantation hépatique partielle issue de donneur vivant[45] qu'une augmentation trop importante du débit et de la pression étaient délétères pour la régénération, mais qu'à l'inverse, une diversion trop importante du flux porte pouvaient elle aussi compromettre la régénération.[46-48] Cette implication des variations hémodynamiques splanchniques dans le processus de régénération pourrait être la conséquence (i) d'une augmentation de la concentration de molécules de signalisation issus du tube digestif[49] et (ii) d'une libération de facteurs de croissance issu du remodelage de l'espace extracellulaire hépatique.[50] Parmi les différents mécanismes impliqués dans ce processus, on peut noter la libération d'interleukine 6 et de TNF alpha par les cellules de Kupffer activées par la stimulation du flux porte et du microbiote notamment, qui vont déclencher la réentrée des hépatocytes normalement quiescent dans le cycle cellulaire. Les cellules non hépatocytaires sont elles aussi stimulées et prolifèrent afin de rétablir une architecture normale du foie. Le processus s'interrompt une fois que la masse hépatique a été restaurée.[39,50] Dans ce contexte, on peut comprendre que parmi les causes possibles de trouble de la régénération hépatique, figure le déséquilibre entre synthèse des hépatocytes et synthèse des cellules non hépatocytaires. Ainsi, un débit porte trop augmenté va entraîner une croissance trop importante des hépatocytes alors que le reste des populations cellulaires (cellules endothéliales, cholangiocytes) n'ont pas eu le temps de se développer, induisant une désorganisation architecturale.[51]

2.5. Relation veine porte – artère hépatique : l'effet tampon

Le flux artériel hépatique est naturellement régulé en fonction du débit porte.[52] Ainsi, le débit artériel diminue en cas d'augmentation du débit porte, tandis qu'il augmente en cas de diminution du débit portal, de telle façon que l'inflow sanguin hépatique total est relativement constant. Cette relation, non réciproque, est appelée « effet tampon » ou « *hepatic arterial buffer response* ».[52,53] La régulation de ce système s'effectue par voie humorale et est médiée par le lavage portal d'adénosine.[54] Cette molécule est sécrétée régulièrement au niveau de l'espace de Mall[55] et est responsable d'une vasodilatation artérielle à la fois directe (par action sur les fibres musculaires lisses) et indirecte (par stimulation des sécrétions de NO et de prostacyclines, inhibition des sécrétions de thromboxane et d'endothéline1).[54] Ainsi, l'augmentation du débit porte entraine un lavage de l'adénosine, une diminution de sa concentration dans l'espace de Disse, et une diminution de la vasodilatation artérielle hépatique, avec pour conséquence une baisse du débit artériel hépatique.[54] A contrario, en cas de diminution du flux portal, le lavage est moindre, la concentration en adénosine augmente, et la molécule exerce son pouvoir de vasodilatation artérielle : le débit artériel augmente.

En pratique clinique, une forte augmentation du débit portal suite à une hépatectomie extrême ou une transplantation d'un greffon petit ou réduit, engendre une forte diminution du débit artériel. Ceci explique certains aspects histologiques du small-for-size syndrome,[14] tels qu'une cholangite ischémique ou des infarctus parenchymateux.[53] Un hypo débit artériel peut engendrer également des complications à moyen terme telles qu'une thrombose de l'artère hépatique par ralentissement du flux,[56] ou des sténoses biliaires ischémique.[57] A noter que ces phénomènes ne sont pas médiés par le système nerveux, ce qui explique qu'ils s'appliquent en cas de dénervation du foie, notamment en transplantation hépatique.[58]

3. Etude clinique des variations hémodynamiques splanchniques au cours de la transplantation hépatique et des hepatectomies majeures :

Données de la littérature chez l'homme et contributions personnelles

---

La transplantation hépatique et les hépatectomies majeures représentent des situations où le sujet subissant l'intervention va connaître d'importantes variations hémodynamiques splanchniques liées à la succession d'interruption du flux hépatique et de période de revascularisation, pouvant entraîner un syndrome de reperfusion (après transplantation hépatique) ou des lésions d'ischémie-reperfusion (après hépatectomie majeure). En plus de ces phénomènes aigus, il existe 2 types de situations où les variations hémodynamiques splanchniques sont très importantes et peuvent avoir des conséquences au cours des premiers jours suivant l'intervention, qui correspond à la phase de régénération hépatique, que ce soit après une transplantation ou une hépatectomie : il s'agit (i) des hépatectomies majeures ou de la transplantation hépatique, chez un sujet présentant une hypertension portale chronique sous-jacente ; (ii) des situations où le volume hépatique résiduel est très faible, à savoir les hépatectomies élargies (où le volume résiduel est inférieur à 25-30% du volume initial), ou lorsqu'un greffon partiel est utilisé. Ces 2 situations distinctes, parfois intriquées (notamment concernant la transplantation de foie partiel chez un individu cirrhotique) seront abordées séparément selon le type d'opération (transplantation ou hépatectomie).

3.1. Etude des variations hémodynamiques splanchniques au cours de la transplantation hépatique

3.1.1. Variations hémodynamiques au déclampage : syndrome de reperfusion

Le syndrome de reperfusion est un phénomène hémodynamique complexe survenant lors de la revascularisation du greffon suite au déclampage de la veine porte ou de l'artère hépatique. Il est caractérisé par une baisse importante de la pression artérielle, des résistances vasculaires périphériques et du débit cardiaque. La définition la plus souvent admise est celle d'une baisse de 30% de la pression artérielle moyenne survenant au cours des 5 minutes suivant la fin de la phase d'anhépatie et durant au minimum 1 minute.[59,60] Les mécanismes impliqués sont multifactoriels et liés au relargages de substances froides, de produits de la réponse cellulaire aux lésions d'ischémie-reperfusion du greffon (radicaux libres de l'oxygènes, cytokines pro-inflammatoires) et de la congestion mésentérique liée à l'interruption du retour veineux splanchnique.[59,61] Ces différents mécanismes vont entraîner une baisse des résistances vasculaires périphériques et/ou de la contractilité et de la fréquence cardiaque. Outre l'impact hémodynamique systémique, ce phénomène peut avoir des conséquences désastreuses sur le greffon du fait de l'augmentation de la pression veineuse centrale, entraînant un « outflow block » hémodynamique vis-à-vis de la circulation splanchnique.

3.1.1.1. Facteurs prédictifs

De nombreux facteurs prédictifs de la survenue d'un syndrome de reperfusion ont été identifiés : ces facteurs sont liés au greffon (âge avancé du donneur,[62] temps d'ischémie froide[60]), au receveur (sévérité de l'hépatopathie, défaillance rénale[63]), et aux conditions peropératoires (hyperkaliémie et/ou hypothermie avant déclampage,[64] besoins en calcium[65] et

transfusionnels,[66] durée de la chirurgie,[67] dysfonction ventriculaire gauche à l'échographie transoesophagienne,[68] tolérance au clampage cave,[59] utilisation d'une anastomose porto-cave temporaire[60]).

3.1.1.2. Gestion anesthésique

Sur le plan anesthésique, la gestion du syndrome de reperfusion nécessite un monitoring rapproché de l'état hémodynamique du patient avant, pendant et après le déclampage (écho-doppler trabnsoesophagien, gazométrie artérielle, ionogramme et hémogrammes répétés), permettant de maintenir un équilibre acido-basique et ionique adéquat avant le déclampage. Une fois le syndrome de reperfusion installé, les thérapeutiques administrées visent à stabiliser l'état hémodynamique tout en préservant le greffon nouvellement implanté. Ainsi, avant le déclampage, il est important de préserver une kaliémie <3,5 mEq/l, un calcium ionisé > 1,0 mmol/l, une hémoglobine > 9 g/dl, une glycémie <150 mg/dl et un Ph neutre.[61,64] Après déclampage, une bradycardie devra être rapidement traitée par administration d'atropine, voire d'adrénaline afin de prévenir une augmentation brutale de la pression veineuse centrale car celle-ci entraîne une congestion du greffon.[69] En cas de pression veineuse centrale élevée malgré l'administration d'amines vasoactives, une saignée de 200 à 300 ml peut être nécessaire, plus ou moins associée à l'administration de dérivés nitrés (isosorbide dinitrate, prostanglandine E1), en particulier en la présence d'un syndrome porto-pulmonaire sous-jacent.[70]

3.1.1.3. Anastomose porto-cave temporaire

Rationnel de l'intérêt de l'anastomose porto-cave temporaire

L'interruption brutale du retour veineux splanchnique après clampage porte entraîne une congestion mésentérique avec accumulation de cytokines pro-inflammatoires et de toxines bactériennes favorisée par une fragilisation de la muqueuse intestinale. Lors du déclampage, le relargage de ces susbtances dans la circulation porte puis systémique favorise la survenue du syndrome de reperfusion. De plus, la survenue ou l'aggravation de l'hypertension portale pré-existante augmente les saignements et les besoins transfusionnels. Rendue possible par la réalisation d'une conservation cave au cours de la transplantation hépatique, l'utilisation d'une anastomose porto-cave temporaire permet de limiter la survenue ou l'augmentation brutale de l'hypertension portale et les effets délétères de la congestion splanchnique pendant la phase d'explantation puis d'anhépatie. Décrite pour la 1ère fois par l'équipe de Starzl en 1993, plusieurs études ont montré ses effets bénéfiques de l'anastomose porto-cave temporaire. La seule étude randomisée comparant les résultats de la transplantation hépatique chez des malades cirrhotiques avec (n=40) ou sans anastomose porto-cave temporaire (n=40) était publiée en 2001 par Figueras et al. et montrait que dans le groupe avec anastomose porto-cave, il existait une diminution plus important du débit cardiaque et de la diurèse au cours de la phase d'anhépatie et une augmentation plus importante de la créatininémie en période postopératoire.[71] Dans une analyse multivariée identifiant les prédicteurs de la survenue d'un syndrome de reperfusion, l'équipe de Beaujon a identifié l'absence d'utilisation d'une anastomose porto-cave temporaire (en plus d'un temps d'ischémie froide prolongé) comme facteur de risque de syndrome de reperfusion.[60] Dans cette même étude, la survenue d'un syndrome de reperfusion était associée à un taux plus important de défaillance rénale et à une moins bonne survie précoce avant J15. Récemment, une équipe munichoise a rapporté une variante technique de dérivation porto-systémique temporaire consistant en la mise en place d'un cathéter de dérivation veineuse porto-fémorale.[72] Dans cette étude ayant comparé 274 malades avec shunt à 174 sans shunt, l'utilisation du cathéter de dérivation porto-fémorale

était associée à une diminution du pic cytolytique post-greffe, du taux de retransplantation et à une amélioration de la survie du greffon.

Population susceptible de bénéficier de l'anastomose porto-cave temporaire

Alors que d'autres études rétrospectives ont confirmé les effets bénéfiques de l'anastomose-portocave temporaire sur la diminution des pertes sanguines[73] et le maintien d'une stabilité hémodynamique,[74] l'intérêt de l'anastomose porto-cave utilisée systématiquement chez tous les receveurs reste controversé.[75-77] Dans une étude ayant effectué une analyse de sous-groupe selon le débit porte pré-existant (définie selon un seuil de 800 ml/min), Margarit et al. confirmaient les effets bénéfiques de l'anastomose porto-cave temporaire sur la diminution des besoins transfusionnels et la créatininémie postopératoire chez les receveurs ayant un débit porte préalable > 800 ml/min, tandis qu'il n'y avait pas de différence chez les patients avec débit porte < 800 ml/min.[78] Ghinolfi et al. ont montré que la survie des greffons étant significativement diminuée en l'absence d'anastomose porto-cave temporaire dans le sous-groupe de receveur avec un *donor risk index* élevé (>1,8) tandis qu'il n'y avait pas de différence dans le sous-groupe avec *donor risk index* bas.[79] De façon similaire, l'étude munichoise ayant rapporté la variante technique de dérivation porto-cave fémorale montrait une amélioration significative de la survie après shunt dans le sous-groupe de patients avec *donor risk index* ≥ 1,25, alors que le bénéfice n'était pas observé chez les receveurs avec *donor risk index* bas.[72] Enfin, plus récemment, une étude avec appariement selon score de propension par l'équipe de Rennes confirmant les effets bénéfiques de l'anastomose porto-cave (en terme de diminution des besoins transfusionnels, fonction de synthèse, complications biliaires et survie du greffon à 3 mois) a montré que la survie à long terme était améliorée chez les patients ayant reçu un greffon âgé de plus de 70 ans.[80]

3.1.1.4. Rinçage du greffon

Le temps d'ischémie froide étant le facteur prédictif de syndrome de reperfusion le plus souvent cité, diverses mesures visant à contrecarrer les effets délétères de l'ischémie froide sur la survenue du syndrome de reperfusion ont été proposées. La mesure la plus anciennement utilisée est le rinçage du greffon avant reperfusion par divers liquides, qui est réalisé non seulement dans le but de prévenir le syndrome de reperfusion, mais également d'optimiser la reprise de fonction du greffon.[81]

3.1.1.5. Timing de revascularisation

Bien que la plupart des centres utilisent aujourd'hui la reperfusion porte première, différentes techniques de revascularisation ont été proposées par le passé, sans qu'une tendance nette se dégage en faveur de l'une ou l'autre. Dans une méta-analyse datant de 2013, 11 études étaient comparées pour 3 critères de jugement (survie du patient, taux de retransplantation et complications biliaires), sans que la supériorité d'une technique soit établie (reperfusion porte 1ère, reperfusion artérielle 1ère, reperfusion artérielle et porte simultanée, reperfusion rétrograde 1ère via la veine cave).[82] Cependant, peu d'études ont analysé spécifiquement le profile hémodynamique : Une étude randomisée lyonnaise en 2000 comparant la revascularisation artérielle 1ère (n=29) à la revascularisation porte 1ère (n=30) montrait une diminution significative de la pression artérielle moyenne et des résistances vasculaires systémiques ainsi qu'une augmentation significative de la pression veineuse centrale, de l'index cardiaque et de la pression capillaire pulmonaire moyenne entre avant et 15 minutes après revascularisation porte 1ère, tandis qu'il n'y avait aucune modification significative de ces paramètres lors de la revascularisation artérielle 1ère.[83] Une autre étude randomisée publiée en 2006 par l'équipe de Barcelone avec des effectifs similaires (30 patients dans chaque groupe) retrouvaient des résultats équivalents en terme de paramètres pulmonaires tandis qu'elle retrouvait des

résultats opposés en terme de données systémiques (pression artérielle moyenne et débit cardiaque significativement plus bas après revascularisation artérielle 1ère).[84] A noter que dans cette dernière étude, les 2 anastomoses porte et artérielle étaient réalisées avant la reperfusion du greffon, augmentant ainsi le temps d'ischémie chaude par rapport à l'étude lyonnaise où la reperfusion était effectuée dès la confection de la 1ère anastomose, artérielle ou porte.

3.1.1.6. Perspectives

L'utilisation de polyéthylène glycols dans les solutions de conservation telle que l'IGL-1 permet de diminuer la survenue du syndrome de reperfusion sur greffons stéatosiques,[85] et pourrait être à l'avenir utilisée dans les machines de perfusion ou comme traitement de préconditionnement.[86] L'utilisation de la machine de perfusion normothermique pourrait quant à elle diminuer l'incidence du syndrome de reperfusion : dans une étude pilote par l'équipe de Birmingham comparant 6 greffés après perfusion normothermique à 12 sujets contrôles appariés, aucun syndrome de reperfusion n'était observé dans le groupe machine de perfusion (contre 2 dans le groupe contrôle, différence non significative) tandis que la pression artérielle moyenne à 90 minutes était significativement plus élevée et les besoins en amines vasoactives et transfusionnels étaient significativement diminués dans le groupe machine de perfusion.[87]

3.1.2. Gestion des shunts portosystémiques spontanés

Au cours de la transplantation hépatique, l'existence de shunts porto-systémiques chez le receveur, tels que décrits dans la 1ère partie de ce travail, expose au risque d'encéphalopathie hépatique[88] et de thrombose porte post transplantation.[89] Parmi les différentes voies de dérivation possibles, les shunts splénorénaux sont les plus significatifs sur le plan

hémodynamiques, et par conséquent les plus à risque d'induire un phénomène de vol vasculaire, favorisant ainsi la survenue d'une thrombose porte au décours de la transplantation. Ils sont retrouvés chez près d'un tiers des receveurs.

Après transplantation, et malgré la résolution de l'hypertension portale chronique par implantation d'un foie sain, les shunts porto-systémiques persistent 6 mois après la greffe chez 74% des receveurs, et peuvent persister au long cours chez certains patients.[90] Il est donc recommandé de supprimer ces shunts au cours de la transplantation. Différentes techniques de traitements de ces shunts ont été décrites, selon le type de shunt et l'existence d'une thrombose porte.

Gestion des varices coronaro-azygos

Les varices coronaro-azygos sont accessibles dans l'arrière cavité des épiploons et peuvent être liées afin d'améliorer le débit porte et éviter un syndrome de vol vasculaire.[91] En cas de thrombose porte non récupérable ou de veine porte atrétique, il est alors souhaitable de choisir un autre site de branchement pour la revascularisation porte du greffon : dans ce cas, la varice coronaire constitue un site potentiel de branchement, avec ou sans greffon interposé.[92]

Gestion des shunts spléno-rénaux

Le traitement le plus simple est la ligature directe du shunt.[93] Cependant, la localisation précise du shunt est parfois difficile à isoler, avec la possibilité de multiples voies de dérivation, et la dissection du shunt est parfois délicate en raison de sa paroi très fragile.

La splénectomie permet de supprimer efficacement les shunts localisés près du hile splénique, difficile d'accès, tout en corrigeant l'hypersplénisme. Cependant, la splénectomie expose à une morbidité propre, et elle ne permet pas de traiter les shunts plus distaux.[94]

La ligature de la veine rénale à sa terminaison dans la veine cave inférieure permet d'effectuer une déconnexion d'aval du raccordement du shunt au réseau cave. La circulation rénale s'effectue alors par le shunt qui n'est pas lié, dans la veine splénique puis dans la circulation porte.[95] Cette technique a pour avantage de préserver la rate et son drainage veineux, et d'éviter une dissection rétro péritonéale dangereuse.[96]

En cas de veine porte inutilisable (veine porte atrétique, thrombose porto-mésentérique extensive non récupérable), une anastomose réno-porte peut être envisagée. Le shunt spléno-rénal ainsi que la rate doivent dans ce cas être préservés.[95]

Indications de traitement des shunts porto-systémiques spontanés

Alors que l'effet potentiellement délétère de la persistance des shunts a été évoqué, les différentes techniques de prise en charge de ces shunts rallonge la procédure de greffe et n'est pas sans risque. Il n'existe actuellement pas de niveau de preuve élevé concernant les indications de traiter ces shunts. Il est habituellement considéré que les shunts doivent être traités lorsque[91,97] :

- Le débit porte est inférieur à 1000 ml/min,
- Le diamètre du shunt est supérieur à 1 cm.

Cependant, l'utilisation de ces 2 seuls critères paraît insuffisante. En effet, nous avons récemment montré dans une série de 16 patients transplantés avec existence d'un shunt porto-systémique spontané entre 2013 et 2015 (Annexe 2), que d'autres critères devaient devaient sans doute être pris en compte avant la décision de ligature de shunts porto-systémiques.

Contribution personnelle : contribution de la débit métrie dans la gestion des shunts porto-systémiques spontanés au cours de la transplantation hépatique

Entre 2013 et 2015, nous avons effectué une débitmétrie de flux (VeriQ, Medistim ASA, Oslo, Norvège) chez tous les patients chez qui l'existence d'un shunt portosystémique avait été identifiée à l'imagerie en coupe pré-opératoire. Parmi les 170 patients transplantés durant cette période, nous avons identifiés 16 patients qui présentaient un shunt spontané, dont 11 shunts spléno-rénaux, 4 shunts coronaro-azygos et un shunt mixte coronaro-azygos et spléno-rénal (Tableau 2). Chez 2 patients, il existait une thrombose étendue de l'axe veineux porto-mésentérique, et la revascularisation porte a été réalisée au moyen d'une anastomose réno-porte. Chez tous les autres patients, une anastomose porto-porte (ou coronaro-porte chez un malade) était effectuée, suivie d'une débitmétrie du flux porte avant et après un test de clampage du shunt. Suite aux résultats du test de clampage, le shunt était lié, sauf chez 2 patients.

Le premier patient (patient N°8) chez qui le shunt n'a pas été lié était un patient qui présentait un shunt splénorénal et avait un débit porte de 2000 ml/min avant le test de clampage. Après le test de clampage, le débit porte a augmenté de 200 ml/min seulement, représentant une hausse de 10%. Devant cette faible hausse et devant l'existence d'un flux porte de base tout à fait satisfaisant (pusique supérieur à 1000 ml/min), il a été décidé de ne pas effectuer de ligature de veine rénale, ni d'aucun traitement du shunt.

Le deuxième patient (patient N°11) chez qui le shunt n'a pas été lié était un patient ayant reçu un greffon de faible volume, représentant 1,2% de son poids corporel total. Le patient présentait un volumineux shunt coronaro-azygos. Le test de clampage induisait une augmentation considérable du flux porte de 74%, atteignant un débit porte rapporté au poids de foie de 345 ml/min/100g. Il était décidé de ne pas lier le shunt afin d'éviter le risque d'hyperperfusion porte (définie par un débit porte > 250 ml/min/100g de foie).

Tableau 2. Données hémodynamiques splanchniques des patients transplantés hépatiques avec presence d'un shunt porto-systémique spontané, avant et après test de clampage du shunt. *D'après Mohkam et al. Liver Transpl 2016;22:1738-9)*[98]

Patient	Age (Yr)	Sex	Shunt Type	Portal vein thrombosis	PVF before clamping (ml/min)	PVF after clamping (ml/min)	PVF variation after clamping (%)	Portal anastomosis	Additional maneuver	Shunt ligated
1	24	M	CVV	No	2300	2800	+22	Porto-portal	None	CVV
2	64	M	SRS	Yes	1400	-	-	Reno-portal	None	None
3	56	M	SRS	No	2300	3200	+39	Meso-portal	Venous conduit	LRV
4	58	M	SRS	Yes	1100	1600	+46	Porto-portal	Thrombectomy	LRV
5	67	F	SRS	Yes	800	-	-	Reno-portal	None	None
6	50	M	SRS	Yes	1500	2300	+53	Porto-portal	Thrombectomy	LRV
7	53	M	SRS	No	2200	3600	+64	Porto-portal	None	LRV
8	47	F	SRS	No	2000	2200	+10	Porto-portal	None	None
9	23	M	SRS	No	2000	2400	+20	Porto-portal	None	LRV
10	65	F	CVV	Yes	1100	1700	+55	Meso-portal	Venous conduit	CVV
11	56	M	CVV	Yes	2300	4000	+74	Porto-portal	Thrombectomy	None
12	54	M	CVV + SRS	No	1700	-	-	Coronaro-portal	None	LRV
13	64	F	SRS	No	1700	2000	+18	Porto-portal	None	LRV
14	62	F	SRS	No	1500	2200	+47	Porto-portal	None	LRV
15	57	M	CVV	No	2400	2800	+17	Porto-portal	None	CVV
16	61	M	SRS	Yes	300	600	+100	Porto-portal	Thrombectomy	LRV

M/F, male/female; CVV, coronary vein varix; SRS, spleno-renal shunt; PVF, portal vein flow; LRV, left renal vein.

Après un suivi médian de 12 mois, un patient (N° 16) qui avait bénéficié d'une ligature de veine rénale mais qui malgré cela présentait un débit porte faible, a développé une thrombose extensive de l'axe mésentérico-porte 2 semaines après la greffe. Il est décédé 5 mois plus tard. Tous les autres patients étaient vivants et présentaient un flux porte hépatopète au dernier contrôle Doppler.

A partir ce cette expérience, nous proposons l'algorithme suivant pour la gestion des shunts splénorénaux au cours de la transplantation hépatique (**Figure 2**).

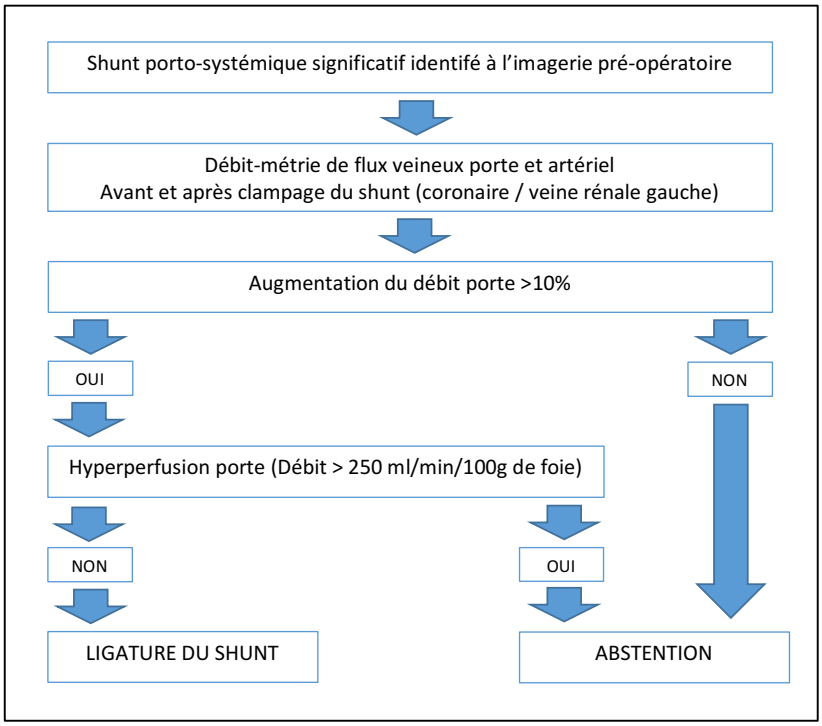


Figure 2. Algorithme de prise en charge des shunts porto-systémiques spontanés au cours de la transplantation hépatique en fonction des données de la débitmétrie réalisée après la revascularisation porte.

3.1.3. Transplantation hépatique small-for-size

3.1.3.1. Définition

Le syndrome small-for-size est une situation clinique désignant la survenue d'un ensemble de symptômes durant la 1ère semaine après transplantation hépatique d'un greffon de petite taille, le plus souvent partiel, après élimination des autres causes de dysfonction hépatique, telle que le rejet aigü, l'ischémie, le sepsis et les problèmes techniques vasculaires et ou biliaire.[14,17] Les symptômes rencontrés regroupent de façn plus ou moins associée ictère, coagulopathie, ascite et encéphalopathie (**Figure 3**).

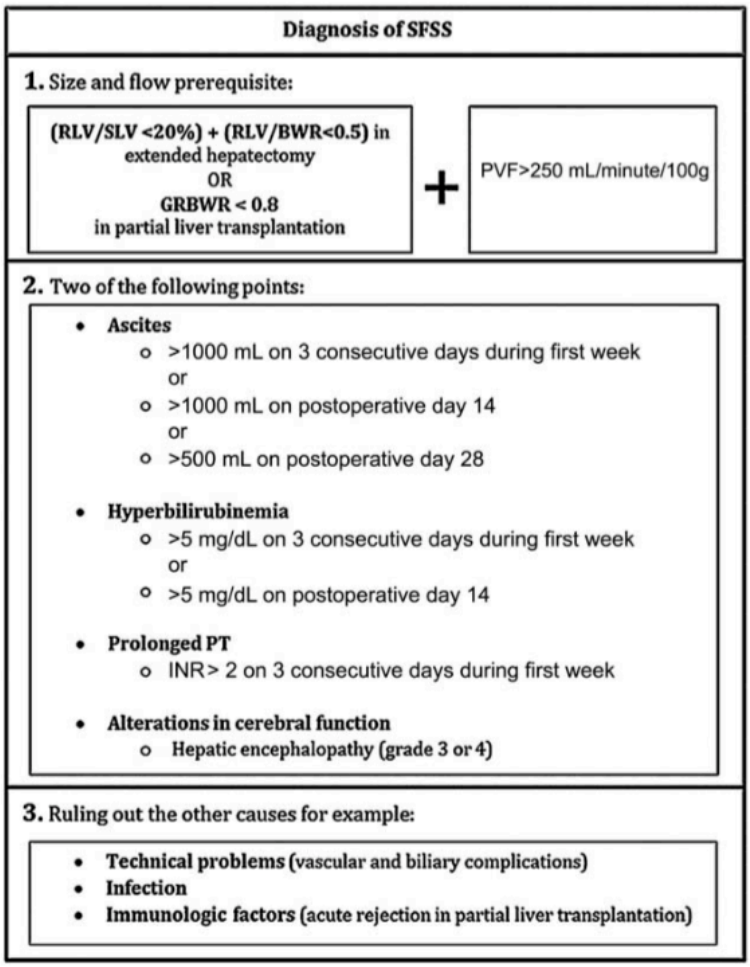


Figure 3. Critères définissant le syndrome small-for-size après transplantation hépatique ou après hépatectomie partielle. *D'après Golriz et al. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016 ;40 :267-75.*[15]

3.1.3.2. Bases physiopathologiques

Bien que les mécanismes impliqués soient complexes et encore controversés, le syndrome small-for-size s'explique par une inadéquation entre le débit porte afférent et le lit vasculaire d'aval. Ce débit porte augmenté (rapporté au poids hépatique) va être responsable d'une augmentation de la pression porte, elle-même responsable de lésions de shear stress sur l'endothélium sinusoïdal, aboutissant ainsi à des lésions hépatocytaire pouvant entraîner la mort cellulaire.[14,99]

Sur le plan histologique, les lésions observées correspondent à une dénudation de l'endothélium sinusoïdal périportal et des foyers hémorragiques du tissu conjonctif au sein des espaces périportes, associés à un vasospasm artériel avec lésions de cholangite ischémique et infarcts parenchymateux.[100]

3.1.3.3. Modulation du flux splanchnique au cours de la transplantation hépatique d'un greffon small-for-size

3.1.3.3.1. Techniques chirurgicales

Shunts portosystémiques

Différents types de shunt porto-systémiques chirurgicaux ont été décrits afin de prévenir le syndrome small-for-size après transplantation de foie partiel (**Figure 4**). Le 1er type de shunt était décrit par Boillot et al. en 2002 et consistait en un shunt mésentérico-cave avec ligature d'aval de la veine mésentérique supérieure en aval du shunt.[101] Dans cette situation, la totalité du flux porte consistait au drainage veineux des territoires duodéno-pancréatique et gastrique, l'ensemble du flux intestinal étant dérivé dans le flux cave inférieur. Le shunt permettait d'observer une diminution de 27% de la pression porte.[102]

Le 2e type de shunt décrit était un shunt mésentérico-rénal termino-latéral entre la veine mésentérique inférieure et la veine rénale gauche par Sato et al. et permettait d'observer une baisse significative de la pression porte de 20%.[103] D'autres shunts porto-systémiques (splénorénal[104] ou mésentérico-cave sans ligature mésentérique supérieure d'aval[105]) ont été décrits par la suite mais le shunt porto-systémique plus utilisé reste le shunt porto-cave partiel, qui permettent d'observer une baisse de la pression porte de l'ordre de 30%.[106-108]

L'utilisation des shunts porto-systémiques permet de décroître le ratio poids du foie / poids corporel total de 0,8% à 0,65% sans augmentation de la mortalité, tant pour les foies partiels droits que gauches.[109] Cependant, l'utilisation de ce type de shunt au cours de la

transplantation de foie partiel reste limité en raison de la survenue d'un phénomène de vol vasculaire porte.[102,108,110] Ce phénomène peut entraîner une encéphalopathie hépatique et/ou une défaillance hépatique, posant la question de l'intérêt réel de ce type de shunt. Afin de pallier ce problème, certains ont proposé la fermeture secondaire du shunt après la période nécessaire à la régénération du foie.[111]

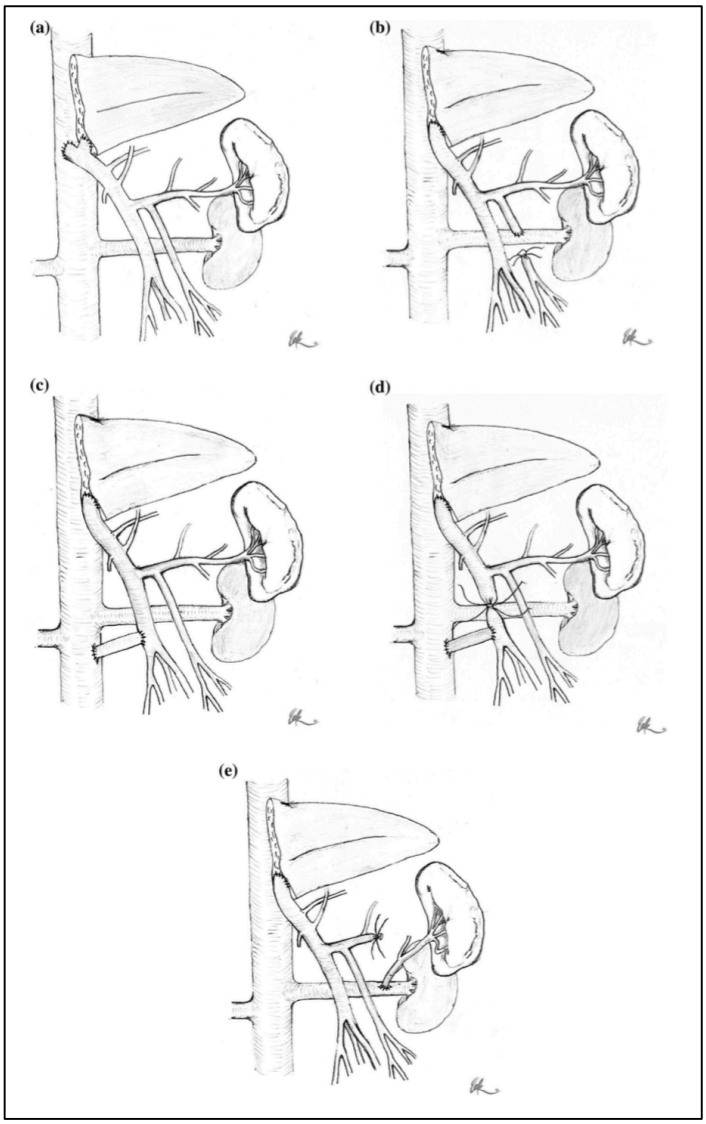


Figure 4. Différents types de shunts chirurgicaux porto-systémiques au cours de la transplantation de foie partiel. (a) shunt porto-cave partiel, (b) shunt mésentérico-splénique, (c) shunt mésentérico-cave, (d) shunt mésentérico-cave avec ligature de la veine mésentérique supérieure d'aval, (e) shunt spléno-rénal. *D'après Kinaci et al. World J Surg 2016 ;40 :1932-40.*[109]

Splénectomie

La modulation du flux splénique a pour objectif de limiter le débit de la veine porte tout en évitant la dérivation du flux porte dans la circulation systémique qui peut entraîner une encéphalopathie hépatique. La splénectomie était le premier moyen proposé afin de limiter l'hyperperfusion porte après transplantation de foie partiel.[112] Cependant, en raison des risques majeurs qu'elle entraîne, notamment en raison de sa morbidité propre et du sur-risque infectieux consécutif à l'état d'asplénie,[113,114] elle n'est pas couramment utilisée.

Ligature d'artère splénique

La ligature d'artère splénique représente un moyen simple de limiter le retour veineux splénique et ainsi de diminuer le débit porte, sans les inconvénients de la splénectomie.[115-117] Ito et al. ont comparé les résultats de 7 transplantations hépatiques issues de donneur vivant avec ligature de l'artère splénique à 79 transplantations hépatiques issues de donneur vivant sans ligature de l'artère splénique.[118] Dans cette étude, la ligature de l'artère splénique permettait d'obtenir une diminution significative de la pression porte et une amélioration de la survie du greffon. En plus de diminuer l'hyperpression porte, la ligature de l'artère splénique permet d'agir de façon bénéfique en augmentant le débit artériel hépatique qui est diminué en cas de syndrome small-for-size : le mécanisme expliquant cette amélioration du débit artériel est débattu et pourrait être lié à l'inhibition de l'effet tampon et/ou par l'inhibition du syndrome de vol de l'artère splénique (splenic artery steal syndrome).[53,119]

Embolisation de l'artère splénique

L'embolisation de l'artère présente comme avantage par rapport à la ligature de pouvoir agir sur le timing de l'interruption du flux artériel splénique, celle-ci pouvant être réalisée avant ou après la transplantation. Ainsi, Umeda et al. ont montré que l'embolisation prophylactique de l'artère splénique avant transplantation hépatique issue de donneur vivant permettait

d'améliorer la régénération et de diminuer l'incidence d'ascite, d'hyperbilirubinémie et de syndrome small-for-size à l'issue de la trabnsplantation.[120] Inversement, en cas de survenue d'un syndrome small-for-size après transplantation de foie partiel, Gruttadauria et al. ont montré que l'embolisation de l'artère splénique au cours de la 1ère semaine post-greffe permettait de « traiter » efficacement le syndrome small-for-size.[121] Des données similaires ont été rapportées par Humar et al.[122]

3.1.3.3.2. Modulation pharmacologique

Différentes modalités pharmacologiques de modulation du flux porte ont été rapportées, sans qu'aucune ne soit validée actuellement en pratique clinique.

Molécules utilisées en perfusion intra-portale

La perfusion intra-portale de diverses molécules visant à diminuer le flux porte a été proposée : Suehiro et al ont rapporté la perfusion d'une association de Nafamostat mesilate, de prostanglandine E1 et d'inhibiteur de la thromboxane A2 synthase, après transplantation issue de donneur vivant.[123] Malgré des effets positifs en terme de diminution du débit porte, cette procédure semble être actuellement abandonnée en raison du risque infectieux qu'elle entraîne.

FK-409

Le FK-409 stimule la libération de monoxyde d'azote et entraîne une vasodilatation veineuse porte, limitant les lésions de shear stress induites par l'hypertension portale aiguë. Elle n'est cependant pas utilisée en pratique clinique.[14]

Somatostatine et analogues

La somatostatine est probablement la molécule la plus utilisée dans cette indication, bien qu'elle ne représente pas une modalité validée de modulation du flux splanchnique. Elle peut être utilisée seule ou en association avec des béta-bloquants : Dans une série de 4 cas cliniques, Busani et al. ont rapporté les effets de l'octréotide sur la diminution de la pression porte après transplantation d'un foie gauche issu de donneur vivant.[124] Cet effet était augmenté lorsque la perfusion était associée à l'administration d'esmolol, un bétabloquant cardio-sélectif. Ozden et al. ont rapporté un cas clinique de small-for-size syndrome survenu après transplantation d'un foie droit sans la veine hépatique moyenne, traité avec succès par perfusion combinée de somatostatine et propranolol.[125] Dans une étude chinoise, Feng et al. ont comparé 20 transplantations hépatiques issues de donneurs vivants ayant bénéficié d'une perfusion postopératoire de somatostatine à 20 contrôles : les auteurs ont rapporté une meilleure reprise de fonction et une diminution plus rapide de la bilirubinémie après greffe chez les receveurs ayant bénéficié de la perfusion de somatostatine.[126] Enfin, dans un abstract présenté au congrès de *l'European Society of Transplantation* en 2015, Troisi et al. ont récemment rapporté l'efficacité de la somatostatine dans la diminution du débit porte après transplantation hépatique de foie entier.[127]

3.1.4. Gestion du drainage veineux sushépatique

La bi-partition lobe droit (segments I, IV à VIII) / lobe gauche (segments II et III), de même que le don vivant du lobe gauche ne pose pas de problème de drainage veineux. Le problème vasculaire posé par ce type de greffe partiel est représenté par le segment IV, qui est laissé au lobe droit, tandis que le pédicule porte gauche est attribué en totalité au lobe gauche. Cela expose au risque d'ischémie du segment IV, qui généralement va s'atrophier progressivement

sans poser de problème majeur.[128,129] La question de la conservation du segment IV a été posée mais ne fait pas partie de la problématique du présent travail et ne sera pas dévelopée.

La bi-partition foie droit / foie gauche (ou full-left full-right) ne pose pas de problème de vascularisation du segment IV, mais en revanche pose un véritable problème d'ordre hémodynamique splanchnique concernant le drainage sushépatique.[130-132] En effet, le segment IV est cette-fois ci rattaché au greffon gauche, et par conséquent, sa vascularisation ainsi que sont drainage biliaire sont conservés, puisque le greffon comprend au minimum tout le pédicule gauche. En revanche, se pose le problème du drainage veineux sus-hépatique, et notamment, celui de l'attribution de la veine hépatique médiane et de la veine cave inférieure rétro hépatique au greffon droit ou gauche.[133,134] La veine hépatique médiane assure le drainage veineux du segment IV, mais aussi de façon plus ou moins marquée, celui du secteur antéro-médian droit. La veine cave inférieure quant à elle permet le drainage des deux hémi-foies et plus particulièrement du segment I via des veines hépatiques accessoires ou directes se jetant directement dans la veine cave inférieure.[135-137]

Une problématique similaire existe au cours des transplantations de greffon issu de donneur vivant, qu'il s'agisse de greffon foie droit ou foie gauche : en fonction de l'attribution de la veine hépatique médiane au greffon ou au donneur, des reconstructions vasculaires peuvent être nécessaires afin de garantir le drainage du secteur antéro-médian ou du segment 4 chez le donneur ou sur le greffon.[138-146]

3.1.5. Gestion des anomalies du flux artériel après transplantation hépatique : contribution personnelle

Le monitoring du flux artériel après transplantation hépatique afin de dépister d'éventuelles complications est primordiale. En effet, ces complications ont un impact direct sur la survie du greffon. Le moyen de référence permettant d'identifier précocement ces complications et l'échographie Doppler, qui permet de repérer des signes indirects d'altérations du flux

artériels : baisse des index de résistance artériels intra parenchymateux, hausse des temps d'ascension systolique, courbe Doppler de type Tardus Parvus.[147,148] Habituellement, ces signes sont mis sur le compte d'une complication artérielle de type sténose ou thrombose, et nécessitent une prise en charge agressive comprenant la réalisation d'un angioscanner plus ou moins la réalisation d'un traitement interventionnel ou chirurgical. Cependant, dans près d'un tiers des cas, ces anomalies Doppler ne sont pas liées à une réelle complication et peuvent être secondaires à des anomalies hémodynamiques splanchniques et/ou systémiques.

Dans une étude clinique récente[149] jointe en Annexe 3, nous avons étudié l'intérêt des vasodilatateurs systémiques chez les patients présentant une anomalie du flux artériel au Doppler après transplantation hépatique. Dans cette étude, tous les patients qui présentaient une anomalie Doppler (baisse de l'index de résistance) au cours des 6 mois suivant la transplantation hépatique (n=91) recevaient par voie orale 2 vasodilatateurs systémiques : le nicorandil et l'amlodipine. Une 2ème échographie était réalisée 48h après l'initiation du traitement vasodilatateur, suivi d'un angioscanner en l'absence de normalisation des index de résistance. Nos résultats ont montré que : (1) l'administration de vasodilatateurs permettait une augmentation de la spécificité et de la valeur prédictive négative du Doppler, sans affecter sa sensibilité ; (2) la stratégie étudiée était sûre et n'entraînait pas de sur-risque ; (3) que l'absence de réponse au vasodilatateurs représentait un facteur prédictif indépendant de lésions artérielle significative (thrombose ou nécessitant une intervention invasive).

3.2. Etude des variations hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures ou étendues

3.2.1. Enjeu des hépatectomies majeures ou étendues : la défaillance hépatique

Le principal enjeu après hépatectomie majeur, conditionnant la survie du patient, est la capacité de régénérer de manière appropriée en terme de temps et de volume afin de maintenir la fonction hépatique vitale, sous peine d'entraîner une défaillance hépatique post-résectionnelle. Les facteurs dont va dépendre cette capacité à régénérer peuvent être regroupés en 2 grands types : (i) les facteurs intrinsèques au foie, dépendant de son volume résiduel, de sa qualité sous-jacente et les dommages créés au cours de l'opération[17] ; (ii) les facteurs extrinsèques, correspondant à l'environnement auquel il va être soumis au décours de l'hépatectomie, dépendant d'un juste équilibre des variations hémodynamiques splanchniques posthépatectomie, entre une augmentation de l'inflow suffisante pour déclencher le processus de régénération, mais non trop élevée sous peine d'entraîner un équivalent de syndrome small-for-size.[150]

Les 2 types de facteurs intrinsèques et extrinsèques sont intimement liés et seront abordés dans ce chapitre En effet, bien qu'il existe plusieurs mécanismes intriqués dans le small-for-size syndrome, sa survenue peut être définie par l'existence d'une augmentation brutale de la pression porte au sein des sinusoïdes portes. Or, par analogie avec la loi d'Ohm, les variations de pression au sein du foie sont le produit du débit porte (reflétant les variations hémodynamiques splanchniuqes) et de la résistance hépatique (inversement corrélée à la capacité de complicance du foie, elle-même corrélée à la qualité et au volume du foie sous-jacent).

3.2.2. Capacité intrinsèque de régénération du foie

La capacité intrinsèque du foie à régénérer dépend du volume résiduel, de la qualité du parenchyme sous-jacent, et du degré de souffrance induit au cours de l'opération. D'un point de vue purement hémodynamique, cette capacité intrinsèque est fortement corrélée à la capacité du foie à tolérer des variations hémodynamiques splanchniques plus ou moins importantes après hépatectomie majeure.

3.2.2.1. Prédiction préopératoire

La capacité de régénération du foie peut être prédite par différents moyens, et va guider l'indication de chirurgie et l'étendue du geste. Alors que le volume du futur foie restant représentait la méthode de référence afin de prédire le risque de défaillance hépatique post hépatectomie, des données plus récentes de la littérature ont montré que le volume de foie observé n'était pas toujours précisément corrélé à la fonction du foie, en particulier après les procédés visant à augmenter le volume du foie restant.[151] Bien que cela reste à démontrer, on peut dès lors faire un parallèle avec le « désordre architectural » observé au cours des hypertrophies des greffons partiels au cours du SFSS. Dans ce contexte, et bien que les méthodes volumétriques restent actuellement la méthdoe de référence d'évaluation du risque de défaillance hépatique postopératoire, d'autres méthodes dites fonctionnelles (rétention du vert d'indocyanine,[152] méthode LIMAX, et plus récemment les méthodes scintigraphiques[151]) présentent un intérêt grandissant.

Volumétrie

Le volume résiduel minimal correspond au parenchyme hépatique minimal nécessaire pour assurer les fonctions de synthèse, d'épuration, et d'excrétion indispensables pour l'organisme. Il est généralement exprimé en pourcentage du volume de foie total. Cependant, la mesure scannographique a tendance à sous-estimer le volume du foie total (en raison notamment de partie du foie moins fonctionnelle en raison d'une cholestase, ou bien en raison de l'atrophie liée à une embolisation portale) et donc à surestimer le volume du futur foie restant. Afin de pallier cet écueil, l'équipe du MD Anderson a proposé une estimation standardisée du foie total à l'aide d'une formule utilisant la surface corporelle totale,[153,154] tandis que l'Equipe de Lille a proposé d'exprimer le volume du foie restant par rapport au poids corporel total.[155] L'utilisation de l'estimation standardisée selon la méthode du MD Anderson prédit mieux le volume du futur foie restant par rapport à la mesure scannographique, en raison d'une sous-estimation du foie total notamment après embolisation portale par la méthode de mesure scannographique,[156] tandis qu'un seuil de 20% de volume de foie restant standardisé est associé à un risque accru de défaillance hépatique postopératoire après hépatectomie droite élargie.[157] L'utilisation d'un seuil de 0,5% de volume résiduel rapporté au poids corporel total quant à lui représente un ratio plus simple à calculer, avec une sensibilité et une spécificité équivalentes à la méthode du MD Anderson.[158]

De plus, le volume résiduel minimal varie en fonction du parenchyme sous-jacent. L'équipe du MD Anderson proposant la règle du 20/30/40 : 20% pour un foie « sain », 30% pour un foie après chimiothérapie intensive, et 40% pour un foie d'hépatopathie chronique,[159] tandis qu'une étude multicentrique menée par Clavien rapporte des seuils légèrement plus élevés, de 25% pour un foie sain et de 50% pour un foie de cirrhose compensée.[160]

Tests fonctionnels préopératoires

Clairance du vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine est une substance éliminée exclusivement par le foie, qui l'excrète sans le métaboliser dans la bile.[152] Plutôt qu'une mesure de la fonction hépatique, elle est en réalité le reflet de la perfusion hépatique.[161] Elle n'est pas interprétable en cas d'ictère car les molécules plasmatique de transport sont les mêmes que celles transportant la bilirubine.[152] La diminution de la clairance du vert d'indocyanine observée en cas de cirrhose est liée aux shunts intrahépatiques ainsi qu'à la capilarisation des sinusoïdes qui limitent la diffusion des molécules de haut poids moléculaires transportant le vert d'indocyanine.[152,162] De ce fait, il s'agit d'un bon facteur préidictif de la fonction hépatique en cas de cirrhose, même compensée, alors qu'en revanche, il n'a pas d'intérêt pour d'autres hépatopathie sous-jacente, telle que la maladie veino-occlusive postchimiothérapie ou le foie cholestatique.

Un pourcentage de rétention de 14% est communément admis comme le seuil en dessous duquel une hépatectomie majeure peut-être réalisée en toute sécurité, tandis qu'au-dessus de 20%, seules des unisegmentectomies ou des résections non anatomiques peu importantes peuvent être envisagées.[16,163,164] Entre 15 et 20%, d'autres paramètres notamment volumétrqiues doivent être prise compte et les procédés d'augmentation de volume du futur foie restant doivent être envisagées.[16,152,164]

Test LIMAX

Le test LIMAX est basé sur le métabolisme du 13C-méthacétine, exclusivement éliminé au sein des hépatocytes par le cytochrome P450, qui le dégrade en paracétamol et en $^{13}CO2$, qui est ensuite expiré.[165] Il a l'avantage par rapport au vert d'indocyanine de ne pas être affecté

uniquement en cas de cirrhose, et il reste fiable en cas de choléstase.[166] Une valeur globale du test est mesurée à l'aide d'un capteur respiratoire (exprimée en microgramme/kg/heure) et traduit la fonction hépatique globale. A l'aide d'une volumétrie, le pourcentage de foie restant par rapport au volume de foie total est calculé, et ce même pourcentage est utilisé afin de déduire la fonction hépatique résiduelle. Une valeur de 150 a été définie comme seuil au delà duquel une hépatectomie majeure peut être envisagée en sécurité, tandis qu'un algorithme de traitement a été proposé par l'Equipe de Berlin pour la gestion des patients présentant une valeur inférieure à 150.[166,167]

Méthodes scintigraphiques

Contrairement aux autres tests fonctionnels qui présupposent que la fonction hépatique est répartie de façon homogène au sein de l'ensemble du foie, les techniques de scintigraphies hépatiques, couplées à l'imagerie en coupe statique (Scanner) ou dynamique (tomographie d'émission monophotonique) permettent de s'intéresser spécifiquement au futur foie restant.[151] Au cours d'une scintigraphie hépatique, la diminution de l'absorption du métabolite radiomarqué traduit une fonction altérée du parenchyme, et peut varier d'une région à l'autre.[168] Parmi les différentes modalités, la scintingraphie à la mébrofénine couplée au technétium-99 métastable semble la plus performante et supérieure aux méthodes volumétrique pures (**Figure 5**),[169] et une valeur d'absorption de 2,7% par minute/m^2 au sein du futur foie restant représente un seuil en dessous duquel le risque de défaillance hépatique postoépratoire est multiplié par 20.[170] Ce même seuil pourrait être utilisé pour évaluer l'efficacité d'une embolisation portale en vue de réaliser une hépatectomie majeure.[171]

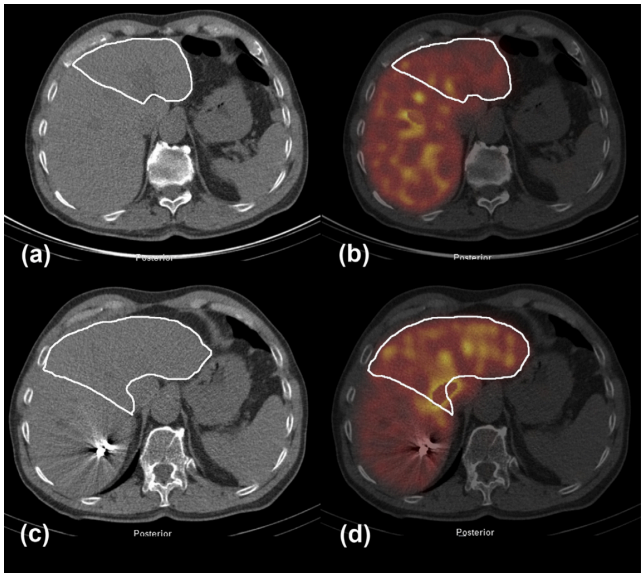


Figure 5. Scanner et scintigraphie à la ^{99m}Tc-mébrofénine avant (a, b) et 3 mois après (c, d) embolisation portale droite, montrant une augmentation du volume et de l'absorption de l'isotope (témoin de la fonction hépatique) du foie gauche, et une diminution de ces 2 paramètres au sein du foie droit embolisé. D'après Cieslak et al. HPB 2016;18:773-80.[169]

L'embolisation portale

Bien que représentant une méthode d'augmentation préopératoire du futur foie restant, le degré d'hypertrophie observé après embolisation portale est corrélé au risque de défaillance hépatique postopératoire et peut donc être également considéré comme un test fonctionnel hépatique.[159] En effet, lorsqu'associé à la règle des 20% de futur foie restant, un degré d'hypertrophie du foie inférieur à 5% présente une sensibilité de 80% et une spécificité de 94% pour prédire la survenue d'une défaillance hépatique postopératoire.[172]

3.2.2.2. Optimisation préopératoire

3.2.2.2.1. Méthodes d'augmentation du volume hépatique

Occlusion portale

Décrite par Maakuchi en 1990 dans le cadre des cholangiocarcinomes du hile hépatique,[173] l'embolisation portale préopératoire permet de stimuler l'hypertrophie du foie non-embolisé et d'augmenter le volume[172,174] et la fonction[169,175] du futur foie restant, permettant ainsi de réduire le risque de défaillance hépatique post-hépatectomie.[172,176,177] Elle est indiquée lorsque les critères volumétriques et/ou fonctionnels précédemment décrits prédisent un risque accru de défaillance hépatique post-hépatectomie. Elle est également utilisée dans le cadre des procédures en 2 temps pour métastases d'origine colorectales, permettant d'augmenter le volume du futur foie restant précédemment traité chirurgicalement ou par destruction focale.[178] Elle permet d'augmenter l'éligibilité des patients pour une hépatectomie dans environ 20% des cas,[179] tandis que dans environ 5% des cas, l'hypertrophie observée après embolisation portale est insuffisante.[176]

Alors que les complications sévères du geste sont rares (2,5%)[176], le principal écueil de l'embolisation portale est qu'elle peut favoriser la progression de la maladie néoplasique (observée dans près de 66% des cas) du fait de la période d'attente supplémentaire nécessaire au processus d'hypertrophie du futur foie restant et/ou à l'augmentation du flux artériel dans le foie embolisé.[180] Dans ce contexte, le délai optimal permettant une hypertrophie suffisante tout en limitant le risque de progression est estimé à 2-3 semaines entre l'embolisation portale et l'hépatectomie.[168,180] De plus, afin de limiter le risque de progression de la maladie néoplasique, l'embolisation portale est encadrée par de la chimiothérapie péri-opératoire dans le cas de métastases hépatiques d'origine colorectale[181] ou bien précédée d'une chémoembolisation transartérielle en cas de carcinome hépatocellulaire.[182]

Enfin, une méta-analyse récente ayant comparé l'embolisation porte à la ligature de veine porte n'a montré aucune différence entre les 2 techniques en terme d'efficacité et de morbidité,[183] bien que l'embolisation portale a l'avantage théorique de permettre l'embolisation de la branche du segment 4, ce que ne permet pas la ligature chriurgicale.[178]

ALPPS

Une technique chirurgicale plus récente associant ligature de branche porte et transection parenchymateuse, dénommée ALPPS (*Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*) a été décrite pour la première fois en 2012 afin d'augmenter la faisabilité des hépatectomies en 2 temps.[184] Cette procédure permet de réduire le délai entre les 2 temps (de 3-4 semaines à 7-14 jours) et surtout, d'observer une hypertrophie spectaculaire du futur foie restant, pouvant atteindre les 80%,[185] bien supérieure à celle observée après embolisation portale.[183] Elle paraît donc indiquée chez les patients qui ont une hypertrophie insuffisante du futur foie restant après embolisation portale,[186,187] mais elle est grevée d'une morbidité sévère (28%) et d'une mortalité (9%) très importantes, qui font que la procédure ne doit être envisagée que pour des malades hautement sélectionnés, selon des critères qui restent à définir.[186] Les patients présentant une complication sévère après le 1er temps du ALPPS doivent probablement être contre-indiqués, au moins de façon temporaire, pour le 2^{e} temps.[188] L'existence d'une fibrose sous-jacente importante[189] ou le cholangiocarcinome périhliaire représentent des contre-inidcations relatives du ALPPS.[190] Enfin, il semblerait que l'hypertrophie « impressionnante » observée après le 1er teps du ALPPS surestime la capacité fonctionnelle effective du futur foie restant. Dans ce contexte, l'utilisatin de la scintigrahie hépatqiue, décrite plus haut dans ce chapitre a probablement un rôle important à jouer.[191,192]

.

3.2.2.2.2. Gestion préopératoire de l'affection parenchymateuse sous-jacente

Fibrose / Cirrhose

Aucune méthode validée n'existe actuellement afin de permettre la réversibilité du processus de cirrhose. En revanche, la lutte contre la thrombopénie (observée en raison de l'hypersplénisme et de production de thrombopoïétine par le foie) par l'administration de plaquette pourrait éventuellement favoriser la régénération hépatique chez les patients cirrhotiques.[193,194]

Foie de chimiothérapie

Divers mécanismes d'atteinte du parenchyme hépatique existent en fonction de la drogue utilisée. La plus fréquente est le syndrome d'obstruction sinusoïdale (également appelée maladie veino-occlusive) et fait suite à l'administration d'Oxaliplatine. Elle correspond à une atteinte essentiellement péri-vénulaire, avec fibrose centr-lobulaire, et donne macroscopiquement l'aspect de *blue-liver*.[195] La limitation du nombre de cures à 6 avant hépatectomie[196] et le fait d'observer un délai suffisant afin de permettre une réversibilité des lésions[197,198] sont des moyens efficaces permettant de diminuer le risque de défaillance hépatique. D'autres traitements ont été envisagés au niveau expérimental mais n'ont pas fait la preuve de leur efficacité : administration de fibrinolytiques,[199] anti-aggrégants plaquettaires,[181] antioxidants,[200] et flavonoïdes.[201] L'irinotécan quand à lui est associé à l'aspcet de *yellow-liver*, en lien avec des lésions de stéatohépatites, elles aussi pouvant favoriser le risque de défaillance post-hépatectomie.[202] Les méthodes d'optimisation de la stéatose et/ou stéatohépatite sont discutées ci-dessous.

Stéatose

La stéatose hépatique, qu'elle soit secondaire à un syndrome métabolique ou à l'administration préalable d'irinotécan est associée à une augmentation de la morbidité postoépratoire et du risque de défaillance hépatique.[203,204] La réalisation d'un régime hypocalorique d'une semaine a démontré son efficacité quant à la réduction du degré de stéatose et des saignements peropératoires, sans qu'aucun bénéfice sur les suites opératoires n'ait été démontré.[205]

Cholestase

La cholestase est associé à une augmentation du risque de défaillance hépatique post-hépatectomie, notamment en raison du risque de cholangite.[206,207] Parmi les mécanismes invoqués, une étude expérimentale chez l'animal a suggéré que la compression des pédicules Glissoniens par les canalicules biliaires dilatés pouvait favoriser la création de shunts portosystémiques intrahépatique, ce qui peut influer sur la régénération hépatique.[208] Bien que longtemps débattu, l'intérêt du drainage préopératoire du futur foie restant chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome hilaire afin de prévenir le risque de défaillance hépatique est démontré,[209] en particulier lorsque le futur foie restant est inférieur à 50% du volume total, et semble en revanche délétère lorsque le futur foie restant est supérieur à 50% du volume total.[210] La meilleure méthode de drainage (endoscopique versus percutanée) reste débattue, la méthode endoscopique augmentant le risque de cholangite par rapport au drainage percutané,[211] ce dernier devant cependant être idéalement associé à une ré-instillation de la bile afin de préserver le cycle entéro-hépatocytaire et favoriser la régénération hépatique.[212]

3.2.2.3. Optimisation peropératoire : Contrôle peropératoire des variations hémodynamiques splanchniques

Parallèlement aux atteintes sous-jacentes préexistantes du foie opéré pouvant influencer sa tolérance aux variations hémodynamiques splanchniques post-hépatectomie, les variations hémodynamiques peropératoires au cours de l'hépatectomie représentent également une agression pour le foie futur restant. Les différents facteurs peropératoires sources d'agression du futur foie restant sont le saignement, l'ischémie, et la manipulation du foie, avec d'importantes interactions entre ces facteurs.

3.2.2.3.1. Contrôle des pertes sanguines

Impact du saignement

Un des éléments ayant une influence majeure sur l'hémodynamique splanchnique au cours des hépatectomies est la survenue de pertes sanguines. Celles-ci,[213] ainsi que les transfusions qui en découlent[214] sont associées au risque de défaillance hépatique postopératoire, en raison respectivement de la déstabilisation hémodynamique et de la réponse immunitaires induites.[215] A noter également que les pertes sanguines et les transfusions représentent un facteur pronostique oncologique majeur, que ce soit pour le carcinome hépatocellulaire[216,217] ou les métastases d'origine colorectale.[214] Ils doivent par conséquent être limités autant que possible.

Occlusion vasculaire temporaire

La principale méthode décrite permettant de limiter les pertes sanguines est l'occlusion vasculaire temporaire au cours de la transsection parenchymateuse. Bien qu'elle a l'avantage

de permettre de diminuer les pertes sanguines, elle entraîne à un degré plus ou moins important des lésions d'ischémie-reperfusion, source potentielle de défaillance hépatique post-hépatectomie, et par conséquent, son utilité reste controversée.[218,219] La 1ère étude randomisée ayant comparé l'hépatectomie avec et sans clampage porte intermittent a été réalisée il y a près de 20 ans,[220] et montrait une diminution significative des pertes sanguines et une meilleure récupération de la fonction hépatique dans le groupe de malades ayant bénéficié du clampage pédiculaire intermittent. Depuis, divers moyens d'occlusion vasculaire temporaire ont été largement étudiés : le clampage porte complet (ou manœuvre de Pringle), continu ou intermittent, avec ou sans pré-conditionnement ischémique, le clampage porte sélectif, l'exclusion vasculaire totale du foie, le clampage combiné porte et cave inférieur, et le clampage vasculaire total avec préservation du flux cave inférieur.

Comparaison et intérêt des différentes techniques de clampage porte

Parmi les différentes techniques d'occlusion vasculaire, la maneouvre de Pringle (clampage en masse de la triade porte) reste la plus étudiée, avec ses 2 rafinements techniques : (i) la réalisation d'un pré-conditionnement ischémique et (ii) la réalisation d'un clampage intermittent. Le préconditionnement ischémique (10 minutes de clampage suivies d'une péridoe de reperfusion de 10 minutes également) avant la réalisation du clampage « vrai » au cours de la transsection, permet de diminuer le pic cytolytique postopératoire, sans qu'un bénéfice quelconque ne soit démontré en terme de morbidité ou de risque de défaillance hépatique post-hépatectomie.[221,222] La réalisation d'un clampage intermittent (périodes de clampages de 10 ou 15 minutes en alternance avec des périodes de reperfusion de 5 minutes) quant à lui a été comparé au clampage continu précédé d'un pré-conditionnement ischémique dans 2 essais randomisés, l'un montrant une diminution de la cytolyse (uniquement en cas d'ischémie >40 min),[223] l'autre une augmentation des pertes sanguines[224] lors de l'utilisation du clampage intermittent. Enfin, une étude randomisée a évalué l'intérêt du préconditionnement ischémique avant clampage intermittent, et n'a montré aucune différence

entre le groupe clampage intermittent seul et le groupe clampage intermittent précédé d'un préconditionnemnet ischémique en terme de cytolyse postopératoire.[225]

Chirurgie à pression veineuse centrale basse et clampage « à la carte »

Vingt ans après la 1ère étude randomisée ayant montré un bénéfice au clampage systématique,[220] les essais randomisés les plus récents (avec à chaque fois l'utilisation d'un clampage intermittent)[226,227] ainsi qu'une méta-analyse[222] montrent qu'il n'y a plus de bénéfice du clampage pédiculaire systématique sur le risque de saignement, et que les taux de cytolyse postopératoire sont plus élevés chez les malades ayant eu un clampage.[227] Cela est probablement la conséquence des progrès importants effectués en terme de technique chirurgicale, d'optimisation péri-opératoire, et du concept de chirurgie à pression veineuse centrale basse, élément clef de la chirurgie hépatique moderne.[218,228-230]

Cependant, l'intérêt de l'occlusion vasculaire ne doit pas être formellement balayé, car le maintien d'une pression veineuse centrale basse n'est pas sans conséquence, notamment en terme de fonction rénale et en particulier chez les malades obèses nécessitant une ventilation à pression expiratoire positive,[218,231] et l'efficacité de la chirurgie à pression veineuse centrale basse sur les pertes sanguines est également controversée.[218,219,229,230] De plus, l'incidence augmentée des foies d'hépatopathie sous-jacente (et notamment de foie de chimiothérapie, congestif) entraîne une augmentation du risque de saignement per-opératoire,[164,168] sans qu'aucune nouvelle technique de transsection parenchymateuse n'ait démontré un gain en terme de saignement peropératoire.[232-234]

Ainsi, alors que le clampage systématique ne paraît plus justifié, le concept de clampage « à la carte » est intéressant et peut être envisagé lorsque les pertes sanguines risquent de nécessiter une transfusion,[231] et ce, d'autant plus que le risque d'être amené à devoir transfuser un malade au décours d'une hépatectomie peut être anticipées.[228] Lorsqu'il est indiqué, les données de la littérature semblent favorables à la réalisation d'un clampage porte intermittent, sans bénéfice du préconditionnement ischémique.[219]

Intérêt du clampage cave infra-hépatique

Le recours au clampage cave inférieur représente une alternative intéressante car il permettrait de limiter les saignements tout en évitant le recours aux mesures anesthésiologiques visant à diminuer la pression veineuse centrale. Deux essais randomisés ont évalué l'intérêt du clampage combiné porte/cave infrahépatique au clampage porte seul : un 1er essai Japonais ayant comparé la technique au clampage intermittent (15 minutes de clampage / 5 minutes de déclampage) n'a montré aucun bénéfice en terme de saignement peropératoire ou de morbidité.[235] Un 2e essai Chinois comparant la technique soit à un clampage continu (jusq'à 30 minutes), soit au clampage intermittent (10 min / 5 min) en cas de cirrhose, a montré une baisse significative des pertes sanguines dans le groupe clampage combiné pédiculaire-cave, au détriment d'un pic de créatinine postopératoire plus élevé.[236] Un 3e essai randomisé effectué par l'équipe de Heidelberg a comparé le clampage cave inférieur à la chirurgie à pression veineuse centrale basse, sans clampage pédiculaire systématique (celui-ci était réalisé « à la demande », dans 12% et 8% des cas dans le groupe clampage cave / contrôle, respectivement, sans différence significative) : dans cet essai, le clampage cave permettait de réduire significativement les pertes sanguines mais était cependant associé à un taux élevé d'embolie pulmonaire postopératoire (6% vs 0%, p=0.04).[237]

3.2.2.3.2. Limitation de la mobilisation hépatique

La mobilisation du foie au cours des hépatectomies est à l'origine d'importantes variations hémodynamiques splanchniques et systémiques, par « luxation du foie » redoutée par l'anesthésiste et entraînant une obstruction au drainage sushépatique. Celle-ci est synonyme d'une baisse du retour veineux cardiaque, à l'origine d'une obstruction hémodynamique splanchnique et d'une instabilité hémodynamique splanchnique, incitant l'anesthésiste à

utiliser des drogues vasoactives qui vont impacter les suites postopératoires et la régénération hépatique.[238,239]

Approche antérieure

L'approche antérieure au cours de hépatectomies majeures consiste en la réalisation première de la transection parenchymateuse, permettant de dévasculariser la pièce d'hépatectomie avant d'entamer toute mobilisation.[239-242] Outre le fait d'éviter la compression tumorale avec les risques inhérents de rupture et de dissémination de cellules cancéreuses,[239,243] l'approche antérieure présente d'importants avantages sur le plan hémodynamique :

- elle permet de limiter la compression du futur foie restant et donc de limiter les lésions d'ischémie-reperfusion et ainsi favoriser la régénération
- elle permet de limiter le twist au niveau du pédicule porte et des veines sus-hépatique, sources de congestion splanchnique et d'instabilité hémodynamique systémique[238,239,241,243]

Initialement rapportée par une équipe de Hong-Kong à la fin des années 90,[240,241] la technique était utilisée pour les hépatectomies droites pour carcinomes hépatocellulaires volumineux (> 5cm) et permettait de diminuer les pertes sanguines, les transfusions, la morbidité postopératoire, et d'améliorer les survies globales et sans récidive. Ces données ont été confirmées par une étude randomisée par la même équipe publiée en 2006[243] et d'autres études rétrospectives pour les CHC de plus de 5[244] et 10 cm,[245] et plus récemment pour les métastases hépatiques d'origine colorectale.[246]

Manœuvre du hanging

En 2001, Belghiti décrivait une amélioration technique de cette approche, le *hanging*, qui permettait de faciliter la transsection en créant un plan de dissection entre la veine cave inférieure et le parenchyme en avant.[239] La création de ce plan de dissection est rendu possible grâce à l'existence d'un plan avasculaire situé à la face antéro-latérale droite de la veine cave inférieure rétrohépatique, qui dans 85 à 93% des cas ne reçoit aucune branche veineuse dans cette zone.[242]

3.2.2.3.3. Intérêt de l'abord coelioscopique

L'abord coelioscopique représente une évolution majeure en chirurgie hépatique en terme de morbidité postopératoire, de durée de séjour avec des résultats oncologiques équivalents.[247] Sur le plan hémodynamique, il présente de nombreux avantages :

- Il est associé à des pertes sanguines et un besoin transfusionnel diminué[247,248] ;
- Il permet grâce au recours à l'approche antérieure,[249] plus ou moins l'utilisation du hanging[250] de limiter la mobilisation hépatique et donc l'occlusion par « twist » de l'inflow et de l'outflow hépatqiue ;
- L'usage du pneumopéritoine à 12 mmHg permet de réduire les pertes sanguines veineuses sushépatique[249,251,252] ;
- Chez le patient présentant une hypertension portale, l'épargne pariétale permettrait de réduire l'interruption des collatérales veineuse pariétales et expliqueraient limiter les variations du flux splanchnique observées en postopératoires.[251,253]

3.2.2.4. Prédiction postopératoire de la défaillance hépatique

Schématiquement, la fonction de synthèse hépatique est estimée par les facteurs de coagulation, la fonction d'excrétion par la bilirubinémie, et la fonction d'épuration par l'encéphalopathie et l'ammoniémie. Bien qu'il n'existe actuellement aucune définition consensuelle de défaillance posthépatectomie, la définition de l'International Study GroupISGLS est généralement la plus retenue (Figure 6) et classe la défaillance hépatique postopératoire en 3 grades selon la nécessité de mettre en route un traitement spécifique, invasif ou non (Figure 7). De plus, divers critères tels que ceux de Beaujon[254] ou ceux proposés par l'équipe d'Edimbourg[255] permettent de prédire le risque de défaillance posthépatectomie durant la phase postopératoire (avec 59% de mortalité lorsque les critères de Beaujon sont présents au 5^{e} jour postopératoire, figure 8).

Figure 6. Définition de la défaillance hépatique post-hépatectomie selon l'ISGLS. *D'après Rahbari et al. Surgery 2011;149 :713-24*[256]

Definition	A postoperatively acquired deterioration in the ability of the liver (in patients with normal and abnormal liver function) to maintain its synthetic, excretory, and detoxifying functions, characterized by an increased INR (or need of clotting factors to maintain normal INR) and hyperbilirubinemia (according to the normal cut-off levels defined by the local laboratory) on or after postoperative day 5. If INR or serum bilirubin concentration is increased preoperatively, PHLF is defined by an increasing INR (decreasing prothrombin time) and increasing serum bilirubin concentration on or after postoperative day 5 (compared with the values of the previous day). Other obvious causes for the observed biochemical and clinical alterations such as biliary obstruction should be ruled out.
Grade	
A	PHLF resulting in abnormal laboratory parameters but requiring no change in the clinical management of the patient.
B	PHLF resulting in a deviation from the regular clinical management but manageable without invasive treatment.
C	PHLF resulting in a deviation from the regular clinical management and requiring invasive treatment.

Figure 7. Classification des degrés de sévérité de la défaillance hépatique post-hépatectomie selon l'ISGLS *(D'après Rahbari et al. Surgery 2011;149 :713-724)*[256]

	Criteria for PHLF Grade A	*Criteria for PHLF Grade B*	*Criteria for PHLF Grade C*
Specific treatment	Not required	Fresh-frozen plasma Albumin Daily diuretics Noninvasive ventilation Transfer to intermediate/ intensive care unit	Transfer to the intensive care unit Circulatory support (vasoactive drugs) Need for glucose infusion Hemodialysis Intubation and mechanical ventilation Extracorporeal liver support Rescue hepatectomy/liver transplantation
Hepatic function	Adequate coagulation (INR <1.5) No neurological symptoms	Inadequate coagulation (INR ≥1.5 <2.0) Beginning of neurologic symptoms (ie, somnolence and confusion)	Inadequate coagulation (INR ≥2.0) Severe neurologic symptoms/ hepatic encephalopathy
Renal function	Adequate urine output (>0.5 mL/kg/h) BUN <150 mg/dL No symptoms of uremia	Inadequate urine output (≤0.5 ml/kg/h) BUN <150 mg/dL No symptoms of uremia	Renal dysfunction not manageable with diuretics BUN ≥150 mg/dL Symptoms of uremia
Pulmonary function	Arterial oxygen saturation >90% May have oxygen supply via nasal cannula or oxygen mask	Arterial oxygen saturation <90% despite oxygen supply via nasal cannula or oxygen mask	Severe refractory hypoxemia (arterial oxygen saturation ≤85% with high fraction of inspired oxygen)
Additional evaluation	Not required	Abdominal ultrasonography/CT Chest radiography Sputum, blood, urine cultures Brain CT	Abdominal ultrasonography/CT Chest radiography/CT Sputum, blood, urine cultures Brain CT ICP monitoring device

Figure 8. Score prédictif de défaillance hépatique post-hépatectomie (*D'après Hammond et al. Br J Surg 2011;98:1188-1200)*[164]

Scoring system	Method		
Balzan criteria for PLF[28]	Bilirubin > 50 µmol/l (3 mg/dl) + PT < 50% baseline (INR > 1·7) on postoperative day 5		
Schindl score* for PLF[26]	0 points	1 point	2 points
Total serum bilirubin (µmol/l (mg/dl))	≤ 20 (≤ 1·2)	21–60 (1·3–3·6)	> 60 (> 3·6)
PT (seconds above normal)	< 4	4–6	> 6
Serum lactate (mmol/l)	≤ 1·5	1·6–3·5	> 3·5
Encephalopathy grade	None	1 or 2	3 or 4

3.2.3. L'environnement hémodynamique splanchnique avant et après hépatectomie : principal facteur extrinsèque influant la régénération post-résectionnelle

3.2.3.1. Impact de l'hypertension portale sur le risque de défaillance post-hépatectomie

Patients cirrhotiques

L'impact négatif de l'hypertension portale sur le devenir des patients cirrhotiques ayant une hépatectomie majeure pour carcinome hépatocellulaire est connu depuis plus de 20 ans. En 1996, Bruix et al. retrouvaient un taux de décompensation hépatique postopératoire de 73% après hépatectomie pour CHC chez les patients présentant un gradient de pression portocave supérieur ou égal à 10 mm Hg.[257] Par conséquent, les recommandations de Barcelone concernant la prise en charge thérapeutique des CHC exclut toute possibilité de résection chirurgicale pour les patients présentant une hypertension portale.[258]

Depuis, plusieurs études, essentiellement Asiatiques, ont suggéré la faisabilité et l'intérêt de la résection hépatique pour CHC chez des malades porteurs d'une hypertension portale chronique, mais présentant une cirrhose compensée.[259] Et bien que les études occidentales retrouvent toujours un impact négatif de l'hypertension portale sur les résultats des hépatectomies pour CHC,[260] l'exclusion de la totalité des malades présentant une hypertension portale ne paraît pas justifié dans la mesure où elle risque d'exclure à tort une proportion importante de candidat potentiels à la résection.[261]

Maladie veino-occlusive post-chimiothérapie

L'impact de la chimiothérapie sur le parenchyme hépatique a été évoqué précédemment dans le paragraphe sur la capacité intrinsèque du foie à régénérer. Soubrane et al.[198] ont montré

que l'existence d'un syndrome d'obstruction sinusoïdale sévère (grade 2 oou 3 selon la classfiication de Rubbia-Brandt[195]) était significativement associé au risque de défaillance hépatique postopératoire. Un des principaux mécanismes impliqués dans la défaillance hépatique observée lors de la maladie veino-occlusive post-chimiothérapie est lié au développement d'une hypertension portale chronique non-cirrhotique,[262] causée à l'extrême par le développement d'une hyperplasie nodulaire régénérative secondaire à l'administration d'oxaliplatine.[263,264] Récemment, Allard et al. ont montré que la pression porte mesurée en fin d'hépatectomie chez des malades non cirrhotiques était fortement corrélée au risque de défaillance hépatique post-hépatectomie, avec un risque nul en dessous de 10 mm Hg contre un risque de 24% à 30% quand la pression porte était supréieure à 20, la valeur la plus discriminante pour prédire le risque de défaillance étant une pression de 22 mmHg.[150]

3.2.3.2. Méthodes d'évaluation préopératoire du degré d'hypertension portale

Critères d'hypertension portale « cliniquement évidente »

D'après les recommandations de Barcelone,[258] la résection hépatique est exclue pour les malades présentant une biliribnémie supérieure à 1 mg/dL ou une hypertenson portale chronique clinicquement évidente, elle-même définie par de nombreux auteurs par l'existence de varices oesophagiennes ou d'une splénomégalie associée à une thrombopénie < 100.000/mm^3.[259,265,266] Cependant, ces critères, bien qu'ils soient associés au risque de défaillance hépatqiue postopératoire présentent une discrimination nettement moins bonne que la mesure directe du gradient porto-cave.[260] Ces critères seuls ne doivent donc pas être pris en compte pour juger de l'opérabilité d'un patient cirrhotique porteur d'un CHC résécable.

Evaluation morphodynamique

En plus des signes évidents tels qu'une splénomégalie sans cause associée, des varices cardiotubérositaires, et des shunts spontanés porto-systémiques, l'étude morphologique de l'abdomen d'un patient permet d'identifie d'autres signes suggérant une hypertension portale importante : hypodensité du foie par rapport au parenchyme splénique au temps portal, un diamètre porte plus petit que celui de la veine splénique et une veine gastrique gauche élargie.[267] Le Doppler peut montrer un flux porte ralentit, voire inversé et hépatofuge.[268]

Scores biologiques

Le score Fibrotest, basé sur 5 paramètres biologiques (alpha2-macro-globulin, haptoglobine, gamma glutamyl transférase, bilirubine totale, et apolipoprotéine A1) permet d'évaluer de manière non-invasive le degré de fibrose hépatique.[269] Dans une étude non chirurgicale, la performance du test a été évaluée pour la détermination de l'hypertension portale (sévère, définie par une valeur >12 mmHg) au sein d'une population de 130 malades volontairement hétérogène (69% de patients présentant une hypertension portale sévère, 71% présentant une cirrhose à la biospie). Cette étude retrouvait une aire sous la courbe de 0,83 pour la prédiction d'une hypertension sévère dans la population globale de l'étude, et seulement de 0,79 parmi les cirrhotiques.[270]

Plus récemment, un score Coréen utilisant 4 paramètres biologiques (plaquettes, INR ou TP, albumine, et rétention à 15 min du vert d'indocyanine) a été développé sur une cohorte d'entraînement chez qui était systématqiuement mesuré le gradient portocave, puis testé dans une cohorte de validation.[271] Dans cette dernière cohorte de 425 malades ayant un gradient portocave calculé inférieur à 10 mmHg avaient une hépatectomie. Parmi ces malades, 68 avaient une rétention du vert d'indocyanine à 15 minutes >20% : les suites opératoires à court et à long terme de ces malades n'étaient pas différentes des autres patients avec un test au

vert d'indicyanine favorable (<20%). Bien qu'intéressant, ce score n'a pas été validé dans une cohorte étrangère, et de plus, le gradient portocave réel n'était pas mesuré dans la cohorte de validation et par conséquent, la validité du score pour déterminer la gradient porto-cave n'est pas établie.

Elastographie

L'élastographie correspond à une mesure de la rigidité hépatique, exprimée en kPa.[272] Elle peut être effectuée aisément au lit du malade à l'aide du Fibrocan (Echosens, Paris, France) chez 90% des patients mais n'est pas réalisable en cas d'ascite importante ou chez les malades obèses.[272] Deux études ont montré une très grande corrélation entre le degré de rigidité hépatique mesurée par le fibroscan et le risque de défaillance hépatique post-hépatectomie,[273,274] cette corrélation étant supérieure à celle du test de clairance du vert d'indocyanine.[274] En revanche, bien qu'il existe une corrélation entre valeur de l'élastographie et présence d'hypertension portale,[274,275] la précison de l'élastographie n'est que de 73% et elle ne peut donc se substituer aux techniques de mesures invasives.[276]

Mesure invasive du gradient porto-cave

Malgré le développement de nombreuses méthodes d'évaluation non-invasive du degré d'hypertension portale, la méthode de référence reste la mesure invasive par cathétérisme.[257,277] Dans une étude rétrospective menée par l'équipe de Lille analysant les fateurs prédictifs de défaillance hépatique après hépatectomie chez des malades cirrhotiques, le gradient de pression porto-cave était un facteur indépendant du risque de défaillance hépatique (Odds Ratio : 1,75, p=0,007), tandis qu'aucune des méthodes non invasives testées ne l'étaient (critères indirects d'hypertension portale [splénomégalie + thrombopénie ou

présence de varices oesophagiennes], élastographie par Fibroscan, taux de bilirubine).[277] Une métanalyse de l'équipe de Barcelone confirme que la mesure directe du gradient représente la méthdoe la plus précise pour la déterination du risque de défaillance hépatique post-résectionnelle.[260]

Qu'il s'agisse de l'étude récente de Boleslawski ou celle Bruix d'il y a 20 ans, la valeur prédictive négative de la mesure invasive du gradient est excellente, tandis que sa valeur prédictive positive reste médiocre. On peut ainsi en conclure que les malades présentant un gradient inférieur à 10 mmHg peuvent être considérés comme de bons candidats à la résection, mais que ceux ayant un gardient supérieur ne doivent pas systématiquement être exclus d'une résection. Pour ces derniers, les méthodes d'évaluation de la capacité intrinsèque du foie à régénérer (volumétrie, test au vert d'indocyanine, scientigraphie hépatique) ont probablement un intérêt certain lors de la décision de les opérer. Il est donc licite de débuter le bilan d'opérabilité par les mesures non invasives, et de réserver la mesure invasive aux patients qui ont un test au vert d'indocyanine >14% ou une volumétrie < 40%.

3.2.3.3. Modulation du flux splanchnique au cours des hépatectomies

3.2.3.3.1. Modulation préopératoire

La modulation du flux porte avant la réalisation d'une hépatectomie pour carcinome hépatocellulaire chez des malades cirrhotiques a pour avantages théoriques de préparer le malade à subir une hépatectomie, tout en vérifiant l'impact de la modulation, avant la réalisation de l'hépatectomie. Sugawara rapportait une série de 13 malades ayant bénéficié d'une splénectomie suivie d'une hépatectomie (après un délai de 30 à 58 jours).[278] Shimada démontrait la faisabilité de l'abord laparoscopique pour le temps de splénectomie.[279] Cependant, cette procédure ne présente pas d'avantage particulier par rapport à la

splénectomie simultanée alros qu'elle nécessite 2 interventions chirurgicales majeures chez des malades fragiles. Elle et n'a plus été rapportée par la suite.

L'embolisation partielle de l'artère splénique quant à elle, bien qu'elle représente un traitement décrit dans l'hypersplénisme, n'a jamais été évaluée comme traitement préopératoire avant hépatectomie, et elle est associée à une morbidité non négligeable (abcès, rupture splénique, décompensation cirrhotique) dans près de 30% des cas.[280,281]

3.2.3.3.2. Modulation peropératoire

Alors que de nombreuses études cliniques ont rapporté de diverses modalités chirurgicales de modulation du flux splanchnique après transplantation hépatique d'un greffon partiel, les données concernant la modulation peropératoire du flux porte après hépatectomie majeure ou étendue sont très limitées et réunies dans le Tableau 3. Il existe en revanche de multiples études expérimentales qui sont rapportées dans le 3e chapitre de ce travail. Toutes les modalités de modulation décrites sont chirurgicales et à notre connaissance, aucune étude sur la modulation pharmacologique du flux splanchnique au cours des hépatectomies n'a été rapportée jusqu'à présent.

Ligature de l'artère splénique

Seules 3 articles ont rapporté à ce jour la ligature d'artère splénique comme modalité de modulation du flux splanchnique visant à prévenir la survenue d'un équivalent de SFSS après hépatectomie majeure.[263,282,283] L'étude de Sato[282] a comparé 6 malades ayant eu une hépatectomie majeure pour CHC avec ligature simultanée de l'artère splénique à 15 patients contrôles ayant eu une hépatectomie majeure pour CHC sans modulation du flux porte. Dans cette étude, les 2 groupes n'étaient pas comparables puisque les malades ayant eu la ligature d'artère splénique étaient globalement plus sévères (Rétention du vert d'indocyanine à 15 minutes : 21% vs 11%, bilirubine totale de 1,1 versus 0,66 mg/dL, pression porte avant

hépatectomie : 26 versus 17 cm H_2O). Après hépatectomie, la pression porte augmentait de 26 à 29 cm H_2O et de 17 à 19 dans les groupes expérimental et contrôle, respectivement. La ligature de l'artère splénique permettait de diminuer la pression porte à 24 cm H_2O, et de diminuer le flux veineux splénique de plus de la moitié (de 16,8 à 7,2 ml/min/100g de parenchyme splénique). Malgré une différence défavorable au groupe expérimental en terme de données de base, les pics cytolytique et de bilirubine, la morbidité intra-hospitalière et la mortalité (2/15 versus 0/6) étaient plus importants dans le groupe de malades n'ayant pas bénéficié de la ligature de l'artère splénique.

Dans l'étude de Duan,[283] 33 patients ayant une hépatectomie atypique (2 cm de marge) pour CHC ont bénéficié d'une ligature d'artère splénique. Les 2 autres groupes de cette étude bénéficiaient d'une splénectomie, avec ou sans dévascularisation péri-cardiale et sont détaillés dans le paragraphe ci-dessous. Il n'y avait pas de groupe contrôle à proprement parler. Dans le groupe de malades ayant bénéficié d'une ligature de l'artère splénique, le taux de plaquettes et de leucocytes augmentaient significativement entre le jour de l'opération et le 14^{e} jour postopératoire. En revanche, la légère baisse de pression porte observée entre avant et après ligature de l'artère splénique n'était pas statistiquement significative (contrairement à la splénectomie, cf ci-dessous).

Enfin, l'article publié par Schwarz est à ce jour le seul rapportant l'utilisation clinique de la ligature de l'artère splénique pour moduler le flux porte chez des patients bénéficiant d'une hépatectomie majeure sur foie de chimiothéraie pour métastases d'origine colo-rectale. [263] Dans cette lettre à l'éditeur, les auteurs rapportent les résultats de 4 patients ayant eu au préalable plus de 9 cures de chimiothérapie à base d'oxaliplatine et présentaientt une hyperplasie nodulaire régénérative sévère et prouvée histologiquement. Tous présentaient des signes d'hypertension portale chronique, avec une thrombopénie, une splénomégalie, et l'existence de shunts porto-systémiques. Après hépatectomie, aucun n'a présenté de défaillance hépatique ou de complications en lien avec l'hypertension portale, et tous ont pu bénéficier de chimiothérapie postopératoire grâce à une amélioration partielle de la thrombopénie chez 3 malades et complète chez 1.

Splénectomie

La réalisation simultanée d'une splénectomie et d'une hépatectomie chez des patients porteurs d'un CHC a été proposé pour la 1ère fois par Sugawara en 2000[278] avec pour indication de traiter simultanément les problèmes liés à l'hypersplénisme. Depuis, plusieurs études comparatives rétrospectives, toutes asiatiques et effectuées dans le cadre des hépatectomies pour CHC ont été publiées (**Tableau 3**). Bien que les pertes sanguines peropératoires soient augmentées lors de la procédure combinée,[284] ces études ont montré la faisabilité de la procédure, avec pour principaux effets bénéfiques une augmentation du taux de globules blancs et des plaquettes en période postopératoire, et même un certain degré de bénéfice oncologique en terme de survie sans récidive (**Tableau 3**). La sécurité de la procédure semble démontrée puisque dans une méta-analyse récente ayant regroupé un total de 761 malades dont 360 ayant eu la procédure combinée, le taux de morbidité postopératoire n'était pas augmenté et seul un cas de thrombose porte a été rapporté dans le groupe hépatectomie + splénectomie.[284] Ce taux très bas de thrombose porte était égalmeent retrouvé par la 1ère étude de Sugawara (0 cas sur 35), alors que le même auteur rapportait un taux élevée de thrombose porte lors des procédures séquentielles (splénectomie, suivie d'une hépatectomie à distance, 3 sur 13, 23%).[278] Ces résultats doivent cependant être considérés avec prudence car une autre équipe Japonaise rapportait la même année un taux de thrombose porte après procédure combinée de 18% (5 sur 28), fatale dans tous les cas.[285]

Bien que le but de la splénectomie dans ces études n'était pas réellement de moduler l'inflow hépatique mais principalement de lutter les conséquences de l'hypersplénisme sur la thrombopénie, une baisse de la bilirubine comparativement au groupe sans splénectomie a été rapporté dans 2 études[286] (**Tableau 3**), ce qui peut être mis en rapport avec une diminution de l'hyperperfusion porte, car la splénectomie permet de réduire le flux splanchnique de 20 à 30% chez les malades présentant une hypertension portale chronique.[284,287] De même,

l'incidence d'hémorragie digestive haute après hépatectomie combinée à la splénectomie était diminué par rapport à l'hépatectomie seule (2,6% versus 5%).[284]

La seule étude ayant rapporté la réalisation de la splénectomie après hépatectomie dans le but de moduler le flux porte en plus de traiter l'hypersplénisme a été rapportée par Duan.[283] Dans cette étude rapportant 45 splénectomies combinée à une hépatectomie pour CHC, la pression porte était diminuée de 32 à 26 cm H_2O après splénectomie seule ($p<0.05$), et de 38 à 33 cm H_2O après splénectomie + dévascularisation de la région péricardiale (correspondant à la ligature de l'ensemble des branches veineuses se drainant dans le territoire azygos et alimentant les varices oesohagiennnes, **Figure 9**). Dance cette étude, le type de procédure de modulation du flux porte était choisi en fonction du terrain du patient : en cas d'hépatectomie majeure (>30% du parenchyme réséqué), une ligature d'artère splénique était réalisée ; en cas d'hépatectomie mineure, une splénectomie était réalisée, combinée à une dévascularisation péricardiale en cas d'antécédent d'hémorragie digestive haute. A noter que l'intervention combinant slpénectomie et dévascularisation péricardiale a été décrite par Hassab dans les années 1960 pour le traitement des varices oesophagiennes secondaire à la bilharziose hépatique.[288]

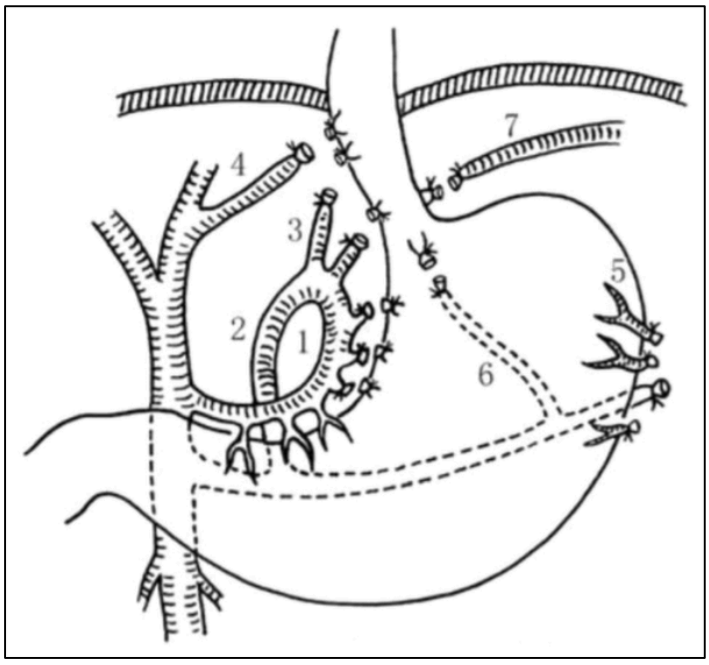


Figure 9. Procédure de dévascularisation péri-cardiale, visant à prévenir le risque d'hémorragie digestive haute favorisée par les variations hémodynamqiues splanchniques observées après hépatectomie en situation d'hypertension portale chronique. *D'après Duan et al. Am J Surg 2015;210:129-33.*[283]

Tableau 3. Principales études cliniques (en anglais) rapportant des mesures de modulation chirurgicale du flux porte au cours d'une hépatectomie.

Auteur (Année)	Effectifs (bras)	Type de population	Principaux effets de la modulation / conclusion de l'étude
Sugawara 2000[278]	35 HEP+SPL (13 HEP précédée de SPL)	HEP majeure pour CHC	La SPL permet d'observer une augmentation du taux de palquettes, d'albumine en postoépratoire, sans augmentatino importante de la bilirubine (étude non comparative)
Hanazaki 2000[285]	28 HEP+SPL	HEP majeure pour CHC	La SPL est associée au risque de thrombose porte postopératoire, cause de décès (5 sur 28)
Sato 2001[282]	6 HEP+LAS 15 HEP	HEP majeure pour CHC	Dans le groupe LAS, la pression porte passait de 26 à 29 cmH_2O après hépatectomie puis à 24 après LAS. Baisse significative de la mortalité hospitalière (100% vs 87%) et de la morbidité dans le groupe LAS.
Cao 2003[286]	11 HEP+SPL 15 HEP seules	HEP majeure pour CHC	SPL : Taux plus élevés des globules blancs, des plaquettes à J14 ; Taux plus bas de bilirubine totale J7
Wu 2004[289]	41 HEP+SPL 485 HEP	HEP majeure pour CHC	SPL : Augmentation de la survie sans récidive (pas de différence après stratification sur le stade TNM)
Chen 2005[290]	94 HEP+SPL 110 HEP	HEP majeure pour CHC	SPL : Taux plus élevés des globules blancs, des plaquettes à J14 ; Taux plus bas de bilirubine totale J7 ; Augmentation du taux de

			survie sans récidive à 5 ans (mais survie globale similaires)
Sugimachi 2008[291]	4 HEP+SPL 11 HEP	HEP mineure pour CHC, thrombopénie <50.000/mm^3)	La SPL n'est pas indispensable en cas d'hépatectomie mineure chez des patients présentant une thrombopénie sévère.
Schwarz 2014	4 HEP+LAS	HEP pour MHCR après >9 cures d'oxaliplatine	La LAS permettait de n'observer aucun cas de défaillance hépatique, les signes d'hypertension portale présent ont regressé, la thrombopénie en revanche persistait.
Zhang 2015[292]	84 H+S / 84 H seules (appariement)	HEP majeure pour CHC	Splénectomie : Augmentation du taux de survie sans récidive à 1, 3, 5 et 7 ans
Duan 2015[283]	33 HEP+LAS 25 HEP+SPL 20 HEP+SPL +dévascularisation péri-cardiale	HEP pour CHC (mineure pour SPL, majeure pour LAS)	Hausse significative des plaquettes et des leucocytes à J14 dans les 3 groupes. Baisse significative de la pression porte après SPL (38 à 31) et baisse non significative après LAS

HEP, hépatectomie ; LAS, ligature d'artère splénique ; SPL, splénectomie ;CHC, carcinome hépatocellulaire.

3.2.3.4. Contribution personnelle : étude de la modulation pharmacologique du flux splanchnique par la somatostatine au cours des hépatectomies pour carcinome hépatocellulaire

(Etude SOMAPROTECT01 - NCT02799212)

L'étude SOMAPROTECT01 est un projet d'essai randomisé contrôlé dont nous sommes l'investigateur principal, ayant pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une modulation pharmacologique du flux splanchnique par la somatostatine au cours des hépatectomies chez des patients présentant un foie de fibrose.

Cette étude, dont le titre complet est : *Evaluation de l'ascite postopératoire après perfusion de somatostatine au cours des hépatectomies par laparotomie pour carcinome hépatocellulaire : Etude randomisée multicentrique en double aveugle versus placebo,* a été retenue et sera financée par l'InCA dans le cadre du Projet Hospitalier de Recherche Clinique – Cancer 2015. L'étude est enregistrée sur le registre en ligne Clinical.trails.gov sous le numéro NCT02799212 et le protocole complet est joint à la fin du présent travail (Annexe 4).

Rationnel de l'étude

Les résections hépatiques représentent le meilleur traitement possible des carcinomes hépatocellulaires (CHCs) chez les patients non sélectionnés pour une transplantation hépatique, et peuvent également constituer un traitement de première ligne chez certains patients en attente d'une transplantation, conformément aux recommandations nationales françaises,[293] avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 50-70%.[258]

La majorité des patients atteints de CHC présentent une hépatopathie sous-jacente, et malgré les progrès en termes de prise en charge péri-opératoire, les patients bénéficiant d'une hépatectomie pour CHC sont exposés au risque de développement de défaillance hépatique postopératoire ainsi que de formation d'ascite, avec un taux rapporté pouvant atteindre les

56%.[294] Alors que l'abord laparoscopique permet de diminuer ce risque, une part importante des résections hépatiques pour CHC est encore effectuée par laparotomie et donc à haut risque de développer de l'ascite postopératoire.[295]

Après hépatectomie, l'ascite est associée à un risque accru de morbidité postopératoire, de défaillance rénale, de nécessité de mesures thérapeutiques supplémentaires (perfusion d'albumine, diurétiques, ponction d'ascite, drainage de collection) et d'une hospitalisation prolongée.[294] La survenue d'ascite après hépatectomie est favorisée par une inadéquation entre le débit sanguin afférent du foie à travers la veine porte, et un lit vasculaire et une capacité de drainage veineux sus-hépatique diminués, entraînant une hyperperfusion au sein du système porte, une hypertension portale aiguë, et ainsi, la formation d'ascite.[164] Ce mécanisme physiopathologique est connu sous le nom de syndrome « small-for-size », initialement décrit après transplantation de foie partiel,[14] mais il constitue également l'un des principaux mécanismes à l'origine de la formation d'ascite et de la défaillance hépatique postopératoires après hépatectomie,[14,296] certains le désignant alors sous le terme de « Small-for-flow syndrome ».[297] Ce risque est particulièrement accru chez les patients présentant une hépatopathie sous-jacente, ce qui est le cas chez 90% des patients atteints de CHC.[298]

Afin de limiter le risque d'hypertension portale aiguë et d'ascite, des techniques chirurgicales de modulation du flux porte, telle que la ligature d'artère splénique, la splénectomie ou les shunts porto-systémiques ont été développées après transplantation de foie partiel,[116] et aussi après hépatectomie étendue chez l'animal[299-301] ainsi que chez l'homme.[263,282,283] Ces techniques ont pour but de dériver le flux porte et ainsi diminuer la pression porte afin d'éviter la survenu d'un syndrome small-for-size et d'ascite. Cependant, ces techniques sont invasives et sont associées à une morbidité spécifique non-négligeable telle que l'hémorragie, la thrombose porte, l'asplénie, et l'encéphalopathie pour ce qui est des shunts.[108,284,285]

De plus, ces techniques sont irréversibles tandis que le processus de régénération hépatique intervient essentiellement au cours des 5 à 7 premiers jours postopératoires.[38,39] Après cette

phase de régénération, le foie restant est capable de supporter un débit porte augmenté, et il n'y a alors plus de nécessité pour une dérivation portale. Dans ce contexte, il serait intéressant de développer une modalité non-invasive et réversible de modulation du flux porte.[302]

La somatostatine est une hormone naturelle présentant des propriétés vasoconstrictrices splanchniques qui font d'elle un traitement validé des hémorragies digestives hautes chez le patient cirrhotique, en diminuant le degré d'hypertension portale responsable du saignement.[303] Bien qu'aucune étude jusqu'à présent n'ait évalué l'impact de la somatostatine sur la survenue d'ascite postopératoire, plusieurs études expérimentales ont montré que la somatostatine permettait de diminuer efficacement la pression porte.

Ainsi, Xu et al. ont montré que la somatostatine diminuait la pression porte après transplantation de foie partiel chez le rat, tandis que l'équipe investigatrice a montré que la perfusion de somatostatine permettait de rétablir un gradient porto-cave physiologique dans un modèle porcin d'hépatectomie subtotale.[304] De plus, Hessheimer et al. ont montré dans un modèle porcin de transplantation de foie partiel que la somatostatine diminuait l'incidence d'ascite postopératoire et améliorait la survie,[305] tandis que nous avons montré dans le cadre d'une étude expérimentale (présentée dans le 3^{e} chapitre de ce travail) que la somtatostatine permettait de diminuer le débit porte et rétablissait un gradient de pression porto-cave normal après hépatectomie étendue chez le porc.[306] Enfin, sur le plan clinique, Ozden et al. ont reporté un cas clinique de syndrome small-for-size traité avec succès par somatostatine,[125,307] tandis qu'un essai randomisé pilote par Troisi et al. a suggéré l'effet bénéfique de la somatostatine en transplantation hépatique chez l'Homme.[127]

Hypothèse de l'étude

L'hypothèse de notre étude se base sur les données citées ci-dessus ainsi que sur les propriétés connues de la somatostatine, suggérant les effets bénéfiques potentiels de la somatostatine sur la survenue d'ascite et plus généralement sur les suites postopératoires

après hépatectomie chez des patients atteints de CHC et présentant une hépatopathie sous-jacente.

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, randomisant la perfusion intra veineuse postopératoire de somatostatine (Eumedica, Uccle, Belgique) à la posologie de 6mg/24h pendant 5 jours à une perfusion de placebo, en double aveugle, chez des patients ayant une hépatectomie par laparotomie pour CHC sur foie de fibrose.
Afin d'unifiormiser la prise en charge et les critères de jugement, l'utilisation d'un drain chirurgical sera systématqiue et standardisée. De même, la mobilisation et le délai avant l'ablation des drains sera homogène. Enfin, un protocole standard de gestion médicale de l'ascite postopératoire a été établi et sera appliqué dans chaque centre participant.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude sera d'évaluer l'impact de la perfusion postopératoire de somatostatine sur la survenue d'ascite après hépatectomie pour carcinome hépatocellulaire.
Les objectifs secondaires seront d'évaluer l'impact de la perfusion postopératoire de somatostatine sur :

- La durée et le volume d'ascite,
- La morbidité postopératoire,
- La défaillance hépatique
- La défaillance rénale
- La mortalité postopératoire
- Les durées d'hospitalisations en réanimation et totale

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal sera la détermination de la présence d'ascite, définie par la présence de plus de 500 ml/24h de liquide dans les drains pendant au moins 3 jours, ou la nécessité d'effectuer une ponction ou un drainage d'ascite.

Le choix de cette définition d'ascite ≥ 500 ml/24h est lié au fait qu'il s'agit de la définition la plus utilisée dans la littérature.[142,308-312] De plus, Azoulay et al. ont ajouté à cette définition un délai de 3 jours afin d'exclure les cas liés aux saignements, lavage résiduel, et fistule biliaire.[308]

A cette définition s'ajoute la nécessité d'un traitement invasif spécifique de l'ascite, car certains patients risquent de développer de l'ascite après le retrait des drains chirurgicaux, auquel cas la définition d'ascite reposant sur la quantité de liquide recueillie dans les drains chirurgicaux n'est plus valable.

Les critères d'évaluation secondaires seront :

- Durée de l'ascite : nombre de jours avec ascite ≥500ml/24h
- Volume total d'ascite : Quantité totale d'ascite collectée dans les drains jusqu'à ablation du drain, associé en cas à la quantité d'ascite secondairement drainée en cas de ponction/drainage secondaires.
- Morbidité postopératoire : toute complication survenant dans les 90 jours suivants l'opération, classée selon la classification de Dindo-Clavien[313]
- Défaillance hépatocellulaire postopératoire, selon la définition de l'International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)[256]
- Sévérité de la défaillance hépatocellulaire postopératoire selon la définition de l'ISGLS[256]
- Insuffisance rénale aiguë postopératoire : Définie en fonction de la définition de l'Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)[314],

- Classée selon l'échelle « RIFLE » (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage).[314]
- La mortalité postopératoire, définie comme un décès qui survient dans les 90 jours postopératoires.
- Durée du séjour en unité de soins intensifs : nombre de jours entre la chirurgie et la première sortie de l'unité de soins intensifs. Elle ne comprend pas l'admission secondaire dans l'unité de soins intensifs.
- Durée de séjour à l'hôpital : nombre de jours entre la chirurgie et la sortie de l'hôpital.

Population d'étude

Afin de cibler une population à risque de développer un équivalent de syndrome small-for-size (ou flow), nous avons décidé de retenir pour cette étude les patients porteurs de CHC, avec une fibrose hépatique (F3 ou F4), ayant une indication d'hépatectomie à visée curative par laparotomie.

Calendrier de l'étude

L'étude n'a pas débuté à ce jour. Le calendrier comprend une durée d'étude étalée sur 24 mois, avec un suivi par malade de 90 jours à dater de l'opération. Un total de 72 malades seront inclut pour analyse dans chaque bras. A ce jour, il est prévu que l'étude soit ouverte dans 4 centres (Lyon, Rennes, Bordeaux, Toulouse).

3.2.4. Autres facteurs extrinsèques influant la régénération hépatique

Il existe de nombreux autres facteurs extrinsèques au foie associés au risque de défaillance hépatique post-résection, certains ne pouvant être optimisés en préopératoire : l'âge (supérieur à 65 ans[164] ou 70 ans[16]), le diabète,[164] et le sexe masculin ; d'autres en revanche doivent être optimisés dans la mesure du possible avant l'opération, ou dépister précocement et pris en charge rapidement après intervention (dénutrition, sepsis).[164] Enfin, l'utilisation de nouvelles voies de stimulations de la régénération semblent prometteuses et doivent être évalués à l'avenir, telles que la voie de stimulation du récepteur nucléaire de sels biliaires (FXR4), du récepteur membranaire TGR5, l'antagonisation de la voie viz-thrombospondin-1, la transplantation hépatocytaire, l'injection d'hépatocytes issus de culture, ou encore l'injection de cellules souches pluripotentes.[168]

4. Etude expérimentale des modifications hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures et de la transplantation hépatique :

Données de la littérature et travaux expérimentaux sur modèles porcins

---

Ce chapitre rapporte les résultats de nos travaux expérimentaux effectués sur divers modèles porcins de chirurgie hépatique dans le cadre de la présente thèse. L'ensemble des travaux expérimentaux ont été réalisée à L'Ecole de Chirurgie de Lyon (Domaine Rockefeller, Université Claude-Bernard Lyon 1, Direction : Professeur Xavier Martin) au sein de l'Equipe Numéro 3 (Chirurgie et traitements focalisés hépatiques) de l'Unité Mixte de Recherche 3738 (Ciblage thérapeutique en Oncologie, Direction : Professeur François-Noël Gilly). Toutes les expérimentations ont été réalisées après accord du Comité d'Ethique de l'Université Lyon 1 et ont respecté les normes Européennes et les principes en vigueur.

Nous développerons successivement dans ce chapitre les différentes composantes de ce travail, à savoir :

- Une mise au point sur les données de la littérature et le développement d'une nomenclature standardisée pour les modèles porcins utilisés pour l'étude du small-for-size syndrome
- Le développement et l'étude hémodynamique splanchnique de 2 modèles porcins d'hépatectomie élargie à 70% et à 90%
- Le développement de 2 modèles porcins de transplantation hépatique foie entier et foie partiel *small-for-size à 30%*
- L'étude de la modulation chirurgicale du flux splanchnique par ligature de l'artère splénique et splénectomie

- L’étude de la modulation pharmacologique du flux splanchnique par perfusion intra veineuse de somatostatine

4.1. Mise au point sur les modèles porcins utilisés pour étudier le syndrome small-for-size et développement d'une nomenclature standardisée

Alors que les modèles canins et murins étaient très utilisés pour l'étude de la régénération hépatique au décours des hépatectomies et de la transplantation hépatique jusqu'à la fin des années 90, le modèle porcin d'hépatectomie a été largement utilisé depuis la fin des années 90 pour étudier le small-for-size syndrome pour des raisons éthiques et de coût par rapport au modèles canins, tout en combinant les avantages d'être un grand animal et d'avoir d'imoprtantes similitudes anatomiques hépatique et vasculaire splanchnique avec l'Homme. Cependant, les modèles rapportés font preuve d'une importante hétérogénéité en terme de désignation et de type de procédures chirurgicales effectuées, de techniques de modulation du flux splanchnique évaluées et de critères de jugement utilisés. Nous avons donc souhaité débuter ce travail expérimental par une mise au point des données de la littérature concernant l'utilisation des modèles porcins de transplantation hépatique, d'hépatectomie élargie et de modulation du flux splanchnique, en se concentrant sur la technique chirurgicale, la reproductibilité du ou des modèles, et leur capacité à reproduire les conditions du small-for-size. Ce travail de mise au point a fait l'objet d'une publication[301] qui est annexée en fin de document (Annexe 5).

4.1.1. Stratégie de recherche

La base de données MEDLINE a été explorée et les articles publiés en Anglais jusqu'en Mars 2016 sur la thématique de l'étude du syndrome small-for-size sur modèle porcin. Les termes MeSH « porcine », « pig », « swine », « partial liver transplantation », « hepatectomy », « liver resection » ont été utilisés. Les articles cités en référence parmi les articles précédemment identifiés dont la thématique était en lien avec le sujet étaient également étudiés. En raison de

l'absence de valeurs seuils définie chez le porc pour établir des variations hémodynamiques splanchniques significatives en terme de volume du foie restant, nous avons utilisé les valeurs seuilles établies chez l'Homme sans hépatopathie sous-jacente, à savoir un pourcentage de foie restant de 30-40% et un ratio par rapport au poids corporel total de 0,6 à 0,8%.[164] Par conséquent, les articles qui ont été retenus pour ce travail de mise au point sont :

- Les articles rapportant un modèle porcin de transplantation hépatique orthoptique ou hétérotopique avec des greffons de volume inférieur ou égal à 35% du volume du foie initial du receveur ; les articles rapportant des techniques de transplantation hépatique auxiliaire étant exclus
- Les articles rapportant un modèle porcin d'hépatectomie partielle avec un foie residuel de 35% ou moins par rapport au volume de foie initial
- Les articles rapportant une technique de modulation du flux splanchnique après transplantation hépatique small-for-size ou hépatectomie étendue

Au total, 46 articles ont été sélectionnés, incluant :

- 9 articles rapportant un modèle de transplantation hépatique sans modulation (**Tableau 4**),
- 11 articles rapportant un modèle d'hépatectomie sans modulation, avec (n=4) ou sans (n=7) ischémie du foie résiduel induit par clampage pédiculaire (**Tableau 5**),
- 10 articles rapportant une technique de modulation du flux splanchnique après transplantation hépatique (**Tableau 6**),
- 16 articles rapportant une technique de modulation du flux splanchnique après hépatectomie étendue (**Tableau 7**).

Tableau 4. Etudes rapportant un modèle de transplantation hépatique sans modulation du flux splanchnique. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

Authors (year)	Type(s) of SFS graft (number of animals)	Liver remnant/initial volume ratio	Type of venous by-pass	Type(s) of control procedure (number of animals)
Yanaga et al. [8]	Right lateral section ± S1 (n = 5)	29%	Ilio-porto-jugular	74% LT (n = 5) 53% LT (n = 5)
Smyrniotis et al. [1]	Left lateral section (n = 6)	1:3[a]	Porto-jugular	100% LT (n = 6) 66% LT (n = 6)
Kelly et al. [9]	Right lateral section ± S1 (n = 23)	30% (n = 8) 20% (n = 15)	Femoro-spleno-jugular	100% LT (n = 4) 60% LT (n = 8)
Kostopanagiotou et al. [58]	Left lateral section (n = 6)	1:3[a]	Unknown	60% LT (n = 6) 100% LT (n = 6)
Fondevila et al. [13]	Right lateral section + S1 (n = 17[b])	23%	None	100% LT (n = 6)
Fondevila et al. [16]	Right lateral section ± S1 (n = 48[b])	23%	None	100% LT (n = 10) DCD LT (n = 44) Adenoviral gene transfection LT (n = 28)
Fu et al. [14]	Right lateral section ± S1 (n = 12)	30%	None	100% LT (n = 5)
Hori et al. [15]	Right lateral section ± S1 (n = 50)	30%	Porto-jugular	None
Zhu et al. [59]	Right lateral section ± S1 (n = 10)	20%	Porto-jugulo-femoral	60% LT (n = 9)

DCD, donation after circulatory death, LT, liver transplantation ; [a]Pas de mesure précise du pourcentage de volume hépatique du greffon ; [b]Les données rapportées peuvent contenir des doublons

Tableau 5. Etudes rapportant un modèle d'hépatectomie sans modulation sans modulation du flux splanchnique. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

Authors (year)	Type(s) of hepatectomy performed (number of animals)	Liver remnant/initial volume ratio	Type(s) of control procedure (liver remnant and/or number of animals)
Without remnant ischemia			
Kahn et al. [19]	Left trisectionectomy	30%	15% (n = 4), 50% (n = 11), or 65% (n = 8) hepatectomy
Court et al. [20]	Left trisectionectomy (n = 11), subtotal hepatectomy (n = 9)	20–30% or 10–15%	None
Kano et al. [32]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = 3)	20–25%	Fetal liver samples (n = unknown)
Mortensen et al. [21]	Subtotal hepatectomy (n = 6)	25%	62% left trisectionectomy (n = 6)
Nardo et al. [60]	Unknown (n = 8)	10–15%	Carbon tetrachloride toxic (n = 8)
Xia et al. [33]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = unknown)	20%	None
Hori et al. [61]	Left trisectionectomy (n = unknown)	30%	None
With remnant ischemia			
Ladurner et al. [62]	Left trisectionectomy with 60 min pedicular clamping (n = 7)	20–25%	None
Nardo et al. [22]	Subtotal hepatectomy (n = 8)	10–15%	None
Xiang et al. [23]	Subtotal hepatectomy with 20 min of pedicular clamping (n = 14)	16%	None
Leng et al. [40]	Type of hepatectomy not mentioned, with (n = 7) or without (n = 6) 20 min of ischemia	30%	65% hepatectomy with 20 min of ischemia (n = 7)

Tableau 6. Etudes rapportant une technique de modulation du flux splanchnique après transplantation hépatique. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

Authors (year)	Type(s) of SFS graft used (number of animals)	Estimated percentage of liver remnant	Type of PIM	Type(s) of control procedure (number of animals)
Hayashi et al. [42]	Right lateral section ± S1 (n = unknown) or right medial section (n = unknown)	35–40%[a]	Intraoperative intrahepatic portosystemic shunt	None
Boillot et al. [49]	Unknown (n = unknown)	0.6% of GRWR	Mesocaval shunt using donor IVC and downstream ligation of the SMV	LT of graft of 0.6% GRWR without PIM (n = NA)
Smyrniotis et al. [24]	Left lateral section (n = 8)	20%	Prosthetic mesocaval shunt	Left lateral section LT without PIM (n = 8)
Asakura et al. [44]	Right lateral section ± S1 (n = 7)	25%	Direct side-to-side porto-caval shunt	Right lateral section LT without PIM (n = 7)
Boillot et al. [12]	Whole graft with a recipient/donor weight ratio of 4 (n = 20)	0.6% of GRWR	Mesocaval shunt using donor IVC and downstream ligation of the SMV	Whole graft with a recipient/donor weight ratio of 4 without PIM (n = 5)
Reichert et al. [43]	Whole graft with a recipient/donor weight ratio of 3.4 (n = 6)	Unknown	Direct side-to-side porto-caval shunt	Whole LT with a recipient/donor weight ratio of 3.4, without PIM (n = 6)
Wang et al. [45, 46]	Right lateral section ± S1 (n = 11)	25%	Direct side-to-side porto-caval shunt	Right lateral section LT without PIM (n = 11)
Hessheimer et al. [17]	Right lateral section ± S1 with a recipient/donor weight ratio of 2 (n = 12)	20%	Gore-Tex prosthetic porto-caval shunt	Right lateral section LT in a larger recipient without PIM (n = 17)
Yagi et al. [55]	Right lateral section (n = 13)	30%	Side-to-side porto-caval shunt using venous graft	Right lateral section LT without PIM (n = 6)
Hessheimer et al. [18]	Right lateral section ± S1 with a recipient/donor weight ratio of 2 (n = 12)	20%	Postoperative intravenous infusion of somatostatin	Right lateral section with a recipient/donor weight ratio of 2 without PIM (n = 19)

GRWR, graft-to-recipient weight ratio ; IVC, inferior vena cava ; PIM, portal inflow modulation ; SMV, superior mesenteric vein ;
[a]Valeur estimée car non mentionnée spécifiquement par les auteurs.

Tableau 7. Etudes rapportant une technique de modulation du flux splanchnique après hépatectomie étendue. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

Authors	Type of hepatectomy (number of animals)	Estimated percentage of liver remnant	Type(s) of PIM	Type of control procedure without PIM (number of animals)
Smyrniotis et al. [47]	Left trisectionectomy with 60 min of warm ischemia (n = 24)	35%	5-mm-diameter side-to-side porto-caval shunt with Gore-Tex graft	None
Kadono et al. [25]	Left trisectionectomy with 120 min of warm ischemia (n = 18)	35%	Direct side-to-side porto-caval shunt	None
Wang et al. [31]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = 7)	17%	6-mm-diameter side-to-side porto-caval anastomosis	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy without PIM (n = 7)
Pouyet et al. [51]	Left hemihepatectomy (n = 5)	55%	Mesocaval shunt using a venous graft, with downstream ligation of the superior mesenteric vein	Left hemihepatectomy without PIM (n = 5)
Iida et al. [26]	Left trisectionectomy (n = 10)	30%	Direct 5-mm-diameter side-to-side porto-caval anastomosis	Left trisectionectomy without PIM (n = 14)
Wege et al. [27]	Left trisectionectomy (n = 6)	20–30%	Percutaneous TIPS	Laparotomy (n = 6), left trisectionectomy without PIM (n = 6)
Farantos et al. [63]	Hepatectomy of all tissue situated to the left of the IVC, after 1 h Pringle maneuver (n = 7)	35%	Prosthetic 5-mm-diameter porto-caval by-pass	Hepatectomy of all tissue situated to the left of the IVC, after 1 h Pringle maneuver, without PIM (n = 7)
Ladurner et al. [48]	Left trisectionectomy (n = 15)	25%	Porto-caval shunt using a 7–8 mm aortic allograft retrieved from a donor	Left trisectionectomy without PIM (n = 10)
Nastos et al. [29]	Left trisectionectomy with 150 minutes of warm ischemia (n = 12)	70%	Direct side-to-side porta-caval anastomosis	None
Arkadopoulos et al. [30]	Left trisectionectomy with 150 min of warm ischemia (n = 12)	70%	Direct side-to-side porta-caval anastomosis	None
Hou et al. [34]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = 7)	10–15%	Portal diversion into an extracorporeal circuit with plasmapheresis	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy, extracorporeal systemic plasmapheresis without PIM (n = 7)
Tu et al. [35]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = 7), or subtotal hepatectomy (n = 7)	15% or 10%	Mesocaval shunt using the left renal vein	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy without PIM (n = 7)
Wang et al. [36]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = 14)	10–15%	Mesocaval shunt using the left renal vein	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy without PIM (n = 6)
Wang et al. [37]	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy (n = 7)	10–15%	Portal diversion into an extracorporeal circuit with plasmapheresis	Left trisectionectomy + partial right lateral sectionectomy without PIM (n = 7)
Darnis et al. [7]	Left trisectionectomy (n = 7), subtotal hepatectomy (n = 7)	30% or 10%	Splenectomy or splenic artery ligation	Laparotomy (n = 5)
Mohkam et al. [38]	Left trisectionectomy (n = 7), subtotal hepatectomy (n = 7)	30% or 10%	Intraoperative intravenous infusion of somatostatin	Laparotomy (n = 6)

PIM, portal inflow modulation ; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

4.1.2. Le foie porcin : rappels anatomiques

Schématiquement le foie de porc est similaire à celui de l'Homme et peut être divisé en 4 secteurs, chacun étant constitué de 2 segments mis à part le secteur médial gauche, constitué du seul segment 4 (**Figure 9**). En revanche, contrairement à l'Homme, chaque secteur dessine également un lobe et par conséquent une sectoriectomie peut être également désignée par le terme de lobectomie.

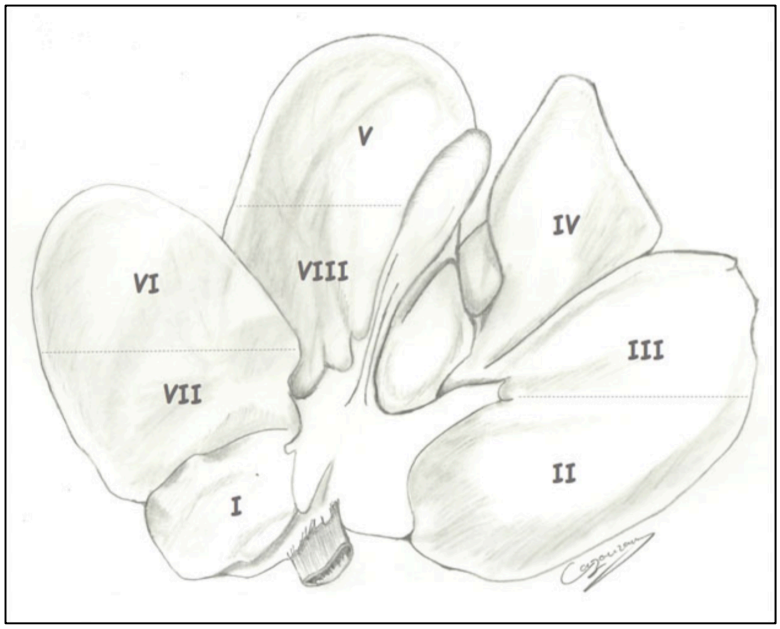


Figure 10. Représentation de la vue inférieure du foie de porc. Celui-ci comprend 4 secteurs, également désignés sous le terme de lobes, auquel s'ajoute le segment 1 ou lobe caudé qui contient la veine cave inférieure, celle-ci étant intégralement « intra-hépatique » contrairement à l'Homme. Le secteur latéral gauche est constitué des segments 2 et 3, le secteur médial gauche correspond au segment 4, le secteur médial droit comprend les segments 5 et 8, tandis que le secteur latéral droit inclut les segments 6 et 7. (Remerciements à J-B. Cazauran. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

4.1.3. Nomenclature standardisée

En raison de la grande hétérogénéité des termes utilisés pour désigner les différents types d'intervention réalisées, nous avons proposé une nomenclature pour les hépatectomies et les greffons partiels utilisés chez le porc dans le cadre de l'étude du syndrome small-for-size, en se basant sur les données de la littérature et sur notre propre expérience. Les noms des différents modèles ainsi que le pourcentage de foie réséqué ou de volume du greffon sont rapportés dans les figures 11 et 12.

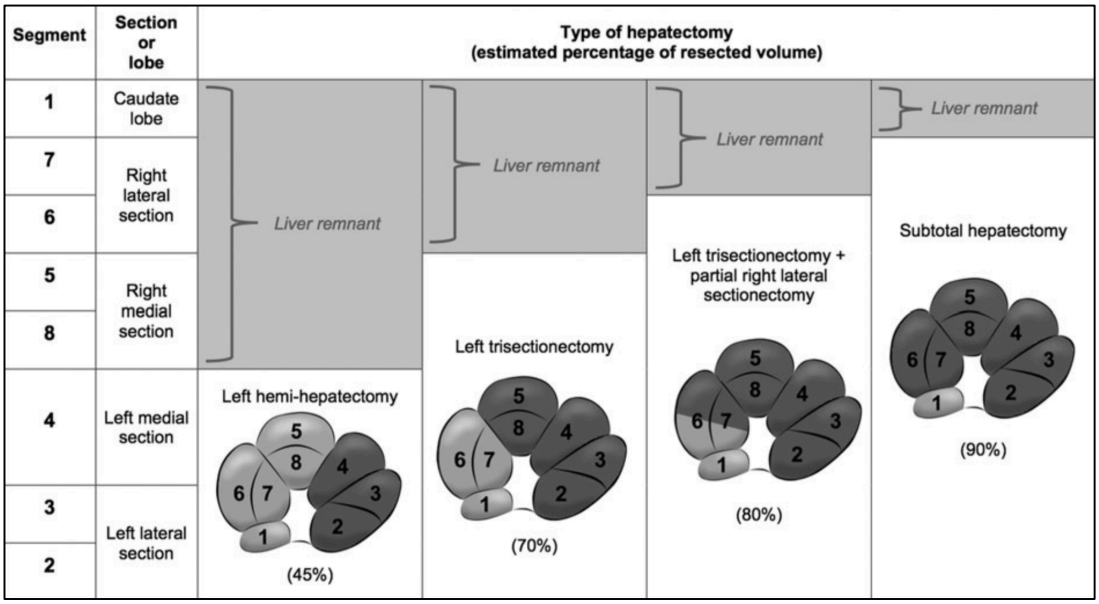


Figure 11. Nomenclature proposée pour les différents modèles d'hépatectomie étudiés chez le porc dans le cadre du syndrome small-for-size. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

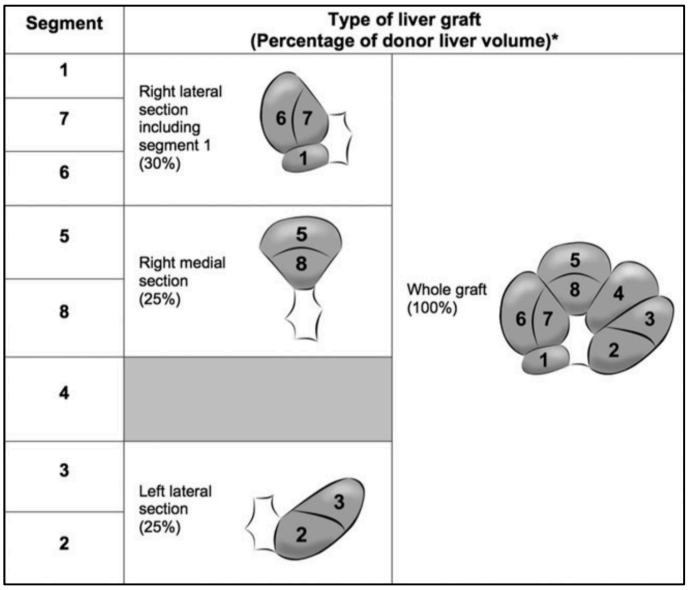


Figure 12. Nomenclature des différents modèles d'hépatectomie étudiés chez le porc dans le cadre du syndrome small-for-size. *D'après Mohkam et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23 :668-80.*[315]

4.1.4. Modèles de transplantation hépatique small-for-size

Secteur latéral droit incluant le segment 1

Le 1er modèle de transplantation hépatique SFS était rapporté par Yanaga et al. en 1995 et consistait en une auto-transplantation du secteur latéral droit incluant le segment 1, qui représentait dans cette étude 29% du foie total initial.[316] Le but de cette étude était de définir le seuil critique de volume du greffon qui pouvait être toléré chez le porc, et d'évaluer les conséquences sur le plan histologique de la transplantation d'un petit greffon. Sur le plan technique, l'explantation première du foie était réalisée sous circulation extracorporelle véno-veineuse, et s'ensuivait par la suite une réduction du foie ex-vivo et enfin la retransplantation du foie réduit. Trous groupes différents étaient étudiés en fonction de la réduction effectuée : (i) réduction du lobe latéral gauche, (ii) réduction des 2 lobes médiaux, ou (iii) réduction des

lobes médiaux et latéral gauche (cette dernière réduction aboutissant à la création du greffon latéral droit incluant le segment 1). Le temps de greffe comprenait 3 anastomoses veineuses termino-terminales (cave supra-hépatique, cave infra-hépatique, porte), suivies des anastomoses artérielle et biliaire. Dans cette étude, tous les animaux ayant reçu un greffon latéral droit sont morts d'insuffisance hépatocelulaire tandis que la plupart des animaux dans les 2 autres groupes ont survécu durant la période postopératoire. Aucune mesure hémodynamique n'était réalisée dans cette étude. L'analyse histologique des greffons révélaient d'importants signes de souffrance ischémique et de congestion sinusoïde dans le groupe ayant reçu un greffon latéral droit, contre de discrets signes d'ischémie dans les 2 autres groupes.

Kelly et al.[317] ont utilisé le même type de greffon (secteur latéral droit incluant le segment 1) prélevé sur un donneur de poids plus faible que celui du receveur, ce qui leur a permis de diminuer le volume du greffon à 20% du volume du foie total du receveur (alors qu'un greffon latéral droit incluant le segment 1 représente normalement 30% du volume du foie total). Les auteurs ont comparé la survie d'animaux ayant reçu un greffon de 20% à ceux ayant reçu un greffon de 30%, et ont montré que la survie à 5 jours était significativement diminuée dans le groupe à 20% (50% de survie versus 100% dans le groupe à 30%), en raison d'une défaillance hépatique. L'analyse histologique montrait des lésions microvasculaires intéressant l'espace sinusoïdal périportal, ainsi qu'un index apoptotique augmenté, ce qui est conforme aux éléments retrouvés en situation clinique de SFS.[100]

Secteur médial droit

En 1998, Hayashi et al.[318] rapportaient un modèle de greffon SFS correspondant au secteur médial droit (segments 5 et 8), également dans le cadre d'une réduction ex-vivo avec triple transplantation (greffon foie gauche, greffon latéral droit incluant le segment 1 tel que décrit précédemment, et greffon médial droit). L'intervention était réalisée sous circulation

extracorporelle veino-veineuse passive et les receveurs utilisés étaient plus petits que les donneurs et les greffons obtenus représentaient 35-40% du foie total, bien que le volume exact n'était pas précisé. Bien que ce modèle permettait l'utilisation de 3 greffons à partir d'un seul et même donneur, il avait l'inconvénient de nécessiter des procédures de partition et de reconstruction vasculaire ex-vivo d'une grande complexité, comme en témoignent les temps de reconstruction compris entre 2,3 et 2,7 heures en moyennes. C'est probablement la raison pour laquelle ce modèle n'a plus été rapporté par la suite.

Secteur latéral gauche

Dans un modèle de transplantation de secteur latéral gauche porposé par Smyrniotis et al., la réduction était effectuée in situ avant l'explantation du greffon.[319] Une reconstruction vasculaire était effectuée ex vivo permettant de recréer la veine cave inférieure du greffon en utilisant celle du donneur, en réimplantant la veine sushépatique gauche sur l'orifice de la veine rénale gauche. La phase de réimplantation était réalisée sous couvert d'une circulation veino-veineuse extra-corporelle, avec résection cave et implantation du greffon et de la néo-veine cave reconstruite. Les auteurs ont effectué des mesures hémodynamiques splanchnqiues per-opératoires à l'aide de débit-mètre de flux, et ont montré une augmentation significative du débit et de la pression portes et une baisse significative du débit artériel en comparaison aux animaux ayant eu une greffe de foie total ou d'un greffon partiel plus large.

Foie entier « small-for-size »

Au lieu d'utiliser un greffon partiel, Boillot et al. ont rapporté l'utilisation d'un greffon total implanté chez un receveur ayant un poids 4 fois plus élevé que le celui du donneur, ce qui permit d'obtenir un greffon représentant 0,6% du poids corporel total du receveur.[320] Il

s'agissait en réalité d'une greffe hétérotopique, avec implantation du greffon en dessous du foie d'origine. Ce dernier était laissé en place mais la veine porte était complètement liée. Le greffon était revascularisé via une anastomose latéro-terminale entre la veine cave infrahépatique du receveur et celle du greffon, une anastomose artérielle latéro-terminale et une anastomose porte latéro-terminale également. Le principal avantage de cette technique est d'éviter l'explantation et la résection de veine cave, et par conséqeunt d'éviter le recours à la circulation extracorporelle, source d'instabilité hémodynamique et de saignement. Dans cette étude, les animaux sans modulation du fliux porte décédaient tous durant la 1ère semaine postopératoire et l'analyse histologique des greffons montraient des lésions congestives et des infiltrats hémorragiques des lobules et espaces portes.

Méthodes permettant de limiter la congestion splanchnique durant l'anhépathie

Une des principales limites du modèle porcin de transplantation hépatique est liée à l'anatomie particulière de la veine cave inférieure qui se trouve en position intraparenchyateuse, au sein du segment 1. Cette configuration rend impossible la présevration cave au cours de l'explantation hépatique, et par conséquent la phase d'anhépathie nécessite forcément une interruption de la totalité du drianage veineux du territoire abdominopelvien. Or, le porc sain ne tolère que très mal le clampage porte, et ainsi, les premières greffes de foie chez le porc étaient toutes réalisées sous couvert d'une circulation extracorporelle[316,317,319] ou bien de manière hétérotopique.[320]

Fondevila et al. étaient les premiers à décrire un modèle de transplantation de foie partiel sans utiliser de circulation extracorporelle.[302] Leur technique comprenait l'utilisation d'un greffon correspodnant au secteur latéral droit avec réduction in situ tel que celui décrit par Kelly et al.,[317] mais à la différence que le temps de clampage porte était restreint à 20 minutes au maximum. Pour cela, l'anastomose cave supra-hépatique était réalisée sivie immédiatement de l'anastomose porte. Un déclampage porte était alors réalisé, avant

d'entreprendre la reconstruction cave infrahépatique. Une technique similaire de réimplantation était raporté ultérieurement par Fu et al. à la différence près que la réduction du greffon était réalisée ex vivo, après explantation.[321]

Une autre méthode permettant de limiter la congestion du drainage veineux splanchnique durant la phase d'anhépathie était rapportée par Hori et al.[322] : l'implantation était précédée par la réalisation d'une anastomose aorto-aortique via une courte incision, avant de réaliser l'anastomose cave supra-hépatique, ce qui permettait de réduire le temps de revascularisation au cours de la phase d'anhépathie. Cependant, malgré cet artifice, les auteurs utilisaient une circulation extracorporelle, ce qui limite l'intérêt de la technique.

Modèle optimal de transplantation hépatique small-for-size

Les modèles de greffons utilisant le secteur médial droit ou latéral gauche, bien que proposés il y a plus de 15 ans, n'ont pas été réutilisés et semblent par conséquent peu reproductibles en raison de la complexité des reconstructions nécessaires. En ce qui concerne, le greffon latéral droit incluant le segment 1, il représente environ 30% du foie total du porc et apparaît trop volumineux pour induire un SFS, puisque le volume nécessaire pour l'obtention a été démontré comme étant proche de 20%.[317] Par conséquent, le modèle de greffon latéral droit incluant le segment 1 implanté chez un receveur 2 à 3 fois plus large que le donneur (tel que proposé par Kelly[317]) et sans circulation veineuse extracorporelle (tel que porposé par Fondevila[302]) peut être considéré comme le meilleur modèle de transplantation hépatique SFS chez le porc et a été largement repris dans la littérature.[46,305,323]

4.1.5. Modèles d'hépatectomie étendue small-for-size

Tri-sectoriectomie gauche (hépatectomie à 70%)

Initialement, les études expérimentales utilisant le modèle porcin d'hépatectomie étendue se concentraient principalement sur la régénération hépatique et les différentes modalités de suppléance hépatique.[324] En 1988, Kahn et al. comparaient 4 différents types d'hépatectomie (hépatectomies à 15%, 50%, 65% et 70%, cette dernière correspondant à la tri-sectoriectomie gauche) et montraient que le degré de régénération était proportionnel au volume de parenchyme réséqué.[325] Court et al.[326] rapportait en détails un modèle de tri-sectoriectomie gauche sans clampage porte afin d'éviter l'ischémie du futur foie restant, modèle qui par la suite a été repris dans de nombreuses études.[327-337] Cependant, alors qu'il entraîne bien une hyperperfusion porte (définie par un débit porte supérieur à 250ml/min/100g de parenchyme hépatique), ce modèle ne paraît pas idéal pour reproduire les conditions du SFS. En effet, tel que nous l'avons démontré dans notre étude expérimentale d'hépatectomie chez le porc,[306,327] l'hépatectomie à 70% (ou tri-sectoriectomie) ne permet pas de créer d'hypertension portale aiguë, avec un gradient porto-cave qui reste inférieur à 10 mm Hg après ce type d'intervention. Ces études seront développées séparément plus loin dans ce chapitre.

Tri-sectoriectomie gauche + résection partielle du secteur latéral droit (hépatectomie à 80%)

Afin de pallier le problème d'un trop grand volume résiduel rencontré au cours de la tri-sectoriectomie « simple », Wang et al. ont développé un modèle d'hépatectomie avec un foie résiduel plus petit.[300] En plus de l'exérèse des 3 secteurs situés le plus à gauche, une résection partielle du secteur latéral droit était effectuée, permettant ainsi d'obtenir un foie résiduel d'environ 20%. Les auteurs montraient une différence significative en terme de pression porte

entre le modèle décrit et la tri-sectoriectomie simple emportant 70% du parenchyme hépatique, créant ainsi les conditions du SFS. De ce fait, plusieurs études ont par la suite repris ce modèle.[47,338-342]

Hépatectomie subtotale (hépatectomie à 90%)

Parallèlement au développement du modèle de tri-sectoriectomie, Court et al. ont développé un modèle d'hépatectomie subtotale, consistant en la résection de l'ensemble des 4 secteurs du foie, ne laissant en place que le segment 1.[326] Les auteurs ont ainsi montré des taux postopératoire d'INR plus élevés dans le groupe hépatectomie subtotale et une meilleure survie à J5 parmi les animaux du groupe tri-sectoriectomie. A noter que cette étude ne comportait pas de mesure hémodynamique.

Une comparaison entre les modèles de trisectoriectomie et d'hépatectomie subtotale et 90% a également été réalisée par Mortensen et al., qui ont montré une différence significative de débit et de pression porte entre les 2 groupes, avec une pression augmentant de 6 à 8 mmHg après trisectoriectomie et de 6 à 12 dans le groupe hépatectomie subtotale.[328] De plus, les auteurs retrouvaient une réponse génétique et une prolifération celluliare différentes entre les 2 groupes, avec une expression différentielle de gènes relatifs à l'apopotose et au stress oxydatif dans le groupe hépatectomie subtotale, tandis que dans le groupe tri-sectoriectomie, il existait une réponse génétique rélative à la régulation du cycle cellulaire. A noter que de manière surprenant dans cette étude, les pourcentages respectifs de foie restant après tri-sectoriectomie et hépatectomie subtotale étaient de 38% et 25%, ce qui paraît plus élevé que les pourcentages habituellement rapportés (à savoir 30% et 10%, respectivement).[306,326,327]

Enfin, nous avons démontré dans le cadre de nos travaux expérimentaux que contrairement au modèle de trisectoriectomie, l'hépatectomie subtotale entraînant la création non seulement d'une hyperperfusion porte, mais également celle d'une hypertension portale

définie par un gradient porto-cave supérieur à 10 mm Hg.[306,327] Les conclusions issues de ces travaux sont détaillées plus loin dans ce chapitre.

Modèles d'hépatectomie + ischémie chaude induite par clampage porte

D'autres études que celles décrites précédemment ont rapporté des modèles d'hépatectomie étendue combinée à la création de lésions d'ischémie chaude dans le futur foie restant (Tableau 5). Bien que ces modèles furent initialement développés afin d'étudier les lésions d'ischémie-reperfusion ou les méthodes de suppléance hépatique, ils peuvent également être utiles pour l'étude du SFS car l'ischémie-reperfusion est considéré comme un mécanisme participant et/ou aggravant le SFS, que ce soit après hépatectomie ou transplantation hépatique.[343] Par exemple, Leng et al. ont comparé la trisectoriectomie avec ou sans clampage pédiculaire préalable de 20 minutes, et ont montré que pour un même volume donné, l'ischémie-reperfusion était responsable d'une capacité de régénération altérée et d'une tolérance moindre à l'hyperperfusion portale.[344]

Modèle optimal d'hépatectomie small-for-size

Conformément à ce qui a été suggéré chez l'Homme,[117] une absence de corrélation entre pression et débit portes étaient retrouvées dans les études expérimentales étudiant le syndrome SFS chez le porc. En effet, alors que la tri-sectoriectomie entraîne une hyperperfusion porte, elle n'entraîne que peu ou pas de modification du gradient porto-cave.[306,327] Ce manque de corrélation peut s'expliquer par la très grande compliance du foie de porcs sains ne présentant pas de fibrose hépatique, ce qui permet au foie de baisser sa résistance lorsque le débit porte augmente afin de maintenir une pression normale, jusqu'à un certain seuil.

De façon similaire à ce qui a été montré en transplantation hépatique,[317] un seuil critique de 20% de volume doit être atteint après hépatectomie chez le porc afin de créer une hyperperfusion portale capable de déborder la capacité de compliance du foie et ainsi de créer les conditions du SFS.[326,327] Cependant, contrairement à la transplantation hépatique qui offre la possibilité d'utiliser des receveurs plus grands que les donneurs afin de diminuer le ratio greffon/poids corporel total du lobe latéral droit (qui représente 30% du volume), cette astuce ne peut être appliquée lors d'une hépatectomie. Par conséquent, il est nécessaire, soit de réduire le volume du foie restant, soit d'induire une ischémie du foie restant, afin de réduire la capacité du foie à supporter une l'augmentation de l'inflow porte.[344] La réalisation d'une tri-sectoriectomie combinée à la résection partielle du secteur latéral droit permet d'obtenir un volume résidule hépatqiue d'environ 20%, mais il s'agit d'une intervention complexe avec une grande surface de transection au milieu du lobe qui peut s'avérer hémorragique.[47,300,338-341] En revanche, le modèle d'hépatectoie subtotale qui permet d'obtenir un foie résiduel d'environ 10% est en soit une intervention relativement simple à réaliser car la transsection intéresse une fine tranche le long de la scissure entre le lobe latéral droit et le lobe caudé.[306,326,327] Ainsi, les modèles d'hépatectomie subtotale et de trisectoriectomie gauche combinée à l'induction de lésions ischémiques par clampage porte représentent à notre sens les 2 modèles porcins d'hépatectomie les plus adaptés pour l'étude du syndrome SFS.

4.1.6. Techniques de modulation du flux splanchnique

4.1.6.1. Shunts porto-caves

Au cours de la transplantation hépatique small-for-size

La première modalité de modulation du flux splanchnique rapportée chez le porc correspondait à un shunt trans-parenchyateux porto-systémique confectionné dans un modèle de

transplantation hépatique d'un greffon partiel utilisant le lobe latéral droit incluant le segment 1. Le shunt était confectionné ex-vivo entre la veine hépatique médiane et la branche porte sectorielle du lobe médial droit.[318,345] Reichert et al. utilisèrent un modèle de transplantation hépatique SFS utilisant un greffon entier implanté chez un receveur 3 à 4 fois plus gros et construisirent un shunt porto-cave en utilisant un greffon iliaque veineux issu du donneur, sans ligature en aval de la veine porte.[346] Les auteurs montraient d'importants remaniements nécortico-hémorragique dans le parenchyme des animaux n'ayant pas bénéficié de shunt contrairement à ceux ayant bénéficié du shunt dont l'analyse histologique du greffon montraient des lésions d'ischémie-reperfusion et des signes de congestion modérés. Des données similaires étaient rapportées par Asakura et al., qui ont rapporté une simplification de la technique du shunt porto-cave utilisé dans un modèle de transplantation du lobe latéral droit, consistant en la réalisation d'une anastomose latéro-latérale entre la veine porte et la veine cave infrahépatique, sans nécessité de greffon veineux ou de prothèse.[347]

Le même modèle de shunt porto-cave était par la suite utilisé par Wang et al. qui ont réalisé des mesures hémodynamiques peropératoires et ont montré que le débit porte était significativement augmenté chez les animaux sans shunt, alors qu'il diminuait chez ceux avec shunt, par rapport à la valeur de base avant transplantation.[44,348]

Au cours des hépatectomies pour étudier les effets de l'ischémie chaude

Les premières études ayant rapporté des méthodes chirurgicales de modulation du flux splanchnique n'étudiaient pas les effets du shunt sur le processus du SFS, mais étaient conçues de telle sorte à permettre l'étude des effets de l'ischémie chaude sur la survenue d'une défaillance hépatique postopératoire après hépatectomie étendue, sans l'effet surajouté de l'hyperperfusion porte. Ainsi, 2 études de l'équipe d'Athènes ont étudié les effets du préconditionnement ischémique et du clampage intermittent sur la régénération hépatique après tri-sectoriectomie gauche.[332,349] Dans ces 2 études, un shunt porto-cave était

confectionné à l'aide d'une prothèse Gore-tex de 5 mm ou directement par anastomose latéro-latérale afin d'éviter la congestion du foie résiduel : le but n'étant pas d'étudier l'effet bénéfique du shunt, il n'y avait pas de groupe contrôle sans shunt.

De façon similaire, Arkadopoulos et al.[337] de même que Nastos et al.[336] ont utilisé un modèle de tri-sectoriectomie gauche combinée à la réalisation d'un shunt porto-cave combiné à une ischémie chaunde de 150 minutes, afin de développer un modèle de défaillance hépatique post-résectionnelle et étudier les effets d'un traitement anti-oxydant sur les lésions muqueuses digestives induites par le modèle.

Au cours des hépatectomies pour étudier les effets de l'hyperperfusion porte

Wang et al. ont réalisé la première étude évaluant les effets d'un shunt porto-cave sur les résultats postopératoire des hépatectomies étendues chez le porc. Les auteurs ont comparé la survie de 7 porcs ayant eu une tri-sectoriectomie gauche associé à une résection partielle du secteur latéral droit avec confection d'un shunt porto-cave direct latéro-latéral de 6 mm, à 7 porcs ayant la même opération sans shunt.[300] La survie à 4 jours était de 100% dans le groupe avec shunt, alors qu'elle était nulle dans le groupe sans shunt. Dans ce dernier groupe, la pression porte ainsi que le débit porte étaient significativement augmenté par rapport au groupe shunt, et l'examen des explants révélaient des lésions histologiques nécrotiques sévères.

Wege et al. ont utilisé le modèle de tri-sectoriectomie gauche afin d'évaluer les effets d'un shunt porto-systémique transparenchymateux placé durant l'opération par voie transjugulaire (TIPS) sous contrôle radioscopique.[334] Les auteurs ont montré une meilleure régénération hépatique dans le groupe ayant bénéficié du TIPS. Iida et al. utilisèrent un modèle de trisectoriectomie gauche avec ou sans shunt porto-cave direct latéro-latéral de 5 mm et ont montré que les porcs sans shunt présentaient une croissance de volume du foie résiduel à J4, mais avec significativement plus de lésions histologiques à l'examen

histologique avec un index apoptotique augmenté.[333] En revanche, dans le groupe avec shunt, l'examen histologique du foie résiduel ne montrait quasiment aucune lésion significative et le volume du foie résiduel au 7^{e} jour était équivalent à celui observé dans le groupe sans shunt. Ces données suggérèrent que l'hyperperfusion porte rencontrée dans le groupe sans shunt était à l'origine d'une croissance anarchique et trop rapide du foie, alors que la modulation du flux porte permet d'éviter ce mécanisme.

La différence de régénération observée en terme qualitatif et quantitatif entre les animaux ayant bénéficié d'une modulation du flux splanchnique et les animaux contrôles après hépatectomie étendue à une différence de synthèse de facteurs de croissance, tel que cela a été suggéré par Ladurner et al.[350] Ceux-ci ont en effet démontré que les animaux ayant subi une tri-sectoriectomie gauche combinée à la confection d'un shunt porto-cave (réalisé à l'aide d'un greffon aortique prélevé sur un autre animal) présentaient durant la phase postopératoire des taux plus élevés de Ki-67 et des taux diminués de VEGF et CK-7 par rapport aux animaux ayant subi la même opération mais sans shunt.

4.1.6.2. Shunts mésentérico-caves

Au cours de la transplantation hépatique small-for-size

En 2002, Boillot et al. ont rapporté un modèle de modulation du flux porte au cours d'une transplantation hépatique de foie partiel, consistant en un shunt mésentérico-cave latéro-latéral avec ligature de la veine mésentérique supérieur en aval du shunt.[101] Dans ce modèle, le shunt était créé entre la veine mésentérique supérieure et la veine cave infra hépatique du receveur à l'aide d'un greffon veineux cave prélevé chez le donneur.[101,320] La veine mésentérique supérieure était liée en aval du shunt de manière à effectuer une déconnexion mésentérico-porte. Le greffon implanté ne recevait donc que le sang splanchnique issu du territoire de drainage gastroduodénal et pancréatico-splénique. Les animaux ayant bénéficié

d'une modulation du flux splanchnique avait une survie médiane de 39 jours tandis que ceux sans shunt étaient tous morts lors de la 1ère semaine. Contrairement au groupe contrôle, l'examen histologique de la pièce opératoire des animaux avec shunt montrait une architecture lobulaire et portale qui était préservée. Les auteurs considéraient que le sang splanchnique issu des territoires gastroduodénal et pancréato-splénique étaient enrichi en facteurs trophiques, expliquant ainsi le fait qu'ils aient choisi d'effectuer une déconnexion portomésentérique afin de dériver la totalité du flux gastroduodénal et pancréatosplénique en direction du greffon et non du shunt.[351]

Un autre modèle de shunt mésentérico-cave a été décrit par l'équipe d'Athènes. Ce shunt était réalisé à l'aide d'un pontage prothétique, et le greffon SFS utilisé était un secteur latéral gauche.[331] A la différence du modèle de shunt décrit par Boillot et al., il n'y avait pas de ligature de la veine mésentérique en aval du shunt. En plus de résultats similaires à l'étude de Boillot, les auteurs montraient qu'il existait une augmentation significative de près du double de la pression veineuse porte chez les animaux sans shunt, alors que la pression porte restait inchangée chez les animaux avec shunt.

Au cours des hépatectomies étendues

Pouyet et al. ont utilisé un modèle d'hépatectomie gauche (résection des 2 secteurs ou lobes gauches) afin de tester les effets d'un shunt mésentérico-cave avec ligature en aval de la veine mésentérique supérieure.[352] Bien que le modèle d'hépatectomie rapporté n'était pas un véritable modèle de SFS (le volume résiduel étant d'environ 55% du foie total initial), les auteurs ont utilisé cette méthode de modulation du flux porte avec déconnexion mésentérico-porte afin d'en étudier les conséquences. Les auteurs rapportèrent un profil de régénération équivalent entre les animaux avec et sans shunt, ce qui fit conclure aux auteurs que les principaux facteurs hépatotrophiques de régénération du foie étaient issus du territoire de drainage veineux gastro-pancréatico-duodénal.

Tu et al. ont égaement rapporté un modèle de shunt mésentérico-cave utilisant la veine rénale gacuhe comme greffon interposé.[341] Dans cette étude, les auteurs ont comparé le devenir de 3 groupes distincts d'animaux (tri-sectoriectomie gauche avec shunt, tri-sectoriectomie sans shunt, hépatectomie subtotale avec shunt) et une amélioration de la survie à 14 jours dans le groupe tri-sectoriectomie avec shunt par rapport aux 2 autres groupes.

4.1.6.3. Diversion porte extracorporelle

Une autre méthode de modulation chirurgicale du flux splanchnique a été ultérieurement rapportée par Hou et al., consistant en une diversion portale au sein d'un circuit extracorporel permettant d'effectuer une plasmaphérèse afin de « détoxifier » le sang splanchnique.[340] L'objectif était selon les auteurs de pallier la synthèse de facteurs délétères au cours du processus de régénération hépatique. Dans 2 études distinctes, cette équipe a comparé cette technique à la plasmaphérèse classique ou à la réaisation de l'hépatectomie subtotale sans modulation du flux splanchnique.[340,342] Ces études montrèrent toutes deux une diminution de la défaillance hépatique et une amélioration de la régénération chez les animaux ayant bénéficié de la diversion combinée à la plasmaphérèse.

4.1.6.4. Ligature d'artère splénique et splénectomie

Alors que la ligature d'artère splénique et la splénectomie représentent les modalités chirurgicales de modulation du flux splanchnique les plus utilisées au cours de la transplantation hépatique de foie partielle chez l'Homme,[120,353,354] celles-ci ne sont pas efficaces chez le porc.[327] En effet, alors que depuis plus de 15 ans diverses techniques de shunts entre le système mésentérico-porte et la veine cave avaient été décrits chez le porc, aucune étude n'avait rapporté ces 2 techniques impliquant le flux splénique, pourtant plus

simples à réaliser et utilisées en première ligne chez l'Homme, ainsi que chez le rat.[299] Il s'agit de l'une des raison nous ayant poussé à effectuer une étude sur les effets de la ligature de l'artère splénique et de la splénectomie après réalisation d'une hépatectomie étendue chez le porc, et nous a permis de montrer que ces 2 modalités n'étaient aucunement efficaces chez le porc contrairement à chez l'Homme en raison d'importantes différences anatomiques.[327] Cette étude est détaillée plus loin dans ce chapitre.

4.1.6.5. Modulation pharmacologique

Quelques études se sont intéressées aux modalités pharmacologiques de modulation du flux splanchnique. Celles-ci auraient par rapport aux classiques méthodes chirurgicales le double d'être non-invaisve et temporaires. Hessheimer et al. ont démontré que la perfusion intraveineuse de somatostatine après réalisation d'une transplantation d'un greffon SFS de 20% entraînait une diminution significative de la presson porte postopératoire et des lésions histologiques de SFS, ainsi qu'une amélioration de la reprise de fonction hépatique et de la survie.[305] Dans le cadre de notre travail de thèse de sciences, nous nous sommes interssés à l'intérêt de la perfusion de somatostatine aux cours des hépatectomies étendues et avons mis en évidnence l'efficacité de cette molécule à diminuer le débit porte après hépatectomie 70% et 90%, ainsi que sa capacité à restaurer un gradient de pression porto-cave en-dessous de la valeur seuille de 10 mmHg après hépatectomie à 90%.[306] Cette étude est détaillée plus loin dans ce chapitre.

4.1.6.6. Seuils critiques de diversion du flux porte

Initialement, les études évaluant l'efficacité de la modulation du flux splanchnique au cours de la transplantation hépatique ou des hépatectomies étendues sur modèle porcin s'intéressaient

uniquement à ses effets bénéfiques, sans évaluer le flux minimum nécessaire pour la régénération. Cependant, dans l'étude de Kelly et al., les auteurs observaient déjà que le taux de régénération hépatique était inversement proportionnel à la taille initiale du greffon, ce qui laisser suggérer que, malgré ses effets délétères, l'hyperperfusion porte pouvait dans une certaine mesure représenter un facteur déclencheur pour la régénération hépatique. Par la suite, Hessheimer et al. ont montré qu'une dérivation excessive du flux porte pouvait s'avérer délétère pour le processus de régénération hépatique.[46] en effet, les auteurs ont réalisé une étude utilisant le modèle de transplantation hépatique à 20% dans lequel ils ont comparé 3 groupes d'animaux : sans shunt, avec shunt porto-cave (utilisant une prothèse en Gore-tex) de 6 mm, et avec shunt de 12 mm. Dans cette étude, les animaux du groupe ayant le shunt de plus gros calibre (12 mm) et donc la diversion portale la plus importante, avaient une moins bonne survie que les 2 autres groupes, y compris le groupe sans shunt. Des résultats concordants ont été rapportées par Yagi et al., qui ont utilisé un modèle similaire.[48] Enfin, dans la configuration des hépatectomies étendues, Wang et al. ont comparé 2 groupes d'animaux ayant eu un shunt mésentérico-cave suivi d'une hépatectomie subtotale, et ont montré que les animaux qui conservaient un débit porte plus important présentaient une meilleure régénération hépatique que les animaux qui avaient une diversion porte excessive.[47]

4.1.6.7. L'effet tampon de l'artère hépatique

En plus de l'hyperperfusion porte génératrice d'une hypertension portale aiguë, l'effet tapon de l'artère hépatique représente un autre mécanisme impliqué dans le processus physiopathologique complexe du syndrome SFS.[14,53] Ce phénomène a été retrouvé aussi bien dans les modèles porcins de transplantation hépatique SFS que d'hépatectomie étendue.[47,319,352] Afin de pallier ce phénomène, 2 méthodes existent : d'une part, les méthodes précédemment décrites de modulation du flux porte, qui en diminuant le flux porte vont automatiquement entraîner une hausse du débit artériel ; d'autre part, l'utilisation de molécules

visant à bloquer spécifiuement la vasoconstriction artérielle.[53] Ainsi, Kelly et al. ont montré que la perfusion intra-artérelle d'adénosine permettait de restaurer un débit artériel hépatique adéquat chez des animaux présentant un effet tampon après transplantation d'un foie partiel de 20%.[355] Cette augmentation du débit artériel par ailleurs était associé à une survie améliorée.

4.1.7. Synthèse

En somme, au vue des données issues de cette mise au point, l'utilisation de divers modèles porcins de syndrome SFS au cours des 2 dernières décennies a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques impliquées, ainsi que l'établissement de multiples modalités de modulation du flux splanchnique, qui aujourd'hui, sont utilisées chez l'Homme en pratique standard. Trois modèles paraissent à même de permettre l'étude du syndrome SFS chez le porc : (i) l'hépatectomie subtotale (à 90%) sans clampage porte, (ii) la tri-sectoriectomie gauche (à 70%) combinée à l'ischémie induite par clampage porte prolongé (de 20 minutes), et (iii) la transplantation du secteur (ou lobe) latéral droit incluant le segment 1 implanté chez un receveur plus gros que le donneur. Ces 3 modèles sont également adaptés pour l'étude des modalités de modulation du flux splanchnique qui intéresse les débtits porte, mésentérique supérieur, ainsi que l'effet tampon. En revanche, le modèle porcin, en raison de différences anatomiques avec l'Homme, ne paraît pas approprié pour l'étude dees modalités de modulations intéressants le flux splénique. A l'avenir, l'utilisation de ce modèle devrait permettre de poursuivre la recherche sur le développement de moyens permettant de prévenir le syndrome SFS après hépatectomie étendue ou transplantation de foie partiel chez 2 adultes, avec notamment, l'essor possible de modalités pharmacologiques de modulation du flux splanchnique.

4.2. Développement d'un modèle porcin d'hépatectomie small-for-size syndrome

Le modèle décrit dans cette partie a fait l'objet d'une publication,[327] qui est annexée à la fin du présent travail (Annexe 6).

Contexte et but du travail

Etant donné les similitudes entre l'anatomie humaine et l'anatomie porcine, les modèles porcins d'hépatectomie étendue ont été largement utilisés pour l'étude de la régénération hépatique.[326] Cependant, l'étude du syndrome small-for-size nécessite d'atteindre un seuil de volume hépatique résiduel induisant une augmentation significative du gradient porto-cave, définition la survenue d'une hypertension portale aiguë.[14] Divers modèles porcins ont été proposé par le passé pour reproduire le syndrome small-for-size, mais le pourcentage exact de volume hépatique réséqué nécessaire au développement d'une hypertension portale aiguë n'est pas établi. Le but de ce travail était donc d'étudier les variations hémodynamiques splanchniques après hépatectomie étendue en utilisant 2 modèles distincts d'hépatectomie chez le porc : l'hépatectomie à 70% (ou tri-sectoriectomie gauche) et l'hépatectomie à 90% (ou hépatectomie subtotale).

Matériel et Méthode

Ethique

Toutes les recommandations éthiques Françaises et Européennes étaient respectées au cours de ces expérimentations. Le protocole était validé par le Comité d'éthique de l'Université Lyon 1, et était enregistré sous le numéro BH2012-32).

Animaux

Quatorze porcs fermiers de sexe féminin étaient utilisés pour cette étude. Tous les animaux étaient issus de l'animalerie « Porc Plein Air » (Saint-Clair sur Galaure, France) et étaient transportés au sein de l'animalerie de l'université Lyon 1 au minimum 3 jours avant les procédures expérimentales. Ils étaient nourris ad libitum et étaient soumis à une lumière artificielle reproduisant le cycle nycthéméral. Toutes les séances expérimentales étaient éffectuées au sein de l'Ecole de Chirurgie de Lyon (Domaine Rockefeller, Université Lyon 1).

Les animaux étaient divisés en 2 groupes équivalents : 7 animaux allaient avoir une hépatectomie à 70% (groupe H70), et 7 animaux avaient une hépatectomie à 90% (groupe H90). Pour chaque animal, des mesures des paramètres hémodynamiques étaient réalisées avant et après hépatectomie, de façon à ce que chaque animal soit son propre contrôle.

Anesthésie

Tous les animaux étaient sédatés initialement par une injection intra musculaire de Kétamine (Imalgène, 20 mg/kg, Merial, Lyon) et de Xylazine (Rompun, 3 mg/kg, Bayer, Belgique) avant d'être transférée en salle d'opération. L'induction anesthésique était obtenue avec une injection intraveineuse de propofol (Diprivan 1%, 3 mg/kg, Fresenius Kabi, Lake Zurich, Autriche) à travers un cathéter veineux périphérique dans l'oreille gauche. L'intubation orotrachéale était réalisée avec une sonde de 7 mm et l'entretien était réalisé par une perfusion de sufentanil (Sufenta, 1 mg/kg/h, Janssen-Cilag, Issy-les-Moulineaux). Une antibioprophylaxie était réalisée par une injection d'1 g de Ceftazidime juste avant l'incision.

Hépatectomie à 70%

Cette procédure consistait en la résection des lobes latéral gauche, paramédial gauche et paramédial droit, tels que décrit précédemment.[301] L'intervention commençait par une laparotomie médiane xypho-pubienne, ou bi-sous-costale. Le premier temps consistait en la dissection du pédicule hépatique pour repérer la voie biliaire principale, l'artère hépatique propre et la veine porte. Les branches biliaires et artérielles à destinée des lobes latéral

gauche, paramédial gauche et paramédial droit étaient liées et sectionnées. La branche portale gauche était liée puis sectionnée, tandis que la branche porte droite était disséquée sur 1 cm en intra parenchymateux, jusqu'à isoler la division entre la branche à destinée du lobe paramédial droit qui était liée puis sectionnée, et celle à destinée du lobe latéral droit, qui était préservée. Le deuxième temps consistait en la transsection du parenchyme hépatique. Celle-ci était amorcée au niveau de la scissure porte droite (entre les lobes paramédial droit et latéral droit sur environ 2 cm de bas en haut et d'avant en arrière, puis en avant des veines sus-hépatiques drainant ces lobes, de façon à pouvoir placer un clamp vasculaire sur le pont parenchymateux restant entre lobes latéral et paramédial droits. La pièce était ensuite réséquée et pesée. Un surjet aller-retour au fil vasculaire était effectué au niveau de la tranche de section, pour permettre le retrait du clamp.

Hépatectomie à 90%

L'intervention commençait par une hépatectomie à 70%. Une transsection parenchymateuse était ensuite initiée au niveau de la scissure située entre le segment I et le reste du lobe latéral droit, puis sur les pourtours de la zone à réséquer, de façon à pouvoir placer un clamp vasculaire. La pièce était ensuite réséquée et pesée. Un surjet aller-retour au fil vasculaire était effectué au niveau de la tranche de section, pour permettre le retrait du clamp.

Mesures hémodynamiques

Les paramètres hémodynamiques systémiques (Pouls, Pression artérielle médiane, Pression veineuse Centrale, Débit cardiaque) étaient recueillis de manière invasive par des capteurs et cathéters centraux. Les paramètres hémodynamiques splanchniques étaient recueillis par des capteurs mis en place avant et après réalisation de l'intervention chirurgicale :

- Les pressions de la veine porte (PVP) et de la veine cave inférieure (PVCI) étaient mesurées par deux capteurs de pression Millar® placés dans les vaisseaux. Le gradient portocave état calculé selon la formule : GPC=PVP-PVCI.
- Les débits de la veine porte (QVP), de l'artère hépatique (QAH) et de la veine cave inférieure (QVCI) étaient mesurés à l'aide de sondes de débit-métrie doppler respectivement de 10mm, 4mm et 12mm Transonic®

L'ensemble des paramètres étaient enregistrés en temps réel et analysés sur le logiciel Labchart Pro® (AD-Instruments®), version 7.0.

Euthanasie

En fin de procédure, tous les animaux étaient euthanasiés sans réveil.

Résultats

Volumétrie

Les poids des animaux et des foies entiers étaient similaires dans les 2 groupes (Tableau 8). Le pourcentage médian de foie réséqué dans le groupe H70 était de 71%, tandis qu'il était de 89% dans le groupe H90. Le ratio poids de foie sur poids corporel total était de 0,82% dans le groupe H70 et de 0,33% dans le groupe H90.

Tableau 8. Volumétrie hépatique dans les groupes H70 et H90. *D'après Darnis et al. HPB (Oxford) 2015;17:881-8.*[327]

	70% hepatectomy (n = 7)			90% hepatectomy (n = 7)		
	Before H70	After H70	*P*-value	Before H90	After H90	*P*-value
Weight of animals, kg, median (IQR)	26 (25–30)			26 (25–30)		
Percentage of resection, median (IQR)	71 (69–74)			89 (87–90)		
Weight of remnant liver, g, median (IQR)	795 (730–948)	220 (213–275)	0.016	780 (678–840)	90 (68–108)	0.016
Liver : body weight ratio, %, median (IQR)	2.81 (2.67–2.89)	0.82 (0.73–0.84)	0.016	2.92 (2.66–3.01)	0.33 (0.28–0.37)	0.016

IQR, interquartile range (first–third quartiles).

Paramètre hémodynamiques systémiques

Dans le groupe H70, la pression artérielle moyenne (83 mmHg versus 85 mmHg, p=0,22) de même que la fréquence cardiaque (120 bpm versus 131 bpm, p=0,67) n'étaient pas différentes avant et après hépatectomie à 70%. En revanche, dans le groupe H90, la pression artérielle diminuait significativement après hépatectomie 90% (de 85 mmHg à 61 mmHg, p=0,016), alors que la fréquence cardiaque restait inchangée (121 bpm versus 137 bpm, p=0,47).

Variations hémodynamiques splanchniques

Les variations hémodynamiques splanchniques sont rapportées dans le tableau 9. Le débit porte brut diminuait de 25% après hépatectomie à 70% (p=0,16) et de 46% après hépatectomie à 90% (p=0,016). Lorsque rapporté au poids de foie résiduel, le débit porte augmentait de manière significative dans les 2 groupes : de 122% après hépatectomie à 70% (p=0,016) et de 338% après hépatectomie 90% (p=0,031).

Le débit artériel hépatique diminuait de 75% après hépatectomie 70% (p=0,031) et de 89% après hépatectomie 90% (p=0,016). Cependant, une fois rapporté au poids de foie résiduel, les différences observées n'étaient pas significatives.

Le gradient portocave restait inchangé après hépatectomie à 70%, tandis qu'il augmentait significativement après hépatectomie à 90% pour atteindre une valeur de 10 mmHg. Bien que les différences observées n'étaient pas significatives, la résistance hépatique calculée diminuait de moitié après hépatectomie à 70%, alors qu'elle était légèrement augmentée après hépatectomie 90%.

Tableau 9. Variations hémodynamiques splanchniques avant et après hépatectomie à 70% et hépatectomie à 90%. *D'après Darnis et al. HPB (Oxford) 2015;17:881-8.*[327]

	70% hepatectomy (n = 7)			90% hepatectomy (n = 7)		
	Before H70	After H70	P-value	Before H90	After H90	P-value
PVF, ml/min, median (IQR	1085 (822–1199)	815 (477–906)	0.160	992 (899–1128)	532 (397–527)	**0.016**
PVF : liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	123 (96–158)	273 (260–362)	**0.016**	124 (121–144)	543 (433–827)	**0.031**
HAF, ml/min, median (IQR)	178.0 (154–222)	44.0 (26.0–50.0)	**0.031**	149.0 (121–167)	15.7 (3.4–16.5)	**0.016**
HAF : liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	26.3 (16.9–26.7)	17.3 (13.9–19.9)	0.560	21.4 (13.2–25.2)	12.6 (3.6–25.3)	0.220
HAF/(PVF + HAF, %, median (IQR)	15.1 (11.3–17.0)	5.7 (4.3–6.9)	**0.015**	14.5 (8.8–15.2)	2.9 (1.7–3.2)	**0.016**
PVP, mmHg, median (IQR)	11.9 (10.4–16.2)	13.2 (12.1–13.9)	0.700	13.9 (10.8–17.2)	18.9 (16.3–21.0)	**0.016**
IVCP, mmHg, median (IQR)	8.9 (7.1–10.5)	9.2 (7.9–12.5)	0.470	8.5 (6.5–10.9)	9.6 (7.2–10.6)	**0.687**
HVPG, mmHg, median (IQR)	3.3 (2.7–4.0)	4.5 (2.7–5.4)	0.570	3.7 (1.2–5.6)	10.0 (9.0–12.0)	**0.016**
PVR, 10^{-3} dyne/s/m^2/cm^5, median (IQR)	31.6 (15.0–45.8)	15.7 (7.8–19.4)	0.380	15.3 (4.4–18.3)	19.6 (9.6–26.7)	0.580

P-values in bold indicate significant differences at $P < 0.05$.
HAF, hepatic artery flow; HPVG, hepatic venous pressure gradient; IQR, interquartile range (first–third quartiles); IVCP, inferior vena cava pressure; PVF, portal vein flow; PVR, portal vein resistance.

Interprétations

Les résultats rapportés montrent que le modèle d'hépatectomie 70% induit une hyperperfusion porte, sans toutefois induire d'hypertension porte. Cette absence d'augmentation du gradient porto-cave après hépatectomie 70% s'explique par la diminution très importante de la résistance hépatique observée entre avant et après l'hépatectomie. Cette baisse de la résistance en réponse à l'augmentation du débit porte est le reflet de la capacité de compliance du foie sain chez le porc.

A l'inverse, le modèle d'hépatectomie à 90% induit un hyperdébit porte ainsi qu'une augmentation significative du gradient porto-cave, qui atteint une valeur de 10 mmHg. Cette

augmentation peut s'expliquer par la probable saturation de la capacité de complicance du foie qui n'est plus capable de baisser sa résistance en réponse à l'augmentation trop importante du débit porte rapporté au poids de foie résiduel.

4.3. Développement d'un modèle porcin de transplantation hépatique

Contexte

La transplantation hépatique de foie total ou partiel chez le porc constitue un véritable challenge. En effet, ainsi que cela a été abordé dans la premier chapitre de cette 3ème partie, la configuration intégralement intra hépatique de la veine cave inférieure nécessite obligatoirement un clampage cave et rend impossible la réalisation d'un shunt porto cave temporaire durant la procédure. Cela implique que durant toute la période de réalisation des anastomoses cave et porte, le porc va subir une ischémie veineuse de l'ensemble du territoire porte et du territoire cave inférieure. Les 1ères études décrivant la technique de TH chez le porc rapportaient l'utilisation systématique d'une circulation extra corporelle durant la procédure afin d'éviter cette période d'ischémie veineuse chez le sujet receveur (Terblanche, Peacock, Bowes, & Hobbs, 1968; Woodle, Hunter, Eisele, Talken, & Ward, 1985). Ultérieurement ont été rapportées des techniques de TH avec utilisation de prothèses vasculaires permettant de limiter la durée de l'ischémie en permettant de faciliter la technique d'anastomose vasculaire (Oldhafer, Hauss, Gubernatis, Pichlmayr, & Spiegel, 1993; Tanaka et al., 1994), mais avec pour inconvénients l'exposition aux complications liées à l'utilisation de prothèses vasculaires (hémorragie liées à l'héparine, thrombose intra prothétique).

La complexité des toutes ces procédures a conduit au développement de techniques simplifiées de transplantation hépatique sans circulation extracorporelle. Fondevila et al. ainsi qu'Oike et al. ont ainsi montré que le déclampage porte après réalisation uniquement des anastomoses cave supra hépatique et porte permettaient de réduire considérablement la

durée d'ischémie du territoire porte, principale source d'instabilité hémodynamique chez le porc(Fondevila et al., 2011; Oike et al., 2001). Enfin, Kelly et al. ont montré que le choix d'un greffon partiel de 30% était le meilleur compromis afin d'obtenir un syndrome small-for-size constant tout en permettant la survie du porc, alors qu'un greffon partiel de moins de 20% entraîne une mortalité de 47% et qu'un greffon de plus de 40% n'entraîne qu'inconstamment un syndrome small-for-size(Kelly et al., 2004). C'est pourquoi notre choix s'était orienté vers la technique de transplantation hépatique décrite par Fondevila et Kelly. Au cours des séances expérimentales successives, nous avons appris de nombreux enseignements et avons progressivement modifié la technique. Cependant, alors que la technique est désormais bien codifiée au sein de notre équipe, peu de mesures hémodynamiques splanchniques ont pu être effectuées au cours des 14 TH de foie total et aucune au cours des 4 TH de foie partiel à 30% réalisées. Parmi les 14 TH de foie total, les 4 premiers sujets sont décédés à l'issu de la procédure et aucune mesure n'a pu être réalisée. Les causes de ces décès étaient vraisemblablement liées à des anémies aiguës et/ou a des arrêts cardiaques par trouble métabolique. Nous discuterons ici les principes techniques des modèles de transplantation hépatqiue foie total / foie partiel utilisés, ainsi que les différentes modifications techniques apportées nous ayant permis de consolider ce modèle.

Technique chirurgicale

Prélèvement

L'intervention commençait par une laparotomie médiane xypho-pubienne dans tous les cas. En cas de prélèvement pour une transplantation hépatique 30%, une hépatectomie à 70% était tout d'abord effectuée. Les éléments du pédicule hépatique (voie biliaire principale, artère hépatique, veine porte), la veine cave inférieure infra-hépatique, l'aorte lombaire, l'aorte coeliaque et la veine cave inférieur supra-hépatique étaient ensuite disséqués. Des canules étaient placées dans l'aorte lombaire, la veine cave inférieure infra-hépatique et la veine porte.

L'aorte coeliaque, la veine cave inférieure supra-hépatique, l'aorte lombaire en aval de la canule, la veine cave inférieure infra-hépatique étaient clampées ; et un soluté de conservation (IGL-1) à 4°C était perfusé par les canules de l'aorte lombaire et de la veine porte. Une décharge était permise par la canule de la veine cave inférieure. Le refroidissement du greffon était complété des glaçons placés tout autour de l'organe. Le greffon était enfin explanté en prenant soin de conserver sa vascularisation en vue de la réimplantation ultérieure. On le plaçait dans une cupule remplie de glaçon, protégé dans un sac à grêle, puis au réfrigérateur.

Transplantation foie total

Après laparotomie médiane ou bi-sous-costale, l'ensemble des branches vasculaires hépatiques afférentes et efférentes étaient disséquées. Parallèlement une deuxième équipe procédait à la préparation du greffon (réparation des plaies vasculaires, mise en place de fils de suture en attente, réchauffement et rinçage avec 1L de soluté de remplissage de type Ringer-Lactate). Des clamps étaient placés sur la veine porte, l'artère hépatique, la veine cave inférieure infra-hépatique et la veine cave inférieure supra-hépatique du receveur, pour permettre l'explantation du foie. Le greffon était ensuite transplanté. L'anastomose cavo-cave inférieure supra-hépatique et porto-porte étaient réalisées en premier pour restaurer l'axe porto-hépato-cave en moins de 30 minutes. Puis on finissait par les anastomoses cavo-cave inférieure et artério-artérielle.

Transplantation foie partiel

La technique était identique à la Transplantation hépatique 100%. Le greffon était prélevé après une hépatectomie à 70% réalisée chez le donneur.

Améliorations techniques

Améliorations réanimatoires

Au cours des premières transplantations effectuées, nous avons constatés systématiquement un arrêt cardiaque ou un collapsus majeur au déclampage. Nous avons mis cela sur le compte d'un syndrome de reperfusion majeur et d'un désordre hydroélectrolytiuqe majeur que nous ne monitorions pas au début de notre expéreince. Afin de prévenir cela, un rinçage systématique du greffon avant reperfusion était réalisé afin d'éliminer le liquide de conservation contenu dans le foie, pouvant être la source d'une hyperkaliémie lors de la mise en charge du greffon. De plus, l'acuqisition d'un appareil de gazométrie artériel nous a permis de monitorer les troubles ioniques survenant en particuleir au moment du déclampage, avec notamment des hypcalcémie et des hyperkaliémie importantes, source d'arrêt cardiaque.

Par ailleurs, l'utilisation de matelas chauffant ainsi que de lumière chauffante au cours de la procédure nous semble importante afin de limiter le refroidissement de l'animal qui peut être très rapide, en raison du petit gabarit de l'animal alors qu'une incision xipho-ubienne est nécessaire. Enfin, nous avons entrepris la réalisation systématique d'une exsanguination du donneur à la fin de chaque prélèvement, avant l'euthanasie du donneur. Le sang prélevé était ensuite utilisé pour transfuser le receveur au cours de la greffe.

Lutte contre la congestion mésentérique

Du fait d'une masse mésentérique très volumineuse rapportée à son poids corporel total, le porc tolère très mal la congestion mésentérique consécutive au clampage porte. Du fait de l'impossibilité d'effectuer une anastomose porto-cave, le temps d'anhépatie doit par conséquent être limité au minimum, à 20 minutes, tel que suggéré par Fondevila et al.[323] Cependant, en plus du clampage, l'existence d'un mésentère commun chez le porc expose au risque d'un « twist mésentérique » au cours de la phase d'explantation, lui-même source de collapsus et de relargage de produits toxiques suite à l'ischémie mésentérique. Nous avons donc par la suite été particulièrement vigilent à éviter toute éviscération et toute luxation de la

racine du mésentère au cours de cette phase d'explantation. Enfin, le recours au clampage de l'artère mésentérique avant la réalisation du clampage porte nous a paru essentiel pour prévenir la congestion mésentérique, et a permis d'observer une bien meilleure tolérance de l'animal au cours de la phase d'anhépatie.

4.4. Etude de la modulation chirurgicale du flux splanchnique par ligature d'artère splénique et splénectomie sur modèle porcin

Le modèle décrit dans cette partie a fait l'objet d'une publication,[327] qui est annexée à la fin du présent travail (Annexe 6).

Contexte et but du travail

Les modèles porcins d'hépatectomie et de transplantation de foie partiel ont été largement utilisés pour étudier les techniques chirurgicales de modulation du flux splanchnique, telles que la création d'un shunt porto-cave[300,346,347] ou mésentérico-cave.[101,320] En revanche, alors que la ligature d'artère splénique et la splénectomie font partie des techniques les plus décrites chez l'Homme pour moduler le flux porte après hépatectomie élargie[263,282,283] ou après transplantation de foie partiel,[112,116-118] aucune étude n'avait jusqu'à présent étudier ces techniques chez le porc. L'objectif de ce travail était donc d'étudier les variations hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies majeures chez le porc après modulation du flux porte par ligature de l'artère splénique et splénectomie.

Matériel et méthodes

Ethique

Toutes les recommandations éthiques Françaises et Européennes étaient respectées au cours de ces expérimentations. Le protocole était validé par le Comité d'éthique de l'Université Lyon 1, et était enregistré sous le numéro BH2012-32).

Animaux

Douze porcs fermiers de sexe féminin étaient utilisés pour cette étude. Tous les animaux étaient issus de l'animalerie « Porc Plein Air » (Saint-Clair sur Galaure, France) et étaient transportés au sein de l'animalerie de l'université Lyon 1 au minimum 3 jours avant les procédures expérimentales. Ils étaient nourris ad libitum et étaient soumis à une lumière artificielle reproduisant le cycle nycthéméral. Toutes les séances expérimentales étaient éffectuées au sein de l'Ecole de Chirurgie de Lyon (Domaine Rockefeller, Université Lyon 1).

Les animaux étaient divisés en 3 groupes : 5 animaux avaient une laparotomie « blanche » et étaient considérés comme le groupe contrôle ; 4 animaux avaient une hépatectomie à 70% (groupe H70) ; et 3 animaux avaient une hépatectomie à 90%.

Anesthésie et chirurgie

Les techniques anesthésiques et chirurgicales utilisées pour les hépatectomies à 70% et 90% ont été rapportées plus haut dans ce chapitre.

Modulation chirurgicale du flux porte

La modulation du flux porte était effectuée selon 2 modalités distinctes : la ligature d'artère splénique était effectuée par un clampage de l'artère splénique après dissection de celle-ci au niveau du hile splénique. La splénectomie consistait en une simulation de splénectomie par dissection puis clampage des 3 pédicules vasculaires (artériel et veineux) irriguant la rate chez le porc : le pédicule splénique, contrôlé dans le hile ; les vaisseaux courts, contrôlés dans le

ligament gastro-splénique ; et le pédicule gastro-épiploïque gauche, contrôlé le long de la grande courbure gastrique.

Tous les animaux de cette étude bénéficiaient des 2 modalités de modulation après un intervalle libre. L'une des 2 modalités de modulation était effectuée au minimum 20 minutes après l'hépatectomie, pendant 5 minutes. Suivait alors une période de 10 minutes, sans modulation, puis était réalisée la 2^{e} méthode de modulation.

Les mesures hémodynamiques étaient réalisées avant et après chaque technique de modulation afin de mesurer les variations induites.

Etude comparative du flux veineux splanchnique chez l'Homme et le porc

Parallèlement à cette étude expérimentale, nous avons étudier le rapport entre le débit veineux porte et le débit veineux splénique chez 8 aniamux ainsi que chez 6 patients humains (au cours d'une duodénopancréatectomie céphalique, sans envahissement veineux et sans reconstruction) afin de comprendre les éventuelles différences observées en terme d'efficacité de la ligature d'artère splénique et de la splénectomie entre le porc et l'Homme.

Résultats

Les effets de la ligature de l'artère splénique et de la splénectomie sont rapportés dans le tableau 10, montrant ainsi qu'aucune de ces techniques n'avait d'influence sur l'inflow hépatique.

Tableau 10. Variations hémodynamiques splanchniques avant et après ligature de l'artère splénique ou splénectomie dans les groupes contrôle, hépatectomie à 70% et hépatectomie à 90%. *D'après Darnis et al. HPB (Oxford) 2015;17:881-8.*[327]

	Splenic artery ligation			Splenectomy		
	Before	**After**	***P*-value**	**Before**	**After**	***P*-value**
	H0 group					
Animals, *n*	5			5		
HVPG, mmHg, median (IQR)	2.1 (1.7–2.2)	2.1 (1.9–2.3)	0.16	1.2 (1.1–1.5)	1.0 (0.8–1.6)	0.76
PVF/liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	104 (104–139)	118 (112–127)	0.56	105 (86–130)	114 (108–130)	0.81
HAF/liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	21.7 (14.9–31.3)	26.0 (13.6–31.3)	0.29	25.6 (7.3–31.3)	27.8 (10.9–28.1)	0.65
	H70 group					
Animals, *n*	4			4		
HVPG, mmHg, median (IQR	5.0 (3.6–6.5)	5.8 (3.9–6.3)	0.97	4.1 (2.2–5.9)	2.5 (1.6–4.2)	0.33
PVF/liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	325 (239–408)	259 (225–304)	0.41	233 (201–279)	233 (168–274)	0.98
HAF/liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	17.5 (13.6–21.3)	23.0 (20.8–24.7)	0.49	24.7 (18.1–31.3)	23.8 (22.6–24.9)	0.99
	H90 group					
Animals, *n*	3			3		
HVPG, mmHg, median (IQR)	13.0 (10.9–15.0)	12.7 (10.3–15.0)	0.70	6.3 (5.9–9.2)	7.5 (6.4–9.9)	0.45
PVF/liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	372 (370–374)	372 (370–374)	0.99	336 (298–451)	344 (324–467)	0.34
HAF/liver weight, ml/min/100 g, median (IQR)	9.2 (7.6–10.7)	8.7 (7.7–9.9)	0.41	13.5 (11.2–18.5)	12.9 (9.9–17.0)	0.24

HAF, hepatic artery flow; HVPG, hepatic venous pressure gradient; IQR, interquartile range (first–third quartiles); PVF, portal vein flow.

L'étude du rapport débit veineux splénique sur débit porte a montré que chez l'Homme, le débit veineux splénique représentait 31% (26-34) du débit porte, tandis qu'il ne représentait que 9% (8-12) du débit porte chez le porc (p<0,001).

Interprétations

Ces résultats montrent que, contrairement à ce qui est observé chez l'Homme, les techniques chirurgicales de modulation du flux splanchnique impliquant le flux sanguin splénique n'ont aucune efficacité chez le porc. Par conséquent, et bien que le modèle porcin soit un bon modèle pour étudier le syndrome small-for-size, il n'est pas adapté pour étudier l'efficacité les techniques de modulations chirurgicales du flux porte telles que la ligature d'artère splénique ou la splénectomie. Ces résultats s'expliquent par la différence qui a été mise en évidence dans ce travail en terme d'importance du débit sanguins splénique entre l'Homme et le porc.

Alors que la rate est un viscère volumineux chez l'Homme, elle ne représente qu'une languette chez le porc et le retour veineux splénique est marginal par rapport au volume sangun drainé depuis le territoire mésentérique, très voluminuex chez le porc.

4.5. Modulation pharmacologique du flux splanchnique par perfusion de somatostatine

L'étude expérimentale décrite dans cette partie a fait l'objet d'une publication[306] qui est annexée à la fin du présent travail (Annexe 7).

Contexte et but du travail

Ainsi que cela a été évoqué précédemment, les techniques chirurgicales de modulation du flux splanchnique ont montré leur efficacité pour diminuer le débit porte et augmenter la survie après hépatectomie étendue et transplantation de foie partiel, chez l'animal ainsi que chez l'Homme.[116,283,301] Cependant, ces techniques de modulation du flux porte ne sont pas sans inconvénients : elles peuvent être complexes et peuvent ainsi augmenter la durée opératoire et entraîner une augmentation des pertes sanguines, et surtout elles sont irréversibles, alors que le processus de régénération hépatique concerne principalement les 5 à 7 premiers jours suivants l'hépatectomie ou la greffe.[38,39] Après cette période de régénération, la persistance d'une modulation porte devient inutile et pourrait même induire des complications telles qu'une thrombose porte ou une encéphalopathie hépatique.[302,356] Ainsi, il paraît intéressant de mettre au point une modalité réversible de modulation du flux porte qui permettrait de diminuer le débit porte de façon temporaire, et qui pourrait être interrompue une fois que le foie a suffisamment régénéré.

La somatostatine est une molécule connue pour ses propriétés de vasoconstriction splanchnique et de diminution du débit sanguin splanchnique. Elle agit selon plusieurs

mécanismes distincts tels qu'un effet inhibiteur sur les peptides gastro-intestinaux aux propriétés vasodilatatrices, ainsi qu'un effet vasoconstricteur direct exclusivement sur le réseau artériel splanchnique.[357] La somatostatine est déjà indiquée dans le traitement des hémorragies digestives hautes compliquant l'hypertension portale chronique,[303] et sa demie-vie extrêmement courte de 2 à 4 minutes en font une potentielle modalité réversible de modulation du flux porte.[358]

L'objectif de ce travail était d'évaluer les effets peropératoires de la perfusion de somatostatine sur les variations hémodynamiques splanchniques au cours des hépatectomies étendues à 70% et 90%.

Matériel et méthodes

Ethique

Toutes les recommandations éthiques Françaises et Européennes étaient respectées au cours de ces expérimentations. Le protocole était validé par le Comité d'éthique de l'Université Lyon 1, et était enregistré sous le numéro BH2012-32).

Animaux

Vingts porcs fermiers de sexe féminin étaient utilisés pour cette étude. Tous les animaux étaient issus de l'animalerie « Porc Plein Air » (Saint-Clair sur Galaure, France) et étaient transportés au sein de l'animalerie de l'université Lyon 1 au minimum 3 jours avant les procédures expérimentales. Ils étaient nourris ad libitum et étaient soumis à une lumière artificielle reproduisant le cycle nycthéméral. Toutes les séances expérimentales étaient éffectuées au sein de l'Ecole de Chirurgie de Lyon (Domaine Rockefeller, Université Lyon 1).

Les animaux étaient divisés en 3 groupes : 6 animaux avaient une laparotomie blanche, 7 animaux avaient une hépatectomie à 70% (groupe H70), et 7 animaux avaient une hépatectomie à 90% (groupe H90).

Anesthésie et chirurgie

Les techniques anesthésiques et chirurgicales utilisées pour les hépatectomies à 70% et 90% ont été rapportées plus haut dans ce chapitre.

Modulation pharmacologique du flux porte

La modulation du flux porte était réalisée au moyen d'une perfusion intraveineuse de somatostatine native (Eumedica, Bruxelles, Belgique) de la façon suivante : un bolus de 20 microgrammes/kg était injecté dans un 1er temps, suivi d'une perfusion continue à la vitesse de 20 microgrammes/kg/heure durant 20 minutes. Le choix de ce dosage était basé sur la seule étude expérimentale (chez le rat) ayant testée cette molécule dans cette indication, et publiée avant notre travail.[304]

Les paramètres hémodynamiques étaient mesurés avant, puis 20 minutes après le début de la perfusion de somatostatine, dans chacun des 3 groupes. Afin de s'assurer de la stabilité hémodynamique des animaux au moment des mesures, la perfusion ainsi que les mesures hémodynamiques étaient effectuées après une période d'observation de 10 minutes suivant la réalisation de la laparotomie blanche (groupe contrôle), de l'hépatectomie à 70% (groupe H70), ou de l'hépatectomie à 90% (groupe H90).

Résultats

Les effets de la perfusion de somatostatine sont rapportés dans le tableau 11. La somatostatine induisait une baisse significative du débit porte rapporté au poids de foie restant dans les 2 groupes d'hépatectomies (H70 et H90), tandis qu'il existait une diminution non significative dans le groupe contrôle (Figure 13). Il n'y avait pas de variation du débit artériel hépatique rapporté au poids de foie restant après perfusion de somatostatine dans les 3 groupes (Figure 14). Concernant le gradient porto-cave, celui-ci diminuait de manière

significative après perfusion de somatostatine dans le groupe H90 (diminuant de 14,3 à 7,7 mmHg, p=0,047), revenant ainsi à des valeurs physiologiques en dessous du seuil de 10 mmHg, tandis qu'il n'y avait pas de variation significative dans le groupe H70, où le gradient porto-cave de base n'était pas pathologique (Figure 15).

Tableau 11. Variations hémodynamiques splanchniques avant et 20 minutes après perfusion intraveineuse de somatostatine dans les groupes contrôle, hépatectomie à 70% et hépatectomie à 90%. *D'après Mohkam et al. Am J Surg 2016;212:321-6.*[306]

Hemodynamic parameter	Before somatostatin infusion	20 min after somatostatin infusion	*P*
Control animals (n = 6)			
PVF (mL/min)	938 (586)	814 (565)	.062
PVF/LW (mL/min/100g)	115 (46)	100 (47)	.062
HAF (mL/min)	178 (64)	200 (176)	.625
HAF/LW (mL/min/100g)	23 (7.3)	24 (16)	.625
HVPG (mm Hg)	2.2 (.2)	3.7 (1.5)	.250
PVR (dyn.s.m^2/cm^5)	157 (52)	292 (167)	.250
70% hepatectomy (n = 7)			
PVF (mL/min)	997 (553)	871 (526)	**.031**
PVF/LW (mL/min/100g)	408 (224)	360 (227)	**.031**
HAF (mL/min)	39 (19)	43 (21)	.687
HAF/LW (mL/min/100g)	16 (7.7)	18 (6.8)	.844
HVPG (mm Hg)	3.7 (2.8)	3.4 (3.0)	.584
PVR (dyn.s.m^2/cm^5)	98 (114)	114 (137)	.437
90% hepatectomy (n = 7)			
PVF (mL/min)	490 (112)	397 (110)	**.016**
PVF/LW (mL/min/100g)	560 (190)	466 (189)	**.016**
HAF (mL/min)	10 (5.8)	11 (7.2)	.687
HAF/LW (mL/min/100g)	12 (7.8)	13 (9.8)	.438
HVPG (mm Hg)	14.3 (4.8)	7.7 (6.1)	**.047**
PVR (dyn.s.m^2/cm^5)	208 (121)	257 (161)	.687

All values are expressed as mean (standard deviation).
Bold values indicate statistical significance.
HAF = hepatic artery flow; HVPG = hepatic venous pressure gradient; LW = liver weight; PVF = portal vein flow; PVR = portal vein resistance.

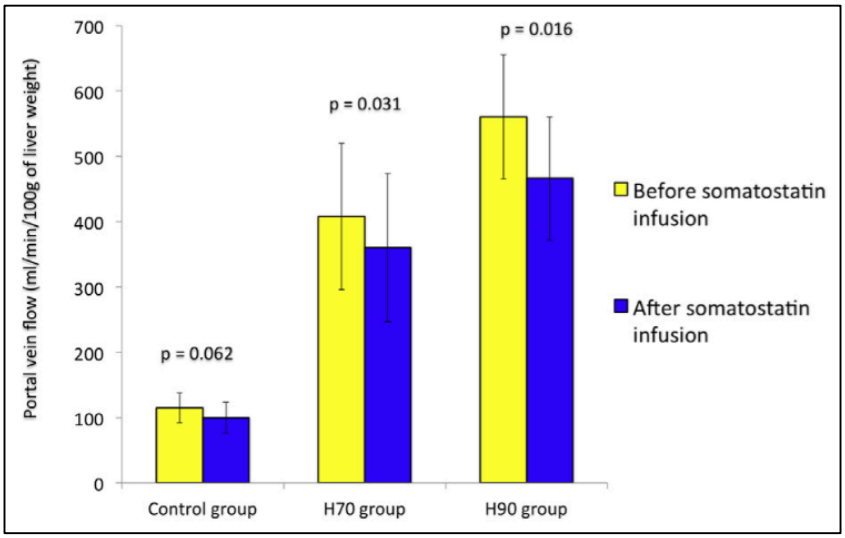


Figure 13. Variations du débit porte avant et après ligature de l'artère splénique ou splénectomie dans les groupes contrôle, hépatectomie à 70% et hépatectomie à 90%. *D'après Mohkam et al. Am J Surg 2016;212:321-6.*[306]

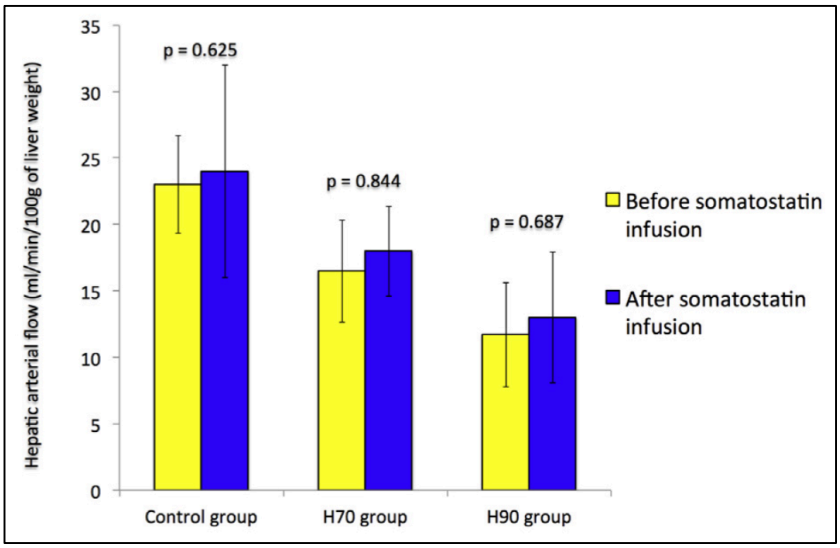


Figure 14. Variations du débit artériel hépatique avant et après ligature de l'artère splénique ou splénectomie dans les groupes contrôle, hépatectomie à 70% et hépatectomie à 90%. *D'après Mohkam et al. Am J Surg 2016;212:321-6.*[306]

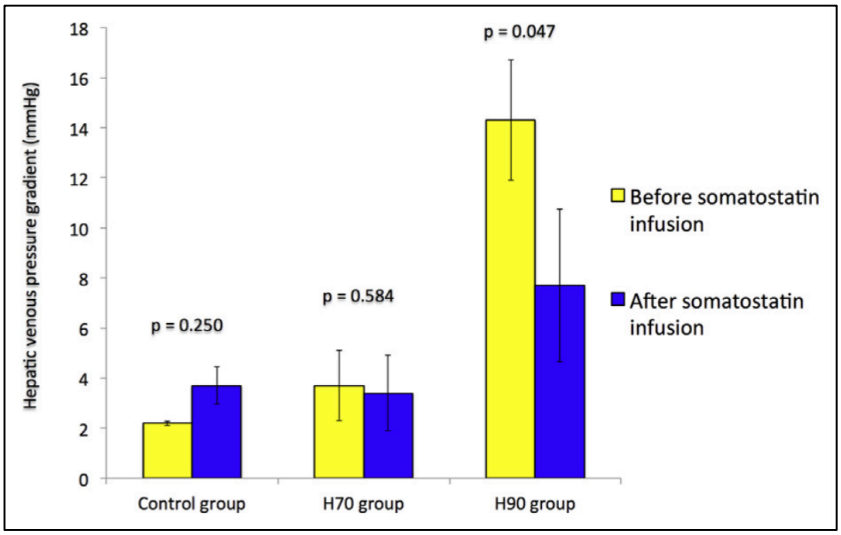


Figure 15. Variations du débit gradient porto-cave avant et après ligature de l'artère splénique ou splénectomie dans les groupes contrôle, hépatectomie à 70% et hépatectomie à 90%. *D'après Mohkam et al. Am J Surg 2016;212:321-6.*[306]

Interprétations

Cette étude a montré qu'en situation d'hyperperfusion porte (débit porte > 250ml/min/100g de foie, observée après hépatectomie à 70% et 90%), la somatostatine permettait de diminuer le débit porte, tandis qu'en situation d'hypertension portale (gradient porto-cave > 10 mmHg, observée après hépatectomie à 90%), la somatostatine permettait de diminuer le gradient porto-cave et de le ramener en dessous du seuil pathologique de 10 mmHg.

Alors que les effets de la somatostatine sur le débit porte sont connus depuis longtemps en situation d'hypertension portale chronique, ces effets n'avaient jusqu'alors pas été démontrés en situation d'hypertension portale aiguë telle que rencontrée en cas de syndrome small-for-size au cours des hépatectomies étendues. L'hypertension portale chronique est une configuration qui diffère des variations hémodynamiques splanchniques aiguës observées en cas d'hépatectomie étendue. En effet, l'état d'hyper débit systémique et de vasodilatation splanchnique plus ou moins associée à l'existence de réseau de diversion n'existe qu'en cas d'hypertension portale chronique.[11] Cette étude montre que l'action de la somatostatine sur le débit splanchnique n'est pas exclusivement lié à l'inhibition de la

vasodilatation splanchnique observée chez les sujets atteints d'hypertension portale chronique.

De plus, cette étude montre qu'en plus d'être une modalité réversible de modulation du flux splanchnique, la somatostatine a pour avantage de n'agir sur le degré d'hyperpression porte qu'en cas de situation pathologique, puisqu'elle n'a entraîné de baisse significiative du gradient porto-cave que chez les animaux ayant eu une hépatectomie à 90%, c'est-à-dire, ceux qui avaient un gradient porto-cave pathologique supérieur à 10 mmHg. En effet, une baisse excessive gradient porto-cave ou chez des sujets n'ayant pas d'hypertension portale aiguë pourrait être délétère, car un certain degré d'hyperpression porte est nécessaire à la régénération hépatique.[47,302,356]

5. Conclusions et perspectives

Les hépatectomies étendues et la transplantation hépatique « poussent » le foie et l'ensemble l'organisme aux confins de ses capacités. La réussite de ces procédures dépend pour une part majeure de la capacité qu'aura le foie de régénérer. Au cours des 2 dernières décennies, l'essor de la transplantation de foie partiel a permis de développer un nouveau concept : le syndrome du « foie trop petit », ou *small-for-size syndrome*. Ce concept, qui a été secondairement élargi aux hépatectomies étendues, a permis de mettre en évidence l'importance des variations hémodynamiques splanchniques dans le processus de régénération hépatique, que ce soit après hépatectomie majeure ou après transplantation. Diverses études expérimentales et cliniques ont permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le syndrome small-for-size, ainsi que le développement de moyens permettant de le prévenir, voire de le traiter. Parmi les modèles utilisés, le modèle porcin de transplantation de foie partiel et d'hépatectomies étendues représente un modèle de choix ayant notamment permis de développer diverses modalités chirurgicales et pharmacologiques de modulation du flux splanchnique.

Dans le présent travail, nous avons développé plusieurs modèles porcins d'hépatectomie étendue et de transplantation hépatique, ce qui nous a permis d'étudier les variations hémodynamiques splanchniques observées après ces procédures. Nous avons par la suite étudié et démontré les effets potentiellement bénéfiques de la perfusion de somatostatine au cours des hépatectomies étendues, tout en mettant en évidence les limites du modèle porcin dans l'étude des modalités chirurgicales de modulation du flux splanchnique. Ces travaux expérimentaux nous ont permis de développer une mise au point ainsi qu'une nomenclature standardisée pour les modèles porcins de syndrome small-for-size et de modulation du flux splanchnique.

Sur le plan clinique, nous avons mis en évidence l'intérêt de l'évaluation peropératoire des variations hémodynamiques splanchniques par débitmétrie au cours de la transplantation hépatique pour la gestion des shunts splanchnico-systémiques spontanés. Nous avons également développé un nouveau protocole de gestion des anomalies Doppler du flux artériel hépatique après transplantation hépatique, consistant en l'administration de vasodilatateurs systémiques chez les patients présentant une baisse des index de résistance hépatiques artériels dans les 6 mois après transplantation, permettant ainsi d'améliorer la sensibilité du Doppler pour la détection des complications artérielles et d'orienter leur prise en charge thérapeutique. Enfin, les résultats issus de nos travaux expérimentaux nous ont conduit à développer un protocole d'étude clinique randomisée visant à évaluer l'intérêt de la somatostatine pour la prévention de la survenue d'ascite après hépatectomie par laparotomie pour carcinome hépatocellulaire, protocole qui a été retenu et sera financé par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique en Cancérologie 2015.

6. Références bibliographiques

1. Arias I, Wolkoff A, Boyer J, Shafritz D, Fausto N, Alter H, et al. The Liver. 5 ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2011.

2. Lee KCL, Stadlbauer V, Jalan R. Extracorporeal liver support devices for listed patients. Liver Transpl 2016;22:839–48.

3. Wynne HAH, Cope LHL, Mutch EE, Rawlins MDM, Woodhouse KWK, James OFO. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. Hepatology 1989;9:297–301.

4. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. Physiol Rev 1971;51:23–65.

5. Bradley SE, Ingelfinger FJ, Bradley GP. Hepatic circulation in cirrhosis of the liver. Circulation 1952;

6. Hawker F. The Liver. Saunders Company ltd; 1993.

7. Shah V. Molecular mechanisms of increased intrahepatic resistance in portal hypertension. J Clin Gastroenterol 2007;41 Suppl 3:S259–61.

8. Redeker AG, Geller DA, Reynolds TB. Hepatic wedge pressure, blood flow, vascular resistance and oxygen consumption in cirrhosis before and after end-to-side portacaval shunt. J Clin Invest 1958;37:606–18.

9. Mohkam K, Darnis B, Mabrut J-Y. Hepatic Hemodynamic Changes After Liver Resection: a Reflection of the Complex Relationship Between Portal Vein Flow, Hepatic Artery Flow and Portal Pressure. J Gastrointest Surg 2016;20:2107–8.

10. Rodríguez-Vilarrupla A, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. Ann Hepatol 2007;6:28–36.

11. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. J Hepatol 2000;32:141–56.

12. Cichoz-Lach H, Celiński K, Słomka M, Kasztelan-Szczerbińska B. Pathophysiology of portal hypertension. J Physiol Pharmacol 2008;59 Suppl 2:231–8.

13. García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. J Hepatol 2012;57:458–61.

14. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-Size Syndrome After Partial Liver Transplantation: Definition, Mechanisms of Disease and Clinical Implications. Am J Transplant 2005;5:2605–10.

15. Golriz M, Majlesara A, Sakka El S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, et al. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2016;40:267–75.

16. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. N Engl J Med 2007;356:1545–59.

17. Clavien PA, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: Size or quality? Hepatology 2010;52:715–29.

18. Kim MY, Baik SK, Lee SS. Hemodynamic alterations in cirrhosis and portal hypertension. Korean J Hepatol 2010;16:347–52.

19. Bosch J. Vascular deterioration in cirrhosis: the big picture. J Clin Gastroenterol 2007;41 Suppl 3:S247–53.

20. Tsai M-H. Splanchnic and systemic vasodilatation: the patient. J Clin Gastroenterol 2007;41 Suppl 3:S266–71.

21. Colle I, Geerts AM, Van Steenkiste C, Van Vlierberghe H. Hemodynamic changes in splanchnic blood vessels in portal hypertension. Anat Rec (Hoboken) 2008;291:699–713.

22. Barbano B, Sardo L, Gigante A, Gasperini ML, Liberatori M, Giraldi GDL, et al. Pathophysiology, diagnosis and clinical management of hepatorenal syndrome: from classic to new drugs. Curr Vasc Pharmacol 2014;12:125–35.

23. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. Hepatology 2006;43:S121–31.

24. Pillai AK, Andring B, Patel A, Trimmer C, Kalva SP. Portal hypertension: a review of portosystemic collateral pathways and endovascular interventions. Clin Radiol 2015;70:1047–59.

25. Cho KC, Patel YD, Wachsberg RH, Seeff J. Varices in portal hypertension: evaluation with CT. RadioGraphics 1995;15:609–22.

26. Kang HK, Jeong YY, Choi JH, Choi S, Chung TW, Seo JJ, et al. Three-dimensional multi-detector row CT portal venography in the evaluation of portosystemic collateral vessels in liver cirrhosis. RadioGraphics 2002;22:1053–61.

27. Tsochatzis E, Venerito M, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ, Mönkemüller K, Malfertheiner P, et al. Hepatobiliary and pancreatic: spontaneous splenorenal shunts in portal hypertension. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:1214–4.

28. Ito K, Fujita T, Shimizu A, Sasaki K, Tanabe M, Matsunaga N. Imaging findings of unusual intra- and extrahepatic portosystemic collaterals. Clinical Radiology 2009;64:200–7.

29. Lafortune M, Constantin A, Breton G, Légaré AG, Lavoie P. The recanalized umbilical vein in portal hypertension: a myth. AJR Am J Roentgenol 1985;144:549–53.

30. Chandra R, Kapoor D, Tharakan A, Chaudhary A, Sarin SK. Portal biliopathy. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:1086–92.

31. Khuroo MS, Rather AA, Khuroo NS, Khuroo MS. Portal biliopathy. World J Gastroenterol 2016;22:7973–82.

32. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310–8.

33. Arab JP, Claro JC, Arancibia JP, Contreras J, Gómez F, Muñoz C, et al. Therapeutic alternatives for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome: A Delphi technique-based consensus. World J Hepatol 2016;8:1075–86.

34. Modi RM, Patel N, Metwally SN, Mumtaz K. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome. World J Hepatol 2016;8:999–1011.

35. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MAE, et al. International Liver

Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. Transplantation 2016;100:1440–52.

36. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary hypertension: An update. Liver Transpl 2012;18:881–91.

37. Nagral A, Rangari M. Hepatopulmonary or portopulmonary syndrome? Indian J Gastroenterol 2001;20:3–5.

38. Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, Kato T, Oriyama T, Fujimoto J, et al. Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. Hepatology 1993;18:79–85.

39. Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:836–47.

40. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. Hepatology 2006;43:S45–53.

41. Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. Hepatology 2004;39:1477–87.

42. Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. J Hepatol 2012;57:692–4.

43. Tian Y, Jochum W, Georgiev P, Moritz W, Graf R, Clavien PA. Kupffer cell-dependent TNF-alpha signaling mediates injury in the arterialized small-for-size liver transplantation in the mouse. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:4598–603.

44. Wang H-S, Ohkohchi N, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Asakura T, et al. Excessive portal flow causes graft failure in extremely small-for-size liver transplantation in pigs. World J Gastroenterol 2005;11:6954–9.

45. Jiang S-M, Zhou G-W, Zhang R, Peng C-H, Yan J-Q, Wan L, et al. Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:1043–9.

46. Hessheimer AJ, Fondevila C, Taurá P, Muñoz J, Sánchez O, Fuster J, et al. Decompression of the Portal Bed and Twice-Baseline Portal Inflow Are Necessary for the Functional Recovery of a “Small-for-Size” Graft. Ann Surg 2011;253:1201–10.

47. Wang X-Q, Xu Y-F, Tan J-W, Lv W-P, Liu Z, Zeng J-P, et al. Portal inflow preservation during portal diversion in small-for-size syndrome. World J Gastroenterol 2014;20:1021.

48. Yagi S, Iida T, Hori T, Taniguchi K, Nagahama M, Isaji S, et al. Effect of portal haemodynamics on liver graft and intestinal mucosa after small-for-size liver transplantation in swine. Eur Surg Res 2012;48:163–70.

49. Cornell RP. Gut-derived endotoxin elicits hepatotrophic factor secretion for liver regeneration. Am J Physiol 1985;249:R551–62.

50. Michalopoulos GK. Principles of liver regeneration and growth homeostasis. Compr Physiol 2013;3:485–513.

51. Ansari JA, Jamil M. Pathways of hepatic regeneration and pharmacological approaches for hepatoprotection: A brief approach. J Pharmacol Toxicol 2011;6:24–9.

52. Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. Am J Physiol 1985;249:G549–56.

53. Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. World J Gastroenterol 2010;16:6046–57.

54. Lautt WW, Legare DJ, d'Almeida MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). Am J Physiol 1985;248:H331–8.

55. Oda Y, Okada T, Yoshida H, Kaufman RJ, Nagata K, Mori K. Derlin-2 and Derlin-3 are regulated by the mammalian unfolded protein response and are required for ER-associated degradation. J Cell Biol 2006;172:383–93.

56. Abbasoglu O, Levy MF, Testa G, Obiekwe S, Brkic BS, Jennings LW, et al. Does intraoperative hepatic artery flow predict arterial complications after liver transplantation? Transplantation 1998;66:598–601.

57. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B, et al. Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult: multivariate analysis of risk factors. Arch Surg 2004;139:1069–74.

58. Colle I, Van Vlierberghe H, Troisi R, de Hemptinne B. Transplanted liver: consequences of denervation for liver functions. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2004;280:924–31.

59. Garutti Martinez I, Olmedilla L, Perez-Peña JM, Zaballos M, Sanz J, Vigil MD, et al. Response to clamping of the inferior vena cava as a factor for predicting postreperfusion syndrome during liver transplantation. Anesth Analg 1997;84:254–9.

60. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. Liver Transpl [Internet] 2009;15:522–9. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/lt.21730

61. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL, Pinsky MR. Postreperfusion syndrome: hypotension after reperfusion of the transplanted liver. J Crit Care 1993;8:154–60.

62. 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;8:557–63.

63. Siniscalchi A, Dante A, Spedicato S, Riganello L, Zanoni A, Cimatti M, et al. Hyperdynamic circulation in acute liver failure: reperfusion syndrome and outcome following liver transplantation. Transplant Proc 2010;42:1197–9.

64. Chui AK, Shi L, TANAKA K, Rao AR, Wang LS, Bookallil M, et al. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2000;32:2116–7.

65. Ayanoglu HO, Ulukaya S, Tokat Y. Causes of postreperfusion syndrome in living or cadaveric donor liver transplantations. Transplant Proc 2003;35:1442–4.

66. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The impact of postreperfusion syndrome on short-term patient and liver allograft outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2008;14:504–8.

67. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The occurrence of postreperfusion syndrome in orthotopic liver

transplantation and its significance in terms of complications and short-term survival. Ann Transplant 2011;16:26–30.

68. Xu Z-D, Xu H-T, Yuan H-B, Zhang H, Ji R-H, Zou Z, et al. Postreperfusion syndrome during orthotopic liver transplantation: a single-center experience. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2012;11:34–9.

69. Fiegel M, Cheng S, Zimmerman M, Seres T, Weitzel NS. Postreperfusion syndrome during liver transplantation. Semin Cardiothorac Vasc Anesth 2012;16:106–13.

70. Jeong S-M. Postreperfusion syndrome during liver transplantation. Korean J Anesthesiol 2015;68:527–39.

71. Figueras J, Llado L, Ramos E, Jaurrieta E, Rafecas A, Fabregat J, et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. Liver Transpl 2001;7:904–11.

72. Pratschke S, Meimarakis G, Bruns CJ, Kaspar M, Prix N, Zachoval R, et al. Temporary intraoperative porto-caval shunt: useless or beneficial in piggy back liver transplantation? Transpl Int 2013;26:90–8.

73. Suárez-Munoz MA, Santoyo J, Fernández-Aguilar JL, Sánchez-Pérez B, Pérez-Daga JA, Ramírez-Plaza C, et al. Transfusion requirements during liver transplantation: impact of a temporary portacaval shunt. Transplant Proc 2006;38:2486–7.

74. Arzu GD, De Ruvo N, Montalti R, Masetti M, Begliomini B, Di Benedetto F, et al. Temporary porto-caval shunt utility during orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2008;40:1937–40.

75. Muscari F, SUC B, Aguirre J, Di Mauro GL, Bloom E, Duffas JP, et al. Orthotopic liver transplantation with vena cava preservation in cirrhotic patients: is systematic temporary portacaval anastomosis a justified procedure? Transplant Proc 2005;37:2159–62.

76. Davila D, Bartlett A, Heaton N. Temporary portocaval shunt in orthotopic liver transplantation: need for a standardized approach? Liver Transpl 2008;14:1414–9.

77. Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F, et al. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantations with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required? J Gastroenterol Hepatol 2010;25:591–6.

78. Margarit C, de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, Cancino JD, Rojas LH, Escartín A, et al. Portacaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2005;37:3896–8.

79. Ghinolfi D, Martí J, Rodríguez-Laiz G, Sturdevant M, Iyer K, Bassi D, et al. The beneficial impact of temporary porto-caval shunt in orthotopic liver transplantation: a single center analysis. Transpl Int 2011;24:243–50.

80. Rayar M, Levi Sandri GB, Cusumano C, Locher C, Houssel-Debry P, Camus C, et al. Benefits of temporary portocaval shunt during orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: A propensity score analysis. Liver Transpl 2016;

81. Houben P, Manzini G, Kremer M, Arend J, Berlakovich GA, Klar E, et al. Graft rinse prior to reperfusion in liver transplantation: literature review and online survey within the Eurotransplant community. Transpl Int 2015;28:1291–8.

82. Manzini G, Kremer M, Houben P, Gondan M, Bechstein WO, Becker T, et al. Reperfusion of liver graft during transplantation: techniques used in transplant centres within Eurotransplant and meta-analysis of the literature. Transpl Int 2013;26:508–16.

83. Ducerf C, Mechet I, Landry JL, Delaroche E, Berthoux N, Bourdeix O, et al. Hemodynamic profiles during piggyback liver grafts using arterial or portal revascularization. J Am Coll Surg 2000;190:89–93.

84. Moreno C, Sabaté A, Figueras J, Camprubí I, Dalmau A, Fabregat J, et al. Hemodynamic profile and tissular oxygenation in orthotopic liver transplantation: Influence of hepatic artery or portal vein revascularization of the graft. Liver Transpl 2006;12:1607–14.

85. Ben Mosbah I, Roselló-Catafau J, Franco-Gou R, Abdennebi HB, Saidane D, Ramella-Virieux S, et al. Preservation of steatotic livers in IGL-1 solution. Liver Transpl 2006;12:1215–23.

86. Pasut G, Panisello A, Folch-Puy E, Lopez A, Castro-Benítez C, Calvo M, et al. Polyethylene glycols: An effective strategy for limiting liver ischemia reperfusion injury. World J Gastroenterol 2016;22:6501–8.

87. Angelico R, Perera MTPR, Ravikumar R, Holroyd D, Coussios C, Mergental H, et al. Normothermic Machine Perfusion of Deceased Donor Liver Grafts Is Associated With Improved Postreperfusion Hemodynamics. Transplant Direct 2016;2:e97.

88. Riggio O, Efrati C, Catalano C, Pediconi F, Mecarelli O, Accornero N, et al. High prevalence of spontaneous portal-systemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. Hepatology 2005;42:1158–65.

89. Tallón Aguilar L, Jiménez Riera G, Suárez Artacho G, Marín Gómez LM, Serrano Díaz-Canedo J, Gómez Bravo MA. Posttransplantation portal thrombosis secondary to splenorenal shunt persistence. Transplant Proc 2010;42:3169–70.

90. Chezmar JL, Redvanly RD, Nelson RC, Henderson JM. Persistence of portosystemic collaterals and splenomegaly on CT after orthotopic liver transplantation. AJR Am J Roentgenol 1992;159:317–20.

91. Gupta A, Klintmalm GB, Kim PTW. Ligating coronary vein varices: An effective treatment of “coronary vein steal” to increase portal flow in liver transplantation. Liver Transpl 2016;22:1037–9.

92. Shimizu S, Onoe T, Ide K, Oshita A, Amano H, Kobayashi T, et al. Complex vascular reconstruction using donor's vessel grafts in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 2012;44:574–8.

93. Horrow MM, Phares MA, Viswanadhan N, Zaki R, Araya V, Ortiz J. Vascular steal of the portal vein after orthotopic liver transplant: intraoperative sonographic diagnosis. J Ultrasound Med 2010;29:125–8.

94. Golse N, Mohkam K, Rode A, Mezoughi S, Demian H, Ducerf C, et al. Surgical Management of Large Spontaneous Portosystemic Splenorenal Shunts During Liver Transplantation: Splenectomy or Left Renal Vein Ligation? Transplant Proc 2015;47:1866–76.

95. Golse N, Bucur P-O, Faitot F, Bekheit M, Pittau G, Ciacio O, et al. Spontaneous Splenorenal Shunt in Liver Transplantation: Results of Left Renal Vein Ligation Versus Renoportal Anastomosis.

Transplantation 2015;99:2576–85.

96. Slater RR, Jabbour N, Abbass AA, Patil V, Hundley J, Kazimi M, et al. Left renal vein ligation: a technique to mitigate low portal flow from splenic vein siphon during liver transplantation. Am J Transplant 2011;11:1743–7.

97. Spitzer AL, Dick AAS, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Salvalaggio PR, Reyes JD, et al. Intraoperative portal vein blood flow predicts allograft and patient survival following liver transplantation. HPB (Oxford) 2010;12:166–73.

98. Mohkam K, Aurelus PJ, Ducerf C, Darnis B, Mabrut J-Y. Ligating coronary vein varices: An effective treatment of “coronary vein steal” to increase portal flow in liver transplantation. Liver Transpl 2016;22:1738–9.

99. Tucker ON, Heaton N. The “small for size” liver syndrome. Current Opinion in Critical Care 2005;11:150.

100. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, Fontes P, Wallis Marsh J, Tom K, et al. Pathophysiologic Observations and Histopathologic Recognition of the Portal Hyperperfusion or Small-for-Size Syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:986–93.

101. Boillot O, Delafosse B, Méchet I, Boucaud C, Pouyet M. Small-for-size partial liver graft in an adult recipient; a new transplant technique. Lancet 2002;359:406–7.

102. Boillot O, Sagnard P, Guillaud O, Ber C-E, Pouyet M, Dumortier J. Adult left liver transplantation from split livers and living donors: a 14-year single-center experience. Clin Transplant 2013;27:571–81.

103. Sato Y, Yamamoto S, Takeishi T, Kato T, Nakatsuka H, Kobayashi T, et al. Inferior mesenteric venous left renal vein shunting for decompression of excessive portal hypertension in adult living related liver transplantation. Transplant Proc 2004;36:2234–6.

104. Lauro A, Diago Uso T, Quintini C, Di Benedetto F, Dazzi A, De Ruvo N, et al. Adult-to-adult living donor liver transplantation using left lobes: the importance of surgical modulations on portal graft inflow. Transplant Proc 2007;39:1874–6.

105. Sato Y, Oya H, Yamamoto S, Kobayashi T, Hara Y, Kokai H, et al. Method for spontaneous constriction and closure of portocaval shunt using a ligamentum teres hepatis in small-for-size graft liver transplantation. Transplantation 2010;90:1200–3.

106. Troisi R, Ricciardi S, Smeets P, Petrovic M, Van Maele G, Colle I, et al. Effects of hemi-portocaval shunts for inflow modulation on the outcome of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. Am J Transplant 2005;5:1397–404.

107. Yamada T, TANAKA K, Uryuhara K, Ito K, Takada Y, Uemoto S. Selective hemi-portocaval shunt based on portal vein pressure for small-for-size graft in adult living donor liver transplantation. Am J Transplant 2008;8:847–53.

108. Botha JF, Langnas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher NL, et al. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome. Liver Transpl 2010;16:649–57.

109. Kinaci E, Kayaalp C. Portosystemic Shunts for “Too Small-for-Size Syndrome” After Liver Transplantation: A Systematic Review. World J Surg 2016;40:1932–40.

110. Oura T, Taniguchi M, Shimamura T,

Suzuki T, Yamashita K, Uno M, et al. Does the permanent portacaval shunt for a small-for-size graft in a living donor liver transplantation do more harm than good? Am J Transplant 2008;8:250–2.

111. Botha JF, Campos BD, Johanning J, Mercer D, Grant W, Langnas A. Endovascular closure of a hemiportocaval shunt after small-for-size adult-to-adult left lobe living donor liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:1671–5.

112. Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Nakatsuka H, Tsukahara A, Kobayashi T, et al. Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living-related donor liver transplantation. Hepatogastroenterology 2002;49:1652–5.

113. Troisi R, Hesse UJ, Decruyenaere J, Morelli MC, Palazzo U, Pattyn P, et al. Functional, life-threatening disorders and splenectomy following liver transplantation. Clin Transplant 1999;13:380–8.

114. Neumann UP, Langrehr JM, Kaisers U, Lang M, Schmitz V, Neuhaus P. Simultaneous splenectomy increases risk for opportunistic pneumonia in patients after liver transplantation. Transplant International 2002;15:226–32.

115. Lo CM, Liu C-L, Fan ST. Portal hyperperfusion injury as the cause of primary nonfunction in a small-for-size liver graft-successful treatment with splenic artery ligation. Liver Transpl 2003;9:626–8.

116. Ikegami T, Shimada M, Imura S, Arakawa Y, Nii A, Morine Y, et al. Current concept of small-for-size grafts in living donor liver transplantation. Surg Today 2008;38:971–82.

117. Sainz-Barriga M, Scudeller L, Costa MG, de Hemptinne B, Troisi RI. Lack of a correlation between portal vein flow and pressure: Toward a shared interpretation of hemodynamic stress governing inflow modulation in liver transplantation. Liver Transpl 2011;17:836–48.

118. Ito T, Kiuchi T, Yamamoto H, Oike F, Ogura Y, Fujimoto Y, et al. Changes in portal venous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications1,2. Transplantation 2003;75:1313.

119. Quintini C, Hirose K, Hashimoto K, Diago T, Aucejo F, Eghtesad B, et al. “Splenic artery steal syndrome” is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon. Liver Transpl 2008;14:374–9.

120. Umeda Y, Yagi T, Sadamori H, Matsukawa H, Matsuda H, Shinoura S, et al. Effects of Prophylactic Splenic Artery Modulation on Portal Overperfusion and Liver Regeneration in Small-for-Size Graft. Transplantation 2008;86:673–80.

121. Gruttadauria S, Mandala L, Miraglia R, Caruso S, Minervini MI, Biondo D, et al. Successful treatment of small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation: single center series. Clin Transplant 2007;21:761–6.

122. Humar A, Beissel J, Crotteau S, Cohen M, Lake J, Payne WD. Delayed splenic artery occlusion for treatment of established small-for-size syndrome after partial liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:163–8.

123. Suehiro T, Shimada M, Kishikawa K, Shimura T, Soejima Y, Yoshizumi T, et al. Effect of intraportal infusion to improve small for size graft injury in living donor adult liver transplantation. Transpl Int 2005;18:923–8.

124. Busani S, Marconi G, Schiavon L, Rinaldi L, Del Buono M, Masetti M, et al. Living donor liver transplantation and management of portal venous pressure. Transplant Proc 2006;38:1074–5.

125. Ozden I, Kara M, Pinarbasi B, Salmaslioglu A, Yavru A, Kaymakoglu S, et al. Somatostatin and propranolol to treat small-for-size syndrome that occurred despite splenic artery ligation. Exp Clin Transplant 2007;5:686–9.

126. Feng Z-Y, Xu X, Wu L-J, Wu J, Zhu S-M, Zheng S-S. Downregulation of endothelin-1 by somatostatin improves liver function of recipients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation. Chin Med J 2010;123:1961–6.

127. Troisi R, Croo A, Codarin E, De Wolf E, Van Limmen J, Antoniali G, et al. Somatostatin (Eumedica®) Infusion Allows Modulating Graft Flows and Gradients in Liver Transplantation. Results of a Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial [abstract]. Am J Transplant [Internet] 15. Available from: http://www.atcmeetingabstracts.com/abstract/somatostatin-eumedica-infusion-allows-modulating-graft-flows-and-gradients-in-liver-transplantation-results-of-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-trial/

128. Sakamoto S, Kasahara M, Ogura Y, Inomata Y, Uemoto S, Japanese Liver Transplantation Society. Current status of deceased donor split liver transplantation in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015;22:837–45.

129. Lauterio A, Di-Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. World J Gastroenterol 2015;21:11003–15.

130. Broering DC, Schulte am Esch J, Fischer L, Rogiers X. Split liver transplantation. HPB (Oxford) 2004;6:76–82.

131. Humar A, Ramcharan T, Sielaff TD, Kandaswamy R, Gruessner RW, Lake JR, et al. Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience. Am J Transplant [Internet] 2001;1:366–72. Available from: http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=12099382&retmode=ref&cmd=prlinks

132. Humar A, Khwaja K, Sielaff TD, Lake JR, Payne WD. Split-liver transplants for two adult recipients: technique of preservation of the vena cava with the right lobe graft. Liver Transpl 2004;10:153–5.

133. Broering DC, Bok P, Mueller L, Wilms C, Rogiers X. Splitting of the middle hepatic vein in full-right full-left splitting of the liver. Liver Transpl 2005;11:350–2.

134. Broering DC, Wilms C, Lenk C, Schulte am Esch J, Schönherr S, Mueller L, et al. Technical refinements and results in full-right full-left splitting of the deceased donor liver. Ann Surg [Internet] 2005;242:802–12–discussion812–3. Available from: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200512000-00007

135. Gundlach M, Broering D, Topp S, Sterneck M, Rogiers X. Split-cava technique: liver splitting for two adult recipients. Liver Transpl 2000;6:703–6.

136. Yersiz H, Renz JF, Hisatake G, Reichert PR, Feduska NJ, Lerner S, et al. Technical and logistical considerations of in situ split-liver transplantation for two adults: Part I. Creation of left segment II, III, IV and right segment I, V-VIII grafts. Liver Transpl 2001;7:1077–80.

137. Yersiz H, Renz JF, Hisatake G, Reichert PR, Feduska NJ, Lerner S, et al. Technical and logistical considerations of in situ split-liver transplantation for two adults: Part II. Creation of left segment I-IV and right segment V-VIII grafts. Liver Transpl 2002;8:78–81.

138. Fan ST, de Villa VH, Kiuchi T, Lee S-G, Makuuchi M. Right anterior sector drainage in right-lobe live-donor liver transplantation. Transplantation 2003;75:S25–7.

139. Kinkhabwala MM, Guarrera JV, Leno R, Brown RS, Prowda J, Kapur S, et al. Outflow reconstruction in right hepatic live donor liver transplantation. Surgery 2003;133:243–50.

140. Kido M, Ku Y, Fukumoto T, Tominaga M, Iwasaki T, Ogata S, et al. Significant role of middle hepatic vein in remnant liver regeneration of right-lobe living donors. Transplantation 2003;75:1598–600.

141. de Villa VH, Chen C-L, Chen Y-S, Wang C-C, Lin C-C, Cheng Y-F, et al. Right lobe living donor liver transplantation-addressing the middle hepatic vein controversy. Ann Surg 2003;238:275–82.

142. Scatton O, Belghiti J, Dondero F, Goere D, Sommacale D, Plasse M, et al. Harvesting the middle hepatic vein with a right hepatectomy does not increase the risk for the donor. Liver Transpl 2004;10:71–6.

143. Chan SC, Lo CM, Liu C-L, Wong Y, Fan ST, Wong J. Tailoring donor hepatectomy per segment 4 venous drainage in right lobe live donor liver transplantation. Liver Transpl 2004;10:755–62.

144. Kasahara M, Takada Y, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K, Uryuhara K, et al. Impact of right lobe with middle hepatic vein graft in living-donor liver transplantation. Am J Transplant 2005;5:1339–46.

145. Radtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Saner FH, Timm S, et al. Territorial belonging of the middle hepatic vein in living liver donor candidates evaluated by three-dimensional computed tomographic reconstruction and virtual liver resection. Br J Surg 2009;96:206–13.

146. Radtke A, Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Beckebaum S, Molmenti EP, Saner FH, et al. Donor/recipient algorithm for management of the middle hepatic vein in right graft live donor liver transplantation. Am J Surg 2010;199:708–15.

147. Dodd GD, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA. Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. Radiology 1994;192:657–61.

148. Rode A, Ducerf C, Adham M, Delaroche E, Berthoux N, Bizollon T, et al. Influence of systematic echodoppler arterial survey on hepatic artery thrombosis after liver transplantation in adults. Transpl Int 1998;11 Suppl 1:S292–5.

149. Mohkam K, Fanget F, Darnis B, Harbaoui B, Rode A, Charpiat B, et al. Use of Systemic Vasodilators for the Management of Doppler Ultrasound Arterial Abnormalities After Orthotopic Liver Transplantation. Transplantation 2016;100:2671–81.

150. Allard M-A, Adam R, Bucur P-O, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. Ann Surg 2013;258:822–9–discussion829–30.

151. Pruvot F-R, Truant S. Major hepatic

resection: from volumetry to liver scintigraphy. HPB (Oxford) 2016;18:707–8.

152. Seyama Y, Kokudo N. Assessment of liver function for safe hepatic resection. Hepatol Res 2009;39:107–16.

153. Vauthey JN, Chaoui A, Do K-A, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. Surgery 2000;127:512–9.

154. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. Liver Transpl 2002;8:233–40.

155. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. J Am Coll Surg 2007;204:22–33.

156. Ribero D, Amisano M, Bertuzzo F, Langella S, Tesoriere Lo R, Ferrero A, et al. Measured versus Estimated Total Liver Volume to Preoperatively Assess the Adequacy of the Future Liver Remnant. Ann Surg 2013;258:801–7.

157. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three Hundred and One Consecutive Extended Right Hepatectomies. Transactions of the Meeting of the American Surgical Association 2009;127:171–9.

158. Truant S, Boleslawski E, Sergent G, Leteurtre E, Duhamel A, Hebbar M, et al. Liver function following extended hepatectomy can be accurately predicted using remnant liver volume to body weight ratio. World J Surg 2015;39:1193–201.

159. Vauthey J-N, Abbott DE. Commentary on “Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases.” Am J Surg 2012;203:698–9.

160. Breitenstein S, Apestegui C, Petrowsky H, Clavien PA. “State of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers. World J Surg 2009;33:797–803.

161. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? Am J Surg 2005;190:87–97.

162. Gadano A, Hadengue A, Vachiery F, Moreau R, Sogni P, Soupison T, et al. Relationship between hepatic blood flow, liver tests, haemodynamic values and clinical characteristics in patients with chronic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 1997;12:167–71.

163. Poon RT, Fan ST. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: how I do it. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2005;12:31–7.

164. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. Br J Surg 2011;98:1188–200.

165. Stockmann M, Lock JF, Riecke B, Heyne K, Martus P, Fricke M, et al. Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity. Ann Surg 2009;250:119–25.

166. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Niehues SM, Seehofer D, Neuhaus P. The LiMAx test: a new liver function test for predicting postoperative

outcome in liver surgery. HPB (Oxford) 2010;12:139–46.

167. Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. HPB (Oxford) 2015;17:651–8.

168. van Mierlo KMC, Schaap FG, Dejong CHC, Damink SWMO. Liver resection for cancer: new developments in prediction, prevention and management of postresectional liver failure. J Hepatol 2016;:1–45.

169. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, van Lienden KP, Besselink MG, Busch ORC, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. HPB (Oxford) 2016;18:773–80.

170. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJTH, Busch ORC, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 2010;14:369–78.

171. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. Br J Surg 2011;98:825–34.

172. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey J-N. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg 2007;94:1386–94.

173. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. Surgery 1990;107:521–7.

174. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey J-N. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. Br J Surg 2001;88:165–75.

175. Uesaka K, Nimura Y, Nagino M. Changes in hepatic lobar function after right portal vein embolization. An appraisal by biliary indocyanine green excretion. Ann Surg 1996;223:77–83.

176. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36:25–34.

177. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. Ann Surg 2003;237:208–17.

178. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. Journal of Clinical Oncology 2011;29:1083–90.

179. van den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. Liver Int 2008;28:767–80.

180. Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. Ann Surg 2012;256:812–7–discussion817–8.

181. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. Surgery 2009;145:362–71.

182. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2006;93:1091–8.

183. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. Surgery 2015;157:690–8.

184. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. Ann Surg 2012;255:405–14.

185. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malagó M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. Ann Surg 2014;260:829–36–discussion836–8.

186. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. Ann Surg 2015;262:780–6.

187. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, Raptis DA, Bechstein WO, Clavien PA. Systematic review and meta-analysis of feasibility, safety, and efficacy of a novel procedure: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. Ann Surg Oncol 2015;22:3109–20.

188. Truant S, Scatton O, Dokmak S, Regimbeau J-M, Lucidi V, Laurent A, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbi-mortality and implications for management. Eur J Surg Oncol 2015;41:674–82.

189. D'Haese JG, Neumann J, Weniger M, Pratschke S, Björnsson B, Ardiles V, et al. Should ALPPS be Used for Liver Resection in Intermediate-Stage HCC? Ann Surg Oncol 2016;23:1335–43.

190. Serenari M, Zanello M, Schadde E, Toschi E, Ratti F, Gringeri E, et al. Importance of primary indication and liver function between stages: results of a multicenter Italian audit of ALPPS 2012-2014. HPB (Oxford) 2016;18:419–27.

191. Truant S, Baillet C, Deshorgue AC, Leteurtre E, Hebbar M, Ernst O, et al. Drop of Total Liver Function in the Interstages of the New Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy Technique: Analysis of the “Auxiliary Liver” by HIDA Scintigraphy. Ann Surg 2016;263:e33–4.

192. Truant S, Baillet C, Deshorgue AC, Leteurtre E, Hebbar M, Ernst O, et al. Hepatobiliary Scintigraphy in ALPPS: A Response. Ann Surg 2016;:1.

193. Matsuo R, Nakano Y, Ohkohchi N. Platelet administration via the portal vein promotes liver regeneration in rats after 70% hepatectomy. Ann Surg 2011;253:759–63.

194. Giannini E, Borro P, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Podestà E, et al. Serum thrombopoietin levels are linked to

liver function in untreated patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis. J Hepatol 2002;37:572–7.

195. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15:460–6.

196. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2006;243:1–7.

197. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg 2008;247:118–24.

198. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. Ann Surg 2010;251:454–60.

199. Benimetskaya L, Wu S, Voskresenskiy AM, Echart C, Zhou J-F, Shin J, et al. Angiogenesis alteration by defibrotide: implications for its mechanism of action in severe hepatic veno-occlusive disease. Blood 2008;112:4343–52.

200. Robinson SM, Mann J, Vasilaki A, Mathers J, Burt AD, Oakley F, et al. Pathogenesis of FOLFOX induced sinusoidal obstruction syndrome in a murine chemotherapy model. J Hepatol 2013;59:318–26.

201. Ezzat T, van den Broek MAJ, Davies N, Dejong CHC, Bast A, Malagó M, et al. The flavonoid monoHER prevents monocrotaline-induced hepatic sinusoidal injury in rats. J Surg Oncol 2012;106:72–8.

202. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. Journal of Clinical Oncology 2006;24:2065–72.

203. Reddy SK, Marsh JW, Varley PR, Mock BK, Chopra KB, Geller DA, et al. Underlying steatohepatitis, but not simple hepatic steatosis, increases morbidity after liver resection: a case-control study. Hepatology 2012;56:2221–30.

204. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, IJzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. Br J Surg 2010;97:1331–9.

205. Reeves JG, Suriawinata AA, Ng DP, Holubar SD, Mills JB, Barth RJ. Short-term preoperative diet modification reduces steatosis and blood loss in patients undergoing liver resection. Surgery 2013;154:1031–7.

206. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. Arch Surg 2012;147:26–34.

207. Neuhaus P, Thelen A, Jonas S, Puhl G, Denecke T, Veltzke-Schlieker W, et al. Oncological superiority of hilar en bloc resection for the treatment of hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2012;19:1602–8.

208. Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y.

Mechanism of impaired hepatic regeneration in cholestatic liver. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2007;14:159–66.

209. Farges O, Regimbeau J-M, Fuks D, Le Treut Y-P, Cherqui D, Bachellier P, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. Br J Surg 2013;100:274–83.

210. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, Doussot A, van Klaveren D, Allen PJ, et al. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. J Am Coll Surg 2016;223:321–1.

211. Kloek JJ, van der Gaag NA, Aziz Y, Rauws EAJ, van Delden OM, Lameris JS, et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 2010;14:119–25.

212. Ishizawa T, Hasegawa K, Sano K, Imamura H, Kokudo N, Makuuchi M. Selective versus total biliary drainage for obstructive jaundice caused by a hepatobiliary malignancy. Am J Surg 2007;193:149–54.

213. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. Ann Surg 2002;236:397–406–discussion406–7.

214. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2003;237:860–9–discussion869–70.

215. de Boer MT, Molenaar IQ, Porte RJ. Impact of blood loss on outcome after liver resection. Dig Surg 2007;24:259–64.

216. Katz SC, Shia J, Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, et al. Operative Blood Loss Independently Predicts Recurrence and Survival After Resection of Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg 2009;249:617–23.

217. Shiba H, Ishida Y, Wakiyama S, Iida T, Matsumoto M, Sakamoto T, et al. Negative impact of blood transfusion on recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. J Gastrointest Surg 2009;13:1636–42.

218. Otsubo T. Control of the inflow and outflow system during liver resection. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012;19:15–8.

219. Hoekstra LT, van Trigt JD, Reiniers MJ, Busch OR, Gouma DJ, van Gulik TM. Vascular occlusion or not during liver resection: the continuing story. Dig Surg 2012;29:35–42.

220. Man K, Fan ST, Ng IO, Lo C-M, Liu C-L, Wong J. Prospective evaluation of Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors by a randomized study. Ann Surg 1997;226:704–11–discussion711–3.

221. Clavien PA, Selzner M, Rüdiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. Ann Surg 2003;238:843–50–discussion851–2.

222. Rahbari NN, Wente MN, Schemmer P, Diener MK, Hoffmann K, Motschall E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic

resection. Br J Surg 2008;95:424–32.

223. Smyrniotis V, Theodoraki K, Arkadopoulos N, Fragulidis G, Condi-Pafiti A, Plemenou-Fragou M, et al. Ischemic preconditioning versus intermittent vascular occlusion in liver resections performed under selective vascular exclusion: a prospective randomized study. Am J Surg 2006;192:669–74.

224. Petrowsky H, McCormack L, Trujillo M, Selzner M, Jochum W, Clavien PA. A prospective, randomized, controlled trial comparing intermittent portal triad clamping versus ischemic preconditioning with continuous clamping for major liver resection. Ann Surg 2006;244:921–8–discussion928–30.

225. Scatton O, Zalinski S, Jegou D, Compagnon P, Lesurtel M, Belghiti J, et al. Randomized clinical trial of ischaemic preconditioning in major liver resection with intermittent Pringle manoeuvre. Br J Surg 2011;98:1236–43.

226. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Massucco P, Ribero D, Polastri R. Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping. Br J Surg 2006;93:685–9.

227. Lee KF, Cheung YS, Wong J, Chong CC, Wong JS, Lai PB. Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without intermittent Pringle manoeuvre. Br J Surg 2012;99:1203–9.

228. Day RW, Brudvik KW, Vauthey JN, Conrad C, Gottumukkala V, Chun YS, et al. Advances in hepatectomy technique: Toward zero transfusions in the modern era of liver surgery. Surgery 2016;159:793–801.

229. Wang W-D, Liang L-J, Huang X-Q, Yin X-Y. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. WJG 2006;12:935–9.

230. Li Z, Sun Y-M, Wu F-X, Yang L-Q, Lu Z-J, Yu W-F. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. World J Gastroenterol 2014;20:303–9.

231. Farges O. Randomized clinical trial of open hepatectomy with or without intermittent Pringle manoeuvre (Br J Surg 2012; 99: 1203-1209). Br J Surg 2012;99:1209–10.

232. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H, McCormack L, Clavien PA. How Should Transection of the Liver Be Performed? Ann Surg 2005;242:814–23.

233. Rahbari NN, Elbers H, Koch M, Vogler P, Striebel F, Bruckner T, et al. Randomized clinical trial of stapler versus clamp-crushing transection in elective liver resection. Br J Surg 2014;101:200–7.

234. Takayama T, Makuuchi M, Kubota K, Harihara Y, Hui AM, Sano K, et al. Randomized comparison of ultrasonic vs clamp transection of the liver. Arch Surg 2001;136:922–8.

235. Kato M, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Sawada T. Effect of infra-hepatic inferior vena cava clamping on bleeding during hepatic dissection: a prospective, randomized, controlled study. World J Surg 2008;32:1082–7.

236. Zhu P, Lau WY, Chen Y-F, Zhang B-X, Huang Z-Y, Zhang Z-W, et al. Randomized clinical trial comparing infrahepatic inferior vena cava clamping with low central venous pressure in complex liver resections involving the Pringle manoeuvre. Br J Surg 2012;99:781–8.

237. Rahbari NN, Koch M, Zimmermann JB, Elbers H, Bruckner T, Contin P, et

al. Infrahepatic inferior vena cava clamping for reduction of central venous pressure and blood loss during hepatic resection: a randomized controlled trial. Ann Surg 2011;253:1102–10.

238. Fan ST, Lo CM, Liu C-L, Lam C-M, Yuen W-K, Yeung C, et al. Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: Toward Zero Hospital Deaths. Ann Surg 1999;229:322–30.

239. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, Saldinger PF, Kianmanesh R. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 2001;193:109–11.

240. Lai EC, Fan ST, Lo C-M, Chu KM, Liu C-L. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. World J Surg 1996;20:314–7–discussion318.

241. Liu C-L, Fan ST, Lo C-M, Tung-Ping Poon R, Wong J. Anterior approach for major right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2000;232:25–31.

242. Gaujoux S, Douard R, Ettorre GM, Delmas V, Chevallier J-M, Cugnenc P-H. Liver hanging maneuver: an anatomic and clinical review. Am J Surg 2007;193:488–92.

243. Liu C-L, Fan ST, Cheung ST, Lo CM, Ng IO, Wong J. Anterior Approach Versus Conventional Approach Right Hepatic Resection for Large Hepatocellular Carcinoma. Ann Surg 2006;244:194–203.

244. Wu T-J, Wang F, Lin Y-S, Chan KM, Yu M-C, Lee WC. Right hepatectomy by the anterior method with liver hanging versus conventional approach for large hepatocellular carcinomas. Br J Surg 2010;97:1070–8.

245. Wang C-C, Jawade K, Yap AQ, Concejero AM, Lin C-Y, Chen C-L. Resection of large hepatocellular carcinoma using the combination of liver hanging maneuver and anterior approach. World J Surg 2010;34:1874–8.

246. Nanashima A, Abo T, Takagi K, Arai J, To K, Kunizaki M, et al. Prognostic influence of the liver hanging maneuver for patients with hepatobiliary malignancies who underwent hepatic resections. Eur J Surg Oncol 2014;40:1540–9.

247. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. Ann Surg 2016;263:761–77.

248. Tranchart H, O'Rourke N, Van Dam R, Gaillard M, Lainas P, Sugioka A, et al. Bleeding control during laparoscopic liver resection: a review of literature. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2015;22:371–8.

249. Soubrane O, Schwarz L, Cauchy F, Perotto LO, Brustia R, Bernard D, et al. A Conceptual Technique for Laparoscopic Right Hepatectomy Based on Facts and Oncologic Principles: The Caudal Approach. Ann Surg 2015;261:1226–31.

250. Dokmak S, Ben Safta Y, Ftériche FS, Aussilhou B, Belghiti J. Pure laparoscopic right hepatectomy with the hanging maneuver for multiple hepatocellular adenomas. Ann Surg Oncol 2014;21:3800–1.

251. Mirnezami R, Mirnezami AH, Chandrakumaran K, Abu Hilal M, Pearce NW, Primrose JN, et al. Short- and long-term outcomes after laparoscopic and open hepatic resection: systematic review and meta-analysis. HPB (Oxford) 2011;13:295–308.

252. Croome KP, Yamashita MH.

Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: An updated meta-analysis. Arch Surg 2010;145:1109–18.

253. Tranchart H, Di Giuro G, Lainas P, Roudie J, Agostini H, Franco D, et al. Laparoscopic resection for hepatocellular carcinoma: a matched-pair comparative study. Surg Endosc 2010;24:1170–6.

254. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. Ann Surg 2005;242:824–8–discussion828–9.

255. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. Gut 2005;54:289–96.

256. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). Surgery 2011;149:713–24.

257. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, García-Pagán JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. YGAST 1996;111:1018–22.

258. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Semin Liver Dis 2010;30:61–74.

259. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008;134:1908–16.

260. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2015;61:526–36.

261. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2016;64:79–86.

262. Al-Mukhaizeem KA, Rosenberg A, Sherker AH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an under-recognized cause of portal hypertension in hematological disorders. Am J Hematol 2004;75:225–30.

263. Schwarz L, Faitot F, Soubrane O, Scatton O. Splenic artery ligation for severe oxaliplatin induced portal hypertension: A way to improve postoperative course and allow adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2014;40:787–8.

264. Morris-Stiff G, White AD, Gomez D, Cameron IC, Farid S, Toogood GJ, et al. Nodular regenerative hyperplasia (NRH) complicating oxaliplatin chemotherapy in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2014;40:1016–20.

265. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? Ann Surg 2009;250:922–8.

266. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal hypertension: contraindication to liver surgery? World J Surg 2006;30:992–9.

267. Wachsberg RH, Bahramipour P, Sofocleous CT, Barone A. Hepatofugal flow in the portal venous system: pathophysiology, imaging findings, and diagnostic pitfalls. RadioGraphics 2002;22:123–40.

268. Baik SK. Haemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in patients with portal hypertension: a review. Liver Int 2010;30:1403–13.

269. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001;357:1069–75.

270. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, Messous D, Muntenau M, Valla DC, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2007;26:359–68.

271. Kim T, Kim B-W, Wang H-J, Lee HY, Won JH, Kim J, et al. Quantitative Assessment of the Portal Pressure for the Liver Surgery Using Serological Tests. Ann Surg 2016;264:330–8.

272. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. Hepatology 2010;51:828–35.

273. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2012;256:706–12–discussion712–3.

274. Wong JS-W, Wong GL-H, Chan AW-H, Wong VW-S, Cheung Y-S, Chong C-N, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography as a predictor on posthepatectomy outcomes. Ann Surg 2013;257:922–8.

275. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1261–8.

276. Castéra L, Pinzani M, Bosch J. Non invasive evaluation of portal hypertension using transient elastography. J Hepatol 2012;56:696–703.

277. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. Br J Surg 2012;99:855–63.

278. Sugawara Y, Yamamoto J, Shimada K, Yamasaki S, Kosuge T, Takayama T, et al. Splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. J Am Coll Surg 2000;190:446–50.

279. Shimada M, Hashizume M, Shirabe K, Takenaka K, Sugimachi K. A new surgical strategy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. Performing a hepatectomy after a laparoscopic splenectomy. Surg Endosc 2000;14:127–30.

280. Trojanowski JQ, Harrist TJ, Athanasoulis CA, Greenfield AJ. Hepatic and splenic infarctions: complications of therapeutic transcatheter embolization. Am J Surg 1980;139:272–7.

281. Han MJ, Zhao HG, Ren K, Zhao DC, Xu K, Zhang XT. Partial splenic embolization for hypersplenism concomitant with or after arterial embolization of hepatocellular carcinoma in 30 patients. Cardiovasc Intervent Radiol 1997;20:125–7.

282. Sato Y, Kobayashi T, Nakatsuka H, Yamamoto S, Oya H, Watanabe T, et al. Splenic arterial ligation prevents liver injury after a major hepatectomy by a reduction of surplus portal hypertension in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. Hepatogastroenterology 2001;48:831–5.

283. Duan Y-F, Li X-D, Sun D-L, Chen X-M, An Y, Zhu F. A preliminary study on surgery for hepatocellular carcinoma patients with portal hypertension. Am J Surg 2015;210:129–33.

284. Li W, Shen S, Wu S-M, Chen Z-B, Hu C, Yan R-C. Simultaneous hepatectomy and splenectomy versus hepatectomy alone for hepatocellular carcinoma complicated by hypersplenism: a meta-analysis. Onco Targets Ther 2015;Volume 8:2129–9.

285. Hanazaki K, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Portal vein thrombosis may be a fatal complication after synchronous splenectomy in patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism. J Am Coll Surg 2000;191:341–2.

286. Cao Z-X, Chen X-P, Wu Z-D. Changes of immune function in patients with liver cirrhosis after splenectomy combined with resection of hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003;2:562–5.

287. Lacerda CM, Freire W, Vieira de Melo PS, Lacerda HR, Carvalho G. Splenectomy and ligation of the left gastric vein in schistosomiasis mansoni: the effect on esophageal variceal pressure measured by a non-invasive technique. Keio J Med 2002;51:89–92.

288. Hassab MA, Younis MT, el-Kilany MS. Gastroesophageal decongestion and splenectomy in the treatment of esophageal varices secondary to bilharzial cirrhosis: anatomical and experimental studies. Surgery 1968;63:731–7.

289. Wu C-C, Cheng S-B, Ho W-M, Chen J-T, Yeh D-C, Liu T-J, et al. Appraisal of concomitant splenectomy in liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hypersplenic thrombocytopenia. Surgery 2004;136:660–8.

290. Chen X-P, Wu Z-D, Huang Z-Y, Qiu F-Z. Use of hepatectomy and splenectomy to treat hepatocellular carcinoma with cirrhotic hypersplenism. Br J Surg 2005;92:334–9.

291. Sugimachi K, Ikeda Y, Tomikawa M, Taketomi A, Tsukamoto S, Kawasaki K, et al. Appraisal of hepatic resection in the treatment of hepatocellular carcinoma with severe thrombocytopenia. World J Surg 2008;32:1077–81.

292. Zhang X-Y, Li C, Wen T-F, Yan L-N, Li B, Yang J-Y, et al. Synchronous splenectomy and hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and hypersplenism: A case-control study. World J Gastroenterol 2015;21:2358–66.

293. Calmus Y, Jacquelinet C. [New rules for distributing liver grafts]. Gastroenterol Clin Biol 2008;32:585–8.

294. Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Sano K, Imamura H, Beck Y, et al. Risk factors and management of ascites after liver resection to treat hepatocellular carcinoma. Arch Surg

2009;144:46–51.

295. Yamashita Y-I, Ikeda T, Kurihara T, Yoshida Y, Takeishi K, Itoh S, et al. Long-term favorable surgical results of laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience over a 10-year period. J Am Coll Surg 2014;219:1117–23.

296. Palmes D, Budny TB, Dietl K-H, Herbst H, Stratmann U, Spiegel H-U. Detrimental effect of sinusoidal overperfusion after liver resection and partial liver transplantation. Transpl Int 2005;17:862–71.

297. Asencio JM, Vaquero J, Olmedilla L, García Sabrido JL. "Small-for-flow" syndrome: Shifting the “size” paradigm. Med Hypotheses 2013;80:573–7.

298. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Elsevier; 2012. pages e11–22.

299. Di Domenico S, Santori G, Traverso N, Balbis E, Furfaro A, Grillo F, et al. Early effects of portal flow modulation after extended liver resection in rat. Dig Liver Dis 2011;43:814–22.

300. Wang H, Ohkohchi N, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Masuoka H, et al. Effect of Portocaval Shunt on Residual Extreme Small Liver after Extended Hepatectomy in Porcine. World J Surg 2006;30:2014–22.

301. Mohkam K, Darnis B, Mabrut J-Y. Porcine models for the study of small-for-size syndrome and portal inflow modulation: literature review and proposal for a standardized nomenclature. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;

302. Fondevila C, Hessheimer AJ, Taurá P, Sánchez O, Calatayud D, de Riva N, et al. Portal hyperperfusion: Mechanism of injury and stimulus for regeneration in porcine small-for-size transplantation. Liver Transpl 2010;16:364–74.

303. Villanueva C, Ortiz J, Miñana J, Soriano G, Sàbat M, Boadas J, et al. Somatostatin treatment and risk stratification by continuous portal pressure monitoring during acute variceal bleeding. Gastroenterology 2001;121:110–7.

304. Xu X, Man K, Zheng S-S, Liang TB, Lee TK, Ng KT, et al. Attenuation of acute phase shear stress by somatostatin improves small-for-size liver graft survival. Liver Transpl 2006;12:621–7.

305. Hessheimer AJ, Escobar B, Muñoz J, Flores E, Gracia-Sancho J, Taurá P, et al. Somatostatin therapy protects porcine livers in small-for-size liver transplantation. Am J Transplant 2014;14:1806–16.

306. Mohkam K, Darnis B, Schmitt Z, Duperret S, Ducerf C, Mabrut J-Y. Successful modulation of portal inflow by somatostatin in a porcine model of small-for-size syndrome. Am J Surg 2016;212:321–6.

307. Ozden I, Imura S. Somatostatin and propranolol for the treatment of small-for-size syndrome after liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008;15:560–1.

308. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. Ann Surg 2005;241:277–85.

309. Rahman SH, Evans J, Toogood GJ, Lodge PA, Prasad KR. Prognostic utility of postoperative C-reactive

protein for posthepatectomy liver failure. Arch Surg 2008;143:247–53–discussion253.

310. Maithel SK, Kneuertz PJ, Kooby DA, Scoggins CR, Weber SM, Martin RCG, et al. Importance of low preoperative platelet count in selecting patients for resection of hepatocellular carcinoma: a multi-institutional analysis. J Am Coll Surg 2011;212:638–48–discussion648–50.

311. Chan K-M, Lee C-F, Wu T-J, Chou H-S, Yu M-C, Lee W-C, et al. Adverse outcomes in patients with postoperative ascites after liver resection for hepatocellular carcinoma. World J Surg 2012;36:392–400.

312. Fisher SB, Kneuertz PJ, Dodson RM, Patel SH, Maithel SK, Sarmiento JM, et al. A comparison of right posterior sectorectomy with formal right hepatectomy: a dual-institution study. HPB (Oxford) 2013;15:753–62.

313. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. Ann Surg 2004;240:205–13.

314. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. 2004. pages R204–12.

315. Mohkam K, Darnis B, Mabrut J-Y. Porcine models for the study of small-for-size syndrome and portal inflow modulation: literature review and proposal for a standardized nomenclature. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016;23:668–80.

316. Yanaga K, Kishikawa K, Suehiro T, Nishizaki T, Shimada M, Itasaka H, et al. Partial hepatic grafting: porcine study on critical volume reduction. Surgery 1995;118:486–92.

317. Kelly DM, Demetris AJ, Fung JJ, Marcos A, Zhu Y, Subbotin V, et al. Porcine partial liver transplantation: A novel model of the “small-for-size” liver graft. Liver Transpl 2004;10:253–63.

318. Hayashi S, Namii Y, Nagasaka T, Kozima T, Katayama A, Kobayashi T, et al. Technique of triple split-liver transplantation in pigs using inferior vena cava reconstruction and intraoperative intrahepatic portosystemic shunt. Transplant Proc 1998;30:3229–31.

319. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Kondi A, Gamaletsos E, Theodoraki K, Kehagias D, et al. Hemodynamic interaction between portal vein and hepatic artery flow in small-for-size split liver transplantation. Transpl Int 2002;15:355–60.

320. Boillot O, Méchet I, Le Derf Y, Bernard P, Figueiredo P, Berger F, et al. Portomesenteric disconnection for small-for-size grafts in liver transplantation: Preclinical studies in pigs. Liver Transpl 2003;9:S42–6.

321. Fu Y, Zhang HB, Yang N, Zhu N, Si-Ma H, Chen W, et al. Porcine Partial Liver Transplantation Without Veno-venous Bypass: An Effective Model for Small-for-Size Liver Graft Injury. Transplant Proc 2011;43:1953–61.

322. Hori T, Yagi S, Iida T, Taniguchi K, Yamamoto C, Sakakura R, et al. Surgical text for orthotopic liver transplantation model with small-for-size graft in the pig: key techniques and pitfalls. Ann Gastroenterol 2012;25:147–61.

323. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Vendrell M, Muñoz J, Escobar B, et al. Step-by-step guide for a simplified

model of porcine orthotopic liver transplant. J Surg Res 2011;167:e39–45.

324. Mortensen KE, Revhaug A. Liver Regeneration in Surgical Animal Models – A Historical Perspective and Clinical Implications. Eur Surg Res 2011;46:1–18.

325. Kahn D, Hickman R, Terblanche J, Sommoggy von S. Partial hepatectomy and liver regeneration in pigs--the response to different resection sizes. J Surg Res 1988;45:176–80.

326. Court FG, Laws PE, Morrison CP, Teague BD, Metcalfe MS, Wemyss-Holden SA, et al. Subtotal hepatectomy: a porcine model for the study of liver regeneration. J Surg Res 2004;116:181–6.

327. Darnis B, Mohkam K, Schmitt Z, Ledochowski S, Vial J-P, Duperret S, et al. Subtotal hepatectomy in swine for studying small-for-size syndrome and portal inflow modulation: is it reliable? HPB (Oxford) 2015;17:881–8.

328. Mortensen KE, Conley LN, Hedegaard J, Kalstad T, Sorensen P, Bendixen C, et al. Regenerative response in the pig liver remnant varies with the degree of resection and rise in portal pressure. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008;294:G819–30.

329. Nardo B, Montalti R, Puviani L, Pacilè V, Beltempo P, Bertelli R, et al. Portal vein oxygen supply through a liver extracorporeal device to treat acute liver failure in Swine induced by subtotal hepatectomy: preliminary data. Transplant Proc 2006;38:1190–2.

330. Xiang L, Tan J-W, Huang L-J, Jia L, Liu Y-Q, Zhao Y-Q, et al. Inhalation of hydrogen gas reduces liver injury during major hepatotectomy in swine. World J Gastroenterol 2012;18:5197–204.

331. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Gamaletsos E, Kondi-Pafiti A, Mystakidou K, et al. Effect of mesocaval shunt on survival of small-for-size liver grafts: experimental study in pigs. Transplantation 2003;75:1737–40.

332. Kadono J, Hamada N, Fukueda M, ISHIZAKI N, Kaieda M, Gejima K, et al. Advantage of ischemic preconditioning for hepatic resection in pigs. J Surg Res 2006;134:173–81.

333. Iida T, Yagi S, Taniguchi K, Hori T, Uemoto S. Improvement of morphological changes after 70% hepatectomy with portocaval shunt: preclinical study in porcine model. J Surg Res 2007;143:238–46.

334. Wege H, Müller A, Müller L, Petri S, Petersen J, Hillert C. Regeneration in pig livers by compensatory hyperplasia induces high levels of telomerase activity. Comp Hepatol 2007;6:6.

335. Ladurner R, Traub F, Schenk M, Königsrainer A, Glatzle J. Cellular liver regeneration after extended hepatic resection in pigs. HPB Surg 2009;2009:306740.

336. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Defterevos G, Pafiti A, Kalogeropoulou H, et al. Antioxidant treatment attenuates intestinal mucosal damage and gut barrier dysfunction after major hepatectomy. Study in a porcine model. J Gastrointest Surg 2011;15:809–17.

337. Arkadopoulos N, Defterevos G, Nastos C, Papalois A, Kalimeris K, Papoutsidakis N, et al. Development of a porcine model of post-hepatectomy liver failure. J Surg Res 2011;170:e233–42.

338. Kano J, Ishiyama T, Iijima T, Morishita Y, Murata S, Hisakura K, et al. Differentially expressed genes in a porcine adult hepatic stem-like cell line and their expression in developing and regenerating liver. Lab Invest 2008;88:132–43.

339. Xia Q, Lu T-F, Zhou Z-H, Hu L-X, Ying J, Ding D-Z, et al. Extended hepatectomy with segments I and VII as resection remnant: a simple model for small-for-size injuries in pigs. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2008;7:601–7.

340. Hou P, Chen C, Tu Y-L, Zhu Z-M, Tan J-W. Extracorporeal continuous portal diversion plus temporal plasmapheresis for “small-for-size” syndrome. World J Gastroenterol 2013;19:5464.

341. Tu Y-L, Wang X, Wang D-D, Zhu Z-M, Tan J-W. Impact of mesocaval shunt on safe minimal liver remnant: porcine model. World J Gastroenterol 2013;19:5076–84.

342. Wang D-D, Xu Y, Zhu Z-M, Tan X-L, Tu Y-L, Han M-M, et al. Should temporary extracorporeal continuous portal diversion replace meso/porta-caval shunts in “small-for-size” syndrome in porcine hepatectomy? World J Gastroenterol 2015;21:888–96.

343. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003;284:G15–26.

344. Leng J, Xing H, Tan J, Chen K, Dong J. The safe minimally ischemic liver remnant for small-for-size syndrome in porcine hepatectomy. Transplant Proc 2013;45:2419–24.

345. Hayashi S, Namii Y, Nagasaka T, Kozima T, Katayama A, Negita M, et al. Application of intraoperative intrahepatic portosystemic shunt in split-liver transplantation of the pig. Transplant Proc 1998;30:3225–8.

346. Reichert PR, Pires JS, Sallet CA, Brun MV, Vesco JD, Bonadeo NM, et al. Liver transplantation in pigs with small-for-size grafts: effect of portocaval shunt. Transplant Proc 2004;36:1007–8.

347. Asakura T, Ohkohchi N, Orii T, Koyamada N, Tsukamoto S, Sato M, et al. Portal vein pressure is the key for successful liver transplantation of an extremely small graft in the pig model. Transpl Int 2003;16:376–82.

348. Wang HS, Enomoto Y, Usuda M, Miyagi S, Asakura T, Masuoka H, et al. Excessive portal flow causes graft nonfunction in small size liver transplantation: An experimental study in pigs. Transplant Proc 2005;37:407–8.

349. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K, Farantos C, Arkadopoulos N, Gamaletsos E, et al. Ischemic preconditioning versus intermittent vascular inflow control during major liver resection in pigs. World J Surg 2005;29:930–4.

350. Ladurner R, Schenk M, Margreiter R, Offner F, Königsrainer A. Influence of portosystemic shunt on liver regeneration after hepatic resection in pigs. HPB Surg 2009;2009:835965.

351. Pouyet M, Paquet C. Effect of mesocaval shunt on survival of small-for-size liver grafts. Transplantation 2004;77:952–2.

352. Pouyet M, Méchet I, Paquet C, Scoazec J-Y. Liver Regeneration and Hemodynamics in Pigs With Mesocaval Shunt. J Surg Res 2007;138:128–34.

353. Imura S, Shimada M, Ikegami T, Morine Y, Kanemura H. Strategies for

improving the outcomes of small-for-size grafts in adult-to-adult living-donor liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2008;15:102–10.

354. Eipel C, Abshagen K, Ritter J, Cantré D, Menger MD, Vollmar B. Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver. Transpl Int 2010;23:998–1007.

355. Kelly DM, Zhu X, Shiba H, Irefin S, Trenti L, Cocieru A, et al. Adenosine restores the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome. Liver Transpl 2009;15:1448–57.

356. Castaing D, Beaubernard C, Ariogul O, Gigou M, Franco D, Bismuth H. Liver atrophy and encephalopathy after portacaval shunt in the rat. Eur Surg Res 1982;14:192–202.

357. Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. Hepatology 2002;35:1305–12.

358. Wood AJJ, Lamberts SWJ, van der Lely A-J, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. N Engl J Med 1996;334:246–54.

7. Annexes : liste des articles en lien avec le présent travail publiés dans des journaux avec comité de lecture par les pairs / protocole d'étude

Annexe 1 :

Mohkam K, Darnis B, Mabrut J-Y. Hepatic Hemodynamic Changes After Liver Resection: a Reflection of the Complex Relationship Between Portal Vein Flow, Hepatic Artery Flow and Portal Pressure. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(12):2107-2108.

Annexe 2 :

Mohkam K, Aurelus PJ, Ducerf C, Darnis B, Mabrut J-Y. Ligating coronary vein varices: An effective treatment of "coronary vein steal" to increase portal flow in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2016;22(12):1738-1739.

Annexe 3 :

Mohkam K, Fanget F, Darnis B, et al. Use of Systemic Vasodilators for the Management of Doppler Ultrasound Arterial Abnormalities After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation*. 2016;100(12):2671-2681.

Annexe 4 :

Protocole d'étude : Etude SOMAPROTECT01 : Evaluation de l'ascite postopératoire après perfusion de somatostatine au cours des hépatectomies par laparotomie pour carcinome hépatocellulaire : Etude randomisée multicentrique en double aveugle versus placebo (NCT02799212)

Annexe 5 :

Mohkam K, Darnis B, Mabrut J-Y. Porcine models for the study of small-for-size syndrome and portal inflow modulation: literature review and proposal for a standardized nomenclature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016;23(11):668-680.

Annexe 6 :

Darnis B, Mohkam K, Schmitt Z, et al. Subtotal hepatectomy in swine for studying small-for-size syndrome and portal inflow modulation: is it reliable? *HPB (Oxford)*. 2015;17(10):881-888.

Annexe 7 :

Mohkam K, Darnis B, Schmitt Z, Duperret S, Ducerf C, Mabrut J-Y. Successful modulation of portal inflow by somatostatin in a porcine model of small-for-size syndrome. *Am J Surg*. 2016;212(2):321-326.