

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 105

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention : Chirurgie générale

PAR

Edgar MONSCH
Né le 28/02/1989 à Mulhouse

**IMPACT ONCOLOGIQUE DE LA MESURE DE LA PRESSION
PORTALE LORS DE L'EMBOISATION PORTALE AVANT
HEPATECTOMIE**

Président de thèse : Philippe BACHELLIER, Professeur
Directeur de thèse : François FAITOT, Docteur

1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2018
Année universitaire 2018-2019



- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires : (1976-1983)** : M. DORNER Marc
- **(1983-1989)** : M. MANTZ Jean-Marie
- **(1989-1994)** : M. VINCENDON Guy
- **(1994-2001)** : M. GERLINGER Pierre
- **(3.10.01-7.02.11)** : M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermano P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaires ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DERUELLE Philippe		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF GABRIEL		• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie: transfusion

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02	Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier		• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	40.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02	Neurochirurgie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (3) (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatogastro-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / NHC	48.03 Option: pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo→15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0010		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	40.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0088	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRp6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2016 au 31 août 2019*)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2017 au 31 août 2020*)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans** (*1er septembre 2018 au 31 août 2021*)
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.05.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Je souhaite exprimer ma gratitude à toutes les personnes qui ont permis l'aboutissement de ce travail.

Tous d'abord, aux membres du jury de thèse :

Professeure Cécile Brigand

Professeur Philippe Bachellier

Docteur François Faitot

Docteur Michel Greget

Professeur Serge Rohr

Tout d'abord, je souhaite remercier Monsieur le Professeur Phillippe Bachellier, chez qui j'ai débuté mon internat et qui m'a donné le goût de la chirurgie digestive. Merci de m'avoir transmis la rigueur chirurgicale, l'expertise en chirurgie hépatobiliaire et pancréatique, ainsi que l'abnégation complète pour les malades. En dernier lieux, un grand merci pour votre confiance dans mes débuts de chirurgie endocrinienne cervicale.

De plus, je souhaite également remercier tout particulièrement le Dr. François Faitot, qui a su dès le début de mon internat me guider dans ma formation chirurgicale, m'initier à la démarche scientifique et m'a suivi tout au long de ma formation dans la réalisation d'une simple base de donné, devenue ma thèse de médecine. Un grand merci à toi pour ton compagnonnage.

Je souhaite remercier l'ensemble de l'équipe médicale avec qui j'ai travaillé dans le service de chirurgie hépatobiliaire endocrinienne et de transplantation, en particulier le Dr. Pietro Addeo pour sa gentillesse, son plaisir à transmettre ses connaissances scientifiques ainsi que les Drs. Vito De Blasi, Luca Arru, Andrea Lo Cicero, Constantin Oncioiu, Caroline Schaaf et Olivier Julliard.

De plus, mes remerciements vont à l'équipe médicale du service de Chirurgie Générale et Digestive du Pr. Rohr, grâce à laquelle j'ai pu apprendre la chirurgie digestive et pariétale. Un grand merci à tous ses membres qui ont su, pour chacun d'entre eux et de leurs spécialités, contribuer à ma formation pratique et théorique de futur chirurgien : Pr. Cécile Brigand, Dr. Natalia Chilintseva, Dr. Jean-Baptiste Delhorme, Dr. Yanis Mesli, Dr. Mahery Raharimanantsoa, Dr. Benoit Romain, Dr. Elhocine Triki, et Dr. Blandine Simeu. En espérant pouvoir rejoindre leur équipe chirurgicale par la suite afin de poursuivre ma formation en chirurgie digestive et pariétale.

D'autre part je souhaite remercier l'équipe de chirurgie digestive et endocrinienne du Pr. Mutter avec laquelle j'ai pu approfondir, au fil d'une année, les techniques laparoscopiques en chirurgie digestive, ceci grâce aux Drs. Joel Leroy et Bernard Dallemagne, ainsi que le versant endocrinologique et bariatrique avec le Dr. Michel Vix. Merci aux Pr. Mutter et Pessaux pour leur accueil et leurs aménagements afin de réaliser un Master 1 durant mon stage. Merci aux Drs. Xavier Untereiner et Henry Mercoli pour leur gentillesse et leur part à ma formation pratique.

Je souhaite remercier l'ensemble des amis rencontrés lors de l'externat à Strasbourg, : Christophe, Romain, Thang, Fadi-Allah et Mohamad, qui, sans eux n'aurait pas été pareil.

Merci à tous mes collègues d'internat, pour m'avoir permis de traverser cette longue étape avec plus de légèreté. Merci à Vincent, Henri, Issam, Mamadou, Khiem, Bastien, Xavier, George, Pier Luigi, Victor, Benjamin, Andrea, Hefzi, Guillaume S, Guillaume P, Anne-Florence, Florent, Guillaume M, Marie, Marlène, Jean-Baptiste, Antoine, Arne, Aurélien et Pierre.

Mes plus sincères remerciements reviennent à ma famille, mes parents, mes grands-parents et mon frère pour leur encouragement infailible tout au long de ma vie et qui ont permis l'aboutissement de ces études.

A Emmanuelle, pour tout ton amour, ta bienveillance et ton soutien sans lesquels je n'en serai pas là.

Enfin et pour couronner l'aboutissement de mes études, à ma fille Anna, arrivée à la toute fin de ce projet de thèse, sans doute la plus belle des récompenses.

TABLE DES MATERES

LISTE DES ILLUSTRATIONS	21
LISTE DES TABLEAUX	22
ABREVIATIONS	23
INTRODUCTION	25
I. LES GENERALITES EN CHIRURGIE ONCOLOGIQUE HEPATIQUE	25
1. EPIDEMIOLOGIE	25
2. PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE	27
3. LIMITES	28
II. L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE POST-HEPATECTOMIE	28
1. DEFINITION	28
2. SIGNES CLINICO-BIOLOGIQUES	29
3. SUITES PHYSIOLOGIQUES	29
4. FACTEURS PREDICTIFS PRECOSES	29
5. SEVERITE DE L'IHPH	29
6. ETIOLOGIE	30
7. REPERCUSSIONS	31
III. L'EMBOLISATION PORTALE AVANT HEPATECTOMIE	32
1. DEFINITION ET OBJECTIF	32
2. TECHNIQUES	32
3. MATERIAUX EMBOLIGENES	33
4. CRITERES DE JUGEMENT D'EFFICACITE DE L'EMBOLISATION PORTALE	34
IV. LA REGENERATION HEPATIQUE	35

1. THEORIES	35
2. MECANISMES	35
3. CINETIQUE	39
4. FACTEURS PREDICTIFS DE REGENERATION APRES EMBOLISATION PORTALE	39
V. LA PROGRESSION TUMORALE	41
1. PARADOXE DE L'EMBOLISATION PORTALE	41
2. CARACTERISTIQUES	41
3. IMPACTS	42
VI. LA PRESSION PORTALE	44
1. DEFINITION	44
2. VARIATIONS	45
3. HYPERTENSION PORTALE	46
OBJECTIFS DE L'ETUDE	47
<hr/>	
MATERIEL ET METHODES	48
<hr/>	
I. TYPE D'ETUDE	48
II. CRITERES D'INCLUSIONS/EXCLUSIONS	48
III. CRITERES D'EVALUATIONS	49
1. PROGRESSION TUMORALE CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVE	49
2. PROGRESSION TUMORALE	52
3. MORBIDITE POST-OPERATOIRE	52
4. RESECTION CHIRURGICALE	52
5. DONNEES RECUEILLIES	52
IV. EMBOLISATION PORTALE	55
1. INDICATIONS	55
2. TECHNIQUE INTERVENTIONNELLE	55
3. PRESSIONS PORTALES	56
	19

V. STRATEGIE ONCO-CHIRURGICALE	57
1. EVALUATION INITIALE	57
2. EVALUATION SECONDAIRE	57
3. PRISE EN CHARGE ONCOLOGIQUE PERI-OPERATOIRE	58
VI. DESIGN DE L'ETUDE	59
VII. STATISTIQUES	60
RESULTATS	61
I. POPULATION GENERALE	61
1. DESCRIPTIF GENERAL DE LA POPULATION	61
2. ANALYSE DE L'OCCURRENCE DE LA PTCS EN FONCTION DE LA PRESSION PORTALE	65
3. ANALYSE DE LA SURVIE DANS LA POPULATION GENERALE	68
II. TUMEURS HEPATIQUES PRIMITIVES	72
1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ET ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUES DE LA PTCS	72
2. ANALYSES DE SURVIE	75
III. METASTASES HEPATIQUES DE CANCERS COLORECTAUX	79
1. DESCRIPTIF DE LA POPULATION ET ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUES DE LA PTCS	79
2. ANALYSES DE SURVIE	82
3. ANALYSE DES FACTEURS DE RISQUES D'UNE PPE>6MMH ET D'UNE PRE-PVEP>10MMHG	87
DISCUSSION	90
CONCLUSION	102
BIBLIOGRAPHIE	104

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Interactions moléculaires durant la régénération hépatique post-embolisation portale.	37
Figure 2 : Cinétique d'hypertrophie hépatique post embolisation portale.....	39
Figure 3 : Unité fonctionnelle du lobule hépatique	44
Figure 4 : Vascularisation veineuse du foie	45
Figure 5 : Modification chirurgicale après une progression tumorale hépatique locale.....	50
Figure 6 : Modification chirurgicale après une progression tumorale hépatique controlatérale.	51
Figure 7 : Histogramme des pressions portales Pré-PVEP et Post-PVEP en fonction de la progression tumorale cliniquement significative et de l'étiologie néoplasique.	67
Figure 8 : Courbes de survies de la population globale.....	71
Figures 9 : Courbes de survies de la population ayant des tumeurs primitives.	78
Figures 10 : Courbes de survies de la population comportant des métastases hépatiques de cancers colorectaux.....	86
Figure 11 : Evolution de la pression portale sur foie sain en fonction de l'augmentation du volume sanguin hépatique.....	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs moléculaires impliqués dans la régénération hépatique	36
Tableau 2 : Données générales de la population globale.....	64
Tableau 3 : Valeurs des pressions portales en fonction de la PTCS dans les différentes populations. .	66
Tableau 4 : Descriptif général de la population ayant des tumeurs primitives.....	74
Tableau 5 : Descriptif général de la population des MHCCRs	81
Tableau 6 : Facteurs associés à une PPE>6mmHg ou une Pré-PVEP>10mmHg	89

ABREVIATIONS

ACE	Antigène carcino-embryonnaire
AFP	Alpha foeto-protéine
ASAT	Aspartate aminotransférase
CASH	Stéato-hépatite induite par la chimiothérapie
CHC	Carcinome hépatocellulaire
c-Met	Récepteur du facteur de croissance des hépatocytes
EGF	Facteur de croissance épidermique
GGT	Glutamyl transpeptidase
HGF	Facteur de croissance des hépatocytes
HGFR	Récepteur du facteur de croissance des hépatocytes
ICG-r15	Test de rétention du vert d'indocyanine après 15 minutes
IGF	Facteurs de croissance ressemblant à l'insuline
IHPH	Insuffisance hépatique post-hépatectomie
IL-6	Interleukine 6
INR	Rapport normalisé international
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISGLS	Groupe d'étude international de la chirurgie hépatique (« International Study Group of Liver Surgery »)
Ki67	Antigène marqueur de la prolifération cellulaire
L	Litre
MHCCRs	Métastases hépatiques de cancers colorectaux
mmHg	Millimètre de mercure
NA	Non applicable
NASH	Stéatose hépatique non alcoolique
NBCA	n-butyl cyanoacrylate

NF-κB	Facteur nucléaire de transcription kappa B
NO	Monoxyde d'azote
Post-PVEP	Pression portale post-embolisation portale
PPE	Élévation de la pression portale
Pre-PVEP	Pression portale pré-embolisation portale
PT	Prothrombine
PTCS	Progression tumorale cliniquement significative
RECIST	Critères d'évaluation de réponses pour les tumeurs solides
ROC	Courbe d'efficacité d'opérateur
RO	Cytoréduction chirurgicale complète
R1	Cytoréduction chirurgicale macroscopiquement complète avec des marges inférieures à 1mm
TGF-β	Facteur de croissance transformant bêta
TNE	Tumeurs neuro-endocriniennes
TNF-α	Facteur de nécrose tumorale alpha
VEGF	Facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires
VFFR	Volume du futur foie résiduel
VFT	Volume du foie total
μmol/L	Micro-moles par litres

INTRODUCTION

I. LES GENERALITES EN CHIRURGIE ONCOLOGIQUE HEPATIQUE

La chirurgie hépatique oncologique est représentée par la résection de tumeurs hépatiques primitives, ou de lésions secondaires appelées métastases hépatiques.

Les lésions primitives sont représentées par les carcinomes hépatocellulaires (CHC), qui sont des tumeurs développées au dépend des hépatocytes, par les cholangiocarcinomes, développés au dépend des cellules des canaux biliaires et par les adénocarcinomes vésiculaires, développés depuis la muqueuse vésiculaire.

Les tumeurs hépatiques secondaires ou métastases sont représentées par les métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCR), les tumeurs neuro-endocrines, les carcinomes mammaires et les carcinomes rénaux.

1. Epidémiologie

En France, environ 8500 nouveaux cas de *carcinome hépatocellulaire* sont dénombrés chaque année, une incidence en progressive augmentation. En raison d'une découverte souvent tardive et de sa survenue sur un foie pathologique, la majeure partie des patients ne pourront pas bénéficier de traitements curatifs, entraînant une importante mortalité liée au cancer. Au niveau mondial, 800 000 décès par an sont imputables au CHC. Ainsi, le CHC représente la 6^{ème} cause de cancer en terme d'incidence, la 4^{ème} cause de décès liés au cancer mais surtout la 3^{ème} étiologie de décès prématurés liés au cancer en raison de son agressivité. Le CHC représente également 85% des tumeurs primitives du foie. Il se développe dans 90% des cas lors d'une cirrhose dans le cadre d'une hépatopathie chronique. La répartition géographique est directement en lien avec celle des facteurs de risques d'hépatopathies chroniques. L'incidence la plus élevée a lieu en Afrique et en Asie en raison du fort taux d'infection par hépatite virale. Bien qu'en Europe et en Amérique du Nord la principale cause de cirrhose, et donc de CHC, soit jusqu'à présent l'alcoolisme chronique, il y a une augmentation

significative de la prévalence du syndrome métabolique, source de cirrhose suite à une stéato-hépatite non alcoolique (NASH) (1)(2).

Les cancers des voies biliaires sont majoritairement représentés par *l'adénocarcinome vésiculaire* ayant une incidence faible en Europe, inférieure à 5 cas pour 100 000 habitants. Cependant, il y a de fortes incidences en Asie et en Amérique du Sud avec des taux de l'ordre de 20 patients pour 100 000 habitants. En raison d'un diagnostic tardif, longtemps asymptomatique, et de la présence d'une continuité directe entre la vésicule biliaire et le foie (permettant son développement métastatique), le taux de survie à 5 ans n'est que de 5%. Les principaux facteurs de risques sont infectieux (parasitaire ou bactérien), inflammatoires (lithiasique ou maladie sclérosante), congénitaux (anomalie de la jonction bilio-pancréatique) ou la présence de polype (3).

Les cholangiocarcinomes, qu'ils soient intra- ou extra-hépatiques, ont une incidence de l'ordre de 1,3 patients pour 100 000 habitants en France. Cependant, leur incidence, à l'instar des CHC, présente des variations géographiques liés à la répartition des différents facteurs de risques. En effet, les taux les plus importants, de l'ordre de 3 à 8 cas pour 100 000 habitants, sont retrouvés en Asie du Sud-Est. Les principaux facteurs de risques des cholangiocarcinomes sont le syndrome métabolique, les maladies inflammatoires (lithiasique ou cholangite sclérosante primitive), infectieuses (principalement parasitaire) et congénitales (maladie de Carolie) (4).

Les lésions tumorales secondaires ou métastases hépatiques de tumeurs solides qui peuvent bénéficier d'une prise en charge chirurgicale sont principalement représentées successivement par les métastases de cancers colorectaux, de tumeurs neuro-endocrines, de carcinomes mammaires et rénaux.

Le cancer colorectal représente la troisième étiologie de cancers dans des pays occidentaux avec par exemple une incidence française de 44 872 nouveaux cas par an selon l'institut de veille sanitaire en 2017. Le cancer colorectal représente la première cause de lésions hépatiques secondaires. En effet 40 à 50 % des malades présenteront au cours de leur évolution oncologique des métastases hépatiques, dont 20 % d'entre eux de manière synchrone au diagnostic initial (5). Le foie est l'organe préférentiel des métastases de cancers colorectaux. Les métastases hépatiques sont à l'origine du décès chez deux tiers des patients atteints de cancers colorectaux. Néanmoins, seul 20% des patients atteints de MHCCR peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical, qui reste le seul traitement potentiellement curatif (6).

2. Prise en charge oncologique

La résection chirurgicale est aujourd'hui le seul traitement potentiellement curatif aussi bien pour les tumeurs primitives que secondaires (en dehors de la transplantation hépatique).

En effet, pour les tumeurs primitives, les thérapies médicales par chimiothérapies ou interventionnelles par chimio-embolisation et radio-embolisation n'ont qu'un caractère palliatif en dehors des traitements péri-opératoires (néo et/ou adjuvant).

Pour les métastases hépatiques, le traitement oncologique consiste en la réalisation d'une résection chirurgicale, associée à une chimiothérapie adjuvante. Bien que de nouvelles thérapies oncologiques ont été instaurées, la réalisation d'une résection chirurgicale complète représente le facteur pronostic majeur de survie à long terme, que ce soit pour les lésions secondaires de cancers colorectaux (7), les tumeurs neuroendocrines (8)(9)(10), les carcinomes rénaux (11) ou les carcinomes mammaires (12)(13)(14).

3. Limites

La résection chirurgicale comporte de nombreux avantages, cependant que ce soit pour les tumeurs hépatiques primitives ou secondaires, seul un faible taux de patients peut bénéficier d'une résection chirurgicale à but curatif. En effet, pour les MHCCR, uniquement 20 à 30% des patients sont définis comme initialement résécables. Ces patients peuvent bénéficier d'une chirurgie de cytoréduction hépatique oncologiquement complète, en préservant un futur foie restant suffisamment important afin d'éviter l'insuffisance hépatique post-hépatectomie, principale cause de mortalité post-opératoire (15)(16). En raison du faible nombre de patients qui peuvent bénéficier d'une résection chirurgicale, la majeure partie des patients suivront une chimiothérapie avec un faible taux de survie à 5 ans malgré les avancées thérapeutiques (7) (17).

Cependant dans le but d'inclure un nombre supérieur de patients dans une stratégie potentiellement curative à long terme, deux stratégies peuvent être utilisées : (i) diminuer le volume de foie tumoral à réséquer grâce à une chimiothérapie néo-adjuvante (18) ou (ii) augmenter le volume du futur foie restant (19).

II. L'INSUFFISANCE HEPATOCELLULAIRE POST-HEPATECTOMIE

1. Définition

Selon le groupe d'étude international de la chirurgie hépatique (ISGLS pour « International Study Group of Liver Surgery »), l'insuffisance hépatocellulaire post-hépatectomie (IHPH) est définie par l'impossibilité du foie à réaliser ses fonctions d'homéostasie, de synthèses protéiques, d'excrétions et de détoxifications après une hépatectomie.

2. Signes clinico-biologiques

D'un point de vue clinique, l'altération des différentes fonctions hépatiques en raison de l'IHPH se traduit par un ictère, une ascite, une coagulopathie ou une encéphalopathie. D'autre part, biologiquement, l'IHPH se caractérise par une cholestase à bilirubine conjuguée (l'élévation des gamma glutamyl transpeptidases (GT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine conjuguée), la baisse du taux de prothrombine (TP) et la hausse du rapport normalisé international (INR) (20).

3. Suites physiologiques

Après toute hépatectomie, le métabolisme du reliquat de foie est perturbé, ceci variant en fonction du volume hépatique résiduel et de sa qualité. La persistance de ces perturbations après le 5^{ème} jour post-opératoire définit l'IHPH (21)(22).

4. Facteurs prédictifs précoces

Dans le but de prédire de manière précoce la mortalité post-opératoire liée à l'IHPH, des valeurs biologiques seuils sont utilisées. Communément, le critère dit de 50-50 au cinquième jour postopératoire est le plus utilisé. Il correspond à un taux de bilirubine $>50\mu\text{mol/L}$ et un taux de TP $<50\%$ (23).

5. Sévérité de l'IHPH

La sévérité de l'IHPH est classifiée selon l'ISGLS en trois stades dépendant de la thérapeutique nécessaire. Le grade A correspond à des modifications biologiques (soit un taux de TP inférieur 50% mais avec une coagulation adéquate) ne nécessitant pas de thérapies spécifiques et sans modifications cliniques de la prise en charge du patient. Le grade B se rapporte à des modifications dans la prise en charge du patient sans nécessité l'introduction de thérapie invasive (soit l'introduction de diurétique, de supplémentation en albumine, la transfusion de plasma frais ou le transfert en unité de soins continus). Le grade C, quant à lui, correspond à la modification de la prise en charge du patient nécessitant l'introduction de thérapies invasives (soit le transfert en unité de

soins intensif ou réanimation, la ventilation invasive par intubation orotrachéal, l'hémodialyse, la supplémentation en glucose ou l'introduction d'amines vasopressives (20).

6. Etiologie

Historiquement, l'IHPH était caractérisée par un volume de foie résiduel insuffisant en raison d'une résection hépatique trop large (24). Le seuil de 20 à 25% selon les auteurs, correspondait pour un patient, au rapport entre le volume du foie résiduel et le volume total de foie fonctionnel (ayant un parenchyme hépatique sain) (25). Plus récemment, à l'instar de la transplantation hépatique, la notion du rapport entre le volume hépatique résiduel et le poids corporel s'est imposée, avec un seuil à 0.5% pour un parenchyme hépatique sain (26).

Progressivement la notion de qualité du parenchyme hépatique résiduel s'est associée au caractère quantitatif comme facteur de risques de l'IHPH. En raison des patients présentant des tumeurs hépatiques primitives développées sur foie pathologique (fibrose, cirrhose ou cholestase), le seuil était alors fixé à 40% (27)(28). Ainsi, une évaluation qualitative à l'aide de tests fonctionnels, comme la clairance du vert d'indocyanine (ICG-r15), a un intérêt certain chez des patients présentant un parenchyme hépatique altéré (29).

A l'instar des atteintes parenchymateuses (telles que la fibrose, la cholestase et la cirrhose), la notion d'atteinte parenchymateuse liée à la chimiothérapie a été décrite en raison de l'introduction de nouvelles molécules pharmacologiques (tel que l'oxaliplatine), qui entraînent des lésions vasculaires veineuses appelées syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) (30)(31). Ce syndrome est défini par l'atteinte de l'endothélium des sinusoides, ceci en raison de la cytotoxicité de la chimiothérapie. Il débute par l'inflammation de l'endothélium et peut aller jusqu'à sa destruction, entraînant ainsi une occlusion du système sinusoidal par des thromboses. A l'inverse, l'irinotécan induit une stéatose hépatocytaire (32). Les dernières thérapies ciblées, et notamment le Bevacizumab, permettraient quant à elles une diminution des lésions hépatotoxiques induites par l'oxaliplatine (33) (34). Des résultats similaires ont été retrouvés avec le Cetuximab (35). Ces atteintes hépatiques pré-

opératoires ont un impact direct sur la morbidité post-opératoire et notamment l'apparition d'IHPH (36).

Les autres facteurs de risques pré-opératoires directement associés au patient sont (i) l'âge au moment de l'intervention, (ii) la présence de diabète de type 2, (iii) l'obésité et (iv) l'insuffisance rénale (24) (37).

Les facteurs de risques en lien avec la réalisation de la chirurgie sont la présence d'une hémorragie per-opératoire, la réalisation d'un geste de résection digestif ou encore biliaire. En post-opératoire, les principaux facteurs de risques d'IHPH sont l'incidence d'un sepsis d'origine abdominale ou une hémorragie (37).

7. Répercussions

De par sa gravité, l'IHPH impacte directement la survie globale des patients et ceci par deux mécanismes : l'un à court terme en post-opératoire immédiat en raison de la mortalité associée (38)(39) et le second à long terme en raison d'un taux de récurrences intra-hépatiques plus élevé (40).

III. L'EMBOLISATION PORTALE AVANT HEPATECTOMIE

1. Définition et objectif

L'embolisation portale avant hépatectomie consiste à réaliser une embolisation veineuse portale du futur segment hépatique réséqué. Son objectif principal est d'obtenir une répartition vasculaire portale pour le futur foie résiduel afin de permettre son hypertrophie au dépend de l'atrophie du futur foie réséqué. L'embolisation portale était initialement réalisée en pré-opératoire pour les CHC, permettant d'éviter leur dissémination portale (41), et elle a ensuite été utilisée dans le but d'hypertrophier le futur foie restant pour diminuer le taux d'IHPH, et ainsi réduire le taux important de morbi-mortalité post-opératoire (42)(43)(44).

2. Techniques

Il existe deux techniques opératoires pour réaliser une embolisation portale : la technique chirurgicale et la technique par radiologie interventionnelle percutanée.

La technique chirurgicale consiste en la cathétérisation rétrograde d'une veine iléale jusqu'à la veine porte. Elle impose la réalisation d'une laparotomie sous anesthésie générale, avec cathétérisation de la veine iléo caeco-appendiculaire (45).

Tandis que la technique par radiologie interventionnelle percutanée consiste en la cathétérisation d'une branche portale sectorielle par écho-guidage. Cette technique s'est imposée en raison de son caractère moins invasif (bien que le taux de morbidité ne semble pas diminuer par rapport à la technique chirurgicale), un taux d'hypertrophie du futur foie résiduel plus faible sans impact sur le taux de faisabilité de la résection chirurgicale (46).

Voies d'abord radio-interventionnelles

La technique par radiologie interventionnelle peut être réalisée par une cathétérisation portale ipsilatérale ou controlatérale. L'approche ipsilatérale développée dans les pays anglo-saxons permet d'éviter une potentielle lésion vasculaire portale du futur foie restant et d'emboliser plus aisément le

segment IV si nécessaire. Néanmoins, en présence de variations anatomiques, comme une angulation du tronc commun droit trop important ou si la tumeur est occlusive, celle-ci peut-être plus délicate à réaliser. De plus, il existe un risque potentiel de dissémination tumorale (47).

A l'inverse, l'approche controlatérale permet une embolisation plus sélective de branches portales, avec des contrôles par opacification du réseau portal afin d'évaluer l'embolisation en cours. Le cathétérisme est antérograde, limitant les difficultés techniques en présence de variations anatomiques. Cependant, il existe un risque potentiel de lésions vasculaires portales du futur foie restant et un risque d'embolisation homolatérale en présence d'un ralentissement du flux portal (48).

3. Matériaux emboligènes

L'embolisation peut être réalisée avec différents matériaux, qui peuvent être uniques ou en combinaison. Les principaux agents potentiels sont : la colle à base de n-butyl cyanoacrylate (NBCA), la colle à base de fibrine, l'éthanol pur, les micro-sphères de gélatine (Gelfoam) et de bobines de métal. Le matériel utilisé doit permettre une durée d'embolisation longue. A l'inverse des matériaux résorbables (gélatine, Gelfoam ou fibrine), qui, en raison de leurs propriétés de bio-résorption, entraîne une re-perméabilisation de la branche portale embolisée avant la chirurgie, engendrant un volume d'hypertrophie hépatique plus faible (49)(50)(51). De même, l'utilisation d'agents emboligènes proximaux, comme les bobines de métal, crée une occlusion veineuse proximale sans embolisation de tout le territoire veineux d'aval, induisant une revascularisation portale via des collatéralités intra-hépatiques (52). La colle à base de NBCA, majoritairement utilisée en Europe, à l'inverse des Etats-Unis en raison de prix plus faibles, permet une embolisation complète, rapide et agressive. De phase liquide, sa polymérisation définitive est obtenue rapidement par l'ajout du lipiodol, permettant sa détection radiographique et une stabilité plus longue. En raison de ses caractéristiques, la colle à base de NBCA permet une meilleure hypertrophie controlatérale (49),

mais induit une inflammation locale plus importante, source de difficultés opératoires au niveau hilair (53), à l'inverse des particules résorbables.

4. Critères de jugement d'efficacité de l'embolisation portale

L'efficacité de la procédure de l'embolisation portale, ayant pour unique objectif d'abaisser le ratio du volume hépatique réséqué sur le foie total, est déterminée par la croissance du futur foie restant. Ainsi, entre 4 et 6 semaines après la réalisation de l'embolisation portale, un scanner abdominal avec l'injection d'un produit de contraste est réalisé afin de déterminer le volume du futur foie restant. La procédure est définie comme un succès lorsque le volume du futur foie restant est supérieur à 25% par rapport au volume total du foie (pour un foie défini comme sain). Une difficulté réside dans la mesure du volume total du foie non tumoral (en raison des lésions tumorales à soustraire). Ainsi, l'utilisation du volume hépatique total théorique permet de pallier à ces difficultés. En effet, le volume hépatique total est principalement défini selon la race du patient, son poids et sa taille (54). Néanmoins, ni le taux d'hypertrophie, ni le volume du futur foie restant ne peuvent prédire avec certitude l'absence d'IHPH. A l'inverse, le degré d'hypertrophie défini par le taux global d'hypertrophie divisé par le nombre de semaines d'attente, serait le meilleur moyen pour juger de l'efficacité de l'embolisation portale et donc de prédire l'absence d'IHPH (55).

IV. LA REGENERATION HEPATIQUE

Le foie est un organe noble qui a un potentiel de régénération après un traumatisme. Néanmoins, ce mécanisme de régénération nécessite un parenchyme hépatique résiduel suffisant et un réseau vasculaire et biliaire fonctionnel

Lors de la réalisation d'une ablation partielle du parenchyme hépatique, les hépatocytes, dont une très faible quantité sont habituellement en division cellulaire (ou mitose) entrent en division. Ainsi, le foie retrouve rapidement sa masse fonctionnelle.

1. Théories

Il existe deux principales théories à son étiologie. La première postule que l'augmentation de la demande énergétique par unité de volume hépatique restant entraîne un stimulus induisant une prolifération des hépatocytes (56). Dans la seconde, la régénération hépatique serait déclenchée par la modification hémodynamique portale, qui résulte de la résection du territoire portal (57). Bien que cette théorie soit adaptée à la régénération hépatique après une hépatectomie partielle, elle n'est pas réalisable dans certaines conditions, tel que lors de la régénération hépatique après un épisode d'hépatite aigue virale ou toxique.

2. Mécanismes

La régénération hépatique débute grâce à l'action de *cytokines* (l'Interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α)) re-larguées par les cellules de Kupffer. Ces cytokines permettent l'entrée des hépatocytes en cycle cellulaire : le passage des cellules de la phase quiescente G0 à l'entrée en division par la phase G1 (58)(59). Par la suite, des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance des hépatocytes (HGF de l'anglais « hepatocyte growth factor »), le facteur de croissance épidermique (EGF pour « epidermal growth factor ») et le facteur de croissance transformant (TGF pour « transforming growth factor ») permettront le passage de la phase G1 à la phase S, phase marquée par la synthèse de l'ADN (60). L'ensemble des facteurs de croissance et

cytokines identifiées comme ayant un rôle dans la régénération du parenchyme hépatique est résumé dans le tableau ci-dessous et la **figure 1** (61).

Lorsque la résection hépatique partielle est réalisée, le flux veineux portal alimentant les hépatocytes, *via* les canaux sinusoides, a un rôle déterminant dans la régénération hépatique. En effet, l'augmentation de la force de cisaillement au niveau endothélial est un puissant facteur de régénération hépatique (62) qui induit notamment la sécrétion d'un puissant vasodilatateur, par les cellules endothéliales, le monoxyde d'azote (NO) (63). Ensuite différentes cytokines seront sécrétées (**Tableau 1**), permettant la régénération hépatique.

Tableau 1 : Facteurs moléculaires impliqués dans la régénération hépatique

Cytokines	Fonctions
<p>Facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α pour "Tumor necrosis factor alpha")</p>	<p>Sécrété par les cellules de Kuppfer dès l'hépatectomie. Stimule l'activation du facteur de transcription nucléaire NF-κB</p>
<p>Interleukine 6 (IL-6)</p>	<p>Sécrété par les cellules de Kuppfer dès l'hépatectomie.</p>
<p>Facteur de croissance des hépatocytes (HGF pour « Hepatocyte growth factor »)</p>	<p>Sécrété dans l'heure après l'hépatectomie. Active le récepteur tyrosine kinase c-Met (le récepteur de l'HGF (HGFR)). Active la prolifération cellulaire des hépatocyte</p>
<p>Facteur de croissance épidermique (EGF pour « Epidermal growth factor »)</p>	<p>Active les récepteurs de croissance épithéliaux. Permet la survie post-hépatectomie partielle.</p>
<p>Facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires (VEGF pour « Vascular endothelial growth factor »)</p>	<p>Stimule l'angiogenèse par activation des récepteurs tyrosines kinases.</p>

Facteurs de croissance 1 et 2 ressemblant à l'insuline (IGFs pour "Insulin-like growth factors")	Activent la prolifération cellulaire.
Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β pour "Transforming growth factor beta")	Inhibe la croissance des cellules épithéliales.
Activine	Finalise la régénération hépatique.

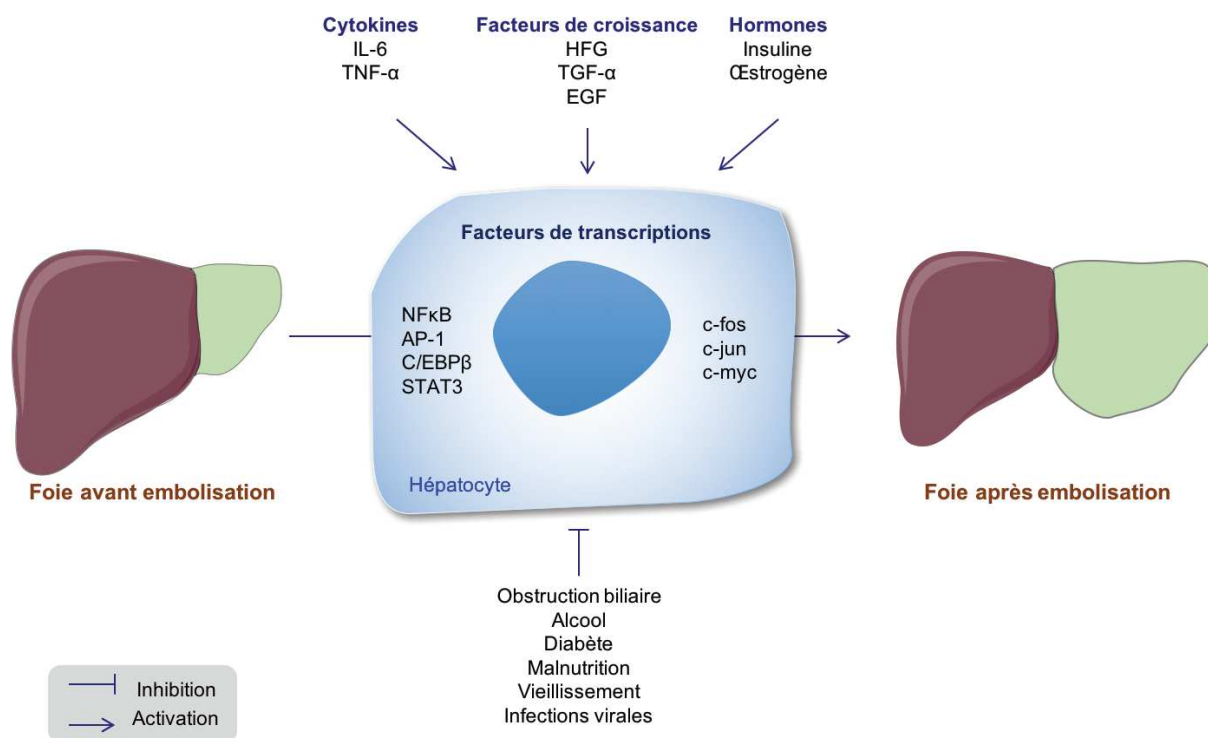


Figure 1 : Interactions moléculaires durant la régénération hépatique post-embolisation portale.

Le schéma ci-dessus résume les interactions moléculaires qui induisent la régénération hépatique après embolisation portale, ainsi que les différents facteurs qui l'inhibent.

Après la réalisation d'une hépatectomie, la régénération hépatique est composée de 2 phases, la première d'hypertrophie et la seconde de réorganisation du parenchyme hépatique. En effet, la fonction hépatocytaire est directement liée à la surface d'échange entre les hépatocytes et les sinusoides. Ainsi, la régénération nécessite une hyperplasie hépatocytaire mais aussi une prolifération endothéliale (64). La masse hépatique contenant peu d'échanges vasculo-biliaires se

transforme en une masse hépatique fonctionnelle avec des échanges extra-cellulaires en direction du système biliaire.

La phase d'hyperplasie hépatocytaire est la phase initiale de la régénération hépatique. Celle-ci se déroule dès le 1^{er} jour, avec une entrée en mitose le 2^{ème} jour. Progressivement, la vitesse de prolifération va ralentir, au profit du développement endothéliale à partir du 4^{ème} jour, formant les futures sinusoides (65).

Dans le cadre de *l'embolisation portale*, la régénération hépatique est basée sur deux phénomènes : la redistribution du flux portal vers le futur foie résiduel et la redistribution des facteurs de croissances hépatocytaires. La redistribution du flux portal vers le foie résiduel entraîne une augmentation des forces de contraintes de cisaillement au niveau sinusoidale en raison la proportion du flux portal par rapport au volume hépatique. Enfin, le second phénomène induit la redistribution des facteurs de croissances hépatocytaires provenant du système mésentérique portal vers le futur foie résiduel.

Le flux sanguin entrant dans le foie est composé de 20% de sang artériel et de 80% de sang veineux portal. Lors de la réalisation de l'embolisation d'une branche portale, le flux sanguin artériel du coté ipsilatéral sera majoré. Lors de la réalisation d'une embolisation portale, on assiste à une augmentation majeure du flux de l'artère hépatique. De plus, cette augmentation du flux artériel est uniquement à destiné ipsilatérale à la branche portale embolisée, le flux artériel à destiné controlatéral n'étant pas modifié (66). A l'inverse, l'embolisation d'une branche portale ne modifie pas le flux sanguin portal commun, ce qui traduit la redirection complète du sang portal vers le futur foie restant (67). Ces différentes modifications hémodynamiques sont directement corrélées entre elles et prédisent la proportion d'hypertrophie du futur foie restant (68).

3. Cinétique

Après la réalisation de l'embolisation portale, une phase d'hypertrophie a lieu durant les trois premières semaines (**Figure 2**). Ainsi, le taux moyen d'hypertrophie après 15 jours est de 3,2% et il atteint 7,4% au 21^e jour. Par la suite, la vitesse d'hypertrophie diminue jusqu'à la 6^{ème} semaine pour obtenir un taux global d'hypertrophie de l'ordre de 10 à 12% (69).

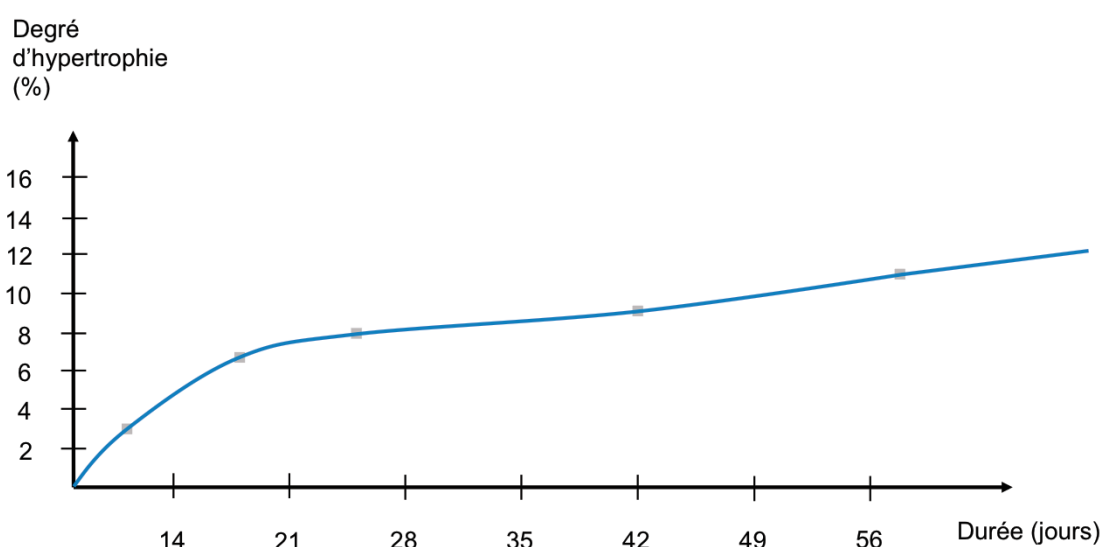


Figure 2 : Cinétique d'hypertrophie hépatique post embolisation portale.

Graphique représentant le degré d'hypertrophie du foie (ou vitesse de régénération) en fonction du temps après l'embolisation portale. La majorité de la régénération hépatique a lieu durant le premier mois.

4. Facteurs prédictifs de régénération après embolisation portale

Le matériel emboligène est un facteur majeur dans le degré d'hypertrophie maximum théorique. Notamment la colle à base de n-butyl cyanoacrylate (NBCA) permet l'hypertrophie la plus importante, avec des taux de près de 90% ce qui représente un doublement en volume du futur foie restant (49)(70).

L'hypertrophie hépatique post-embolisation portale est associée au ratio entre le volume du futur foie résiduel et le volume du foie total avant l'embolisation. En effet, plus le volume du futur foie résiduel est faible par rapport au volume hépatique total, plus le pourcentage d'hypertrophie est important (71). Ce phénomène est lié à un volume hépatique embolisé plus important, ce qui entraîne un stimulus de régénération plus intense.

Cependant, comme dans le cadre d'une hépatectomie, certains facteurs limitent la régénération hépatique. Toute altération du parenchyme hépatique préexistante dans le cadre d'une fibrose ou d'une cirrhose (*via* l'éthanol, le diabète, la cholestase ou les viroses) altère la régénération hépatique, et ainsi entraîne un taux d'hypertrophie plus faible. De même, les thérapies oncologiques comme les chimiothérapies dérivées des sels de platine ont un impact négatif sur la régénération hépatique (71). En revanche, la régénération hépatique ne semble pas liée à la durée entre l'administration de la dernière cure de chimiothérapie et la réalisation de l'embolisation portale (que ce soit pour une durée de plus de 3 mois ou de moins de 1 semaine).

De même, la réalisation de chimiothérapies d'intervalle (entre l'embolisation portale et la chirurgie) n'induit pas de différences significatives (les résultats des différentes études étant contradictoires (72)(73)(74)). Une explication possible réside dans la différence de durée d'attente : celle-ci est supérieure pour les bénéficiaires d'une chimiothérapie d'intervalle. Le ratio d'hypertrophie du futur foie restant est probablement identique mais la vitesse de croissance est quant à elle diminuée.

V. LA PROGRESSION TUMORALE

1. Paradoxe de l'embolisation portale

Bien que l'embolisation portale ait été instaurée afin de rendre résécables des lésions qui ne le sont initialement pas, elle s'associe à une progression tumorale au niveau hépatique. En effet, l'embolisation portale a été introduite afin de rendre résécables un nombre supérieur de patients. Son mécanisme d'action consiste en l'augmentation de la prolifération cellulaire, qui induit une hypertrophie du foie controlatéral mais aussi une accélération du développement tumoral.

Ainsi, la prise en charge chirurgicale des patients porteurs de néoplasies hépatiques ou métastases hépatiques est paradoxale. En tentant de rendre résécables des patients initialement non résécables une progression tumorale est induite, qui, pour certains patients, entrainera un échappement ou « drop-out » à la stratégie initiale de résection curative.

2. Caractéristiques

Lors de la réalisation d'une embolisation portale, la croissance des métastases hépatiques du côté controlatéral s'accélère (75), tout comme l'apparition de nouvelles lésions métastatiques dans le futur foie restant (76). En plus de l'accélération de la croissance morphologique du foie (77), il s'y associe une accélération du développement cellulaire tumoral, observé histologiquement avec l'élévation de l'index de prolifération cellulaire Ki67 sur les cellules tumorales (78). Puisque l'embolisation portale est associée à une augmentation de l'index de prolifération mitotique des cellules tumorales, l'apparition de nouvelles lésions néoplasiques après embolisation portale peut-être liée à l'accélération du développement de micro-métastases déjà présentes, mais non encore détectables. En plus des métastases hépatiques de cancers colorectaux, les tumeurs hépatiques primitives (cholangiocarcinome et CHC) présentent également une accélération de leur croissance après embolisation portale (79).

3. Impacts

La progression tumorale hépatique après embolisation portale impacte directement le pronostic oncologique puisque dans certains cas elle entraîne, par sa progression, la contre-indication à la réalisation d'un geste de cytoréduction hépatique complète. Cet échappement thérapeutique, ou « drop-out » est estimé à 17%. Dans 27% des cas, une progression tumorale hépatique ne permettant pas de réaliser une résection hépatique curative est en cause. En dehors de ces patients devenus non résécables en per-opératoire, 15% des patients sont contre-indiqués lors du bilan de réévaluation volumétrique après embolisation portale (46).

En plus de ces contre-indications à la chirurgie, il s'y associe un nombre important de patients chez lesquels une adaptation du geste de résection hépatique initialement prévu est nécessaire. Il s'agit ainsi d'une progression tumorale cliniquement significative.

En raison des différences trop importantes sur le point de vue oncologique des patients devant bénéficier ou non d'une embolisation portale pour MHCCR, l'évaluation de l'impact de la réalisation d'une embolisation portale sur la survie-globale est illusoire (80). Cependant, pour des patients qui bénéficient d'une embolisation portale sans réalisation d'une résection hépatique (en raison d'un drop-out), la survie globale est significativement impactée (17). A l'inverse, les patients qui bénéficient de la chirurgie R0 (cytoréduction chirurgicale complète) après embolisation portale, tendent vers une survie globale, proche de celle des patients ayant une résection hépatique curative seule, à l'inverse des patients sous chimiothérapie (17)(19). La comparaison de survie entre les patients bénéficiant exclusivement d'une chimiothérapie palliative et de ceux bénéficiant d'une embolisation portale sans possibilité de résection chirurgicale, démontre une réelle perte de chance oncologique lors de la réalisation d'une embolisation portale. Cet effet est probablement lié au délai d'attente d'hypertrophie durant lequel aucune chimiothérapie n'est administrée, mais aussi au stimulus de croissance induit lors de l'embolisation portale.

Il n'existe pas de preuves formelles entre l'embolisation portale et la progression tumorale, de ce fait la progression tumorale après embolisation portale relève donc d'un dilemme. En effet, la décision de la réalisation d'une embolisation portale réside en une véritable balance entre bénéfique (augmentation de la résecabilité curative sans IHPH) et risque (progression tumorale cliniquement significative empêchant la réalisation de l'hépatectomie). Ainsi, en plus de ne pas sur-traiter les patients qui ne nécessiteront pas d'une hypertrophie pré-opératoire en raison d'un volume de futur foie restant suffisant, la compréhension des mécanismes de progression tumorale après embolisation portale, et donc sa prédiction grâce à des marqueurs précoces, est un enjeu thérapeutique majeur.

VI. LA PRESSION PORTALE

1. Définition

La pression portale correspond à la pression du flux veineux entrant dans le foie *via* la veine porte. Elle représente indirectement l'homéostasie du parenchyme hépatique. En effet, le sang veineux portal passe en totalité dans le système hépatique à travers les sinusoides (**Figure 3**) avant de traverser le système veineux cave (**Figure 4**). Le foie représente ainsi le filtre à la fin du système veineux portal. D'un point de vue hémodynamique, c'est l'élément de résistance du système portal. En effet, les sinusoides représentent un frein à l'écoulement veineux portal pour permettre des échanges moléculaires *via* les hépatocytes bordants les canaux biliaires. La pression veineuse portale mesurée est directement liée à l'état de résistance du foie.

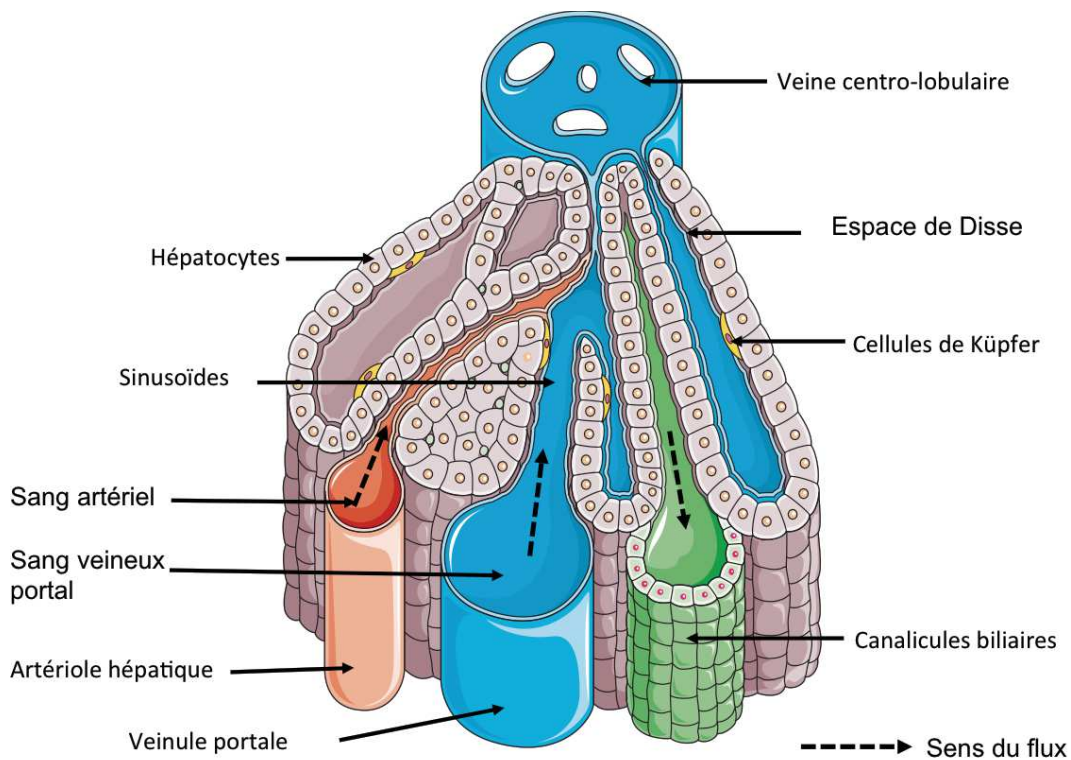


Figure 3 : Unité fonctionnelle du lobule hépatique

Illustration représentant l'unité fonctionnelle de base du lobule hépatique. Le sang veineux portal se mélange au sang artériel pour se jeter vers la veine centrale lobulaire. Le sang transite au contact des

hépatocytes à travers l'espace de Disse pour permettre des échanges en direction des canalicules biliaires.

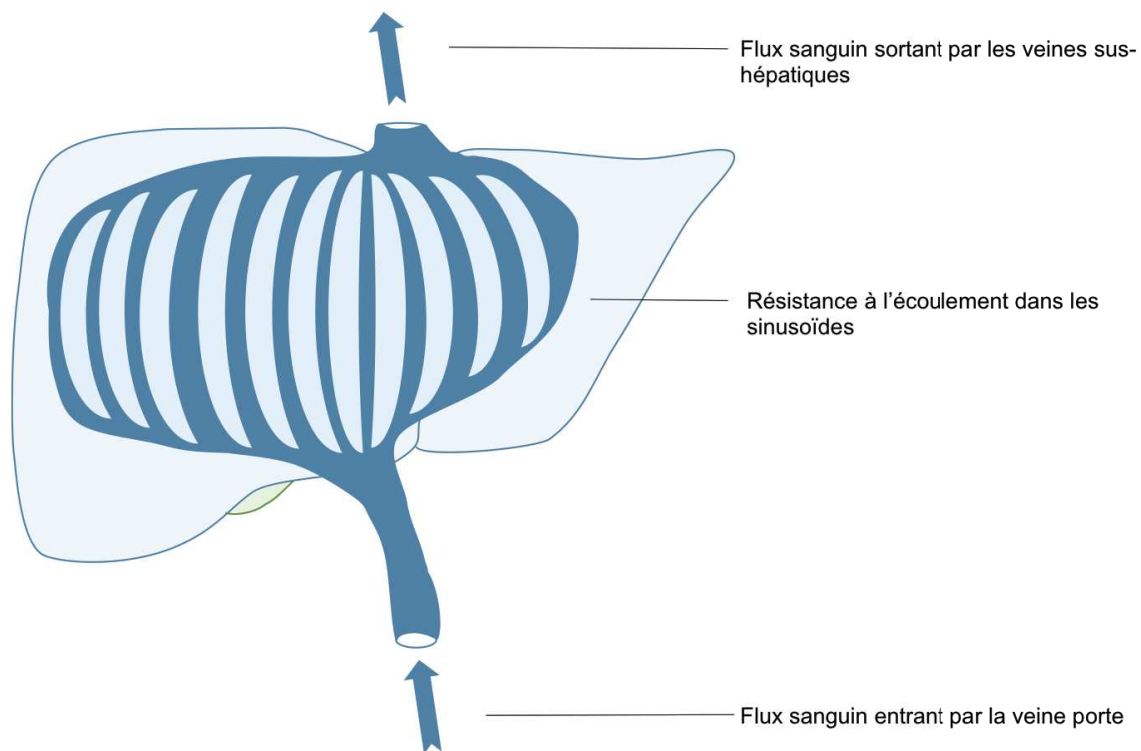


Figure 4 : Vascularisation veineuse du foie

Schéma représentant le flux veineux portal traversant le foie au sein des sinusoides. Les sinusoides forment un maillage intra-hépatique ou un filtre responsable d'une résistance à l'écoulement du sang.

2. Variations

Lors d'une altération du parenchyme hépatique, que ce soit aiguë ou chronique avec une atteinte au niveau des lobules hépatiques (affectant l'endothélium, les hépatocytes, l'espace de Disse ou le système biliaire), une augmentation de la résistance hémodynamique intra-hépatique est observée, entraînant une hausse de la pression portale d'amont.

L'atteinte du parenchyme hépatique, quelle que soit la lésion initiale, peut entraîner une inflammation locale chronique si l'exposition toxique perdure mais aussi si une inflammation locale s'y installe. Au stade initial, seuls des dommages au niveau cellulaire sont identifiables.

L'endothélium peut être atteint par la présence d'agents cytotoxiques (notamment la chimiothérapie à base d'oxaliplatine). Le système biliaire peut également être affecté (cholestase qui entraîne une baisse de la filtration par augmentation de la pression dans le système biliaire). Par la suite, si la phase chronique s'installe, une inflammation locale a lieu, identifiée histologiquement par de la fibrose intra-hépatique (réarrangements extra-cellulaires formant des dépôts fibreux) présente au niveau de l'espace de Disse. Le stade terminal d'une hépatopathie chronique définit la cirrhose, c'est à dire l'association d'une fibrose hépatique disséminée irréversible à des troubles de la régénération hépatocytaire (sous forme de nodules de régénération anarchique).

Lors de l'évolution progressive d'une hépatopathie, parallèlement aux atteintes progressives du parenchyme hépatique, il s'y associe une augmentation progressive de la résistance hépatique et donc de la pression portale. De ce fait, le suivi de la pression portale dans le cadre d'une hépatopathie est directement corrélé à l'état du parenchyme hépatique et permet de définir la sévérité de l'atteinte du parenchyme hépatique (81).

3. Hypertension portale

L'hypertension portale est définie par la présence d'une pression portale supérieure à 6 mmHg. Le seuil dit d'hypertension portale cliniquement significative est situé à 10 mmHg et est associée à des vasodilatations, des varices ou un shunt d'amont (82).

En plus d'être le reflet direct de l'état du parenchyme hépatique, la pression portale est un facteur prédictif de la dynamique d'évolution d'une hépatopathie (83), mais aussi de l'apparition et de l'évolution des carcinomes hépatocellulaires (84)(85).

En présence d'une élévation aigue de la pression portale, ils s'y associent, comme vu précédemment, des forces de cisaillement au niveau de l'endothélium des sinusoides, qui entraînent des mécanismes de régénération hépatique. Si la variation de la pression portale est trop importante, elle entraîne, sous la forme de barotraumatismes, des lésions endothéliales hépatiques qui sont la source de défauts de fonctions du greffon lors d'une greffe hépatique, phénomène appelé « small for size »

(86). Une insuffisance hépatique post-hépatectomie après hépatectomie partielle (87) peut également être observée.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Comme nous l'avons vu précédemment, la progression tumorale après la réalisation d'une embolisation portale revêt d'un véritable dilemme dans le cadre d'une prise en charge chirurgicale à but curatif. Etant donné l'implication de la pression portale dans l'homéostasie hépatique, dans sa régénération mais aussi en tant que marqueur direct de son état d'homéostasie, l'objectif de mon travail de thèse a été d'évaluer l'impact oncologique de l'élévation de la pression portale lors d'une embolisation avant hépatectomie majeure.

MATERIEL ET METHODES

I. TYPE D'ETUDE

L'étude observationnelle, rétrospective et mono centrique a été réalisée au sein du service de Chirurgie Générale, Hépatique, Endocrinienne et Transplantation des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (Hôpital de Hautepierre) France.

II. CRITERES D'INCLUSIONS/EXCLUSIONS

Tous les patients inclus ont bénéficié d'une embolisation portale en vue de la réalisation d'une hépatectomie élargie en raison d'une pathologie sous-jacente d'origine tumorale.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Embolisation portale par voie radiologique contro-latérale
- De janvier 2000 à décembre 2015
- Néoplasie hépatique primitive ou secondaire
- Mesure de la pression portale pré- et post-embolisation

Les patients ayant bénéficié d'une embolisation portale par voie ipsilatérale ont été exclus en raison de l'absence de données concernant la pression portale post-embolisation. Les patients qui ont bénéficié d'une embolisation portale avant hépatectomie pour des pathologies bénignes ont également été exclus puisque l'objectif de l'étude est d'évaluer l'impact d'un point de vue oncologique. Les inclusions se sont terminées en décembre 2015 afin d'obtenir, pour les derniers patients, un suivi de plus de deux ans et demi.

III. CRITERES D'EVALUATIONS

1. Progression tumorale cliniquement significative

Le principal critère de jugement est la progression tumorale cliniquement significative (PTCS). Elle est définie comme la nécessité de modifier le geste chirurgical initialement prévu, ou la contre-indication à la réalisation de ce geste chirurgical.

Les modifications chirurgicales sont soit (i) une extension de la résection en raison d'une progression tumorale locale (**Figure 5**), ou (ii) la réalisation d'une résection dans le futur foie restant (due à une progression controlatérale) et l'hépatectomie initialement prévue (**Figure 6**).

Les contre-indications à la chirurgie sont soit : (i) la présence en pré-opératoire ou per-opératoire d'une évolution métastatique extra-hépatique (majoritairement pulmonaire ou péritonéal) non connue, ou (ii) une progression intra-hépatique non résécable.

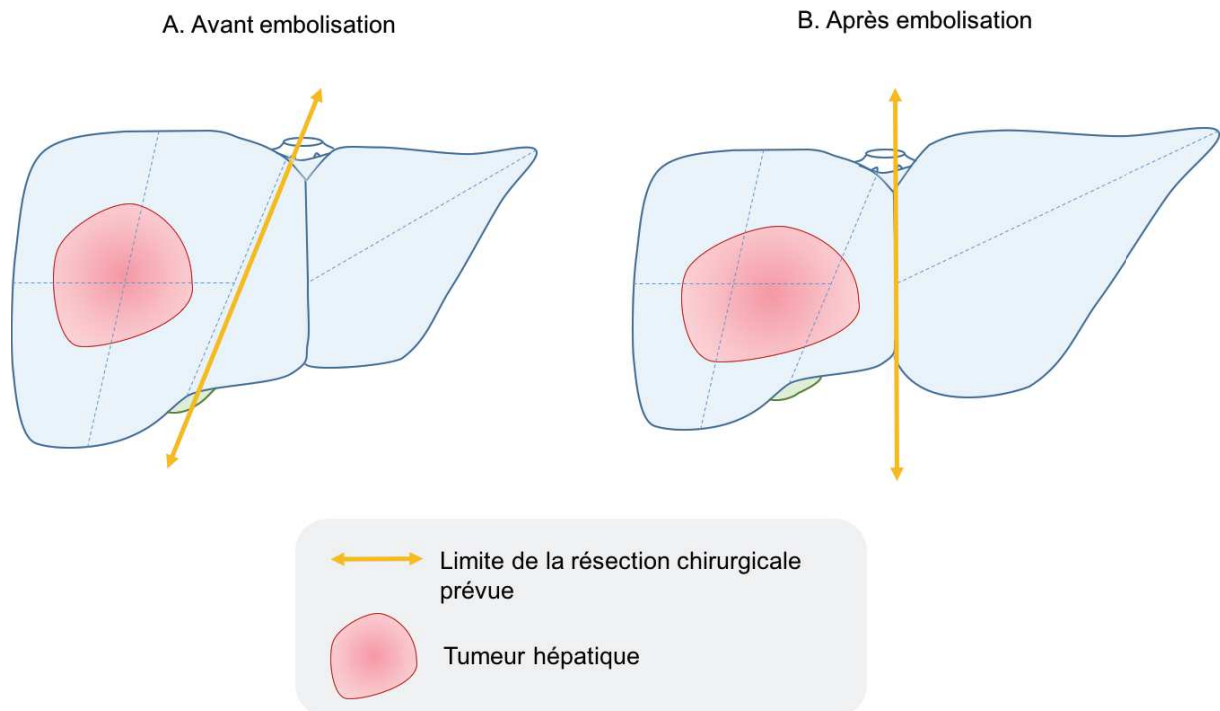


Figure 5 : Modification chirurgicale après une progression tumorale hépatique locale.

(A) Une tumeur hépatique primitive se développe dans le foie droit et envahit les segments V, VI, VII et VIII. La double flèche représente la tranche de section de l'hépatectomie initialement prévue. Une embolisation portale droite est réalisée compte tenu du volume insuffisant du foie gauche. (B) Après réalisation de l'embolisation portale droite, le foie gauche s'hypertrophie et le foie droit s'atrophie. Néanmoins la tumeur progresse et envahit le segment IV. La double flèche représente la nouvelle tranche de section de l'hépatectomie qui est réalisée. Ainsi il faudra ensuite réaliser une hépatectomie droite élargie au secteur antérieur gauche.

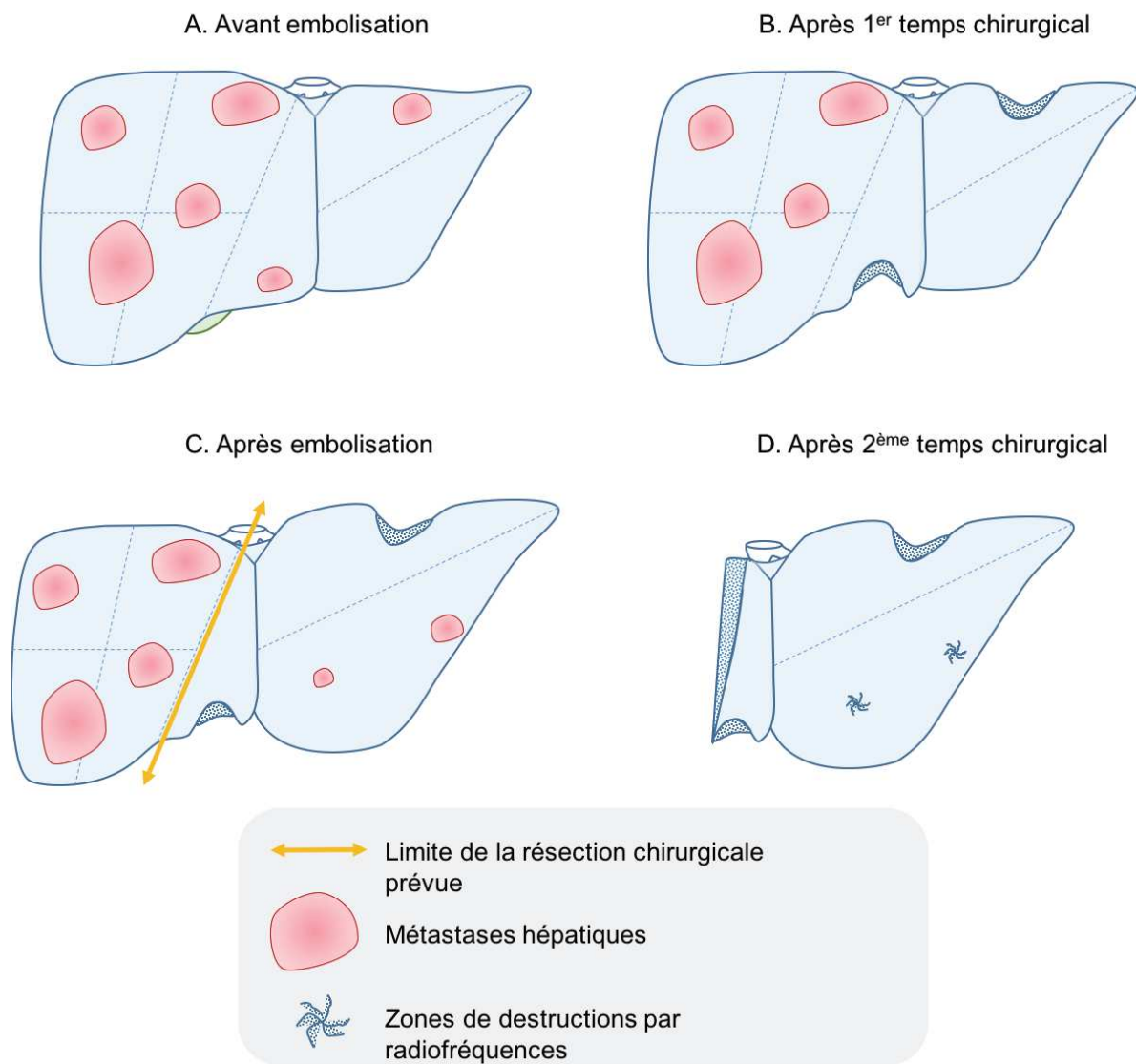


Figure 6 : Modification chirurgicale après une progression tumorale hépatique controlatérale.

(A) Des métastases hépatiques bilobaires sont présentes, majoritairement dans le foie droit, et en contact étroit avec la veine sus-hépatique droite. Une stratégie de résection chirurgicale en deux temps doit être réalisée. Elle consiste d'abord en une cytoréduction complète du futur foie restant (le foie gauche), une embolisation portale droite et en dernier lieu, une hépatectomie droite. (B) Lors du premier temps chirurgical, des métastasectomies du foie gauche sont effectuées. (C) Après la réalisation de l'embolisation portale droite, une progression tumorale controlatérale a lieu, avec la présence de métastases dans le segment III. (D) Le deuxième temps chirurgical consiste en la

réalisation d'une hépatectomie droite. A celle-ci s'ajoute deux radiofréquences du segment III, compte tenu de la progression tumorale.

La progression tumorale cliniquement significative, en dehors de sa progression extra-hépatique, n'est pas une contre-indication à la réalisation d'une résection chirurgicale. En revanche, la possibilité d'une résection complète R0 est nécessaire à la réalisation de l'hépatectomie.

2. Progression tumorale

La progression tumorale sous chimiothérapie est définie d'un point de vu morphologique selon les critères d'évaluation de la réponse des tumeurs solides (RECIST), ou selon l'évolution des marqueurs tumoraux (principalement l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) pour les MHCCR et l'alpha foetoprotéine (AFP) pour les CHC.(88)

3. Morbidité post-opératoire

Les complications hépatiques post-opératoires, l'IHPH, la fistule biliaire et l'hémorragie post-hépatectomie sont définies selon les échelles internationales d'étude de la chirurgie hépatique (20) (89) (90). La mortalité post-opératoire est quant à elle caractérisée par la mortalité à 90 jours (91).

4. Résection chirurgicale

Pour chaque patient, la résection chirurgicale peut-être complète dite R0, avec des résidus microscopiques (R1) (habituellement en raison d'une résection dont les marges sont au contact de la tumeur) ou avec des résidus macroscopiques (R2) (en raison d'une résection laissant en place des lésions tumorales).

5. Données recueillies

Pour chaque patient les données recueillies avant l'embolisation portale sont les suivants

- L'âge (à la date de l'embolisation portale)
- Le sexe
- Le type de pathologie néoplasique

- Le type de primitif, sa localisation pour les tumeurs secondaires ainsi que son stade anatomopathologique
- L'existence d'un traitement oncologique avant l'embolisation, le type (chimiothérapie, radio-embolisation, ou chimio-embolisation) et le nombre de cures
- La réalisation préalable de résections hépatiques ou d'une destruction par radiofréquences
- Le dosage des marqueurs tumoraux avant l'embolisation portale (ACE et AFP)
- La stratégie chirurgicale (en un ou deux temps)
- La localisation du ou des lésions néoplasiques, leur nombre et la présence ou non d'un envahissement vasculaire
- Les dosages biologiques avec notamment la numération plaquettaire, le dosage des GGT, et des ASAT.
- Le test au vert d'indocyanine (ICG r-15)
- La volumétrie hépatique avant l'embolisation

Lors de l'embolisation portale les informations suivantes sont répertoriés :

- Le coté de l'embolisation
- Le matériel emboligène utilisé
- Les mesures des pressions portales avant et après l'embolisation
- La présence de variations anatomiques du réseau portal

Au moment du bilan de réévaluation après l'embolisation portale, d'autres paramètres sont mesurés :

- La volumétrie hépatique du futur foie restant
- Le degré d'hypertrophie hépatique après l'embolisation
- La progression tumorale hépatique selon les critères RECIST

- La variation des marqueurs tumoraux (ACE ou AFP)
- Les dosages biologiques avec notamment : la numération plaquettaire, le dosage des GGT (gamma glutamyl transpeptidase), et des ASAT (aspartate aminotransférase).

Enfin en post-opératoire, les éléments répertoriés sont :

- Les complications post-opératoires cliniquement significatives
- La durée d'hospitalisation
- Le résultat histologique
- Le type de résection chirurgicale (R0, R1 ou R2)
- La présence au niveau histologique d'une altération du parenchyme hépatique : de la fibrose, de la cirrhose ou une atteinte toxique par la chimiothérapie stéato hépatite chimio associée ou (CASH).
- La survie globale
- La survie sans récurrence
- La présence d'une récurrence, avec caractérisation selon sa date d'occurrence et sa localisation
- Le traitement réalisé en présence d'une récurrence

IV. EMBOLISATION PORTALE

L'embolisation portale est réalisée par le même radiologue interventionnel durant toute la durée de l'étude.

1. Indications

Les embolisations portales ont été réalisées afin d'éviter une IHPH chez des patients qui présentent une pathologie néoplasique intra-hépatique. Cette pathologie nécessite une hépatectomie majeure ne laissant qu'un volume de futur foie restant inférieur à 25% chez des patients avec un foie sain, ou 40% chez des patients avec une fonction hépatique altérée.

2. Technique interventionnelle

La réalisation de l'embolisation portale consiste en une procédure interventionnelle sous sédation anesthésique après antibioprophylaxie. La première étape réside en la ponction portale controlatérale par voie transcutanée transhépatique, sous contrôle échographique. Après cathétérisation de la branche portale du futur foie restant, ou controlatérale à celle où sera réalisée l'embolisation portale, un cathétérisme rétrograde est réalisé jusqu'à l'origine de la branche portale correspondante à l'embolisation. L'ensemble est effectué sous contrôle radiologique, aidé par l'injections de produits de contrastes iodés. Une portographie complète est réalisée à la bifurcation portale afin de ne pas méconnaître de variations anatomiques du réseau portal. Après avoir placé l'extrémité du cathéter à l'origine de la branche portale, l'embolisation est effectuée par l'injection progressive d'un agent emboligène. Le choix de l'agent emboligène est sous la responsabilité du radiologue interventionnel. Des radiologies successives de contrôles durant la réalisation de l'embolisation sont réalisées afin de vérifier l'absence d'une dissémination rétrograde du matériel emboligène. Une radiologie finale est ensuite effectuée pour réaliser une portographie du futur foie restant, vérifier la bonne disposition controlatérale du matériel emboligène (matériel radio-opaque) et confirmer l'absence de perméabilisation secondaire du réseau portal embolisé par des collatérales portales intra-hépatiques.

Le segment IV est quant à lui uniquement embolisé si une hépatectomie de type droite élargie au secteur antérieur gauche (segments I, IV, V, VI, VII, et VIII) est prévue en pré-interventionnel.

3. Pressions portales

Avant la réalisation de l'embolisation portale, une mesure de la pression portale est effectuée pour chaque patient. Cette mesure est définie comme la pression portale pré-embolisation (ou Pre-PVEP).

Une seconde mesure de la pression portale est faite après l'embolisation et est nommée pression portale post-embolisation (ou Post-PVEP).

La mesure de la pression portale est réalisée en utilisant un cathéter intra-vasculaire, qui est étalonné, avant chaque intervention, au niveau du cœur du patient.

Le gradient de la pression portale ou l'élévation de la pression portale (PPE) représente la différence de la pression portale avant et après l'embolisation.

V. STRATEGIE ONCO-CHIRURGICALE

Tous les dossiers médicaux des patients ont été soumis à une concertation pluridisciplinaire entre un chirurgien, un radiologue et un oncologue.

L'objectif est la résection oncologiquement complète, dite R0, en laissant un volume hépatique résiduel viable. Les patients ont bénéficié d'une embolisation portale en pré-opératoire étant donné l'étendue de la maladie qui ne permettait pas un volume hépatique viable après l'hépatectomie.

1. Evaluation initiale

L'évaluation oncologique initiale consiste en la réalisation d'un scanner thoraco-abdominal avec un produit de contraste iodé et une imagerie par résonance magnétique (IRM) hépatique, également avec une injection de produit de contraste. L'évaluation volumétrique du futur foie restant est réalisée sur le premier scanner. De plus, une évaluation fonctionnelle du parenchyme hépatique est effectuée en pré-interventionnel avec un dosage de la clairance et du taux de rétention à 15 min du vert d'indocyanine.

2. Evaluation secondaire

Entre la 4^{ème} et la 5^{ème} semaine après la réalisation de l'embolisation portale, une nouvelle évaluation morphologique oncologique avec un scanner thoraco-abdominal et une IRM hépatique est effectuée. Les évaluations morphologique, volumétrique et fonctionnelle au vert d'indocyanine sont également réalisées à ce stade. Les résultats de cette seconde évaluation permettent de définir la résécabilité ou non du patient.

Afin d'éviter une IHPH, la valeur minimale du ratio entre le volume de foie restant et le volume hépatique total est de 25% pour un foie sain et de 40% pour les patients présentant une fonction hépatique altérée. Le test au vert d'indocyanine permet d'adapter l'extension de la résection hépatique pour des patients qui présentent en pré-opératoire une altération de leur fonction hépatique.

3. Prise en charge oncologique péri-opératoire

En post-opératoire, tous les dossiers médicaux des patients (notamment le résultat histologique de la pièce opératoire) sont présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tous les patients hormis ceux présentant un état général trop précaire en post-opératoire, ont bénéficiés d'une chimiothérapie péri-opératoire. Le choix de la chimiothérapie administrée dépend des recommandations nationales d'oncologie digestive.

Pour les carcinomes hépatocellulaires, la réalisation de chimio-embolisations ou radio-embolisations pré-opératoires n'est pas effectuée de manière systématique.

Tous les patients atteints de cholangiocarcinomes ou d'adénocarcinomes vésiculaires présentant un ictère initial ont bénéficié d'un drainage biliaire du futur foie résiduel par la voie radiologique transhépatique, et ceci systématiquement avant la réalisation de l'embolisation portale.

VI. DESIGN DE L'ETUDE

Dans un premier temps, étant donné l'hypothèse que l'élévation de la pression portale lors de la réalisation d'une embolisation portale avant hépatectomie est associée à une accélération de la croissance tumorale intra-hépatique durant la période de régénération, nous avons comparé, quelque soit le type de tumeur, les mesures des pressions portales durant l'embolisation portale en fonction de l'incidence ou non d'une progression tumorale cliniquement significative.

L'analyse a permis de définir la valeur seuil de la pression portale qui est associée à une progression tumorale cliniquement significative.

Dans un second temps, étant donné les populations tumorales biologiquement hétérogènes, nous avons réalisé des analyses de sous-groupes pour chaque type de néoplasies. L'impact de la progression tumorale cliniquement significative sur la survie globale a été analysée en fonction des valeurs seuils de pressions portales préalablement définies.

VII. STATISTIQUES

Les variables quantitatives sont représentées sous la forme de médianes avec leurs écarts types, ou moyennes avec leurs espaces interquartiles selon leurs normalités ou non, et comparées grâce au test T de Student ou de Wilcoxon.

Les variables qualitatives sont exprimées sous la forme de pourcentages et leurs valeurs sont comparées grâce au test du Khi 2 ou test de Fischer.

Le caractère normal de la distribution des variables est contrôlé afin de choisir le test approprié pour leur comparaison.

Les courbes de survie sont réalisées selon le test de Kaplan-Meier et leur comparaison est effectuée grâce au test du Log-rank à la date de la réalisation de l'embolisation portale. L'analyse de la survie est réalisée en intention de traité en incluant les décès post-opératoires.

Les différences sont définies comme statistiquement significatives lorsque les valeurs de p sont inférieures à 0,05 ($p < 0,05$). Toutes les valeurs $p < 0,1$ en analyse univariée sont incluses dans l'analyse multivariée de régression selon Cox.

RESULTATS

I. POPULATION GENERALE

1. Descriptif général de la population

De janvier 2000 à décembre 2015, 238 patients ont bénéficié d'une embolisation portale lors de la prise en charge d'une pathologie néoplasique. Nous avons exclu 37 patients par défaut de mesure de la pression portale post-embolisation et ceci en raison d'un accès vasculaire ipsilatéral.

Les données générales de la population d'étude sont résumées dans le **Tableau 2**. La majorité des patients sont des hommes, avec 62 ans pour âge moyen. Les métastases hépatiques de cancers colorectaux représentent la première étiologie de l'embolisation portale. Les valeurs moyennes des pressions sont de $13,27 \pm 4,8$ mmHg (millimètre de mercure pour la Pre-PVEP ; $17,28 \pm 5,2$ mmHg pour la Post-PVEP et $3,93 \pm 2,4$ mmHg pour la PPE. La mortalité post-embolisation portale est nulle, ainsi que pour la morbidité classée Dindo-clavien ≥ 3 .

L'embolisation est principalement réalisée (164 patients soit 81,4%) à base de colle NCBA (Histoacryl® et Glubran®), le reste des patients bénéficient d'une injection de microsphères.

La PTCS est observée chez 83 patients (soit 41% des patients), néanmoins une résection R0/R1 est réalisée chez 156 patients (77,6%).

La stratégie de la résection chirurgicale est effectuée en un temps chez 122 patients (60,6%). Les complications post-opératoires sont marquées par des fistules biliaires chez 20 patients (9,9%) et d'IHPH chez 29 patients (14,4%). La répartition des IHPH en fonction de leur grade est respectivement de 13 patients (44,4%) pour le grade I, 9 patients (31%) pour le grade II et 7 patients (24,1%) pour le grade III.

La fonction hépatique est altérée chez 57 patients (28,4%), sous forme de fibrose pour 6 patients, cirrhose chez 16 patients et CASH chez 35 patients.

La survie globale médiane est de 624,5 jours et de 161 jours sans récurrence.

131 patients ont présenté des récurrences, dont 78 en intra-hépatiques. La majorité des récurrences intra-hépatiques (29 patients) est prise en charge par une chimiothérapie palliative. Cependant, 18 patients récidivants sont pris en charge par radiofréquence ou par résection chirurgicale itérative.

Population générale (201 patients)	
Age moyen (années)	62,62 ±11,1
Sexe (Masculin)	112 (55,7%)
Pathologie néoplasique	
Métastases hépatiques de cancers colorectaux	118 (58%)
Métastases de tumeurs neuroendocrines	7 (3,48%)
Métastases autres	9 (4,4%)
Carcinomes hépatocellulaires	17 (8,4%)
Cholangiocarcinomes intra-hépatiques	18 (8,9%)
Cholangiocarcinomes hilaires et adénocarcinomes vésiculaires	23 (11,4%)
Matériel d'embolisation	
Histoacryl ®	121 (60,1%)
Glubran ®	43 (21,3%)
Embosphère ®	37 (18,4%)
Type d'embolisation	
Droite	195 (97%)
Segment IV	16 (3%)
Délai de régénération (en jours)	60,1 ± 29,5
Pressions portales moyennes (mmHg)	
Pre-PVEP	13,27 ±4,8
Post-PVEP	17,28 ±5,2
PPE	3,93 ±2,4
Progression cliniquement significative	
PTCS +	83 (41%)
Stratégie chirurgicale	
1 temps	122 (60,6%)
2 temps	79 (39,3%)
Chimiothérapie néo-adjuvante	108 (53,7%)
Parenchyme hépatique	
Sain	139 (69,1%)
Fibrose	12 (5,9%)
Cirrhose	15 (7,4%)
CASH	35 (17,4%)

Résection	
RO et R1	156 (77,6%)
Morbidité chirurgicale	
Fistule biliaire	20 (9,9%)
Insuffisance hépatique totale :	29(14,4%)
Grade 1	13 (44,9%)
Grade 2	9 (31%)
Grade 3	7 (24,1%)
Récidives	
Récidives globales	65,6%
Récidives intra-hépatiques	73,5%
Résections chirurgicales ou ablations par radiofréquences	16,9%
Traitements palliatifs par chimiothérapies	27,3%
Survies médianes (en jours)	
Globale	624,5
Sans récurrence	161

Tableau 2 : Données générales de la population globale.

Les données sont indiquées sous forme d'effectifs pour le nombre de patients (avec leurs pourcentages entre parenthèses), de moyennes avec leurs écarts types pour les valeurs quantitatives, de médianes pour les durées et en mmHg pour les pressions portales.

Pour les données d'IHPH, les résultats sont donnés en nombre total et sous forme de répartition en fonction des grades, respectivement I, II, et III. Les pourcentages de la répartition pour chaque grade sont calculés en fonction du nombre total de malades présentant une IHPH.

Pour les récurrences, les ratios en pourcentages sont calculés en fonction du nombre de patients présentant une récurrence.

2. Analyse de l'occurrence de la PTCS en fonction de la pression portale

Le **Tableau 3** représente les valeurs des pressions portales en fonction de l'incidence d'une progression tumorale cliniquement significative (PTCS). En considérant la population générale, la PTCS est significativement associée à la Pré-PVEP ($12,7 \pm 5$ mmHg (PTCS-) vs $13,9 \pm 5$ mmHg (PTCS+) ; $p=0,014$), à la Post-PVEP ($16,6 \pm 5$ mmHg (PTCS-) vs $18,2 \pm 5$ mmHg (PTCS+) ; $p=0,03$) et à la PPE ($3,7 \pm 2$ mmHg (PTCS-) vs $4,3 \pm 3$ mmHg (PTCS+) ; $p=0,083$).

Pour les tumeurs primitives, la PTCS est associée à la Pré-PVEP (13 ± 6 mmHg (PTCS-) vs $16,5 \pm 5$ mmHg (PTCS+) ; $p=0,035$).

Pour les MHCCR, la PTCS est significativement associée à la Pré-PVEP ($12,7 \pm 5$ mmHg (PTCS-) vs $13,4 \pm 4$ mmHg (PTCS+) ; $p=0,03$), avec la Post-PVEP (16 ± 5 mmHg (PTCS-) vs 18 ± 5 mmHg (PTCS+) ; $p=0,038$) et à la PPE ($3,36 \pm 2$ (PTCS-) vs $4,42 \pm 3$ (PTCS+) ; $p=0,02$).

	PTCS +	PTCS -	p
Population globale (n=201)			
Pré-PVEP	13,9 ±5	12,7 ±5	0,014
Post-PVEP	18,2 ±5	16,6 ±5	0,03
PPE	4,3 ±3	3,7 ±2	0,083
Tumeurs hépatiques primitives (n=58)			
Pré-PVEP	16,5 ±5	13 ±6	0,035
Post-PVEP	20,9 ±5	17,3 ±6	0,052
PPE	4,36 ±2	4,16 ±2	0,785
Métastases hépatiques (n=134)			
Pré-PVEP	13,4 ±4	12,6 ±5	0,348
Post-PVEP	17,7 ±5	16,2 ±5	0,078
PPE	4,31 ±3	3,42 ±2	0,042
Métastases hépatiques de cancers colorectaux (n=118)			
Pré-PVEP	13,4 ±4	12,7 ±5	0,030
Post-PVEP	17,9 ±5	16,1 ±5	0,038
PPE	4,45 ±3	3,33 ±2	0,026
Résections hépatiques en 1 temps (n=122)			
Pré-PVEP	15,6 ±4	12,9 ±5	0,004
Post-PVEP	19,7 ±5	17 ±5	0,010
PPE	4,09 ±3	3,96 ±2	0,770
Résections hépatiques en 2 temps (n=79)			
Pré-PVEP	11,8 ±4	12,5 ±5	0,546
Post-PVEP	16,3 ±5	15,8 ±6	0,675
PPE	4,5 ±3	3,32 ±2	0,047

Tableau 3 : Valeurs des pressions portales en fonction de la PTCS dans les différentes populations.

Les valeurs des pressions portales sont indiquées en mmHg. En analyses univariées, les $p < 0,05$ sont dites significatives.

La **Figure 7** représente les pressions portales (Pré, Post-PVEP et PPE) en fonction de la PTCS et des étiologies oncologiques (selon les valeurs du **Tableau 3**). On note, en ce qui concerne les tumeurs primitives, une différence de pression identique en fonction de la PTCS que ce soit entre les Pré-PVEP (Δ Pré-PVEP (PTCS)=3,5mmHg) et les Post-PVEP (Δ Post-PVEP (PTCS)=3,6mmHg). A l'inverse, en ce qui concerne les MHCCRs, on note une augmentation des gradients de pressions après embolisation (Δ Pré-PVEP(PTCS)=0,7mmHg) vs (Δ Post-PVEP(PTCS)=1,8mmHg).

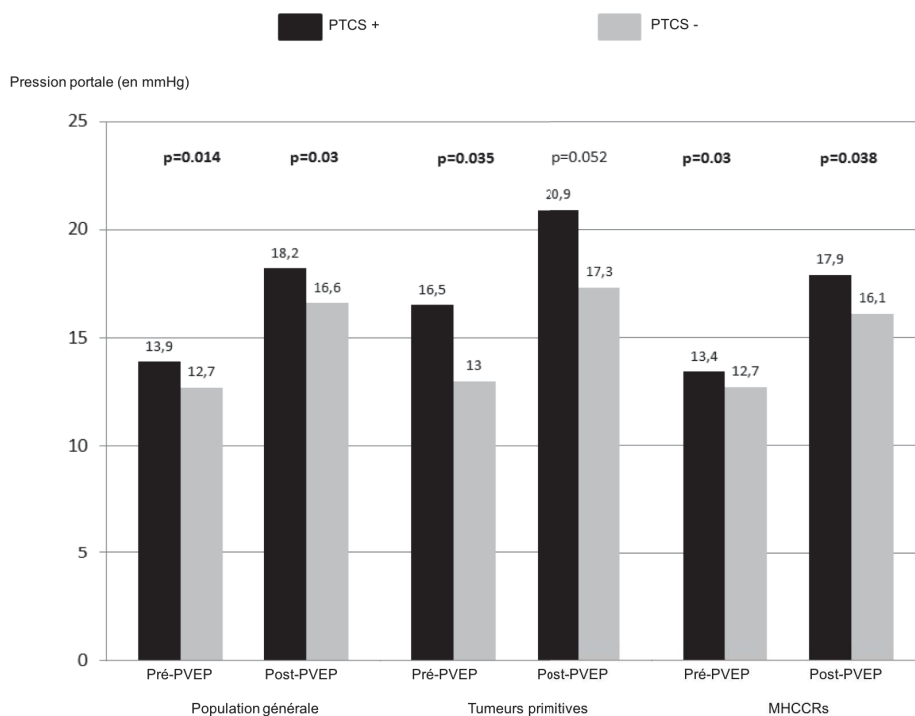


Figure 7 : Histogramme des pressions portales Pré-PVEP et Post-PVEP en fonction de la progression tumorale cliniquement significative et de l'étiologie néoplasique.

Les valeurs des pressions portales sont représentées en ordonnée et les groupes de patients en abscisse. Les valeurs p sont représentées en haut de chaque groupe de pressions.

3. Analyse de la survie dans la population générale

Dans la population générale, la survie globale est respectivement de 75% à 1 an, 37% à 3 ans et 26% à 5 ans (**Figure 8A**). La médiane de survie est de 24 mois.

L'analyse de la survie en fonction de la PTCS révèle une tendance vers une différence statistiquement significative à 1, 3 et 5 ans de respectivement 78%, 42% et 28% (PTCS+) versus 68%, 28% et 17% (PTCS-) ($p=0,13$) (**Figure 8B**).

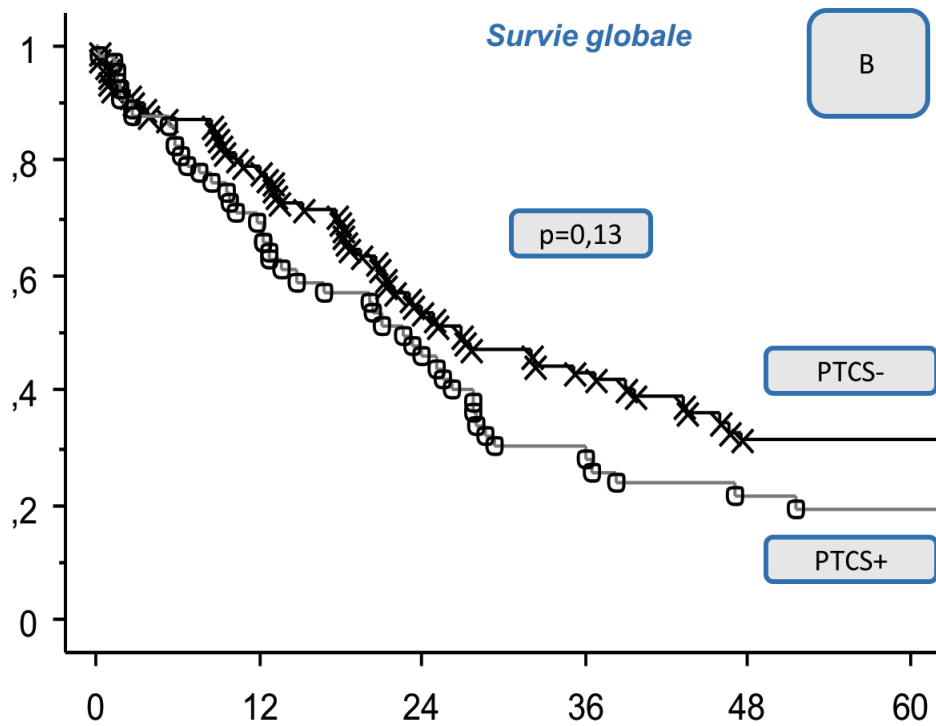
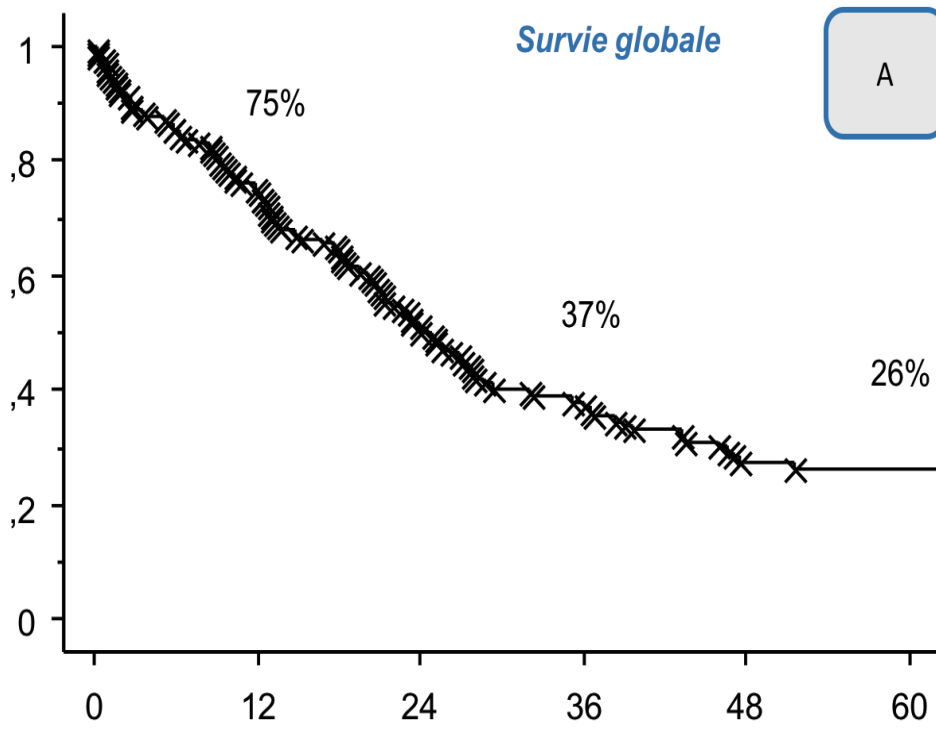
Par la suite, les analyses de survies sont réalisées en fonction d'un seuil de PPE>6mmHg, défini après la réalisation d'une courbe ROC (courbe d'efficacité d'opérateur) en mesurant l'aire sous cette courbe comme étant le seuil idéal pour PTCS.

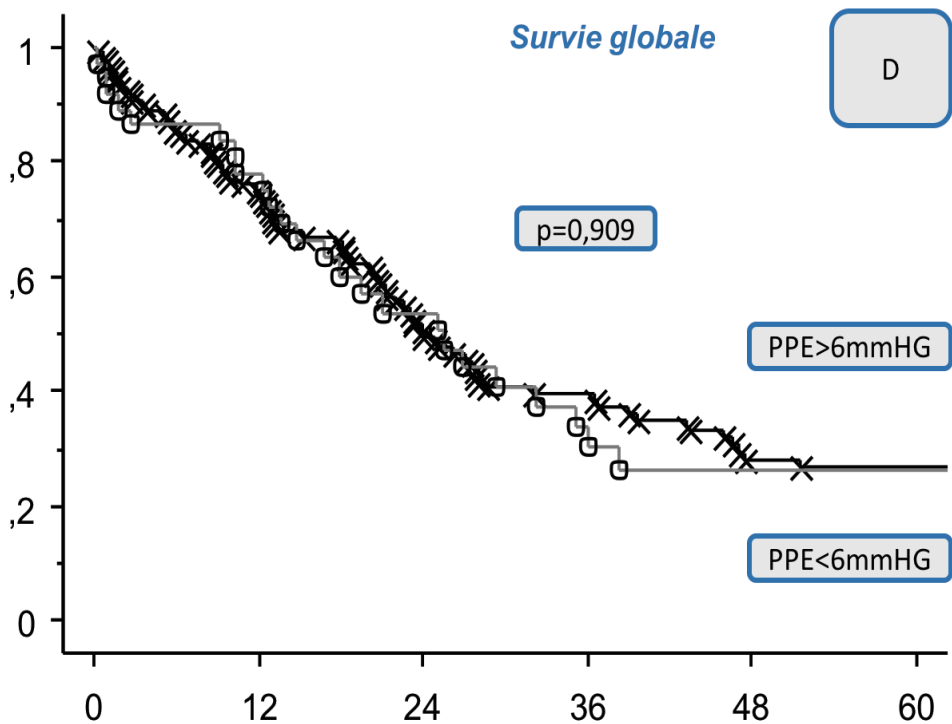
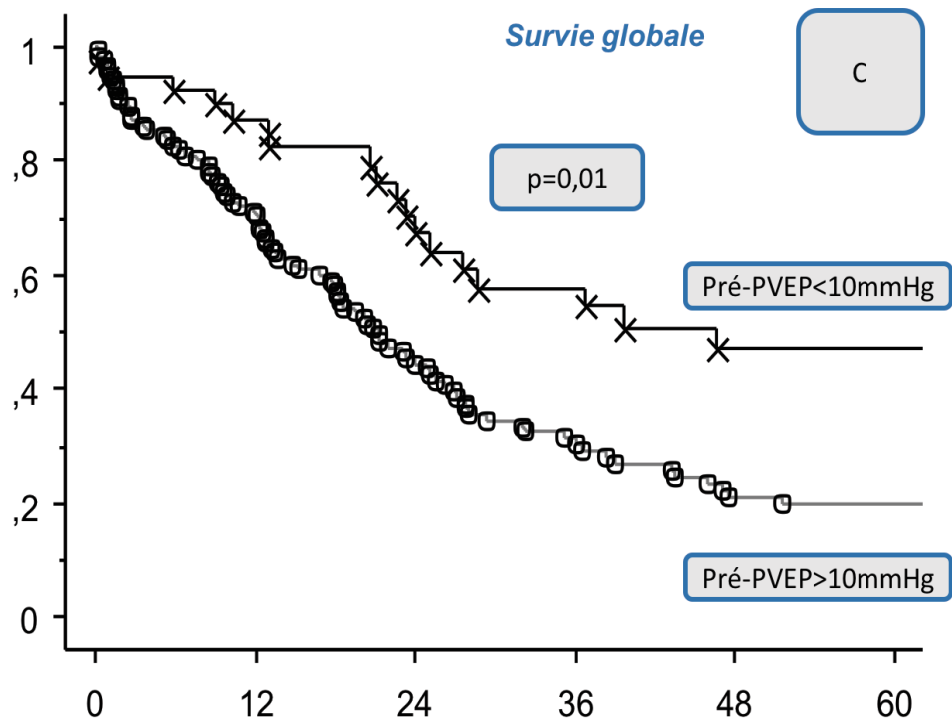
De plus, un second seuil pour les Pré-PVEP est défini à 10mmHg, ceci en raison de son association avec l'hypertension portale cliniquement significative.

L'analyse de la survie en fonction de la présence ou non d'une Pre-PVEP>10mmHg (**Figure 8C**) révèle une différence significative avec des survies à 1 an, 3 ans et 5 ans respectivement de 97% vs 80%, 58% vs 39% et 64% vs 22% ($p=0,01$).

L'analyse de la survie selon l'incidence ou non d'une PPE>6mmHg (**Figure 8D**) ne révèle pas de différences significatives avec respectivement des survies à 1 an, 3 ans et 5 ans de 92% vs 82 %, 48% vs 39% et 31% vs 28% ($p=0,909$).

Comme attendu, la survie est significativement différente entre les patients présentant une tumeur primitive et des métastases ($p=0,031$) (**Figure 8E**). L'impact de la progression tumorale sur la survie est également différente selon le type de tumeur puisque la PTCS est significativement associée à la survie chez les patients avec métastases ($p=0.014$) alors qu'elle ne l'est pas pour les tumeurs primitives ($p=0,366$).





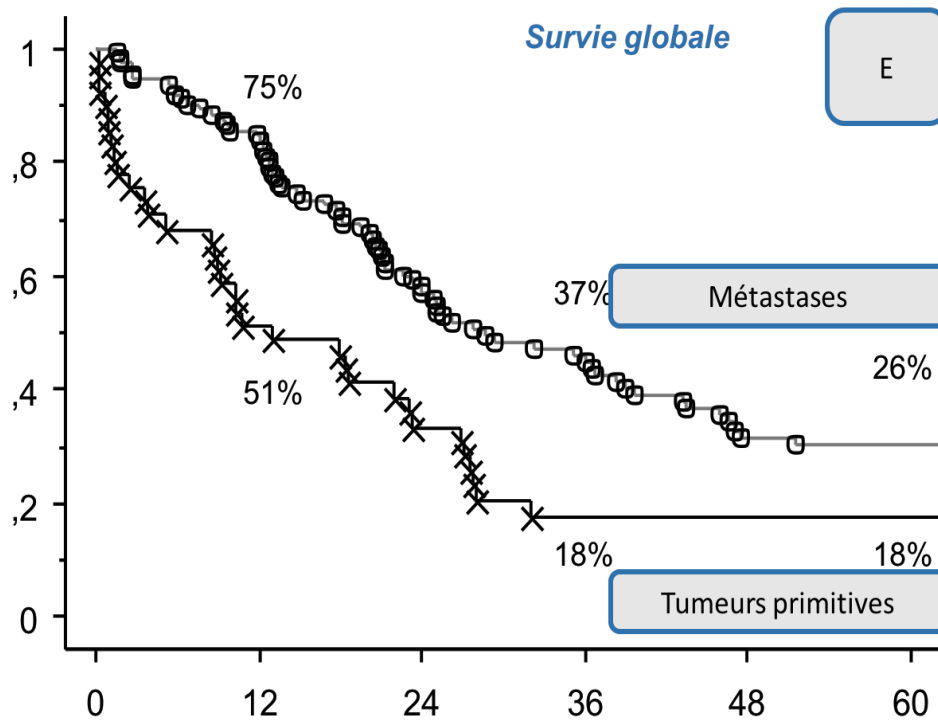


Figure 8 : Courbes de survies de la population globale

A : survie globale

B : survie globale selon l'incidence d'une PTCS

C : survie globale selon l'incidence d'une Pré-PVEP>10mmHg

D : survie globale selon l'incidence d'une PPE>6mmHg

E : survie globale selon le type de néoplasie

II. TUMEURS HEPATIQUES PRIMITIVES

1. Description de la population et analyse des facteurs de risques de la

PTCS

La description générale de la population est représentée dans le **Tableau 4**. La majorité des patients sont opérés pour une tumeur de la convergence biliaire (Klatskin) et pour un CHC. En analyse univariée, il n'y a pas de différences significatives de la répartition en fonction des paramètres biologiques pré-opératoires. L'état histologique du parenchyme hépatique tend à être associé à une PTCS+, et ce notamment en présence d'une cirrhose, sans être statistiquement significatif ($p=0.05$). La PTCS est significativement associée à la Pré-PVEP ($12,8 \pm 5\text{mmHg}$ (PTCS-) vs $16,6 \pm 4$ (PTCS+); $p=0,006$), à la Post-PVEP (17 ± 5 mmHg (PTCS-) vs $20,7 \pm 4,8$ mmHg (PTCS+); $p=0,052$). En analyse multivariées, aucun paramètre étudié ne présente de répartition statistiquement différente en fonction de la PTCS.

Tumeurs hépatiques primitives (73 patients)		PTCS -	PTCS +	Analyse univariée	Analyse multivariée
Age moyen (années)	63,38 ±11.9	63,98 ±12,3	61,41 ±10,68	0,44	NA
Sexe (Masculin)	37 (50,7%)	27 (48,2%)	20 (58,82%)	0,44	NA
Pathologie néoplasique					
Adénocarcinomes vésiculaires	11 (15,07%)	9 (81,8%)	2 (18,1%)	0,81	NA
Cholangiocarcinomes intra-hépatiques	18 (24,6%)	12 (66,6%)	6 (33,3%)		
Klatskins	21 (28,77%)	16 (76,2%)	5 (23,8%)		
Carcinomes hépatocellulaires	17 (23,29%)	13 (76,5%)	4 (23,5%)		
Sarcomes	6 (8,22%)	6 (100%)	0 (0%)		
Biologie pré-embolisation					
Gamma GT	333 ±304	315 ±292	411 ±354	0,34	NA
ASAT	54,4 ±57,7	55,4 ±62	50,1 ±33,2	0,79	NA
Bilirubine t	19,7 ±18,7	19,5 ±20,3	20,5 ±7,32	0,89	NA
Plaquettes	223 ±88,1	228 ±91,6	190 ±56	0,26	NA
ICG-r15	23,3 ±39	26,7 ±44,1	12,9 ±11,5	0,39	NA
Δ ICG-r15	1,3 ±5,4	1,44 ±5,7	0,70 ±0,99	0,86	NA
Ca-19.9	555 ±1456	664 ±1600	90 ±102	0,26	NA
AFP	481 ±1610	580 ±1767	25 ±39	0,49	NA
Parenchyme hépatique					
Sain	46 (63,01%)	38 (66,6%)	8 (50%)	0,05	0,195
Fibrose	12 (28,57 %)	10 (17,5%)	2 (12,5%)		NA
Cirrhose	15 (20,83%)	9 (15,7%)	6 (37,5%)		NA
Pressions portales					
Pre-PVEP	13,7 ±5,1	12,8 ±5	16,6 ±4	0,006	0,291
Post-PVEP	17,9 ±5,4	17 ±5	20,7 ±4,8	0,052	0,922
PPE	4,1 ±2,3	4,1 ±2,2	4 ±2,8	0,93	NA
Complications					
Fistule biliaire	11 (16,9%)	7 (14,3%)	4 (25%)	0,32	NA
IHPH	16 (24%)	12 (24,5%)	4 (25%)	0,97	NA
Survies médianes (jours)					
Survie globale	362	395 (822)	314 (847)	0,99	NA
Survie sans récurrence	232	242 (510)	145 (382)	0,28	NA

Tableau 4 : Descriptif général de la population ayant des tumeurs primitives.

Les effectifs sont représentés en nombre avec leurs pourcentages, les valeurs quantitatives sous forme de moyennes avec leurs écarts types, et les durées en médianes avec le 3^e quartile. Les colonnes 2 et 3 représentent les effectifs et les valeurs en fonction de la PTCS. Les colonnes 4 et 5 représentent les résultats des analyses univariées et multivariées en fonction de l'incidence de la PTCS. NA : non applicable.

2. Analyses de survie

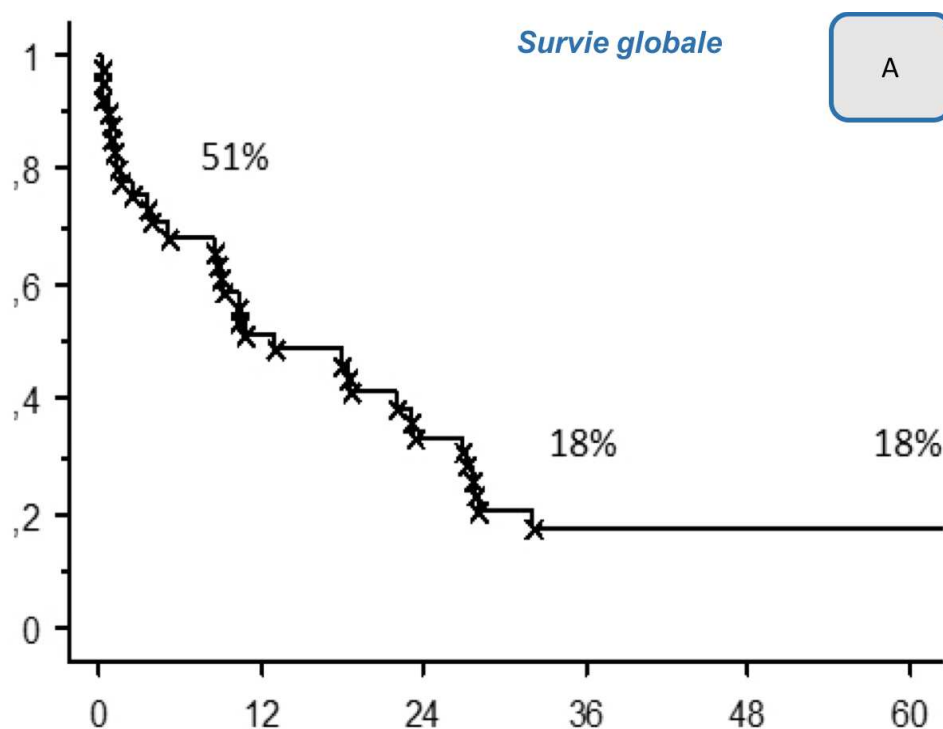
L'analyse de la survie des patients atteints d'une tumeur hépatique primitive indique un taux de survie globale de 51% à 1 an, 18% à 3 ans et 18% à 5 ans (**Figure 9A**). L'analyse de la survie en fonction de l'incidence d'une PTCS ne présente pas de différence significative ($p=0,366$) (**Figure 9B**).

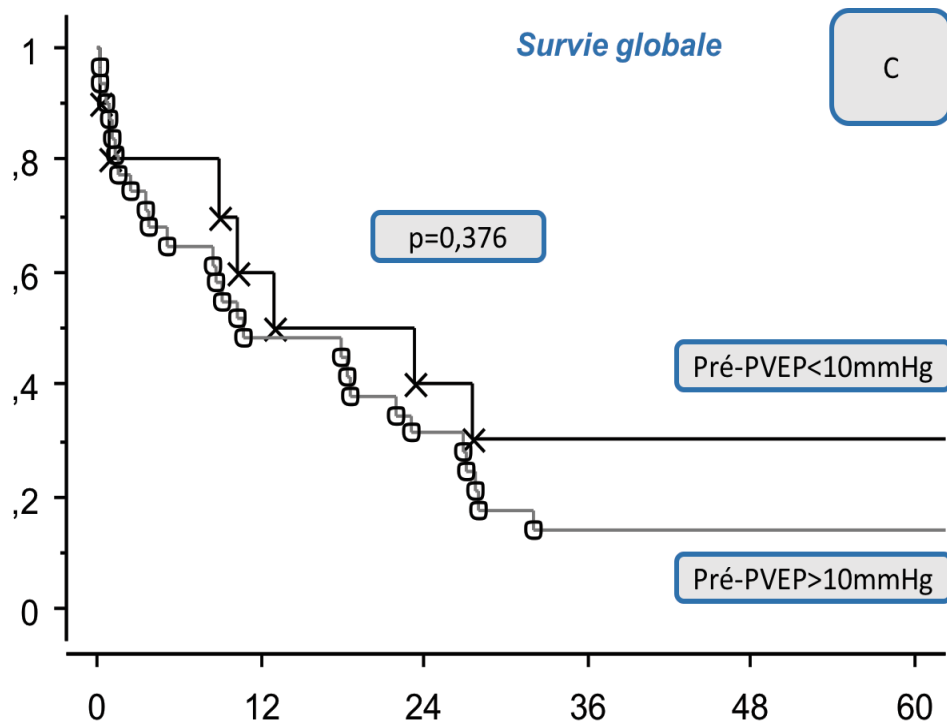
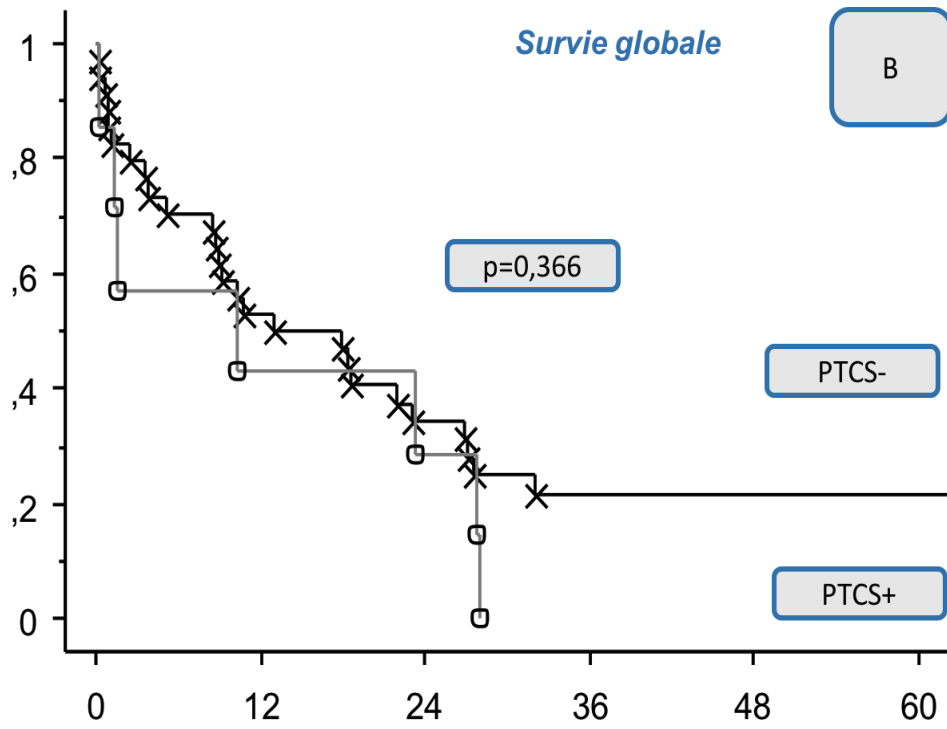
De la même façon, une analyse de la survie en fonction des critères seuils de pressions Pré-PVEP>10mmHg et de PPE>6mmHg a été réalisée.

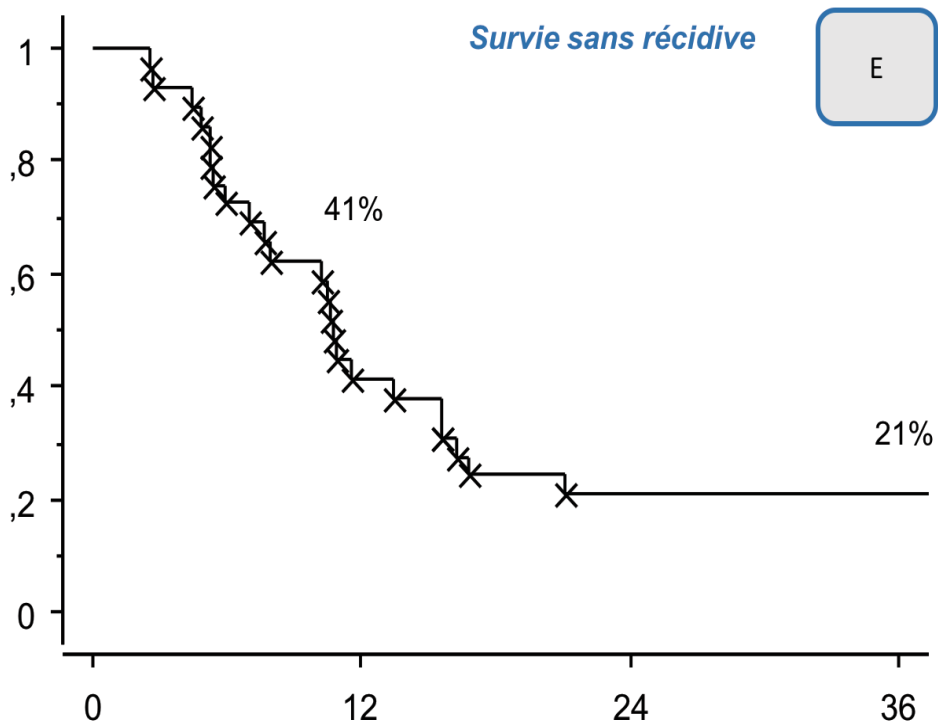
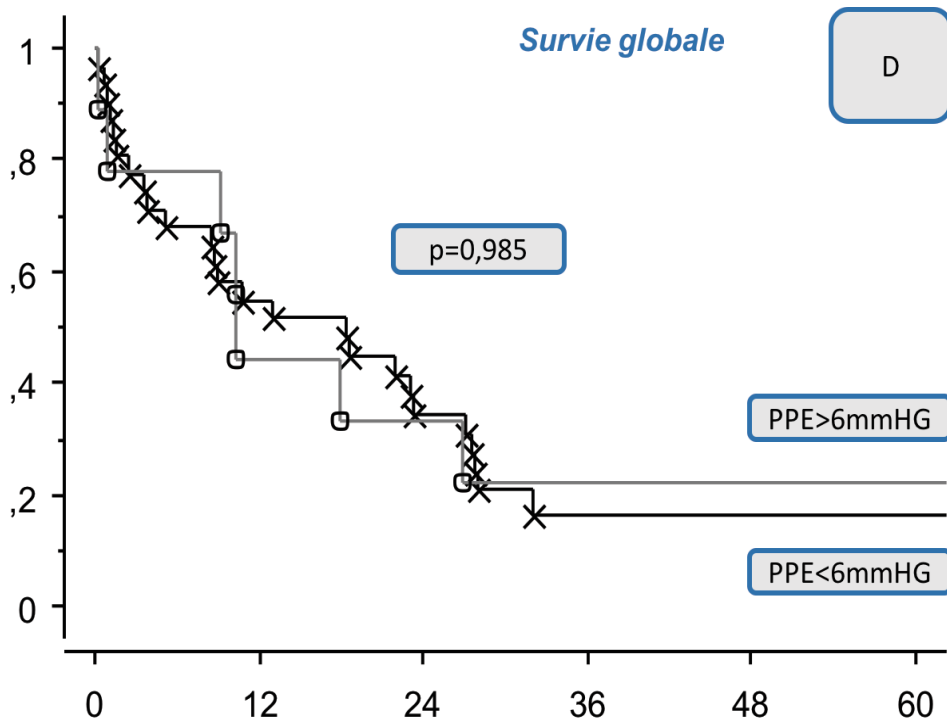
L'analyse de la survie en fonction d'une Pré-PVEP>10mmHg à 1 an, 3 ans et 5 ans ne révèle pas de différence significative, les survies sont respectivement de 60% vs 48%, 30% vs 14% et 30% vs 14%, $p=0,376$ (**Figure 9C**).

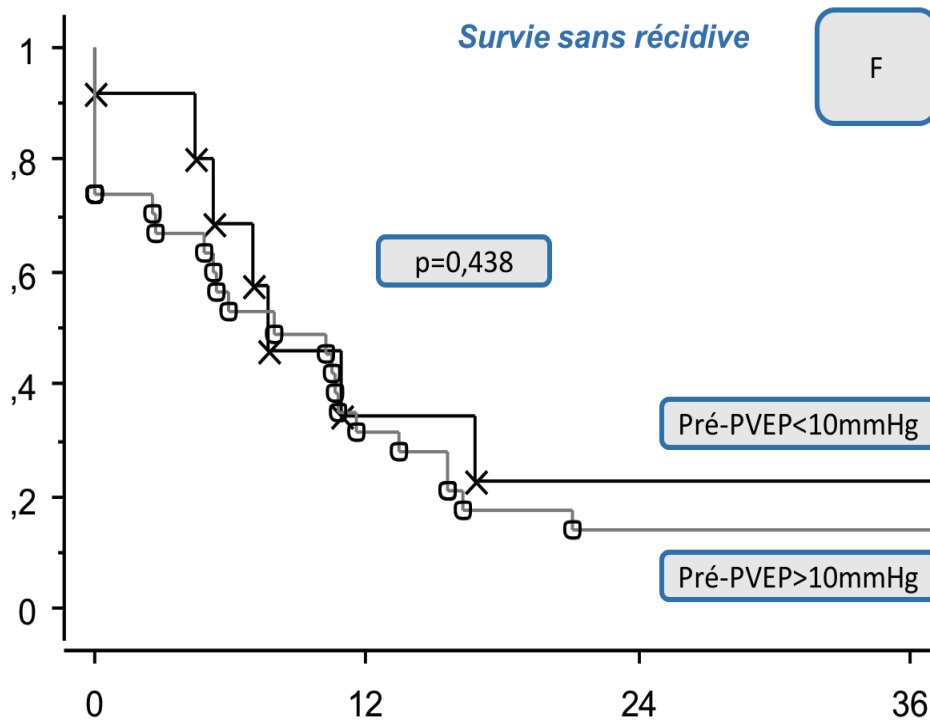
L'analyse de la survie en fonction de la PPE>6mmHg ne montre pas de liens puisque les taux de survies à 1 an, 3 et 5 ans sont respectivement de 55% vs 44% et 22% vs 17%, $p=0,985$ (**Figure 9D**).

L'analyse de la survie sans récurrence retrouve un taux de survie de 41% à 1 an et de 21% à 3 ans (**Figure 9E**). De plus, l'analyse de la survie sans récurrences en fonction de l'incidence d'une Pré-PVEP>10mmHg ne révèle pas de différence dans la survie ($p=0,438$) (**Figure 9F**).









Figures 9 : Courbes de survies de la population ayant des tumeurs primitives.

A : survie globale

B : survie globale selon l'incidence de la PTCS

C : survie globale selon l'incidence de la Pré-PVEP>10mmHg

D : survie globale selon l'incidence de la PPE>6mmHg

E : survie sans récurrence

F : survie sans récurrence selon l'incidence de la Pré-PVEP>10mmHg

III. METASTASES HEPATIQUES DE CANCERS COLORECTAUX

1. Descriptif de la population et analyse des facteurs de risques de la PTCS

118 patients atteints de MHCCRs ont été pris en charge. Une PTCS est observée chez 58 patients, soit 49%. Les données générales des patients sont représentées dans le **Tableau 5**. En analyse univariée, la PTCS est significativement associée à la Post-PVEP (16 ± 5 mmHg (PTCS-) vs 18 ± 5 mmHg (PTCS+) ; $p=0,038$), à la Post-PVEP seuil de 20mmHg (17% (PTCS-) vs 38% (PTCS+) ; $p=0,011$), à la PPE ($3,36 \pm 2$ (PTCS-) vs $4,42 \pm 3$ (PTCS+) ; $p=0,02$) et au seuil de PPE>6mmHg (8,6% (PTCS-) vs 33,6% (PTCS+) ; $p=0,0003$). En analyse multivariée, seul le seuil de PPE>6mmHg est significativement associé à la PTCS ($p=0,046$).

Métastases hépatiques de cancers colorectaux (118 patients)		PTCS – N=60	PTCS + N=58	Analyse univariée	Analyse multivariée
Age moyen (années)	62,2 ±10,7	60,5 ±12	63,8 ±9	0,09	0,138
Sexe (Masculin)	72 (61%)	39 (67%)	33 (55%)	0,17	
Etiologie néoplasique					
Rectal	42 (35,9%)	21 (36,2%)	21 (35,6%)	0,94	NA
Synchrone	84 (71,2%)	46 (79,3%)	38 (63,3%)	0,06	0,639
Biologie avant embolisation					
ASAT	40,5 ±24,2	40 ±21	41 ±26	0,79	NA
GGT	163 ±156	169 ±166	158 ±149	0,80	NA
Plaquettes	235 ±95	225 ±81	243 ±107	0,59	NA
ICGr-15 pré	9,93 ±6,4	10,2 ±5,8	9,7 ±7	0,74	NA
Δ ICGr-15	1,2 ±6,8	-0,23 ±6,8	3,5 ±6,6	0,17	NA
ACE	278 ±1304	209 ±1039	348 ±1531	0,574	NA
CA19-9	296 ±862	172 ±546	411 ±1071	0,19	NA
Bilan oncologique avant embolisation					
Chimiothérapie	96 (81,1%)	51 (87%)	45 (75%)	0,07	0,1
Nombre de cycles	9 ±7	10 ±7,5	8 ±7,3	0,25	NA
Progression sous chimiothérapie	7 (8,3%)	1 (2,1%)	6 (16,2%)	0,05	NA
Chimiothérapie par oxaliplatine	41	56,8%	51,6%	0,66	NA
Chimiothérapie par irinotecan	34	43,2%	48,4%		
Anti-EGFR	4	33,3%	11,1%	0,26	NA
Anti-angiogénique	14	66,6%	88,9%		
Nombre de nodules	6,15 ±6,5	7,3 ±8	5 ±4	0,06	0,618
Taille maximale	50,7 ±29,2	48 ±28	54 ±29	0,29	
Stratégie chirurgicale					
Volume futur foie restant (VFFR) (mm ³)		487 ±18	522 ±24	0,224	NA
Rapport VFFR/ FT (foie total) (%)		31,9 ±4	31,6 ±11	0,958	NA
Rapport VFFR/ poids (%)		0,66 ±0,1	0,54 ±0,1	0,4	NA
Stratégie en deux temps	76 (64,4%)	42 (72%)	34 (56%)	0,07	0,25
Pressions portales					
Pré-PVEP	13,1 ±4,4	12,7 ±5	13,5 ±4	0,030	NA
Pré-PVEP>10mmHg	81 (68,6%)	36 (62%)	45 (75%)	0,13	NA

Post-PVEP	17 ±5	16 ±5	18 ±5	0,038	NA
Post-PVEP>20mmHg	33	(17%)	(38%)	0,011	0,629
PPE	3,9 ±2,5	3,36 ±2	4,42 ±3	0,02	NA
PPE>6mmHg	27 (22,8%)	5 (8,6%)	22 (36,6%)	0,0003	0,046
Parenchyme hépatique					
SOS	9 (12,6%)	5 (12,5%)	4 (12,9%)	0,96	NA
CASH	27 (22,8%)	11 (58%)	16 (43%)	0,39	NA
Stéatose en %	7 ±15	10 ±17	4 ±11	0,13	NA
Morbidité post-opératoire					
Fistule biliaire	7 (5,9%)	4 (6,9%)	3 (5%)	0,66	NA
IHPH	13 (14,3%)	8 (14,3%)	5 (14,3%)	1	NA
Survie					
Sans récurrence (médiane et Q3)	248 (488j)	283 (508j)	161 (299j)	0,76	NA
Globale (médiane et Q3)	674 (1361j)	944 (1443j)	478 (987j)	0,02	NA

Tableau 5 : Descriptif général de la population des MHCCRs

Les effectifs sont représentés en nombre avec leurs pourcentages, les valeurs quantitatives sous forme de moyennes avec leurs écarts, quant aux durées, elles sont représentées sous formes de médianes avec leur 3^{ème} quartile. Les colonnes 3 et 4 représentent les effectifs et valeurs en fonction de la PTCS. Les colonnes 5 et 6 correspondent aux résultats des analyses univariées et multivariées en fonction de l'incidence de la PTCS.

2. Analyses de survie

Les analyses de survies sont réalisées en fonction des valeurs seuils de pressions Pré-PVEP>10mmHg et de PPE>6mmHg. De plus, une analyse de survie en fonction de l'incidence d'une PTCS est réalisée en raison de leur association significative (**Tableau 5**).

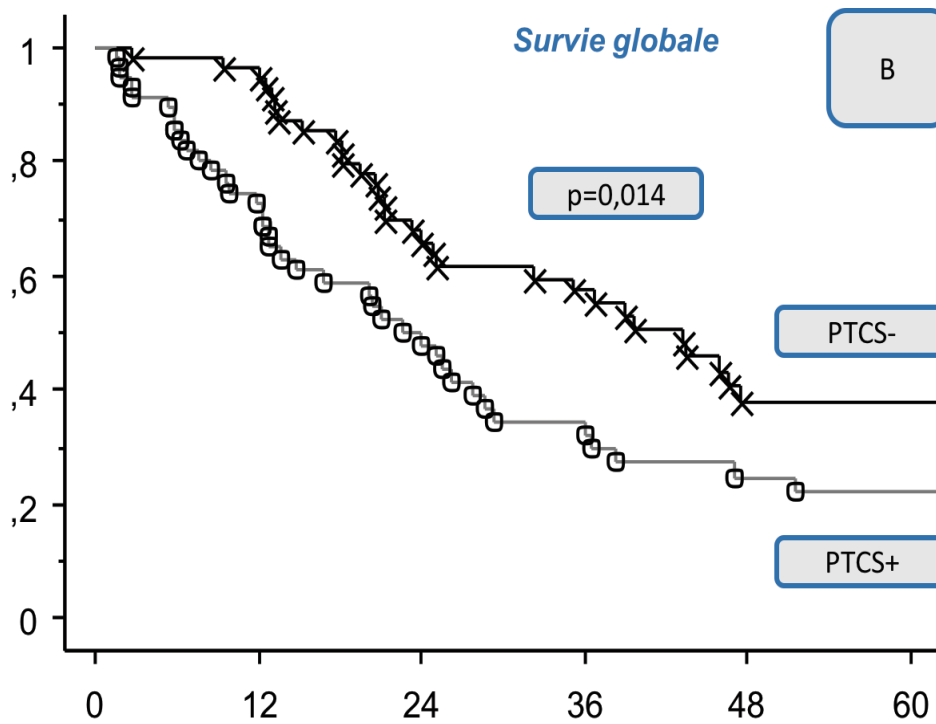
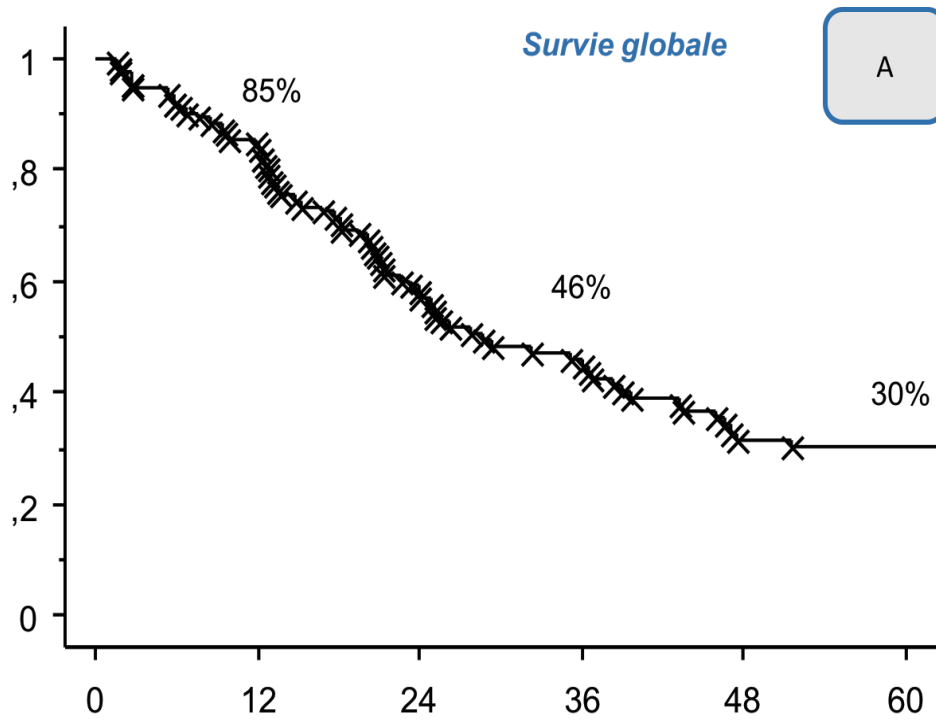
L'analyse de la survie globale des patients atteints de MHCCRs indique une survie de 85% à 1 an, 46% à 3 ans et 30% à 5 ans (**Figure 10A**).

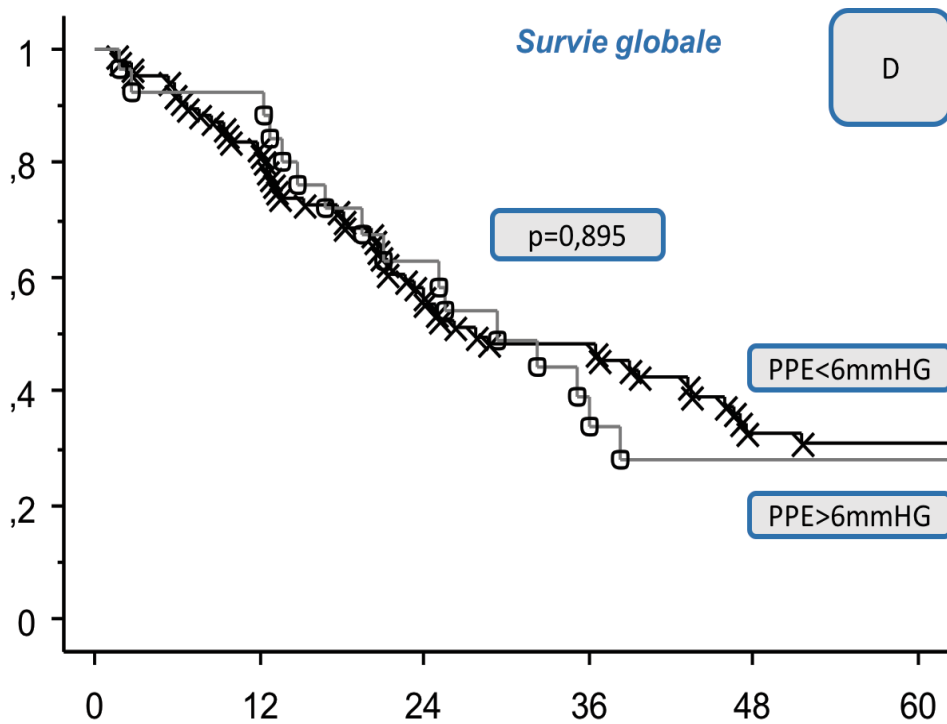
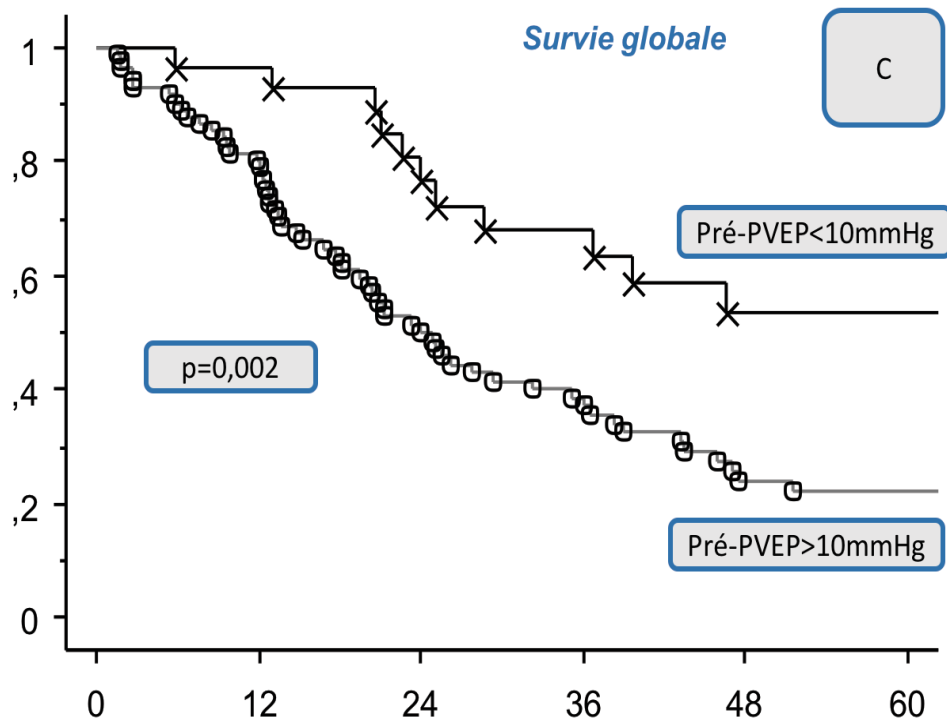
L'analyse de la survie révèle une différence significative en fonction de la PTCS avec une survie à 1, 3 et 5 ans en absence ou en présence d'une progression respectivement de 96%, 59% et 38% versus 72%, 32% et 24% ($p=0,014$) (**Figure 10B**).

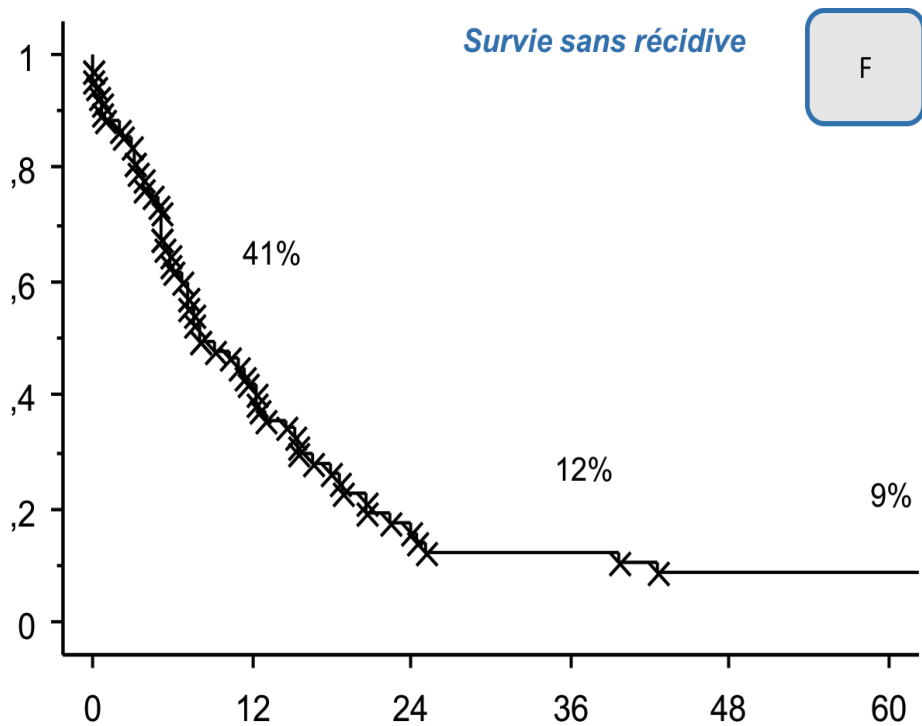
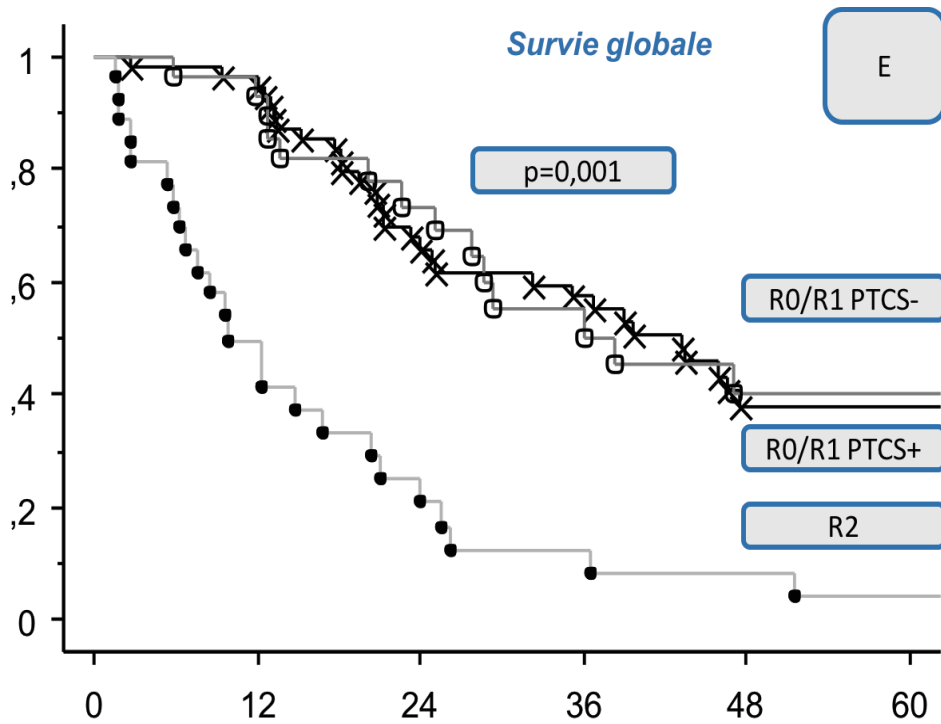
Les analyses de la survie en fonction des valeurs de pressions seuils indiquent une différence entre la PTCS associée à une Pré-PVEP>10mmHg avec respectivement à 1, 3 et 5ans 97% vs 80%, 64% vs 39% et 60% vs 22% ($p=0,002$) (**Figure 10C**). A l'inverse, l'analyse de survie en fonction de la PPE>6mmHg ne révèle pas de différence de survie ($p=0,895$) (**Figure 10D**).

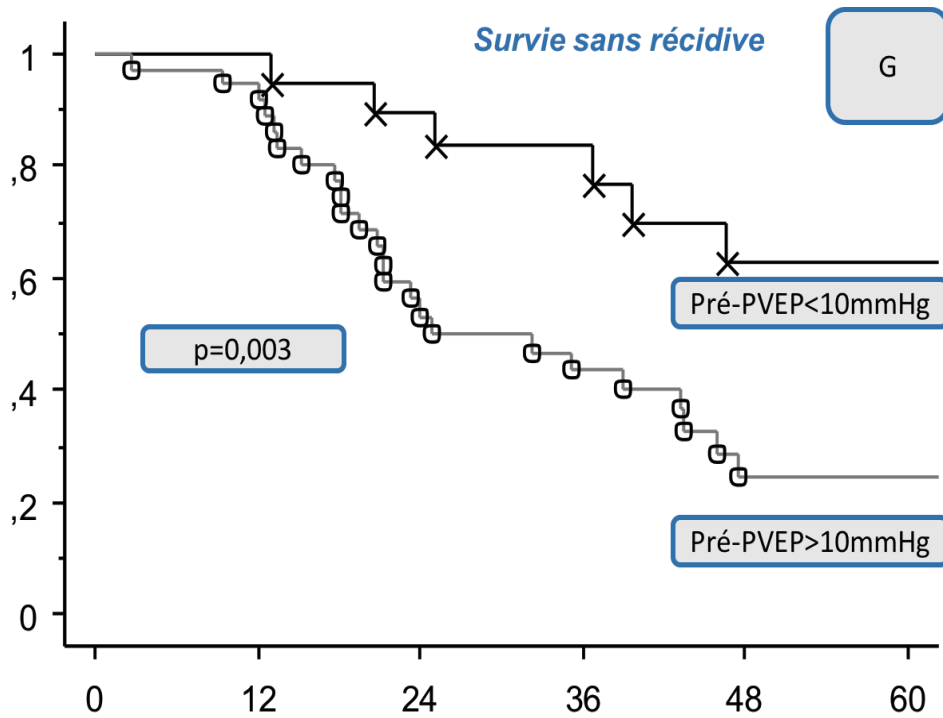
Une analyse de survie en fonction de l'incidence d'une PTCS chez les patients R0 et R1 et des patients non opérés révèle l'absence de différence de survie chez les patients opérés avec ou non une PTCS, à l'inverse, les patients non opéré compte tenu de la progression présentent un pronostic de survie significativement plus faible ($p=0,001$) (**Figure 10E**).

En ce qui concerne l'analyse de survie sans récurrence, elle était de 41% à 1 an, 12% à 3 ans et 9% à 5 ans (**Figure 10F**). L'analyse de survie sans récurrence en fonction de l'incidence d'une Pré-PVEP>10mmHg révèle une différence significative ($p=0,003$) (**Figure 10G**).









Figures 10 : Courbes de survies de la population comportant des métastases hépatiques de cancers colorectaux.

A : survie globale

B : survie globale en fonction de l'incidence d'une PTCS

C : survie globale en fonction de l'incidence d'une Pré-PVEP > 10 mmHg

D : survie globale en fonction de l'incidence d'une PPE > 6 mmHg

E : survie globale en fonction de l'incidence R1 (PTCS+ / PTCS-) et R2

F : survie sans récurrence

G : survie sans récurrence en fonction de l'incidence d'une Pré-PVEP > 10 mmHg

3. Analyse des facteurs de risques d'une PPE>6mmHg et d'une Pré-PVEP>10mmHg

Etant donné l'association entre la présence d'une PPE>6mmHg et d'une PTCS+ en analyse multivariée, et l'impact d'une Pré-PVEP>10mmHg sur la survie des patients, nous avons étudié les différents facteurs influençant ces deux paramètres.

Le **Tableau 6** liste les items analysés en fonction des deux paramètres d'intérêts préalablement cités : la PPE>6mmHg et la Pré-PVEP>10mmHg.

En ce qui concerne le critère d'une PPE>6mmHg, les facteurs associés à son occurrence en analyse univariée sont un taux d'ICGr-15 augmenté ($13,3 \pm 9$ vs $9,1 \pm 5$; $p=0,028$) et la présence d'une CASH (38% vs 14%; $p=0,024$).

Pour le critère de Pré-PVEP>10mmHg, les facteurs associés à son occurrence en analyse univariée sont un âge plus élevé (65 ± 8 vs 57 ± 13 ; $p<0,001$), un primitif colique (72% vs 17% ; $p=0,005$), l'absence de thérapies ciblées avant l'embolisation (91% vs 69% ($p=0,01$), un nombre de lésions plus faible (5 ± 4 vs 8 ± 7 ; $p=0,004$) et la réalisation d'une stratégie chirurgicale en un temps (58% vs 83% ; $p=0,012$).

Métastases hépatiques de cancers colorectaux (n=118)	PPE>6 (n=26)	PPE<6 (n=92)	p	PrePVEP >10 (n=92*)	PrePVEP <10 (n=30*)	p
Age	62 ±8	62 ±11	0,797	65±8	57±13	<0,001
Sexe masculin	42%	72%	0,059	54%	73%	0,059
Etiologie néoplasique						
Primitif rectal (n=42)	32%	36%	0,532	18%	83%	0,005
Lésions synchrones (n=84)	64%	72%	0,26	63%	93%	0,532
Adénopathies positives	49%	68%	0,398	60%	67%	0,947
Biologie avant embolisation						
ICGr-15	13,3 ±9	9,1 ±5	0,028	10,4 ±7	8,65	0,272
Plaquettes	301 ±28	271 ±169	0,491	278 ±110	286 ±232	0,842
ASAT	41 ±24	36 ±22	0,487	222 ±193	162±29	0,181
GGT	235 ±180	183 ±163	0,266	39 ±25	32 ±16	0,175
ACE	136 ±86	323 ±160	0,519	370 ±191	118 ±57	0,326
CA19-9	52 ±18	358 ±113	0,181	306 ±126	281 ±129	0,89
Bilan oncologique avant embolisation						
Chimiothérapie Oxaliplatine Irinotécan	47,8% 52,2%	57,3% 42,3%	0,43	52,6% 47,4%	61,1% 38,9%	0,53
Nombre de cures de chimiothérapie	9 ±9	9,1 ±6,8	0,53	8,9 ±7,2	9,6 ±8,5	0,9
Progression sous chimiothérapie	7,6%	11,1%	0,571	10,1%	4%	0,097
Thérapies ciblées Aucune Avastin Anti-EGFR	81% 15% 4%	86% 11% 3%	0,86	91% 8% 1%	69% 22% 9%	0,01
Nombre de nodules	5,29±4	6,39±7	0,470	5±4	8±7	0,004
Contact vasculaire Portal Sus-hépatique	63,6% 36,4%	53,1% 46,9%	0,54	53,3% 46,7%	61,5% 38,5%	0,62
Taille maximale	46±22	52 ±31	0,455	54 ±33	46 ±22	0,2
Stratégie chirurgicale						
Volume VFR (en mm3)	518 ±233	544 ±167	0,596	503 ±177	494 ±173	0,757
Rapport VFR/VFT (en %)	31,3 ±10	31,3 ±12	0,941	32,3 ±4	30,4 ±2	0,746
Rapport VFR/poids (en %)	0,54 ±0,2	0,67 ±0,1	0,457	0,59 ±0,1	0,65 ±0,1	0,678
Stratégie en deux temps	60%	64%	0,146	58%	83%	0,012
Histologie						
CASH (en %)	38	14	0,024	33	33	0,954
Degré de stéatose (en %)	10 ±2	6±2	0,329	7 ±1	8 ±2	0,78

Tableau 6 : Facteurs associés à une PPE>6mmHg ou une Pré-PVEP>10mmHg

Les effectifs sont représentés en nombre avec leurs pourcentages, les valeurs quantitatives sous forme de moyennes avec leurs écarts, quant aux durées, elles sont indiquées sous forme de médianes avec leur 3^{ème} quartile.

Les colonnes 2 et 3 représentent les valeurs des paramètres dans le groupe PPE>6mmHg et PPE<6mmHg. La colonne 4 correspond au résultat du test statistique (p).

Les colonnes 5 et 6 représentent les valeurs des paramètres dans le groupe Pré-PVEP>10mmHg ou Pré-PVEP<10mmHg. La colonne 7 correspond au résultat du test statistique (p).

DISCUSSION

Dans la prise en charge oncologique des patients atteints de tumeurs hépatiques primitives ou secondaires, la place de la résection chirurgicale est centrale car elle représente actuellement la seule option potentiellement curative. Cependant, la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction complète n'est réalisable que chez un faible pourcentage de patients, en raison de l'extension de la maladie lors du diagnostic ou de la qualité du parenchyme hépatique au moment de l'évaluation de l'opérabilité. La principale limite à l'extension des indications d'une résection reste le volume hépatique fonctionnel qui est associé au risque de mortalité par insuffisance hépatocellulaire.

Afin de pouvoir proposer une prise en charge chirurgicale à un nombre plus important de patients, deux stratégies coexistent : réduire la masse tumorale pour limiter l'extension de la chirurgie ou augmenter la réserve fonctionnelle hépatique. Bien que cette dernière option paraisse la plus efficace de prime abord, elle repose sur la stimulation de la régénération hépatique qui partage des voies moléculaire, cellulaires et métaboliques communes avec l'oncogenèse.

Etant donné l'impact de l'hypertension portale sur la croissance du CHC, nous avons réalisé une étude évaluant l'intérêt oncologique, à court et long terme, de la mesure de la pression portale lors de la réalisation d'une embolisation portale chez des patients atteints de pathologies néoplasiques potentiellement résécables.

Cette étude confirme l'impact de l'hypertension portale sur la croissance des tumeurs hépatiques primitives et secondaires et démontre l'intérêt de la mesure des pressions portales en vue de l'adaptation de la stratégie onco-chirurgicale, notamment pour les métastases de cancers colorectaux.

En effet, la pression portale avant embolisation était associée tant chez les patients avec tumeur primitive que secondaire à une progression tumorale cliniquement significative (PTCS).

Pour les patients avec des métastases hépatiques de cancers colorectaux (majorité des patients nécessitant une embolisation portale), l'analyse des facteurs associés à la PTCS indique que les

pressions Pré-PVEP, Post-PVEP et PPE sont significativement plus élevées en présence d'une PTCS+. De plus, l'analyse multivariée révèle la présence d'une PPE>6mmHg comme unique facteur de risques de PTCS. L'étude de la survie des patients atteints de MHCCRs désigne une espérance de vie à 5 ans de 30%, ce qui est en accord avec la littérature à ce stade avancé (92) (93) (94) (17) (95) (96).

La progression tumorale après l'embolisation portale avait déjà été identifiée comme un facteur de risque d'évolution défavorable d'un point de vue oncologique (97). Nous avons pu valider l'intérêt de notre critère de jugement principal, à savoir la PTCS, en raison de son impact sur la survie globale et de sa précocité d'incidence dans la prise en charge des patients.

La progression tumorale est un facteur pronostique reconnu dans les stratégies onco-chirurgicales complexes mises en place en vue de guérir des maladies tumorales hépatiques avancées. Cette étude confirme ce paramètre en définissant un nouveau critère d'évaluation précoce : la progression tumorale cliniquement significative (PTCS). Ce paramètre combinant l'absence d'une résection ou l'extension d'une résection prévue est statistiquement associé à la survie, particulièrement dans le cadre le plus fréquent qui est représenté par la présence de métastases hépatiques de cancers colorectaux.

Il faut souligner que le taux d'échec ou « drop-out » à la réalisation de la chirurgie est de 14%, ce qui est faible par rapport aux données de la littérature, notamment en ce qui concerne les MHCCR où ce taux est de 18% (98)(96). Ce phénomène est en lien avec 2 principaux facteurs qui doivent faire interpréter avec attention les données de survie. Le premier est l'absence de complications graves (Dindo Clavien ≥ 3) après la réalisation de l'embolisation portale. Le second est l'absence de contre-indications à la réalisation de la chirurgie chez les patients présentant une progression tumorale cliniquement significative après l'embolisation portale, alors qu'elle l'est pour beaucoup une contre-indication formelle. Cette stratégie est justifiée puisqu'elle conduit à une survie à 5 ans des patients ayant des MHCCR de 20%, ce qui est fortement supérieur à celle des patients n'ayant pas pu bénéficier de la prise en charge chirurgicale après embolisation portale (survie nulle à 5 ans) ou de ceux n'ayant pu bénéficier que d'une chimiothérapie palliative (survie nulle) (17). De plus, l'analyse

de la survie a permis de démontrer un impact direct de l'hypertension portale avant embolisation (pré-PVEP>10mmHg) sur la survie globale, ce qui n'avait jamais été identifié auparavant. Nous n'avons pas retrouvé d'association entre une élévation de la pression portale au-dessus de 6mmHg (PPE>6mmHg) et la survie globale, ceci est probablement lié à cette prise en charge agressive des patients. En effet, ceux ayant présentés une PTCS ont tout de même bénéficié d'une résection chirurgicale alors qu'une PPE>6mmHg était le seul critère de survenue d'une PTCS en analyse multivariée.

L'échappement à la stratégie chirurgicale après embolisation portale ou « *drop-out* » représente le principal écueil à cette stratégie onco-chirurgicale, et ce en raison d'un pronostic très défavorable en cas de non résection après l'échec de cette stratégie, même comparé à une chimiothérapie palliative seule (17). Des facteurs de risques d'échecs de la réalisation de la chirurgie ont été identifiés afin de pouvoir réaliser une meilleure sélection des patients, permettant ainsi de minimiser le taux d'échec (99) (93). Ces facteurs sont en rapport avec les caractéristiques tumorales et non en rapport avec le foie sous-jacent.

Cependant, dans le cadre du carcinome hépatocellulaire sur cirrhose, l'impact sur la survie du foie non tumoral semble plus important que celui de la tumeur réséquée.

Pour les patients avec une *tumeur hépatique primitive*, seule la Pré-PVEP est associée à la PTCS. Chez ces patients, l'impact de l'hypertension portale en terme de récidence ou d'incidence du CHC avait déjà été démontré auparavant (85) (84). Ces résultats peuvent être expliqués d'un point de vue physiopathologique par la sécrétion de facteurs pro-inflammatoires, induite par l'élévation de la pression portale de base, en relation directe avec l'altération sous-jacente du parenchyme hépatique.

Chez ces mêmes patients, il n'y a pas d'association entre l'élévation de la pression durant l'embolisation portale PPE, la Post-PVEP et la PTCS. Ces résultats peuvent être expliqués d'un point de vue physiopathologique par l'altération du parenchyme hépatique sous-jacent, présent chez les

patients atteints de tumeurs hépatiques primitives. En effet, chez ces patients, en raison d'une fibrose des espaces péri-portales, il s'y associe une perte de la compliance du parenchyme hépatique (100). Ainsi, lors d'une modification du flux portal, notamment induite lors de l'embolisation, la baisse de la compliance du parenchyme hépatique entraîne une élévation de la pression portale directement liée à l'état de la fibrose hépatique, et ce de manière linéaire. A l'inverse, chez les patients avec un parenchyme hépatique sain, le foie représente un filtre avec une propriété de compliance, ce qui signifie qu'il peut, lors de l'élévation du débit portal, augmenter de manière non proportionnelle la pression veineuse portale (101) (102). Cette propriété de compliance hépatique est principalement présente lors des variations du flux portal chez un patient sain. Comme la **Figure 11** le montre, l'augmentation du flux portal entraîne initialement peu d'élévation de la pression portale. Cette propriété de compliance est absente chez les patients présentant une hépatopathie : l'augmentation de la pression portale est proportionnelle à l'augmentation du flux portal (101).

Ainsi, dans le groupe de patients atteints d'une tumeur primitive, la PPE et la Post-PVEP ne sont pas des facteurs pronostiques de la progression tumorale. En revanche, elles sont directement liées à l'altération du parenchyme hépatique, qui est homogènement répartie chez tous les patients.

Lors de l'augmentation de l'afflux veineux portal, la pression portale ne s'élève pas car le parenchyme hépatique a une capacité d'élasticité, permettant le stockage du flux sanguin. Une fois la capacité de stockage dépassée, la pression portale augmente exponentiellement à l'augmentation du flux portal. Ainsi, la pression portale Pré-PVEP est un marqueur indirect de la qualité du parenchyme hépatique. L'absence d'impact des pressions sur la survie globale et sur la survie sans récurrence chez les patients présentant une tumeur primitive tend à montrer que c'est le parenchyme sous-jacent qui est le principal déterminant de la survie chez les patients avec une tumeur primitive du foie.

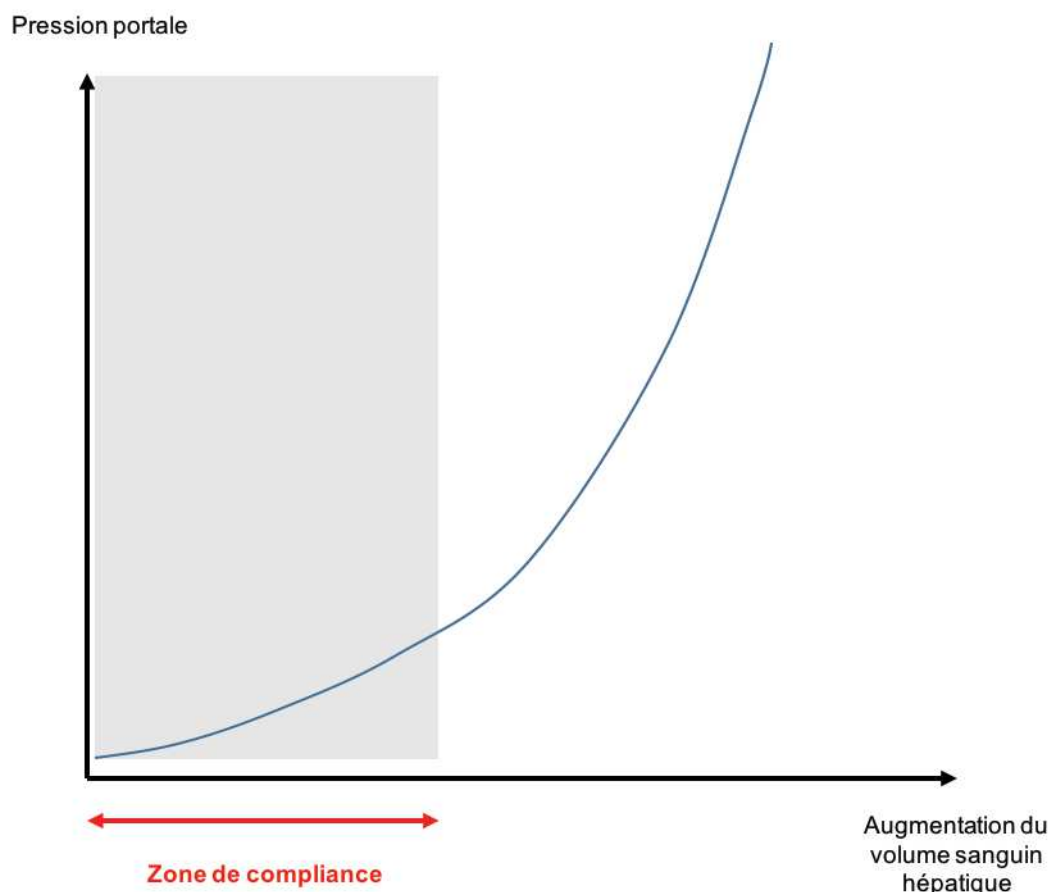


Figure 11 : Evolution de la pression portale sur foie sain en fonction de l'augmentation du volume sanguin hépatique.

Graphique représentant l'évolution de la pression portale sur un foie sain en fonction de l'augmentation du volume sanguin hépatique. L'augmentation du flux portal entraîne initialement peu d'élévation de la pression portale (zone de compliance). Une fois la capacité de stockage du flux sanguin dépassée, la pression portale augmente exponentiellement à l'augmentation du flux portal.

Concernant les patients atteints de *MHCCRs*, l'étude met également en valeur la qualité du parenchyme hépatique comme un facteur déterminant des modifications de pression. L'altération du parenchyme hépatique est soulignée par un taux de rétention du test au vert d'indocyanine ICGr-15 plus élevé, ainsi que par la présence à l'examen histologique d'une cytotoxicité due à la chimiothérapie (CASH) plus fréquente. L'utilisation de thérapies ciblées, notamment du

bevacizumab, a démontré un impact bénéfique sur les lésions hépatiques post-chimiothérapie, notamment sur le syndrome d'obstruction sinusoidale induit par l'oxaliplatine (35) (33).

Les résultats de notre étude sont cohérents avec les données de la littérature (à savoir la notion de répondeurs rapides à la chimiothérapie néo-adjuvante) puisqu'une altération du parenchyme hépatique, due à une chimiothérapie néo-adjuvante plus longue, reflète une maladie tumorale métastatique plus agressive. Ces patients pourraient ainsi présentés plus fréquemment une PTCS en raison de la pause dans la réalisation de la chimiothérapie au moment de l'embolisation portale.

L'impact d'une réponse tumorale rapide à la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cadre de MHCCRs initialement non résécables sur la survie globale a déjà été démontré (103). En effet, une réponse rapide à la chimiothérapie d'induction occasionne un pronostic global plus favorable, principalement en raison d'une morbi-mortalité post-opératoire plus faible, surtout en ce qui concerne le taux d'IHPH. Ainsi, les patients initialement considérés comme répondeurs rapides occasionneront des suites opératoires plus simples et donc un état général optimal, pour compléter la chimiothérapie néo-adjuvante déjà engagée. A l'inverse, les patients définis comme mauvais répondeurs en raison de la réalisation pré-opératoire de plus de 12 cycles de chimiothérapies, présentent des suites post-opératoires plus morbides et donc un état général post-opératoire plus fragile, ce qui contre-indique ou retarde l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. L'impossibilité d'associer à la résection chirurgicale une chimiothérapie adjuvante est le principal facteur de risque de récurrence et dont d'échec de la stratégie (104) (96). Dans notre étude, nous confirmons par le biais de la mesure de la pression portale ces connaissances.

La mesure des pressions portales pourrait donc être considérée comme un facteur composite associé à 2 déterminants majeurs des résultats post-hépatomie : la sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie et la qualité du parenchyme hépatique sous-jacent.

D'un point de vue de la volumétrie hépatique, nous n'avons pas identifié d'association entre l'élévation de la pression portale durant l'embolisation portale et (i) le volume du futur foie restant (VFFR), (ii) le poids corporel ou (iii) le volume du futur foie restant par rapport au foie total (VFT). Ces données vont à l'encontre des hypothèses émises au sujet du degré d'hypertrophie hépatique après embolisation, qui dépendrait notamment des valeurs des pressions portales (105). Il est ainsi possible que le degré de régénération hépatique après embolisation portale ne soit pas uniquement lié à l'élévation de la pression portale, mais qu'il soit multifactoriel. De plus, l'analyse des valeurs des pressions portales au moment de l'embolisation portale n'a pas permis de déterminer une association avec la morbi-mortalité post-opératoire, notamment en terme d'incidence d'IHPH, comme cela avait été démontré pour la mesure de la pression lors de la réalisation d'hépatectomie (87).

Bien que rétrospective, notre étude est originale puisqu'il s'agit de la première à démontrer l'impact de la pression portale sur les suites oncologiques à long terme des patients hépatectomisés. L'un des points forts est la réalisation des embolisations portales par un seul et même radiologue durant toute la durée de l'étude, ce qui a permis d'obtenir une procédure homogène au cours de la période d'inclusion. Ainsi, l'échec de la réalisation de la procédure, tout comme le degré d'hypertrophie sont stables durant toute la période d'inclusion. De plus, l'expérience obtenue par le radiologue est la principale explication à l'absence de complications graves lors de l'embolisation portale. Notamment chez les patients présentant une tumeur primitive, où la procédure est plus délicate en raison des dilatations des voies biliaires (98). De même, la réévaluation morphologique après la réalisation de l'embolisation portale a été réalisée par le même radiologue, permettant également une standardisation de la définition de la progression tumorale après embolisation portale.

Les principaux biais de cette étude sont (i) le caractère rétrospectif et (ii) la durée de suivi des patients. En effet, le caractère rétrospectif de l'étude ne permet pas un recueil exhaustif des

données médicales des patients, principalement en termes de survie à long terme, en raison d'un nombre non négligeable de patients perdus de vue. En raison d'une période d'inclusion de 15 ans, des évolutions majeures ont été réalisées, notamment concernant les traitements oncologiques, ce qui entraîne des différences de survies significatives suivant la date d'inclusion des patients (7). De la même façon, la recherche de mutations n'est pas possible de façon rétrospective sur une aussi longue période. Cependant, les mutations génétiques (RAS, RAF, BRAF) chez les patients atteints de métastases hépatiques de cancers colorectaux sont des facteurs pronostiques majeurs en terme de survie au long terme en raison de l'impossibilité à adjoindre une biothérapie (106) (107) (108) (109). Enfin, la population décrite est représentative d'un centre tertiaire de chirurgie hépatique avec des maladies tumorales à un stade avancé. Par exemple, les patients inclus présentant des MHCCR possèdent des moyennes de taux d'ACE avant embolisation, des nodules en nombre et en taille, ainsi qu'un nombre de cures de chimiothérapies avant embolisation élevés par rapport aux données de la littérature, et tous représentatifs d'une maladie métastatique agressive, à l'origine d'un mauvais pronostic (110) (93) (99).

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, nous ne pouvons conclure à un lien de causalité ou de corrélation entre les variations des pressions portales et l'agressivité de la maladie oncologique.

D'autres hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer l'association retrouvée. En effet, soit (i) l'hypertension portale avant embolisation portale peut-être le reflet direct d'une maladie oncologique plus agressive, ou indirect due aux thérapies anti-tumorales et leurs hépatotoxicités. Ainsi, à la suite de chimiothérapies intensives engendrant une hépatotoxicité, la réalisation d'un geste curatif (ré-hépatectomie) lors d'une récurrence n'est pas réalisable. Cela entraînerait l'instauration d'un traitement palliatif et donc une survie plus courte. D'autre part, l'hypertension portale peut être (ii) la cause d'une maladie oncologique plus agressive en raison de son activité pro-inflammatoire. En effet, l'hypertension portale peut être induite par une hépatotoxicité liée aux chimiothérapies ou à d'autres facteurs hépatotoxiques (par exemple la stéatohépatite non

alcoolique). L'hypertension portale peut notamment être un élément de récurrence intra-hépatique en raison de l'inflammation induite, comme cela a été démontré pour l'histoire naturelle du CHC.

Etant donné le caractère inoffensif des mesures des pressions portales pour les patients, nous recommandons leurs réalisations systématiques au cours des embolisations portales avant une hépatectomie majeure. Les valeurs obtenues représentent des paramètres précoces associés à la survie à long terme pour la pré-PVEP et du risque de progression cliniquement significatif pour la PPE. Malgré ses limites, la réalisation de la mesure systématique des pressions portales permettrait, au moment de la réalisation d'une embolisation portale, d'adapter la suite de la prise en charge onco-chirurgicale. En effet, plusieurs adaptations de la stratégie onco-chirurgicale peuvent être mises en place. Pour un patient présentant une PPE > 6 mmHg, ayant donc un risque de progression tumorale après l'embolisation portale, il est possible (i) de modifier la chimiothérapie administrée afin de ne pas engendrer une augmentation de la cytotoxicité hépatique (en effectuant un relai oxaliplatine-irinotécan en raison de leurs toxicités histologiques différentes), (ii) de réaliser une intensification de la chimiothérapie après l'embolisation portale ; ou soit (iii) d'effectuer un bilan de réévaluation prématurément afin de pratiquer le deuxième geste de résection hépatique plus précocement (dès que le volume hépatique obtenu est suffisant, et ce avant l'incidence de la progression tumorale). De plus, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle au moment de la réévaluation permettrait une analyse plus sensible du délai minimal nécessaire avant la réalisation de l'hépatectomie (111) (112).

Plusieurs stratégies oncologiques, chirurgicales et d'occlusions portales ont été instaurées afin d'éviter cette perte de chance.

L'administration d'une *chimiothérapie* pourrait être une solution préventive de la progression tumorale après l'embolisation portale. Jusqu'à aujourd'hui, l'impact du délai entre la dernière administration de l'agent chimiothérapeutique avant l'embolisation et le pourcentage

d'hypertrophie hépatique semble divergent (72) (74). De même, l'administration de chimiothérapies dites d'intervalles après l'embolisation portale ne fait pas consensus (113), bien que son utilisation semble tendre vers un bénéfice concernant la progression après embolisation et la survie globale (114).

Une autre piste, non encore évaluée d'un point de vue oncologique, pourrait être l'administration de chimiothérapies intra-hépatiques chez les patients à risque de progression tumorale. Cela permettrait une intensification des thérapies oncologiques durant l'arrêt de la chimiothérapie par voie intraveineuse, tout en occasionnant moins de cytotoxicité hépatique (115).

D'un point de vue *chirurgical*, la stratégie de la résection hépatique sous contrôle échographique en un temps, sans la réalisation de l'embolisation portale, associée à des gestes de destructions per-opératoires par radiofréquences, permet la réalisation d'une cytoréduction hépatique complète (116). Cette technique évite le phénomène de « *drop-out* » après la réalisation de l'embolisation portale et donc permet d'inclure davantage de patients dans une stratégie curatrice. A long terme, cela permet une survie globale équivalente à une stratégie en deux temps (117) (118). En effet, on note un nombre supérieur de taux de résections avec des marges d'envahissements microscopiques (R1, inférieures à 1mm), sources de récurrences intra-hépatiques plus élevées. Cependant, contrairement à la stratégie de résection en deux temps qui inclut moins de patients, en raison du phénomène de « *drop-out* », elle permet des taux de survie équivalents. Cette stratégie ne peut se concevoir qu'avec l'adjonction de chimiothérapies modernes en raison du taux plus élevé de résections marginales (119). Un autre avantage réside dans le raccourcissement global de la prise en charge chirurgicale. En effet, compte tenu d'un seul temps chirurgical, le délai jusqu'à la reprise de la chimiothérapie est plus faible.

A l'opposé, une autre technique *chirurgicale* dite de résection hépatique en deux temps accélérée, a été introduite. Définie par l'acronyme ALPPS pour « *Associated Liver Partition and Portal vein ligation*

for Staged hepatectomy » elle correspond, en premier, à la cytoréduction complète des lésions tumorales du futur foie restant, ainsi qu'à la ligature de la branche portale controlatérale et de la transection hépatique. Dans un second temps, en moyenne huit jours après, la deuxième partie de la procédure ne consiste plus qu'à terminer de l'hépatectomie déjà initiée avec la ligature de la veine sus-hépatique et de la branche artérielle (120).

L'objectif de la technique d'ALPPS est la réalisation d'une stratégie permettant une régénération et une hypertrophie hépatique intense et rapide, tout en évitant par une durée plus courte, une progression tumorale entre les deux temps. En effet, la technique d'ALPPS permet une hypertrophie rapide et importante, donc un taux de résection hépatique intéressant, et ce, même en la réalisant chez des patients qui avaient préalablement bénéficiés d'une embolisation portale mais qui n'avaient pas obtenu une hypertrophie hépatique suffisante (121) (122) (123).

Néanmoins, cette technique présente une mortalité post-opératoire plus importante qu'une hépatectomie majeure après une embolisation portale. Le principal facteur d'échec à cette stratégie est un âge supérieur à 60 ans. Compte tenu de l'âge moyen des patients atteints de néoplasie hépatique, seul un faible nombre de patients peut en bénéficier (123). Contrairement aux données brutes d'hypertrophie après ALPPS, la mortalité post-opératoire au second temps chirurgical est principalement dû à des IHPH fatales (124). L'étude de l'hypertrophie hépatique après le premier temps de l'ALPPS révèle que celle-ci est notamment sous l'influence de la pression portale après ligature de la branche portale. Ainsi, en présence d'une pression portale sous le seuil de 20mmHg, une hypertrophie importante est obtenue. Au-dessus de ce seuil, l'hypertrophie hépatique sera plus faible. Compte tenu de ce niveau élevé de pression portale, il apparaît probable qu'au-delà de ce seuil, l'hypertrophie soit moins importante en raison d'une réponse inflammatoire devenue délétère. De plus, sachant que l'hypertrophie hépatique était systématiquement suffisante, cela prouve l'absence de corrélation entre l'hypertrophie et la fonction hépatique (111). En terme de survie au long cours, pour le moment, les données disponibles sont encore insuffisantes. Néanmoins, le taux de résections chirurgicales est plus élevé que la stratégie d'hépatectomie en deux temps, mais est

contrebalancé par une mortalité post-opératoire ainsi qu'un taux de récurrences précoces plus important (122). Etant donné un taux de résections complètes comparable et un taux de récurrences précoces plus important, il semblerait que la technique d'ALPPS soit la source d'une inflammation locale plus importante qu'une stratégie conventionnelle en deux temps, entraînant une importante progression tumorale.

En ce qui concerne *l'occlusion portale*, différentes techniques ont été mises au point. En effet, la solution communément réalisée est une *embolisation portale par voie trans-hépatique*. Les différents matériaux utilisés lors de l'embolisation portale n'ont été comparés que par rapport à l'hypertrophie induite. L'utilisation de colle à base de NBCA semble ainsi être la plus efficace pour induire une hypertrophie permettant la résection hépatique. Dans notre étude, le taux d'hypertrophie hépatique insuffisante était de 2% (n=4). A l'inverse, la réalisation d'une *ligature de la branche portale* par voie chirurgicale est une technique moins utilisée, principalement en raison de son caractère plus invasif qu'une embolisation par voie radiologique. La comparaison de ces deux techniques n'indique pas de différences significatives de l'hypertrophie hépatique ainsi que du taux de faisabilité de la résection chirurgicale (125) (126). Cependant, chacune présente des avantages. En effet, la réalisation d'une embolisation par radiologie interventionnelle permet de façon concomitante une embolisation du foie droit et du segment IV, afin de permettre, lors d'une résection droite élargie, une hypertrophie plus importante. A l'opposé, la ligature chirurgicale peut être réalisée dans le cadre d'une hépatectomie en deux temps, durant le même temps opératoire que la première intervention chirurgicale (la résection des lésions hépatiques dans le futur foie restant). Cette stratégie permettrait notamment de réduire le délai entre les deux résections hépatiques, et potentiellement une éventuelle progression tumorale, ainsi que de réséquer une lésion primitive colique durant le premier temps opératoire (127). Cependant, à l'heure actuelle, les données comparant les deux techniques tant d'un point de vue du taux de « *drop-out* » que de la survie à long terme sont insuffisants (125).

CONCLUSION

La prise en charge curative des pathologies néoplasiques hépatiques, quelles soient primitives ou secondaires repose principalement sur la chirurgie. Compte tenu du faible nombre de patients pouvant bénéficier d'une hépatectomie complète, l'embolisation portale préopératoire est utilisée afin d'hypertrophier le futur foie restant, ceci afin de diminuer le taux de décès lié à l'insuffisance hépatique post-hépatectomie. Néanmoins, l'embolisation induit une progression tumorale qui peut contre-indiquer la réalisation de l'hépatectomie prévue.

A court terme, notre étude a permis d'identifier la mesure de la pression portale lors de l'embolisation portale comme un facteur pronostic de la progression tumorale cliniquement significative (PTCS). En effet, la PTCS est associée à une élévation de la pression portale en présence de métastases hépatiques de cancers colorectaux. En revanche, la PTCS se traduit par une pression portale élevée uniquement avant l'embolisation pour les tumeurs primitives. A long terme, nos résultats identifient l'hypertension portale avant l'embolisation comme un facteur de risque de décès précoces.

A ce jour, notre étude est la première à mettre en valeur le lien entre l'homéostasie du parenchyme hépatique, par le biais des valeurs des pressions portales avant l'embolisation portale, et l'évolution oncologique à court et à long terme des pathologies néoplasiques hépatique primitives et secondaires.

Etant donné l'impact de la déterminations précoces des valeurs des pressions portales, celles-ci peuvent être directement utilisées pour anticiper (par des traitements oncologiques) la progression tumorale après une embolisation portale. A l'inverse, étant donné l'impact à long terme des facteurs traduisant une altération du parenchyme hépatique, une adaptation des thérapies oncologiques administrées pourrait être entreprise afin d'éviter une hépato-toxicité chimio-induite, qui se révélerait néfaste à long terme.

VU
Strasbourg, le 27/06/2019
Le président du Jury de Thèse

Professeur *Ph. Bachellier*

Professeur Philippe BACHELLIER
Chef de Pôle
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Pôle des Pathologies Digestives Hépatiques
et de la Transplantation - Hôpital de Hautepierre
67098 STRASBOURG Cedex
Tél. 03 88 12 72 58 - Fax 03 88 12 72 86
Email philippe.bachellier@chru-strasbourg.fr
N° ADELI : 67 10 6254 5 - N° RPPS 1000243001 4

VU et approuvé,
Strasbourg, le 21 JUIN 2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILA



BIBLIOGRAPHIE

1. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clin Liver Dis.* Mai 2011; 15(2):223-43.
2. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog.* Mai 2017; 15(2):223-43.
3. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol.* Mars 2014; 6:99-109.
4. Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* Mai 2016;13(5):261-80.
5. Mella, J, Biffin, A., Radcliffe, A. G., Stamatakis, J. D. and Steele, R. J. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg.* Déc 2005. 84: 1731-1736.
6. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* Juill 2002; 235(6):759-66
7. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* Août 2009;27(22):3677-83.
8. Kianmanesh R, Sauvanet A, Hentic O, Couvelard A, Lévy P, Vilgrain V, et al. Two-step surgery for synchronous bilobar liver metastases from digestive endocrine tumors: a safe approach for radical resection. *Ann Surg.* Avr 2008; 247(4):659-65.
9. Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine Hepatic Metastases. *Ann Surg.* Mai 2005;241(5):776-85.

10. Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet J-F, Dromain C, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery. Avr 2003;133(4):375-82.*
11. Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, et al. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol. Juill 2003; 10(6):705-10.*
12. Weinrich M, Weiß C, Schuld J, Rau BM. Liver resections of isolated liver metastasis in breast cancer: results and possible prognostic factors. *HPB Surg. Janv 2014; 2014:893829.*
13. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol. Avr 2000; 26(3):209-12.*
14. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery. Avr 2000;127(4):383-9.*
15. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg. Janv 2008;247(1):125-35.*
16. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg. Oct 1996;224(4):509-22.*
17. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol. Mars 2011;29(8):1083-90.*
18. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol. Mars 2005;23(9):2038-48.*
19. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg. Avr 2000;231(4):480-6.*

20. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB*. Août 2011;13(8):528-35.
21. Suc B, Panis Y, Belghiti J, Fékété F. « Natural history » of hepatectomy. *Br J Surg*. Janv 1992;79(1):39-42.
22. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Kofler B, Sutedja N, Elbers H, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg*. Juin 2011;98(6):836-44.
23. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The « 50-50 criteria » on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. Déc 2005;242(6):824-8, discussion 828-829.
24. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. Oct 2002;236(4):397-406; discussion 406-407.
25. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau J-M, Abdalla EK, Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl*. Sept 2003;9(9):S18-25.
26. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant liver volume to body weight ratio $> \text{ or } = 0.5\%$: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver. *J Am Coll Surg*. Janv 2007;204(1):22-33.
27. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*. Nov 1997;26(5):1176-81.
28. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*. Nov 2000;232(5):665-72.

29. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. Mai 2005;12(1):16-22.
30. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. Janv 2008;247(1):118-24.
31. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. Déc 2012;19(13):4287-99.
32. Fong Y, Bentrem DJ. CASH (Chemotherapy-Associated Steatohepatitis) Costs. *Ann Surg*. Janv 2006;243(1):8-9.
33. Volk AM, Fritzmann J, Reissfelder C, Weber GF, Weitz J, Rahbari NN. Impact of Bevacizumab on parenchymal damage and functional recovery of the liver in patients with colorectal liver metastases. *BMC Cancer*. Févr 2016;16:84.
34. Duwe G, Knitter S, Pesthy S, Beierle AS, Bahra M, Schmelzle M, et al. Hepatotoxicity following systemic therapy for colorectal liver metastases and the impact of chemotherapy-associated liver injury on outcomes after curative liver resection. *Eur J Surg Oncol*. sept 2017;43(9):1668-81.
35. Pessaux P, Panaro F, Casnedi S, Zeca I, Marzano E, Bachellier P, et al. Targeted molecular therapies (cetuximab and bevacizumab) do not induce additional hepatotoxicity: preliminary results of a case-control study. *Eur J Surg Oncol*. juin 2010;36(6):575-82.
36. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. Janv 2006;243(1):1-7.
37. Tzeng C-WD, Cooper AB, Vauthey J-N, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB (Oxford)*. mai 2014;16(5):459-68.

38. Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J. Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg.* févr 1999;229(2):210-5.
39. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg.* oct 2004;240(4):698-708; discussion 708-710.
40. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg.* sept 2003;90(9):1131-6.
41. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* oct 1986;10(5):803-8.
42. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Guvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* mai 1990;107(5):521-7.
43. Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, Shimada K, Yamamoto J, Yamazaki S, et al. [Preoperative portal embolization increases safety of hepatectomy]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* sept 1991;92(9):1320-3.
44. Makuuchi M, Kosuge T, Lygidakis NJ. New possibilities for major liver surgery in patients with Klatskin tumors or primary hepatocellular carcinoma--an old problem revisited. *Hepatogastroenterology.* août 1991;38(4):329-36.
45. Azoulay D, Raccuia JS, Castaing D, Bismuth H. Right portal vein embolization in preparation for major hepatic resection. *J Am Coll Surg.* sept 1995;181(3):266-9.
46. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg.* janv 2008;247(1):49-57.

47. Madoff DC, Hicks ME, Vauthey J-N, Charnsangavej C, Morello FA, Ahrar K, et al. Transhepatic portal vein embolization: anatomy, indications, and technical considerations. *Radiographics*. oct 2002;22(5):1063-76.
48. de Baere T, Denys A, Madoff DC. Preoperative portal vein embolization: indications and technical considerations. *Tech Vasc Interv Radiol*. mars 2007;10(1):67-78.
49. de Baere T, Roche A, Elias D, Lasser P, Lagrange C, Bousson V. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology*. déc 1996;24(6):1386-91.
50. Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology*. août 1996;200(2):559-63.
51. Matsuoka T. [Experimental studies of intrahepatic portal vein embolization and embolic materials]. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi*. mai 1989;49(5):593-606.
52. Yamakado K, Takeda K, Nishide Y, Jin J, Matsumura K, Nakatsuka A, et al. Portal vein embolization with steel coils and absolute ethanol: a comparative experimental study with canine liver. *Hepatology*. déc 1995;22(6):1812-8.
53. Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology*. avr 1999;29(4):1099-105.
54. Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl*. mars 2002;8(3):233-40.
55. Shindoh J, Truty MJ, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Huang SY, et al. Kinetic growth rate after portal vein embolization predicts posthepatectomy outcomes: toward zero liver-related mortality in patients with colorectal liver metastases and small future liver remnant. *J Am Coll Surg*. févr 2013;216(2):201-9.

56. Crumm S, Cofan M, Juskeviciute E, Hoek JB. Adenine nucleotide changes in the remnant liver: An early signal for regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology*. sept 2008;48(3):898-908.
57. Abshagen K, Eipel C, Vollmar B. A critical appraisal of the hemodynamic signal driving liver regeneration. *Langenbecks Arch Surg*. avr 2012;397(4):579-90.
58. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. févr 1997;94(4):1441-6.
59. Mohammed FF, Khokha R. Thinking outside the cell: proteases regulate hepatocyte division. *Trends Cell Biol*. oct 2005;15(10):555-63.
60. Padiaditakis P, Lopez-Talavera JC, Petersen B, Monga SP, Michalopoulos GK. The processing and utilization of hepatocyte growth factor/scatter factor following partial hepatectomy in the rat. *Hepatology*. oct 2001;34(4 Pt 1):688-93.
61. Kwon YJ, Lee KG, Choi D. Clinical implications of advances in liver regeneration. *Clin Mol Hepatol*. mars 2015;21(1):7-13.
62. Sato Y, Tsukada K, Hatakeyama K. Role of shear stress and immune responses in liver regeneration after a partial hepatectomy. *Surg Today*. janv 1999;29(1):1-9.
63. Schoen JM, Wang HH, Minuk GY, Lautt WW. Shear stress-induced nitric oxide release triggers the liver regeneration cascade. *Nitric Oxide*. Oct 2001;5(5):453-64.
64. Hoehme S, Brulport M, Bauer A, Bedawy E, Schormann W, Hermes M, et al. Prediction and validation of cell alignment along microvessels as order principle to restore tissue architecture in liver regeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. juin 2010;107(23):10371-6.
65. Ding B-S, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*. nov 2010;468(7321):310-5.

66. Kito Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler sonography of hepatic arterial blood flow velocity after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *AJR Am J Roentgenol.* avr 2001;176(4):909-12.
67. Denys AL, Abehsera M, Leloutre B, Sauvanet A, Vilgrain V, O'Toole D, et al. Intrahepatic hemodynamic changes following portal vein embolization: a prospective Doppler study. *Eur Radiol.* 1 oct 2000;10(11):1703-7.
68. Goto Y, Nagino M, Nimura Y. Doppler estimation of portal blood flow after percutaneous transhepatic portal vein embolization. *Ann Surg.* août 1998;228(2):209-13.
69. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey J-N. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* nov 2007;94(11):1386-94.
70. de Baere T, Denys A, Paradis V. Comparison of four embolic materials for portal vein embolization: experimental study in pigs. *Eur Radiol.* juin 2009;19(6):1435-42.
71. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol.* août 2010;17(8):2081-9.
72. Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg.* mars 2006;10(3):365-70.
73. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* mars 2008;247(3):451-5.
74. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R, et al. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol.* juin 2006;79(942):473-8.

75. Elias D, De Baere T, Roche A, Ducreux M, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* juin 1999;86(6):784-8.
76. Hoekstra LT, van Lienden KP, Doets A, Busch ORC, Gouma DJ, van Gulik TM. Tumor progression after preoperative portal vein embolization. *Ann Surg.* nov 2012;256(5):812-7; discussion 817-818.
77. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* févr 2009;100(4):617-22.
78. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* août 2001;34(2):267-72.
79. Hayashi S, Baba Y, Ueno K, Nakajo M, Kubo F, Ueno S, et al. Acceleration of primary liver tumor growth rate in embolized hepatic lobe after portal vein embolization. *Acta Radiol.* sept 2007;48(7):721-7.
80. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D, et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg.* févr 2010;97(2):240-50.
81. Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative Histological-Hemodynamic Correlations in Cirrhosis. *Hepatology.* avr 2012;55(4):1146-53.
82. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now There Are Many (Stages) Where Before There Was One: In Search of a Pathophysiological Classification of Cirrhosis. *Hepatology.* avr 2010;51(4):1445-9.
83. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* août 2007;133(2):481-8.

84. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol.* mai 2009;50(5):923-8.
85. Faitot F, Allard M-A, Pittau G, Ciaccio O, Adam R, Castaing D, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on the course of hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* juill 2015;62(1):179-87.
86. Clavien P-A, Oberkofler CE, Raptis DA, Lehmann K, Rickenbacher A, El-Badry AM. What is critical for liver surgery and partial liver transplantation: Size or quality? *Hepatology.* août 2010;52(2):715-29.
87. Allard M-A, Adam R, Bucur P-O, Termos S, Cunha AS, Bismuth H, et al. Posthepatectomy portal vein pressure predicts liver failure and mortality after major liver resection on noncirrhotic liver. *Ann Surg.* nov 2013;258(5):822-9; discussion 829-830.
88. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* janv 2009;45(2):228-47.
89. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* mai 2011;149(5):713-24.
90. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery.* mai 2011;149(5):680-8.
91. Mise Y, Vauthey J-N, Zimmitti G, Parker NH, Conrad C, Aloia TA, et al. Ninety-day Postoperative Mortality Is a Legitimate Measure of Hepatopancreatobiliary Surgical Quality. *Ann Surg.* déc 2015;262(6):1071-8.

92. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. Irinotecan Study Group. *NEJM*. Sept 2000; 28;343(13):905-14.
93. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Zorzi D, Brudvik KW, Kim BJ, et al. Predictors of Safety and Efficacy of 2-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg*. juill 2016;223(1):99-108.
94. Regimbeau JM, Cosse C, Kaiser G, Hubert C, Laurent C, Lapointe R, et al. Feasibility, safety and efficacy of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases of colorectal cancer: a LiverMetSurvey analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(5):396-405.
95. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Pessaux P, Jaeck D. Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects. *Dig Surg*. 2011;28(2):121-6.
96. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan L-A, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. déc 2008;248(6):994-1005.
97. Giuliante F, Ardito F, Ferrero A, Aldrighetti L, Ercolani G, Grande G, et al. Tumor progression during preoperative chemotherapy predicts failure to complete 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: results of an Italian multicenter analysis of 130 patients. *J Am Coll Surg*. août 2014;219(2):285-94.
98. Alvarez FA, Castaing D, Figueroa R, Allard MA, Golse N, Pittau G, et al. Natural history of portal vein embolization before liver resection: a 23-year analysis of intention-to-treat results. *Surgery*. 2 mars 2018;
99. Imai K, Benitez CC, Allard M-A, Vibert E, Cunha AS, Cherqui D, et al. Failure to Achieve a 2-Stage Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: How to Prevent It? *Ann Surg*. nov 2015;262(5):772-8; discussion 778-779.

100. Schafer J, d'Almeida MS, Weisman H, Lauth WW. Hepatic blood volume responses and compliance in cats with long-term bile duct ligation. *Hepatology*. oct 1993;18(4):969-77.
101. Lauth WW, Greenway CV. Hepatic venous compliance and role of liver as a blood reservoir. *Am J Physiol*. août 1976;231(2):292-5.
102. Lauth WW, Legare DJ. Passive autoregulation of portal venous pressure: distensible hepatic resistance. *Am J Physiol*. nov 1992;263(5 Pt 1):G702-708.
103. Pommier R, Ronot M, Cauchy F, Gaujoux S, Fuks D, Faivre S, et al. Colorectal liver metastases growth in the embolized and non-embolized liver after portal vein embolization: influence of initial response to induction chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. sept 2014;21(9):3077-83.
104. Cauchy F, Aussilhou B, Dokmak S, Fuks D, Gaujoux S, Farges O, et al. Reappraisal of the risks and benefits of major liver resection in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg*. nov 2012;256(5):746-52; discussion 752-754.
105. Mohkam K, Rode A, Darnis B, Manichon A-F, Bousset L, Ducerf C, et al. Hepatic venous pressure gradient after portal vein embolization: An accurate predictor of future liver remnant hypertrophy. *Surgery*. août 2018;164(2):227-32.
106. Passot G, Denbo JW, Yamashita S, Kopetz SE, Chun YS, Maru D, et al. Is hepatectomy justified for patients with RAS mutant colorectal liver metastases? An analysis of 524 patients undergoing curative liver resection. *Surgery*. 2017;161(2):332-40.
107. Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, Chun YS, Kopetz SE, Passot G, et al. RAS Mutation Predicts Positive Resection Margins and Narrower Resection Margins in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2635-43.
108. Passot G, Chun YS, Kopetz SE, Overman MJ, Conrad C, Aloia TA, et al. Prognostic factors after resection of colorectal liver metastases following preoperative second-line chemotherapy: Impact of RAS mutations. *Eur J Surg Oncol*. sept 2016;42(9):1378-84.

109. Brudvik KW, Jones RP, Giuliante F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 25 mai 2017;
110. Faitot F, Soubrane O, Wendum D, Sandrini J, Afchain P, Balladur P, et al. Feasibility and survival of 2-stage hepatectomy for colorectal metastases: definition of a simple and early clinicopathologic predicting score. *Surgery.* mars 2015;157(3):444-53.
111. Tomassini F, D'Asseler Y, Giglio MC, Lecluyse C, Lambert B, Sainz-Barriga M, et al. Hemodynamic changes in ALPPS influence liver regeneration and function: results from a prospective study. *HPB (Oxford).* 9 oct 2018;
112. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW, Bennink RJ, van Gulik TM. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg.* juin 2011;98(6):825-34.
113. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A, Viganò L, Capussotti L. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Ann Surg Oncol.* avr 2012;19(4):1310-5.
114. Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, Jarnagin W, Brown K, D'Angelica M, et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg.* déc 2013;148(12):1103-8.
115. White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 1 juin 2008;97(7):601-4.
116. Torzilli G, Procopio F, Botea F, Marconi M, Del Fabbro D, Donadon M, et al. One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery.* juill 2009;146(1):60-71.

117. Viganò L, Torzilli G, Cimino M, Imai K, Vibert E, Donadon M, et al. Drop-out between the two liver resections of two-stage hepatectomy. Patient selection or loss of chance? *Eur J Surg Oncol.* sept 2016;42(9):1385-93.
118. Faitot F, Faron M, Adam R, Elias D, Cimino M, Cherqui D, et al. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg.* nov 2014;260(5):822-7; discussion 827-828.
119. Torzilli G, Viganò L, Cimino M, Imai K, Vibert E, Donadon M, et al. Is Enhanced One-Stage Hepatectomy a Safe and Feasible Alternative to the Two-Stage Hepatectomy in the Setting of Multiple Bilobar Colorectal Liver Metastases? A Comparative Analysis between Two Pioneering Centers. *Dig Surg.* 2018;35(4):323-32.
120. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* mars 2012;255(3):405-14.
121. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Esch JS am, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *BJs.* 1 févr 2013;100(3):388-94.
122. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* nov 2014;260(5):829-36; discussion 836-838.
123. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg.* mai 2018;267(5):833-40.

124. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* nov 2015;262(5):780-5; discussion 785-786.
125. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery.* avr 2015;157(4):690-8.
126. Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJA, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* sept 2017;26(3):257-67.
127. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg.* juill 2003;197(1):164-70.

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MONSCH Prénom : Edgar

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 25/7/2009

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME

Introduction

La résection chirurgicale représente la principale stratégie curative à la fois pour les néoplasies hépatiques primitives et secondaires. L'insuffisance hépatique post-hépatectomie, dont l'incidence est liée à une résection hépatique laissant un volume parenchymateux insuffisant, représente la principale complication potentiellement mortelle. L'embolisation portale pré-opératoire est utilisée afin de permettre une résection parenchymateuse plus importante, tout en diminuant le risque d'insuffisance hépatique post-opératoire. A ce phénomène d'hypertrophie du futur foie restant, s'associe une progression tumorale qui peut contre-indiquer la résection chirurgicale. Notre objectif a été d'évaluer à court et à long terme l'impact oncologique de la pression portale lors de l'embolisation avant une hépatectomie.

Méthode

Tous les patients ayant bénéficiés d'une embolisation portale par la voie controlatérale avec une mesure des pressions portales entre janvier 2000 et décembre 2015 ont été inclus. Le critère de jugement principal est la progression tumorale cliniquement significative (PTCS). Nous avons évalué selon notre critère de jugement et selon la survie globale, l'ensemble des caractéristiques oncologiques, biologiques et des valeurs des pressions portales avant et après l'embolisation. Ainsi, l'élévation de la pression portale (PPE) est définie comme la différence entre les valeurs avant (Pré-PVEP) et après (Post-PVEP) l'embolisation.

Résultats

201 patients ont été inclus, avec une PTCS de 41%. Dans la population générale, la PTCS est associée à la Pré-PVEP ($p=0,014$), la Post-PVEP ($p=0,03$) et la PPE ($p=0,083$). Pour les tumeurs hépatiques primitives, en analyse univariée, la PTCS est associée à la Pré-PVEP ($p=0,006$). En revanche, la survie n'est pas impactée par les valeurs des pressions portales. Pour les métastases hépatiques de cancers colorectaux (MHCCRs), la PTCS est associée en analyse multivariée à la PPE >6 mmHg ($p=0,046$). De plus, la survie globale est associée à la PTCS ($p=0,014$) et à la Pré-PVEP >10 mmHg ($p=0,002$). Les facteurs de risque d'une PPE >6 mmHg sont la perturbation du taux de rétention au vert d'indocyanine et la présence d'une chimio-toxicité hépatique. De même, les facteurs de risque d'une Pré-PVEP >10 mmHg sont l'âge, des primitifs coliques, l'absence de biothérapies, une stratégie chirurgicale en 1 temps et un faible nombre de nodules.

Conclusion

Par le biais de la mesure des pressions portales lors de l'embolisation portale avant une hépatectomie majeure, nous avons pu mettre en évidence le lien entre l'homéostasie du parenchyme hépatique et son impact oncologique à court et à long terme. En effet, la PTCS est associée à une PPE >6 mmHg pour les MHCCRs, alors qu'elle est associée à une Pré-PVEP élevée pour les tumeurs primitives. De plus, l'hypertension portale avant une embolisation portale (Pré-PVEP >10 mmHg) est un facteur de risque de décès précoces pour les MHCCRs.

Rubrique de classement : Thèse de Chirurgie Générale

Mots-clés : chirurgie hépatique, tumeurs hépatiques, métastases hépatiques de cancer colorectal, embolisation portale, progression tumorale, survie globale, pressions portales

Président : Monsieur le Pr. Bachellier
Assesseeurs : Madame le Pr. Brigand
Monsieur le Dr. Greget
Monsieur le Pr. Rohr

Adresse de l'auteur : Edgar MONSCH 13, allée de la Charmille, 67210 Obernai