

ÉCOLE DOCTORALE Mathématiques, Sciences de l'Information et de l'Ingénieur
Laboratoire des sciences de l'ingénieur, de l'informatique et de l'imagerie (Strasbourg)

THÈSE présentée par :

Pietro Addeo

Soutenue le 18/03/2021

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : **Sciences Médicales**

Anthropométrie et transplantation hépatique :

De l'appariement donneur-receveur aux difficultés techniques

THÈSE dirigée par:

Benoît Naegel
Philippe Bachellier

MCU-HDR, Université de Strasbourg
PU-PH, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS:

Bruno Heyd
Stéphanie Truant

PU-PH, Université de Besançon
PU-PH, Université de Lille

Remerciements

A Mr le docteur Benoit Naegel, je te remercie de m'avoir accompagné dans ce projet de thèse.

A Mr le professeur Philippe Bachellier, mon maître en chirurgie. Merci de m'avoir accordé Votre confiance et de m'avoir soutenu. Recevez l'expression de ma reconnaissance.

A Madame le professeur Stéphanie Truant. Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de ce jury.

A Mr le professeur Bruno Heyd. Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de faire partie de ce jury. J'espère encore pouvoir profiter de ces échanges autour de la transplantation hépatique avec vous.

A Mr le docteur Vincent Noblet, j'ai eu le plaisir de te connaître et de bénéficier de ton expertise. Reçois l'expression de ma reconnaissance, je compte travailler avec toi encore de longues années.

A Ma femme Caroline, pour son soutien quotidien, pour m'avoir permis d'être aussi longtemps « étudiant », pour m'avoir accordé tous ces week-ends, jours et nuits de travail clinique et de recherche, du M1 jusqu'à cette thèse. Pour m'avoir transmis sa passion pour les maths (du moins j'essaye...). Pour toutes ces nuits d'insomnie, d'appels nocturnes et de discussions cliniques en pyjama. Pour ton amour, sans toi je n'en serais pas là...

A mon fils Jules, pour qu'il puisse s'épanouir dans son voyage comme son papa...

A mes parents pour m'avoir transmis leur envie d'apprendre et l'amour de la connaissance.

A ma sœur pour son amour et son soutien.

Au Dr Edoardo Rosso et au Dr Elie Housseau pour avoir si fortement contribué à ma formation pratique.

Au Pr Antonio Iannelli pour avoir fait que ce voyage commence et pour tout son soutien au cours de ces 14 années.

A mes collègues Bernard, Marie-Lorraine, François, Camille, Baptiste, Vito, Gaël, Luca, Emanuele, Gennaro, Costin, Andrea, Alfonso, Olivier, Caroline, Edgar pour leur soutien au cours de ces années.

Aux infirmières de coordination Viviane, Corinne, Yveline, Simone, Celine, Mégane, Peggy, Mathieu, Lina pour toutes ces nuits « d'appariement ».

A Chloé pour sa « dernière touche »

A mes internes pour toutes ces années de travail dans le bonheur.

Aux infirmières de bloc et de service pour leur travail en transplantation hépatique.

Aux donneurs qui permettent le miracle de la transplantation hépatique.

Table des matières

Remerciements	2
Liste des tableaux	5
Liste des figures	6
Introduction	9
Mésappariements en Transplantation Hépatique	29
Le Small-for-size syndrome	30
Le Large-for-size syndrome	34
Estimation du poids du foie basée sur l'anthropométrie : étude clinique des facteurs associés à sa variabilité.	39
Estimation du volume disponible pour la transplantation hépatique : étude clinique à l'aide de la volumétrie sur scanner chez les patients cirrhotiques.	57
Etude de l'impact de l'anthropométrie sur les difficultés techniques de la transplantation hépatique.	73
Conclusion.....	89
Résumé	101
Résumé en anglais	102

Liste des tableaux

Tableau 1: Formules basées sur l'anthropométrie pour la prédiction du volume et du poids du foie

Tableau 2: Définitions utilisées pour le large for size syndrome.

Tableau 3: Données démographiques pour les articles sélectionnés.

Tableau 4: Analyses en score de propension des facteurs associés à une sous et surestimation du poids du foie.

Tableau 5 : Données démographiques (n=275).

Tableau 6 : Mesures anthropométriques et données volumétriques hépatiques

Tableau 7 : Comparaison des patients ayant une cavité $>$ ou $<$ 1L.

Tableau 8: Données démographiques.

Tableau 9 : Données radiologiques.

Tableau 10 : Données peropératoires.

Tableau 11 : Comparaison entre les trois phases lors de la courbe d'apprentissage.

Liste des figures

Figure 1: Activité de transplantation hépatique en Europe et aux US en 2017 selon le type de donneur (DBD= donation after brain death; DCD= donation after cardiac death ; LD=living donors. (D'après Durand F et al. 2019)

Figure 2 Attribution des greffons hépatiques en fonction du score de MELD pour les patients cirrhotiques (d'après Durand F et al. 2019)

Figure 3: Attribution des greffons hépatiques en fonction des scores de MELD et AFP pour les patients cirrhotiques avec un CHC (d'après Durand F et al. 2019)

Figure 4 : Score AFP pour l'attribution des greffons hépatiques pour CHC

Figure 5: Exceptions au score de MELD pouvant bénéficier d'une expertise. (D'après Durand F et al. 2019)

Figure 6 : Comparaison de différents scores d'appariement donneur-receveur (d'après Dutkowski P et al. 2012)

Figure 7 : Différence de forme entre le foie d'une femme (à gauche) avec développement du lobe gauche et le foie d'un homme (à droite) avec développement du lobe droit.

Figure 8 : Différence de poids du foie entre les hommes et les femmes selon l'âge dans une série autopsique (d'après Chokuer A et al. 2004)

Figure 9 : Variation de volume hépatique avec l'âge, la taille et le poids (d'après Kromrey ML et al. 2018)

Figure 10 : Volume des segments hépatiques chez 155 donneurs vivants (d'après Leeluudomlip S et al. 2002)

Figure 11 : Contribution du foie droit, du foie gauche et du lobe gauche au volume total du foie dans une cohorte de patients candidats à une hépatectomie en Amérique du nord (d'après Abdallah EK et al. 2004)

Figure 12 Valeur prédictive des formules basées sur l'anthropométrie pour le volume global et le volume du futur foie résiduel dans une cohorte de patients candidats (n=529) à une résection hépatique selon la technique ALPPS (d'après Olthof TB et al. 2019).

Figure 13 : Différentes définitions du small-for-size syndrome dans la littérature (d'après Masuda Y et al. 2020).

Figure 14 : Causes et stratégies de prévention du small-for-size syndrome (d'après Masuda Y et al. 2020).

Figure 15 : Différence de survie du greffon à 90-jours entre le small-for-size, normal-for-size et large-for-size grafts (d'après Fukuzawa et al. 2011).

Figure 16 : Relation entre le BSA index et la survie de greffon. (D'après Fukuzawa et al. 2013)

Figure 17 : Définition schématique des causes et conséquences du large-for-size syndrome.

Figure 18 : Prisma flow chart pour la sélection des articles.

Figure 19 : Exemple pratique pour lequel trois formules ont prédit un LFS qui ne s'est pas manifesté grâce à une large compliance de la cavité abdominale.

Figure 20: Corrélation du poids du foie avec âge, BMI et périmètre abdominal.

Figure 21 : Corrélation du poids du foie avec l'âge.

Figure 22: MAE des différentes formules basées sur l'anthropométrie pour la prédiction du poids du foie.

Figure 23: Corrélation entre la probabilité de sous et surestimation du poids du foie et les variables individualisées dans l'analyse multivariée.

Figure 24: Variabilité de volume du foie de cirrhose chez deux patientes avec caractéristiques anthropométriques similaires.

Figure 25 : Mesures anthropométriques colligées : diamètre antéro-postérieur (AP), diamètre latéro-latéral (SS) et diamètre antéro-postérieur droit (RAP). LV : volume hépatique ; CV : volume de cavité ; OV : volume global.

Figure 26 : Mesures anthropométriques colligées : mesure de la graisse intra-abdominale (IAF), mesure de la graisse pariétale (OAF), diamètre sagittal abdominal modifié (M-SAD).

Figure 27 : L'étude de la morphologie hépatique incluait le type de segment 1 (encerclement circonférentiel ou partiel de la veine cave inférieure retro-hépatique) et la longueur de la veine cave inférieure retro-hépatique couverte par le segment 1(L-IVC).

Figure 28 : L'analyse CSUSM révélait trois phases dans la courbe d'apprentissage : une phase initiale (1-70), une phase de plateau (71-101), et une phase de stabilité (102-181).

Introduction

But du travail

La transplantation hépatique (TH) représente le traitement de choix de l'insuffisance hépatique terminale et de certaines formes de cancers primitifs et secondaires du foie. Le système d'attribution des greffons hépatiques est variable dans les différents systèmes de santé mais tient compte, principalement, de la gravité de la maladie hépatique.

L'appariement entre un potentiel donneur et un receveur représente un processus multifactoriel dans lequel différents paramètres sont pris en compte dans un temps restreint. Les données biologiques, l'état clinique du potentiel receveur et les caractéristiques du donneur, en état de mort encéphalique, sont généralement appareillés par le clinicien, rapidement, pour décider d'une acceptation ou d'un refus du greffon hépatique¹. Différents algorithmes ont été développés à ce sujet afin d'éviter des mésappariements².

En général, dans ce processus d'appariement, les données anthropométriques du donneur et du receveur (poids, taille, indice de masse corporelle) sont utilisées pour une première décision rapide. Le volume du foie humain a montré, en fait, une variabilité dépendante de plusieurs caractéristiques anthropométriques et notamment du poids et de la taille. Un appariement optimal entre le volume du foie d'un potentiel donneur et la cavité abdominale du receveur est primordial afin d'éviter toute forme de discordance morphologique. La transplantation hépatique entre individus ayant un très grand écart entre leur surface corporelle (Body surface area - BSA) a été associée à une survie du greffon et du receveur réduite³⁻⁵. Les deux conditions cliniques connues comme Small-for-size syndrome (SFS) and Large-for-size syndrome (LFS), liées à une discordance entre la cavité abdominale et le volume du greffon hépatique, bien connues dans la TH à partir de donneurs vivants (pour receveurs adultes ou enfants), restent néanmoins peu étudiées pour les greffes issues de donneurs en mort encéphalique^{6,7}. Cela peut être dû à 1) un nombre considérablement plus élevé de donneurs potentiels et donc un plus large choix dans l'appariement ; 2) une capacité plus large de la cavité abdominale chez les adultes permettant une marge d'écart, en termes de différences anthropométriques, plus large.

Actuellement, le poids et la taille restent les principales caractéristiques anthropométriques utilisées par les cliniciens lors du choix d'un greffon hépatique. La variabilité interindividuelle entre donneurs et/ou receveurs reste, néanmoins, difficile à estimer en utilisant ces seules caractéristiques anthropométriques. La variabilité du volume du foie normal et du foie cirrhotique dépend aussi d'autres paramètres, outre le poids et la taille, qui restent peu étudiés^{8,9}.

Dans ce contexte, l'estimation de la variabilité interindividuelle de volume et poids hépatique, à l'aide de modèles d'analyses statistiques et du traitement d'images, pourrait affiner cette procédure d'appariement basée sur l'anthropométrie.

Bien qu'il s'agisse d'un seul aspect du processus multifactoriel d'appariement donneur-receveur, il représente une source importante de non-acceptation des greffons et un domaine à améliorer.

Le but de ce travail était d'évaluer l'impact de l'anthropométrie en transplantation hépatique à partir d'une étude clinique. Ce projet de thèse est structuré en quatre chapitres principaux. Un premier chapitre avec une revue de la littérature portant sur l'incidence et les conséquences cliniques liées aux mésappariements morphologiques en TH chez l'adulte. Un deuxième chapitre centré sur l'évaluation de l'impact de l'anthropométrie sur la variabilité du poids hépatique sur une cohorte de donneurs en mort encéphalique. Un troisième chapitre dans lequel nous avons réalisé une évaluation de l'impact de l'anthropométrie sur la variabilité du volume global disponible dans la cavité abdominale pour la transplantation chez les patients cirrhotiques. Enfin, un dernier chapitre détaillant les résultats de l'évaluation de l'impact de l'anthropométrie sur les difficultés techniques (durée opératoire et pertes hématiques) de la transplantation hépatique.

Etat actuel de la transplantation hépatique en France

La transplantation hépatique, à partir d'un donneur cadavérique, représente le traitement de choix de l'insuffisance hépatique terminale et de certaines formes de cancers primitifs et secondaires du foie. Depuis la description de la première TH dans le monde, par le chirurgien pionnier Thomas Starzl en 1969^{10,11}, la standardisation de la technique chirurgicale, le développement des traitements immunosuppresseurs et des méthodes de préservation des greffons ont permis la large diffusion de cette procédure au niveau mondial.

Plus de 300 000 TH ont été réalisées depuis la première description et environ 20 000 TH sont réalisées chaque année dans le monde. Grâce aux progrès dans les méthodes de préservation des organes et dans les traitements immunosuppresseurs, les résultats de la TH ont connu une amélioration remarquable au cours des années. Dans la plus large expérience de centre rapportée à ce jour, sur une période de 28 ans, la survie globale des patients à 1, 5 et 10 ans est passée de 77%, 66% et 58% à 82%, 70% et 65% ($p < 0.001$) et la survie du greffon est passée de 69%, 58% et 51% à 78%, 66% et 61% ($p < 0.001$)¹². Ces meilleurs résultats ont été observés malgré une gravité clinique plus importante des receveurs en termes de Model-for-end stage liver disease (MELD) score (19 vs 28, $P < 0.001$) sur la deuxième période. Une survie à 1 an de 91.6% a également été décrite en cas de « TH benchmarking » (MELD < 20, BAR score < 9 et TH à partir de donneur en état de mort encéphalique)¹³. Néanmoins, la moitié de ces cas de TH « idéale » manifeste des complications sévères l'année suivant la TH et 20% présente des complications biliaires durant les 6 premiers mois postopératoires.

La cirrhose compliquée constitue la principale indication de TH en France. Le nombre de décès liés à la cirrhose en France est estimé entre 10.000 et 15.000 cas par an¹⁴. Les causes les plus fréquentes de cirrhose et/ou de carcinome hépatocellulaire sont représentées par les infections virales (VHC) et l'intoxication alcoolique. Toutefois, grâce au développement et à la commercialisation des nouvelles molécules antirétrovirales (DAA), la prévalence des cirrhoses virales C a remarquablement diminué. L'intoxication alcoolique reste donc la principale cause de cirrhose hépatique et la principale indication de TH. La stéatohépatite non-alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) représente une autre cause de maladie hépatique en nette augmentation dans notre pays mais avec une incidence encore inférieure à celle observée aux USA. La prévalence de l'obésité en France est de 16-17% contre 38% aux USA. L'augmentation exponentielle de l'obésité dans notre pays déterminera, très probablement, une augmentation des cas de TH pour NAFLD.

Le carcinome hépatocellulaire sur foie cirrhotique représente la deuxième indication de TH. Les critères de sélection des receveurs sont basés sur les caractéristiques tumorales (nombre et taille tumoral). Une étude sur un échantillon de petite taille (n=48), de patients sélectionnés sur le nombre et la taille des lésions (critères de Milan), avait rapporté une survie actuarielle de 75 % à 4 ans, validant la TH comme traitement curatif du carcinome hépatocellulaire sur foie de cirrhose¹⁵. À la vue de ces bons résultats, les indications de TH pour carcinome hépatocellulaire ont connu un essor très important avec une extension des indications potentielles¹⁶. La taille tumorale, le nombre de nodules tumoraux et le taux du marqueur sérique alpha-foetoprotéine représentent les critères de sélection, globalement utilisés, pour la sélection des receveurs (score alpha-foetoprotéine). Pour des indications sélectionnées (score alpha-foetoprotéine <2) un taux de survie globale à 5 ans de 67.8%±3.4% et un taux de récurrence de 8.8% ±1.7% ont été rapportés¹⁷. Devant l'amélioration continue des résultats de la TH pour carcinome hépatocellulaire, un nombre croissant de patients est retenu potentiellement candidats à ce type de traitement. Des taux de survie globale et sans récurrence prolongés ont été rapportés même en cas de tumeurs avancées, sélectionnées par un traitement d'attente¹⁸.

Devant l'amélioration croissante des résultats de la TH dans le monde, les indications ont été élargies à d'autres pathologies incluant les tumeurs primitives biliaires et certaines formes de métastases hépatiques non résecables. Il semble que la TH puisse apporter de bons résultats même pour ces indications, au prix d'une sélection stricte des candidats. Deux essais prospectifs randomisés sur ce sujet sont actuellement en cours en France afin de valider ces indications de TH (TRANSMET/TRANSPHIL).

Si l'extension ou l'élargissement des indications de TH et l'amélioration constante des résultats restent de véritables progrès dans ce domaine, le problème de l'inéquation entre le nombre d'organes disponibles (« pénurie des greffons ») et le nombre de receveurs en attente, reste un problème d'actualité. La transplantation hépatique à donneur vivant, qui est la principale source de greffons dans les pays asiatiques, ne représente en France que moins de 3% de toutes les TH réalisées¹⁴ (Figure 1). Les donneurs en état de mort encéphalique sont la principale source de greffons hépatiques en France. Le prélèvement à partir de donneur en état de mort encéphalique est basé sur le registre national des refus. Si le donneur n'est pas inscrit sur ce registre, le conjoint est interrogé sur une éventuelle expression du refus.

Figure 1: Activité de transplantation hépatique en Europe et aux US en 2017 selon le type de donneur (DBD= donation after brain death; DCD= donation after cardiac death ; LD=living donors. (D'après Durand F et al. 2019)

Le taux de dons a augmenté en France, passant de 23.8 par millions d'habitant en 2009 à 28.8 par million d'habitant entre 2016 et 2017. Le taux de donateurs âgés de plus de 65 ans a quasiment doublé sur 10 ans (20.6% versus 40%). Le pourcentage de refus, parmi les donateurs recensés, était de 30 et 33% en 2016 et 2017, et cela représente encore un obstacle majeur à l'augmentation de l'activité de TH. Environ 1330 greffons hépatiques ont été prélevés à partir de donateurs en état de mort encéphalique en France en 2017 mais 1280 ont finalement été transplantés¹⁴. Le développement du programme de don à partir de donateurs Maastricht 3 (155 cas de 2014 à 2019) est très prometteur en termes d'augmentation des donateurs. Face à l'extension accrue des indications de la TH, le problème de la disparité entre le nombre d'organes disponibles et le nombre de receveurs en attente reste d'actualité¹⁴. Devant la pénurie des greffons hépatiques, le processus d'attribution se base sur la nécessité d'attribuer un organe aux receveurs qui en tireront le plus grand bénéfice (*utilité*), tout en gardant une forme d'égalité dans l'attribution (*équité*). Les algorithmes d'attribution, le système d'attribution de points et les priorisations essayent de suivre ces principes^{2,14,19-21}. Le but ultime est de réduire la mortalité sur liste d'attente et de sélectionner les meilleurs candidats pour la TH dans une « sérénité éthique ».

Le système d'attribution des greffons hépatiques en France¹⁴

L'attribution d'un greffon hépatique n'est pas basée sur un critère de priorité régionale ou locale dans le système de santé publique français. L'attribution avec priorité nationale en super-urgence n'intéresse que 10% de toutes les transplantations hépatiques réalisées. Les indications sont : 1) une hépatite fulminante ; 2) une non-fonction primaire du greffon ; 3) une thrombose précoce de l'artère hépatique. Cette priorisation en super-urgence nécessite un avis d'expert.

Au-delà de ces 10% de TH, l'inscription et la progression sur liste d'attente nationale en France est établie selon l'appartenance à une des quatre catégories suivantes : cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, exceptions au Model-for-End stage liver disease (MELD) score²² et retransplantation.

Depuis 2011, l'attribution des greffons hépatiques aux patients avec une cirrhose décompensée est basée sur un score qui combine le MELD et la distance entre le donneur et le receveur. Le score de base varie entre 0 et 1000 points et est corrélé directement avec le MELD. Les scores de 1000, 800 et 650 points correspondent à des MELD score de 40, 34 et 27. A égalité de score de MELD, le greffon hépatique est attribué au receveur le plus proche du donneur, afin de limiter la durée de transport et d'ischémie avant TH. La probabilité de recevoir une TH est plus élevée pour un receveur de groupe O, avec un score entre 30-35 et pour un receveur de groupe A, avec un score entre 25-28 (Figure2).

Figure 2 Attribution des greffons hépatiques en fonction du score de MELD pour les patients cirrhotiques (d'après Durand F et al. 2019)¹⁴

Pour les patients ayant un carcinome hépatocellulaire la progression sur liste tient compte de cinq facteurs : le score de MELD, le stade de la maladie, la réponse aux traitements, la durée d'attente sur liste, la distance entre le donneur et le receveur. Le stade de la maladie est évalué par le score alpha-foetoprotéine (AFP). Sont éligibles à une TH exclusivement les patients ayant un score AFP<2 et/ou un stade TNM \geq T2 (nodule unique de >2 cm ou plus de 2 nodules). Les patients avec un stade TNM<2 pourront être greffés au MELD score et l'attribution d'un greffon hépatique en cas de score AFP> 2 est exclusivement en « hors-tours »¹⁷. En cas de stade \geq T2 et score AFP<2 la priorisation augmente selon la durée d'attente sur liste avec un maximum de points après 24 mois depuis l'inscription. Le temps nécessaire pour rejoindre le maximum de priorisation est dépendant du MELD score à l'inscription. Le score est de 650 points pour les patients inscrits avec un score MELD<34 et 800 points pour des MELD >34 (Figure 3).

Figure 3: Attribution des greffons hépatiques en fonction des scores de MELD et AFP pour les patients cirrhotiques avec un CHC (d'après Durand F et al. 2019)

En cas de récurrence après traitement d'attente, des points seront attribués exclusivement si le score AFP reste <2 (Figure 4).

Figure 4 : Score AFP pour l'attribution des greffons hépatiques pour CHC ¹⁷

Un maximum de 650 points sur 6 mois est attribué. Une série d'exceptions à ces règles de base de priorisation ont été créées par l'agence de biomédecine. En particulier, les patients cirrhotiques ayant un MELD <15 qui manifestent de complications graves sans alternative thérapeutique autre que la TH (ascite réfractaire, encéphalopathie chronique, saignement digestif récidivant, syndrome hépato-pulmonaire, hypertension porto-pulmonaire, prurit réfractaire, angiocholites récidivantes) peuvent bénéficier, après avis d'expert, de points additionnels (650 ou 800 sur un délai de temps variable) (Figure 5).

Figure 5: Exceptions au score de MELD pouvant bénéficier d'une expertise. (D'après Durand F et al. 2019)

En cas de retransplantation, l'attribution du greffon est basée sur le score de MELD avec la possibilité de bénéficier de points additionnels de priorisation en cas de conditions particulières (angiocholites à répétition). Au niveau mondial l'attribution des greffons est variable selon le pays considéré. De manière générale l'attribution du greffon basée sur la gravité des patients (score de MELD) semble la méthode la plus utilisée. L'Angleterre a néanmoins introduit un nouveau système d'attribution basé sur la priorisation des patients qui tirent le maximum de bénéfice par la TH. Ce bénéfice est quantifié par la combinaison de 7 paramètres du donneur et de 21 paramètres du receveur. Les limitations du score d'attribution des greffons basé sur le MELD sont principalement liées au fait que ce score ne tient pas en compte de certaines conditions comme la présence d'un cancer, d'un prurit réfractaire ou de cholangites à répétition et qu'il semble pénaliser les receveuses de sexe féminin²³. La possibilité d'attribuer des priorisations peut représenter une palliation potentielle à ce problème. Face à la disparité entre besoin et offre de greffons et afin de maximiser la chance de réussite de la TH, l'utilisation de scores qui combinent des facteurs liés aux receveurs et aux donneurs semble un outil de grande importance^{2,20} (Figure 6).

Figure 6 : Comparaison de différents scores d'appariement donneur-receveur (d'après Dutkowski P et al. 2012) ²

Il est intéressant de souligner que seuls les facteurs anthropométriques (taille et BMI des donneurs) ne sont quasiment jamais pris en compte par ces scores, à l'exception de deux d'entre eux (Transplant Benefit Score et Donor Risk Index)^{20,21,24,25}.

Le volume hépatique

Le foie est un organe impair, situé dans la partie supérieure de l'abdomen où il occupe la quasi totalité de l'hypocondre droit. Il se modèle sur la face inférieure de la coupole diaphragmatique droite et est situé au-dessus de la région antro-pylorique, du premier duodénum, de la tête du pancréas, de l'angle colique droit et de la partie droite du côlon transverse. Son extrémité gauche, plus ou moins effilée, déborde de la ligne médiane et arrive parfois jusqu'à la rate. Le foie est de consistance souple, il a un parenchyme friable entouré de la capsule de Glisson qui se prolonge à l'intérieur par des gaines fibreuses entourant les pédicules. Les pédicules glissoniens définissent l'anatomie segmentaire du foie en le divisant en 8 segments comme décrit par Couinaud. Ces segments, unités fonctionnelles et coopérantes, assurent les fonctions du foie²⁶.

Le poids moyen du foie représente environ 2 % du poids corporel et est en fait plus élevé chez le vivant qu'après décès, parce qu'il est rempli de sang. La forme du foie suit celle de l'hypocondre droit et ses dimensions moyennes, chez l'adulte, sont d'environ 28 cm sur 15 cm dans le sens antéropostérieur, et 8 cm d'épaisseur au niveau de la partie droite. Le poids, le volume, les dimensions et la forme du foie sont très variables d'un sujet à l'autre comme par exemple entre les femmes et les hommes (Figure7).



Figure 7 : Différence de forme entre le foie d'une femme (à gauche) avec développement du lobe gauche et le foie d'un homme (à droite) avec développement du lobe droit.

Le foie possède de nombreuses fonctions d'épuration, de synthèse et de stockage. Le foie a aussi une fonction exocrine assurant l'élimination de déchets via les voies biliaires et le tractus digestif. Les fonctions hépatiques sont assurées par ses unités fonctionnelles segmentaires et l'amputation en volume ou en segments détermine une dégradation/diminution proportionnelle de fonction. Cette association volume-fonction du foie et son évaluation a représenté un des principes du développement des résections anatomiques du foie et de la transplantation à partir de donneurs vivants au cours des 60 dernières années. Différentes conditions peuvent influencer le volume global et les volumes segmentaires hépatiques.

Différentes études sur les cadavres, sur les donneurs vivants ou sur les greffons entiers issus de donneurs en mort encéphalique ont démontré que le volume global du foie est directement influencé par l'âge, l'anthropométrie (le poids et la taille) et le sexe²⁷⁻²⁹. Dans les études autopsiques, les femmes ont en général un volume hépatique inférieur par rapport aux hommes, à âge égal²⁷. Le poids et le volume hépatique sont sensiblement plus élevés chez les hommes jeunes (16-30 ans) que chez les femmes. Le poids du foie croît avec l'âge atteignant son maximum chez les hommes vers 50 ans (41-50) et chez les femmes vers les 60 ans. Le volume hépatique a ensuite tendance à diminuer avec l'âge comme conséquence directe des phénomènes de sénescence cellulaire qui peuvent expliquer les valeurs inférieures observées pour les greffons issus de donneurs âgés de plus de 65 ans, et une tendance vers une

hypertrophie hépatique de moindre degré après embolisation portale chez les sujets âgés³⁰. Le phénomène de réduction du volume hépatique commence aux alentours de 50 ans chez les hommes et de 60 ans chez les femmes, et les différences de volume ne sont plus significatives aux delà de 60 ans²⁷ (Figure 8).

Figure 8 : Différence de poids du foie entre les hommes et les femmes selon l'âge dans une série autopsique (d'après Chouker A et al. 2004)²⁷

Le volume hépatique présente également une relation linéaire avec le poids, la taille et la surface corporelle ainsi qu'avec le BMI (Figure 9)²⁹. Ces variations par rapport au poids et au BMI semblent aussi être en relation avec un taux plus élevé de stéatose hépatique. D'autres facteurs comme la consommation d'alcool, la surcharge en fer et la présence d'une fibrose s'associent à un volume hépatique plus élevé à parité d'âge, de genre, de poids et de taille.

Figure 9 : Variation de volume hépatique avec l'âge, la taille et le poids (d'après Kromrey ML et al. 2018)²⁹

Les variations linéaires du volume du foie en fonction des caractéristiques anthropométriques des patients ont amené à corrélérer l'estimation du volume total hépatique en fonction de la surface corporelle des sujets. Ce type de volume défini comme Standardized total liver volume (STLV) est calculé à partir de la formule $(1267.28 \times \text{BSA}_M - 793.41)$ définie par Vauthey et al. Le S-TLV exprime, dans un certain sens, le volume attendu chez un sujet en fonction de sa surface corporelle^{31,32}. La définition de ce volume hépatique standardisé est très importante pour le prélèvement à partir d'un donneur vivant et lors du bilan préopératoire, avant résection hépatique majeure. Le calcul du futur foie résiduel devra être fait, de préférence, en tenant compte du S-TLV et non du volume global, parce que ce dernier peut être influencé par la présence d'une fibrose ou de tumeurs.

La distribution du volume total et de la fonction hépatique suit l'anatomie segmentaire du foie. Une étude de volumétrie hépatique sur 155 donneurs vivants a démontré que dans le foie droit le secteur paramédian (segments 5,8) a un volume plus élevé ($37 \pm 5\%$) que le secteur latéral (segment 6,7) ($30 \pm 4\%$), et que le secteur latéral du foie gauche (segment 2,3)

($17\pm 4\%$) a un volume plus élevé que le secteur médian du foie gauche (segment 4) ($14\pm 4\%$). Le segment 1 a un apport en termes de volume, chez les sujets sains, très limité³³(Figure 10).

Figure 10 : Volume des segments hépatiques chez 155 donneurs vivants (d'après Leeluudomlip S et al. 2002)³³

Le volume du foie gauche (segments 1, 2, 3, 4) est de taille supérieure au secteur postérieur droit chez 58% des sujets. En revanche, 19% des patients présente un volume du secteur postérieur (6,7) plus important que celui du foie gauche. Il existe ainsi une relation linéaire entre le volume et le poids avec un coefficient de corrélation de 0,7. Il existe, néanmoins, une certaine variabilité des volumes des différents segments qui n'est peut-être pas bien estimée dans les études sur les donneurs vivants issues de centres de TH asiatiques. Par exemple Abdalla et al ont bien montré que la contribution du volume du lobe gauche (segments 2, 3) peut varier entre 15% et 45% du volume total du foie sur une cohorte de patients candidats à une hépatectomie en Amérique du nord³⁴ (Figure 11).

Figure 31 : Contribution du foie droit, du foie gauche et du lobe gauche au volume total du foie dans une cohorte de patients candidats à une hépatectomie en Amérique du nord (d'après Abdallah EK et al. 2004)³⁴

En suivant le lien entre anthropométrie et volume global hépatique, différents auteurs ont développé des formules pour l'estimation du volume ou du poids total du foie dans différents contextes (Tableau 1)^{27,28,31,35-47}.

Tableau 1 : Formules basées sur l'anthropométrie pour la prédiction du volume et du poids du foie

Author	Year	Population	Formula	N	Critère	Age	Méthodologie
Deland	1968	US	$1020 \times \text{BSA}_D - 220$	550	poids	Adulte (45-99 Kg)	Autopsie
Urata	1995	Japon	$706.2 \times \text{BSA}_D + 2.4$	96 19	volume	(1mois-27ans) (5mois-15ans)	Scanner
Noda	1997	Japon	$50.12 \times \text{weight}^{0.78}$	54	volume	10 jours-22ans	Scanner
Lin	1998	Chine	$13 \times \text{height} + 12 \times \text{weight} - 1530$	77	volume	-	Scanner
Heinemann	1999	Allemagne	$1072.8 \times \text{BSA}_D - 354.7$	1365	poids	(4-80 ans)	Autopsie
Vauthey formula 1	— 2002	US-Europe	$18.51 \times \text{weight} + 191.8$	292	volume	(14-90 ans)	Scanner
Vauthey formula 2	— 2002	US-Europe	$1267.28 \times \text{BSA}_M - 793.41$	292	volume	(14-90 ans)	Scanner
Yoshizumi	2003	US	$772 \times \text{BSA}_M$	1413	poids	(0-87 ans)	Autopsie
Yu	2004	Corée	$21.585 \times (\text{weight}^{0.732}) \times (\text{height}^{0.225})$	652	poids	(42.4±16.5 ans)	Autopsie

Chouker	2004	Allemagne	$16.434 \times \text{weight} + 11.85 \times \text{age} - 166 \times \text{gender} + 452$	728	poids	(16-70,ans)	Autopsies
Johnson	2005	UK	$0.722 \times \text{BSA} - 1.176$	5036	volume	(0-18 ans)	littérature
Hashimoto	2006	Japon	$961.3 \times \text{BSA}_D - 404.8$	301	volume	(17-66 ans)	Scanner
Chan	2006	Chine	$12.29 \times \text{weight} + 50.74 \times \text{gender}$	159	poids	(35.8±10.5 ans)	Donneur-vivantes
Yuan	2008	Chine	$949.7 \times \text{BSA}_D - 48.3 \times \text{age factor} - 247.4$	112	volume	(19-73 ans)	Scanner
Fu-Gui	2009	Chine	$11.508 \times \text{weight} + 334.024$	115	volume	(35.9±9.6 ans)	Scanner
Poovathumka david	2010	Iran	$12.26 \times \text{weight} + 555.65$	351	volume	(49.18±16.14 ans)	Scanner
Um	2015	Corée	$893.485 \times \text{BSA} - 439.169$	1000	volume	(16-59 ans)	Scanner

La valeur prédictive de ces formules reste assez variable selon le cadre de développement (donneurs vivants, greffons entiers, séries autopsiques, séries d'hépatectomies), l'origine géographique (asiatique vs caucasienne) ainsi que les paramètres prédits (poids ou volume). Les résultats, en termes de précision d'estimation, semblent aussi variables comme décrit dans la littérature. Dans une étude effectuée sur des patients candidats (n=529) à une résection hépatique selon la technique ALPPS (associated liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy)⁴⁸ les formules basées sur l'anthropométrie ont montré une valeur

prédictive qui varie entre 19% de sous-estimation et 63% de surestimation du volume total du foie. La formule de Vauthey-1 ($18.51 \times \text{weight} + 191.8$) montre la meilleure précision dans l'estimation du volume du futur foie résiduel (20% de sous-estimation et 6% de surestimation)⁴⁸ (Figure 12).

Figure 14 Valeur prédictive des formules basées sur l'anthropométrie pour le volume global et le volume du futur foie résiduel dans une cohorte des patients candidats (n=529) à une résection hépatique selon la technique ALPPS (d'après Olthof TB et al. 2019)⁴⁸.

La large variabilité observée dans cette population, est peut-être liée au contexte de foie tumoral. La variabilité dans l'estimation du volume total du foie est similaire dans les études sur greffon issu de donneurs en état de mort encéphalique. Dans une large étude (n=1560)⁸, Allard et al, ont rapporté que l'estimation du poids du greffon hépatique présente des variations significatives chez des individus avec des caractéristiques anthropométriques similaires. Dans 28-30% des cas, même en utilisant les formules basées sur l'anthropométrie ou des modèles mathématiques plus complexes, le poids final du foie ne peut pas être prédit avec une marge d'erreur inférieure à 20% du poids total. La variabilité dans l'estimation du volume global du foie pourrait être expliquée par différents facteurs qui influencent le volume du foie au-delà des simples caractéristiques anthropométriques. Ces facteurs ne sont pas pris en compte dans ces formules qui apparaissent donc imprécises. L'identification de ces facteurs additionnels, influençant le volume hépatique, et leur intégration dans les formules d'estimation, pourront être d'une grande aide dans la pratique clinique en chirurgie hépatique et en transplantation.

Mesure du volume hépatique

Plusieurs méthodes sont disponibles pour la mesure du volume hépatique. Le scanner et l'IRM sont les examens les plus fiables pour la mesure du volume hépatique avant transplantation hépatique et résection hépatique. Ringe et al⁴⁹ ont décrit que l'acquisition de la mesure du volume hépatique sur les images du scanner pouvait exclure du processus de don intrafamilial 31% des potentiels candidats. Zappa et al⁵⁰ ont montré la valeur prédictive des systèmes basés sur les images de scanner pour l'estimation de la régénération hépatique 7 jours après une hépatectomie. Différentes méthodes ont été développées afin de permettre

l'estimation du volume hépatique à partir d'images de scanner et/ou IRM. Les premières méthodes proposées étaient basées sur la segmentation manuelle qui peut s'avérer très coûteuse en temps. Suzuki et al ont développé un système automatique d'extraction pour mesurer le volume hépatique à partir d'images de scanner et ont comparé ce système automatique avec des systèmes semi-automatiques et manuels⁵¹⁻⁵³. Les résultats ont montré une bonne concordance avec les volumétries semi-automatiques et manuelles (corrélation intra-class=0.94 et 0.96). Le système de volumétrie hépatique automatique demandait moins de temps (moins de 1 min/ cas) que le système manuel (40 minutes/cas) ou semi-automatique (30 min/cas). Différents systèmes automatiques et semi-automatiques sont actuellement commercialisés et sont assez simples d'utilisation pour la mesure du volume hépatique. Ces dispositifs basent leur système de mesure sur la différence de densité au temps portal pour obtenir une segmentation semi-automatique du foie. Des corrections manuelles sont toutefois possibles en cas d'erreur. La mesure de la densité au scanner peut être corrélée au poids du foie à l'aide de plusieurs coefficients de corrélation (1.04 kg/l (Yu *et al.*, 24 autopsies et 1.08 kg/l)⁴⁰(Heinemann *et al.*, 33 autopsies)³⁸.

Mésappariements en Transplantation Hépatique

Le Small-for-size syndrome

La transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant ou d'un foie partagé (*split*) représentent les deux solutions adoptées pour augmenter le pool de greffons disponibles. En Asie, pour des raisons sociales, la TH à partir de donneurs vivants constitue la principale source de greffons chez l'adulte. Depuis la première de ces opérations effectuées chez l'adulte par Makuuchi M et al. en Novembre 1993, plus de 10 000 interventions de ce type ont été réalisées à ce jour⁵⁴⁻⁵⁶.

C'est en 2001 qu'une étude effectuée sur une cohorte de TH à partir de donneurs vivants décrivait la survenue en postopératoire d'une condition clinique caractérisée par : 1) une cholestase persistante sans cytolyse ; 2) une coagulopathie 3) une absence d'anomalies du flux vasculaire. Ces manifestations étaient observées chez des receveurs adultes avec une cirrhose Child B et /ou C sur un foie partiel (droit ou gauche) avec un ratio poids du greffon [Graft weight (GW)] / poids du receveur [recipient weight (RW)] $<0,85$ ⁷. La mortalité s'élevait à 33%, et cette manifestation clinique a été nommée Small-for-size syndrome (SFS-S). Ces manifestations cliniques rappelaient celles observées après hépatectomie subtotale (90% du volume) par Starzl et al en 1975⁵⁷.

Dans la même année, le groupe de Tokyo avait aussi décrit le développement d'un syndrome similaire caractérisé par une cholestase prolongée, une diminution du taux de prothrombine et une survie réduite de greffon (80%) en cas de TH avec un rapport entre le volume du greffon (GV) et un volume normalisé par la surface corporelle (Standardized total liver volume-STL) (GV/STL) $<40\%$. Ce groupe a ainsi défini les small-for-size grafts (SFS-G) comme des greffons ayant un $GW/RW < 0.8$ ou $GV/SLV < 40\%$. Par la suite, plusieurs définitions de SFS-S ont été rapportées^{58,59} (Figure 13).

Figure 13 : Différentes définitions du small-for-size syndrome dans la littérature (d'après Masuda Y et al. 2020)⁵⁹.

Sur le plan clinique, le SFS-S semble être caractérisé par une ascite de longue durée (>1L), une hyperbilirubinémie, une coagulopathie et une encéphalopathie⁵⁹. Sur le plan histologique, les biopsies hépatiques retrouvent des signes d'ischémie, de cholestase avec une ischémie diffuse et une ballonnisation cellulaire. Ces « patterns » histologiques semblent changer dans le temps. A ce propos, Demetris et al⁶⁰ ont décrit, sur les biopsies hépatiques de cinq patients, une destruction endothéliale, de la stéatose micro vacuolaire, une cholestase, une ballonnisation cellulaire et une prolifération des canalicules biliaires entre 3 et 10 jours de la TH. Puis, à 10-20 jours, il était retrouvé un vasospasme artériel, des micro-thromboses et des nécroses biliaires. Ces modifications étaient remplacées par une hyperplasie nodulaire régénérative au-delà de 20 jours.

Des modèles animaux de résection hépatique étendue ont permis d'étudier en détail les bases physiopathologiques du SFS-S⁶¹. Il semble exister une claire disproportion entre le flux porte et un volume hépatique réduit. Cette disproportion induit un état d'hypertension portale et réduit, comme conséquence du système tampon hépatique, le flux artériel. La disproportion entre le flux porte et la masse sinusoidale induit des lésions directes de l'endothélium, une augmentation des résistances intra-hépatiques et une altération de la microcirculation hépatique. Ces phénomènes perturbent les capacités de régénération hépatique et ses fonctions métaboliques.⁵⁹ Les études basées sur la modulation du flux portal chez l'animal ont permis de définir des valeurs seuils corrélées à la survenue d'un SFS-S⁶². Une pression portale de plus de 20mmHg ou un flux porte de plus que 250ml/min/100g de foie ont été identifiés comme valeurs seuils pour la survenue du S-SFS. A ce propos Ito et al ont rapporté que, parmi les patients transplantés avec des greffons ayant un GWRW<0.8, ceux ayant une pression portale de plus que 20 mmHg avaient une incidence plus élevée de SFS-S⁶³. La survenue de cet état d'hyperperfusion portale doit aussi être mise en relation avec la pression portale de base ainsi que les caractéristiques du parenchyme hépatique. Ces facteurs ont une variabilité interindividuelle qui contribue à expliquer la variabilité dans les définitions et dans l'incidence du SFS-S.

Suivant l'hypothèse que le déséquilibre entre le flux porte et le volume hépatique était à la base du développement du SFS-S, différentes méthodes de modulation du flux porte ont été

décrites^{59,64}. Ces méthodes incluent 1) une modulation directe du flux porte par dérivation portocave calibrée ; 2) une modulation indirecte du flux porte par action sur le système splénique, soit par ligature de l'artère splénique soit par splénectomie ; 3) une modulation pharmacologique par l'utilisation de somatostatine⁶⁵. Toutes ces méthodes ont été largement étudiées et testées avec des résultats variables sans qu'une seule puisse être choisie de préférence. La connaissance de toutes ces mesures est indispensable dans la pratique courante de la chirurgie hépatique⁵⁹ (Figure 14).

Figure 14 : Causes et stratégies de prévention du small-for-size syndrome (d'après Masuda Y et al. 2020).

Le Large-for-size syndrome

La transplantation d'un foie de large volume dans une cavité de petite taille a été associée à une survie réduite des patients et des greffons en TH pédiatrique. Kiuchi et al dans une étude sur 188 receveurs pédiatriques greffés avec des greffons issus de donneurs vivants, ont démontré une perte du greffon significative en cas de TH avec $GW/RW > 5\%$ ⁶⁶. Ces patients présentaient, en postopératoire, une cytololyse importante, un taux accru de complications vasculaires et de rejets aigus. Le peu de cas observés par ces auteurs (9 patients) ne permettait pas de définir un vrai syndrome clinique. Il était quand même retenu que la TH, en présence d'une forte discordance entre le poids du greffon et le poids du patient (GWRW) (Large-for-size liver transplantation), était caractérisée par une survie réduite⁶⁶. En 2011 Fuzukawa et al décrivaient, dans une étude sur 1228 TH, les résultats des TH en fonction du rapport entre la surface corporelle du donneur et du receveur (BSA index)⁵. Ces auteurs rapportaient que les TH ayant un BSAi $< 0,6$ et $> 1,4$ (LFS-S) étaient caractérisées par une survie de greffon réduite⁵ (Figure 15).

Figure 15 : Différence de survie du greffon à 90-jours entre le small-for-size, normal-for-size and large-for-size grafts (d'après Fukuzawa et al. 2011)⁵.

Les mêmes auteurs rapportent, dans une étude de registre sur 24 509 receveurs adultes, (Figure 16) qu'un rapport entre la surface corporelle BSAi > 1.4 (24% d'augmentation) était associé à une réduction statistiquement significative de la survie globale à 3 ans par rapport à un BSAi compris entre 0.78-1.24⁶⁷.

Figure 16 : Relation entre le BSA index et la survie de greffon. (D'après Fukuzawa et al. 2013)⁶⁷

En particulier, il apparaissait que les TH ayant un BSAi > 1.4 étaient caractérisées par une incidence accrue de complications biliaires, de rejets et d'infections. Ces phénomènes étaient accentués surtout au-delà des 200 jours après TH⁶⁷. Il a été supposé que la diminution de survie puisse être en relation avec une plus grande incidence de la stéatose pour les greffons

de grande taille, et/ou à une nécrose secondaire à la compression des greffons par les parois de la cavité abdominale et/ou aux infections tardives. Il a également été décrit une incidence plus élevée de rejet en relation, peut-être, à un plus grand relargage d'antigènes solubles par la nécrose d'un greffon de grande taille.

La transplantation d'un greffon de taille très large dans une cavité de petite taille reste cependant un évènement rare chez l'adulte en raison 1) d'un plus grand nombre de donneurs adultes disponibles ; 2) d'une capacité de la cavité abdominale des adultes plus grande par rapport aux enfants. Néanmoins, certains cas sont rapportés dans la littérature avec une définition du LFS qui reste peu systématisée et des résultats discordants. En raison du manque de données systématisées sur ce sujet, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Ce travail de mise au point a fait l'objet d'une publication ⁶.

Méthodes

Stratégie de recherche

Les bases de données EMBASE, MEDLINE et COCHRANE ont été explorées à partir de Janvier 1990 jusqu'en Décembre 2018 sur la thématique du syndrome du large-for-size après TH. Les termes de recherche utilisés étaient "large-for-size," "size mismatch," "liver transplantation" or "orthotopic liver transplantation." Les articles cités en référence, parmi les articles précédemment identifiés dont la thématique était en lien avec le sujet, étaient également étudiés. Cette revue était conduite en accord avec les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Nous avons inclus exclusivement les articles en anglais des cas de LFS en TH chez l'adulte, utilisant des greffons entiers issus de donneurs en état de mort encéphalique. L'objectif principal était de recenser les différentes définitions et la mortalité liée au LFS. Les objectifs secondaires étaient d'analyser la morbidité spécifique et les stratégies mises en œuvre en présence d'un LFS.

Résultats

Physiopathologie

A partir de l'étude des modèles animaux de LFS et des séries analysées, il semble que plusieurs mécanismes puissent contribuer à l'apparition d'un LFS (Figure 17)⁶⁸⁻⁷⁰. En particulier le LFS semble être la conséquence de : 1) un déficit de reperfusion d'un greffon de

grand taille par un flux porte réduit (large-for-flow); 2) une tolérance hémodynamique et métabolique réduite après reperfusion avec une cytolyse plus importante; 3) des probables incongruences stériques et de compression veineuse (veine cave) liées à la grande dimension du greffon par rapport à la cavité abdominale; 4) à une compression mécanique directe par la cavité abdominale (côtes, diaphragme) sur un greffon de grande taille (Figure 17).

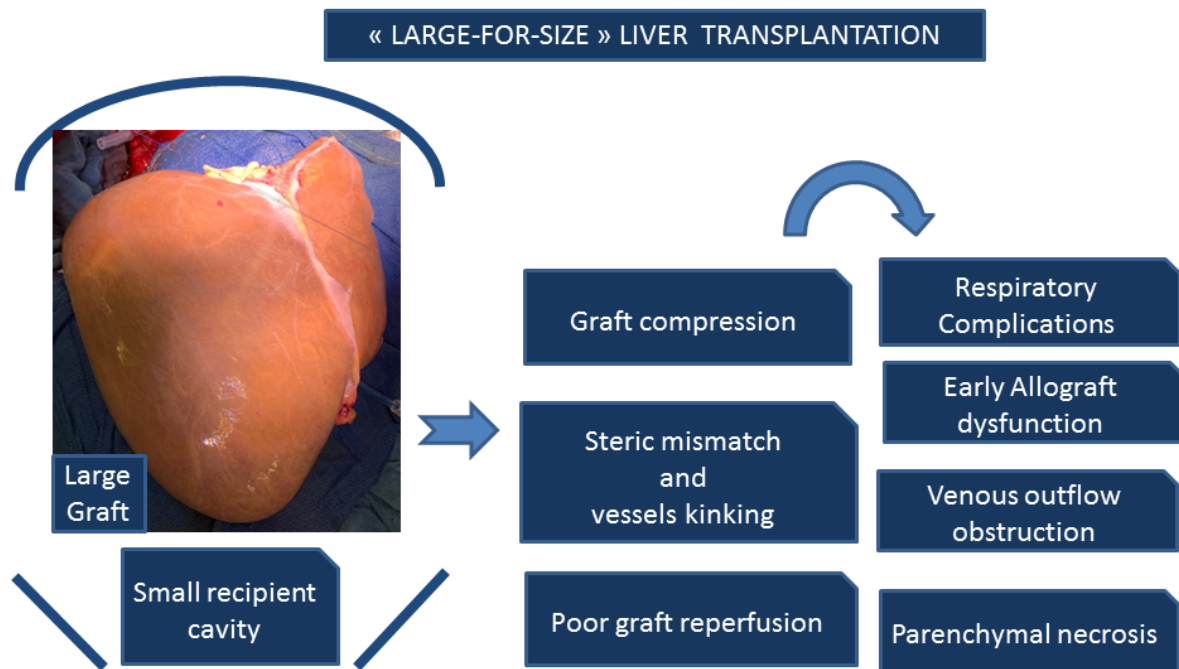


Figure 17 : Définition schématique des causes et conséquences du large-for-size syndrome. ⁶

Définitions

Une définition unique n'a pas été retrouvée parce que les différents auteurs ont utilisé des critères de jugement différents. Fuzukawa et al ont évalué l'impact pronostique du BSAi⁶⁷ sur la survie du greffon à trois mois. Un BSAi > 1.4 (LFS) était associé à un risque relatif de perte de greffon à 3 mois de 1.89 (p=0.02). Croome et al évaluait le rapport entre le S-TLV du donneur et le S-TLV du receveur, un seuil > 1.25 indiquant le LFS. Un S-TLV > 1,25 a été associé à une incidence supérieure de dysfonction précoce de greffon (9.6% vs 5.4%)⁷¹. Levesque et al utilisait le GWRW pour définir le LFS. Un GWRW > 2.5% (LFS) s'associait à

un taux plus élevé de complications respiratoires (32% vs.14% ; $p=0.04$)⁷². Allard et al décrivait l'utilisation d'un score composite, combinant l'impossibilité de réaliser la fermeture pariétale, en raison du gros volume de greffon, avec la survenue 1) soit d'une dysfonction précoce de greffon 2) soit du décès du patient 3) soit de la nécessité de retransplantation. Ces auteurs proposaient un rapport entre le poids du greffon (GW) et le diamètre antéro-postérieur de l'hypocondre droit (RAP) pour définir le LFS⁷³. Un GW/RAP > 100 s'associait à environ 10% de « extrême-LFS » avec un risque de décès élevé. (Tableau 2)

Tableau 2: Définitions utilisées pour le large for size syndrome.

Author	Year	Formulas	Definition	Outcomes
Fukazawa K ⁵	2011	Body surface area donor/ Body surface area recipient (BSAi)	BSA>1,24	Early allograft dysfunction and 90-day graft failure
Levesque E ⁷²	2013	Graft-recipient weight ratio (GRWR)	GWRW>2.5%	Respiratory complications
Croome KP ⁷¹	2015	Donor standardized total liver volume (sTLV)-recipient sTLV ratio	sTLV ratio>1,25	Early allograft dysfunction
Allard MA ⁷³	2017	Graft-weight/Right anteroposterior distance (RAP) ratio	GW/RAP>100	Impossibility to close the abdomen with 1) EAD and/or 2) death; and/or 3) urgent re-transplantation.

Revue de la littérature

Après sélection (Figure 18), onze études ont été retenues^{5,72-81}. Un total de 81 LFS chez l'adulte a été rapporté dans la littérature.

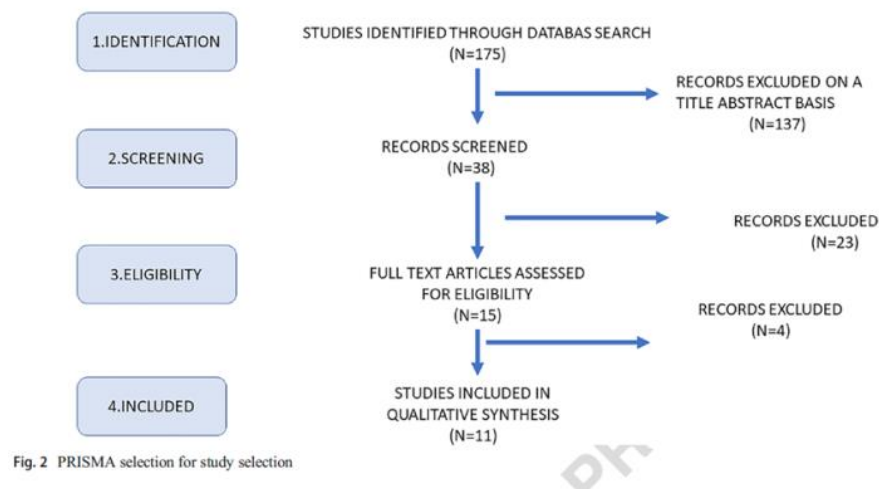


Figure 18 : Prisma flow chart pour la sélection des articles.

L'âge médian était de 48,5 ans (range, 19-67) avec 54% de femmes (données rapportées de 72 cas). Le poids médian des receveurs était de 62.5 kg (range, 40–105 kg) avec une taille de 165 cm (range, 145–180 cm). L'indication de TH était une hépatite fulminante ou une retransplantation pour dix patients (12.3%). Le poids médian du greffon était de 1772 g (range, 1290–2400 g), et le GWRW médian était de 2.77% (range, 2.1–4.00). Treize décès (16%) et 2 retransplantations ont été décrits dans les premiers 90 jours. Vingt-quatre patients n'ont pas eu de fermeture pariétale: 12 patients ont eu un système de pansement aspiratif, type VAC, 3 ont eu une fermeture exclusive de la peau et 7 ont nécessité une fermeture pariétale avec une prothèse bridge (données non disponibles pour 2 patients)^{72-74,78,80,81}. (Tableau 3)

Tableau 3: Données démographiques pour les articles sélectionnés.

Auteur	Année	pays	N=	Age	taille	poids	Sexe	Poids greffon	GWRW
Jafri MA	2007	US	6	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Fukazawa K	2011	US	28	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Donatacci o D	2011	Italy	3	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Eldeen FZ	2013	China	1	49	148	40	na	NA	NA
Levesque E	2013	France	25	57*	171	60	21M/4F	NA	2,75
Kim EY	2015	Korea	1	43		43	M	1710	3,98
Brustia R	2015	France	2	61	145	49	NA	1660	3,38
				24	168	48	NA	1443	3,01
Allard MA	2017	France	10	39	180	70	M	1825	2,6
				19	160	50	M	1848	3,7
				47	155	77	M	1770	2,3
				59	170	105	M	2170	2,1
				32	170	70	M	1545	2,2
				37	165	60	M	2165	3,6
				48	158	60	M	1675	2,8
				39	165	65	M	1848	2,8
67	160	79	M	1865	2,4				
46	148	43	M	1725	4				

Nagatsu A	2017	Japan	1	58	149	73	M	1290	2,74
Lim C	2018	France	1	55	150	72	M	1772	2,5
			1	49	171	70	M	2086	3
			1	53	178	100	F	2400	2,4
Jacob M	2018	India	1	58	165	60	F	NA	

GWRW: graft weight recipient weight

Trois résections hépatiques pour réduire le volume des greffons ont été décrites (une hépatectomie droite, une sectoriectomie postérieure droite, une lobectomie gauche)^{76,77,79}. L'obstruction veineuse de l'anastomose cave a été décrite en peropératoire (n=5) ou en postopératoire immédiat (n=1) par un gros greffon. Cette obstruction veineuse a été traitée par un soulèvement partiel de la partie droite du foie grâce à l'interposition de : 1) prothèses mammaires (n=2) ; 2) compresses (n=1) ; 3) gants remplis de solution physiologique (n=3) ; 4) réduction de la pression abdominale par ouverture de l'aponévrose et pose d'une prothèse à pont entre les berges (n=1) ; 5) ou par la réalisation d'une deuxième anastomose cave en-dessous du foie (n=1).

Discussion

La définition du LFS syndrome est très hétérogène mais cette condition semble être caractérisée par une mortalité élevée après TH (16%). De l'analyse de la littérature, le LFS syndrome semble plutôt impliquer des receveurs féminins^{73,78} avec un poids [valeur médiane 62.5 kg (range, 40–105 kg)] et une taille [165 cm (range, 145–180 cm)] faibles. Les TH semblent avoir été réalisées avec des greffons de poids élevé [médiane 1772 g (range, 1290–2400 g)] avec par conséquent un ratio GWRW élevé [médiane 2.77% (range, 2.1–4.00)].

Au moins quatre définitions sont disponibles dans la littérature, mais aucune ne fait consensus parce que très probablement les critères de jugement pris en considération ne sont pas clairement définis. La survie du greffon et/ou du patient, la dysfonction précoce de greffon, la nécessité de retransplantation ainsi que l'impossibilité de fermeture pariétale ont été décrits comme des critères de jugement du LFS. Chacun de ces critères de jugement peut avoir une origine multifactorielle pas nécessairement liée à l'implantation d'un greffon de grand volume^{5,71-73}.

Il reste à définir le seuil critique ainsi que la mesure apte à définir le greffon « Large-for-size ». Le rapport entre les BSAi et les TLV des donneurs et receveurs a été adopté dans la littérature. Le BSA et le S-TLV ont une corrélation linéaire, ce qui explique que les deux seuils critiques identifiés pour le LFS soient très similaires (1.24 et 1.25). Ces deux rapports peuvent néanmoins avoir des limitations chez les receveurs adultes cirrhotiques car, souvent, ces patients ont une accumulation d'importantes quantités de fluides dans le compartiment extracellulaire (ascite), rendant possible la TH en dépassant ce seuil sans problème (Figure 19).

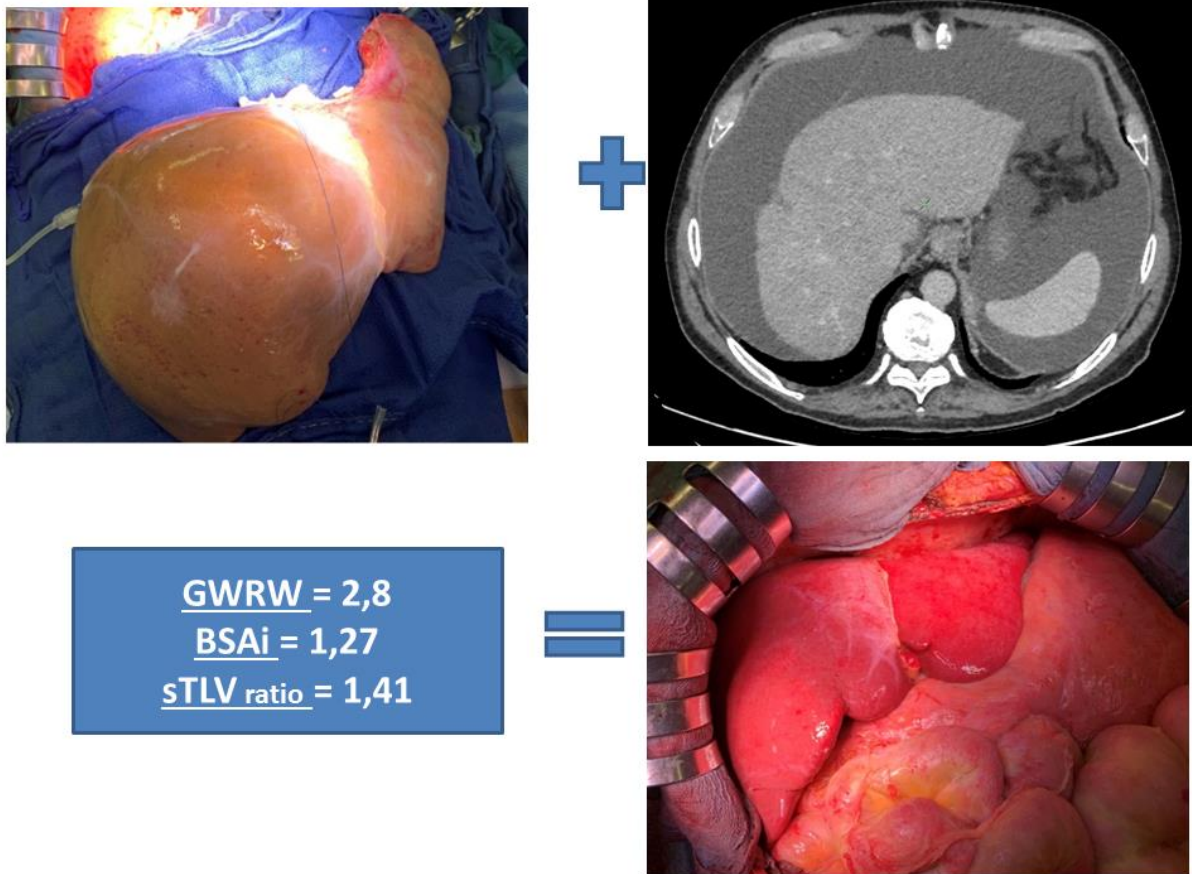


Figure 19 : Exemple pratique pour lequel trois formules ont prédit un LFS qui ne s'est pas manifesté grâce à une large complianc de la cavité abdominale.

Allard et al. ⁷³ rapportent que la TH d'un greffon issu d'un homme chez un receveur féminin semble être associée à un risque augmenté de LFS syndrome sur la base du rapport GW/ RAP (right anteroposterior diameter). Le diamètre antéro-postérieur droit de la cavité abdominale (RAP) mesuré comme la plus longue distance entre la partie antérieure et postérieure du thorax, au niveau des dernières côtes, semble être une mesure directe de la profondeur de l'hypocondre droit capable de prédire un éventuel mismatch entre un greffon de grande taille et une petite cavité. Un rapport GW/RAP>100 semble augmenter de façon considérable la probabilité de LFS.

A l'issue de cette revue de la littérature nous avons proposé de combiner plusieurs critères pour élaborer une définition composite du LFS, indépendamment de la méthode choisie pour le définir. Une définition du LFS syndrome pourrait inclure : 1) un critère « mécanique » (impossibilité de fermer la paroi abdominale en fin de greffe et/ou la compression veineuse et/ou parenchymateuse); 2) un critère « biologique » (la dysfonction

précoce et/ou une non-fonction du greffon); 3) un critère « interventionnel » (nécessité de réouverture pariétale, de fermeture différée, de regreffe ou de relaparotomie).

Il est important d'avoir une gestion optimale afin de limiter les conséquences des mésappariements liées au large volume du greffon et à une cavité de volume réduit. De l'analyse de la littérature, la fermeture différée de la paroi abdominale, l'expansion de la cavité abdominale par pose de prothèse biologique à pont entre les extrémités des berges pariétales, la laparotomie sur système d'aspiration VAC et la fermeture cutanée exclusive semblent les solutions les plus adoptées pour pallier au « manque de place ». L'hépatectomie du greffon restait une solution peu rapportée (3 cas) dans la littérature.

Une attention particulière est à réserver à la compression veineuse liée à l'implantation d'un volumineux greffon. Une solution peut être représentée par la résection de la veine cave inférieure au lieu de la méthode piggyback, comme préconisé par certaines équipes⁷². D'autres équipes ont décrit l'utilisation de matériel interposé entre le foie droit et la cavité péritonéale afin de réduire la compression de la veine cave. Ces méthodes prévoient l'utilisation de prothèse mammaire, de gants remplis de solution physiologique ou de champs, avec de bons résultats⁸⁰.

Conclusion

La définition du large for size syndrome reste hétérogène mais la mortalité rapportée est particulièrement élevée avec des causes peu détaillées. La quantification du mésappariement dans le LFS reste à définir et le rapport entre le poids du greffon et le diamètre antéro-postérieur de la cavité abdominale droite semble intéressant. Néanmoins, sur le plan de la routine clinique, cela nécessiterait la disponibilité de cette mesure pour tous les receveurs. Une définition composite était ainsi proposée pour mieux juger de la présence d'un LFS. Il nous semble intéressant de proposer, à l'échelle nationale, une étude visant à évaluer les résultats des TH avec rapport des BSAi >1,4, pour vérifier l'hypothèse d'une survie réduite, et afin de colliger les données relatives aux causes de mortalité. Cibler exclusivement les cas dont le rapport BSAi >1,4 permettrait de mieux identifier les conditions qui favorisent ou préviennent un LFS.

Estimation du poids du foie basée sur l'anthropométrie :
étude clinique des facteurs associés à sa variabilité.

Les variations du poids et du volume hépatique

L'estimation du volume hépatique et/ou du poids du foie basée sur les caractéristiques anthropométriques d'un individu est d'usage courant en chirurgie et transplantation hépatique.

Plusieurs formules ont été élaborées à partir d'études sur cadavres, sur résection hépatique, sur TH à partir de donneurs vivants ou en état de mort encéphalique, pour estimer le poids ou le volume d'un greffon hépatique^{27-29,31,35,37-47} (Tableau 1). La conversion du poids au volume et vice-versa peut-être faite à l'aide de facteurs de conversion³⁸. La mesure du volume hépatique est couramment réalisée en préopératoire d'une résection hépatique majeure et pour une TH issue d'un donneur vivant à l'aide de systèmes semi-automatiques de segmentation basés sur les images du scanner^{48,82}.

L'utilisation de systèmes de volumétrie en cas de TH à partir de donneurs en mort encéphalique est rare parce que : 1) il existe une plus grande disponibilité de donneurs ayant différentes caractéristiques anthropométriques ; 2) la cavité abdominale des adultes présente une large compliance ; 3) le temps pour choisir un potentiel donneur ne doit pas être supérieur à 30 minutes /1 heure ; 4) les systèmes de segmentation hépatique ne sont pas disponibles dans tous les hôpitaux où les prélèvements sont effectués.

En pratique, un premier appariement entre donneur et receveur est plus souvent fait sur la base des caractéristiques anthropométriques (poids et taille). Il s'avère qu'il existe une certaine variabilité des volumes hépatiques entre individus ayant les mêmes caractéristiques anthropométriques. Dans une large étude sur une série de greffons entiers issus de donneurs en état de mort encéphalique (n=1560), Allard et al ont décrit dans 28-30% des cas que le poids du foie ne pouvait pas être prédit avec une marge d'erreur inférieure à 20% du poids réel. Cette estimation n'était pas améliorée par l'utilisation de modèles mathématiques complexes comme l'Artificial Neural Network (ANN) et le Generalized Additive Model (GAM)⁸.

L'étude d'autres facteurs cliniques et anthropométriques, influençant le volume hépatique, pourrait améliorer la prédiction basée exclusivement sur l'anthropométrie. Nous avons donc réalisé une étude clinique sur une population de donneurs en mort encéphalique afin de 1) tester la valeur prédictive des différentes formules d'estimation basées sur l'anthropométrie et

identifier celles associées à la marge d'erreur la plus faible ; 2) identifier les facteurs cliniques ayant un impact sur cette variabilité.

Méthodes

De façon rétrospective nous avons colligé les données relatives aux caractéristiques anthropométriques, cliniques, biologiques de 500 donneurs dont les greffons hépatiques ont été transplantés dans notre centre entre le premier Janvier 2011 et le 31 Octobre 2018. Nous avons exclu les greffons partagés (n=1), les foies domino (n=3) et les dossiers avec données manquantes (n=3). Les données cliniques colligées incluaient 1) les caractéristiques anthropométriques (Age, genre, poids, taille, BMI, et périmètre abdominal), la présence de comorbidités (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie), un antécédent d'arrêt cardiaque, et le nombre de jours de ventilation en réanimation. La présence d'un syndrome métabolique était définie selon les critères de l'International diabetes federation⁸³. Pour définir des donneurs à critères élargis nous avons adopté la définition de l'EASL [Age \geq 65 ans, nombre de jours de ventilation (ICU stay with ventilation) $>$ 7 days), BMI $>$ 30Kg/m², Na⁺ $>$ 165 mmol/L, alanine aminotransferase [ALT] $>$ 105 U/L, aspartate aminotransferase [AST] $>$ 90 U/L et bilirubine $>$ 3 mg/dl]⁸⁴. Le calcul de la surface corporelle était réalisé selon la formule de Dubois ou Mostellar⁸⁵. Le poids final du greffon hépatique était considéré comme le poids enregistré sur une balance avant son implantation. Dix-sept formules basées sur l'anthropométrie ont été testées (tableau 1). Les résultats des formules prédisant un volume ont été convertis en poids utilisant un facteur de conversion basé sur une densité de 1.08Kg/l comme reporté par Heinemann A et al.³⁸.

Analyse statistique

Les données continues ont été exprimées comme moyenne \pm écart type ou médiane, lorsque les variables catégoriques ont été exprimées comme nombre ou pourcentages. La comparaison des différentes formules par rapport à leur précision dans l'estimation a été réalisée à l'aide du MAE (median absolute error) exprimé en grammes. Nous avons sélectionné la formule avec le MAE le plus bas et nous avons utilisé cette formule pour prédire le poids du foie dans notre cohorte. Nous avons analysé en régression logistique les facteurs associés à une sous- et surestimation du poids du greffon avec une erreur $>$ 20% par rapport au poids définitif. Nous avons ainsi réalisé une analyse supplémentaire en utilisant la méthode en score de propension (PSM). Chaque individu pour lequel l'erreur dans l'estimation était $>$ 20% était apparié avec

trois individus du même sexe avec un poids et une taille similaire. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du système SAS 9.4 et du système statsmodel 0.11.0 (<https://www.statsmodels.org/>) ctmatching 0.0.6 (pythonhosted.org/ctmatching/) python modules (Python version 3.7.5).

Résultats

Cinq cent donneurs consécutifs ont été inclus dans l'analyse, en majorité des hommes (297/60%) avec un âge médian de 59 ans (12-93 ans). Un syndrome métabolique était présent dans 14% des donneurs (72/500), 334 donneurs (66%) présentaient des critères élargis, 63 (12%) avaient un BMI>30% et le périmètre abdominal médian était de 94 cm (range, 56-161). Il existait une corrélation linéaire entre poids du foie et poids corporel, taille et BSA. Le poids du foie était significativement supérieur à parité d'âge, BMI et périmètre abdominal chez les hommes sauf en cas d'âge inférieur à 30 ans, malgré un BMI similaire entre les deux sexes (23.5 ± 3.9 vs 24.5 ± 6.1 ; $p=0.90$). (Figure 20)

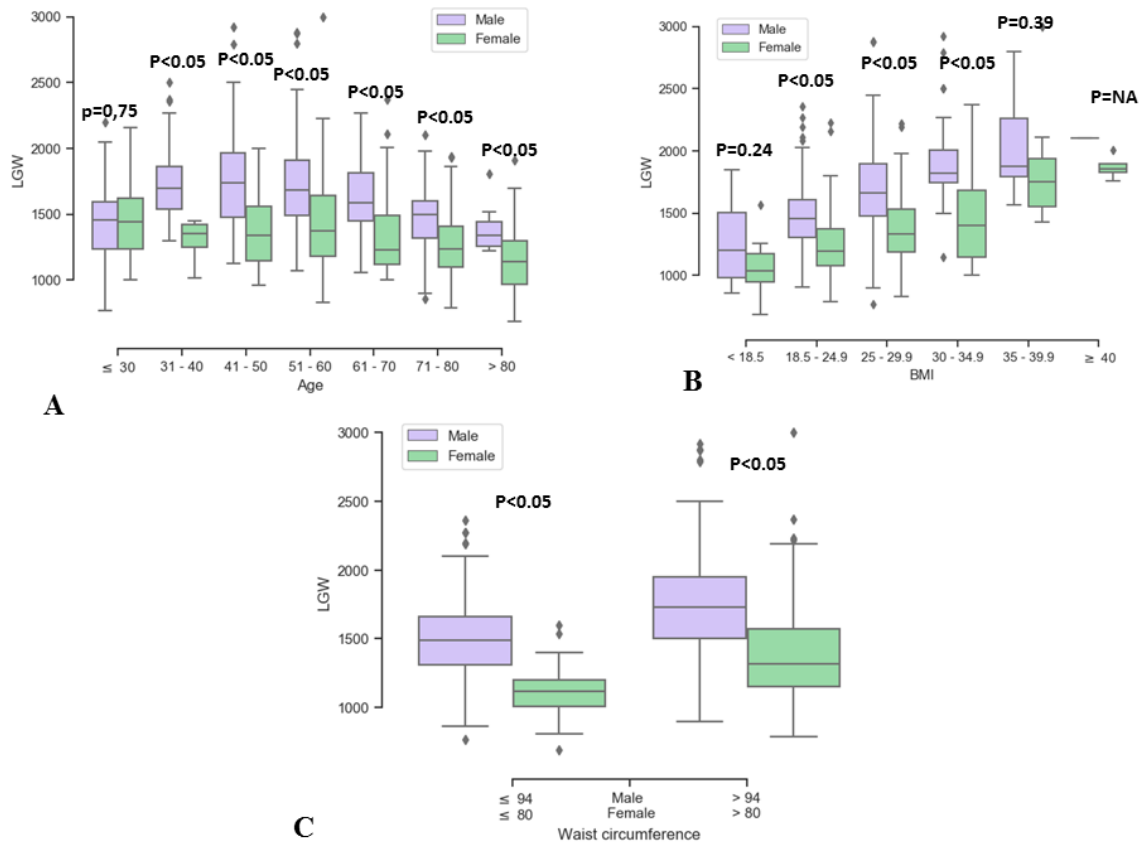


Figure 20 : Corrélation du poids du foie avec âge, BMI et périmètre abdominale.

Le poids du foie était significativement plus élevé chez les donneurs avec un syndrome métabolique (38 hommes/34 femmes) (1661 ± 364 versus 1495 ± 375 ; $p = 0.0005$). Il existait une réduction linéaire du poids du foie avec l'âge. Cette réduction était évidente surtout à partir de 65 ans même si les BMI des donneurs d'âge ≥ 65 ans étaient significativement supérieurs à ceux des donneurs d'âge ≤ 65 ans (26 ± 5 versus $25 \pm 4,8$; $p = 0.02$). (Figure 21).

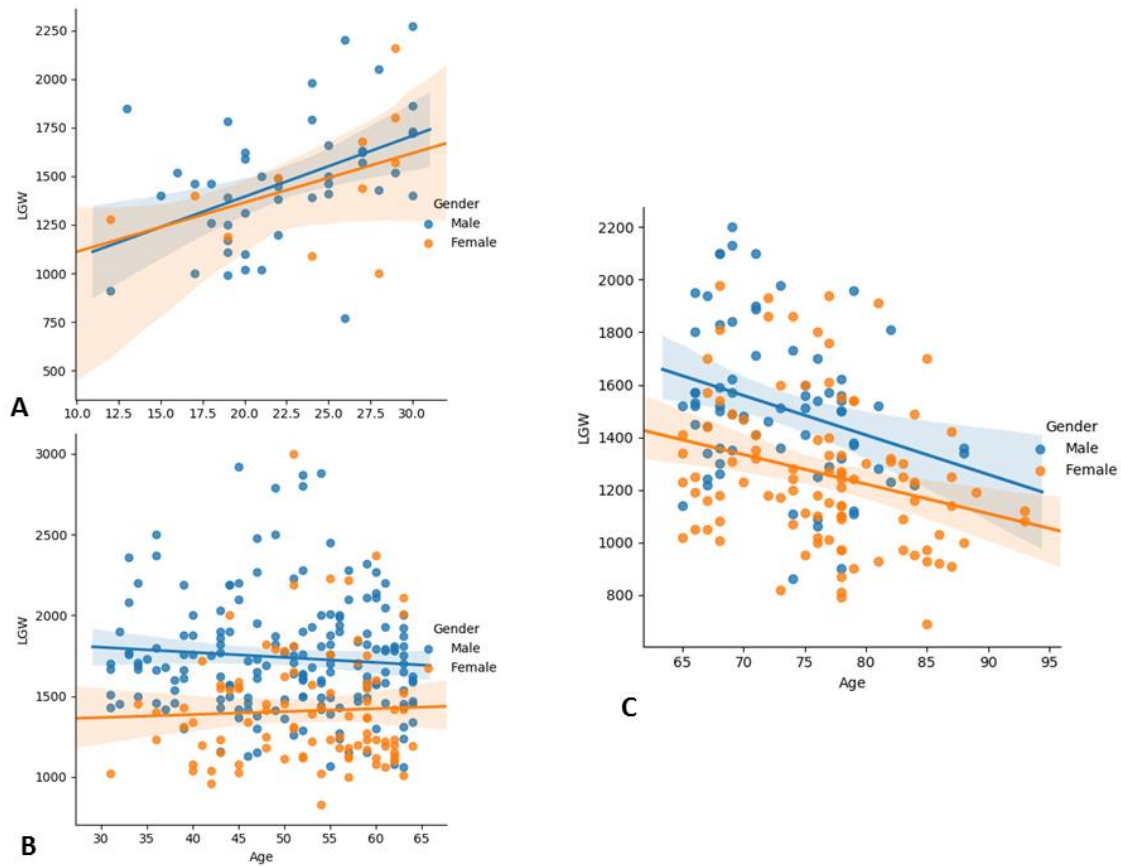


Figure 21 : Corrélation du poids du foie avec l'âge.

La formule de Hashimoto ($961.3 \times \text{BSA}_D - 404.8$) a montré le MAE le plus bas dans notre cohorte. L'utilisation de cette formule s'associait à une sous-estimation du poids du foie avec une marge d'erreur $>20\%$ pour 10.6% donneurs (53/500) et une surestimation avec une marge d'erreur de plus de 20% pour 12% des donneurs (62/500) (Figure 22).

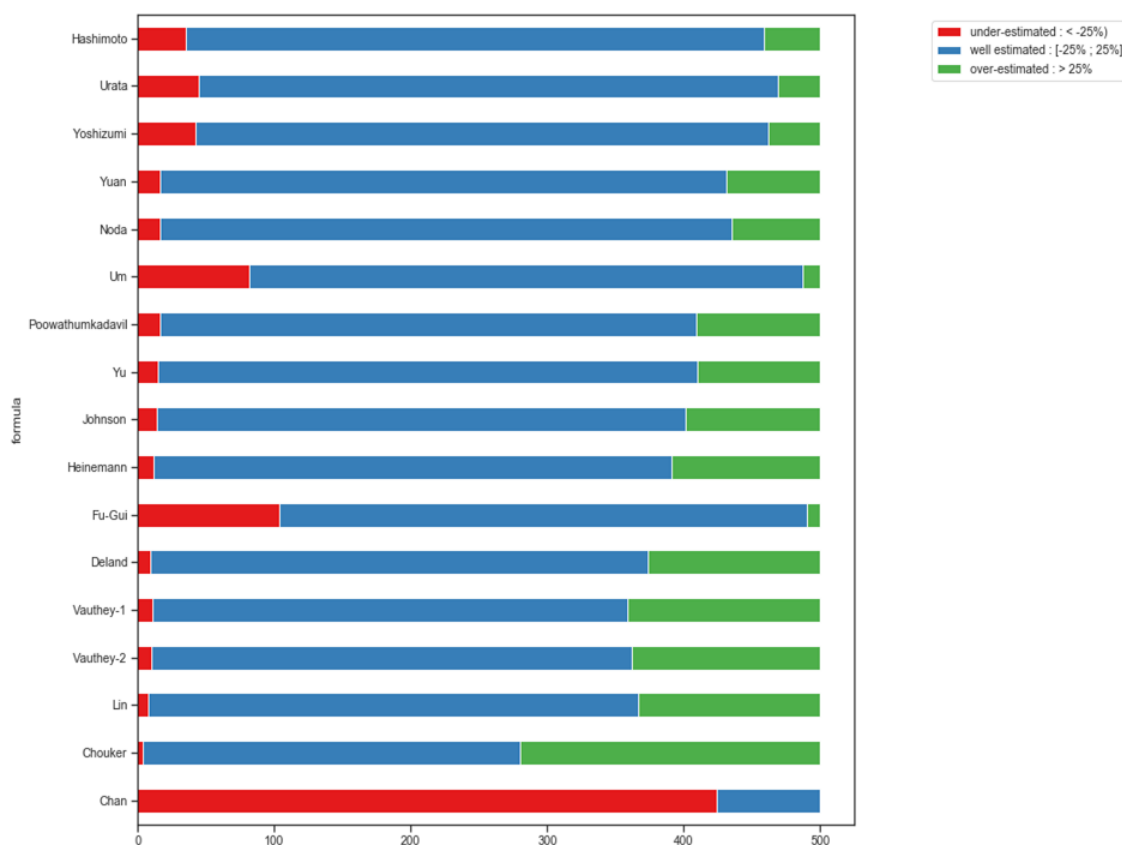


Figure 22 : MAE des différentes formules basées sur l’anthropométrie pour la prédiction du poids du foie.

En analyse multivariée un âge >65 ans ou <30 ans et des valeurs sériques normales de Gamma-glutamyltransferase (GGT) étaient associés à un risque de surestimation du poids du foie. Un âge >65 ans, une durée de ventilation >7 jours et une augmentation du périmètre abdominal étaient associés à un risque de sous-estimation >20%. Après analyse en score de propension : un âge >65 ans (OR = 3.21; 95% IC = 1.63–6.31; p = 0.0007), un âge <30 ans (OR=2.92; 95% IC = 1.15–7.40; p = 0.02) et des valeurs sériques normales de Gamma-glutamyltransferase (OR = 0.98; 95% CI = 0.97–0.99; p = 0.006) étaient associés à un risque de surestimation du poids du foie. Un âge ≥ 65 ans (OR = 5.98; 95% IC = 2.28–15.6 ; p = 0.0002), une durée de ventilation ≥7jours (OR = 0.32; 95% IC = 0.12–0.85 ; p = 0.02), une augmentation du périmètre abdominal (OR=1.02; 95% IC = 1.00–1.04; p = 0.04) étaient associées à un risque de sous-estimation du poids du foie. (Tableau 4)

Tableau 4: Analyses en score de propension des facteurs associés à une sous et surestimation du poids du foie.

Surestimation du poids du foie(62 vs 186)												
Univariée							Multivariée					
Variables	Beta	SE	Wald	OR	CI95%	P	Beta	SE	Wald	OR	CI95%	P
Age>65	0.98	0.30	3.28	2.67	(1.48-4.82)	0.001	1.16	0.34	3.37	3.21	(1.63-6.31)	0.0007
GGT>40 U/L	-0.01	0.005	-3.16	0.98	(0.97-0.99)	0.001	-0.01	0.006	-2.69	0.98	(0.97-0.99)	0.006
Age<30	0.63	0.41	1.55	1.89	(0.84-4.24)	0.11	1.07	0.47	2.26	2.92	(1.15-7.40)	0.02
Sousestimation du poids du foie (53 vs 159)												
Univariée							Multivariée					
Variables	Beta	SE	Wald	OR	CI95%	P	Beta	SE	Wald	OR	CI95%	P
Age>65	-1.19	0.46	-2.54	6.77	(2.65-17.22)	<0.0001	1.78	0.49	3.64	5.98	(2.28 - 15.6)	0.0002
ICU stays with ventilation>7 days	1.91	0.47	4.00	1.00	(1.00-1.01)	0.002	1.11	0.48	-2.27	0.32	(0.12-0.85)	0.02
Perimetre abdominale	0.01	0.01	1.59	1.01	(0.99-1.03)	0.11	0.02	0.01	2.04	1.02	(1.00-1.04)	0.04

La Figure 23 représente une corrélation entre la probabilité de sous et surestimation du poids du foie et les variables individualisées dans notre analyse.

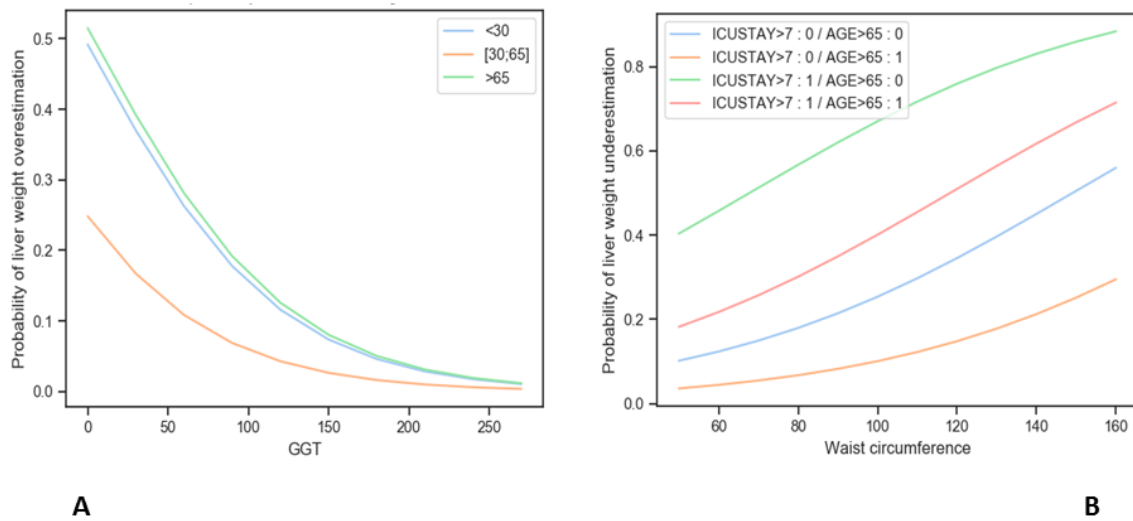


Figure 23 : Corrélation entre la probabilité de sous et surestimation du poids du foie et les variables individualisées dans l’analyse multivariée.

Discussion

Notre étude démontre que l’utilisation d’une formule de prédiction du poids du foie basée sur l’anthropométrie (formule de Hashimoto) permet de prédire le poids du foie avec une marge d’erreur de moins de 20% pour 77% des individus. Son utilisation est donc fiable dans la pratique clinique. De plus, grâce à une analyse en score de propension, nous avons pu identifier les facteurs influençant les variations du poids du foie chez des sujets ayant des caractéristiques anthropométriques similaires.

Cette étude confirme une relation linéaire entre les caractéristiques anthropométriques (poids, taille, BSA) et le poids du foie déjà décrite auparavant. Nous avons ainsi identifié, après appariement en score de propension, que le poids du foie augmente de façon linéaire avec le périmètre abdominal. Le périmètre abdominal représente une mesure indirecte de la composition corporelle par rapport au BMI et représente un marqueur de l’adiposité viscérale⁸⁶. L’association entre l’augmentation du périmètre abdominal, des GGT et du BMI

peut prédire de façon non-invasive la présence d'une stéatose hépatique⁸⁶⁻⁸⁸. Deux de ces facteurs (GGT et périmètre abdominal) ont été associés, dans notre analyse, à un risque d'erreur dans la prédiction du poids du foie basée exclusivement sur l'anthropométrie. En raison de l'absence de biopsies systématiques des greffons dans notre série, nous n'avons pas pu démontrer la relation entre: augmentation du périmètre abdominal-greffon de gros volume-stéatose. Allard et al ont rapporté que le rajout de la variable stéatose, au modèle de prédiction du poids du foie, n'améliore pas la valeur prédictive des formules d'estimation basées sur l'anthropométrie⁸. Ces résultats étaient similaires à ceux observés dans une autre étude sur les donneurs vivants⁸⁹. Il est possible que, dans ces deux études, l'analyse par classe de la variable stéatose (<30%, 30-60%, >60%) ait pu réduire la puissance. La corrélation linéaire entre le périmètre abdominal et le poids du foie, et son impact sur l'erreur dans la prédiction du poids hépatique, méritent une confirmation dans de plus larges séries.

La réduction du volume du foie avec l'âge a bien été décrite dans des études sur cadavres^{27,90}. Nous avons confirmé que cette réduction est constante chez les donneurs et qu'un âge >65ans représente un facteur indépendant de risque d'erreur dans la prédiction basée sur l'anthropométrie. L'âge >65 ans a été identifié comme un critère élargi pour les donneurs et a été associé à de moins bons résultats en TH^{21,84,91}. Le vieillissement a été associé à une réduction des capacités métaboliques, de la tolérance à l'ischémie et de l'immunité innée du foie. Une réduction du volume hépatique de 20 à 40% a été observée au cours du vieillissement. Cette réduction semble plus marquée chez les femmes que chez les hommes (jusqu'à 44%)⁴³. Nous avons confirmé que cette réduction de volume est présente dans notre cohorte de donneurs âgés malgré des valeurs de BMI plus élevé au-dessus de 65 ans⁹².

Une durée de ventilation en réanimation supérieure à 7 jours a été identifiée, dans notre étude, comme un facteur pouvant expliquer la variabilité de la prédiction du poids basée sur l'anthropométrie.

L'augmentation des GGT a été identifiée comme un facteur de risque d'erreur dans la prédiction du poids du foie basé sur l'anthropométrie. Des niveaux élevés de GGT peuvent être en relation avec la présence d'une cholestase intracellulaire, une consommation alcoolique importante et /ou une stéatose hépatique qui augmentent le volume hépatique. L'augmentation des GGT a été corrélée aux dysfonctions de greffon dans des séries Nord-américaines et européennes de TH^{21,94}. Nous confirmons la valeur prédictive des GGT sur les variations de poids global du foie par la présente étude.

Notre étude démontre que les variations dans l'estimation du poids hépatique, observées en utilisant les formules basées sur l'anthropométrie, sont liées à une série de facteurs déjà identifiés comme critères marginaux dans différentes études. Une augmentation de l'âge, une durée de ventilation prolongée, des niveaux élevés de GGT et une augmentation du périmètre abdominal aident à anticiper des variations plus importantes dans l'estimation basée sur l'anthropométrie. Il est très probable que le caractère marginal de ces greffons puisse contribuer dans une certaine mesure à l'augmentation de mortalité décrite dans le LFS syndrome⁶. Dans l'étude de Fukuzawa et al un BSA index > 1.4 (24% d'augmentation) était déjà associé à une incidence plus élevée de stéatose des greffons, facteur qui peut contribuer à une survie réduite du greffon⁶⁷.

Cette étude présente plusieurs limites qui sont à discuter. En premier les résultats de cette étude sont relatifs à la population française et par conséquent ne sont pas généralisables au niveau mondial. Ces facteurs nécessiteront une validation par d'autres équipes. En deuxième lieu, cette étude a sélectionné exclusivement les greffons transplantés avec un biais de sélection important. Troisièmement, nous n'avons pas pu produire un outil clinique capable d'anticiper et quantifier la variation de poids par rapport à celle estimée. Néanmoins, l'analyse de cette large population avec la méthode d'appariement en score de propension a pu identifier des facteurs solides qui anticipent cette variation et qui doivent alarmer les transplantateurs lors du choix d'un greffon.

Conclusions

Grâce à l'appariement en score de propension nous avons pu déterminer, dans une large cohorte de donneurs en état de mort encéphalique, les facteurs qui contribuent à expliquer la variabilité dans l'estimation du poids hépatique en présence de caractéristiques anthropométriques comparables. Les résultats de cette étude méritent une validation à une plus large échelle au niveau national.

Estimation du volume disponible pour la
transplantation hépatique : étude clinique à
l'aide de la volumétrie sur scanner chez les
patients cirrhotiques.

Les variations de volume hépatique chez les patients cirrhotiques

En TH les caractéristiques anthropométriques (poids et taille) d'un donneur sont rapidement combinées avec celles d'un receveur pour obtenir un premier appariement morphologique rapide. La prédiction du volume hépatique basée sur l'anthropométrie est d'utilisation courante en transplantation et chirurgie hépatique.

Des variations majeures du volume hépatique ont été décrites en cas de foie normal chez les patients ayant une anthropométrie similaire. La prédiction du volume hépatique chez les patients cirrhotiques, en se basant sur l'anthropométrie, montre des variations encore plus significatives⁹ (Figure 24).

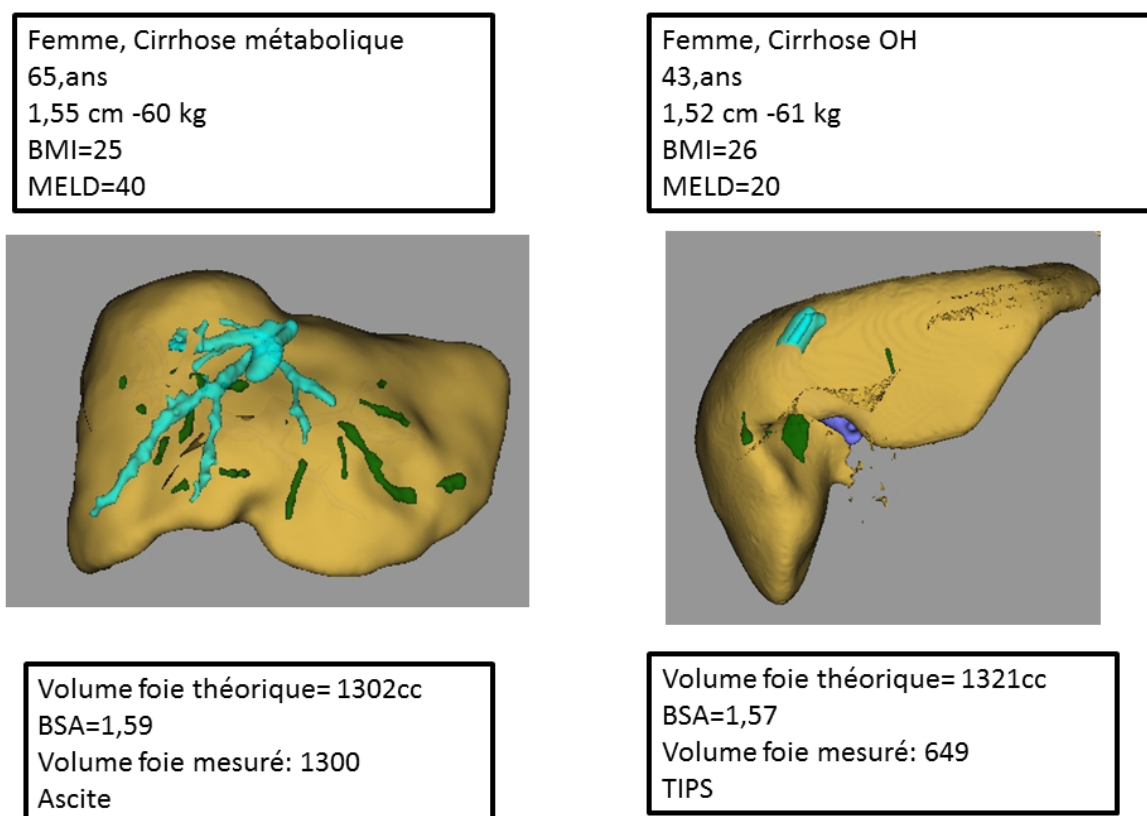


Figure 24 : Variabilité de volume du foie de cirrhose chez deux patientes avec caractéristiques anthropométriques similaires.

Goumard et al.⁹, dans une étude sur 49 patients cirrhotiques, ont décrit une mauvaise corrélation entre le volume estimé par 7 de ces formules et le volume réel mesuré aux scanners (coefficients de corrélation variables entre 0.16 et 0.26). Les variations de volume (atrophie /hypertrophie) et l'apparition d'une dysmorphie caractérisent les foies de cirrhose. L'histoire naturelle de la cirrhose se fait sur le plan morphologique par un processus d'atrophie progressive avec une variabilité dépendante de facteurs peu étudiés.

En pratique clinique, le volume global disponible pour l'implantation d'un greffon hépatique dépend de la somme de deux volumes. Le premier est constitué par le volume occupé par le foie du receveur qui présente des variations au cours de l'histoire naturelle de la maladie. Le deuxième est représenté par le volume de l'hypocondre droit qui peut être influencé, par exemple, par le diamètre de la cavité thoracique ou par un élargissement progressif de la cavité abdominale (présence d'ascite).

La prédiction du volume global disponible pour l'implantation d'un greffon reste donc une priorité dans le processus d'appariement donneur-receveur. Nous avons étudié, à l'aide du traitement d'images par segmentation de la cavité abdominale et du foie chez les patients cirrhotiques, les facteurs cliniques, anthropométriques et biologiques qui influencent les variations du volume disponible pour l'implantation d'un greffon.

Méthodes

Données cliniques

Il s'agit d'une étude rétrospective dans laquelle nous avons colligé les données cliniques de 275 patients cirrhotiques transplantés hépatiques dans notre centre entre le premier Juin 2014 et le 31 Décembre 2019. Nous avons exclu les TH après résection hépatique, les TH pour hépatite fulminante, les re-TH tardives ou précoces, et les TH avec données radiologiques ou cliniques manquantes. Les données cliniques colligées incluaient 1) les caractéristiques anthropométriques (Age, genre, poids, taille, BMI), la présence de comorbidités (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie), la présence d'hémorragie digestive, encéphalopathie, ascite et les indications de TH. Les variables biologiques colligées ont inclus les tests hépatiques, les électrolytes et le score de MELD à l'inscription. Le calcul de la surface corporelle était réalisé

selon la formule de Dubois ou Mostellar⁸⁵. Le poids final du foie était considéré comme le poids enregistré sur une balance après explantation.

Données radiologiques

Nous avons revu de façon rétrospective les scanners préopératoires de tous les patients inclus. Les images des scanners ont été segmentées en utilisant la console Philips Intellispace portal (Koninklijke Philips NV, Amsterdam, The Netherlands) par le même opérateur. Nous avons calculé par méthode semi-automatique le volume hépatique global (LV), les volumes du foie droit et gauche (RL and LL). De façon manuelle nous avons segmenté le volume entre le foie et les parois de l'hypocondre droit, lorsqu'il était présent, en l'appelant volume de cavité (CV). Un ratio entre le volume de cavité et le volume hépatique (CV/LV) était ainsi calculé. La somme du volume du foie avec le volume de cavité (CV+LV) était enfin considérée comme le volume global disponible pour l'implantation (overall volume =OV) (Figure 25).

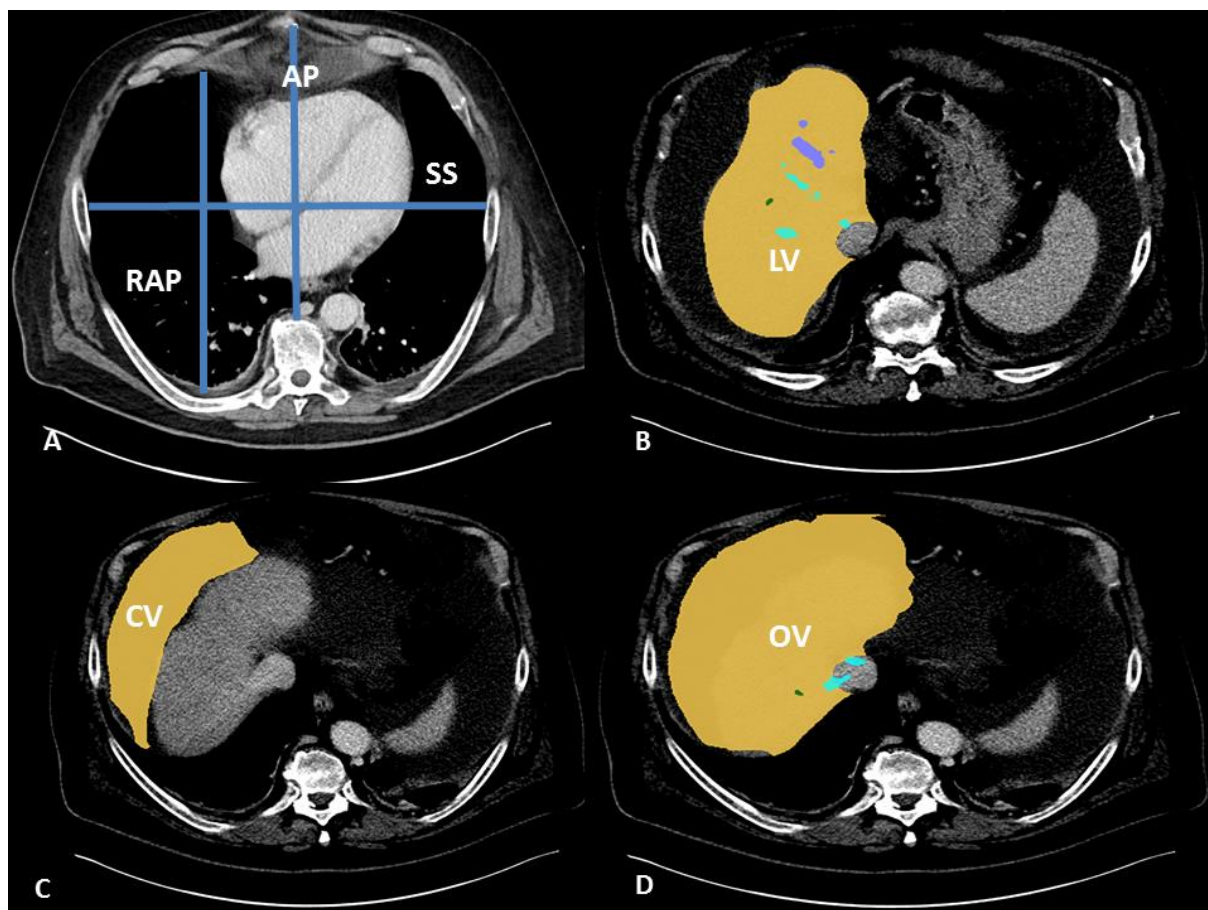


Figure 25 : Mesures anthropométriques colligées : diamètre antéro-postérieure (AP), diamètre latéro-latéral (SS) et diamètre antéro-postérieure droit (RAP). LV : volume hépatique ; CV : volume de cavité ; OV : volume globale.

Nous avons ensuite, pour chaque patient, mesuré le diamètre cranio-caudal de la rate. Une splénomégalie était définie par un diamètre >13 cm et une splénomégalie massive par un diamètre > 18 cm. Le calibre de la veine porte au niveau du hile hépatique, avant la bifurcation, a aussi été mesuré. Sur une coupe thoracique, passant par le processus xiphoïdien, les mesures anthropométriques suivantes ont été colligées : (1) le diamètre antéro-postérieur (AP) (distance entre la partie inférieure de la xiphoïde et la surface antérieure du corps vertébral), (2) le diamètre latéro-latéral (SS), et (3) le diamètre antéro-postérieur droit (RAP) (distance entre la partie antérieure et postérieure droite du thorax) comme montré sur la Figure 25⁷³. La présence, le type, et le nombre de shunts portosystémiques spontanés (SPSS) étaient enregistrés. Nous avons recensé la présence de shunts ombilicaux, gastriques, splénorénaux, mésocaves, mésoiliaques et TIPS. Nous avons défini les shunts de gros volume comme ceux ayant un diamètre > 8 mm⁹⁵. Afin de définir la présence d'une sarcopénie sur tous les scanners nous avons calculé la surface globale du psoas (PMA). La présence d'une

sarcopénie était définie comme une PMA $\leq 1561 \text{ mm}^2$ chez les hommes et $<1464 \text{ mm}^2$ chez les femmes⁹⁶. Nous avons défini la présence d'une hypertension portale cliniquement significative par la présence de varices œsophagiennes, d'ascite, d'une thrombopénie ($< 100,000/\text{mm}^3$) et d'une splénomégalie. Une hypertension portale sévère était définie par la présence de varices ou SPSS, d'une splénomégalie, d'une thrombopénie et d'ascite⁹⁷.

Analyse statistique

Les résultats pour les données continues ont été exprimés comme moyenne \pm écart type ou médiane, lorsque les variables catégoriques ont été exprimées comme nombres ou pourcentages. La comparaison des différentes formules était réalisée à l'aide du MAPE (median absolute percentage error) en pourcentage de volume prédit. Nous avons sélectionné la formule avec le MAPE le plus bas et nous avons utilisé cette formule pour prédire le volume hépatique et le volume global (OV) disponible pour l'implantation dans notre cohorte. Nous avons analysé, à l'aide de la régression logistique, les facteurs associés à des variations significatives du LV, CV et OV. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du système SAS 9.4 et du système statsmodel 0.11.0 (<https://www.statsmodels.org/>).

Résultats

Caractéristiques de la population

Sur la base des critères d'inclusion nous avons sélectionné 275 receveurs cirrhotiques. L'âge médian était de 58 ans (range : 18–70) avec une majorité d'hommes (72%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Données démographiques(n=275).

Age, médiane (range)	58(18-70)
H/F	198/77
HTA	115(41.8%)
Diabète	83(30.1%)
Dyslipidémie	48(17.4%)
Indications	
<i>OH</i>	142(51.6%)
<i>Virus</i>	54(19.6%)
<i>Autres</i>	79(28.8%)
<i>CHC</i>	87(31,6%)
Hémorragie digestive	85(30.9%)
Encéphalopathie	139(50.5%)
Ascites	226(82.1%)
VO	197(71.6%)
Biologie	
<i>Albumine</i>	29(14-39)
<i>Prothrombine</i>	42(10-100)
<i>Bilirubine</i>	84(2.7-1300)
<i>Plaquettes</i>	78.000(4000-375.000)
MELD score	25(6-40)
Poids	80(48-156)
Taille	172(150-196)
BMI	26(16-77)
BSA-d	1.9 (1.4-2.5)

La cirrhose alcoolique constituait l'indication principale de greffe (51.6%) et le score médian de MELD était de 25 (range, 6-40). L'intervalle de temps médian entre le scanner et la TH était de 66 jours (moyenne de 140 Jours). Les mesures anthropométriques incluaient un poids médian de 80 kg, une taille de 172 cm, un BMI de 26Kg/m² et un BSA-d médian de 1.9 m². Quatre-vingts patients (30%) avaient une valeur de BMI > 30. Le poids médian du foie était de 1320 grammes et le volume médian de 1531 ml avec une corrélation linéaire entre le poids et le volume (r = 0.80). Le volume du foie droit était significativement plus élevé que celui du foie gauche avec un ratio foie gauche/foie droit de 0.67 (Tableau 6). Néanmoins, 36 patients (14%) avaient un ratio foie gauche/foie droit >1 en rapport avec une atrophie majeure du foie droit. Le volume de cavité (CV) était identifié pour 185 patients (67.2%), avec une valeur médiane de 1156 ml. Ce volume de cavité était ≥ 1000 cc pour 116/185 patients (62.7%). Le volume global (OV) était de 2240 ml avec un ratio entre le volume de cavité et le volume hépatique (CV/LV) ≥ 1 pour 173 patients (62,91%) et < 0.5 pour 74 patients (26.9%).

Tableau 6 : Mesures anthropométriques et données volumétriques hépatiques

Poids hépatique (grammes)	1320(464-5600)
Volume hépatique (LV)	1531(558-6174)
Foie droit	860(250-4213)
Foie gauche	580(181-2442)
L/R ratio	0.67(0.16-3.81)
L/R>1	36(13,9%)
Volume de cavité (CV)	1156(70-7006)
Volume global (GV)	2240(592-8537)
Cavity volume/Liver volume ratio >1	173(62.91%)
Anteroposterior (AP) distance	14(7.6-24.3)
Side-to-side (SS) distance	26.8 (19.2-32.3)

Right anteroposterior (RAP) vertical distance	19.3 (10-28.5)
Diamètre veine porte (mm)	15.8 (7.0-49.0)
Diamètre de la rate (cm)	14.1 (7.7-24.7)
Splénomégalie	175
Splénomégalie massive	125
Shunts porto-systémiques spontanés	171(62.1%)
Ombilical	53
Spléno-parietal	11
Splénosystemique direct (spléno-rénal, mesentérico-caval, mesenterico-iliac)	44
VO ou VG	64
TIPS	18
> 1 shunt	56(32,7%)
Hypertension portal sévère	55(20.1%)
Psoas muscle area	1553(445-3472)
Femme	1277±409.0
Homme	1768±620.0
Sarcopénie	131(47.6%)

Corrélation entre les mesures anthropométriques et le volume hépatique, de cavité et global

Le volume hépatique était corrélé de façon linéaire avec le poids corporel ($r = 0.30$; $p < 0.00001$), la taille ($r = 0.20$; $p = 0.0005$), le BMI ($r = 0.13$; $p = 0.03$), le BSA-d ($r = 0.31$; $p < 0.00001$), le RAP ($r = 0.14$; $p = 0.01$), le SS ($r = 0.17$; $p = 0.003$), le diamètre splénique ($r = 0.11$; $p = 0.04$) et de la veine porte ($r = 0.15$; $p = 0.01$). Le volume hépatique se réduisait de façon linéaire avec le nombre de SPSS et l'âge ($r = -0.14$; $p = 0.01$). Le volume de cavité augmentait de façon linéaire avec le poids corporel ($r = 0.53$; $p = 0.04$), la taille ($r = 0.21$; $p = 0.003$), le BMI ($r = 0.12$; $p = 0.09$), le RAP ($r = 0.23$; $p = 0.001$), et l'ascite ($r = 0.44$; $p < 0.00001$). Il existait une corrélation linéaire entre le volume global et le poids corporel ($r = 0.16$; $p = 0.007$), la taille ($r = 0.26$; $p = 0.00001$), le BSA-d ($r = 0.22$; $p = 0.0001$), le RAP ($r = 0.29$; $p = 0.000001$), le SS ($r = 0.17$; $p = 0.003$), la présence d'une ascite ($r = 0.30$; $p < 0.00001$), et le MELD score ($r = 0.15$; $p = 0.008$). Le volume global était inversement corrélé avec le nombre de shunts ($r = -0.17$; $p = 0.003$).

Différence des caractéristiques volumétriques et anthropométriques entre hommes et femmes

Dans notre cohorte les receveuses de genre féminin ($n = 77$) comparées aux receveurs de genre masculin ($n = 198$) présentaient un poids corporel (74 ± 16 versus 83 ± 17 ; $p < 0.00001$), une taille (161.4 ± 6.7 versus 175.5 ± 7.1 ; $p < 0.00001$), un RAP (17 ± 2.3 vs. 19 ± 2.3 ; $p < 0.0001$), un SS (24.6 ± 2.0 vs. 27.5 ± 2.1 ; $p < 0.0001$), un AP (12.7 ± 2.4 vs. 14.7 ± 2.4 ; $p < 0.0001$) et un BSA-D (1.7 ± 0.18 vs. 1.9 ± 0.20 ; $p < 0.0001$) significativement inférieurs.

Les receveuses avaient un poids du foie (1267 ± 449 vs. 1487 ± 601 ; $p = 0.003$) et un volume de foie droit (1006.0 ± 467 vs. 875 ± 484 ; $p = 0.03$) inférieurs mais un volume hépatique total (1550 ± 784 vs. 1719 ± 721 ; $p = 0.09$) et un volume du foie gauche (614 ± 331 vs. 669 ± 345 ; $p = 0.23$) comparables. Le volume médian de cavité (1593 ± 1412 vs. 860 ± 767 ; $p < 0.0001$), et le volume global (2732 ± 1411 vs. 2090 ± 963 ; $p = 0.0003$) étaient significativement supérieurs chez les hommes malgré des scores de MELD plus bas (24 ± 11 vs. 28 ± 10.8 ; $p = 0.01$) et un taux d'ascite, d'hypertension portale sévère et de splénomégalie comparables ($p > 0.05$). Les patientes de sexe féminin avaient aussi un diamètre porte (14.9 ± 3.7 vs. 16.2 ± 4.1 ; $p = 0.01$), une longueur de rate (13.8 ± 3.6 vs. 14.6 ± 3.1 ; $p = 0.07$) et une PMA significativement inférieurs (1277 ± 409 vs. 1768 ± 620 ; $p < 0.001$) et étaient plus fréquemment sarcopéniques (68% vs. 39.3% ; $p < 0.0001$).

Différence des caractéristiques volumétriques et anthropométriques selon le score de MELD

Les receveurs avec un score de MELD \geq 25 (n=135) comparés à ceux ayant un score de MELD<25 (n=140) avaient un poids, une taille et un BMI comparables mais des RAP, AP et SS inférieurs et une BSA-d comparable (1.9 \pm 0.21 vs. 1.9 \pm 0.2 ; p=0.25). Les patients avec un score de MELD \geq 25 avaient aussi des volumes hépatiques, un poids du foie et des volumes de foie droit et gauche comparables à ceux des patients ayant un MELD<25. Le volume global (OV) était significativement plus élevé chez les patients ayant un score de MELD> 25 (2770 \pm 1315 vs 2327 \pm 1315 ; p=0.005) principalement en raison du nombre plus élevé de patients ayant un volume de cavité >1 litre (53% vs 30% ; p=0.0001) à cause de l'ascite (68.5 vs. 36% ; p<0.0001).

Différence des caractéristiques volumétriques et anthropométriques selon le BMI

Les patients ayant un BMI >30 (n=80) comparés à ceux ayant un BMI<30 (n=195) avaient un volume hépatique et un volume de foie droit statistiquement supérieurs (1103.4 \pm 566 vs 915 \pm 421 ; p=0.001). Les patients ayant un BMI >30 avaient aussi des volumes globaux (2506 \pm 1141 vs 2572 \pm 1404 ; p=0.70) et de cavité (1212 \pm 1058 vs 1461 \pm 1391 ; p=0.24) similaires mais des valeurs de RAP (20 \pm 2.6 vs. 18.9 \pm 2.4 ; p=0.001), de BSA-d (2.1 \pm 0.2 vs. 1.8 \pm 0.1 ; p<0.0001) et d'albuminémie (28.1 \pm 5.6 vs.29.07 \pm 77 ; p=0.03) significativement supérieures.

Prédiction du volume hépatique basée sur l'anthropométrie chez les patients cirrhotiques

La comparaison des différentes formules basées sur l'anthropométrie a révélé que la formule de Hashimoto (961.3 x BSA_d-404.8) avait le MAPE le plus bas (21.7%). Avec l'utilisation de cette formule le poids du foie de cirrhose était sous-estimé, avec une marge d'erreur \geq 20%, pour 29.4% (81/275) des receveurs et surestimé, avec une marge d'erreur \geq 20%, pour 22.5% (62/275) des individus. En analyse multivariée le BSA-d, (OR=1.27, CI95%=1.10-1.46 ; p=0.0007), l'âge (OR=0.85, CI95%=0.74-0.98; p=0.02), la présence de shunts portosystémiques (OR=0.68, CI95%=0.51-0.91; p=0.009) et une splénomégalie massive (OR=1.43, CI95%=1.08-1.89; p=0.01) étaient des facteurs indépendants associés à des variations du volume hépatique.

Analyse des facteurs influençant le volume de cavité et le volume global d'implantation

Les facteurs associés à une cavité >1Litre sont représentés à la Tableau 7.

Tableau 7 : Comparaison des patients ayant une cavité > ou < 1L.

	Cavity volume ≥1L (n=116)	Cavity volume < 1L (n=159)	P
Age	57.2±9.1	55.6±10.5	0.15
Male gender	89(79%)	109(68%)	0.17
Albumine	29.06±6.1	29.4±7.1	0.67
Prothrombine time	37.8±17.3	52.57±23.4	<0.0001
Creatinine	96.2±58	86.2±48.7	0.12
Bilirubin	187±215	157±197	0.23
Platelet	84.67±54122	100242±63353	0.03
MELD score	29±10	22±11	<0.0001
Weigth	81±16	80±18	0.60
Heigth	172.1±8.9	171±9.8	0.42
BMI	28.0±7.2	27±5.4	0.26
BSA-d	1.94±0.19	1.92±0.24	0.47
Liver weight	1288±420	1527±642	0.0005
Liver volume(LV)	1477±493.6	1813±854	0.0002
Right liver	813.7±323	1070±539	<0.0001
Left liver	601.7±269.7	692.4±383	0.02
L/R ratio	0.79±0.46	0.69±0.29	0.02
Anteroposterior (AP) distance	14.5±2.3	14.02±2.7	0.12
Side-to-side (SS) distance	26.96±2.5	26.6±2.35	0.48
Right anteroposterior (RAP) distance	19.80±2.28	18.8±2.68	0.001
Portal vein diameter	15.6±3.5	16.0±4.4	0.39
Splenic diameter	14.18±3.2	14.5±3.4	0.37
Splenomegaly	75(65%)	100(63%)	0.79
spontaneous Portosystemic shunts	68(58,6%)	103(64,5%)	0.38
Patients having more than 1 shunt	21(18%)	35(22%)	0.45
Ascites	95(81.9%)	50(31.4%)	<0.0001
Severe portal hypertension	37(32.1%)	18(11.3%)	<0.0001
Psoas muscle area	1530±523	1703±652	0.02
Sarcopenia	60(51%)	71(44%)	0.27

Lorsque la formule de Hashimoto était utilisée pour prédire le volume global et le comparer au volume réel, 49 (17%) patients avaient un volume global réel inférieur à celui prédit. En analyse multivariée les facteurs indépendants influençant le volume global étaient le nombre de shunts portosystémiques (OR=1.92, CI95%=1.12-3.04; p=0.005), le RAP (OR=0.76, CI95%=0.66-0.88; p=0.0003), le MELD > 25(OR=0.20, CI95%=0.09-0.45; p=0.00009), les valeurs d'albuminémie (OR=0.93, CI95%=0.87-0.98; p=0.01), et le BMI > 30(OR=5.86, CI95%=2.71-12.68; p=0.00007). Les 49 patients ayant un volume global réel inférieur à celui prédit par les formules basées sur l'anthropométrie, étaient caractérisés par des valeurs de BH,

SS, AP et taille comparables au reste de la population mais par des BMI (29.3 vs.27.1 ; p=0.03) et des poids (86.2 vs.80.0; p=0.02) plus élevés et des scores de MELD plus bas (21.0vs 26.1; p=0.01). Ces 49 patients (dont 31 hommes) avaient plus de shunts portosystémiques (81.6% vs57.9 ; p=0001), un nombre plus élevé de shunts par patient, plus de shunts directs de gros calibre (30 vs 12%; p=0.004) et moins d'ascite (30% vs 57%; p=0.0008).

Discussion

L'appariement donneur-receveur basé sur l'anthropométrie est utilisé de façon habituelle en TH à partir de donneurs en état de mort encéphalique. Une volumétrie préopératoire n'est pas utilisée dans ce contexte parce qu'un foie entier est normalement retenu suffisant en termes de volume et fonction pour un receveur adulte. Néanmoins les variations de volume hépatique constatées chez les patients cirrhotiques peuvent être à l'origine de mésappariements anthropométriques.

Notre étude représente la première à avoir observé, à travers l'utilisation de systèmes de volumétrie, les facteurs qui influencent les variations de volume disponible pour l'implantation d'un greffon hépatique. La prédiction du volume hépatique basée sur l'anthropométrie, chez les cirrhotiques fait moins bien que chez les donneurs en mort encéphalique car, en utilisant la formule de Hashimoto, le volume hépatique était sous-estimé avec une marge d'erreur $\geq 20\%$ pour 29.4% (81/275) des receveurs et surestimé avec une marge d'erreur $\geq 20\%$ pour 22.5% (62/275) des individus. Bien que dans la majorité des cas cette variation de volume ne soit pas gênante parce qu'il existe un volume plus grand que prévu, 17% des patients sont à risque de mésappariement parce que le volume global est inférieur à celui prédit en se basant sur l'anthropométrie. Plusieurs caractéristiques anthropométriques (RAP), cliniques (présence et nombre de shunts portosystémiques) et biologiques (MELD, albumine) semblent être utiles pour prédire le volume final disponible pour l'implantation.

Il existe plusieurs différences entre les caractéristiques anthropométriques et les volumes hépatiques entre les deux genres. Les femmes ont une taille, un poids et des diamètres abdominaux et thoraciques sensiblement inférieurs aux hommes avec un volume global disponible pour l'implantation inférieur malgré un taux comparable d'ascite. Les volumes hépatiques entre les genres étaient finalement comparables peut être en raison d'un volume

plus élevé du foie gauche chez les femmes. Ces différences de volumes hépatiques et de diamètres abdominaux entre les genres sont à la base du taux élevé de LFS observé chez les femmes transplantées avec un greffon issu d'un homme⁶.

Dans notre étude nous avons choisi de considérer le volume global (volume hépatique+ volume de cavité) comme espace utile pour la transplantation. Les variations de volume hépatique et de volume de cavité semblent être en relation avec des facteurs différents. Les variations de volume hépatique semblent principalement en relation avec l'âge et la sévérité de l'hypertension portale. Une corrélation linéaire entre le vieillissement et le volume hépatique semble être présent chez les cirrhotiques comme chez les sujets avec un foie sain²⁷. Ainsi la sévérité de l'hypertension portale, indiquée par la présence et le nombre de SSPS, semble être un facteur déterminant dans les variations de volume hépatique. Les shunts portosystémiques se développent comme conséquence de l'augmentation de la pression porte. Dans notre étude 55.6% des patients (153/275, en excluant les 18 TIPS) avaient un SSPS et 56 avaient plus que 1 SSPS. Chez les patients cirrhotiques, la présence, le calibre et le nombre de SSPS ont été corrélés à une augmentation des complications de la cirrhose et à une diminution de la survie des patients, indépendamment des valeurs de score MELD^{73,95,98}. Dans le modèle animal les dérivations porto cave, avec la réduction conséquente du flux porte, ont été associées à des degrés variables d'apoptose cellulaire^{99,100}. La présence d'un large SSPS, qui met en communication le système porte avec le système cave, était associé à des variations significatives du volume hépatique, vers l'atrophie, dans notre étude.

Les variations du volume de cavité étaient, dans notre étude, dépendantes de la gravité de la maladie hépatique et de certaines caractéristiques anthropométriques. Bien que le taux d'ascite fût similaire entre les patients femmes et hommes, les hommes avaient un volume de cavité plus élevé que les femmes, probablement en relation avec un diamètre antéro-postérieur droit (RAP) plus élevé. L'importance du RAP, pour l'anticipation du mésappariement et l'occurrence du LFS était soulignée récemment par Allard et al. Un ratio poids de greffon/RAP > 100 semble bien prédire le risque d'un LFS chez une receveuse femme.

Dans notre étude les hommes et les femmes présentaient des BMI comparables mais des mesures anthropométriques et des volumes globaux différents. Seul un BMI > 30 semble être un bon facteur prédictif corrélé à l'augmentation du volume global disponible. Ce résultat peut être expliqué par 1) un effet variable de l'accumulation de liquide dans l'espace

interstitiel chez les sujets avec un BMI<30 ; 2) des volumes de foie droit et de RAP plus élevés chez les patients ayant un BMI>30. Ces facteurs doivent être pris en compte dans la sélection des greffons pour les donneurs et receveurs avec un BMI>30.

Un score de MELD supérieur à 25 a été identifié, dans notre étude, comme un facteur corrélé à une augmentation du volume global. Gourmard et al avaient démontré une réduction du volume hépatique chez les patients cirrhotiques avec un score de MELD>15^{9,101}. Dans notre étude un MELD>25 était associé à une augmentation du volume global mais pas à une réduction du volume hépatique. Ce résultat était en relation avec un taux plus élevé de patients ayant un volume de cavité >1 litre à cause de l'ascite et avec un taux plus élevé de sarcopénie. La sarcopénie et l'ascite de grande abondance coexistent souvent et sont l'expression d'une cirrhose avancée, associée à un état nutritionnel précaire et une hypoalbuminémie. Ces deux phénomènes semblent augmenter la compliance de la cavité abdominale.

Cette étude présente plusieurs limites qui sont à discuter. En premier, le fait que la population d'étude était représentée exclusivement par des patients ayant eu une transplantation hépatique, entraînant un biais de sélection vers des scores de MELD plus élevé. Néanmoins l'hétérogénéité de la population de notre étude et le nombre élevé de patients inclus représente le point fort de notre étude. En deuxième lieu, le laps de temps entre la réalisation des scanners et la transplantation hépatique (moyenne de 2 mois et médiane de 4 mois) peut sembler long. Ce laps de temps n'a pas pu, de toute manière, influencer les caractéristiques morphologiques de nos patients (RAP, SS, AP) ni la présence et le nombre de shunts portosytémiques. Troisièmement, nous n'avons pas pu développer un outil clinique capable de prédire avec une sensibilité élevée la survenue d'un mésappariement. Les facteurs identifiés dans notre étude serviront plutôt comme une aide à l'identification d'individus avec un volume global réduit par rapport à celui prédit par l'anthropométrie et qui pourraient nécessiter une volumétrie hépatique avant inscription sur liste en vue d'une TH.

Conclusions

Les variations dans l'estimation du volume hépatique basé sur l'anthropométrie paraissent importantes chez les patients cirrhotiques. La variabilité du volume hépatique est liée à l'âge et à la sévérité de l'hypertension portale (shunt portosytémiques). De façon générale, cette variabilité de volume du foie peut être peu importante en clinique en raison de l'existence d'un volume de cavité. Le volume global disponible est néanmoins inférieur à celui prédit par

l'anthropométrie pour 17 % des sujets dans notre cohorte, pouvant être à l'origine de mésappariement. Certaines mesures anthropométriques identifiées comme le RAP ou la présence de SPSS spontanés semblent avoir une valeur importante dans la détermination du volume global disponible pour la transplantation.

Etude de l'impact de l'anthropométrie sur les
difficultés techniques de la transplantation
hépatique.

Les difficultés techniques de la transplantation hépatique

La transplantation hépatique reste un acte complexe du point de vue chirurgical dont la technique a été standardisée par Starzl il y a plus que 30 ans^{10,11}. L'introduction de la variante technique dite « piggyback », avec préservation de la veine cave inférieure du receveur, au début d'années 90, a progressivement remplacé la technique classique avec résection de la veine cave inférieure retro-hépatique¹⁰²⁻¹⁰⁶.

La préservation de la veine cave inférieure du receveur pendant la transplantation présente des avantages en termes de stabilité hémodynamique et de durée opératoire. Bien que désormais considérée comme une procédure relativement « standard » la transplantation hépatique peut présenter des difficultés techniques en relation avec la pathologie de base, l'anthropométrie du receveur, la morphologie hépatique, la présence et la sévérité de l'hypertension portale, l'anatomie du greffon et l'expérience chirurgicale¹⁰⁷⁻¹¹⁴.

Le perfectionnement de l'expertise chirurgicale peut être évalué par une amélioration de certains paramètres comme la durée opératoire, les pertes sanguines et/ou la morbidité¹¹⁵. L'identification de facteurs ayant un impact sur les trois paramètres peut être intéressant pour grader les difficultés chirurgicales d'une procédure. L'identification de facteurs de difficulté d'une transplantation hépatique reste peu décrite en raison de l'hétérogénéité des indications¹¹², du type de technique utilisée^{116,117} et de l'expérience du chirurgien¹⁰⁷.

Dans ce contexte et afin d'évaluer l'impact de l'anthropométrie sur les difficultés techniques de la transplantation hépatique nous avons étudié, dans une série homogène de patients opérés par le même opérateur d'une première TH, les facteurs influençant les difficultés techniques (durée opératoire, transfusion sanguines) de la greffe.

Méthodes

De façon rétrospective nous avons colligé les données relatives aux caractéristiques anthropométriques, cliniques, biologiques de toutes les TH réalisées par un seul opérateur entre le premier Juin 2014 et le 30 Décembre 2019. Nous avons exclu les retransplantations

(n=14) et les dossiers avec données manquantes (n=15). Les données cliniques colligées incluaient 1) les caractéristiques anthropométriques (Age, genre, poids, taille, BMI), la présence de comorbidités (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie), la présence d'hémorragie digestive, d'encéphalopathie, d'ascite et les indications de la TH. Les variables biologiques colligées ont inclus les tests hépatiques, les électrolytes, le score de MELD et le taux plaquettaire. Nous avons défini la présence d'un antécédent de chirurgie sus-mésocolique comme la présence de : une cholécystectomie par laparotomie, une colectomie droite ou transverse, une gastrectomie, une cure d'événtration médiane, une splénectomie.

Données radiologiques

Nous avons revu, de façon rétrospective, les scanners préopératoires de tous les patients inclus dans l'étude. Les images des scanners ont été revues à l'aide de la console Philips Intellispace portal (Koninklijke Philips NV, Amsterdam, The Netherlands) par un seul opérateur. Les mesures anthropométriques suivantes ont été enregistrées : la mesure de la graisse intra-abdominale (IAF), la mesure de la graisse pariétale (OAF), le diamètre sagittal abdominal modifié (M-SAD) ^{118,119} (Figure 26).

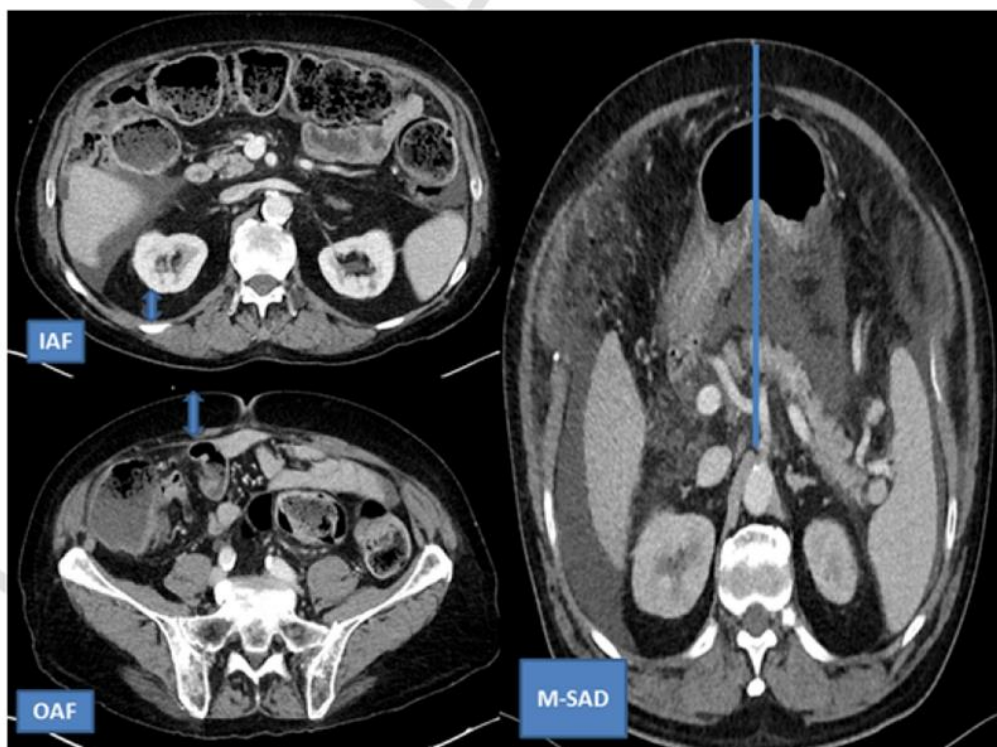


Figure 26 : Mesures anthropométriques colligées : mesure de la graisse intra-abdominale (IAF), mesure de la graisse pariétale (OAF), diamètre sagittal abdominal modifié (M-SAD).

L'IAF était définie comme la distance mesurée entre la partie postérieure du rein et la paroi abdominale à hauteur des veines rénales. L'OAF était définie comme l'épaisseur de la paroi abdominale en centimètres au niveau de l'ombilic¹¹⁸. Le M-SAD était défini comme la distance la plus profonde entre la surface cutanée et l'origine du tronc cœliaque¹¹⁹. L'étude de la morphologie hépatique incluait le type de segment 1 (encercllement circonférentiel ou partiel de la veine cave inférieure retro-hépatique)¹¹⁰ et la longueur de la veine cave inférieure retro-hépatique couverte par le segment 1 (L-IVC). La L-IVC était définie comme la distance en millimètres entre l'extrémité inférieure du segment 1 et la confluence de la veine sus-hépatique (gauche et moyenne) dans la veine cave inférieure mesurée sur les coupes sagittales du scanner préopératoire (Figure 27).



Figure 27 : L'étude de la morphologie hépatique incluait le type de segment 1 (encerclement circonférentiel ou partiel de la veine cave inférieure rétrohépatique) et la longueur de la veine cave inférieure retro-hépatique couverte par le segment 1(L-IVC).

Ainsi, sur le scanner préopératoire nous avons mesuré le diamètre antéro-postérieur de la rate pour définir la présence d'une splénomégalie (>10,5cm). La présence, le type et le nombre de shunts portosystémiques spontanés (SPSS) étaient enregistrés. Nous avons recensé la présence de shunts ombilicaux, gastriques, spléno-rénaux, mésocaves, mésoiliaques et TIPS. Nous avons défini les shunts de gros volume comme ceux ayant un diamètre >8 mm⁹⁵. Nous avons défini la présence d'une hypertension portale cliniquement significative par la présence de varices œsophagiennes, d'ascite, d'une thrombopénie (< 100,000/mm³) et/ou d'une splénomégalie. Une hypertension portale sévère était définie par la présence de varices ou de SPSS, d'une splénomégalie, d'une thrombopénie et d'une ascite^{97,120}.

Définitions et technique chirurgicale

Toutes les TH étaient réalisées par le même opérateur avec la même technique. La technique opératoire prévoyait une section pédiculaire totale suivie d'une dissection de la veine cave, avant clampage des veines sus-hépatiques. Une section de la veine porte jusqu'à une heure et 30 minutes de l'incision cutanée était définie comme une section portale précoce. Un shunt porto cave ou un shunt mésentérico-saphène étaient réalisés chez les patients avec des SPSS hémodynamiquement non efficaces comme décrit auparavant^{121,122}. La dissection de la veine cave inférieure rétro hépatique était réalisée par la droite en cas de segment 1 circonférentiel

et par la gauche si le segment 1 était de petite taille^{123,124}. L'anastomose cave était réalisée entre l'extrémité supérieure de la veine cave du greffon et les trois veines sus-hépatiques réunies en un orifice unique sur le receveur (technique des trois veines)¹²⁵. L'anastomose porte était réalisée en termino-terminale et l'anastomose artérielle était de préférence réalisée entre l'artère hépatique commune du greffon et l'artère hépatique propre ou commune du receveur. La présence de critères élargis pour les donneurs était définie selon les recommandations de l'EASL⁸⁴. La durée opératoire est comptabilisée en minutes entre l'incision et la fermeture cutanée. La nécessité de transfusion, le nombre de culots transfusés et la présence d'une transfusion massive (>6 concentrés de globules rouges (CGR)) étaient enregistrés¹²⁶. Nous avons aussi recueilli les données relatives aux complications vasculaires (veineuses et artérielles) et biliaires, le nombre de reprise, le taux de reprise, la mortalité à 90 jours et la survie du patient et du greffon à 1, 3, 5 ans.

Analyse statistique

Les résultats pour les données continues ont été exprimés comme moyenne \pm écart type ou médiane, lorsque les variables catégoriques ont été exprimées comme nombre ou pourcentages. La survie était calculée avec la méthode de Kaplan-Meier et les différences évaluées avec le test log-Rank. Afin de déterminer un effet courbe d'apprentissage nous avons effectué une analyse de la durée opératoire et des pertes sanguines significatives (>6 culots) avec la méthode CUSUM. Une analyse uni et multivariée était effectuée pour identifier les facteurs associés à une augmentation significative de la durée opératoire et au taux de transfusions importantes (>6 CGR). Une seconde analyse CUSUM, ajustée sur ces facteurs, était réalisée pour déterminer la courbe d'apprentissage. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du système SAS 9.4 et du système statsmodel 0.11.0 (<https://www.statsmodels.org/>).

Résultats

Un total de 181 TH a été inclus dans cette étude avec un âge médian des patients de 57 ans (range, 19-70 ans) et une minorité de TH réalisée pour une hépatite fulminante sur foie sain (9 cas). Vingt patients présentaient un antécédent de chirurgie sus-mésocolique. Le MELD médian était de 23 (range : 6-40) et 37% des patients avaient un MELD>30 (Tableau 8).

Tableau 8: Données démographiques.

Age, médian (range)	57(19-70)
H/F	121/60
Indications de TH	
<i>Cirrhose OH(+27CHC)</i>	86
<i>Cirrhose virale(+24 CHC)</i>	33
<i>Cirrhose métabolique</i>	14
<i>Hépatite fulminante</i>	9
<i>Cirrhose biliaire</i>	12
<i>Cirrhose autoimmune</i>	7
<i>Maladie métabolique</i>	4
<i>Cirrhose autre</i>	9
<i>Autre cancer</i>	2
<i>CHC sur cirrhose indéterminée</i>	5
Chirurgie sus-mesocolique	20(11%)
MELD médian (range)	23(6-40)
MELD>30	67(37%)
Bilirubine	66(3-795)
Plaquettes	81(20-359)
Prothrombine	42(8-100)

Le BMI médian était de 26 kg/m² (range : 16-45 kg/m²), l'IAF de 10 mm (range: 0.1-38 mm), l'OAF de 19 mm (range: 4-62 mm) et le M-SAD value de 144 mm (range: 76-247 mm). Quarante-trois pour-cent des patients (n=78 receveurs) avaient un encerclement de la veine cave retro-hépatique complet par le segment 1 (Tableau 9). La longueur médiane de la veine cave inférieure recouverte par le segment 1 était de 78.7 mm (range: 35.3-150.2 mm) avec une longueur de plus de 8 cm pour 74 patients (40.8%). La durée opératoire médiane était de 345 minutes (range, 180-745) avec un temps d'ischémie froide de 413 minutes (range, 172-731). Une hypertension portale sévère était présente chez 59 patients (32.5%).

Tableau 9 : Données radiologiques.

Taille, médiane (range)	172 cm(145-196)
Poids, médiane (range)	77 Kg (43-140)
BMI, médiane (range)	26Kg/m2(16-45)
Obésité (%)	47(25.9%)
Sagittal abdominal diameter (SAD), médiane (range)	144mm(76-247)
Intra-abdominal fat (IAF), médiane (range)	10mm(0.1-38)
Outer abdominal fat (OAF), médiane (range)	19mm(4-62)
Splénomégalie	83(45.8%)
Morphologie hépatique	
Atrophie	82(45.3%)
Encerclement de l'IVC par le segment 1	78(43%)
Longueur d'IVC recouverte par le segment 1 (L-IVC), médian, range	78.7 mm(35.3-150.2)
Thrombose porte	16(8.84%)
Shunts Portosystémiques	139(76.8%)
Ombilical	80
Spléno-rénal	11
VO	70
TIPS	12
Ascite	84(46%)
HTP sévère	59(32.6%)
Poids hépatique, médian (range)	1308 gr(688-5600)

Des greffons avec des critères élargis étaient utilisés pour 123 patients (68%). Le taux médian de transfusion était de 4 CGR (range, 2-23), trente-quatre (18,7%) patients n'ont pas reçu de transfusion et 58 avaient plus de 6 culots (41%) (Tableau 10).

Tableau 10 : Données peropératoires.

Durée opératoire, médiane (range)	345 minutes (180-720)
Durée d'ischémie froide, médiane (range)	413 minutes (172-731)
Dérivation portocave temporaire	131(72%)
Shunts passifs	63
APC	68
CGR (range)	4(0-23)
Plasma (range)	4(0-45)
Pas de transfusion (%)	34(18.7%)
Dialyse peropératoire	40(22.10%)
Artères multiples	38(21%)
Mortalité (90 jours)	6(3.31%)
Thrombose artérielle	3(1.66%)
Thrombose porte	1(0.05%)
Sténose cave	1(0.05%)
Complications biliaires	21(11,6%)
Reprise	28(15%)

Une hémofiltration peropératoire a été utilisée chez 22 patients (12,1%). Une section portale précoce a été réalisée pour 101 TH (55.8%), une dérivation porto cave a été réalisée

chez 131 patients (72%). Des artères multiples étaient présentes pour 38 patients (21%), 3 patients ont présenté une thrombose artérielle (1.6%), 5 ont eu une sténose artérielle (2.7%), un patient une sténose cave, un patient une thrombose porte et 21 patients une complication biliaire tardive ou précoce (11.6%). Vingt-huit patients ont été réopérés (15%) et six décès (3,3%) ont été observés en postopératoire dans les 90 premiers jours. Trois patients ont été retransplantés sur 181: un pour thrombose de l'artère hépatique et deux pour un rejet chronique.

Courbe d'apprentissage et analyse des facteurs influençant les difficultés techniques de la greffe

L'analyse CSUSM révélait trois phases dans la courbe d'apprentissage : une phase initiale (1-70), une phase de plateau (71-101), et une phase de stabilité (102-181). La Tableau 11 montre les différences entre les différentes caractéristiques dans les trois phases. Il n'y avait pas de différences au regard de l'âge, du MELD, des tests biologiques et du BMI entre les trois phases. (Figure 28).

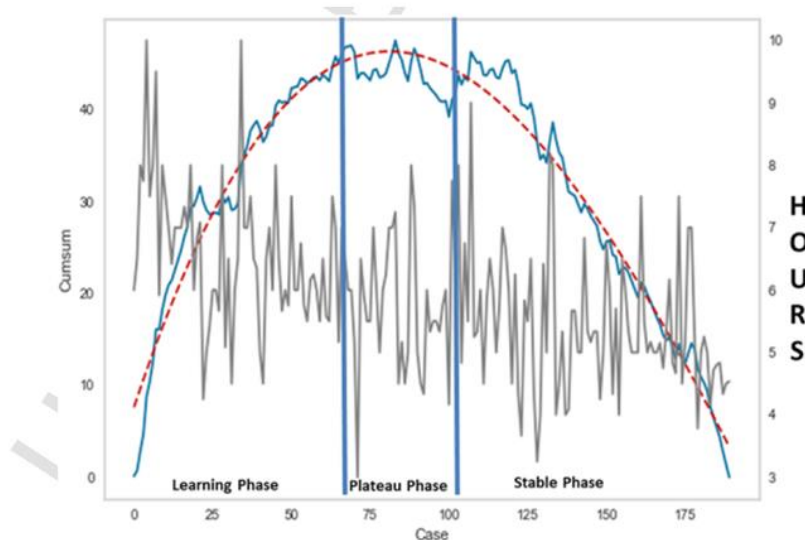


Figure 28 : L'analyse CSUSM révélait trois phases dans la courbe d'apprentissage : une phase initiale (1-70), une phase de plateau (71-101), et une phase de stabilité (102-181).

Durant les trois phases il a été observé une réduction significative de la durée opératoire (388.8 vs. 344.8 vs. 326.9 minutes; $p=0.004$, $p=0.0004$, $p<0.0001$) et de l'ischémie froide

(482.1 vs. 434 vs. 375 minutes; $p=0.03$, $p=0.0005$, $p<0.0001$) malgré des taux de chirurgie sus-mésocolique (8.7% vs. 16% vs. 11%; $p>0.05$) et d'obésité (30% vs. 26% vs. 22.2%; $p>0.05$) comparables. Sur les trois phases il y avait une différence significative dans les valeurs d'IAF (12.6 vs. 14.7 vs. 10.4 mm ; $p=0.17$, $p=0.005$, $p=0.04$) mais pas de M-SAD (146.9 vs. 146.0 vs. 139.5 mm ; $p>0.05$). Un taux significativement plus élevé de patients avait un encerclement complet par le segment 1 de la VCI dans la première phase (61% vs. 36% vs. 50% ; $p=0.02$, $p=1.00$, $p=0.13$) et une longueur plus grande de veine cave inférieure couverte par le segment 1 (83.4 vs. 86.7 vs. 75.9 mm ; $p=0.47$, $p=0.006$, $p=0.02$).

Tableau 11 : Comparaison entre les trois phases lors de la courbe d'apprentissage.

	Phase 1(n=70)	Phase 2(n=30)	Phase 3 (n=81)	P (1vs2)	P (2vs 3)	P (1vs3)
AGE	53.5	53.6	56.0	0.96	0.28	0.17
MELD	22.9	23.9	25.5	0.71	0.48	0.18
MELD>30	24(34%)	11(36%)	32(39.5%)	0.82	0.82	0.50
Bilirubine	144	180	136	0.40	0.22	0.78
Prothrombine	49	46.8	42.9	0.65	0.40	0.10
Chirurgie sus-mésocolique	6(8,7%)	5(16,6%)	9(11.1%)	0.30	0.52	0.78
Obésité	21(30%)	8(26%)	18(22.2%)	0.81	0.62	0.35
BMI	26.8	27.6	26.9	0.44	0.40	0.95
Ascite	35	14	35	0.82	0.67	0.33
Shunts Portosystémiques	56(80%)	25(83%)	58(71, 6%)	0.78	0.23	0.25
Splénomégalie	27(38.5%)	14(46.6%)	42(51.8%)	0.50	0.67	0.14
Sagittal abdominal diameter (SAD), median (range)	146.4	146.0	139.5	0.94	0.18	0.14
Intra-abdominal fat (IAF)	12.6	14.7	10.4	0.17	0.005	0.04

Outer abdominal fat (OAF)	21.6	21.8	19.6	0.75	0.11	0.42
Critères élargis	44(62%)	20(66%)	59(73%)	0.82	0.48	0.16
IVC recouverte par le segment 1 >8cm	43(64%)	14(50%)	17(20%)	0.25	0.13	<0.0001
Longueur d'IVC recouverte par le segment 1 (médiane)	83.4	86.7	75.9	0.47	0.006	0.02
IVC encerclement par le segment 1	43(61.4%)	11(36.6%)	41(50, 6%)	0.02	1.00	0.13
Durée opératoire	388.8	344.8	326.9	0.004	0.0004	<0.0001
Greffe de nuit	14(20%)	2(6%)	17(21%)	0.13	0.09	1.00
Ischémie froide	482.1	434	375	0.03	0.0005	<0.0001
Shunt temporaire	57(81%)	14(46%)	59(72.8%)	0.0007	0.01	0.24
Section portale précoce	25(35%)	13(43%)	63(77.7%)	0.50	0.001	<0.0001
CGR	6.00	3.90	3.71	0.02	0.79	0.0006
Plasma	8.50	3.06	2.7	0.005	0.72	<0.0001
Pas de CGR (%)	9(12.8%)	4(13%)	21(25, 2%)	1.00	0.20	0.04
>6 CGR	34(55.5%)	6(23%)	18(30%)	0.09	0.60	0.005
Poids du foie	1480	1407	1425	0.61	0.52	0.59
Mortalité	2(2.86%)	0(0%)	4(4.94%)	1.00	0.57	0.68
Réintervention	12(17%)	4(13%)	12(14,8)	0.77	1.00	0.82
Retransplantation	2(2.8%)	0(0%)	1(1.2%)	1.00	1.00	0.59
Survie a 1 an	92%	96%	96%	0.37	0.25	0.93

L'encerclement de la VCI par le segment 1 s'associait à une longueur de la veine cave inférieure recouverte par le segment 1 plus importante ($p=0.0008$) et était plus fréquente chez les hommes (49% vs. 34%; $p=0.06$). Les patients obèses ($n=47$) avaient des valeurs d'OAF (27.9 ± 13.9 vs 17.9 ± 7.9 ; $p<0.0001$), IAF (14.8 ± 8.4 vs 10.9 ± 6.2 ; $p=0.001$) et de M-SAD (160.1 ± 28.1 vs 137.2 ± 25.1 ; $p<0.0001$) statistiquement plus élevées par rapport au reste de la population. Néanmoins la morphologie hépatique (atrophie, longueur de veine cave

recouverte par le segment 1 et type de segment 1) était similaire. La TH chez les obèses a été caractérisée par des durées opératoires plus longues (380 vs 344 minutes ; $p=0.006$), par un nombre de transfusion plus important (5.5 ± 4.9 vs 4.3 ± 3.5 ; $p=0.002$) et par un taux de section portale précoce plus bas (36% vs 62%; $p=0.002$). Les patients avec un antécédent de chirurgie sus-mésocolique avaient une durée opératoire plus longue (413 ± 102 vs 346 ± 69 ; $p=0.01$), un taux de transfusion plus important (6 ± 5.07 vs 4.4 ± 3.07 ; $p=0.05$) et un taux de section portale précoce plus important (30% vs 60%; $p=0.01$). Le nombre de transfusions diminuait au cours des trois phases de façon significative (6.00 vs. 3.90 vs. 3.71; $p=0.02$, $p=0.79$; $p=0.0006$), ainsi que le taux de TH sans transfusion (12% vs. 13% vs. 25.2% ; $p=1.00$, $p=0.20$, $p=0.04$) et le nombre transfusion de ≥ 6 culots (55.5% vs. 23% vs. 30% ; $p=0.09$, $p=0.60$, $p=0.005$). La morbidité et le taux de complications spécifiques n'avaient pas de modification au cours de trois phases ($p>0.05$). La survie globale était de 93%, 90%, 86% à 1, 3 et 5 ans avec un taux de retransplantation comparable (2.8% vs 0% vs 1.2% ; $p=1.00$, $p=1.00$; $p=0.59$). L'analyse multivariée a identifié l'expérience du chirurgien (OR = 0.99; 95% CI = 1.00–1.01; $p = 0.00006$), les antécédents de chirurgie abdominale (OR = 1.97; 95% CI = 1.32–2.96; $p = 0.01$), une section portale précoce (OR = 0.42; 95% CI = 0.30–0.57; $p = 0.00001$), un shunt portocave (OR = 1.68; 95% CI = 1.26–2.23; $p = 0.0003$), des reconstructions artérielles multiples (OR = 1.39; 95% CI = 1.02–1.91; $p = 0.03$) et la longueur de la veine cave rétrohépatique recouverte par le segment 1 (OR = 1.01; 95% CI = 1.00–1.01; $p = 0.0006$) comme des facteurs influençant la durée opératoire de TH. Les facteurs indépendants, influençant la transfusion massive (>6 CGR), étaient l'expérience du chirurgien (OR = 0.98; 95% CI = 0.97–0.99; $p = 0.0001$), un antécédent de chirurgie abdominale (OR = 17.33; 95% CI = 2.73–110.2; $p = 0.002$), un encerclement complet de la veine cave par le segment 1 (OR = 4.47; 95% CI = 1.34–14.86; $p = 0.0001$), une hypertension portale sévère (OR = 5.28; 95% CI = 1.45–19.2; $p = 0.01$), une section portale précoce (OR = 0.09; 95% CI = 0.02–0.41; $p = 0.001$) et des variations du taux de prothrombine (OR = 0.92; 95% CI = 0.90–0.95; $p = 0.00001$).

Discussion

La présente étude a identifié des facteurs simples liés au receveur (morphologie du segment 1, antécédent de chirurgie abdominale sus-mésocolique, hypertension portale sévère) et à la technique chirurgicale (expérience, section portale précoce, dérivation portocave et présence de reconstructions artérielles multiples) qui influencent la durée opératoire et les pertes hématiques durant la courbe d'apprentissage de la TH.

Cette étude, la première dans ce sens, a permis de définir une première phase d'apprentissage de 70 cas consécutifs pour améliorer les résultats en termes de pertes hématiques et de durée opératoire. Trente cas supplémentaires ont été nécessaires pour rejoindre une phase de plateau avant que le temps opératoire, les pertes hématiques et la durée d'ischémie froide commencent à diminuer de façon considérable. Ces seuils, avec les facteurs identifiés, pourront être utiles pour l'organisation pratique de la greffe, la gradation de la difficulté opératoire et la certification des centres de greffe.

Les caractéristiques des receveurs ont un impact majeur sur la durée opératoire et les pertes hématiques. La présence d'un antécédent de chirurgie abdominale a été identifié comme ayant un impact majeur sur ces deux paramètres et cela confirme les données de 3 études précédentes, montrant que des pertes hématiques élevées sont associées à une réduction de la survie après TH^{107,113}.

L'anthropométrie du receveur semble avoir un impact moindre sur les difficultés techniques de la TH. Notre analyse multivariée n'a pas montré de lien entre l'obésité et la difficulté opératoire. Il est probable que le faible effectif de notre étude n'a pas pu prouver cette association. Néanmoins, les patients obèses étaient caractérisés par une durée opératoire et des pertes sanguines plus élevées. Ainsi, la profondeur du plan de dissection, exprimée par la mesure du diamètre sagittal abdominal (M-SAD) était significativement supérieure dans cette population (2 cm en moyenne) par rapport aux autres patients. Cette mesure, utilisée en anthropométrie pour caractériser l'obésité centrale, était modifiée pour tenir en compte du plan de dissection sus-mésocolique de la TH. La valeur prédictive de cette mesure anthropométrique en TH mérite une validation dans une population de plus large effectif.

La morphologie du segment 1 est considérablement modifiée par la cirrhose hépatique avec une hypertrophie assez variable. Notre étude retrouve que pour 50% des patients cette hypertrophie encercle complètement la veine cave inférieure rétro-hépatique. Cette hypertrophie est aussi développée dans le sens longitudinal avec une longueur variable de veine cave inférieure recouverte par le segment 1. Ces deux paramètres, corrélés entre eux de façon significative, influencent la difficulté en termes de durée opératoire et de pertes sanguines de la TH avec préservation de la veine cave du receveur^{110,111}. Ces deux facteurs sont facilement identifiables sur les scanners préopératoires et peuvent faire adapter la

stratégie chirurgicale. Une résection de la veine cave native pourrait être proposée dans certains cas d'hypertrophie du segment 1 en alternative à la technique piggyback.

La technique chirurgicale semble avoir un impact majeur sur la durée opératoire et les pertes hématiques. Une section portale précoce (<1h30 de l'incision) a été progressivement adoptée pendant cette expérience et permettait une dissection relativement plus rapide et moins hémorragique du plan cave. L'association d'une dérivation porto-cave transitoire semble augmenter la durée opératoire mais, malgré un taux similaire entre la première et la troisième phase, nous assistons par la suite à une réduction du temps opératoire. Il est probable que l'expérience acquise avec ce type de dérivation en ait réduit la durée de réalisation au cours du temps^{127,128}.

Les pertes hématiques ont un impact majeur sur la survie après TH. Dans notre étude la présence d'une hypertension portale sévère (thrombopénie, splénomégalie, shunts ou varices) et l'état de défaillance hépatique (valeur de prothrombine) sont corrélés avec les pertes hématiques. Une fois de plus ces facteurs pourront guider l'organisation des TH en combinant ces paramètres avec l'expérience du chirurgien. Un score de difficulté pourrait être élaboré dans ce sens.

Cette étude présente plusieurs limites qui sont à discuter. En premier, le fait qu'il s'agisse d'un effectif faible et qu'elle ait été réalisée en incluant des TH réalisées avec la technique PB des trois veines. Ces résultats devront être confirmés dans des séries qui utilisent d'autres techniques de préservation de la veine cave. En deuxième lieu, l'analyse n'a pas pu tenir compte de l'expérience de l'équipe d'anesthésiologie du centre concernant les pertes hématiques, qui a vu intervenir plusieurs opérateurs à des moments différents de leur parcours. En troisième lieu, le changement des aides opératoires lors des procédures a dû avoir un impact significatif sur la durée opératoire qui n'a pas pu être quantifié exactement.

Conclusions

Notre étude a pu identifier des facteurs liés au receveur (morphologie du segment 1, antécédent de chirurgie abdominale sus-mésocolique, hypertension portale sévère) et à la technique chirurgicale (nombre d'interventions réalisées, section portale précoce, dérivation portocave et présence de reconstructions artérielles multiples) qui influencent la durée opératoire et les pertes hématiques en TH. Ces facteurs pourront être utilisés pour définir la difficulté d'une TH et devront être validés dans une plus large étude au niveau national.

L'anthropométrie du receveur et en particulier l'obésité et la mesure du M-SAD n'ont pas été identifiés comme facteurs indépendants de difficulté probablement en raison du faible effectif. Néanmoins, la validation du M-SAD comme index de difficulté chez les patients obèse reste d'intérêt et à valider.

Conclusion

L'évaluation, l'optimisation et l'innovation représentent les trois axes portants de la recherche clinique. Une thématique de recherche clinique doit passer par ces trois étapes pour apporter un bénéfice à la collectivité.

Nous avons, par ce projet de thèse, voulu évaluer nos pratiques concernant l'appariement donneur-receveur en transplantation hépatique afin de l'optimiser et possiblement de fournir une innovation. L'anthropométrie, science de la mesure des particularités dimensionnelles de l'être humain, nous a semblé un aspect particulièrement proche de la chirurgie, domaine d'une réalité « tactile et sanglante » mais qui reste difficile à mesurer.

L'anthropométrie est le seul facteur morphologique utilisé dans l'appariement donneur-receveur et un des facteurs de potentielle « hostilité chirurgicale » de l'acte technique de la TH. Nous avons donc démarré par une évaluation de la fiabilité de l'anthropométrie dans l'appariement.

Nous avons démontré que l'utilisation d'une formule de prédiction du poids du foie basée sur l'anthropométrie (formule de Hashimoto) permet de prédire le poids du foie avec une marge d'erreur de moins de 20% pour 77% des individus sur une cohorte de 500 donneurs. Son utilisation est donc fiable dans la pratique quotidienne pour le choix d'un donneur. Néanmoins, grâce à l'appariement en score de propension, nous avons pu identifier les facteurs influençant la variation de poids du foie chez des sujets ayant des caractéristiques anthropométriques similaires. Les facteurs identifiés (âge, périmètre abdominal, durée d'intubation, valeurs de GGT) sont facilement disponibles et doivent alerter les cliniciens sur les possibilités de sous ou surestimation du poids hépatique en se basant sur la seule anthropométrie. Deux des facteurs identifiés dans cette analyse (âge > 65ans et durée de ventilation > 7jours) font partie des critères élargis des donneurs hépatiques, ce qui pourrait contribuer à expliquer la mortalité observée dans le large-for-size syndrome.

La variable anthropométrique « périmètre abdominal » s'associe probablement à une distribution de la graisse corporelle et hépatique typique du syndrome métabolique et est très intéressante à approfondir en la corrélant aux résultats des biopsies hépatiques (stéatose).

Les facteurs identifiés dans cette étude pourraient être validés par une étude large et multicentrique, avec des biopsies hépatiques systématiques, sous l'égide de l'agence de

Biomédecine. Une valorisation ultérieure, après la confirmation de ces résultats sur un plus large échantillon, pourrait être faite par l'élaboration d'un nomogramme chiffrant la variabilité.

L'étude de la variabilité et l'apport de l'anthropométrie chez les donneurs de foie constituait une première étape de notre processus d'évaluation. La deuxième était d'évaluer ses variations chez les receveurs cirrhotiques qui dans la littérature semblaient beaucoup plus importantes. La disponibilité des données radiologiques, avec possibilité de traitement des images par méthode de segmentation, a permis la réalisation de cette deuxième partie. On avait, à la différence des donneurs, la possibilité de comparer la prédiction anthropométrique, les données des volumétries et le poids du foie explanté.

Sur la base de la pratique clinique nous avons pu définir, grâce à l'analyse des images, le volume hépatique, le volume de cavité et le volume global obtenu par la somme des deux qui représente finalement l'espace utile pour la transplantation. La prédiction du volume hépatique, basée sur l'anthropométrie, chez les cirrhotiques fait moins bien que chez les donneurs en mort encéphalique car, en utilisant la formule de Hashimoto, le volume hépatique était sous-estimé avec une marge d'erreur $\geq 20\%$ pour 29.4% des receveurs et surestimé avec une marge d'erreur $\geq 20\%$ pour 22.5% des individus. Bien que dans la majorité des cas cette variation de volume ne soit pas gênante, parce qu'il existe un volume plus grand que prévu, 17% des patients sont à risque de mésappariement parce que le volume global est inférieur à celui prédit. Plusieurs caractéristiques anthropométriques (diamètre antéro-postérieur droit, RAP), cliniques (présence et nombre de shunts portosystémiques) et biologiques (MELD, albumine) semblent être plus utiles pour prédire le volume final disponible pour l'implantation que les seuls poids et taille. Les différences anthropométriques et volumétriques entre hommes et femmes restent évidentes chez les patients cirrhotiques. Les volumes hépatiques restent similaires entre les deux genres mais la conformation du foie (gros lobe droit chez les hommes, long lobe gauche chez la femme) et la forme de la cavité thoracique (gros diamètre antéro-postérieur droit chez l'homme), malgré un taux d'ascite comparable, peuvent expliquer le taux élevé de mésappariement observé dans la transplantation d'un foie d'homme chez la femme. La mesure du diamètre antéro-postérieur (RAP), déjà identifiée par une autre étude sur le large-for-size syndrome, est une mesure assez prometteuse pour prédire la capacité, en terme de volume, de la cavité abdominale. La recherche de valeurs seuil de RAP et d'une corrélation avec le volume global disponible peuvent constituer une piste de recherche future pour la prédiction de la capacité de la cavité

abdominale. La confirmation de l'atrophie hépatique, dépendante de la présence et du nombre de shunts spontanés porto-systémiques, représente un facteur d'alarme par rapport aux dimensions réduites hépatiques et peut guider dans le choix du greffon. Les facteurs identifiés dans cette étude devront être confirmés à une plus grande échelle, dans d'autres centres.

Enfin, nous avons voulu vérifier l'impact de l'anthropométrie sur les difficultés techniques de la TH en termes de durée opératoire et de pertes sanguines. Ces deux critères nous ont paru être un reflet direct de la difficulté de cette intervention, et sont facilement vérifiables. L'analyse des images préopératoires nous a permis de constater que la morphologie du secteur dorsal du foie impacte significativement la durée et les pertes sanguines quand la TH est réalisée avec préservation de la VCI. La longueur de veine cave retro-hépatique à disséquer par rapport au segment 1 était décrite comme une variable d'intérêt pour évaluer les difficultés de la TH.

L'anthropométrie n'a pas montré d'impact sur les difficultés techniques de la TH probablement en raison du faible effectif. Cependant, il apparaissait évident que la surcharge pondérale augmentait la durée opératoire et les transfusions de façon considérable. Le diamètre sagittal abdominal que nous avons modifié (M-SAD) pour la chirurgie hépatique nous semble une bonne mesure des difficultés techniques et mérite une évaluation sur une plus large cohorte de TH à l'échelle nationale.

De façon assez schématique, cette dernière partie a pu identifier des facteurs liés au receveur (morphologie du segment 1, antécédent de chirurgie abdominale sus-mésocolique, hypertension portale sévère) et à la technique chirurgicale (nombre d'interventions réalisées, section portale précoce, dérivation portocave et présence de reconstructions artérielles multiples) qui influencent la durée opératoire et les pertes hématiques. Ces facteurs peuvent être utilisés pour réaliser un score de difficulté préopératoire afin d'optimiser les résultats des TH. La validation de ces facteurs nécessitera une validation multicentrique à l'échelle nationale.

Bibliographie

1. Tschuor C, Ferrarese A, Kuemmerli C, et al. Allocation of liver grafts worldwide - Is there a best system? *J Hepatol* 2019;71:707-18.
2. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg* 2011;254:745-53; discussion 53.
3. Fukazawa K, Nishida S. Size mismatch in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:457-66.
4. Fukazawa K, Nishida S, Pretto EA, Jr., Vater Y, Reyes JD. Detrimental graft survival of size-mismatched graft for high model for end-stage liver disease recipients in liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016;23:406-13.
5. Fukazawa K, Nishida S, Volsky A, Tzakis AG, Pretto EA, Jr. Body surface area index predicts outcome in orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:216-25.
6. Addeo P, Noblet V, Naegel B, Bachellier P. Large-for-Size Orthotopic Liver Transplantation: a Systematic Review of Definitions, Outcomes, and Solutions. *J Gastrointest Surg* 2020;24:1192-200.
7. Ben-Haim M, Emre S, Fishbein TM, et al. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: impact of the recipient's disease. *Liver Transpl* 2001;7:948-53.
8. Allard MA, Baillie G, Castro-Benitez C, et al. Prediction of the Total Liver Weight using anthropological clinical parameters: does complexity result in better accuracy? *HPB (Oxford)* 2017;19:338-44.
9. Goumard C, Perdigo F, Cazejust J, Zalinski S, Soubrane O, Scatton O. Is computed tomography volumetric assessment of the liver reliable in patients with cirrhosis? *HPB (Oxford)* 2014;16:188-94.
10. Starzl TE, Bretschneider L, Penn I, et al. Orthotopic liver transplantation in man. *Transplant Proc* 1969;1:216-22.
11. Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1985;5:349-56.
12. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258:409-21.
13. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, et al. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results. *Ann Surg* 2018;267:419-25.
14. Durand F, Antoine C, Soubrane O. Liver Transplantation in France. *Liver Transpl* 2019;25:763-70.
15. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9.
16. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35-43.
17. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-94 e3; quiz e14-5.

18. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-56.
19. Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl* 2011;17:674-84.
20. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-90.
21. Flores A, Asrani SK. The donor risk index: A decade of experience. *Liver Transpl* 2017;23:1216-25.
22. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
23. Nephew LD, Goldberg DS, Lewis JD, Abt P, Bryan M, Forde KA. Exception Points and Body Size Contribute to Gender Disparity in Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1286-93 e2.
24. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009;9:318-26.
25. Tschuor C, Ferrarese A, Kummerli C, et al. Allocation of Liver Grafts Worldwide Is there a best System? *J Hepatol* 2019.
26. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Segmental surgery of the liver. *Surg Annu* 1988;20:291-310.
27. Chouker A, Martignoni A, Dugas M, et al. Estimation of liver size for liver transplantation: the impact of age and gender. *Liver Transpl* 2004;10:678-85.
28. Lin XZ, Sun YN, Liu YH, et al. Liver volume in patients with or without chronic liver diseases. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1069-74.
29. Kromrey ML, Ittermann T, vWahsen C, et al. Reference values of liver volume in Caucasian population and factors influencing liver size. *Eur J Radiol* 2018;106:32-7.
30. Watanabe N, Yamamoto Y, Sugiura T, et al. A predictive scoring system for insufficient liver hypertrophy after preoperative portal vein embolization. *Surgery* 2018;163:1014-9.
31. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl* 2002;8:233-40.
32. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-9.
33. Leelaudomlipi S, Sugawara Y, Kaneko J, Matsui Y, Ohkubo T, Makuuchi M. Volumetric analysis of liver segments in 155 living donors. *Liver Transpl* 2002;8:612-4.
34. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004;135:404-10.
35. DeLand FH, North WA. Relationship between liver size and body size. *Radiology* 1968;91:1195-8.
36. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:1317-21.
37. Noda T, Todani T, Watanabe Y, Yamamoto S. Liver volume in children measured by computed tomography. *Pediatr Radiol* 1997;27:250-2.
38. Heinemann A, Wischhusen F, Puschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver Transpl Surg* 1999;5:366-8.
39. Yoshizumi T, Gondolesi GE, Bodian CA, et al. A simple new formula to assess liver weight. *Transplant Proc* 2003;35:1415-20.

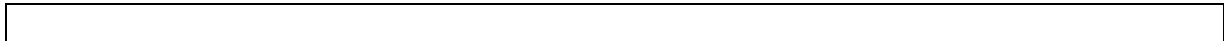
40. Yu HC, You H, Lee H, Jin ZW, Moon JI, Cho BH. Estimation of standard liver volume for liver transplantation in the Korean population. *Liver Transpl* 2004;10:779-83.
41. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2005;11:1481-93.
42. Hashimoto T, Sugawara Y, Tamura S, et al. Estimation of standard liver volume in Japanese living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1710-3.
43. Chan SC, Liu CL, Lo CM, et al. Estimating liver weight of adults by body weight and gender. *World J Gastroenterol* 2006;12:2217-22.
44. Yuan D, Lu T, Wei YG, et al. Estimation of standard liver volume for liver transplantation in the Chinese population. *Transplant Proc* 2008;40:3536-40.
45. Fu-Gui L, Lu-Nan Y, Bo L, et al. Estimation of standard liver volume in Chinese adult living donors. *Transplant Proc* 2009;41:4052-6.
46. Poovathumkadavil A, Leung KF, Al Ghamdi HM, Othman Iel H, Meshikhes AW. Standard formula for liver volume in Middle Eastern Arabic adults. *Transplant Proc* 2010;42:3600-5.
47. Um EH, Hwang S, Song GW, et al. Calculation of standard liver volume in Korean adults with analysis of confounding variables. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2015;19:133-8.
48. Olthof PB, van Dam R, Jovine E, et al. Accuracy of estimated total liver volume formulas before liver resection. *Surgery* 2019;166:247-53.
49. Ringe KI, Ringe BP, von Falck C, et al. Evaluation of living liver donors using contrast enhanced multidetector CT - The radiologists impact on donor selection. *BMC Med Imaging* 2012;12:21.
50. Zappa M, Dondero F, Sibert A, Vullierme MP, Belghiti J, Vilgrain V. Liver regeneration at day 7 after right hepatectomy: global and segmental volumetric analysis by using CT. *Radiology* 2009;252:426-32.
51. Suzuki K, Kohlbrenner R, Epstein ML, Obajuluwa AM, Xu J, Hori M. Computer-aided measurement of liver volumes in CT by means of geodesic active contour segmentation coupled with level-set algorithms. *Med Phys* 2010;37:2159-66.
52. Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R, et al. Quantitative radiology: automated CT liver volumetry compared with interactive volumetry and manual volumetry. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W706-12.
53. Suzuki K, Huynh HT, Liu Y, et al. Computerized segmentation of liver in hepatic CT and MRI by means of level-set geodesic active contouring. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:2984-7.
54. Makuuchi M, Kawasaki S, Noguchi T, et al. Donor hepatectomy for living related partial liver transplantation. *Surgery* 1993;113:395-402.
55. Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant* 2015;15:17-38.
56. Lee SG, Song GW, Yoon YI. An Exceptional Series: 5000 Living Donor Liver Transplantations at Asan Medical Center, Seoul, Korea. *Transplantation* 2019;103:1739-41.
57. Starzl TE, Putnam CW, Groth CG, Corman JL, Taubman J. Alopecia, ascites, and incomplete regeneration after 85 to 90 per cent liver resection. *Am J Surg* 1975;129:587-90.
58. Kiuchi T, Tanaka K, Ito T, et al. Small-for-size graft in living donor liver transplantation: how far should we go? *Liver Transpl* 2003;9:S29-35.
59. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y, Mita A, Shimizu A, Soejima Y. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2020;19:334-41.

60. Demetris AJ, Kelly DM, Eghtesad B, et al. Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:986-93.
61. Orue-Echebarria MI, Vaquero J, Lisbona CJ, et al. Comprehensive Characterization of a Porcine Model of The "Small-for-Flow" Syndrome. *J Gastrointest Surg* 2019;23:2174-83.
62. Orue-Echebarria MI, Lozano P, Olmedilla L, Garcia Sabrido JL, Asencio JM. "Small-for-Flow" Syndrome: Concept Evolution. *J Gastrointest Surg* 2020;24:1386-91.
63. Ito K, Akamatsu N, Tani K, et al. Reconstruction of hepatic venous tributary in right liver living donor liver transplantation: The importance of the inferior right hepatic vein. *Liver Transpl* 2016;22:410-9.
64. Riddiough GE, Christophi C, Jones RM, Muralidharan V, Perini MV. A systematic review of small for size syndrome after major hepatectomy and liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2020;22:487-96.
65. Troisi RI, Berardi G, Tomassini F, Sainz-Barriga M. Graft inflow modulation in adult-to-adult living donor liver transplantation: A systematic review. *Transplant Rev (Orlando)* 2017;31:127-35.
66. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999;67:321-7.
67. Fukazawa K, Yamada Y, Nishida S, Hibi T, Arheart KL, Pretto EA, Jr. Determination of the safe range of graft size mismatch using body surface area index in deceased liver transplantation. *Transpl Int* 2013;26:724-33.
68. Xu HS, Pruett TL, Jones RS. Study of donor-recipient liver size match for transplantation. *Ann Surg* 1994;219:46-50.
69. Rangel Moreira Dde A, Aoun Tannuri AC, Belon AR, et al. Large-for-size liver transplantation: a flowmetry study in pigs. *J Surg Res* 2014;189:313-20.
70. Ersoy Z, Kaplan S, Ozdemirkan A, et al. Effect of Graft Weight to Recipient Body Weight Ratio on Hemodynamic and Metabolic Parameters in Pediatric Liver Transplant: A Retrospective Analysis. *Exp Clin Transplant* 2017;15:53-6.
71. Croome KP, Lee DD, Saucedo-Crespo H, et al. A novel objective method for deceased donor and recipient size matching in liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:1471-7.
72. Levesque E, Duclos J, Ciacio O, Adam R, Castaing D, Vibert E. Influence of larger graft weight to recipient weight on the post-liver transplantation course. *Clin Transplant* 2013;27:239-47.
73. Allard MA, Lopes F, Frosio F, et al. Extreme large-for-size syndrome after adult liver transplantation: A model for predicting a potentially lethal complication. *Liver Transpl* 2017;23:1294-304.
74. Jafri MA, Tevar AD, Lucia M, et al. Temporary silastic mesh closure for adult liver transplantation: a safe alternative for the difficult abdomen. *Liver Transpl* 2007;13:258-65.
75. Donatuccio D GS, Donatuccio M. A Simple and New Device to Avoid Hepatic Venous Outflow Obstruction in Adult Liver Transplantation. *Surgical Science* 2011;2:485-7.
76. Eldeen FZ, Lee CF, Lee CS, Chan KM, Lee WC. "Passing loop" technique: a new modification of the piggyback technique tailored to voluminous liver grafts--case report. *Transplant Proc* 2013;45:831-2.
77. Kim EY, Yoon YC. Performing a Right Hemihepatectomy Sequentially After Deceased Donor Liver Transplantation--The Solution for a Large-for-size Graft: A Case Report. *Transplant Proc* 2015;47:3023-6.
78. Brustia R, Perdigo F, Sepulveda A, Schielke A, Conti F, Scatton O. Negative wound therapy to manage large-for-size liver graft mismatch. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:552-4.

79. Nagatsu A, Yoshizumi T, Ikegami T, et al. In Situ Posterior Graft Segmentectomy for Large-for-Size Syndrome in Deceased Donor Liver Transplantation in Adults: A Case Report. *Transplant Proc* 2017;49:1199-201.
80. Lim C, Osseis M, Tudisco A, et al. Hepatic venous outflow obstruction after whole liver transplantation of large-for-size graft: versatile intra-operative management. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg* 2018;22:321-5.
81. Jacob M, Saif R, Reddy J, Medappil N, Asthana S, Lochan R. Extreme large-for-size syndrome after adult liver transplantation: A model for predicting a potentially lethal complication. *Liver Transpl* 2018;24:442-3.
82. D'Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol* 2014;6:62-71.
83. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
84. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016;64:433-85.
85. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
86. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162:2074-9.
87. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
88. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
89. Siriwardana RC, Chan SC, Chok KS, Lo CM, Fan ST. Effects of the liver volume and donor steatosis on errors in the estimated standard liver volume. *Liver Transpl* 2011;17:1437-42.
90. de la Grandmaison GL, Clairand I, Durigon M. Organ weight in 684 adult autopsies: new tables for a Caucasoid population. *Forensic Sci Int* 2001;119:149-54.
91. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992;53:383-6.
92. Horvath S, Erhart W, Brosch M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:15538-43.
93. Boudjema K, Lindell SL, Southard JH, Belzer FO. The effects of fasting on the quality of liver preservation by simple cold storage. *Transplantation* 1990;50:943-8.
94. Blok JJ, Braat AE, Adam R, et al. Validation of the donor risk index in orthotopic liver transplantation within the Eurotransplant region. *Liver Transpl* 2012;18:112-9.
95. Simon-Talero M, Roccarina D, Martinez J, et al. Association Between Portosystemic Shunts and Increased Complications and Mortality in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2018;154:1694-705 e4.
96. Golse N, Bucur PO, Ciacio O, et al. A new definition of sarcopenia in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2017;23:143-54.
97. Faitot F, Allard MA, Pittau G, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on the course of hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2015;62:179-87.

98. Praktiknjo M, Simon-Talero M, Romer J, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2020;72:1140-50.
99. Gandhi CR, Murase N, Subbotin VM, et al. Portacaval shunt causes apoptosis and liver atrophy in rats despite increases in endogenous levels of major hepatic growth factors. *J Hepatol* 2002;37:340-8.
100. 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.
101. Montomoli J, Holland-Fischer P, Bianchi G, et al. Body composition changes after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010;16:348-53.
102. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989;210:649-52.
103. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:270-2.
104. Cherqui D, Lauzet JY, Rotman N, et al. Orthotopic liver transplantation with preservation of the caval and portal flows. Technique and results in 62 cases. *Transplantation* 1994;58:793-6.
105. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, et al. Piggy-back versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int* 1997;10:109-12.
106. Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, Buchler MW, Schmidt J, Schemmer P. Is veno-venous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clin Transplant* 2009;23:1-8.
107. Ausania F, Al Shwely F, Farguell J, et al. Factors Associated with Prolonged Recipient Hepatectomy Time During Liver Transplantation: A Single-Centre Experience. *World J Surg* 2020;44:3486-90.
108. Herrero A, Souche R, Joly E, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: What is the Impact of the Arterial Reconstruction Type? *World J Surg* 2017;41:2101-10.
109. Jochmans I, Fieuws S, Tieken I, Samuel U, Pirenne J. The Impact of Implantation Time During Liver Transplantation on Outcome: A Eurotransplant Cohort Study. *Transplant Direct* 2018;4:e356.
110. Mehta RI, Mitchell DG, Kayler L, Doria C, Bergin D, Parker L. Inferior vena cava encirclement by caudate lobe hypertrophy: evaluation by MRI and CT and its impact on caval preservation during orthotopic liver transplantation. *Abdom Imaging* 2010;35:322-7.
111. Panaro F, Boisset G, Chanques G, et al. Vena cava encirclement predicts difficult native hepatectomy. *Liver Transpl* 2016;22:906-13.
112. Petrowsky H, Rana A, Kaldas FM, et al. Liver transplantation in highest acuity recipients: identifying factors to avoid futility. *Ann Surg* 2014;259:1186-94.
113. Rana A, Petrowsky H, Hong JC, et al. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J Am Coll Surg* 2013;216:902-7.
114. Warner P, Fusai G, Glantzounis GK, et al. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation - univariable and multivariable analysis. *Transpl Int* 2011;24:401-8.
115. Tseng JF, Pisters PW, Lee JE, et al. The learning curve in pancreatic surgery. *Surgery* 2007;141:694-701.
116. Kluger MD, Memeo R, Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Survey of adult liver transplantation techniques (SALT): an international study of current practices in deceased donor liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:692-8.

117. Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, et al. Technical Aspects of Orthotopic Liver Transplantation-a Survey-Based Study Within the Eurotransplant, Swisstransplant, Scandiatransplant, and British Transplantation Society Networks. *J Gastrointest Surg* 2019;23:529-37.
118. Morris K, Tuorto S, Gonen M, et al. Simple measurement of intra-abdominal fat for abdominal surgery outcome prediction. *Arch Surg* 2010;145:1069-73.
119. Petersson H, Daryani A, Riserus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2007;6:10.
120. Salerno F, Guevara M, Bernardi M, et al. Refractory ascites: pathogenesis, definition and therapy of a severe complication in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2010;30:937-47.
121. Faitot F, Addeo P, Besch C, et al. Passive mesenterico-saphenous shunt: An alternative to portocaval anastomosis for tailored portal decompression during liver transplantation. *Surgery* 2019;165:970-7.
122. Addeo P, Locicero A, Faitot F, Bachellier P. Temporary Right Portocaval Shunt During Piggyback Liver Transplantation. *World J Surg* 2019;43:2612-5.
123. Dondero F, Liddo G, Andraus W, Sommacale D, Sauvanet A, Belghiti J. Left-to-right approach facilitates total hepatectomy with caval flow preservation. *Liver Transpl* 2008;14:1380-2.
124. Grazi GL, Ercolani G, Varotti G, Cescon M, Ravaioli M, Cavallari A. Right-side approach to the left caudate lobe in the piggy-back technique of liver transplantation. A further step in maximizing preservation of the retrohepatic inferior vena cava. *Transpl Int* 2003;16:361-3.
125. Tayar C, Kluger MD, Laurent A, Cherqui D. Optimizing outflow in piggyback liver transplantation without caval occlusion: the three-vein technique. *Liver Transpl* 2011;17:88-92.
126. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1584-93.
127. Rayar M, Levi Sandri GB, Cusumano C, et al. Benefits of temporary portocaval shunt during orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: A propensity score analysis. *Liver Transpl* 2017;23:174-83.
128. Pratschke S, Rauch A, Albertsmeier M, et al. Temporary Intraoperative Porto-Caval Shunts in Piggy-Back Liver Transplantation Reduce Intraoperative Blood Loss and Improve Postoperative Transaminases and Renal Function: A Meta-Analysis. *World J Surg* 2016;40:2988-98.



Articles publiés

Addeo P, Noblet V, Naegel B, Bachellier P Large-for-Size Orthotopic Liver Transplantation: a Systematic Review of Definitions, Outcomes, and Solutions J Gastrointest Surg 2020 May;24(5):1192-1200

Addeo P, Schaaf C, Noblet V, Faitot F, Lebas B, Mahoudeau G, Besch C, Serfaty L, Bachellier P. The learning curve for piggyback liver transplantation: identifying factors challenging surgery. Surgery 2020 Oct 31; S0039-6060(20)30675-9.

Addeo P, Naegel B, Terrone A, Faitot F, Schaaf C, Julliard O, Bachellier P, Noblet V Analysis of factors associated with discrepancies between predicted and observed liver weight in liver transplantation. Liver International In press

Article soumis

Addeo P, Naegel B, De Mathelin P, Paul C, Faitot F, Schaaf F, Terrone A, Serfaty L, Bachellier P, Noblet V Predicting the available space for liver transplantation in cirrhotic patients: a computed tomography-based volumetric study. Hepatology International

Communication dans un congrès

Courbe d'apprentissage pour la transplantation hépatique avec piggyback : facteurs prédictifs de transplantation difficile. Pietro Addeo, Caroline Schaaf, Vincent Noblet, Alfonso Terrone, Olivier Julliard, Edgar Monsch, Francois Faitot, Philippe Bachellier (Strasbourg)

16 congrès annuel de l'ACHBT Paris, 18-20 novembre 2020.

***De l'appariement donneur-receveur aux
difficultés techniques***

Résumé

La transplantation hépatique (TH) représente le traitement de choix de l'insuffisance hépatique terminale et de certaines formes de cancers primitifs et secondaires du foie. L'appariement entre un potentiel donneur et un receveur représente un processus multifactoriel dans lequel différents paramètres sont pris en compte dans un temps restreint. Actuellement, le poids et la taille restent les principales caractéristiques anthropométriques utilisées par les cliniciens lors du choix d'un greffon hépatique. La variabilité interindividuelle entre donneurs et/ou receveurs reste, néanmoins, difficile à estimer en utilisant ces seules caractéristiques anthropométriques. La variabilité du volume du foie normal et du foie cirrhotique dépend aussi d'autres paramètres, autre que le poids et la taille, qui restent peu étudiés. Dans ce contexte, l'estimation de la variabilité interindividuelle de volume et poids hépatique, à l'aide de modèles d'analyses statistiques et du traitement d'images, peut affiner cette procédure d'appariement basée sur l'anthropométrie. De plus, l'anthropométrie d'un receveur peut impacter les difficultés techniques d'une transplantation hépatique et cet aspect reste mal défini. Le but de ce travail était donc, d'évaluer l'impact de l'anthropométrie en transplantation hépatique à partir d'une étude clinique. Nous avons réalisé : 1) une mise au point de l'incidence et des conséquences cliniques liées aux mésappariements morphologiques en TH chez l'adulte ; 2) une évaluation de l'impact de l'anthropométrie sur la variabilité du poids d'un greffon hépatique ; 3) une évaluation de l'impact de l'anthropométrie sur la variabilité du volume global dans la cavité abdominale disponible pour la transplantation ; 4) une évaluation de l'impact de l'anthropométrie sur les difficultés techniques (durée opératoire et pertes hématiques) de la transplantation hépatique. Nous avons constaté que l'utilisation d'une formule de prédiction du poids du foie basé sur l'anthropométrie (formule de Hashimoto) permet de prédire le poids du foie avec une marge d'erreur de moins de 20% pour 77% des individus sur une cohorte de 500 donneurs. En utilisant la même formule chez le cirrhotique, le volume hépatique était sous-estimé avec une marge d'erreur $\geq 20\%$ pour 29.4% des receveurs et surestimé avec une marge d'erreur $\geq 20\%$ pour 22.5% des individus. Bien que dans la majorité des cas cette variation de volume ne soit pas gênante, parce qu'il existe un volume plus grand que prévu, 17% des patients sont à risque de mésappariement parce que le volume global est inférieur à celui prédit. Plusieurs caractéristiques anthropométriques (diamètre antéropostérieur droit, RAP), cliniques (présence et nombre de shunts portosystemiques) et biologiques (MELD, albumine) semblent être plus utiles pour prédire le volume final disponible pour l'implantation que les seuls poids et taille. L'anthropométrie n'a pas montré d'impact sur les difficultés techniques de la TH. L'analyse des images préopératoires nous a permis de constater que la morphologie du secteur dorsal du foie impacte significativement la durée opératoire et les pertes sanguines quand la TH est réalisée avec préservation de la VCI. La longueur de veine cave retrorhépatique à disséquer par rapport au segment 1 était décrite comme une variable d'intérêt pour évaluer les difficultés de la TH. Cependant, il apparaissait évident que la surcharge pondérale augmentait la durée opératoire et les transfusions de façon considérable. Le diamètre sagittal abdominal que nous avons modifié (M-SAD) pour la chirurgie hépatique nous semble une bonne mesure des difficultés techniques et il mérite une évaluation sur une plus large cohorte de TH à l'échelle nationale.

Résumé en anglais

Liver transplantation (LT) is now a “standard of care” surgical procedure that provides a cure for selected patients with acute and chronic liver failure or certain liver tumors. Donor-to-recipient matching in liver transplantation is a multifactorial process in which several parameters are combined to make a clinical decision. Biological and clinical factors are prevalently used in this process, but anthropometric characteristics (weight, height, and BMI) are usually used for a “first fast” virtual matching between a given donor and a recipient. Variability of the volume of normal and cirrhotic livers has been largely described as not dependent only by anthropometric characteristics. In this context the identification of factors influencing liver volume variability could be of help for donor-recipient matching. The aim of this thesis was to 1) reviewing extensively the literature on donor-recipient mismatching in adult LT using brain-dead livers donors; 2) to identify factors determining liver weight variations besides anthropometrics; 3) to study factors influencing liver volume variations in cirrhotic patients and the final volume available for liver graft implantation; 4) to evaluate the impact of recipient anthropometrics on technical difficulties of LT. We found that the use of Hashimoto’s formula can predict the weight of the liver with a margin error of less than 20% in 77% of the individuals. An increase in waist circumference along with age, length of ICU stay with ventilation and abnormal GGT values were identified as factors that can increase the risk of under/overestimating LW. These factors remained statistically significantly different even after using a propensity score method that matched individuals with similar anthropometric characteristics (weight and height). Using the Hashimoto formulas in cirrhotic patients the liver volume was underestimated with a margin of error $\geq 20\%$ in 29.4% and overestimated in 22.5% of individuals. We identify that about 17% of patients had a final volume available for implantation inferior to what is predicted based on anthropometrics. Independent factors influencing the final volume available for graft implantation included the number of portosystemic shunts, right anteroposterior abdominal diameter, model for end-stage liver disease (MELD) score > 25 , high albumin value, and BMI > 30 . Finally, anthropometrics seems not inflecting the technical difficulties of LT. Easily identifiable factors related to recipients (segment 1 morphology, previous upper abdominal surgery, severe portal hypertension) and the surgeon (operative experience, portocaval shunt fashioning, early portal section and multiple arterial reconstructions) impact operative time and blood losses of LT. However, obesity was identified as associated to increased blood losses and operative time. The modified sagittal abdominal diameter (M-SAD) seems to be good index of the technical difficulties of LT and will need further validation.