



HAL
open science

Création d'une combinaison de marqueurs non-invasifs pour prédire le risque d'insuffisance hépatique post opératoire chez des patients opérés d'un carcinome hépato cellulaire et comparaison aux méthodes invasives

Clémence Guyard

► To cite this version:

Clémence Guyard. Création d'une combinaison de marqueurs non-invasifs pour prédire le risque d'insuffisance hépatique post opératoire chez des patients opérés d'un carcinome hépato cellulaire et comparaison aux méthodes invasives. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03694975

HAL Id: dumas-03694975

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03694975>

Submitted on 14 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Année 2022

N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

**CREATION D'UNE COMBINAISON DE MARQUEURS NON-INVASIFS
POUR PREDIRE LE RISQUE D'INSUFFISANCE HEPATIQUE POST
OPERATOIRE CHEZ DES PATIENTS OPERES D'UN CARCINOME
HEPATO CELLULAIRE ET COMPARAISON AUX METHODES
INVASIVES**

Présentée et soutenue publiquement
le 19 avril 2022

Par

GUYARD, Clémence

Né(e) le 30/09/1991 à LYON 4ème

Dirigée par Dr HOBEIKA Christian

Jury :

M. Le Professeur SOUBRANE Olivier, PU-PH Président
M. Le Professeur PENNA Christophe, PU-PH..... Membre du jury
M. Le Professeur RONOT Maxime, PU-PH Membre du jury
M. Le Docteur CAUCHY François, PH-U Membre du jury
M. Le Docteur VORON Thibault, MCU-PH Membre du jury

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

Remerciements

A mon jury,

A M. le Professeur Olivier Soubrane,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en remercie. Je vous remercie de m'avoir partagé pendant dans le service de chirurgie hépato-bilio-pancréatique et de transplantation hépatique de l'hôpital Beaujon votre passion de la chirurgie hépatique et de la transplantation avec tant d'envie mais aussi de la photographie pendant ces semaines ralenties par le COVID.

A M. le Professeur Christophe Penna,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury. Sachez que la richesse de votre enseignement, vos qualités de chirurgien et de clinicien sont inspirantes pour tout interne de chirurgie. Ce semestre en chirurgie digestive à l'hôpital Bicêtre avec votre bienveillance était parfait, j'espère avec l'honneur de pouvoir travailler très prochainement dans votre équipe.

A M. le Professeur Maxime Ronot,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury et je vous en remercie. Vos connaissances de la chirurgie hépato-biliaire et votre disponibilité pendant les staffs hépato-biliaires sont des exemples à suivre pour tous les internes de chirurgie. Merci pour votre volonté de nous former à la radiologie et sachez que nous sommes nombreux à vous admirer.

A Mr le Docteur Thibault Voron,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie aussi de tout mon semestre à Saint-Antoine. J'ai aimé tous les moments passés à discuter de la médecine, de la chirurgie œsogastrique et de la vie. Garde précieusement cette capacité à écouter, comprendre, transmettre et apprendre que tu as avec les internes.

A Mr le Docteur Francois Cauchy,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et surtout d'avoir été l'initiateur de ce sujet. J'ai beaucoup aimé tes enseignants pendant mon semestre en chirurgie hépatobiliaire à Beaujon.

A Mr le Docteur Christian Hobeika,

Merci d'être mon directeur de thèse et pour tout ce travail fourni. Tu es très impressionnant, tes compétences, ton savoir et ta gentillesse sont des armes qui feront de toi, je l'espère, un universitaire exemplaire.

A mes proches,

A Véronique et Philippe, mes parents, merci d'être qui vous êtes, de nous soutenir avec tant d'amour et de ne jamais poser les questions qui fâchent. Mes remerciements ne seront jamais à la hauteur de la bienveillance que vous me portez.

A mes frère et sœurs. Je suis fière de chacun d'entre vous et de la relation qui nous lie aujourd'hui. Anne-Laure, merci de m'avoir ouvert toutes les portes. Nicolas, ravie de rejoindre ce groupe de docteurs même si mon travail n'est rien à côté du tien, tu es mon exemple. Justine, merci d'être si présente dans mon quotidien et d'avoir la patience de m'écouter. A Joséphine.

A Valérie, ma tante chérie. Tu es un modèle pour nous toutes. J'admire ta force et ton indépendance.

Au club des six, à la force, à la joie et à l'amour que vous me donnez. A Aurore, hâte d'être vieilles ensemble, à cette relation qui ne flanche pas. A Bertille, si près de mon cœur et pourtant loin des yeux. A Clara, à toujours à mes côtés, tes capacités manuelles sont motrices et ton indécision m'aide à ne pas en avoir ! A Emilie qui a la facilité de comprendre le digestif, à nos voyages et rires. A Aubane, que j'admire tant ton calme et ta bonté, merci pour la voile. A Grégoire, tu es si important dans notre équilibre et apaisant. A vos +1 !

A Olivier et l'avenir.

A mes amis Lyonnais d'enfance et de médecine, à mes amis du Cha, à cette sous colle de D4 au top, Clémentine, Kevin et Laure.

A Camille, Elsa et Marie, mes premières amies internes parisiennes, en mémoire à la manière soudées dont on s'est portées en début d'internat.

A tous mes co-internes, de mes préférés à ceux qui m'ont déstabilisé. A ceux qui sont devenus des amis. J'ai beaucoup grandi à vos côtés, beaucoup appris, beaucoup ri et beaucoup bu. A

Clari, Gaspard, Jade, Rémi, Nicolas, Charles, Camélia, Dan, Camille, Laure, Hugues, Adrien, Lucien, Benjamin, Stella, Fabio, Pauline, Thu, Marc, Thomas et à mes socles Théo et Clément. A ceux de gynécologie-Obstétrique, à Camille, Philippa, Magali, Déborah, Doriane, Guillaume et Anthony. Vous m'avez permis de vivre trois semestres remplis de joies et sans tabou. Je vous ai quitté avec beaucoup de peine.

A Thomas, on s'est beaucoup compris pendant ce semestre. J'aime cette relation amicale qui est en train de naître. Merci pour ma thèse et courage pour la tienne !

A mes cheffes préférées et amies Marthe et Mathilde. Aux chefs que j'ai admirés : Bruno, PTV, Julien, Patricia, Laure, Mathilde C, Alban, Alexandru, François, Alexandre, Clotilde, Thibault, Marie, Massimo, Marielle, Michaela, Antoine, Clément, Juliette, Justin et Anna.

A tous les services dans lesquels je suis passée, merci. J'ai tant aimé apprendre et grandir à vos côtés.

Au service de Gynécologie obstétrique de VSG du Dr MATHERON, je n'oublierai jamais aucun détail de ce premier semestre qui m'est si cher. A PTV pour ton coaching, à Bruno pour ta sensibilité, à Lamia pour ton dynamisme, à Julien pour ces gardes inoubliables.

A Louis-Mourier, son expertise du périnée et au Pr Mandelbrot, à cette garde du 16 septembre 2017 qui a introduit le doute en moi.

Au service de chirurgie digestive du Pr WIND, à cette première anastomose colo-anale qui a révélé l'évidence de la chirurgie digestive. Aux conseils d'Alban.

A la Maternité de Saint Denis du Dr BOUNAN et toutes ces femmes si singulières que j'ai tant aimé soigner. A ces co-internes si palpitants. A Laure et Patricia.

Au Service de Chirurgie hépatobiliaire de la Pitié du Pr VAILANT. A la douceur du Pr Vaillant pour mon premier vrai semestre d'interne de chirurgie digestive. Aux chefs de cliniques exceptionnels. A cette équipe de co-internes et nos poissons Fistule et Mickulicz.

Au service de chirurgie de Cochin du Pr DOUSSET, à la rencontre avec Jade et Marthe. Aux visites nocturnes au château avec Rémi.

A l'hôpital Beaujon ou j'ai adoré travailler pendant un an, malgré le Covid. Au service de chirurgie Hépatobiliaire du Pr SOUBRANE. Au Pr SAUVANET, Safi, Béa pour leurs expertises toujours dans le sourire. A François et Christian pour ma thèse. Au service du Pr

PANIS et cet été si stimulant, à ces enseignements retenus par cœur. Aux gastro-entérologues parfaits, merci Carmen et Francesca.

Au service de chirurgie digestive du Pr PARC. A Thibault pour l'émulsion intellectuel. Merci à Clotilde et Alexandre de m'avoir tant appris sur le plan chirurgical. A Nabil et nos visites aux soins. A ces pots covidés hebdomadaires entre co internes et chefs.

Au service de chirurgie digestive de Bicêtre du Pr PENNA. Merci de votre normalité, d'avoir tant envie de nous transmettre. A Clément pour la découverte malheureuse de geoguessr ! Ce semestre m'a fait un bien fou, vous êtes des sacrés exemples à suivre.

Au service de chirurgie thoracique de Tenon du Pr ASSOUARD. Merci pour ce semestre où j'ai pu, enfin, écrire ma thèse. Merci à Justin, de me faire confiance, de m'avoir tant autonomisé alors que je suis que digestif. Tu es ma référence du type de chef que je souhaite être. Merci à Anna, pour ta motivation sans faille !

Ils sont rarissimes ces matins où je me suis levée en n'ayant pas envie de chirurgie et je vous en remercie parce que c'est grâce à vous : chefs et co internes qui m'avez donné de votre temps et de votre savoir, et à vous : externes, infirmières, aides-soignants, étudiants pour votre aide, j'espère vous avoir aidé en retour.

Résumé :

Contexte : L'insuffisance hépatique post-opératoire (IHPO) est une complication rare mais redoutée. L'objectif était de tester si une combinaison de marqueurs non-invasifs (MNI) pouvait prédire le risque d'IHPO chez les patients ayant subi une résection hépatique d'un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Méthodes : Les patients atteints de CHC opérés entre 2012 et 2020 ont été inclus. Une combinaison pertinente de MNI pour modéliser le risque d'IHPO a été identifiée. Les variables d'ajustement étaient l'IMC, le score ASA, le sexe masculin, le volume du futur foie restant (FFR), la difficulté de la résection hépatique et les pertes sanguines. Le modèle de marqueur invasif (MI) de référence comprenait une combinaison de l'analyse anatomopathologique du foie sous-jacent et de la mesure du gradient de pression veineuse hépatique (GPVH). Divers modèles de MNI et de MI pour prédire l'IHPO ont été ajustés et comparés. Les performances du modèle MNI ont été validées en externe.

Résultats : Au total, 323 patients ont été inclus. L'estimateur double robuste a montré que l'infection par le virus de l'hépatite C (Risque relatif (RR) 4,33, IC à 95 % 1,29 à 9,20 ; P = 0,001), le score MELD (RR 1,26, 1,04 à 1,66 ; P = 0,001), le score de fibrose-4 (RR 1,36, 1,06 à 1,85 ; P = 0,001), la mesure de la nodularité de la surface hépatique (RR 1,55, 1,28 à 4,29 ; P = 0,031) et le FFR (RR 0,99, 0,97 à 1,00 ; P = 0,014) étaient associés à l'IHPO. La combinaison a été ajustée en externe (cohorte de 2 centres, 165 patients) pour modéliser le risque d'IHPO (AUC 0,867). Parmi 129 des 323 patients ayant eu une mesure du GPVH préopératoire, les modèles MNI et MI avaient des performances similaires (AUC 0,753 contre 0,732 ; P = 0,940). Un nomogramme a été établi sur la base du modèle MNI (AUC 0,740). Le risque d'IHPO de grade B/C pouvait être exclu chez les patients ayant un score inférieur à 160 points.

Conclusion : Le modèle de MNI fournit une évaluation préopératoire fiable avec des performances au moins similaires à celles des méthodes invasives pour prédire le risque d'IHPO.

Spécialité :

Chirurgie générale

Mots clés français :

Carcinome hépatocellulaire, résection hépatique, gradient de pression veineux hépatique, nodularité de la surface hépatique, mesure de l'élastométrie hépatique

Forme ou Genre :

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Background: Posthepatectomy liver failure (PHLF) is a rare but dreaded complication. The aim was to test whether a combination of non-invasive biomarkers (NIBs) and CT data could predict the risk of PHLF in patients who underwent resection of hepatocellular carcinoma (HCC).

Methods: Patients with HCC who had liver resection between 2012 and 2020 were included. A relevant combination of NIBs (NIB model) to model PHLF risk was identified using a doubly robust estimator (inverse probability weighting combined with logistic regression). The adjustment variables were body surface area, ASA fitness grade, male sex, future liver remnant (FLR) ratio, difficulty of liver resection, and blood loss. The reference invasive biomarker (IB) model comprised a combination of pathological analysis of the underlying liver and hepatic venous pressure gradient (HVPG) measurement. Various NIB and IB models for prediction of PHLF were fitted and compared. NIB model performances were validated externally. Areas under the curve (AUCs) were corrected using bootstrapping.

Results: Overall 323 patients were included. The doubly robust estimator showed that hepatitis C infection (odds ratio (OR) 4.33, 95 per cent c.i. 1.29 to 9.20; $P = 0.001$), MELD score (OR 1.26, 1.04 to 1.66; $P = 0.001$), fibrosis-4 score (OR 1.36, 1.06 to 1.85; $P = 0.001$), liver surface nodularity score (OR 1.55, 1.28 to 4.29; $P = 0.031$), and FLR volume ratio (OR 0.99, 0.97 to 1.00; $P = 0.014$) were associated with PHLF. Their combination (NIB model) was fitted externally (2-centre cohort, 165 patients) to model PHLF risk (AUC 0.867). Among 129 of 323 patients who underwent preoperative HVPG measurement, NIB and IB models had similar performances (AUC 0.753 versus 0.732; $P = 0.940$). A well calibrated nomogram was drawn based on the NIB model (AUC 0.740). The risk of grade B/C PHLF could be ruled out in patients with a cumulative score of less than 160 points.

Conclusion: The NIB model provides reliable preoperative evaluation with performance at least similar to that of invasive methods for PHLF risk prediction.

English keywords :

Hepatocellular carcinoma, liver resection, hepatic vein pressure gradient, liver surface nodularity, liver stiffness measurement

Publication type :

Thesis

Abréviations et acronymes

AFP : Alpha foeto proteine

ALBI : score avec Albumine-Bilirubine

APHP : Assistance publique des hôpitaux de paris

APRI : score avec le ratio ASAT sur plaquette : AST to Platelet Ratio

AUC : Aire sous la courbe

BCLC : Barcelona clinic liver cancer

BPCO : Bronchopathie chronique obstructive

CCI : Comprehensive Complication Index

CEIA : Chimio-embolisation Trans artérielle

CGR : Culot globulaire rouge

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CPRE : Cholangiographie per rétrograde

EASL : European Association for the Study of the Liver : Association européenne pour l'étude du foie

EH : Elastométrie hépatique

EHRP : score Elastométrie hépatique-taille de la rate-taux de plaquettes

EP : Embolisation portale

FIB4 : fibrosis-4 index

GPVH : Gradient de pression veineux hépatique

HPSC : Hypertension portale cliniquement significative

IC : intervalle de confiance

IGR R15 : Index résiduelle du vert d'indocyanine à 15 minutes

IHPO : Insuffisance hépatique post opératoire

IMC : Indice de masse corporelle

INR : International Normalized Ratio

IRM : imagerie en raisonnance magnétique

ISGLS : International Study Group of Liver Surgery

LID-RADS : Liver Imaging Reporting and DataSystem

MELD : Model for End-Stage Liver Disease

MI : marqueurs invasifs

MNI : marqueurs non-invasifs

NAFL : non alcoholic fatty liver

NAFLD : Nonalcoholic fatty liver disease

NASH : Non alcoholic steatohepatitis

NSH : nodularité de la surface hépatique

OAP : Œdème aigue du poumon

PBH : Ponction biopsie Trans hépatique

PS : Performance status : échelles d'autonomie

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RL : résection par voie laparoscopique

RR : Risque relatif

SAF : Classification anatomopathologiste avec le degré de stéatose, d'activité et de fibrose

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

TCA : Temps céphalique activé

TDM : Tomodensitométrie =Scanner (AP : abdominopelvien, TAP : thoracoabdominopelvien)

TDP : taux de dégradation plasmatique du vert d'indocyanine

TEP : Tomographie par Emission de Positons

TNM : Classification internationale avec la taille et l'invasion de la tumeur (T), le nombre de ganglions (N = node) et de métastases (M)

TP : Temps de prothrombine

FFR : Volume du futur foie restant

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VS : Volume de la rate

Table des matières

Abréviations et acronymes	11
PARTIE I : LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE, MISE EN CONTEXTE	17
II. DU FOIE SAIN AU STADE DE CIRRHOSE, CARCINOGENESE DU CHC.....	18
III. LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE, EPIDEMIOLOGIE, CAUSES.....	21
IV. METHODES DIAGNOSTIQUES DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE.....	25
A. Les différents examens diagnostiques	25
B. Conduite à tenir diagnostique.....	26
a. Nodule typiques	26
b. Nodules non caractérisables ou pas d'hépatopathie sous-jacente.....	28
V. TRAITEMENT DU CHC	29
A. Bilan d'extension	29
B. Evaluation du foie sous-jacent et du patient	29
a. La réserve fonctionnelle hépatique	30
b. L'hypertension portale	30
c. Les autres comorbidités du patient.....	32
C. Stadification du CHC et décision de traitement.	32
D. Les différents traitements curatifs du CHC	35
a. La résection hépatique	35
b. La transplantation hépatique	35
c. L'ablation.....	36
d. La radiothérapie stéréotaxique et la chimioembolisation intra artérielle.....	37
VI. LA CHIRURGIE HEPATIQUE ET LE CHC.....	38
A. Modalités de la résection hépatique	38
a. Principes de la résection hépatique	38
b. Terminologie des hépatectomies	39
c. Voie d'abord	39
d. Evolution naturelle de la fonction hépatique après chirurgie	40
B. Préparation avant hépatectomie majeure	41
a. Volume du futur foie restant.....	42
b. Stratégies d'optimisation de volume.....	42
VII. PRINCIPALES COMPLICATIONS DE LA CHIRURGIE HEPATIQUE.....	46
A. Insuffisance hépatique post-opératoire (IHPO)	46
a. Définitions	46
b. L'évolution clinique de l'IHPO.....	48
c. Conséquences de l'IHPO.....	49

B.	Les autres complications post-opératoires propres aux résections hépatiques.....	50
a.	Les complications biliaires.....	50
b.	Les complications vasculaires.....	51
c.	Autres complications systémiques.....	52

VIII. SURVIE ET RECIDIVE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE APRES RESECTION 54

PARTIE II : LA FONCTION HEPATIQUE..... 55

I. MARQUERS NON-INVASIFS..... 56

A.	Marqueurs biologiques.....	56
a.	Le score de Child-Turcotte-Pugh.....	56
b.	Le score de MELD.....	57
c.	Le score ALBI.....	58
d.	Le score APRI.....	58
e.	Le score FIB4.....	58
f.	Le Fibromètre.....	59
g.	Le fibroTest.....	59
h.	La clairance du vert d'indocyanine.....	59
B.	Les marqueurs radiologiques.....	60
a.	Le fibroscan.....	60
b.	La nodularité de la surface hépatique.....	61
c.	Signes indirects à l'imagerie de cirrhose ou d'hypertension portale.....	63
d.	Test d'imagerie fonctionnels.....	63
C.	Les marqueurs invasifs.....	64
a.	La biopsie hépatique.....	64
b.	Le gradient de pression veineux hépatique (GPVH) par voie trans jugulaire.....	66
c.	Endoscopie digestive haute.....	67

II. UTILISATION ACTUELLE..... 68

PARTIE III : ETUDE 71

I. METHODES..... 72

A.	Population étudiée.....	72
B.	Les marqueurs non-invasifs.....	74
C.	Marqueurs d'insuffisance hépatique venant de tests invasifs.....	76
D.	Sélection préopératoire des patients atteints d'un CHC éligibles à une résection hépatique.....	76
E.	Stratégie chirurgicale.....	77
F.	Post opératoire et sortie.....	77
G.	Identification des covariables d'équilibrage associées à l'IHPO dans l'ensemble de la cohorte exploratoire,.....	79
H.	Validation externe.....	81
I.	Analyses statistiques.....	82

II. RESULTATS.....	84
A. Population étudiée	84
B. Marqueurs non-invasifs associés à l’IHPO dans la cohorte de calibration	84
C. Comparaison de la combinaison de MNI avec une méthode de référence idéale incluant des tests invasifs	88
D. Validation externe des performances des combinaisons de MNI pour prédire l’IHPO de grade B-C.....	91
E. Création d’un nomogramme basé sur la combinaison de marqueurs non-invasifs pour affiner l’évaluation préopératoire	94
III. DISCUSSION	96
<u>Conclusion</u>	99
<u>Bibliographie</u>	100
<u>Annexes</u>	117

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer du foie primitif le plus fréquent et il survient, dans 90% des cas, sur une maladie hépatique sous-jacente (1). La chirurgie hépatique est l'une des options thérapeutiques curatives disponibles avec la transplantation hépatique et l'ablation. Les indications de résection hépatique chez les patients atteints de CHC dépendent principalement de la tumeur (nombre, taille...), de la fonction hépatique sous-jacente et de la sévérité de l'hypertension portale (2). Ces critères sont importants à regarder puisqu'ils jouent sur la morbi-mortalité post-opératoire. Dans la plupart des cas, les patients atteints de CHC qui subissent une résection hépatique ont une hépatopathie compensée, sont classés Child-Turcotte-Pugh A et ne présentent pas d'hypertension portale cliniquement significative. Malgré cette sélection, l'insuffisance hépatique post-hépatectomie demeure un événement post-opératoire possible et représente une part non-négligeable des décès postopératoires chez les patients opérés d'un carcinome hépatocellulaire (3). Ainsi, l'évaluation préopératoire du malade et du foie sous-jacent est l'enjeu majeur de la prise en charge puisqu'elle vise à sélectionner les candidats idoines à une résection hépatique avec un faible risque de morbi-mortalité post-opératoire (4).

Les méthodes de référence actuelles pour évaluer la qualité du parenchyme hépatique et l'hypertension portale cliniquement significative sont la biopsie hépatique et la mesure du gradient de pression veineuse hépatique (4,5). Cependant, ces méthodes sont invasives et sont donc limitées par leurs coûts, le temps qu'elles prennent et leur morbi-mortalité (6). La plupart des marqueurs non-invasifs ont été initialement calibrés pour évaluer la sévérité d'une hépatopathie ainsi que leur risque de décompensation et de mortalité. Dans la pratique, ils ont été détournés et utilisés pour affiner, en préopératoire, le choix des candidats à la résection hépatique (ou à la transplantation hépatique) (7–9). Parmi ceux-ci, le score de MELD, le score APRI, le score de fibrose-4 (FIB-4), l'élastométrie hépatique ont été les plus fréquemment utilisés et évalués (10–13). Plus récemment, la nodularité de la surface du foie (c'est-à-dire une quantification scannographique des irrégularités de la surface du foie), le score du rapport Elastométrie hépatique-taille de la rate/plaquettes et la volumétrie de la rate se sont avérés pertinents (12,14–16). Tous ces marqueurs non-invasifs ont, bien entendu, été corrélés

séparément à la sévérité de la maladie hépatique, mais bien qu'ils soient fréquemment décrits dans la littérature, aucun d'entre eux ne représente actuellement un gold standard pour prédire l'insuffisance hépatique en préopératoire.

Dans un premier temps, nous avons identifié et sélectionné une combinaison de marqueurs non-invasifs fortement associés à l'insuffisance hépatique postopératoire après résection hépatique pour CHC. Puis, nous avons comparé les performances de cette combinaison non-invasive avec une combinaison de marqueurs invasifs en termes de prédiction du risque d'insuffisance hépatique postopératoire. Enfin, nous avons créé un nomogramme basé sur cette combinaison de marqueurs non-invasifs, afin de proposer un outil pratique pour le calcul du risque d'insuffisance hépatique en routine et de permettre d'affiner l'évaluation préopératoire des malades éligibles à une résection hépatique pour CHC sans examen invasif.

: LE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE, MISE EN

PARTIE I CONTEXTE

Le foie est un organe dont la fonction est essentielle à l'organisme. Il n'existe actuellement aucun moyen de la suppléer ou de compenser la perte de sa fonction. Il peut être altéré par des hépatopathies chroniques qui vont l'amener au stade de cirrhose. La cirrhose est un phénomène histologique de remodelage de l'architecture du parenchyme hépatique. Elle est secondaire à des facteurs tels que l'alcoolisme, des infections virales, l'obésité, causes que nous détaillerons dans le chapitre. Lorsqu'elle est présente, les capacités fonctionnelles et de régénération du foie s'altèrent au fur et à mesure de son évolution et manière irréversible. Cependant, sa progression n'est ni linéaire, ni prédictible. L'importance de l'atteinte de la fonction hépatique des malades ayant une cirrhose ne peut pas être connue à un stade donné.

Le carcinome hépatocellulaire est un cancer de l'hépatocyte qui peut survenir suite à une dégradation du parenchyme hépatique secondaire à une hépatopathie chronique (jusqu'au stade de la cirrhose) ou plus rarement, spontanément.

En cas de cirrhose, il existe donc un cancer, un état pré cancéreux et une fonction hépatique altérée, particularités qui conditionnent le pronostic et la démarche thérapeutique.

I. Du foie sain au stade de cirrhose, carcinogénèse du CHC

Le foie se découpe anatomiquement par un lobe droit et un lobe gauche séparés par le ligament falciforme et le ligament rond (**Figure 1**). Sa vascularisation (portale, artérielle et biliaire) le découpe en segments qui, selon s'ils dépendent de la vascularisation portale droite ou gauche appartiennent à deux entités fonctionnelles hépatiques différentes qui sont le foie droit et le foie gauche.

Le foie droit est formé de deux secteurs (secteur antérieur qui comprend les segments 5 et 8, et secteur postérieur qui comprend les segments 6 et 7). Le foie gauche comprend les segments 2, 3 et 4. Il est nécessaire de connaître l'anatomie du patient, grâce aux imageries à disposition avant toute chirurgie, car il existe des variations anatomiques (5-10%).

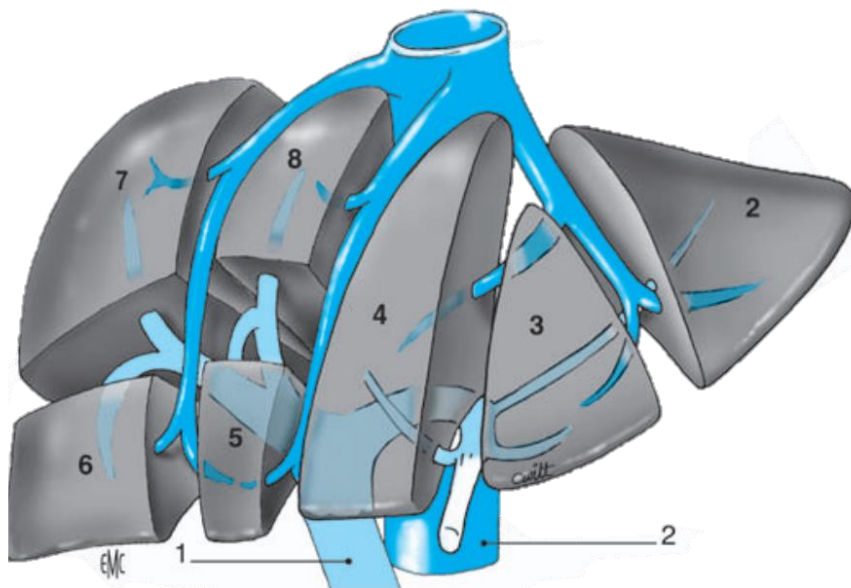


Figure 1 : Anatomie éclatée du foie. 1. Veine cave inférieure ; 2. veine porte

Le foie sain a une structure lobulaire (**Figure 2**). Chaque lobule est délimité par les espaces portes et constitue l'unité fonctionnelle du foie. Les hépatocytes qui sont les cellules du foie sont organisées en travées radiales tendues entre les espaces portes en périphérie du lobule et la veine centro-lobulaire. En périphérie, les espaces portes contiennent trois éléments : une veinule porte et une artériole, provenant de la ramification de l'artère hépatique et de la veine porte, ainsi qu'un canal biliaire inter-lobulaire.

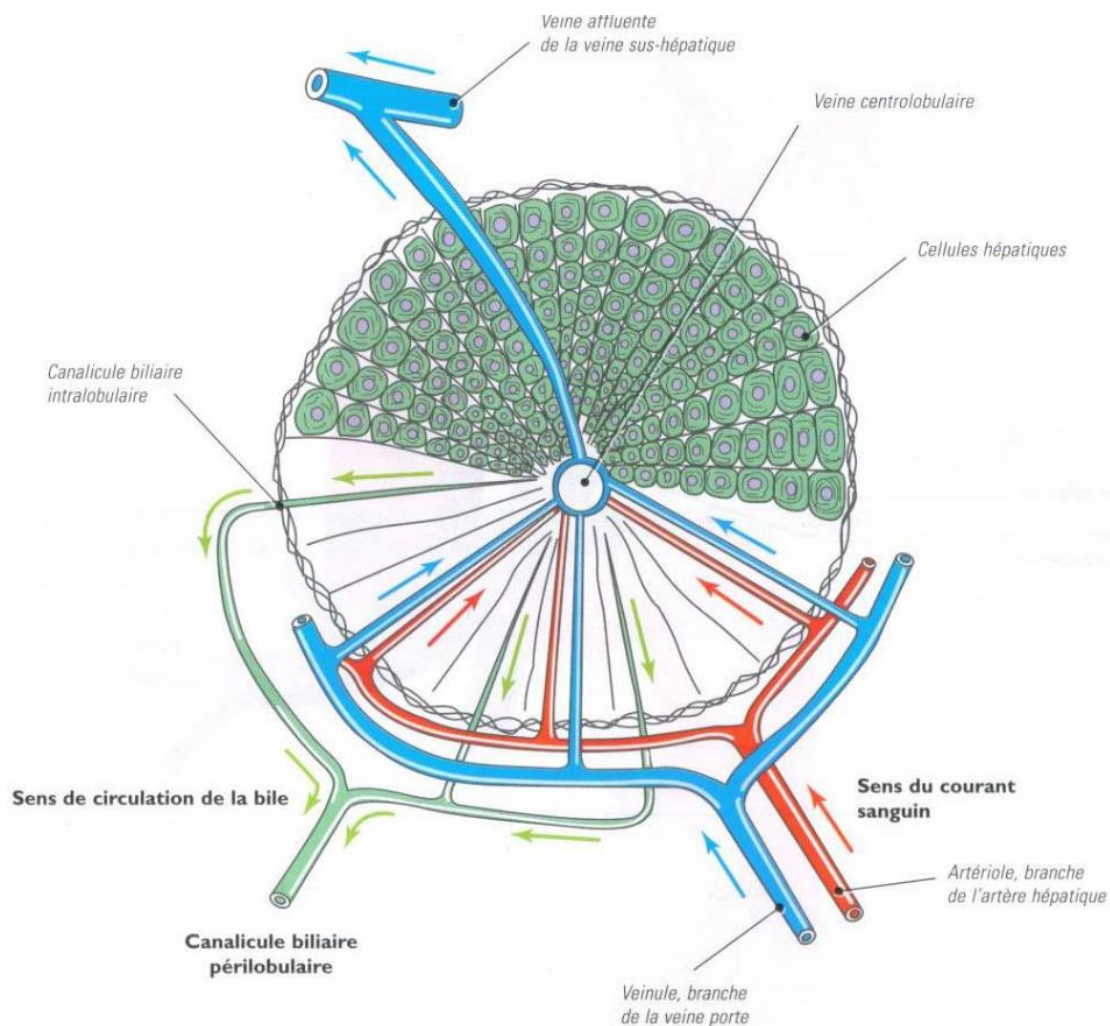


Figure 2 : Schéma d'un lobule hépatique, l'unité fonctionnelle du foie

La cirrhose est le stade final des hépatopathies chroniques dont les plus fréquentes sont dues à l'intoxication alcoolique chronique, le syndrome métabolique et les infections virales hépatotropes. Sa prévalence s'élève à 250 malades sur 100.000 habitants (17). Les altérations du parenchyme hépatique induisent une perte de sa fonction et le développement d'une hypertension portale et sont le résultat d'agressions et d'inflammations répétées. Elle est caractérisée par une fibrose qui détruit de manière diffuse l'architecture du foie. Elle peut initialement se développer au niveau portal, péri-portal, péri-sinusoïdal ou centro-lobulaire. Progressivement, des ponts ou septa fibreux se constituent, reliant entre eux les espaces portes voisins ou les espaces portes avec les veines centro-lobulaires. Ce maillage anarchique et mutilant aboutit, *in fine*, à la destruction de l'architecture lobulaire

Macroscopiquement, la cirrhose donne un aspect au foie dur, bosselé et irrégulier. Son aspect bosselé et irrégulier est dû au fait qu'elle peut être micronodulaire (nodules à la surface <5mm), macronodulaire (nodules à la surface >5mm) ou mixte. Le foie de cirrhose peut devenir

soit hypertrophique (jusqu'à 3 kg), soit atrophique (moins de 1 kg). Sur le plan microscopique, la cirrhose est représentée par une fibrose annulaire qui entoure des nodules hépatocytaires dans tout le foie. La structure lobulaire physiologique, fonctionnelle, est complètement détruite. Des cellules inflammatoires (lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, plasmocytes et macrophages) sont observées dans les bandes de fibrose.

La carcinogénèse hépatique est un processus multifactoriel, séquentiel et souvent multifocal (18). Elle comporte une phase d'initiation des hépatocytes, puis de promotion tumorale et de progression. Les hépatocytes soumises à des agressions inflammatoires ou ischémiques enclenchent un mécanisme compensateur de réplication cellulaire : la "régénération" hépatique. Elles accumulent progressivement des anomalies moléculaires responsables d'anomalies fonctionnelles (touchant notamment la réplication cellulaire), qui vont conférer à certains clones cellulaires un avantage de croissance et donner ainsi les dysplasies hépatocytaires et les nodules dysplasiques. Au long terme les altérations génétiques aboutissent à un phénotype "malin" des hépatocytes. Tout au long de cette évolution, la vascularisation portale diminue au profit de la vascularisation artérielle (**Figure 3**). La cirrhose est considérée comme un état pré cancéreux.

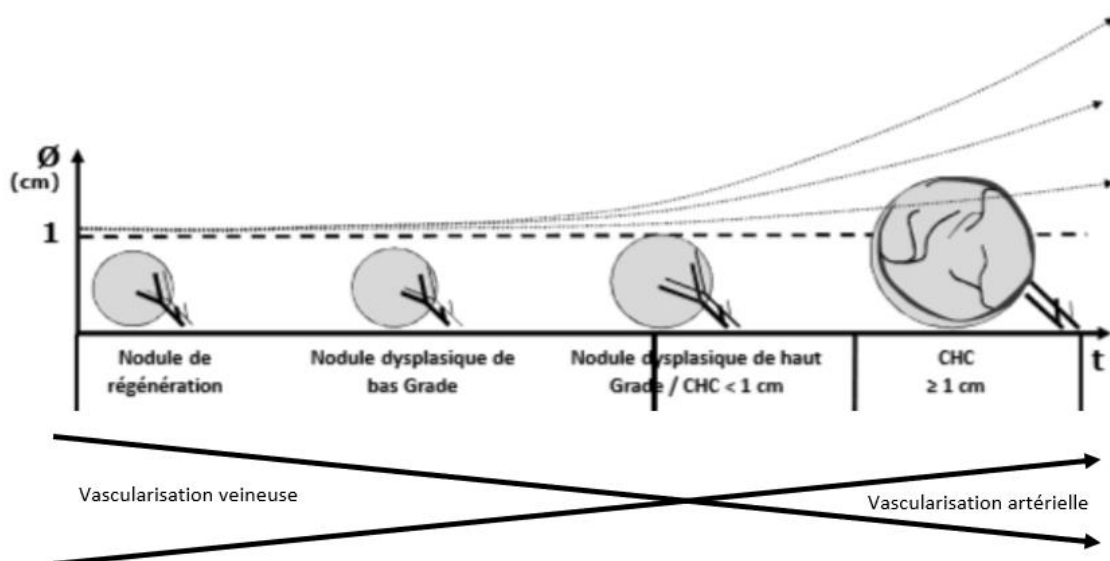


Figure 3 : Angiogenèse du CHC et sa vascularisation

II. Le carcinome hépatocellulaire, épidémiologie, causes

Le CHC représente dans le monde le sixième cancer le plus fréquent et la troisième cause de mortalité dans le monde en 2020. En France, il représente 7 % de l'ensemble des cancers. Le rapport de l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) de 2020 rapporte une incidence annuelle en 2018 de 12,5/100000 chez l'homme et de 2,5/100000 chez la femme (19). Il touche donc plus d'hommes (deux tiers) que de femmes (un tiers). Comme dans les autres pays occidentaux, le taux d'incidence est en augmentation en France depuis 20 ans (20). Il a été estimé par l'InVS et l'Institut national du Cancer (InCa) que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1800 en 1980 à 8723 en 2012 et 10580 en 2018. Cette augmentation est probablement liée à l'augmentation de l'incidence des causes d'apparition d'une cirrhose comme l'obésité, la persistance d'une consommation d'alcool importante et aussi la prolongation de la survie des patients ayant une cirrhose du fait de l'amélioration des moyens de diagnostics et d'une optimisation de la prise en charge de la maladie cirrhotique. L'âge moyen au diagnostic du CHC est de 69 ans chez l'homme et 71 ans chez la femme et son incidence augmente avec l'âge jusqu'à 75 ans (21).

Le CHC complique dans la majorité des cas (90% des cas) une maladie hépatique chronique sous-jacente. Il se développe sur un parenchyme hépatique présentant des altérations histologiques, le plus souvent caractérisées par une cirrhose. Il représente environ 75 à 85 % des cancers du foie (22). Le risque d'apparition d'un CHC est corrélé à la sévérité de la cirrhose. Le CHC sur un foie sain est extrêmement rare (5-10 %).

Il existe de nombreuses causes d'hépatopathies pouvant se compliquer d'un CHC que nous allons détailler dans l'ordre de fréquence.

L'alcool est l'une des principales causes de CHC (72%) de par l'hépatopathie qu'il provoque. Dans la méta-analyse de Turati et al (23), il est montré que la consommation d'alcool de plus de trois verres par jour augmente de 16 % le risque de CHC. Celui-ci est plus important chez la femme puisque l'enzyme Alcool deshydrogénase (ADH) a une activité plus faible (ainsi que chez les patients d'origine asiatique). Cette molécule participe à la détoxification de

l'organisme par l'élimination des alcools toxiques. Il existe, en France, des campagnes de prévention primaire pour la réduction de la consommation de l'alcool.

Les infections virales hépatotropes avec le virus de l'hépatite C et celui de l'hépatite B sont des causes d'hépatopathie fréquentes. Actuellement, 70 % des hépatopathies sont dues au VHC, seulement 15 % vont se compliquer d'un CHC. Ces virus provoquent, chez l'homme, une inflammation chronique du parenchyme hépatique et donc au long terme une cirrhose. Le VHB, qui est un virus à ADN double brin ; induit une inflammation chronique du parenchyme hépatique qui provoque un CHC par la constitution d'une cirrhose où le processus de mutagénèse est insertionnelle. De plus, l'intégration de l'ADN du VHB dans le génome de son hôte provoque une instabilité du génome : CHC peut se développer au stade sans cirrhose. Le VHC est quant à lui un virus à ARN qui n'a pas la propriété d'intégration du génome.

Lors de ces infections virales, d'autres facteurs influencent simultanément l'apparition du CHC. Les cofacteurs du VHB sont l'âge, le sexe masculin, l'origine asiatique ou africaine, les antécédents familiaux de VHC, l'alcool, l'aflatoxine, l'obésité, le diabète. Les co-facteurs de VHC sont l'origine hispanique, le VHC de génotype 3, le sexe masculin, la durée d'infection du VHC, les co-infections VHB-VIH, le syndrome métabolique.

Pour les hépatites virales, une prévention secondaire a été mise en place par le gouvernement français (1,24,25). Pour le VHB, la vaccination est une stratégie de prévention efficace. L'OMS recommande la vaccination contre le VHB pour tous les nouveau-nés et les personnes à hauts risques (vivant/venant d'Asie ou d'Afrique). En France, la vaccination est obligatoire depuis 2018 (décret du 25 janvier 2018). Elle est recommandée pour les personnes jeunes et celles à haut risque (personnel médical, para-médical, voyageurs en zone endémique de VHB, personnes à partenaires sexuels multiples) (26,27).

Pour le VHC, il n'existe pas de vaccination. Cependant, depuis le traitement du VHC par les antiviraux d'action directe commercialisés depuis 2014, 95% des malades sont guéris. Ce sont des médicaments par voie orale tels que EPCLUSA (sofosbuvir + velpatasvir) et MAVIRET (glécaprévir + pibrentasvir), à prendre une fois par jour pendant 8 à 12 semaines selon les molécules. Ce sont des inhibiteurs de protéases, de la NS5A et de la NS3 qui permettent de réduire l'activité du virus (ARN du VHC indétectable à 6 mois de la fin du traitement) et ainsi l'inflammation chronique du foie. La France prévoit ainsi une éradication du virus d'ici 5 à 10 ans (ce qui conduira à une diminution du taux d'hépatopathie chronique et de CHC). Les patients avec une infection VHC au stade de cirrhose gardent malgré un traitement antiviral

bien conduit un risque de 2% d'avoir un CHC par an. Ainsi il est nécessaire de réaliser une surveillance de dépistage chez ces patients VHC traités et guéris.

Le syndrome métabolique est une cause d'hépatopathie dont l'incidence augmente ces dernières années dans les pays occidentaux (18%) (28) (29) (30). Ce syndrome regroupe un certain nombre de désordres métaboliques et est défini par la présence d'au moins trois des critères suivants : tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88cm chez la femme, taux de tryglycéride sanguin ≥ 1.7 mmol/L, tension artérielle $\geq 130/85$ mmHg, taux sanguin de HDL-cholestérol < 1 mmol/L chez l'homme et < 1.3 mmol/L chez la femme et glycémie ≥ 6.1 mmol/L (31). La physiopathologie du syndrome métabolique est principalement liée aux mécanismes d'insulinorésistances. La NAFLD est la conséquence hépatique du syndrome métabolique (32) La NALFD regroupe un spectre de manifestations histologiques hépatiques importantes allant de la stéatose simple au CHC en passant par la stéato-hépatite et la cirrhose. La NAFLD est définie histologiquement par une stéatose dans plus de 5 % des hépatocytes à l'histologie ou $> 5,6$ % en quantification par spectroscopie ou IRM. Elle regroupe deux grandes entités de lésions hépatiques : la stéatose isolée ou accompagnée d'une inflammation lobulaire minimale (NAFL : non alcoholic fatty liver) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH : Non alcoholic steatohepatitis), une stéatose avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes. Il existe, en France, des campagnes de prévention primaire pour diminuer l'incidence de ce syndrome.

D'autres facteurs de risque de carcinome hépatocellulaire tel que les antécédents familiaux, les androgènes et donc le sexe masculin, les maladies telles que l'hémochromatose, le déficit en alpha 1 antitrypsine, la maladie de Wilson, la cirrhose biliaire primitive, la glycogénose de type 1, la tyrosinémie ou encore l'aflatoxine B1 sont moins fréquents.

Le déficit en alpha 1-antitrypsine (A1AT) est une maladie métabolique héréditaire, autosomique récessive qui dans sa forme la plus sévère, peut se manifester sur le plan clinique par des troubles hépatiques chroniques (cirrhose, fibrose), des troubles respiratoires (emphysème, bronchiectasie), et rarement par une panniculite ou une vascularite. Le déficit donne la production anormale de la protéine A1AT que le foie est incapable de libérer. La concentration excessive de la protéine anormale A1AT entraîne une détérioration du parenchyme hépatique (33). La maladie de Wilson est une maladie génétique, autosomique récessive qui donne une accumulation excessive de cuivre en particulier dans le foie et dans

le système nerveux central. Elle est due au dysfonctionnement de la protéine ATP7B qui permet l'élimination du cuivre dans la bile. L'accumulation de cuivre dans les cellules hépatiques entraîne dans 45 % des cas une maladie hépatique (34) .

La cirrhose biliaire primitive ou cholangite biliaire primitive est une maladie auto-immune du foie entraînant une atteinte inflammatoire fibrosante des voies biliaires avec une destruction progressive des petits canaux biliaires (35). Le mécanisme est inconnu, probablement immunitaire et elle est dans les deux tiers des cas associée à une colite inflammatoire (la rectocolite hémorragique dans 90% des cas) (36).

La glycogénose de type 1 (déficit en glucose-6-phosphatase (G6P)) est une maladie métabolique héréditaire rare. Elle entraîne un trouble de la régulation du glucose dans l'organisme avec une intolérance au jeûne, un retard de croissance et une hépatopathie par accumulation de glycogène et de graisse dans le foie. (37)

La tyrosinémie est une maladie du métabolisme des acides aminés due à un déficit en fumaryl acétoacétase (*FAH*, 15q23-q25), dans la voie de dégradation de la tyrosine. Cet enzyme hépatique est nécessaire pour décomposer la tyrosine, un acide aminé présent dans les protéines d'origine animale et végétale. L'accumulation en intra-hépatique de la tyrosine induit une hépatopathie (38).

L'aflatoxine B1 est produite par les champignons tels que l'*aspergillus* sur les graines conservées dans des endroits chauds et humides et n'affecte que les cellules hépatiques (transversion G:C->T:A de la 3ième base du codon 249 de la protéine p53). Elle est donc pourvoyeuse de CHC principalement en Afrique et en Asie.

On peut noter que la consommation de café a un effet protecteur sur l'apparition de CHC chez les hépatopathies chroniques (39). Une étude japonaise a montré que les personnes ayant une consommation quotidienne de café diminuaient de moitié leur risque de développer un CHC par rapport aux non-consommateurs (RR 0,49 avec IC 95% : 0,36-0,66) (40).

III. Méthodes diagnostiques du carcinome hépatocellulaire

A. Les différents examens diagnostiques

La caractérisation d'un nodule hépatique repose sur ses particularités à l'imagerie et particulièrement sur l'analyse de sa vascularisation. En effet, tout le long de la carcinogénèse, la vascularisation portale diminue au profit de la vascularisation artérielle qui se développe. Le système américain LID-RADS (Liver Imaging Reporting and DataSystem) (41,42) définit radiologiquement plusieurs catégories de nodules allant du nodule bénin au CHC.

La tomодensitométrie abdomino-pelvienne (TDM AP) à quatre temps (non injecté, artériel, portal et tardif) est l'examen de référence du diagnostic de CHC. L'aspect est typique dans deux tiers des cas avec une lésion hépatique présentant une hyperdensité (secondaire à une hypervascularisation du nodule, appelé « wash in ») à la phase artérielle avec un lavage à la phase portale ou tardive (soit une hypodensité, dit « wash out »).

L'imagerie en résonance magnétique (IRM) injectée est le deuxième examen de référence avec une sensibilité et une spécificité légèrement augmentées par rapport à la tomодensitométrie. Les CHC sont hypo-, iso- ou hyper-intenses en T1 et typiquement hyper-intenses en T2 (mais peuvent être iso-intenses lorsqu'ils sont petits). Ils sont hyper-intenses à la phase artérielle après l'injection de gadolinium et hypo-intenses à la phase tardive avec un rehaussement tardif de la capsule tumorale (43).

L'IRM avec produit de contraste hépato spécifique (PCHS ; Gadolinium BOPTA) est sensible et spécifique pour les CHC précoces qui n'ont pas encore développé une hypervascularisation artérielle. Il faut réaliser l'imagerie une à deux heures après l'injection. Le produit rentre dans les cellules exprimant l'OATP (organic anionic transporting polypeptides) dont l'expression est diminuée dans les CHC, puis est excrété au niveau biliaire par les MRP2 (multidrug resistance-associated protein). Les nodules apparaissent donc en hyposignal à la phase hépatobiliaire.

L'échographie de contraste permet de caractériser la vascularisation d'un nodule. C'est un examen opérateur dépendant et peu accessible. Une étude de 2005 (44) montre une sensibilité de 85% et une spécificité de 91%. Elle permet de caractériser la vascularisation avec plus de sensibilité que la TDM à la phase artérielle. La cinétique du *wash-out* est d'autant plus

lente que le CHC est bien différencié. Cependant, elle ne permet pas de différencier les CHC des cholangiocarcinomes qui peuvent avoir une dynamique de remplissage et lavage identique à celle d'un CHC (45).

Le TEP-TDM à la FDG ou à la Choline ne sont pas des examens recommandés puisque la fixation du FDG est trouvée dans moins de 40 % des cas (46). Les CHC bien différenciés sont susceptibles de fixer à la choline mais ne fixent pas le FDG. La sensibilité du TEP-FDG est de 56 % pour la détection du CHC (47).

La biopsie hépatique de la tumeur permet d'apporter, lorsqu'elle est contributive, un diagnostic histologique. Il s'agit d'un geste invasif dans des conditions stériles à l'aide d'aiguilles de 14 à 18 G. Elle doit être faite au niveau de la tumeur et en foie sain (48). L'analyse moléculaire et histologique permet de donner le diagnostic de CHC dans 70 % des cas (49) (Carcinome CK7- et CK20-) et de classer la tumeur (50). En cas de doute sur un CHC, l'immunomarquage par HSP70 glypican 3 et glutamine synthétase est recommandé. Lors de l'analyse, il est important de rechercher les sous-types et aussi des altérations de voies de signalisation (pour la recherche). La biopsie permet aussi d'évaluer le pronostic en fonction de la différenciation tumorale (51).

La biopsie systématique est de plus en plus incitée. D'une part, des études montrent que des cholangiocarcinomes intra-hépatiques émergent sur des terrains d'hépatopathies chroniques et ont la même cinétique de rehaussement à la TDM (52) ou à l'IRM (53). D'autre part, pour la découverte de petits nodules lors de surveillance des cirrhoses, la sensibilité des critères non-invasifs est faible pour les tumeurs de moins de 10 mm et le diagnostic de CHC ne peut être affirmé que dans environ un tiers des cas (54).

B. Conduite à tenir diagnostique

Le diagnostic de CHC (qu'il soit radiologique ou par biopsie) doit être validé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée dans les tumeurs primitives du foie.

a. Nodule typiques

Sur le foie ayant une cirrhose connue, la tomodensitométrie peut suffire si les critères LI-RADS 2018 de l'Américain college of radiology (55) sont remplis, soit un foie ayant une cirrhose, un nodule supérieur à 1 cm et un aspect de Wash in/wash out.

A noter, le diagnostic de la cirrhose est évoqué sur critères cliniques, biologiques (TP, plaquettes, albuminémie), endoscopiques (varices œsophagiennes), et morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d’hypertension portale en échographie ou scanner). Il peut être confirmé par une biopsie s’il n’existe pas ou peu d’argument clinique, radiologique ou biologique et apporter l’étiologie.

Les critères LI-RADS 2018 ci-dessous détaillés (**Figure 4**) permettent, lorsqu’ils sont LI-RADS 4-5 de poser le diagnostic du CHC sur des critères radiologiques uniquement.

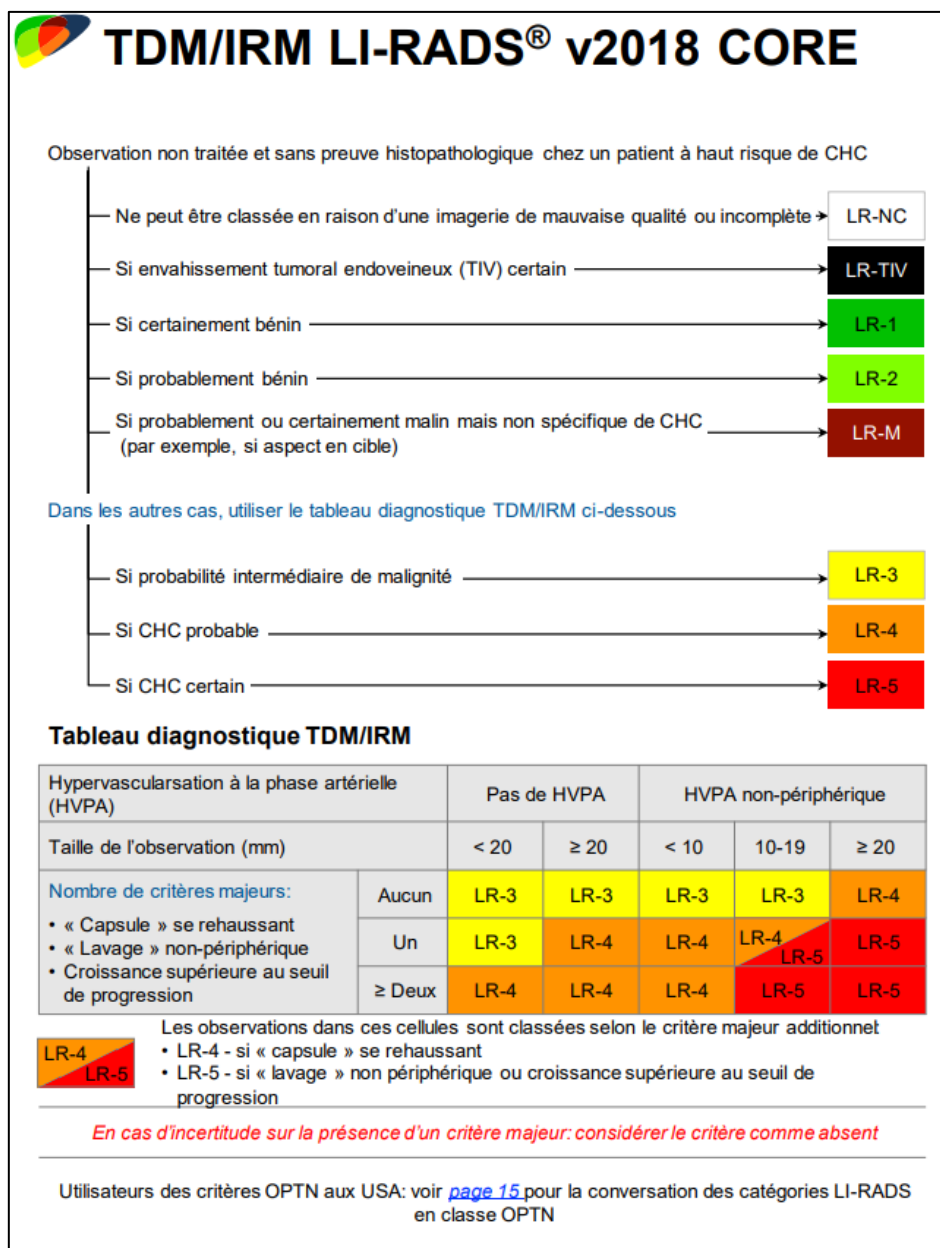


Figure 4 LI-RADS v2018 pour l’aide au diagnostic des CHC

Pour les nodules inférieurs à 1 cm, une surveillance par échographie et/ou TDM/IRM doit être réalisée tous les 3 mois. En cas de stabilité à 2 ans, il est possible de retourner au rythme de surveillance habituel. Si le nodule évolue (progression ou modification de l'aspect), une nouvelle imagerie doit être réalisée.

Lorsque les critères radiologiques ne sont pas remplis, il est réalisé une ponction biopsie hépatique (PBH) pour avoir le diagnostic sur l'étude anatomopathologie de la lésion.

b. Nodules non caractérisables ou pas d'hépatopathie sous-jacente.

Lorsque le nodule n'est pas caractéristique à l'imagerie ou lorsque le patient ne présente pas d'hépatopathie connue, la biopsie hépatique du nodule est l'examen diagnostique de référence. Il est important de prélever en foie non-tumoral aussi pour l'étude du foie sous-jacent et la recherche d'une hépatopathie passée inaperçue. Les CHC sur un foie sain sont une entité rare avec un pronostic différent que nous ne détaillerons pas. En cas de biopsie d'un nodule négatif, la réalisation d'une nouvelle biopsie est recommandée (le taux de faux négatif est de 39 %) (49). Si les deux sont négatifs, il convient de réaliser une surveillance par TDM ou IRM tous les 3 à 6 mois jusqu'à la disparition ou la progression du nodule. En cas de modification ou de progression du nodule, il est indiqué de réaliser une nouvelle biopsie.

IV. Traitement du CHC

A. Bilan d'extension

Le bilan d'extension doit comporter :

- Un dosage de l'AFP puisque son taux a une valeur prédictive de la différenciation cellulaire tumorale et de l'invasion vasculaire. Un taux supérieur à 1000 ng/mL a une valeur pronostique défavorable (56,57).
- Une TDM AP injectée ou IRM abdominale pour préciser la morphologie de la tumeur (localisation, taille, nombre, présence d'une capsule), la vascularisation portale et hépatique, l'existence d'une extension locale (thrombus vasculaire, adénopathies, envahissement des voies biliaires) ou à distance. Il permet aussi de prédire le volume hépatique post résection (volume du foie restant).
- Une TDM Thoracique à la recherche d'une extension à distance pulmonaire.
- Une TDM cérébrale ou une scintigraphie osseuse uniquement sur un point d'appel. A noter, les localisations secondaires les plus fréquentes de CHC sont pulmonaires (55 %), ganglionnaires (53 %), osseuses (28 %), surrenaliennes (11 %), péritonéales (11 %) et cérébrales (2 %) (58,59).

L'intérêt d'une TEP-TDM systématique est en cours d'évaluation (46,60). La choline semble améliorer la détection des lésions extra-hépatiques (61) et pourrait guider le choix du traitement. Le 18-FDG pourrait être associé à un plus mauvais pronostic et à l'invasion tumorale (62). Une étude française à l'APHP est en cours depuis juillet 2020 : PET-HCC01 (Jean-Charles Nault). Il s'agit d'une étude prospective évaluant la combinaison des TEP 18F-FDG et à la 18 F-Fluorocholine pour l'optimisation du classement et la modification du traitement chez des patients atteints de CHC.

B. Evaluation du foie sous-jacent et du patient

La décision thérapeutique se base en partie sur la fonction hépatique sous-jacente. Pour cela, il faut impérativement réaliser une évaluation du foie non-tumoral.

a. La réserve fonctionnelle hépatique

L'évaluation préopératoire de la fonction hépatique est capitale avant d'envisager toute résection hépatique chez un malade ayant une cirrhose. Elle permet d'apprécier la réserve fonctionnelle hépatique, qui reflète la capacité à assurer la restauration d'une fonction hépatique suffisante après la réduction plus ou moins importante du volume du foie.

Cette analyse de la réserve de la fonction hépatique peut être réalisée par de nombreux examens cliniques et paracliniques, invasifs et non-invasifs.

Les marqueurs biologiques (TP, albuminémie, bilirubinémie, ALAT/ASAT, plaquettes) permettent de l'évaluer avec une simple prise de sang. La classification Child-Turcotte-Pugh, initialement décrite pour prédire le risque de mortalité post-opératoire de l'hypertension porte est actuellement la plus utilisée pour évaluer la réserve fonctionnelle des patients avec une cirrhose avant une chirurgie hépatique. Il en existe de nombreux score (tels que le MELD, ...) que nous détaillons dans la deuxième partie.

D'autres examens complémentaires permettent d'évaluer la qualité du foie sous-jacent et ainsi d'avoir une idée de la réserve fonctionnelle hépatique :

- Le Fibroscan (calcul de la rigidité hépatique sous-jacent reflet de la fibrose)
- La biopsie hépatique
- La Clairance du vert d'indocyanine
- Des tests fonctionnels (scintigraphie biliaire, imagerie de perfusion par tomodensitométrie).

b. L'hypertension portale

L'hypertension portale est une des conséquences de la cirrhose. En effet, elle induit une augmentation de la résistance vasculaire hépatique à la perfusion de la veine porte et l'augmentation du débit sanguin de la veine porte (63), une dérégulation avec hyper production d'agents vasoactifs tels que l'endothéline et le monoxyde d'azote qui sont respectivement vasoconstricteurs des vaisseaux portals et vasodilatateur des vaisseaux sinusoïdes augmentant ainsi les pressions d'aval du lit vasculaire portal (64)

Elle est donnée par la mesure du gradient de pression veineux hépatique.

Sa définition est l'augmentation de la pression dans la veine porte (> 15 mmHg) qui se traduit sur le plan hémodynamique par une élévation du gradient de pression (>5 mmHg) entre le système porte et cave. Elle est dite cliniquement significative (HPCS) lorsque le gradient de pression est supérieur à 10 mmHg. Au-delà de 10 mmHg, il existe un risque de développer une circulation collatérale porto-cave. Au-dessus de 12 mmHg, il existe un risque hémorragique.

Elle peut être asymptomatique et entraîner des complications engageant le pronostic vital. Ses manifestations cliniques sont l'ascite et le développement de shunts de dérivations porto-systémiques comme les varices œsophagiennes (**Figure 5**). Les signes indirects d'hypertension portale à l'imagerie sont la re-canalisation de la veine ombilicale, une splénomégalie (taille de la rate supérieure à 12cm), un diamètre de la veine porte supérieur à 1.5 cm et au bilan biologie une thrombopénie inférieure à 150.000 G/L qui reflète le degré de l'hypersplénisme.

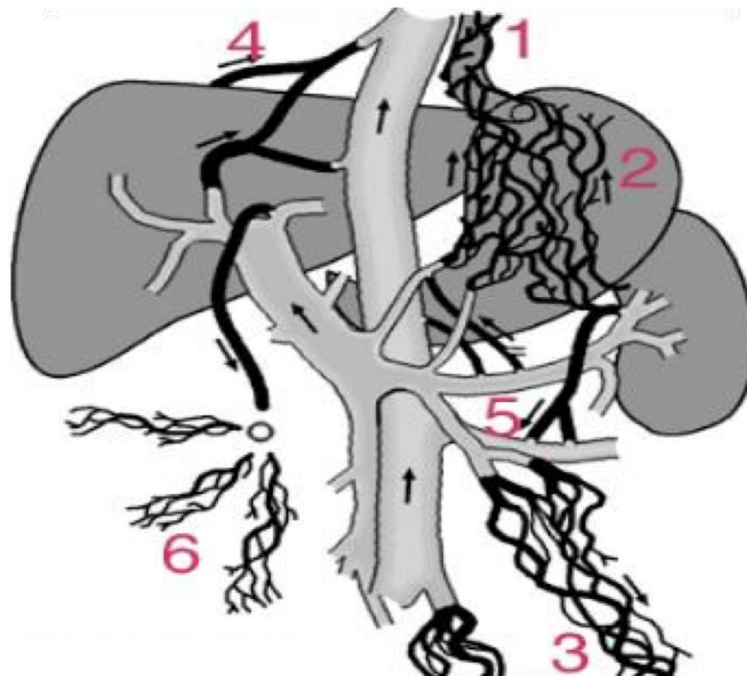


Figure 5 : Illustration des différents shunts porto-systémiques susceptibles de se développer en cas d'hypertension portale sur cirrhose. (1-2) voies de dérivations et varices oeso-gastriques ; (3) voies de dérivations et varices pelviennes, rétro-péritonéales et recto-sigmoïdiennes ; (4) voies de dérivation porto-diaphragmatiques ; (5) voies de dérivations spléno-rénales ; (6) re-perméabilisation de la veine ombilicale et circulation veineuse collatérale pariétale

En chirurgie, la présence d'une hypertension portale augmente significativement la morbidité-mortalité postopératoire secondaire à un risque d'ascite, d'insuffisance hépatique plus important (5,65). La présence d'une HPCS et/ou la présence de varices œsophagiennes de grade 2, d'une splénomégalie, d'une ascite, d'une thrombopénie contre-indique une résection hépatique majeure (66). Parmi les malades éligibles à la résection hépatique, en moyenne 50 % présentent une HTCS (67). Le bilan préopératoire est essentiel pour en dépister les signes

indirects : au moindre doute ou devant l'indication à une résection majeure, il est nécessaire de réaliser un gradient de pression. Le consensus de Baveno (68) définit régulièrement les recommandations quant à l'évaluation du risque lié à l'hypertension portale chez les malades ayant une cirrhose. La technique de référence de la mesure de l'hypertension portale est la mesure du gradient de pression hépatique que nous détaillerons dans le chapitre suivant. D'autres méthodes sont proposées afin d'évaluer la présence et la sévérité d'une hypertension portale chez les patients ayant une cirrhose. Parmi ces méthodes, il existe des méthodes morphologiques par échographie ou scanner (mesure du diamètre ou du volume hépatique et splénique) , biologiques comme l'ostéopontine (69), le facteur de Von Willebrandt (70), le VITRO score (71) ou encore dynamiques (élastographie, élastographie ultrasonore, élastographie par impulsion de force de radiation acoustique, élastographie par résonance magnétique).

c. Les autres comorbidités du patient

Nous devons aussi évaluer les comorbidités du patient et rechercher les autres cancers liés au terrain. En cas de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme, on doit évaluer la fonction cardiaque, respiratoire et rechercher des cancers broncho-pulmonaires, ORL et du tractus digestif supérieur. En cas de syndrome dysmétabolique (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie), les maladies cardiovasculaires (dont la principale est la coronaropathie), un diabète de type 2, un syndrome d'apnée du sommeil (échelle de somnolence d'Epworth) doivent aussi être recherchés.

C. Stadification du CHC et décision de traitement

La classification TNM n'est pas utilisée en pratique courante pour le CHC puisqu'elle est uniquement histologique. Par conséquent, elle n'inclut pas l'état général du patient ou le foie sous-jacent qui eux conditionnent le choix du traitement puisqu'il dépend des caractéristiques du CHC (localisé, métastatique...) et surtout de la capacité du foie sous-jacent à supporter le traitement.

L'algorithme le plus utilisé en pratique courante est celui du Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (72) (**Figure 6**) qui contient :

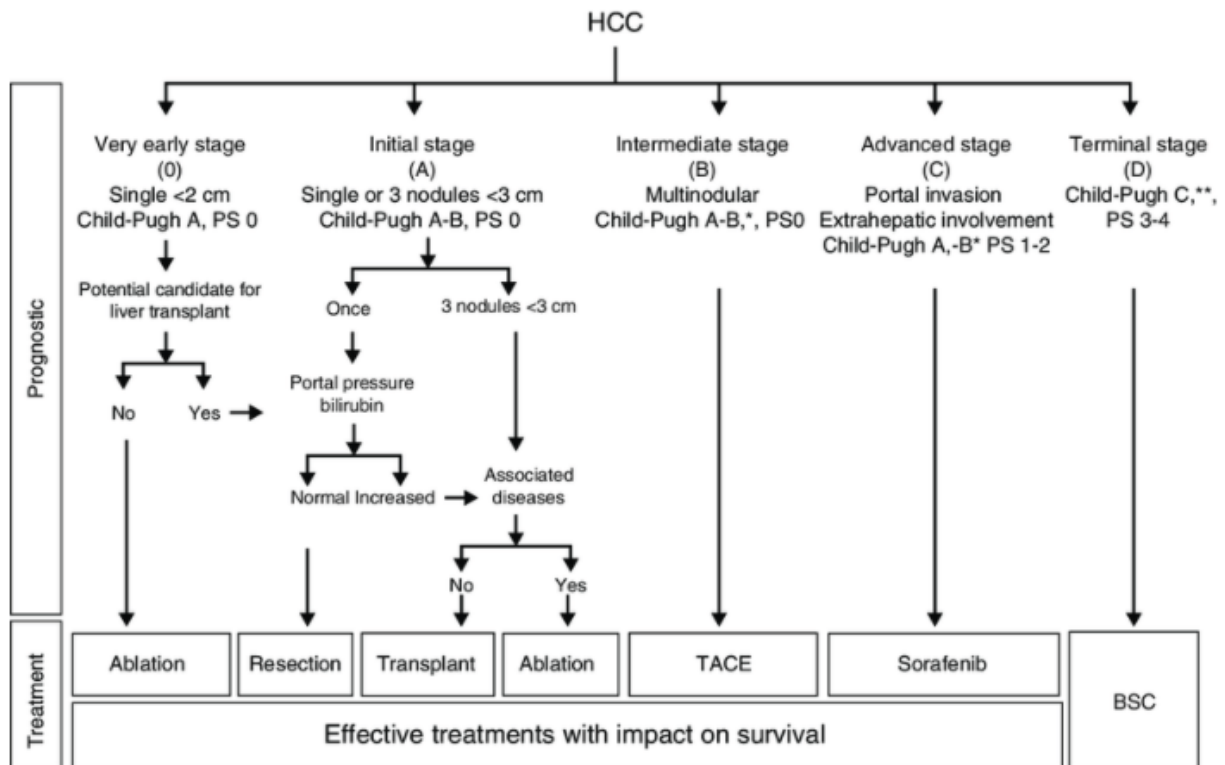
- le stade tumoral (nombre de tumeurs, taille, envahissement vasculaire),

- l'état général du patient via le performans statut (PS, annexe 1) ou le score OMS ainsi qu'un bilan nutritionnel (Albumine-Préalbumine)

- la réserve hépatique fonctionnelle via le score de Child-Turcotte-Pugh (ou Child-Pugh) et le MELD score et l'histologie du foie sous-jacent si une biopsie a été réalisée. Le score Child-Pugh est basé sur cinq paramètres : l'encéphalopathie, l'ascite, la Bilirubinémie en $\mu\text{mol/L}$, l'albuminémie en g/L et le TP (%). Chacun de ses paramètres rapporte d'un à trois points. Le score de MELD (Model for end-stage liver disease) est calculé à partir de la bilirubine totale, la créatinine et l'INR. Nous détaillons ces scores dans la deuxième partie.

Le stade 0 est un stade précoce de CHC avec une lésion seule inférieure à 2 cm, un score Child-Pugh A et un PS à 0. Le stade A dit CHC initial comprend une lésion seule ou trois nodules inférieurs à 3 cm, un score Child-Pugh A-B et un PS à 0. Le stade B dit intermédiaire comprend de multiples nodules, un score Child-Pugh A-B et un PS à 0. Le stade avancé, D comprend un envahissement portal et/ou extra-hépatique, un Child-Pugh A-B et/ou un PS à 1-2. Enfin, le stade D, terminal, comprend un score Child-Pugh C et/ou un PS à 3-4.

La décision thérapeutique se fait en réunion de concertation pluridisciplinaire. La classification du BLCL nous fournit un algorithme pour aider à la prise la décision thérapeutique qui est le suivant (**Figure 6**).



Barcelona-Clinic Liver-Cancer (BCLC) Staging System. BSC:best supportive care; HCC: hepatocellular carcinoma; PS: performance status. *The Child-Pugh classification does not identify all patients with severe hepatic dysfunction requiring to be considered for liver transplantation. ** Patients with end-stage cirrhosis due to severe hepatic impairment (Child-Pugh C or earlier stages with episodes predicting poor prognosis, high MELD score) should be considered for liver transplantation. In these patients, the presence of HCC can be a contraindication for liver transplantation if it exceeds the inclusion criteria. Adapted from Bruix et al. 168

Figure 6 : Barcelona-Clinic Liver-Cancer diagramme sur la décision de prise en charge d'un CHC

Comme vu précédemment, 70 % des malades sont diagnostiqués à un stade tardif ou alors dans un contexte de cirrhose avancée et n'ont pas accès à un traitement curatif du CHC. Puisque le nombre de malades ayant la possibilité d'un traitement curatif est faible par rapport à l'ensemble des patients atteints de CHC, l'enjeu de la décision thérapeutique du traitement curatif est essentielle. Il existe trois principales possibilités de traitement curatif qui sont la transplantation hépatique, la résection hépatique et l'ablation. La transplantation hépatique est la seule qui soigne à la fois le CHC et l'hépatopathie sous-jacente ; cependant, le nombre de greffons est limité, il existe une morbidité plus importante et le patient doit suivre un traitement par immunosuppression à vie ensuite. La chirurgie hépatique est, elle, moins morbide, ne demande pas de traitement au long cours mais a une survie moins bonne devant la persistance de la maladie hépatique sous-jacente ; il en est de même pour l'ablation.

D. Les différents traitements curatifs du CHC

a. La résection hépatique

La résection hépatique est idéalement proposée aux patients ayant un CHC unique inférieur à 5 cm sur cirrhose ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et en tenant compte du degré d'hypertension portale (73,74). Le volume du futur foie restant doit représenter plus de 30 à 40 % du volume total. Il est possible de l'optimiser si le volume est insuffisant. Dans ces conditions, la mortalité post-opératoire est inférieure à 5 %, et les taux à 5 ans de survie globale et sans récurrence sont respectivement d'environ 50 % et 60 % (73). Ces taux s'améliorent au cours du temps par l'amélioration de l'évaluation du risque d'insuffisance hépatique post hépatectomie, de la technique chirurgicale et du contrôle de la maladie hépatique sous-jacente (75,76).

Chez les malades non-candidats à une TH, l'existence d'une thrombose portale n'est pas une contre-indication à la résection si elle n'atteint ni la convergence ni le tronc de la veine porte (77)(78,79).

Pour les patients ayant un foie sain, la résection est le traitement de référence des CHC, la question de la réserve fonctionnelle et la présence d'une hypertension portale, enjeu important dans la décision de résection hépatique d'un CHC, n'est pas présente.

Actuellement, il n'existe pas de traitement systémique néo-adjuvant, ni de traitement adjuvant recommandés encadrant la résection hépatique (1,79,80).

b. La transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le traitement idoine des patients atteints de CHC sur une cirrhose puisqu'elle traite la tumeur et sa cause. L'indication est discutée lorsque la lésion est supérieure à 2 cm, limitée au foie, chez les patients Child-Pugh A-B. Les contre-indications sont l'âge (> 72 ans), la présence de métastases, une infection VIH non contrôlée, l'obstruction portale néoplasique et un éthylysme chronique non sévère. Les critères de Milan (81) qui sont soit une tumeur unique de diamètre maximal de 5 cm ou trois tumeurs maximum d'un diamètre maximal de 3 cm sont les critères largement utilisés depuis les années 2000 dans la sélection des malades pour une transplantation hépatique puisqu'ils sont associés à un risque de récurrence de 8 à 15 % dans la littérature.

Le score AFP ≤ 2 permet d'inscrire et de maintenir un patient sur liste. Il est réévalué tous les 3 mois. Il se calcule en fonction du diamètre maximal de la tumeur (<3cm : 0 point, 3-6 cm : 1 point, > 6 : 4 points), le nombre de nodules (1 à 3 : 0 point, > 4 : 2 points) et le taux d'AFP sanguin en $\mu\text{g/L}$ (< 100 : 0 point, entre 100 et 1000 : 2 points et > 1000 : 3 points). Il a été montré qu'un score > 2 donne un risque élevé de récurrence de CHC (82,83). En moyenne, un patient a 12 mois d'attente avant d'être transplanté. Devant cette attente qui dure au minimum 8 mois, afin de limiter le risque de progression, il peut se discuter en RCP une indication à un traitement d'attente (chirurgie, ablation...) en fonction du nombre et de la taille des lésions, de la fonction hépatique, de la présence d'une hypertension portale.

c. L'ablation

L'ablation se fait par des méthodes énergiques qui sont la radiofréquence, le micro-onde et la cryo-ablation ou plus rarement des nouvelles techniques comme l'électroporation irréversible. Ces méthodes sont réalisées par des radiologues expérimentées. La radiofréquence est une technique simple, reproductible, indiquée pour des tumeurs de moins de 3 cm. Le micro-onde permet de prendre en charge des tumeurs plus grandes, mais il est moins reproductible avec plus de complications. Il est indiqué pour des tumeurs inférieures à 5 cm. La cryothérapie a l'avantage d'être plus précise. L'électroporation irréversible utilise des électrodes en périphérie et une au centre de la tumeur avec une énergie pulsée qui détruit la membrane des cellules sans chauffer, elle a donc l'avantage de ne pas détruire le tissu conjonctif (voie biliaire, vaisseaux).

L'ablation est recommandée pour les patients non-opérables du fait de leurs comorbidités. De plus, elle a des résultats sensiblement identiques à la chirurgie pour les petites lésions inférieures à 2 cm. En effet, récemment, l'essai japonais SURF (84) a montré des résultats oncologiques comparables entre le bras « radiofréquence » (150 patients) et le bras « chirurgie » (151 patients) dans le traitement de malades avec CHC de moins de 3 cm et à court terme de morbi-mortalité. De plus, le traitement des lésions de manière curative de plus de 3 cm semble être amélioré par l'association à la chimioembolisation (85).

d. La radiothérapie stéréotaxique et la chimioembolisation intra artérielle

Enfin, la radiothérapie stéréotaxique et conformationnelle focalisée à hautes doses (86) ou la chimioembolisation intra artérielle (CEIA) sont réservées aux patients Child-Pugh A avec un CHC unique non-accessible à la chirurgie, transplantation ou radiofréquence. Il s'agit de réaliser 6 séances de 6 à 9 Gy pour la radiothérapie stéréotaxique. Pour les lésions de grand volume, supérieur à 10 cm, il existe un risque d'hépatite radique. L'essai TACERTE en cours est la première étude randomisée visant à comparer ces stratégies. La CEIA est une embolisation de la tumeur par voie artérielle par des billes chargées en doxorubicine. Elle est le traitement de référence des CHC stadifiés BLCB-B. Elle peut être utilisée en pré-opératoire comme un moyen de diminuer la récurrence et d'améliorer la survie (87–89). Il existe des hésitations quant à la place de la TACE adjuvante dans le CHC résécable (90–92). Ses indications semblent s'élargir chez les patients en attente de greffe.

V. La chirurgie hépatique et le CHC

La résection hépatique est donc le traitement de référence pour le CHC unique sur foie avec une cirrhose Child-Phug A et les CHC sur foie sain. Cependant, elle est à risque de complications dont l'incidence est liée à la fonction hépatique sous-jacente avec la réserve fonctionnelle hépatique et au volume réséqué.

A. Modalités de la résection hépatique

a. Principes de la résection hépatique

Idéalement, la résection d'un CHC doit consister en une résection anatomique comportant des marges de plus d'un centimètre (93)(94,95).

Le CHC présente deux particularités dont la connaissance est importante pour la réalisation d'une résection hépatique : l'existence d'une hépatopathie sous-jacente dans la majorité des cas et la voie de dissémination du CHC par voie portale.

En effet, l'essaimage du CHC se fait selon le flux portal (96,97). Shi et al ont montré lors d'une étude anatomopathologique analysant le tissu péri tumoral, que le nombre de micrométastases augmentait des régions portales proximales vers les régions portales distales, en sachant que seuls 8 % des patients avaient des micrométastases au-delà de 2 cm (97). La résection anatomique est donc celle de référence. Enfin, il a été montré qu'au prix d'une morbi-mortalité identique, la résection anatomique améliorerait la survie globale, sans récurrence et le taux de récurrence locale (98–100)

Il a été montré qu'une marge de 1 cm est nécessaire puisque le caractère R1 entraîne plus de récurrence (101). De plus, plusieurs études ont analysé les marges de résection sur le pronostic à long terme sans qu'une recommandation sur la taille ne peut être précisée de façon factuelle (101,102). Il semblerait tout de même que la survie globale à 5 ans soit meilleure lorsqu'il y a une marge de 2 cm (94).

Le curage ganglionnaire systématique n'est pas recommandé dans le CHC si celui-ci survient sur une hépatopathie chronique. La fréquence des métastases ganglionnaires varie de 1 % (si prélevées à la demande) à 5 % si le curage est systématiquement effectué (103) et ces métastases sont plus fréquentes pour les CHC sur foie sain, entité rare. Le curage ganglionnaire est donc

recommandé uniquement sur les CHC de patient ayant un foie sain. Par ailleurs, s'il existe un doute avec un cholangiocarcinome, un curage ganglionnaire est préconisé.

Au total, le raisonnement et la prise en charge chirurgicale doivent donc toujours intégrer l'existence et le stade d'une cirrhose, la taille et le nombre de nodules et surtout leur localisation.

b. Terminologie des hépatectomies

La nomenclature Brisbane 2000 est celle de référence de l'anatomie et des résections hépatiques, elle a été approuvée par l'Assemblée générale de l'International Hepato-Pancreato-Biliary en 2000 (Elle est détaillée dans l'annexe 3) (104). Récemment, une nouvelle classification des résections hépatiques a été proposée et nommée NEW WORLD pour a new way of reporting liver dissections (Elle est détaillée dans l'annexe 4) (105). Elle est exprimée en segments hépatiques de Couinaud rééséqués et inclut les résections non-anatomiques, les résections multiples et les résections bilio-vasculaire combinées.

Une hépatectomie est dite majeure lorsqu'elle enlève plus de trois segments hépatiques, sinon elle est dite mineure. Les résections d'une partie, d'un ou de plusieurs segments, qui ne respectent pas les plans de séparation vasculaire et biliaire, constituent les hépatectomies non-anatomiques ou atypiques, il s'agit le plus fréquemment de tumorectomie au regard de la tumeur avec une marge chirurgicale. Une hépatectomie est dite élargie quand elle enlève plus qu'une entité hépatique droite ou gauche.

Il peut y avoir un geste associé en fonction de la localisation de la tumeur, de l'envahissement local tel qu'une résection de la veine cave inférieure, une résection diaphragmatique, une résection biliaire avec anastomose bilio-biliaire ou bilio-digestive.

c. Voie d'abord

La voie d'abord peut être par laparotomie (ouverture directe de la cavité abdominale), par coelioscopie ou par robot. La laparotomie permet la réalisation de toutes les hépatectomies et des gestes associés sous palpation des structures. La coelioscopie est une voie mini-invasive qui diminue la taille de l'ouverture, permet un meilleur contrôle de la douleur post-opératoire et diminue les complications pulmonaires ; elle est cependant limitée par la présence de gestes associés ou de tumeurs postérieures. Elle permet dans une certaine mesure de préserver les collatérales sous-cutanées abdominales et pourrait ainsi diminuer l'importance de l'hypertension portale et la congestion hépatique post-opératoire.

L'abord de référence est discuté mais, en 2018, la conférence de consensus de Southampton reconnaît définitivement les avantages de l'approche laparoscopique en chirurgie hépatique, lorsqu'elle est entreprise par une équipe experte et pour certaines indications (106). Ainsi, l'abord par coelioscopique semble être préconisé (107) aux résection hépatique mineures. Les résections majeures, trop complexes, ne permettent pas encore à la laparoscopie d'être la voie de référence même si Hobeika et al. montrent de bonnes performances pour l'hépatectomie droite et la sectionectomie latérale gauche dans les centres hépato-biliaire experts (108).

La voie laparoscopique semble aussi permettre d'étendre les indications de résections aux patients Child-Pugh B ayant de petites tumeurs superficielles (109) puisqu'elle diminue le risque de décompensation hépatique post-opératoire (110). La littérature ne rapporte pas de différence en termes de durée opératoire, de pertes sanguines, de complications peropératoires, de durée d'hospitalisation et de morbidité postopératoire dans la chirurgie CHC chez le malade ayant une cirrhose opérée par laparoscopie comparativement à la laparotomie avec, lorsqu'ils sont étudiés, des résultats oncologiques comparables en terme de survie globale et sans récurrence (110). Il faut cependant noter que le niveau de preuve reste faible. Actuellement, le PHRC Lap CHC investigué par le Dr CAUCHY, en cours d'inclusion, recherche la supériorité de l'approche laparoscopique dans la chirurgie hépatique pour CHC (versus la laparotomie) dans la réduction de la morbidité des patients opérés d'un CHC.

d. Evolution naturelle de la fonction hépatique après chirurgie

En post-opératoire immédiat, la fonction hépatique est transitoirement limitée par la perte d'une partie du volume hépatique, les lésions congestives et ischémiques du geste et le stress systématique de la chirurgie. Approximativement, 75 % de la fonction hépatique préopératoire est restaurée dans les 10 premiers jours post-opératoires (111).

La fonction hépatique post-opératoire est suivie biologiquement principalement et cliniquement (112). Elle a été décrite sur les cinq premiers jours post résection par Balzan et al (113).

Biologiquement, en premier lieu et précocement, on observe un pic de cytolyse (augmentation des transaminases ASAT et ALAT) qui témoigne de la souffrance cellulaire, qui débute au 1^{er} jour et revient à la norme autour du 7^{ème} jour.

La bilirubinémie augmente jusqu'au 3^{ème} jour post-opératoire pour revenir à la norme vers le 7^{ème} jour chez les malades avec un foie sain sous-jacent. Chez le malade ayant une cirrhose, elle

peut se normaliser autour de 2 à 3 semaines (114) témoignant d'une capacité de régénération et de compensation de la perte de volume hépatique amoindrie.

La gammaglutamyl-transférase (GGT) et les phosphatases alcalines (PAL) augmentent progressivement à partir du 3^{ème} jour post-opératoire. Elles sont corrélées à la régénération hépatique et leur augmentation persiste pendant 2-3 mois après la chirurgie.

Les facteurs de coagulation chutent en post-opératoire immédiat, proportionnellement à la proportion de la résection hépatique (114) avec une diminution du taux de prothrombine de moitié le 1^{er} jour avant de redevenir à la norme en une semaine. Le facteur V, spécifique de la fonction hépatique car non-dépendant de la vitamine K, chute profondément le 1^{er} jour et ré augmente dans les 48 heures pour se normaliser vers le 10^{ème} jour. Les plaquettes peuvent aussi chuter précocement témoignant des phénomènes de coagulation intravasculaire au niveau de la zone de section hépatique.

L'albumine diminue jusqu'au 5^{ème} jour post-opératoire puis augmente progressivement jusqu'à retrouver sa norme autour du 2 – 3^{ème} mois post-opératoire. Elle est uniquement synthétisée par le foie et reflète ainsi la fonction hépatique. La chute de l'albumine peut être également due à un saignement péri opératoire et/ou à une dilution.

L'ammoniac qui est le produit de dégradation des protéines n'augmente qu'en cas de souffrance cellulaire et de perte d'hépatocytes. Son augmentation transitoire rapide post hépatectomie est rarement suffisamment importante pour avoir une symptomatologie neurologique de type encéphalopathie.

B. Préparation avant hépatectomie majeure

L'enjeu de l'hépatectomie majeure est la fonction hépatique post-opératoire qui va dépendre du volume hépatique fonctionnel réséqué et de la réserve fonctionnelle hépatique qui dépend de l'état du foie sous-jacent. (115,116). Nous avons vu plus haut comment évaluer la réserve fonctionnelle hépatique. Un volume futur foie restant trop faible est associée à une augmentation de la morbi-mortalité post-opératoire après une résection hépatique majeure (117) et diminue les capacités de régénération hépatique pouvant provoquer une insuffisance hépatique.

Ainsi, l'indication d'une résection hépatique étendue ne se discute pas par rapport au volume réséqué mais par rapport au futur foie restant.

a. Volume du futur foie restant

Le calcul du volume du foie restant est donc un paramètre incontournable de la planification de la chirurgie et du calcul du risque opératoire.

Il est calculé sur les imageries disponibles du patient (TDM ou IRM), à l'aide de logiciels de mesures qui délimitent les segments hépatiques sur la base de repères anatomiques, en pourcentage du volume du foie total fonctionnel (Rapport : volume de foie restant / (volume foie total - volume tumoral)). Une autre façon de calculer le volume du foie restant est de le rapporter au poids corporel puisque chez un adulte, le foie total varie de 2 à 2,7 % du poids du corps. Le volume du foie peut être également rapporté à la surface corporelle. Il existe de nombreuses formules standardisées pour la volumétrie hépatique aux données anthropométriques de poids et de taille (Urata, Lin, Vauthey, Chouker...).

Il n'y a pas de consensus sur le FFR minimal requis avant hépatectomie majeure, mais il doit être, en règle générale, de 20 à 30 % pour un foie sain, plus important pour les foies qui ont une réserve fonctionnelle limitée et des capacités de régénération amoindries, soit de 30 à 40 % pour les foies fibrosiques (F1/F2) ou de stéatohépatite, et de plus de 40 % pour les foies avec cirrhose (F3/F4). De même, l'estimation de l'index du poids du futur foie restant par rapport au poids corporel du patient doit être supérieure à 0,5% (118).

b. Stratégies d'optimisation de volume

Lorsque le volume du FFR minimal requis n'est pas atteint, il faut mettre en place des stratégies d'optimisation du volume dans le but d'hypertrophier le futur foie restant. Il existe plusieurs méthodes qui sont l'embolisation portale, l'embolisation portale associée à la chimio-embolisation intra-artérielle (CEIA), l'embolisation portale associée à l'embolisation des veines hépatiques et une technique d'hépatectomie en deux temps rapprochés ayant comme acronyme « ALPPS » (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*). Cette dernière technique a été développée pour les métastases hépatiques colorectales et est peu utilisée en pratique pour les patients ayant un CHC.

Chez les patients ayant une cirrhose, l'intérêt d'une stratégie d'optimisation est double : elle permet une hypertrophie du foie restant et représente un test dynamique des capacités de régénération du foie (119).

- L'embolisation portale

L'embolisation portale a pour principe de bloquer le flux veineux portal en aval de la lésion pour engendrer une atrophie ipsilatérale et une hypertrophie du foie controlatéral et donc du volume du foie restant. Elle a été décrite en 1986 par Kinoshita (120) dans le cadre de résection hépatique pour un CHC et a été développée par Makuuchi (121) pour les résections hépatiques pour cholangiocarcinome péri hilaire. Les méthodes d'embolisation portale sont : le cathétérisme radiologique par voie ipsilatérale ou controlatérale de la branche portale d'intérêt ou la ligature chirurgicale de la branche portale d'intérêt (122). L'embolisation portale diminue les complications post-opératoires (119). Les patients avec une cirrhose dont l'embolisation portale n'induit pas une hypertrophie satisfaisante sont susceptibles d'avoir une mauvaise réserve fonctionnelle hépatique et par conséquent de mal tolérer une résection majeure (119,123,124).

A noter que certains auteurs défendent la thèse que sur un foie ayant une cirrhose, le volume du FFR n'est pas nécessairement corrélé à la fonction du foie restant. Cependant la scintigraphie hépatique à la ^{99m}Tc-mebrofenine a montré son efficacité dans l'évaluation spatiale de la fonction hépatique au sein du foie et l'estimation du gain de la fonction hépatique après embolisation portale (125).

Le cathétérisme par voie radiologique est la technique utilisée en routine (**Figure 7**). Il se réalise sous anesthésie locale, par des radiologues interventionnels, par voie cutanée trans hépatique (il existe aussi par voie iléale chirurgicale). Le patient est hospitalisé de 24 à 48h. L'augmentation du volume du FFR est évalué 3 à 4 semaines après par une nouvelle imagerie (TDM ou IRM). Il a été montré que l'augmentation du volume du foie restant après l'embolisation portale est de l'ordre de 8 à 27% (126). Les effets secondaires sont fréquents, tels que de la fièvre, des douleurs abdominales et/ou une augmentation transitoire des transaminases. Cependant, les complications sont rares et comprennent les abcès hépatiques, les cholangites, les hématomes sous capsulaires, l'hypertension portale, l'embolie pulmonaire et la fistule biliaire. Le taux de mortalité du geste est de 0.1 % (126,127). Le risque de cette procédure est d'une part l'échec de l'embolisation et d'autre part l'embolisation bilatérale.

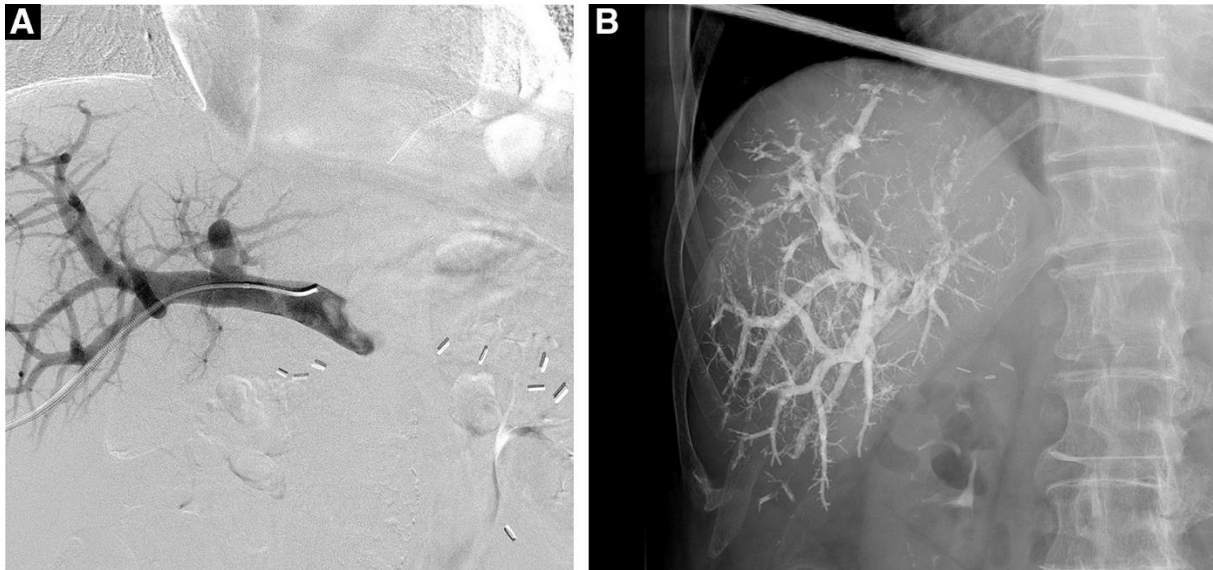


Figure 7 : Portographie après mise en place d'un cathéter dans le tronc porte par voie radiologique (A). Image finale après embolisation portale droite avec un mélange de Lipiodol et de Cyanoacrylate (B). L'ensemble du système porte droit est occlus alors que la branche portale gauche et ses branches sont laissées perméables (127).

Lorsque le volume du foie restant semble être insuffisant à optimiser avec une embolisation portale seule, elle peut être associée à une embolisation des veines sus-hépatiques d'intérêt ou à la CEIA.

- L'embolisation portale et chimioembolisation intra-artérielle

La CEIA est un traitement habituellement utilisé dans le traitement du CHC palliatif, elle est aussi proposée en préparation d'une hépatectomie majeure et en particulier en la combinant à l'embolisation portale (3-4 semaines après la CEIA). Le CEIA consiste à injecter des particules emboligènes associées à de la chimiothérapie dans l'artère nourricière du CHC qui est une tumeur particulièrement vascularisée afin d'induire une nécrose générale. Elle permet donc de réduire le risque de progression tumorale. Il s'agit d'une procédure bien tolérée avec un risque de décompensation de la fonction hépatique non-négligeable, jusqu'à 20% dans certaines études. Les facteurs de risque de décompensation sont un taux de bilirubine augmenté, un TP allongé et la présence d'une cirrhose en pré procédure. Une cirrhose décompensée est par conséquent une contre-indication à la CEIA.

Des études (123,129,130) ont montré que le taux d'hypertrophie du foie restant était plus important lors d'une séquence CEIA-Embolisation portale (CEIA-EP) qu'avec une embolisation portale seule. La séquence CEIA-EP est associée à un taux de nécrose tumoral augmenté à 80% (contre 50% lors d'une CEIA seule et 5 % lors d'une EP seule) mais aussi à une augmentation de la probabilité de résection (131), une meilleure survie globale et sans

récidive comparativement à la CEIA seule ou l'EP seule, sans augmenter la morbi-mortalité (132,133) .

En conclusion, l'embolisation portale plus ou moins associée à une deuxième technique permet d'étendre la faisabilité des résections majeures chez des patients ayant une cirrhose.

VI. Principales complications de la chirurgie hépatique

L'incidence des complications post-opératoire est de 10 à 20 % mais leur mortalité reste faible. Pour les hépatectomies mineures la mortalité est presque nulle (inférieure à 0.5 %). Elle est cependant, en intra-hospitalier, de 2 à 4 %, pour des hépatectomies majeures (134,135).

A. Insuffisance hépatique post-opératoire (IHPO)

a. Définitions

L'IHPO est la complication la plus redoutée et la plus grave (136). Il s'agit d'une défaillance hépatique dans la période postopératoire, le volume de foie restant n'étant plus capable d'assurer une fonction suffisante. Depuis le XXI^{ème} siècle, de nombreuses définitions ont été proposées.

L'ISGLS (International Study Group of Liver Surgery) (137) définit l'IHPO comme la présence d'une perturbation de l'hémostase (dont la synthèse des facteurs de coagulation dépend du foie) et du métabolisme de la bilirubine au 5^{ème} jour postopératoire. Ainsi, elle se base sur l'augmentation de l'INR (ou une diminution du temps de prothrombine) et/ou une hyper-bilirubinémie. Un pic de bilirubinémie supérieur à 120 μ mol/L est un facteur prédictif de mortalité (138).

Elle est gradée selon 3 stades en fonction de l'importance des soins nécessaires au traitement de l'insuffisance hépatique post-opératoire :

- Grade A : ne nécessite pas d'intervention, mais simplement une surveillance
- Grade B : traitement non-invasif sans anesthésie générale ni de passage en soins intensifs
- Grade C : traitement invasif avec ou sans anesthésie générale ou de passage en soins intensifs. La mortalité est de 50 %.

D'autres définitions d'insuffisance hépatique post-opératoire sont fréquemment utilisées (**Figure 8**) comme le critère $\text{peakBili} > 7$ (139) qui définit l'insuffisance hépatique post-opératoire par une hyper-bilirubinémie > 7 mg/dL à n'importe quel jour post-opératoire. Balzan et al. ont montré que si un patient présentait un TP inférieur à 50 % (ou $\text{INR} > 1.7$) associée à

une bilirubinémie supérieure à 50 mmol/L au 5^{ème} jour, son taux de mortalité serait alors de 50 % (138,139), jusqu'à 80-90 % s'il y a la présence d'un foie pathologique sous-jacent.

Modèles	Description	Paramètres
Modèles post-opératoires		
Score MELD	Score déterminant la gravité d'une hépatopathie chronique au stade final : Augmentation du Score MELD entre le 3 ^{ème} et 5 ^{ème} jour post-opératoire est prédictif d'IHPO (140) (141)	INR ; créatininémie ; bilirubine ; statut de dialyse
Score Child-Turcotte-Pugh	Score classant la gravité de la cirrhose en 3 classes	Bilirubine ; temps de prothrombine ; albumine ; encéphalopathie ; ascite
Critère 50-50(113)	Déterminé au 5 ^{ème} jour post-opératoire. Si critère atteint est prédictif de mortalité post-opératoire dans 50% des cas	Temps de prothrombine <50% et bilirubinémie ≥ 50 µmol/L
« Edinburgh criteria » Schindl ML et al Gut 2005	Score classant l'IHPO en 4 grades (Aucune/faible/moyenne/sévère) selon des points (de 0 à 3) attribués aux critères suivant :	Bilirubine, lactate, TP, signes d'encéphalopathie
Kim (142)	Variante du critère 50-50 Défini au 5 ^{ème} jour postopératoire	Temps de prothrombine <65% et bilirubinémie ≥ 38 µmol/L
peak ^{Bili} > 7	Déterminé à n'importe quel moment en post-opératoire Prédictif de mortalité compliquant une insuffisance hépatique	Pic de bilirubine ≥ 7 mg/dL
Définition ISGLS(137)	Définition de l'insuffisance hépatique post-opératoire en tant que perte de la capacité à maintenir une fonction hépatique en post-opératoire au 5 ^{ème} jour post-opératoire	Temps de prothrombine diminué et bilirubinémie diminuée
Hyder (143)	Score composite calculé au 3 ^{ème} jour post-opératoire. Prédictif de mortalité à 90 jours post-opératoires.	INR, sévérité de complication, bilirubinémie, creatininémie
Niederweiser, BJS 2021 (144)	Lactatémie > 50 mg/dL dans les premières 24h post-opératoire prédictif significatif de l'IHOP (50%) et de morbi-mortalité	Lactate
Modèles préopératoires		
Nanashima (145)	Score prédictif d'insuffisance hépatique post-opératoire basé sur les paramètres suivants :	Index de clairance du 99m-technecium human serum galactosyl ; bilirubinémie ; acide hyaluronique plasmatique ; résection hépatique majeur
Score MELD	Score déterminant la gravité d'une hépatopathie chronique au stade final : MELD > 9 = facteur de risque de mortalité post-opératoire (146) (147)	INR ; créatininémie ; bilirubine ; statut de dialyse
Score Child-Turcotte-Pugh	Score classant la gravité de la cirrhose en 3 classes : Child-Turcotte-Pugh B/C correspond à une cirrhose décompensée (147)	Bilirubine ; temps de prothrombine ; albumine ; encéphalopathie ; ascite
Wang (148), Ann Surg 2021	Score prédictif préopératoire d'IHPO (ISGL B ou C) basé sur les paramètres suivant :	Bilirubine, Albumine, HPCS, GGT, TP, type de résection planifiée (majeure ou mineure)

Figure 8 : Tableau récapitulatif des différents modèles prédictifs d'insuffisance hépatique et de mortalité en pré et post-opératoire.

Les principaux facteurs de risque de la survenue d'IHPO sont (149) :

- Les facteurs liés au patient : le sexe masculin, l'âge > 65 ans, l'obésité, la malnutrition, le diabète

- Les facteurs liés au parenchyme hépatique : l'hépatopathie sous-jacente (soit la réserve fonctionnelle hépatique et donc le score Child-Pugh (A-B) (150) ou le MELD (<9) (9))
- Les facteurs liés à la chirurgie : l'étendue de la résection, les pertes sanguines (>1200 mL) et le volume de transfusion sanguine (151–153), la durée opératoire, le syndrome d'ischémie reperfusion, l'hypotension, la réalisation d'un geste associé (vasculaire, digestif)
- Les facteurs post-opératoires : l'hémorragie post-opératoire, sepsis intra abdominal, une complication post-opératoire majeure (infarctus, etc...)

b. L'évolution clinique de l'IHPO

Elle peut se présenter aussi bien les premiers jours post-opératoire qu'à distance de la chirurgie.

Les signes cliniques sont l'ictère, les troubles de l'hémostase, l'encéphalopathie, l'ascite reflétant un défaut des fonctions excrétrices et sécrétrices du foie.

L'ictère qui est un marqueur de l'augmentation de la bilirubine dans le sang. L'ascite est secondaire à l'hypertension portale, à une hypoalbuminémie et aux phénomènes inflammatoires péritonéaux. Enfin, l'encéphalopathie peut être diagnostiquée devant une détérioration des fonctions cérébrales (secondaires à la production d'ammoniac et de mercaptans).

Dans sa forme la plus grave, l'IHPO mime les mécanismes du sepsis sévère, incluant la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, la coagulation intravasculaire disséminée, la tachycardie, l'augmentation du débit cardiaque, pour aboutir à un état de choc avec hypotension et collapsus. Un syndrome hépatorénal s'ajoute, associé à une nécrose tubulaire aigüe (résultant de l'hypoperfusion) (154). L'insuffisance rénale aggrave le tableau général et nécessite fréquemment le recours à une dialyse (155). Elle acutise la décompensation œdémato-ascitique avec l'œdème pulmonaire et le tableau d'encéphalopathie hépatique dû à l'accumulation d'ammonium dont le métabolisme n'est plus assuré ni par le rein, ni par le foie (156). Donc, en plus de l'instabilité hémodynamique, des défaillances rénales, respiratoires (157) et cérébrales s'installent, nécessitant une assistance ventilatoire, voire un passage en décubitus ventral (158). L'IHPO entraîne ainsi un tableau de défaillances multi-viscérales qui aboutit au décès du malade dans la grande majorité des cas.

Un sepsis associé a un effet synergique délétère sur l'IHPO (159). Un traitement agressif et précoce, dès les premiers signes de sepsis, par antibiothérapie large spectre est indiqué chez ces malades fragiles (160).

c. Conséquences de l'IHPO

La régénération hépatique débute en post-opératoire immédiat et s'arrête une fois que la masse hépatique est restaurée, en moyenne un an sur un foie sain. Elle est exponentielle, avec environ une restauration de 80 % dans le premier mois (111). La complexité de la résection est la réserve fonctionnelle hépatique laissée en place. Le risque, si elle est insuffisante, est d'altérer la cinétique et la qualité des capacités du parenchyme hépatique à se régénérer (114,161).

L'incidence de l'IHPO varie de 8 à 12 % dans la littérature (149,153) mais l'absence d'une définition unifiée empêche la comparaison directe entre les études.

La mortalité dans les 90 jours post-opératoires chez les patients ayant présenté une IHPO est de 40 à 60 % dans la littérature (149,162).

La résection hépatique peut donner deux types d'IHPO. Premièrement, la résection laisse un volume hépatique avec une capacité de fonctionnement insuffisante pour assurer la fonction hépatique. Cette IHPO apparaît dans le post-opératoire immédiat. L'enjeu de la sélection du patient ayant une réserve fonctionnelle suffisante prévient cette IHPO. Secondement, il peut exister une inadéquation entre un flux portal augmenté et un volume hépatique diminué, avec des capacités de drainage limitées. Cette inadéquation, à l'instar du syndrome de « small-for-size » dans la transplantation hépatique (163,164) apparaît plus tard, à partir de la deuxième semaine post-opératoire, crée un foie congestif et active une multitude de cascades inflammatoires. L'augmentation du débit portal dans le foie restant est responsable d'une agression endothéliale des cellules sinusoidales et d'une destruction hépatocytaire par une élévation des pressions vasculaires. Il entraîne des lésions biliaires et un ictère. Il dépend de l'importance de la résection, mais aussi de l'âge du patient, de la gravité, de l'hépatopathie préexistante et de la dysfonction hépatique. Son traitement peut être anticipé en peropératoire par la ligature de l'artère splénique ou de la confection d'un shunt porto-cave jusqu'à la transplantation hépatique en urgence (165).

B. Les autres complications post-opératoires propres aux résections hépatiques

a. Les complications biliaires

Elles ont une incidence entre 3 et 12 % dans la littérature et sont la cause principale d'une hospitalisation prolongée (166).

La fistule biliaire est l'extériorisation de bile à travers le drain abdominal ou la présence d'un biliome. Les examens d'imagerie complémentaires (IRM, cholangiographie, TDM) peuvent aider à connaître l'origine de la fuite (tranche d'hépatectomie, voie biliaire principale, anastomotique). Son diagnostic peut être confirmé par un dosage supérieur à trois fois la norme de la bilirubine dans le drain (à partir du troisième jour post-opératoire) (167,168). Elle est classée en trois grades selon l'ISGLS. Le grade A est lorsqu'aucune modification de la gestion post-opératoire du patient n'est réalisée avec une fistule inférieure à 7 jours. Le grade B comprend les fistules de grade A présentes depuis plus de 7 jours ou des fistules qui nécessitent un changement de la gestion post-opératoire du patient avec la mise en place d'une antibiothérapie et/ou de drainage radiologique/percutanée et/ou d'endoscopie. La fistule du grade C est soit le recours à une réintervention chirurgicale, soit la présence d'une défaillance unie ou multiviscérale nécessitant un séjour en réanimation (169).

Une fistule biliaire à petit débit se tarit spontanément dans un délai rapide. La persistance d'une fistule à fort débit doit faire suspecter soit un obstacle de la voie biliaire principale soit une plaie d'un canal biliaire proximal. La cholangiographie ou la BILI IRM sont alors les examens de choix dans la recherche étiologique. Un geste par voie endoscopique (CPRE, pose de prothèse biliaire) ou par voie percutanée radiologie (drain interne/externe, pose de prothèse biliaire) peut être réalisé comme traitement.

La fistule biliaire peut se compliquer d'un cholépéritoine avec passage de la bile dans la cavité péritonéale jusqu'à la péritonite biliaire. Le traitement est la reprise chirurgicale en urgence avec un lavage péritonéal et un drainage. Une recherche de la fuite biliaire avec plus ou moins réparation peut être réalisée.

Le biliome est une collection en regard de la tranche de bile qui provient d'une fuite persistante d'une canicule biliaire au niveau de la tranche d'hépatectomie. Il se diagnostique devant des douleurs abdominales, de la fièvre, des complications pulmonaires, une

augmentation de marqueurs inflammatoires biologiques, une augmentation ou persistance de perturbation du bilan hépatique. Le scanner est l'examen de référence qui confirme sa présence. Le risque est la surinfection du biliome. Sa prise en charge peut aller de l'expectative à la mise en place d'un drainage (radiologique ou chirurgical). Dans ce cas, des prélèvements doivent être faits à la recherche d'une surinfection.

A distance, le patient peut présenter une sténose biliaire (4-8 %) soit en séquelle d'une fistule biliaire ou alors sur une ischémie artérielle. La prise en charge, qui dépendra de la localisation, de la gravité et du patient, peut être endoscopique ou percutanée.

b. Les complications vasculaires

La thrombose portale peut compliquer la chirurgie principalement après une hépatectomie droite ou droite élargie, une résection du segment I, une résection biliaire, une splénomégalie associée et/ou une fistule biliaire post-opératoire puisqu'il s'agit de chirurgies impliquant une dissection du pédicule avec risque de lésion de la veine porte (170). Elle est grave chez un malade ayant une cirrhose et peut survenir dans 9 % des cas dont 3 % de thrombose totale de la veine porte (171,172). Elle est associée à une mortalité post-opératoire plus importante après résection majeure. Une thrombose portale dite précoce, dans les cinq premiers jours post-opératoires, peut faire discuter la reprise chirurgicale alors qu'une thrombose tardive (> 6^{ème} jour post-opératoire) se traite soit par une anticoagulation à dose curative, soit par une chirurgie (même résultats). La thrombose de la veine porte est associée à un risque accru d'insuffisance hépatique post-opératoire et de mortalité post-opératoire avoisinant les 50 % (171). Plus rarement, il peut exister une thrombose du drainage veineux hépatique sur des obstacles sus-hépatiques. Elle est le plus souvent secondaire à des modifications morphologiques au niveau du confluent hépatico-cave dues par exemple à la bascule du foie sur la droite d'où l'importance de le fixer.

Plus rare, la nécrose parenchymateuse hépatique est secondaire soit à des clampages pédiculaires trop importants soit à une résection non-anatomique ou à une thrombose portale et/ou hépatique. Elle peut entraîner une insuffisance hépatique. La nécrose localisée peut se compliquer d'une atrophie progressive ou d'une abcédation dont le traitement est le plus souvent conservateur (antibiothérapie) et quelques fois nécessite un drainage.

Le malade ayant une cirrhose cumule des troubles de l'hémostase liés à l'hépatopathie sous-jacente et un risque hémorragique lié à l'hypertension portale (173). L'hémorragie post-opératoire peut se révéler sous plusieurs formes. Le saignement est diagnostiqué soit par une

déglobulisation (l'International study group of liver surgery (174) la définit comme une chute de l'hémoglobine supérieure à 3g/dL et/ou la nécessité de transfusion de culots lobulaires), soit par une extériorisation de sang par le/les drain(s), soit par une imagerie (hématome +/- saignement actif). L'hémorragie est classée en trois grades en fonction de sa gravité et de ses traitements qui vont de la transfusion simple (2CGR), grade A, à une transfusion > 2CGR et/ou plasma et/ou facteurs de coagulation mais traitée de manière non-invasive (grade B) jusqu'à l'hémorragie nécessitant un traitement invasif tel que l'embolisation ou la reprise chirurgicale (grade C). Elle peut être due au saignement de la tranche de section hépatique ou à la rupture de varices œsophagiennes en passant par l'hématome de paroi.

c. Autres complications systémiques

- Les complications pulmonaires

Elles sont les complications les plus fréquentes puisqu'un tiers des patients présente une complication pulmonaire post résection hépatique (175) et elles sont principalement liées à une paralysie diaphragmatique transitoire.

Elles vont de l'épanchement pleural à l'atélectasie lobaire inférieur droite jusqu'à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), un œdème aigu du poumon (OAP), une pneumopathie et/ou une embolie pulmonaire. La réalisation d'une hépatectomie majeure, la présence d'un poumon pathologique sous-jacent (BPCO) sont les principaux facteurs de risques de présenter une complication pulmonaire (176) mais la durée de la chirurgie, la présence d'une sonde nasogastrique, la transfusion peropératoire, le diabète, l'incision sous costale bilatérale influent aussi sur leur incidence. La voie d'abord par coelioscopie a récemment montré une diminution de la survenue des complications pulmonaires (177).

- Les complications chirurgicales classiques.

La douleur doit être prise en charge de manière systématique en tenant compte de la pathologie sous-jacente ; le paracétamol doit être utilisé avec précaution s'il y a un risque d'insuffisance hépatique et les troubles de conscience induits par des morphiniques peuvent être confondus avec une encéphalopathie débutante.

Les nausées et vomissements peuvent être secondaires à un iléus réflexe, une gastroparésie (principalement lors des gestes de résection hépatique gauche). Ils donnent un inconfort post-opératoire. Ils sont plus importants chez les femmes, les jeunes et les patients

non-fumeurs. La mise en place d'une sonde gastrique en postopératoire d'une chirurgie hépatique ne permettrait pas de diminuer ces symptômes ni d'accélérer la reprise du transit mais favoriserait les complications pulmonaires.

Les complications pariétales sont plus fréquentes lorsque la voie d'abord est par laparotomie. Les abcès de paroi sont découverts devant des douleurs ou un sepsis. Ils nécessitent principalement des soins locaux. Les hématomes de paroi sont souvent pauci-symptomatiques. Il convient de réaliser une surveillance simple sauf lorsqu'ils se compliquent d'une surinfection ou d'une éviscération. L'éviscération est une urgence nécessitant une reprise chirurgicale. Elle est favorisée par une ascite non/mal drainée ou une complication intra abdominale

Les complications thromboemboliques, de survenue fréquente en postopératoire, sont augmentées puisqu'il existe un terrain néoplasique et par les hépatectomies majeures (178). Leur symptomatologie est souvent aspécifique, de la fièvre ou tachycardie non expliquées. L'embolie pulmonaire est probablement sous diagnostiquée (179), sa prévalence s'élève de 6 % (178). Une prévention par bas de contention élastique et un lever précoce sont indiquées. Une anticoagulation préventive est systématiquement réalisée, mais peut interférer avec une coagulopathie post-opératoire.

VII. Survie et récurrence du carcinome hépatocellulaire après résection

Pour rappel, la survie à 5 ans des patients avec un CHC, tous les stades confondus, est de 15 à 20 % avec une médiane de survie de 9.4 mois (79,180).

Pour les patients ayant eu une résection hépatique dans un contexte d'hépatopathie sous-jacente, la survie sans récurrence à 5 an est de 30 à 40 % et la survie globale à 5 ans de 50-60 % (75,181–183). Ces résultats sont après une sélection rigoureuse des patients pour la chirurgie en fonction de leurs co-morbidités, du nombre de lésions hépatiques, de leur taille, de leur localisation, du volume du foie restant. Ces taux augmenteraient si le patient présentait un foie sain ou une hépatopathie non connue essentiellement en raison du diagnostic tardif de ce CHC fait le plus souvent lorsque la tumeur devient symptomatique.

Après résection hépatique d'un CHC, un patient en vie et sans récurrence à 2 ans de la chirurgie a 50 % de chance d'avoir la même espérance de vie qu'un patient n'ayant pas développé de CHC (184).

Il existe deux types de récurrence. Premièrement, la récurrence précoce qui arrive dans les 24 mois après la chirurgie. Ainsi, après une hépatectomie sur un foie ayant une cirrhose, le risque de récurrence est de 35 à 50 % dans les deux premières années (75). Cette récurrence précoce dépend de la qualité de la résection et des facteurs histopronostiques défavorables (présence d'une micro-invasion vasculaire, d'une mauvaise différenciation histologique, de nodules satellites, et le caractère multifocal des lésions tumorales (185)). Secondement, il existe la récurrence tardive ou le CHC de novo puisque, lors de la résection, le foie malade qui a engendré le CHC est toujours présent, contrairement à une transplantation (183).

La surveillance se fait dans un premier temps pour surveiller le risque de récurrence de la tumeur réséquée par la clinique, le dosage de l'AFP tous les 3 mois la première année puis tous les 6 mois et la réalisation d'une imagerie hépatique (en alternance : une TDM ou une IRM ou une échographie du foie réalisée par opérateur entraîné) tous les 3 à 6 mois pendant 2 (à 3) ans. Après cette période, la surveillance se concentre sur la détection de nouveaux CHC secondaires à la maladie hépatique sous-jacente en retournant dans un schéma de dépistage classique avec une échographie hépatique (ou une IRM/TDM) tous les 6 mois à vie.

: LA FONCTION HÉPATIQUE

PARTIE II

L'enjeu de la chirurgie hépatique chez les patients ayant un CHC est de réaliser des résections curatives avec des marges saines et suffisantes en préservant un volume hépatique suffisant pour maintenir les fonctions vitales minimales. L'inconnue de cette équation est la qualité fonctionnelle du parenchyme hépatique du patient lorsqu'il est opéré. La prise en charge du malade ayant une cirrhose s'articule ainsi autour de l'évaluation de la fonction hépatique du futur foie restant après la résection hépatique afin de pouvoir proposer un traitement curatif compatible avec la survie.

L'évaluation préopératoire de la fonction hépatique est primordiale avant d'envisager une résection hépatique, qu'elle soit mineure ou majeure, chez le malade ayant une cirrhose. Elle permet d'estimer la réserve fonctionnelle hépatique, reflétant la capacité à assurer la restauration d'une fonction hépatique suffisante après la réduction plus ou moins importante du volume du foie. Elle est réalisée à l'aide de marqueurs non-invasifs et invasifs que nous allons vous décrire .

I. Marqueurs non-invasifs

A. Marqueurs biologiques

Il s'agit d'une prise de sang avec :

- Numération formule sanguine. Une thrombopénie signera la suspicion d'hypertension portale
- Un bilan hépatique complet : Les transaminases : ASAT, ALAT, La bilirubinémie, La GGT et les PAL
- Les facteurs de coagulation : Taux de prothrombine, temps de quick, TCA.

A partir de ses marqueurs biologiques, il sera possible de déterminer des scores classant les malades en fonction de leur fonction hépatique (186).

a. Le score de Child-Turcotte-Pugh

Le score de Child-Turcotte-Pugh (ou Child-Pugh) (**Figure 9**) a été créé par Child et Turcotte en 1964 puis modifié en 1972 par Pugh afin d'évaluer le risque opératoire chez les patients ayant une cirrhose (187). Le pronostic de la cirrhose est établi en fonction du total des points (de 5 à 15). Un patient entre 5 et 6 points est dit Child-Pugh A et présente une survie à 1 an de 100 % et 85 % à deux ans. De 7 à 9 points, le patient est Child-Pugh B et a une survie à 1 an de 80 % et 60 % à deux ans. Enfin, de 10 à 15 points, le patient est Child-Pugh C et a une survie à 1 an de 45 % et 35 % à deux ans. Il est important de noter que ce score n'est pas statique, mais il évolue avec le temps. Il doit donc être recalculé régulièrement. Ses limites sont le caractère subjectif de l'encéphalopathie et de l'ascite et de l'effet « plafond » du taux de bilirubine puisque à plus de 50 $\mu\text{mol/L}$ le patient a le même nombre de points ; or entre 51 $\mu\text{mol/L}$ et 150 $\mu\text{mol/L}$ il existe un pronostic différent.

Score de Child-Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Minime	Abondante
Bilirubinémie (μmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albuminémie (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40
Score	Classe		
Entre 5 et 6	A		
Entre 7 à 9	B		
Entre 10 à 15	C		

Figure 9: Score de Child-Pugh

b. Le score de MELD

Le score de MELD (Model for end-stage liver disease) (**Figure 10**) est calculé à partir de la bilirubine totale, la créatinine et l'INR, selon la formule suivante : $3.8 \times \log^e (\text{Bilirubine totale en md/dL}) + 11.2 \times \log^e (\text{INR}) + 9.6 \times \log^e (\text{Créatinine en mg/dL}) + 6.4$. Il a été créé pour prédire la survie des patients après une pose élective de TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt) (188). Mais il peut être également utilisé pour prédire la mortalité à court et moyen terme dans l'hépatite alcoolique, le syndrome hépatorénal de type 2, le sepsis dans un contexte de cirrhose, l'insuffisance hépatique aiguë et la rupture de varices œsophagiennes. Enfin, il a été montré qu'il est lié au risque de mortalité postopératoire pour les chirurgies majeures chez les patients atteints de cirrhose (9,189,190). En effet, Cucchetti et al (9) ont défini qu'un score de MELD supérieur ou égal à 11 répondait à un risque d'IHPO élevé alors qu'aucun malade n'était observé avec cette complication avec un MELD inférieur à 9. De plus, ils ont noté 8,1 % de morbidité chez les patients MELD supérieur à 9. L'utilisation du score de MELD est limitée par le fait que ce score ne prend pas en compte les complications de l'hypertension portale (ascite, encéphalopathie hépatique, varices œsophagiennes) qui influencent pourtant le risque de morbi-mortalité. De même, pour les taux de bilirubine et de créatinine qui s'influencent entre eux.

Model for End Stage Liver Disease (MELD) Score	
MELD =	$3,78 \times \log_e \text{ Bilirubinémie (mg/dL) +}$ $11,20 \times \log_e \text{ INR +}$ $9,57 \times \log_e \text{ créatinine sérique (mg/dL) +}$ $6,43 \text{ (constante pour l'étiologie hépatique)}$

Figure 10: Score de MELD

c. Le score ALBI

Le score ALBI (Albumin-Bilirubin) évalue la sévérité des dysfonctionnements hépatiques par un calcul comprenant le taux d'albumine et de bilirubine selon la formule suivante : $(\log_{10} \text{ bilirubine } [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{albumine } [\text{g/L}] \times -0.0852)$. Récemment, Johnson et al (191) ont rapporté que le score ALBI prédit la mortalité des patients sans nécessité d'éléments subjectifs d'insuffisance hépatique tels que l'ascite et l'encéphalopathie, chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire ou de cirrhose biliaire primitive (192). Il est utilisé pour le pronostic oncologique, pour prédire la survenue d'évènements hépatiques (193) et la survie à long terme des patients ayant une cirrhose sur une hépatite B (194).

d. Le score APRI

Le score APRI ($\text{ASAT}(nN) / \text{Plaquettes} (10^9/L)$) est un score prédictif de cirrhose validé initialement chez les patients porteurs d'une hépatite C (puis pour les cirrhoses alcooliques). Pour un score < 0.5 , la probabilité de fibrose $< F2$ est de 86 % ; la fibrose ≥ 2 est dans 88% des cas pour un score > 1.5 (195). Soubrane et al ont montré son utilité lorsqu'il est élevé comme un indicateur pour prédire la sévérité du syndrome d'obstruction sinusoidal après résection hépatique chez les patients opérés pour des métastases hépatiques d'un cancer colorectal après une chimiothérapie par oxaliplatine (196).

e. Le score FIB4

Le score FIB4 (fibrosis-4 index) a été créé pour dépister la fibrose hépatique. Il est calculé selon la formule suivante : $\text{Age (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)} / (\text{Plaquettes} (x(10^9/l)) \times \sqrt{[\text{ALAT (UI/L)]}}$. L'interprétation s'appuie sur deux valeurs seuil: un résultat < 1.45 a une valeur prédictive négative $> 90\%$ de l'absence de fibrose sévère et un résultat > 3.25 a une valeur prédictive positive de $> 65\%$ d'une fibrose avancée (10). Récemment, Hagström et al ont

montré que des tests répétés de FIB-4 tous les 5 ans améliorent l'identification des personnes ayant un risque accru de maladie hépatique grave dans la population générale (11).

f. Le Fibromètre

Le Fibromètre est un score de fibrose hépatique et a plusieurs variations selon l'étiologie de la maladie hépatique. Pour une étiologie virale (Fibromètre V), il combine : a2-macroglobuline, acide hyaluronique, plaquettes, taux de prothrombine, ASAT, ALAT, urée ; ajusté pour l'âge et le sexe . Pour une étiologie éthylique (Fibromètre A), il combine : a2-macroglobuline, acide hyaluronique, taux de prothrombine, plaquettes ; ajusté pour le sexe et l'âge. Et pour une étiologie de stéatopathie métabolique (Fibromètre S), il combine : plaquettes, ASAT, ALAT, ferritine, glycémie, l'âge et le poids (197).

g. Le fibroTest

Le fibroTest est un index estimatif de fibrose hépatique établi avec l'haptoglobine, le taux de la gGT, la bilirubine, l'a2-macroglobuline, l'apolipoprotéine A1 et est ajusté selon l'âge et le sexe. Il semble être compétent pour prédire la présence d'une cirrhose chez des patients ayant une NAFLD (198).

h. La clairance du vert d'indocyanine

Le vert d'indocyanine est un marqueur de la fonction hépatique. Après une injection intraveineuse (0,5 ou 0,25 mg/kg [35]), il se lie aux protéines plasmatiques puis est capté de manière sélective par les hépatocytes. Il est uniquement excrété par la bile sans conjugaison ni cycle entérohépatique (199). Le taux de dégradation plasmatique du vert d'indocyanine (TDP en % /minute) est représentatif de la fonction hépatique et de la perfusion hépatique. Le taux résiduel de la dose injectée à quinze minutes (IGR R15 en %) est représentatif de la réserve fonctionnelle hépatique. Il est cependant dépendant du flux sanguin, altéré dans les obstructions des voies biliaires et est en compétition avec des transporteurs de la bilirubine (donc sous-estimé en cas d'ictère). Un TDP préopératoire inférieur à 18%/min augmenterait la mortalité à 30 jours post hépatectomie (200). Makuuchi et al ont réalisé et confirmé un algorithme décisionnel du type de résection en fonction du TDP (< 10 % (normal) : hépatectomie gauche élargie (segments II, III, IV, V, VIII), hépatectomie droite élargie (IV, V, VI, VII, VIII) ; 10-19 % : hépatectomie gauche (II, III, IV), sectoriectomie antérieure (V, VIII) ou postérieure (VI, VII) droite ; 20-29

% : segmentectomie ; 30-39 % : résection wedge limitée ; ≥ 40 % : énucléation) (201–203) que nous pouvons voir dans la **Figure 11** . Chez un malade ayant une cirrhose, le seuil de 14-17 % de ce taux contre-indique une résection majeure (204). Des résections mineures chez le malade ayant une cirrhose peuvent encore être envisagées pour des taux d'ICG allant jusqu'à 22 % (205). La clairance du vert d'indocyanine est un examen peu invasif puisqu'il nécessite qu'une injection et une imagerie avec une morbidité très faible. C'est un examen répandu dans les pays asiatiques pour évaluer la réserve fonctionnelle hépatique, mais peu réalisé dans la pratique courante chez nous. De plus, il s'agit d'un examen coûteux.

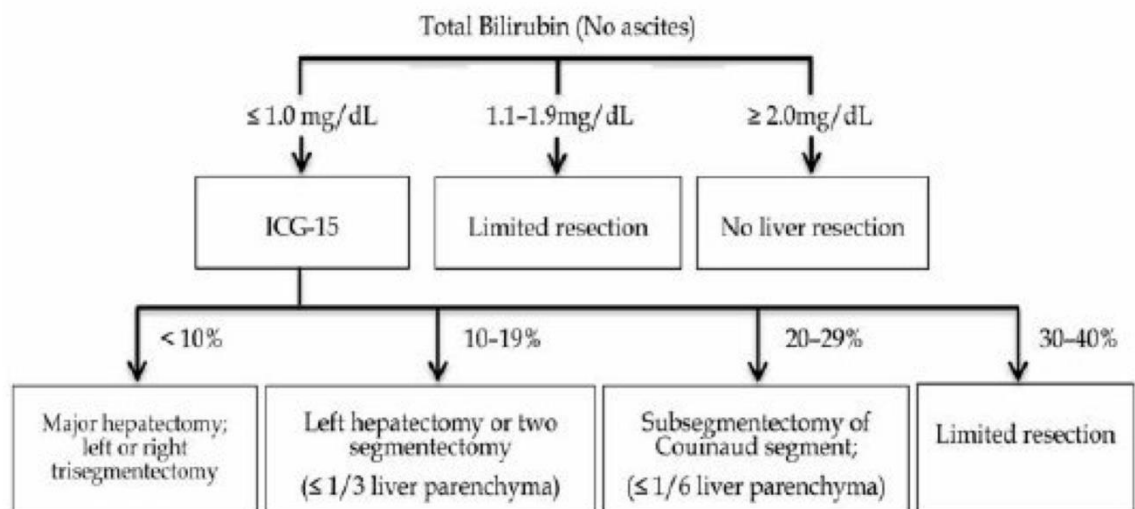


Figure 11 : Algorithme décisionnel de Makuuchi de l'étendue de l'hépatectomie en fonction de la réserve fonctionnelle hépatique

B. Les marqueurs radiologiques

a. Le fibroscan

Il mesure l'élasticité hépatique impulsionnelle. La vitesse de propagation de l'onde de choc calibrée exercée par la sonde de l'appareil est mesurée par ultrasons. La mesure obtenue permet de quantifier la dureté du foie : plus il est dur, plus la propagation de l'onde est rapide, plus il est fibreux. Cette élasticité s'exprime en Kilo Pascal (kPa). C'est un examen non-invasif, indolore, sans risque, rapide à réaliser avec un patient à jeun de 2H, ayant des ALAT < 5N, sans cholestase extra-hépatique, sans insuffisance cardiaque droite / congestion, sans une consommation d'alcool excessive. Un foie sain a une élasticité hépatique inférieure à 5 kPa alors qu'un foie avec une cirrhose a une élasticité > 14 kPa (Cf annexe 1). C'est un examen validé pour les hépatopathies d'étiologies virales avec performances équivalentes pour VHC / VHB /

co-infection VIH-VHC. La mesure de l'élastométrie hépatique (EH) a fait ses preuves pour prédire l'IHPO chez les patients résequés d'un CHC (206,207) et a des performances au moins similaires au gradient de pression veineux hépatique pour prédire la décompensation hépatique dans les 3 mois post-opératoire des patients opérés d'un CHC (12,208).

Sa principale limite est le poids du malade. En effet, un patient obèse a une paroi grasseuse importante qui atténue les ondes élastiques et ultrasonores rendant alors difficile la mesure de l'élasticité hépatique (12,209–211).

b. La nodularité de la surface hépatique

La mesure de la nodularité de la surface hépatique (NSH) reflète les changements architecturaux majeurs qui se produisent au cours du développement de la cirrhose par la formation de nodules régénératifs hépatiques (212). Dans le foie périphérique, ces nodules entraînent l'apparition d'une surface irrégulière, nodulaire. Cette irrégularité évaluée par échographie s'avère être la caractéristique précise de la présence d'une cirrhose (213).

La nodularité de la surface hépatique mesurée par tomодensitométrie (TDM) est un outil récent, corrélé à la fibrose et au risque de décompensation hépatique des patients avec un cirrhose (214–216). Elle se mesure sur des images de scanner en phase portale par un radiologue à l'aide d'un logiciel scannographique semi-automatisé comme LSN Software ou Liver Nodularity IIC (**Figure 12**). Le radiologue dessine une région d'intérêt de 1 à 2 cm de diamètre sur la surface du foie gauche. Le logiciel détecte automatiquement le bord du foie par rapport au tissu adipeux sur la section sélectionnée et génère une ligne polynomiale lisse pour imiter la surface normale du foie attendue. La distance entre la surface du foie détectée et la ligne polynomiale est mesurée pixel par pixel et est exprimée en dixièmes de millimètre. Le logiciel doit calculer la moyenne d'au moins 10 mesures.

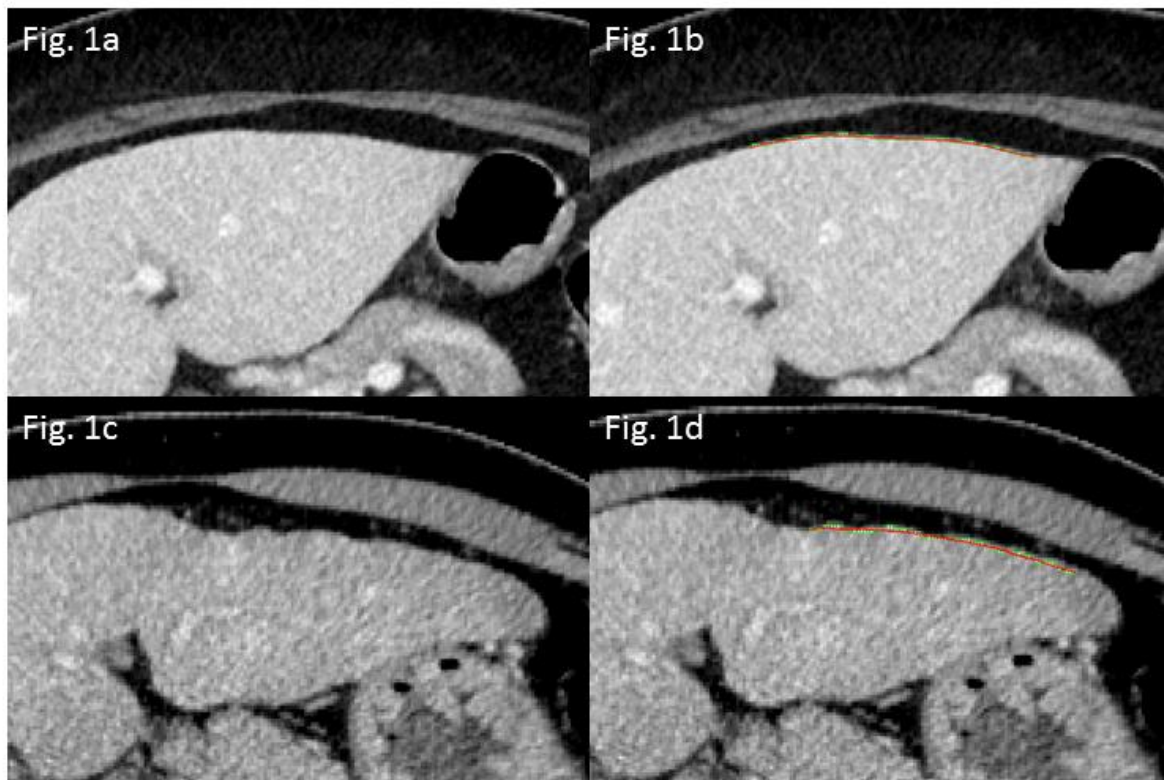


Figure 12 : Coupes axiales de la surface du lobe gauche chez des malades avec un foie sain en haut et une cirrhose en bas. Coupe native (a) et mesure du score de nodularité (b) chez un malade avec foie sain (et un score de nodularité bas). Coupe native (c) et mesure du score de nodularité (d) chez un malade ayant une cirrhose (et un score de nodularité élevé)

Il s'agit donc d'un marqueur avec une excellente reproductibilité (217,218). Il est facilement réalisable puisqu'il nécessite une donnée qui implique uniquement des images en séries scannographiques au temps veineux portal et une analyse prenant moins de deux minutes. Récemment, il a été montré que cette mesure réalisée sur une IRM est identique à celle réalisée à l'aide d'un scanner (219,220). Une corrélation positive avec tous les stades de fibrose (215) semble être une précision diagnostique chez les patients ayant une hépatite C chronique et/ou B (221) ou une maladie hépatique d'origine alcoolique (215,216,222). Smith et al ont, de même, établi que la mesure de la NSH était un marqueur de décompensation cirrhotique et de mortalité (223).

De plus, il a été montré que la combinaison de la mesure de la NSH et de tests sanguins offre une plus grande précision dans la prédication d'une fibrose avancée (222). Elle est tout au moins efficace que la mesure par l'élastométrie au fibroscan (215). L'équipe de Sartoris et al (224) a montré son utilité dans la détection de la présence d'une hypertension portale cliniquement significative avec une VVP à 88% pour une mesure de la NSH à 2.8 et avec des performances similaires à celles du Fibroscan (15). Enfin, Hobeika et al ont montré que la mesure de la NSH est associée à la survenue d'IHPO chez les patients opérés d'un CHC. Un score de NSH supérieur 2.6 était associé à un risque accru d'insuffisance hépatique post-opératoire (14).

c. Signes indirects à l'imagerie de cirrhose ou d'hypertension portale

Classiquement, le foie de cirrhose est décrit comme étant dysmorphique, avec une hypertrophie relative du segment 1 et une atrophie du segment 4 (cf ref 8).

L'échographie ou le scanner permettent également de chercher des signes indirects d'hypertension portale tels que de l'ascite, un diamètre de la veine porte ≥ 13 mm, une splénomégalie (flèche échographique est ≥ 13 cm), une vélocimétrie maximale flux porte augmentée.

Des valeurs de vélocimétrie maximales inférieures à 20 cm/s et moyennes ≤ 12 cm/s ont une spécificité de 90 % et une sensibilité de 70 % pour le diagnostic d'hypertension portale (225).

La splénomégalie avec une taille supérieure ou égale à 12cm est un marqueur indirect de la présence d'une hypertension portale et des complications qu'il en découle (226–228). Son volume (VR) semblerait être un marqueur prédictif de décompensation hépatique post-opératoire pour les patients opérés de CHC (16,229). Fernández-Placencia et al (16) ont trouvé qu'une volumétrie de la rate supérieure à 380cm³ associée à une élastométrie hépatique > 11.6 kPa, augmente la sensibilité de la prédiction de la décompensation hépatique (de 62 % à 97 %), de la valeur prédictive négative (de 96 % à 100 %) ainsi qu'une diminution négligeable de la spécificité (de 96,7 à 93,4) et de la valeur prédictive positive (de 64 % à 59 %) ($p= 0,003$).

Enfin, le score du rapport entre élastométrie hépatique – taille de la rate – taux de plaquette (EHRP), qui est une combinaison de trois méthodes d'examen facilement réalisables, est un facteur prédictif de la présence d'une hypertension portale (230) et plus précisément de varices œsophagiennes (231) chez les patients avec et sans cirrhose (232).

d. Test d'imagerie fonctionnels

- La scintigraphie biliaire

La scintigraphie au sérum-albumine galactosyl marqué au technétium-99m (99mTc-GSA) a été développée et utilisée pour évaluer la fonction hépatique (233). Ses résultats sont équivalents au vert d'indocyanine sauf dans les cas d'hyperbilirubinémie (234). Il semble qu'elle ne soit pas un examen utile pour prédire la mortalité post-opératoire (235) même s'il existe d'études à ce sujet. Cependant, la littérature a tendance à montrer son utilité pour prédire

l'IHPO (236–238). Si une valeur LHL15 résiduelle altérée est inférieure à 0,755, il existe un risque non-négligeable d'IHPO (239). Par ailleurs, il s'agit d'une imagerie coûteuse.

- L'imagerie de perfusion par tomодensitométrie

L'imagerie de perfusion par tomодensitométrie (CTP) est une technique d'imagerie fonctionnelle qui repose sur la mesure de la cinétique de rehaussement tissulaire au cours du temps après une injection d'un produit contraste iodé. Il permet de mesurer le débit artériel hépatique, le flux veineux portal, l'indice de perfusion hépatique, le flux artériel splénique, le volume de sang splénique et la clairance splénique. La particularité du foie est l'existence d'un double apport sanguin. Physiologiquement, sa vascularisation est assurée à 75 % par le système portale et 25 % par le système artériel. Or, dans la cirrhose, il existe une diminution du flux porte et une augmentation du flux artériel avec au CTP une augmentation du débit artériel hépatique. De plus, Hashimoto et al (240) ont montré que la chute de la perfusion hépatique est en rapport avec la sévérité de l'hépatopathie. Van Beers et al (86) ont retrouvé une augmentation de la perfusion artérielle chez les patients ayant une cirrhose. Enfin, il semblerait qu'il soit un marqueur d'hypertension portale (241).

C. Les marqueurs invasifs

a. La biopsie hépatique

Il s'agit du seul examen pouvant étudier l'histologie hépatique et donc la topographie et la distribution de la fibrose ainsi que les lésions associées à la fibrose (telle que l'activité nécrotico inflammatoire, les lésions biliaires, les corps apoptotiques, une stéatose, une surcharge en fer, une infiltration par des cellules inflammatoires ou malignes, des thromboses des petits vaisseaux, etc.), de plus, il recherche l'étiologie de l'hépatopathie (242,243).

Elle est réalisée par voie transparietale, sous anesthésie locale. Elle a une morbidité de 0,3 % à 0,6 % (de la douleur, à l'hémorragie intra péritonéale, intra hépatique et sous-scapulaire, angiocholite, la fistule biliaire avec cholépéritoine, le pneumothorax, la fistule artério-veineuse et la ponction d'organes adjacents) et une mortalité de 0 à 0,05 % (244) et un coût compris entre 500 et 1000 €. Ses contre-indications sont principalement les troubles de l'hémostase et les insuffisants rénaux devant le risque hémorragique accru. Elle peut être aussi réalisée par voie trans-veineuse lorsque les patients ont une contre-indication telle que les troubles de l'hémostase à la biopsie classique. Les complications sont rares (245) avec de 10 % des malades

ayant des effets secondaires tels que des douleurs abdominales et une mortalité inférieure à 0.5 %.

Les prélèvements sont ensuite interprétés par un médecin anatomopathologiste au microscope. Il s'agit donc d'un résultat semi-quantitatif.

La lecture stadifie l'analyse le plus souvent selon le score METAVIR, initialement créé pour les hépatites virales puis étendu à toutes les autres hépatopathies. Il donne un degré d'activité et un degré de fibrose. L'activité est un marqueur de nécrose et d'inflammation. Elle est gradée de A0 (absente) à A3 (sévère) (A1 : minime et A2 : modérée). La fibrose est classée de F0 à F4 (F0 : absente, F1 : Minime, F2 : modérée, F3 : Sévère et F4 : Cirrhose).

Pour les lésions histologiques de la stéatopathie métabolique, le système de Brunt est le premier utilisé en 1999 (246) avec trois grades pour la stéatose et quatre stades de fibrose. Puis le score NAS (247) a été utilisé à partir de 2005. Il est la somme de trois items (stéatose, inflammation lobulaire et ballonnisation hépatocytaire). La fibrose est toujours stadifiée selon le système de Brunt. Depuis 2005, il existe la stadification SAF selon Bedossa (32) qui comporte la stéatose (de 0 à 3 : 0 : <5% , 1 : ≤33% , 2 : >33% <66% , 3 : ≥66%), l'activité (qui comporte deux entités : l'inflammation lobulaire (avec 0 : pas de foyers, 1 : ≤2 foyers/lobules et 2 : >2 foyers ou lobules) et le degré de ballonnisation hépatique (0 : aucune, 1 : groupe d'hépatocytes au cytoplasme réticulé, aux contours arrondis, et 2 : hépatocytes gonflés ≥2N)) et la fibrose (0 : pas de fibrose, 1 : fibrose périsinusoïdale ou portale, 2 : fibrose portale + périsinusoïdale, 3 : ponts fibreux et 4 : cirrhose). Enfin, en 2018, il existe une redéfinition des stades de fibrose, proposition du Groupe EPOS EASL, avec un stade 1 : fibrose portale ou périsinusoïdale, un stade 2 : fibrose portale et périsinusoïdale, un stade 3 : quelques ponts fibreux, un stade 4 : fibrose avec nombreux ponts fibreux, un stade 5 : fibrose avec de nombreux ponts et nodulation incomplète et un stade 6 : fibrose annulaire et nodulation complète.

Sa fiabilité est supérieure à 95 % lorsqu'elle est réalisée et lue par une personne expérimentée (248–250). Pour la voie trans-veineuse, l'efficacité est aussi supérieure à 95 %, toutefois, les prélèvements peuvent être petits et fragmentés et l'anatomopathologie plus difficile à réaliser par une personne non habituée.

Il s'agit donc d'une évaluation semi-quantitative et semi-objective. Ses limites sont l'hétérogénéité de l'échantillonnage et la faible quantité de tissu prélevé (250,251) ainsi que les variations inter et intra-observateur (248,249). L'analyse histologique du parenchyme hépatique non tumoral de la pièce opératoire est souvent discordante avec celle réalisée par la

biopsie en préopératoire. On trouve dans la littérature, dans des centres non-experts, jusqu'à 25 % d'erreurs de diagnostic (252).

Par ailleurs, il est important de s'orienter vers un centre de référence lors de la réalisation d'une biopsie dans un contexte de pré-transplantation puisqu'il existe un risque d'essaimage du trajet de ponction estimé à 2 % (253), même si la réalisation de celle-ci ne semble pas affecter l'évolution oncologique des patients porteurs d'un CHC en indication de transplantation (254).

b. Le gradient de pression veineux hépatique (GPVH) par voie trans-jugulaire

C'est l'examen de référence pour l'évaluation de l'hypertension portale. Il est réalisé devant tout signe indirect ou dans le cas d'une hépatectomie majeure par de nombreuses équipes.

Il mesure les pressions en position libre et bloquée avec un cathéter à ballonnet par une ponction trans-jugulaire. Le gradient de pression veineuse hépatique est calculé par la différence entre ces deux pressions (**Figure 13**). La mesure peut sous-estimer la pression portale réelle lorsqu'il existe une hypertension pré-sinusoïdale intra ou pré-hépatique (255).

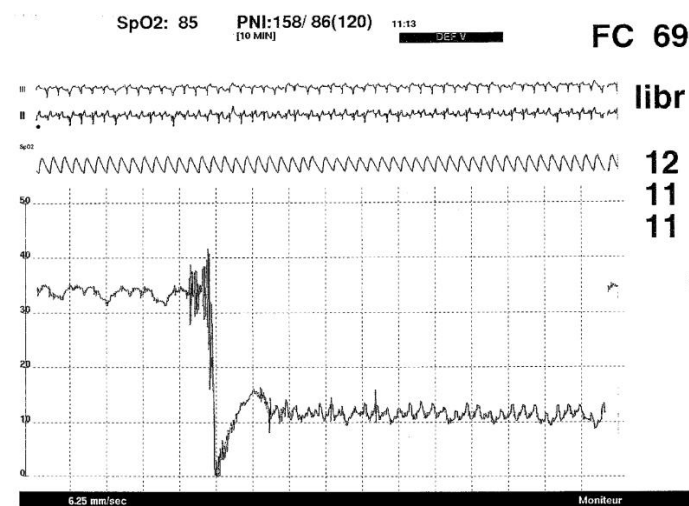


Figure 13 : Tracé de mesure de pressions cavo-sus-hépatique par cathétérisme sus-hépatique : la cassure de la courbe correspond au passage de la prise de pression bloquée (ballonnet gonflé dans la veine sus-hépatique, la pression correspond à la pression porte), à la prise de pression libre (ballonnet dégonflé, la pression mesurée correspond à celle dans la veine cave inférieure)

Pour un foie sain, le gradient de pression entre le territoire de la veine porte et le territoire de la veine cave varie de 1 à 4 mmHg. L'hypertension portale est dite modérée lorsque le GPVH

varie de 5 à 10 mmHg. Elle est grave et dite hypertension portale cliniquement significative (HPCS) lorsque le GPVH est supérieur à 10-12 mmHg.

Initialement, il a été montré qu'un taux supérieur à 12 mmHg signe un risque de survenue de complication de l'hypertension portale telle que l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes (256–258). Sa mesure a ensuite été appliquée pour le diagnostic d'hypertension portale et la stratification des risques post-opératoires des candidats à une chirurgie hépatique (4). En effet, une augmentation de la GPVH est significativement associée à une morbi-mortalité plus importante (5).

Des équipes comme Yamamoto (259) proposent la réalisation de la mesure du GPVH par un abord veineux distal et montrent des résultats avec un taux de succès de plus de 95 % sans effet sur la morbidité. Cependant cette technique n'a jamais été validée à grande échelle.

A noter, des études ont couplé la mesure du GPVH avec une biopsie hépatique par la même voie trans-jugulaire, ce qui augmente la durée de la procédure chez des opérateurs expérimentés de 30 à 45 minutes mais évite la réalisation de deux gestes successifs (260). Cependant, Eichholz et al (261) ont montré que le succès de la biopsie hépatique par voie trans-jugulaire (C.à.d. avoir un matériel suffisant pour une analyse) était significativement plus élevé chez les patients sans cirrhose (92 %) par rapport à ceux avec une cirrhose (76.7 %).

Enfin, elle permet aussi de suivre l'efficacité de traitements médicamenteux instaurés pour l'optimisation des patients présentant une HPCS et candidats à une résection hépatique. Les patients présentant une réduction de GPVH supérieur ou égale à 20 % ou une mesure inférieure à 12 mmHg ont un risque nettement diminué de saignement, d'ascite et de péritonite en post-opératoire (4).

c. Endoscopie digestive haute

Elle permet la recherche des signes d'hypertension portale telles que les varices œsophagiennes (**Figure 5**). Ces dernières reflètent la présence d'une hypertension portale et leur présence implique un risque de rupture en post-opératoire amenant à une mortalité dépassant les 30 % (262,263).

II. Utilisation actuelle

La prise en charge chirurgicale d'une maladie avec une hépatopathie se relève complexe puisque même chez un malade ayant une cirrhose avec un score Child-Pugh A et donc une fonction hépatique compensée, les capacités de régénération du foie sont variables. De nombreuses méthodes d'évaluation de la réserve fonctionnelle hépatique ont été étudiées mais aucune n'est assez convaincante pour devenir un gold standard (170).

La classification de Child-Pugh est actuellement le score le plus largement utilisé dans la prise de décision préopératoire de résection hépatique. Cependant, trois de ses facteurs (ascite, l'encéphalopathie et la bilirubinémie) sont généralement normaux chez les patients opérables. De plus, vu que les patients opérés ont principalement un score Child-Pugh A, ce dernier ne révèle pas être un score discriminant pour prédire l'insuffisance hépatique. Les autres scores sont initialement calibrés sur des cohortes de patients présentant une cirrhose pour prédire la décompensation avant d'être utilisés en chirurgie pour prédire la survenue de l'IHPO. En pratique, le score MELD est l'un des plus utilisés dans la littérature.

L'imagerie hépatique est systématiquement utilisée en préopératoire avec la mesure du futur foie restant. Le Fibroscan est largement utilisé comme un outil d'évaluation de la fibrose, non-invasif, à la place de la biopsie du foie.

Tous ces marqueurs non-invasifs actuellement disponibles présentent plusieurs limites telles que la variabilité, une précision insuffisante, des facteurs de risque d'erreur et une validation sur des cohortes hétérogènes. Ils ont été remis en question à plusieurs reprises, en raison de leur mauvaise reproductibilité, étalonnage et validation. De plus, bon nombre ont été initialement développés pour diagnostiquer la fibrose sévère dans l'hépatite C chronique, puis affinés chez les patients atteints d'OH chronique, de NASH et pour prédire la mortalité des maladies hépatiques évoluées et non chirurgicales (6,7,223,224). Cependant, en les combinant ils pourraient probablement devenir des outils plus puissants. Récemment, des équipes proposent d'associer ces marqueurs non-invasifs pour optimiser la fiabilité de ceux-ci dans la prédiction d'IHPO via des nomogrammes comme Serenari et al dans la **Figure 14** ci-dessous. Cependant, ces derniers utilisent des variables comme l'âge ou le score ASA qui ne sont pas des marqueurs spécifiques de la fonction hépatique et qui impactent l'applicabilité du score.

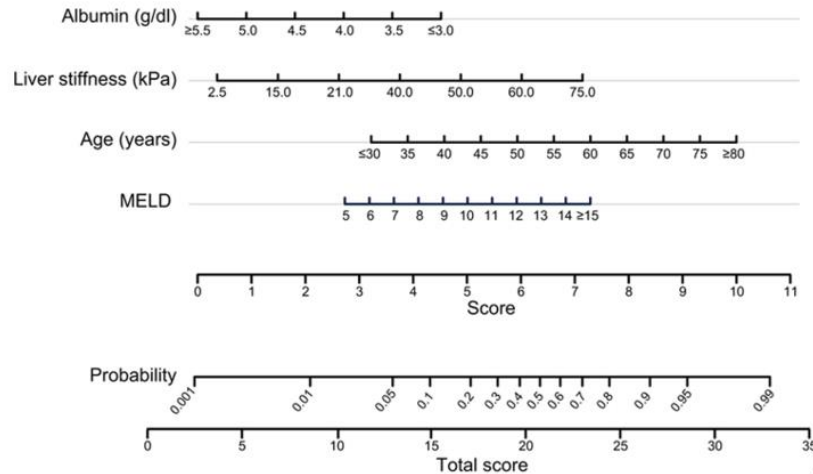


Figure 14 : Exemple de nomogramme réalisé par Serenari utilisant l'albumine, l'élastométrie hépatique, l'âge et le score de MELD (12) pour prédire les complications post-opératoire.

Actuellement, les pratiques se basent sur la réalisation de la biopsie hépatique et de la mesure du GPVH pour la décision d'une prise en charge chirurgicale.

La mesure du GPVH est utilisée lorsque le patient présente une suspicion d'hypertension portale cliniquement significative aux imageries pour confirmer ou infirmer le diagnostic. De nombreuses équipes l'utilisent également dès qu'une hépatectomie majeure doit être réalisée. Certains proposent de la réaliser systématiquement puisque son augmentation est significativement associée à une morbi-mortalité post-opératoire plus importante (contrairement aux signes indirects d'hypertension portal) (5). Elle reste cependant une mesure indirecte de l'hypertension portale. De plus, il s'agit d'une mesure qui nécessite une grande expertise et doit être réalisé par des centres de références.

La biopsie hépatique est un gold standard dans la stadification de la maladie hépatique du foie sous-jacent (243). Elle est pourtant un score semi-quantitatif, inter et intra observateur dépendant, limitée par la quantité de tissus prélevés pouvant ne pas représenter l'ensemble du parenchyme hépatique.

Des équipes ont essayé des combinaisons de marqueurs non-invasifs et invasifs proposés par des nomogrammes pour prédire la survenue de l'IHPO (148,264) comme dans la **Figure 15**.

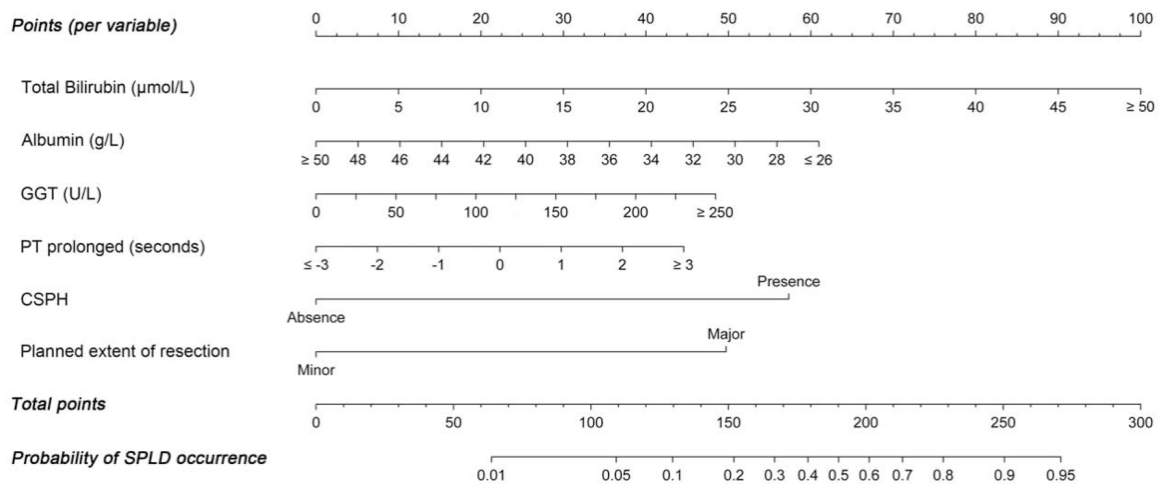


Figure 15 : Exemple de nomogramme réalisé par Wang (148) utilisant le taux de bilirubine, de l'albumine, de la GGT, du TP, de la présence ou non d'une HPCS (GPVH) et la présence une résection hépatique majeur prévue pour prédire l'IHPO

Enfin, bien que l'accumulation de preuves de l'utilité des études sur le vert d'indocyanine ou sur l'imagerie fonctionnelle en tant qu'outils d'évaluation de la fonction hépatique a été rapporté, les résultats sont encore trop controversés pour que ces modalités soient recommandées comme des examens de routine en pratique clinique (265).

Au total, il existe de nombreux outils non-invasifs étudiés pour évaluer la fonction hépatique préopératoire et donc la réserve fonctionnelle hépatique et l'hypertension portale. Cependant, la pratique courante reste l'utilisation des examens invasifs qui sont la biopsie hépatique et le GPVH. Il doivent être interprétés en tenant compte de leurs limites mentionnées ci-dessus (243).

: ETUDE

La chirurgie hépatique du CHC peut se compliquer d'une IHPO qui, comme nous l'avons vu, est un facteur de morbi-mortalité important. Cet évènement post opératoire arrive en partie lorsque la réserve hépatique fonctionnelle est insuffisante. L'enjeu se passe en pré opératoire dans l'évaluation du foie du malade. Dans cette étude, nous avons recherché les marqueurs non-invasifs prédictifs d'IHPO, nous avons créé une combinaison que nous avons comparé aux marqueurs invasifs utilisés dans la pratique courante.

I. Méthodes

A. Population étudiée

Les patients que nous avons sélectionnés ont bénéficié d'une chirurgie de résection hépatique pour un CHC entre janvier 2012 et janvier 2020, par un des quatre chirurgiens séniors (Dr Francois CAUCHY, Dr Safi DOKMAK, Pr Olivier SOUBRANE et Pr Olivier FARGE) du service de chirurgie hépatobiliaire et transplantation hépatique de l'hôpital Beaujon. Pour tous, il s'agissait d'une première chirurgie. Les patients avec une thrombose portale étaient exclus de l'étude ainsi que ceux ayant une infection chronique au VHC et n'ayant pas répondu au traitement antiviral conformément aux recommandations de l'EASL (266).

Nous avons évalué la difficulté de l'intervention hépatique selon la classification à 3 niveaux de l'Institut Mutualiste Montsouris (267).

Il existait un syndrome métabolique quand trois ou plus des critères suivants étaient présents: une obésité (IMC > 30), une dyslipidémie (Triglycérides > 1.7 mmol/L, HDLc < 1.03 mmol/L pour les hommes ou <1.29 mol/L pour les femmes ou les patients sous statines ou fenofibrates), un diabète de type II ou une intolérance au glucose ou une traitement diabétique, une hypertension artérielle (pression artérielle >135/85 mmHg ou un traitement pour l'hypertension) (268,269).

L'Alcoolisme chronique correspondait à la définition établie par l'OMS, à savoir une consommation d'alcool supérieure à 30 g/jour chez l'homme et à 20 g/jour chez la femme.

Les données utilisées ont été extraites d'une base de données institutionnelle colligée de manière prospective et ont été analysées rétrospectivement. Compte tenu du caractère purement observationnel de l'étude et puisqu'aucun patient n'a été contacté dans le cadre de cette étude, un consentement écrit éclairé n'a pas été recherché auprès des patients, conformément à la législation française. Cette étude a suivi les directives de rapport STROBE et TRIPOD (270,271).

Le tableau suivant (**Tableau 1**) représente les caractéristiques des patients :

	Hopital Beaujon				Hopitaux H,Mondor et Pitié Salpêtrière	
	Cohorte complète ^a (n = 323)	Groupe témoin ^a (n = 305)	Groupe GPVH ^a (n=129)	Groupe EH ^a (n = 111)	Cohorte de validation ^a (n=165)	valeurs manquantes ^a
Caractéristiques démographiques						
Age (années) ^b	64 (55-70)	64 (55-70)	62 (56-70)	64 (57-69)	62 (55-68)	0 (0,0)
Sexe ratio (M : F)	250 : 73	237 : 68	104 : 25	88 : 23	133 : 32	0 (0,0)
Syndrome métabolique	104 (32,2)	100 (32,8)	43 (33,3)	38 (34,2)	23 (13,9)	0 (0,0)
Virus de l'hépatite B	82 (25,4)	77 (25,2)	35 (27,1)	27 (24,3)	39 (23,6)	0 (0,0)
Virus de l'hépatite C	85 (26,3)	79 (25,9)	50 (38,8)	43 (38,7)	70 (42,4)	0 (0,0)
Alcoolisme	58 (18,0)	57 (18,7)	24 (18,6)	19 (17,1)	52 (31,5)	0 (0,0)
Score ASA grade ≥ III	80 (24,8)	77 (25,2)	32 (24,8)	30 (27,0)	34 (20,6)	0 (0,0)
BMI (m ²) ^b	1,89 (1,74-	1,89 (1,74-	1,90 (1,78-	1,91 (1,78-	1,86 (1,74, 2,06)	22
Taux de plaquettes	209 (160-	209 (160-	199 (166-248)	198 (152-244)	149 (117-184)	30
HPCS selon Llovet ^c	34 (10,5)	34 (11,1)	26 (20,2)	20 (18,0)	-	-
Marqueurs non-invasifs^b						
<i>Tests de laboratoire</i>						
Score MELD	7 (6-9)	7 (6-9)	7 (6-8)	7 (6-8)	8 (7-9)	23
APRI	0,55 (0,37-	0,55 (0,37-	0,50 (0,39-	0,49 (0,37-	-	-
Score FIB-4	2,14 (1,53-	2,16 (1,53-	2,22 (1,60-	2,11 (1,58-	3,02 (2,00-4,10)	33
<i>Raideur hépatique</i>						
Elastométrie hépatique (kPa)	n=111 10,50 (6,9-20,9)	n=111 10,50 (6,9-20,9)	n=98 11,1 (7,1-21,2)	n=111 10,50 (6,9-20,9)	-	-
<i>Mesures scannographiques</i>						
Volume de la rate	220 (149-n=305	215 (149-n=305	239 (150-N=129	233 (141-330)n=111	-	-
Nodularité de la surface hépatique	2,47 (2,21-2,74)	2,47 (2,21-2,74)	2,47 (2,24-2,73)	2,45 (2,21-2,69)	2,63 (2,39-3,08)	22 (13,3)
Parenchyme hépatique						
Fibrose sévère (F3-F4)	177 (54,8)	170 (55,7)	92 (71,3)	77 (69,4)	165 (100,0)	0 (0,0)
Cirrhose (F4)	117 (36,2)	111 (36,4)	54 (41,9)	47 (42,3)	132 (80,0)	0 (0,0)
Stéatose >5%	146 (45,2)	139 (45,6)	60 (46,5)	49 (44,1)	-	-
Séatohépatite	96 (29,7)	92 (30,2)	42 (32,6)	35 (31,5)	-	-
Mesure du GPVH						
GPVH(mmHg) ^b	n=129 5 (4-8)	n=129 5 (4-8)	N=129 5 (4-8)	n=98 5 (4-8)	-	-
GPVH≥ 10 mmHg	23 (17,8)	23 (17,8)	23 (17,8)	17 (17,3)	-	-
Chirurgie						
PVE	47 (14,6)	47 (15,4)	25 (19,4)	17 (15,3)	10 (6,1)	16
Laparoscopie: conversion	97 : 29	94 : 27	48 : 18	46 : 13	115 : 17	0 (0,0)
Résection majeure	142 (44,0)	136 (44,6)	55 (42,6)	45 (40,5)	27 (16,4)	0 (0,0)
Ratio du FFR (%) ^b	80,0 (51,4-	80,0 (50,4-	80,0 (51,5-	80,0 (51,4-	80,0 (76,9-81,6)	0 (0,0)
Difficulté chirurgicale (grade)						

Grade 1	62 (19,2)	60 (19,7)	30 (23,3)	22 (19,8)	54 (32,7)	0 (0,0)
Grade 2	93 (28,8)	89 (29,2)	33 (25,6)	33 (29,7)	70 (42,4)	0 (0,0)
Grade 3	168 (52,0)	156 (51,1)	66 (51,2)	56 (50,5)	41 (24,8)	0 (0,0)
Pertes sanguines (ml) ^b	300 (200-600)	300 (200-600)	300 (200-500)	300 (150-500)	110 (50-300)	17 (10,3)
Transfusion per opératoire	40 (12,4)	39 (12,8)	9 (7,0)	7 (6,3)	8 (4,9)	1 (0,6)
Durée de la chirurgie (min) ^b	240 (180-280)	240 (180-280)	240 (195-300)	240 (195-300)	184 (137-256)	29 (17,6)
Post-opératoire						
Morbidité toutes causes	199 (61,6)	190 (62,3)	76 (58,9)	60 (54,1)	46 (27,9)	0 (0,0)
Dindo-Clavien ≥ 3	68 (21,1)	64 (21,0)	27 (20,9)	20 (18,0)	16 (9,7)	0 (0,0)
CCMI	8,70 (0,00-8,70)	8,70 (0,00-8,70)	8,70 (0,00-8,70)	8,70 (0,00-8,70)	0,00 (0,00-8,70)	0 (0,0)
Ascite	51 (15,8)	49 (16,1)	26 (20,2)	19 (17,1)	-	-
IHPO (tous les)	92 (28,5)	89 (29,2)	42 (32,6)	30 (27,0)	-	-
IHPO (ISGEH B/C)	19 (5,9)	19 (6,2)	15 (11,6)	12 (10,8)	22 (13,3)	0 (0,0)
Mortalité	10 (3,1)	10 (3,3)	6 (4,7)	6 (5,4)	4 (2,4)	0 (0,0)
Caractéristiques tumorales						
Lésion unique	273 (84,5)	257 (84,3)	108 (83,7)	92 (82,9)	150 (91,5)	1 (0,6)
Diamètre maximal (cm) ^b	4,6 (3,0-8,5)	4,8 (3,0-8,5)	5,8 (4,1-8,8)	4,0 (3,0-6,4)	2,7 (2,0-3,5)	2 (1,2)
Rentre dans les critères de milan	159 (49,2)	147 (48,2)	68 (52,7)	62 (55,9)	100 (100,0)	0 (0,0)
Invasion microvasculaire	170 (52,6)	161 (52,8)	66 (51,2)	59 (53,2)	39 (23,6)	14 (8,5)
Nodules satellites	79 (24,5)	75 (24,6)	30 (23,3)	26 (23,4)	34 (20,6)	13
Résection R0	296 (91,6)	280 (91,8)	121 (93,8)	104 (93,7)	147 (89,1)	9 (5,5)

^aAvec les pourcentages entre parenthèses sauf si indication contraire ; ^bles valeurs sont des médianes (i,q,r); ^c GPVH \geq 10mmHg et/ou splénomégalie (diamètre de la rate \geq 12cm) associée à une numération plaquettaire $<100 \cdot 10^3$ G/L et/ou des varices œsophagiennes,

Tableau 1 : Analyse descriptive de la population étudiée

B. Les marqueurs non-invasifs

Les marqueurs non-invasifs (MNI) évalués dans cette étude étaient basés sur des tests de laboratoire (8,10,11) (c,-à-d, MELD, APRI, FIB-4), des paramètres scannographiques (c,-à-d. la mesure de la nodularité de la surface hépatique (NSH), la mesure de la rigidité hépatique (EH) et le score d'Elastométrie hépatique-taille de la rate –taux de plaquette (EHRP)) et sur des critères non-invasifs de l'hypertension portale cliniquement significative (HPCS).

Les MNI ont été recueillis lors de l'évaluation préopératoire des patients atteints de CHC et après des possibles traitements d'optimisation du volume du foie restant (c'est-à-dire 3 à 4 semaines après une embolisation portale) lorsque cela était indiqué. Ces critères ont donc été évalués en intention de traiter, Les scores de MELD, APRI, et FIB-4 utilisés sont les mêmes

que ceux décrits précédemment ; ils ont été calculés à partir de bilans biologiques préopératoires.

L'élastométrie hépatique (EH) (272) a été réalisée en élastographie transitoire (FibroScan® (Echosens, Paris, France)) selon les instructions du fabricant (<https://www.fibroscan.com/fr/produits>). Toutes les élastographies transitoires ont été effectuées par une infirmière dédiée avec une expérience cumulée de plus de 500 procédures. La valeur de l'élastométrie correspondait à la valeur médiane de 10 mesures consécutives. Elle était considérée comme valable si plus de 60 % des mesures étaient valides et si l'intervalle interquartile était inférieur à 30 % de la médiane des mesures. L'EH a été exprimée en kilopascals (kPa). Le EHRP a été calculé selon la formule suivante que nous avons détaillé dans la deuxième partie à savoir : $LS \text{ (kPa)} \times \text{diamètre de la rate (cm)} / \text{rapport plaquettaire (109/L)}$ (230).

Les mesures scannographiques ont été extraites de scanners préopératoires qui ont été interprétés par deux radiologues seniors du service de radiologie de l'hôpital Beaujon (Dr Riccardo SARTORRIS et Pr Maxime RONOT), en aveugle par rapport aux autres données collectées. Le volume du foie restant (mm³) et le foie total (mm³) (après une soustraction du volume tumoral) ont été systématiquement mesurés de manière prospective chez les patients allant bénéficier d'une chirurgie de résection hépatique droite (avec ou sans EP). Pour toutes les autres procédures, ces volumes ont été recueillis rétrospectivement. Le FFR a été calculé à partir de la formule suivante : $\text{volume de foie restant} / \text{volume de foie total}$. Le FFR a été exprimé en pourcentage (%) et a été codé comme une variable continue.

Le diamètre (cm) et le volume (mm³) de la rate ont été mesurés rétrospectivement et considérés comme des variables continues. Tous les volumes ont été extraits à l'aide d'un poste et d'un logiciel dédié. La nodularité de la surface du foie (NSH) a été mesurée à l'aide d'un logiciel (LSN Software, version 0,88 ; Liver Nodularity IIC). Elle était exprimée en dixièmes de millimètres et codée comme une variable continue.

Les critères non-invasifs de l'HPCS ont été définis selon Llovet et al comme la présence de varices œsophagiennes et/ou d'une numération plaquettaire $<100 \times 10^3 / \text{ml}$ associés à une splénomégalie (diamètre de la rate $>12 \text{cm}$) (273).

C. Marqueurs d'insuffisance hépatique venant de tests invasifs

Les marqueurs issus des tests invasifs (MI) évalués dans cette étude étaient l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire (grade de fibrose, présence d'une stéatose ou stéato-hépatite significative) et la mesure GPVH. Le GPVH a été considéré comme une variable continue exprimée en millimètres de mercure (mmHg).

Sur la base d'un consensus entre les investigateurs, le grade de fibrose et la présence d'une stéatose ou d'une stéato-hépatite significative ont été évalués à partir de l'examen anatomopathologie de la pièce opératoire (et non de la biopsie hépatique, même si elle était disponible). Nous avons estimé que cette évaluation était le Gold standard et l'avons donc prise comme référence. Le grade de fibrose a été déterminé, selon les cas, à l'aide des systèmes de stadification METAVIR (32,274) (il a été codé comme une variable catégorielle ordonnée de F0 à F4) ou de la stadification SAF (selon l'algorithme FLIP du score SAF, les patients sont classés comme n'ayant pas de stéatose, une stéatose significative sans caractéristiques de stéato-hépatite ou ayant une stéato-hépatite (275) et il a été codé comme une variable catégorique ordonnée avec 3 degrés de liberté). Toutes les pièces opératoires ont été analysées de manière prospective par un anatomopathologiste référent de l'hôpital Beaujon, qui a systématiquement recherché toutes ces données.

D. Sélection préopératoire des patients atteints d'un CHC éligibles à une résection hépatique

La fonction hépatique a été évaluée en préopératoire à l'aide du score MELD, de la classification de Child-Pugh et de la numération plaquettaire. Le score MELD était systématiquement utilisé en préopératoire pour affiner la stratégie chirurgicale en intention de traiter (9). La mesure du GPVH a été effectuée au cas par cas et évaluée dans les 6 semaines précédant la chirurgie. Une GPVH ≥ 10 mmHg était considérée comme une contre-indication absolue chez les patients nécessitant une résection hépatique majeure (résection de ≥ 3 segments de Couinaud contigus cf annexe 3) (5). Dans les autres situations, la résection était décidée au cas par cas en tenant compte des comorbidités des patients et du type d'intervention.

Les imageries préopératoires (tomodensitométrie (TDM) et/ou IRM) ont été réalisées pour évaluer à la fois le parenchyme hépatique sous-jacent et les caractéristiques de la tumeur (276).

Une biopsie percutanée de la tumeur et du parenchyme non tumoral a été effectuée en l'absence de diagnostic radiologique non-invasif de CHC, conformément aux recommandations de l'Association européenne pour l'étude du foie (1). Chez les patients nécessitant une résection majeure mais dont le volume du futur foie restant était anticipé inférieur à 30 % en l'absence de lésions parenchymateuses sous-jacentes sévères (stéatohépatite non alcoolique (NASH), fibrose sévère) ou inférieur à 40 % chez les patients avec un foie plus pathologique, une embolisation portale parfois associée ou suivie d'une embolisation des veines hépatiques a été réalisée suivie d'une évaluation de l'hypertrophie hépatique par un scanner 3 à 4 semaines plus tard (119). Chez certains patients, une CEIA préopératoire a été réalisée avant et en association avec une embolisation portale pour induire une hypertrophie supplémentaire du futur foie restant et une nécrose tumorale comme décrit précédemment (123).

E. Stratégie chirurgicale

La technique chirurgicale était standardisée et respectait les règles de base de la chirurgie oncologique, y compris la réalisation d'une résection anatomique lorsque cela était possible ou une marge chirurgicale en intention de traiter supérieur à 1 cm dans les autres cas. Le choix de la voie d'abord (ouverte ou laparoscopique) était décidé au cas par cas en fonction de la difficulté de l'intervention. La difficulté de la résection a été évaluée selon les 3 niveaux de la classification de l'Institut Mutualiste Montsouris initialement conçue pour les résections hépatiques laparoscopiques puis validée pour les approches ouvertes et laparoscopiques (267,277). Cette classification propose 3 niveaux de difficulté : le grade 1 (niveau de difficulté faible) qui comprend la résection de type wedge et la résection latérale gauche (Bi segmentectomie 2-3) ; le grade 2 (niveau de difficulté intermédiaire) qui comprend une segmentectomie antérolatérale (segments 2, 3, 4b, 5 ou 6) et une hépatectomie gauche ; et le grade 3 (niveau de difficulté élevé) qui comprend la segmentectomie postérosupérieure (segment 1, 4a, 7 ou 8), la sectoriectomie postérieure droite, l'hépatectomie droite, l'hépatectomie droite étendue, l'hépatectomie centrale et l'hépatectomie gauche étendue. La variable de niveau de difficulté a été codée en tant que variable catégorielle ordonnée.

F. Post-opératoire et sortie

Après leur chirurgie hépatique, les patients atteints de CHC ont été vus quotidiennement par un médecin jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-

pelvienne avec injection de produit de contraste a été réalisée au septième jour post-opératoire ou plus tôt en cas de suspicion de complications abdominales ou pulmonaires. Le suivi de tous les critères d'évaluation à court terme a été fixé à 90 jours postopératoires. L'ascite a été définie comme une quantification du drainage abdominal supérieure à 10 ml/kg/jour après le troisième jour post-opératoire (278). La morbidité postopératoire a été établie selon la classification de Dindo-Clavien et l'indice global de complication (CCI).

La classification de Clavien-Dindo comporte cinq grades définis par les modalités de traitement de la complication. Le grade 1 correspond à une complication post-opératoire ne nécessitant pas de traitements médicamenteux (hors des antiémétiques, des antipyrétiques, des analgésiques, des diurétiques, de la perfusion d'électrolytes et de la kinésithérapie) ou d'interventions chirurgicales. Le grade 2 désigne une complication nécessitant un traitement médicamenteux y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale. Une complication de grade 3 nécessite une prise en charge chirurgicale, endoscopique ou radiologique sans anesthésie générale (grade 3a) ou avec anesthésie générale (Grade 3b). Le grade 4 comprend un séjour en soins intensifs avec un sous-groupe 4a pour une dysfonction d'un seul organe (y compris le recours à la dialyse) et un sous-groupe 4b en cas de dysfonction multi-organique. Une complication de grade 5 aboutie à un décès du patient.

Le score Comprehensive Complication Index (CCI®) est un outil en ligne permettant d'évaluer la morbidité globale des patients par une synthèse de toutes les complications post-opératoires. Il correspond à la somme de toutes les complications selon la classification de Dindo Clavien pondérées par leur gravité. La formule finale donne une échelle continue pour classer la gravité de la combinaison des complications qui va de 0 (aucune complication) à 100 (décès). Son calcul est le suivant: $CCI = \sqrt{(300 \times nC1 + 1750 \times nC2 + 2750 \times nC3a + 4450 \times nC3b + 7200 \times nC4a + 8550 \times nC4b + 40000nC5) / 2}$ (avec C1 à C5 = complication Dindo clavien 1 à 5).

L'IHPO a été déterminée et classée selon la définition de du groupe d'étude international de la chirurgie hépatique (ISGLS) (174). Ci-dessous, le tableau récapitulatif des grades A, B et C (**Figure 16**).

Grade	Description clinique	Traitement	Diagnostique	Symptomes cliniques	Type d'unité d'hospitalisation
A	Altération de la fonction hépatique	0	Diurèse > 0,5 mL/Kg/h Urée plasmatique <150 mg/dL >90% de saturation INR <1,5	0	Hospitalisation conventionnelle en service de chirurgie
B	Déviatio n de l'évolution attendue post-opératoire ne nécessitant de traitement invasif	Non invasif : Plasme frais congelé, albumine, diurétiques, ventilation non-invasive, échographie, scanner abdominal	Diurèse ≤ 0,5mL/kg/h Urée plasmatique <150 mg/dL <90% de saturation, nécessité d'oxygène INR ≥ 1,5 et <2	Ascite Prise de poids Insuffisance respiratoire modérée Confusion Encéphalopathie	Unité de soins continu ou réanimation
C	Défaillance multi viscérale nécessitant un traitement invasif	Invasif : Hémodialyse, intubation, support hépatique extracorporeal, hépatectomie de sauvetage, médicaments vasopresseurs, Glucose intraveineuse pour hypoglycémie, intracranial pression monitoring	Diurèse ≤ 0,5mL/kg/h Urée plasmatique ≥150 mg/dL <85% de saturation, nécessité d'oxygène à haute concentration INR ≥ 2	Insuffisance rénale Instabilité hémodynamique Défaillance respiratoire Ascite majeure Encéphalopathie	Réanimation

Figure 16 : Tableau récapitulatif des grades ISGLS A, B et C d'insuffisance hépatique post opératoire

L'insuffisance hépatique post-opératoire cliniquement significative a été définie comme correspondant aux grades ISGLS B et C (IHPO B et C). Selon cette définition, la variable, nommée « IHPO », a été codée comme une variable multinomiale à trois catégories, classant les patients atteints de CHC comme suit : pas d'IHPO , une IHPO non sévère (ISGLS grade A), une IHPO cliniquement significative (ISGLS grades B/ C).

G. Identification des covariables d'équilibrage associées à l'IHPO dans l'ensemble de la cohorte exploratoire

L'ensemble de l'étude de cohorte exploratoire a inclus 323 patients. Le flow-chart est le suivant (**Figure 17**) :

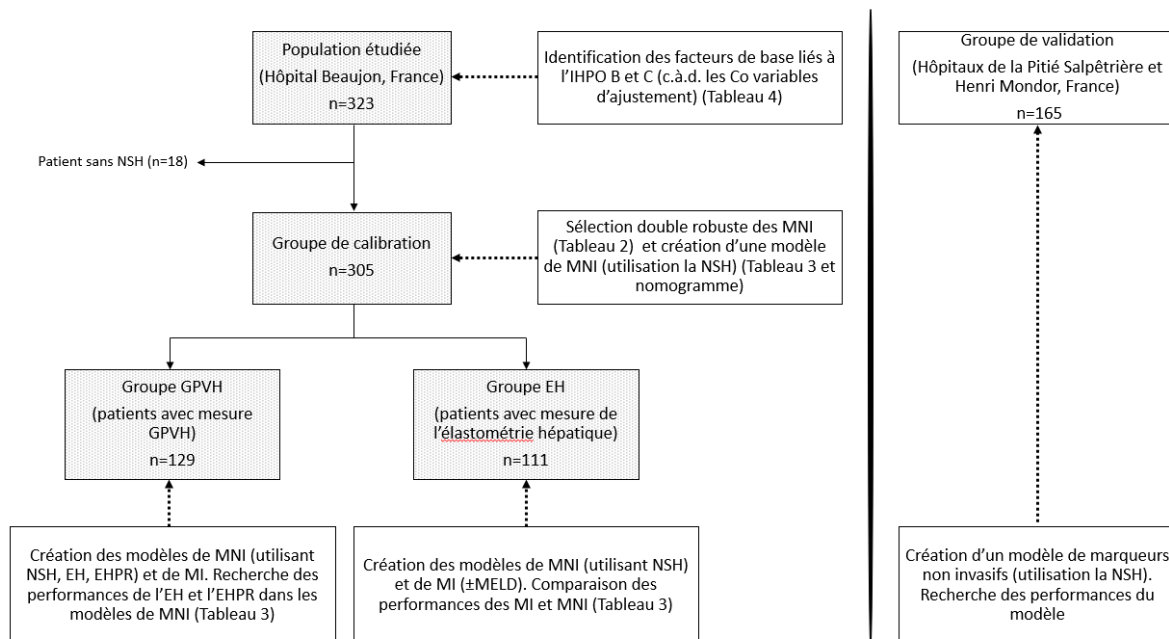


Figure 17 : Flow-chart de l'étude et aperçu des analyses exploratoires et des modèles ajustés dans chacune des cohortes

Pour identifier les covariables d'équilibre associées à l'IHPO A et à l'IHPO B et C, deux régressions logistiques binomiales par bootstrap séparées (avant/arrière, basées sur le critère d'information d'Akaike) ont été effectuées, incluant toutes les variables périopératoires sans rapport avec la fonction hépatique, la fibrose et/ou l'hypertension portale (**Tableau 2** ci-dessous) qui sont les suivantes: l'âge (années), le BMI (m²), le score ASA, le sexe masculin, le volume du futur foie restant (FFR) (%), la résection laparoscopique en intention de traiter (RL) (incluant les patients ayant subi une laparo-conversion), le degré de difficulté de la chirurgie, la laparoscopie sans conversion, les pertes de sang (ml), le recours à la transfusion, la durée opératoire (min), le nombre de lésions et la taille maximale de la (des) lésion(s) (cm).

Dans chacune de ces régressions logistiques binomiales pas à pas, trois variables ont été retenues et représentaient un modèle explicatif approprié du résultat (soit IHPO A ou IHPO B-C). Ces six variables comprenaient trois facteurs démographiques (le BMI, le score ASA et le sexe masculin), deux facteurs liés à la stratégie chirurgicale (le FFR, la degré de difficulté) et un facteur peropératoire (la présence d'une hémorragie). Tous les six ont été considérés comme étant associés à l'IHPO A et/ou à l'IHPO B-C et nécessitaient donc un équilibre dans les analyses statistiques. Ils représentaient les covariables d'équilibre de cette étude.

Régression logistique pas à pas et selon Bootstrap^b			
	RR^a	Intervalle de confiance 95%^a	Valeur P^a
Facteurs préopératoire prédictifs d'IHPO (Grades ISGLS A, B ou C)			
Sexe masculine	1,97	1,04 à 4,53	0,039
Score ASA	0,74	0,49 à 1,09	0,103
FFR (%)	0,98	0,97 à 0,99	0,017
Facteurs préopératoire prédictifs d'une IHPO cliniquement significative (grades ISGLS B/C)			
BMI (m ²)	0,16	0,01 à 3,97	0,251
Difficulté opératoire	4,76	1,68 à 18,05	0,010
Pertes sanguines (ml)	1,01	1,01 à 1,02	0,004
^a Les valeurs sont validées en utilisant une méthode bootstrap (2000 fois)			
^b Variables introduites à l'étape 1 de chaque régression logistique binomiale pas à pas et avant/arrière (basée sur les critères d'Akaike) : Age (années), BMI (m ²), score ASA, sexe masculin, FFR (%), chirurgie par laparoscopie en intention de traité, difficulté opératoire, toutes les laparoscopies, pertes sanguines (ml), transfusion, durée opératoire (min), nombre des lésions, taille maximale de la ou des lésions (cm).			

Tableau 2 : Analyses multivariées des facteurs préopératoires et per opératoires associés à l'IHPO selon la classification de l'International Study Group of Liver Surgery dans l'ensemble de la population

H. Validation externe

Tous les patients ayant bénéficié d'une résection hépatique pour CHC selon les critères de Milan survenant sur une fibrose F3-F4 sévère ont été opérés dans les services de chirurgie hépato-biliaire de l'hôpital Beaujon, de transplantation hépatique de la Pitié-Salpêtrière (Paris, APHP, France) ou de chirurgie hépato-biliaire de l'hôpital Mondor (Paris, APHP, France) et ont été inclus dans le groupe de validation externe de cette étude. Ces données ont été collectées entre janvier 2014 et janvier 2018 à l'aide d'une base de données inter centre existante (279).

Le score MELD, le FIB-4, l'étiologie des maladies hépatiques sous-jacentes et la survenue d'une IHPO B-C ont été précédemment récupérés dans la base de données et définis comme mentionné ci-dessus. Le score NSH et le FFR ont été mesurés aux fins de cette étude, selon la méthodologie mentionnée ci-dessus, par deux radiologues seniors, en aveugle des données cliniques. L'élastométrie hépatique a été estimée selon la méthodologie précédemment indiquée.

Aucune des variables n'avait plus de 20 % de valeurs manquantes. Elles ont été gérées à l'aide d'une méthodologie d'imputation multiple en chaîne avec six ensembles de données imputés (280).

I. Analyses statistiques

Les données continues sont exprimées en médiane (25 à 75 interquartiles) et n'ont pas été catégorisées. Les données catégorielles sont exprimées en pourcentages. Les tests de signification statistique étaient bilatéraux. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative pour tous les tests, sauf indication contraire.

Il n'y avait aucune valeur manquante dans les groupes de calibration GPVH et EH. Ainsi toutes les analyses incluaient tous leurs effectifs. Dans le groupe de validation, où les données manquantes ont été gérées à l'aide de la méthodologie d'imputation multiple en chaîne, toutes les analyses ont été effectuées dans chaque ensemble de données imputées et les estimations et les erreurs-types ont été regroupées en une estimation ponctuelle finale plus l'erreur-type selon la règle de Rubin.

Il y avait deux sortes d'analyses multivariées : une régression logistique binomiale avant/arrière basée sur les critères d'information d'Akaike et un estimateur double robuste. Cette dernière est définie par la combinaison d'une forme de régression des résultats (une régression logistique multinomiale) avec un modèle d'exposition (pondération de probabilité inverse) pour fournir des effets non biaisés (281). Les estimations et leurs intervalles de confiance des analyses multivariées ont été stabilisés à l'aide d'une procédure de bootstrap non paramétrique (2000 fois).

La prédiction de la modélisation a été effectuée à l'aide de régressions logistiques binomiales. Divers modèles ont été ajustés au sein de plusieurs cohortes d'intérêt (c.-à-d. groupes de calibration, HPCS, EH et validation). Les performances des modèles ont été évaluées en utilisant :

- Les caractéristiques de fonctionnement du récepteur avec l'aire sous la courbe (AUC) (282): L'AUC fournit une mesure globale des performances pour tous les seuils de classification possibles. L'AUC est comprise entre 0 et 1. Un modèle dont les prédictions sont fausses à 100 % a une AUC de 0,0 ; celui dont les prédictions sont correctes à 100 % a une AUC de 1,0. La comparaison de l'AUC de deux modèles a été effectuée à l'aide du test de DeLong (une approche non paramétrique de l'analyse des aires sous des courbes ROC corrélées, en utilisant la théorie des statistiques U généralisée pour générer une matrice de covariance estimée) et un test de bootstrap (2000 fois) (283).
- Le pourcentage de prédiction correcte (284). Selon la méthodologie Herron (c'est-à-dire la somme des probabilités prédites, où la probabilité prédite était $\geq 0,5$, plus la somme

de 1 – les probabilités prédites où la probabilité prédite était $<0,5$, divisée par le nombre d'observations), il varie de 0 à 100 %, Les valeurs plus proches de 100 % signifient que le modèle prédit au mieux le résultat.

- La perte logarithmique. Elle est une valeur de probabilité comprise entre 0 et 1 (et augmente à mesure que la probabilité prédite s'écarte de l'étiquette réelle). Par conséquent, plus la perte logarithmique est faible, mieux le modèle prédit le résultat. L'étalonnage du modèle a été évalué à l'aide du test d'ajustement de Hosmer-Lemeshow ou d'un tracé de calibration (282). La procédure de bootstrap (2000 fois) a été utilisée pour fournir une AUC (et son intervalle de confiance) avec une correction optimale (cAUC) (285).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique R version 3.6.3. Les packages utilisés étaient *tidyverse*, *broom*, *MASS*, *Weitghtit*, *cobalt*, *glm*, *rms*, *performance*, *CBPS*, *boot*, *pROC*, *mice*, *parlmice*, *micead*.

II. Résultats

A. Population étudiée

Au cours de la période d'étude, 323 patients ont bénéficié d'une résection hépatique pour un CHC (ensemble de la cohorte). Les scores MELD, FIB4 et APRI étaient disponibles pour tous. La mesure de la NSH a pu être quantifiée chez 305 (94,4 %) patients (groupe de calibration). La mesure de l'élastométrie hépatique a été réalisée chez 111 (34,4 %) patients (groupe EH). Le GPVH a été réalisée chez 129 patients (39,9 %) (groupe GPVH). Les analyses descriptives des populations étudiées sont présentées dans le **Tableau 1**. L'organigramme de l'étude (le flow-chart) et un aperçu des analyses exploratoires réalisées sont présentés dans la **Figure 17**.

B. Marqueurs non-invasifs associés à l'IHPO dans la cohorte de calibration

Dans le groupe de calibration (n=305), 216 patients soit 70,8 % n'ont pas présenté d'IHPO, 70 patients soit 23,0% ont présenté une IHPO de grade A et 19 patients soit 6,2% ont présenté une IHPO de grade B-C.

Après une pondération de probabilité inverse d'être exposé à l'IHPO selon les covariables d'équilibre définies (cf méthodes), les tailles effectives d'échantillon étaient de 208 patients sans IHPO, 65 patients avec une IHPO de grade A et 12 patients avec une IHPO de grade B ou C. Les soldes des covariables après pondération de probabilité inverse sont illustrés dans le **Tableau 3** suivant :

Balance^a des co variables après pondération probabiliste inversé^b

	Type	Rapport d'écart	DMS
IMC	Continue	1,759	0,175
Sexe masculin	Binaire	-	0,066
Score ASA	Binaire	-	
<i>ASA 1</i>	Binaire	-	0,079
<i>ASA 2</i>	Binaire	-	0,055
<i>ASA 3</i>	Binaire	-	0,051
FFR	Continue	1,235	0,340
Difficulté opératoire (Grade)	Binaire	-	
<i>Garde 1</i>	Binaire	-	0,198
<i>Garde 2</i>	Binaire	-	0,037
<i>Garde 3</i>	Binaire	-	0,226
Difficulté opératoire	Continue	1,188	0,199

Estimation double robuste^c (Régression logistique multinomiale pondérée par bootstrap^d)

Variables ^e	RR	Intervalle de confiance 95%		Valeur de P
Infection VHC	4,33	1,29	9,20	0,001
Infection VHB	1,88	0,57	4,11	0,063
Alcoolisme chronique	0,69	0,20	1,66	0,073
Syndrome métabolique	1,42	0,54	3,77	0,082
NSH	1,55	1,28	4,29	0,031
Volume de la rate	1,00	1,00	1,00	0,138
APRI	0,73	0,41	1,27	0,068
Taux de plaquettes	1,00	1,00	1,00	0,107
MELD	1,26	1,04	1,66	0,001
FMI-4	1,36	1,06	1,85	0,001
HPCS (non-invasive critères)	0,65	0,05	5,93	0,192
<i>BMI</i>	0,63	0,25	3,93	0,248
<i>Sexe masculin</i>	1,46	0,86	3,20	0,104
<i>Score ASA</i>				
<i>ASA 1</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	
<i>ASA 2</i>	0,85	0,49	1,89	0,318
<i>ASA 3</i>	0,68	0,24	1,47	0,181
<i>FFR (%)</i>	0,99	0,97	1,00	0,014
<i>Difficulté opératoire</i>				
<i>Garde 1</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	
<i>Garde 2</i>	1,68	0,99	6,32	0,060
<i>Garde 3</i>	1,76	0,90	4,02	0,061
<i>Difficulté opératoire</i>	1,00	1,00	1,00	0,339

^a L'ajustement a été estimé à l'aide des différences moyennes standardisées (DMS) et du rapport de variance pour les variables continues. Une différence moyenne standardisée inférieure à 0,100 indique de très petites différences ; une valeur entre 0,100 et 0,300 indique de petites différences ; une valeur entre 0,301 et 0,500 indique des différences modérées ; une valeur supérieure à 0,500 indique des différences considérables.

^b La pondération est la probabilité inverse d'être exposé aux variables d'ajustement calculées par score de propension. Les co variables d'ajustement sont les suivantes: BMI, sexe masculin, score ASA, FFR, difficulté de résection et pertes sanguines.

^c Cette analyse est une estimation double robuste des effets des paramètres ; il s'agit d'une combinaison d'un modèle d'exposition (pondération par probabilité inverse) avec une régression des résultats (régression logistique incluant les co variables de pondération).

^d La régression logistique bootstrap non paramétrique (avec ou sans pondération) avec un rééchantillonnage de 2000 cas et la valeur de p avec un intervalle de confiance du centile bootstrap ajusté (BCa).

^e Les variables indépendantes étaient incluses dans la régression logistique multinomiale en tant que modèle complet (pas de sélection pas à pas). En italique étaient les co variables d'équilibrage (utilisées pour calculer les pondérations) introduites dans la régression pour un ajustement double robuste tandis que les variables en texte brut sont les variables d'intérêt.

RR= risque relatif; DMS: Différences moyennes standardisées;

L'analyse non ajustée (régression logistique multinomiale bootstrap non pondérée) est détaillée dans le tableau 4

Cette analyse a inclus tous les effectifs (n=305) du groupe de calibration

Tableau 3 : Estimation double robuste des marqueurs non-invasifs associés à l'insuffisance hépatique post-opératoire (IHPO) selon la classification de l'International Study Group of Liver Surgery dans la cohorte de calibration

L'analyse par l'estimation double robuste incluant toutes les variables périopératoires (ainsi que les covariables d'équilibrage utilisées pour générer des poids) a montré que l'infection chronique par le VHC, le MELD score, le score FIB-4, la NSH et le FFR avaient un effet indépendant sur l'IHPO (**Tableau 3**). Ces cinq variables ont été sélectionnées et considérées comme une combinaison pertinente de MNI pour modéliser la prédiction d'IHPO B/C.

L'analyse non ajustée (régression logistique multinomiale bootstrap non pondérée) a été détaillée dans le **Tableau 4** suivant :

Variables ^b	RR	Intervalle de confiance 95%		Valeur p
Infection VHC	2,68	0,93	5,28	0,012
Infection VHB	1,70	0,63	3,75	0,184
Alcoolisme chronique	0,78	0,33	2,12	0,432
Syndrome métabolique	1,22	0,43	2,62	0,444
NSH	1,26	0,89	3,11	0,125
Volumétrie de la rate	1,00	1,00	1,00	0,260
APRI	0,89	0,55	1,49	0,440
Taux de plaquettes	1,00	1,00	1,00	0,372
MELD	1,15	0,95	1,33	0,083
FIB-4	1,27	0,90	1,62	0,050
HPCS (critère non-invasif)	0,73	0,08	4,63	0,435
BMI	0,28	0,06	1,98	0,141
Sexe masculin	2,25	0,78	4,36	0,062
Score ASA				
ASA 1	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	-
ASA 2	0,67	0,30	1,65	0,296
ASA 3	0,46	0,17	1,52	0,148
FFR (%)	0,98	0,97	1,01	0,060
Difficulté opératoire (grade)				
Garde 1	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	<i>Ref</i>	-
Garde 2	0,84	0,31	2,46	0,436
Garde 3	0,72	0,27	2,34	0,369
Pertes sanguines	1,00	1,00	1,00	0,112

^a Régression logistique bootstrap non paramétrique (avec pondération) avec un reechantionnage de 2000 cas et valeur de p avec un intervalle de confiance du centile bootstrap ajusté (BCa).

^b Variables indépendantes incluses dans la régression logistique multinomiale en tant que modèle complet (pas de sélection pas à pas).

Cette analyse a inclus tous les effectifs (n=305) du groupe de calibration.

Tableau 4 : Régression logistique multinomiale non ajustée avec correction bootstrap^a pour évaluer les marqueurs non-invasifs associés à l'insuffisance hépatique post-hépatectomie (IHOP) selon la classification de l'International Study Group of Liver Surgery dans le groupe de calibration.

C. Comparaison de la combinaison de MNI avec une méthode de référence idéale incluant des tests invasifs

Sur la base des résultats de l'estimateur double robuste (**Tableau 3**) et de la combinaison sélectionnée à cinq variables de MNI (VHC , score de MELD, score FIB-4, NSH et FFR), divers modèles de MNI à cinq variables ont été ajustés à travers les différents groupes de l'étude. Dans le groupe de l'EH, où la rigidité hépatique a été mesurée, les modèles MNI incluaient la rigidité hépatique, l'EHRP ou la NSH. Le détail des modèles ajustés est répertorié dans le **Tableau 5** suivant :

	AUC (95% CI)	cAUC (95% CI)	Prédiction correcte^a % (95% CI)	Log loss^b
Groupe de Calibration (n=305)				
modèle MNI	0,770 (0,667,0,872)	0,719 (0,659,0,871)	89,10 (85,60,92,60)	0,205
Groupe GPVH (n=129)				
modèle MNI	0,810 (0,700,0,920)	0,753 (0,683,0,906)	82,75 (76,24,89,27)	0,291
modèle MI	0,813 (0,693,0,934)	0,732 (0,676,0,921)	82,37 (75,79,88,94)	0,297
modèle MI + MELD	0,824 (0,699,0,948)	0,738 (0,675,0,931)	83,22 (76,77,89,67)	0,285
Groupe de validation^c (n=165)				
modèle MNI	0,888 (0,809,0,968)	0,867 (0,802,0,955)	85,05 (79,61,90,49)	0,252
Groupe EH (n=111)				
modèle NSH-MNI	0,837 (0,714,0,963)	0,783 (0,702,0,947)	84,50 (77,77,91,23)	0,264
modèle MI (n=98)	0,867 (0,776,0,959)	0,797 (0,763,0,946)	83,07 (75,65,90,50)	0,272
modèle EH-MNI	0,793 (0,660,0,928)	0,729 (0,654,0,915)	83,71 (76,84,90,58)	0,281
modèle EHRP-MNI	0,813 (0,676,0,951)	0,752 (0,668,0,936)	84,55 (77,61,91,50)	0,266

modèle MNI = MELD+VHC+FMI4+NSH+FFR

modèle MI = HCV, grade de fibrose + présence d'une stéatose/stéatosehépatite + GPVH + FFR

modèle NSH-MNI = MELD+VHC+FIB4+NSH+FFR

modèle EH-MNI = MELD+VHC+FIB4+EH+FFR

modèle EHRP-MNI = MELD+VHC+FIB4+EHRP+FFR

CI: Intervalle de confiance; AUC: Aire sous la courbe; cAUC: Aire sous la courbe corrigée par bootstrap;

^apourcentage de prédiction corrigée selon Herron : la somme des probabilités prédites plus la somme de 1 - probabilités prédites, divisée par le nombre d'observations ; il est exprimé en pourcentage et les valeurs entre parenthèses sont les intervalles de confiance à 95 %.

^blog-loss : valeur de probabilité comprise entre 0 et 1, plus la log-loss est faible, mieux le modèle prédit le résultat.

^cles estimations ponctuelles ont été regroupées à partir des six ensembles de données imputés selon la règle de Rubin.

Tableau 5 : Performances des modèles de MNI et MI dans la population étudiée.

Une analyse détaillée concernant la valeur de la rigidité hépatique (EH) et du rapport EHRP dans l'évaluation des risques d'IHPO de grade B-C a été réalisée et est la suivante (**Tableau 6**) :

Régression logistique pas à pas ^b			
Variabiles	OR	Intervalle de confiance de 95%	Valeur de P
BMI	2,29	0,77 à 6,75	0,136
Infection VHC	2,32	1,36 à 3,94	0,002
Taille maximale de la tumeur	0,94	0,90 à 0,99	0,023

^b Régression logistique binomiale pas à pas avant/arrière (basée sur les critères d'information d'Akaike) comprenant à la première étape les variables suivantes : âge, BMI, sexe masculin, score ASA, consommation excessive d'alcool, NSH, infection par le VHC, infection par le VHB, FFR, degré de difficulté, nombre et la taille de la (des) lésion(s).

Tableau 6 : Analyse multivariée des facteurs préopératoires associés aux patients ayant une mesure de l'élastométrie hépatique (EH) dans le groupe EH.

Une analyse détaillée concernant la valeur de l'EH, le rapport EHRP dans l'évaluation des risques d'IHPO B-C a été réalisée. Dans le groupe EH, la médiane EH et EHRP étaient respectivement, de 10,50 KPa (IQR : 6,9-20,9) et 0,65 (IQR : 0,30-1,12). L'analyse descriptive du groupe EH est détaillée dans le **Tableau 5**. L'analyse multivariée des facteurs associés aux patients ayant eu une mesure de l'élastométrie hépatique est présentée dans le **Tableau 4**.

Dans le groupe EH, trois modèles de MNI différents ont été utilisés pour prédire l'IHPO B-C. Tous les trois comprenaient les variables suivantes : le VHC, le score MELD, le score FIB-4 et le volume du FFR, ainsi que la NSH (NSH-MNI), l'EH (EH-MNI) ou le rapport EHRP (EHRP-MNI). De plus, le modèle MI a également été appliqué dans le groupe EH. Ces trois modèles de MNI ont été comparés au modèle de MI, qui n'a pas surpassé significativement les performances des modèles NSH-, EH- ou EHRP-MNI (test de Delong : respectivement, $p = 0,725$, $p = 0,394$ et $p = 0,598$ et test de bootstrap : respectivement, $p=0,720$, $p=0,376$ et $p=0,579$). Les performances de tous les modèles sont détaillées dans le **Tableau 5**.

Sur la base des données anatomopathologiques et de la mesure du GPVH, deux modèles invasifs (modèle MI et MI+MELD) pour prédire l'IHPO B-C ont été ajustés sur le groupe GPVH ($n=129$). Dans ces modèles, les trois MNI (MELD, FIB-4 et NSH) ont été remplacés par les résultats des tests invasifs, de sorte que les variables incluses étaient le VHC, le grade de fibrose, la stéatose/stéato-hépatite, le GPVH et le volume du FFR.

Le modèle de MI n'a pas surpassé le modèle de MNI, avec respectivement, une cAUC de 0,732 (AUC=0,813) contre 0,753 (AUC=0,810) (test DeLong : $p=0,940$, test Bootstrap : $p=0,929$). La même analyse a été menée en incluant le score MELD dans le modèle de MI et les conclusions étaient similaires : le modèle de MI n'a pas montré de supériorité au modèle de MNI (test DeLong : $p=0,759$, test Bootstrap : $p=0,753$) avec un pourcentage similaire de

prédiction. Les performances des modèles sont affichées dans le **Tableau 5**. Les courbes de calibration des deux modèles sont les suivantes (**Figure 17**) :

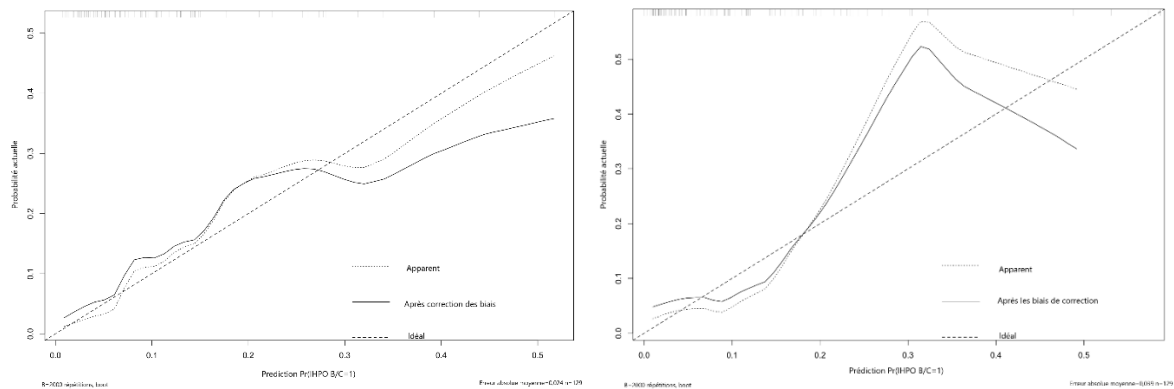


Figure 17: Courbes de calibration (apparente et corrigée par bootstrap) des modèles de MNI (à gauche) et MI (à droite) appliqués à la population GPVH, Les courbes en pointillés sont les courbes de calibration apparentes dans la population GPVH et les courbes pleines sont les courbes de calibration après correction bootstrap (2000 fois), La ligne pointillée représente le calibrage idéal : le modèle MNI semble être mieux calibré que le modèle MI,

D. Validation externe des performances des combinaisons de MNI pour prédire l’IHPO de grade B-C

Au total, 165 patients ont été inclus dans le groupe de validation. La NSH et le volume du FFR ont été mesurés avec succès pour respectivement 143 patients (86,7%) et 135 patients (81,8%). Le score MELD était disponible pour 142 patients soit 86,1% tandis que le score FIB-4 l’était pour 131 patients (79,4%) et le statut VHC pour 165 patients (100,0 %). Parmi les 165 patients, 22 (13,3%) ont présenté une IHPO de grade B-C. L’analyse descriptive du groupe de validation est détaillée dans le **Tableau 1**.

Dans le groupe de validation, les cinq facteurs non-invasifs (VHC (OR=3,26 ; IC95 % : 1,12,11,44 ; p=0,045), MELD (OR=1,33 ; IC95 % :1,09,1,67 ; p=0,012), FIB4 (OR= 1,25 ; IC95 % : 1,05, 1,49 ; p=0,012), NSH (OR=1,88 ; IC95 % :1,13,2,28 ; p=0,039) et FFR(OR=0,01 ; IC95 % :0,01,0,02 ; p=0,001)) étaient indépendamment associés à une IHPO de grade B/C. L’AUC et la cAUC des six ensembles de données imputés variaient respectivement de 0,878 à 0,897 et de 0,854 à 0,876. Les performances du modèle de MNI dans le groupe de validation sont présentées dans le **Tableau 5**.

E. Création d'un nomogramme basé sur la combinaison de marqueurs non-invasifs pour affiner l'évaluation préopératoire

Un nomogramme a été créé dans le groupe de calibration incluant les variables de la combinaison des MNI en utilisant la NSH. Pour améliorer la pertinence et les performances de ce modèle, le statut VHC a été inclus en tant que terme d'interaction du FIB-4 car celui-ci inclut les transaminases et a été calibré sur les maladies hépatiques sous-jacentes liées au virus de l'hépatite C.

Ce nomogramme s'est bien comporté dans le groupe de calibration (AUC = 0,780 ; IC à 95 % : 0,672, 0,879 et cAUC = 0,740 ; IC à 95 % : 0,686 à 0,893). Le nomogramme est illustré ci-dessous (**Figure 20**) et le tracé de calibration est sur la **Figure 21**. Les coefficients et l'intersection de la fonction prédictive linéaire liée à ce nomogramme ont été fournis dans le **Tableau 7** suivant :

	Coefficient	Erreur standard
Intercept	-18,51	7,17
Score de MELD ^a		
6 to 7	-14,90	6,33
8 to 11	2,24	1,06
>11	33,21	13,96
FIB-4	0,13	0,14
VHC ^b	1,93	0,93
FIB4 x VHC ^b	-0,09	0,23
Nodularité de la surface hépatique (dixièmes de millimètres)	0,89	0,64
Ratio du future foie restant (%)	-0,03	0,01

^a Le score de MELD a été transformé à l'aide d'une transformation restreinte « cubic splines transformation with four knots ». Un coefficient MELD différent a été calculé pour chacune des trois catégories MELD mentionnées ci-dessus.

^b La présence d'une infection à VHC a été codé comme une variable catégorique donc si le statut VHC était négatif, le VHC prend la valeur 0 dans l'équation tandis que si le statut VHC était positif, le statut VHC prend la valeur de 1.

Ce modèle incluait tous les 305 patients de lu groupe de calibration.

***Tableau 7:** Coefficients et leur erreurs standards de la fonction linéaire liée au modèle MNI (régression logistique binomiale) pour prédire l'insuffisance hépatique post-opératoire de grade B/C telle que représentée par le nomogramme ajusté dans la cohorte calibration*

Selon ce nomogramme (**Figure 18**), le risque d'IHOP de grade B/C pourrait être écarté chez les patients ayant cumulé moins de 160 points.

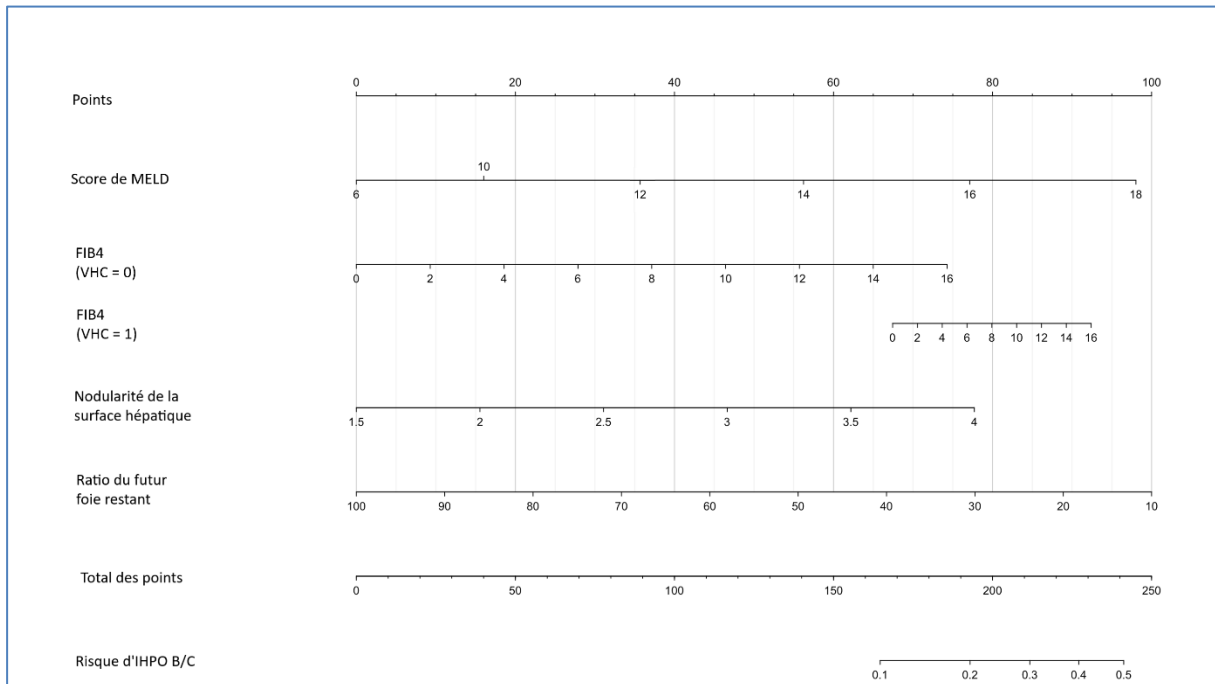


Figure 18: Nomogramme utilisant la combinaison de MNI suivante : Score de MELD, FIB4, nodularité de la surface hépatique, ratio du futur foie restant

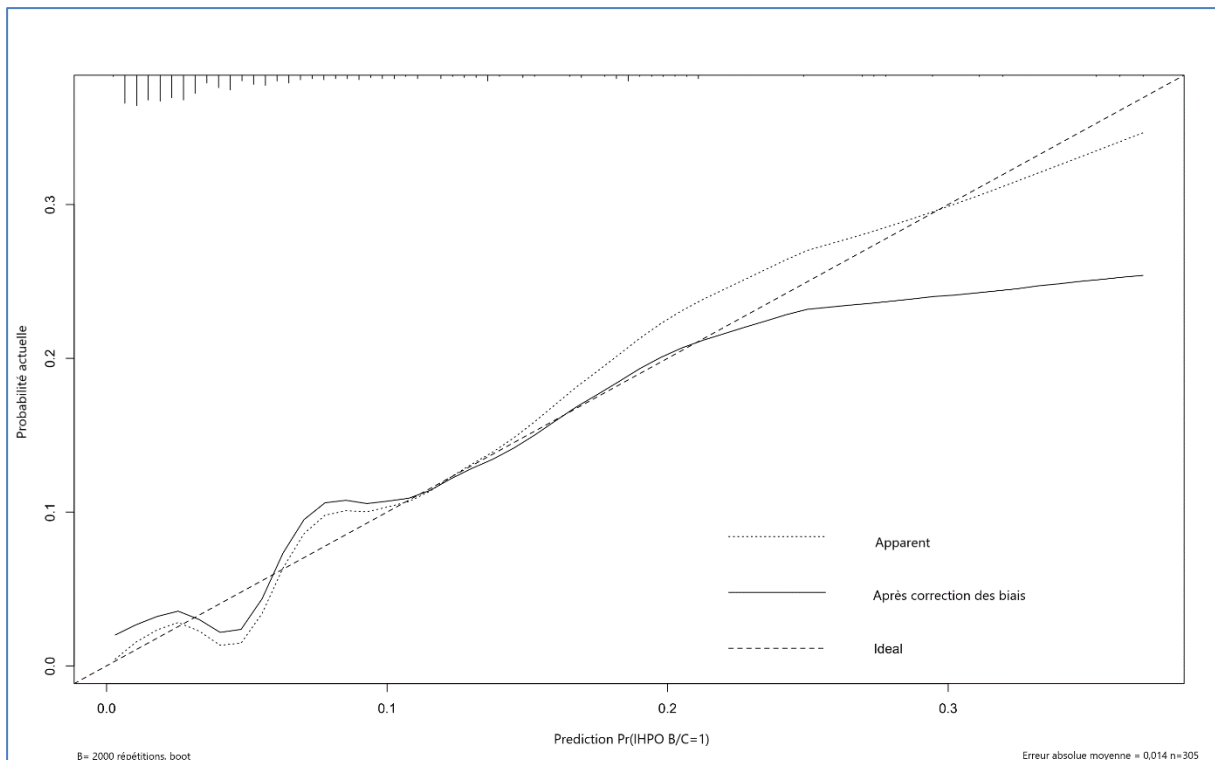


Figure 20 : Courbe de calibration (apparente et corrigée par bootstrap) du nomogramme (modèle NIB) dans le groupe de calibration. Les courbes en pointillés sont les courbes de calibration apparentes dans la population GPVH et les courbes pleines sont les courbes de calibration après correction bootstrap (2000 fois). La ligne pointillée représente l'étalonnage idéal.

III. Discussion

Cette étude a permis une sélection pertinente de combinaisons de marqueurs non-invasifs pour prédire le risque d'insuffisance hépatique post opératoire en cas de résection pour un carcinome hépato cellulaire. De plus, cette combinaison de marqueurs non-invasif a montré des performances au moins similaires, sinon meilleures, que les méthodes invasives actuellement utilisées pour anticiper l'insuffisance hépatique post hépatectomie. Ce résultat peut conduire à considérer l'utilisation de marqueurs invasifs comme non indispensable dans la sélection des malades opérables. Enfin, cette étude a fourni un nomogramme à cinq variables, basé sur la combinaison de marqueurs non-invasifs sélectionnés, pour aider à affiner objectivement le risque d'insuffisance hépatique post hépatectomie de grade B ou C au quotidien.

Malgré la forte corrélation entre la qualité du parenchyme sous-jacent et la récupération de la fonction hépatique, les mécanismes d'insuffisance hépatique post hépatectomie ne sont pas simples et rassemblent de multiples facteurs périopératoires (153). La méthodologie a permis un fort ajustement sur les covariables d'équilibrage définies susceptibles d'altérer la récupération fonctionnelle hépatique (281). Au total, trois marqueurs non-invasifs ont été retenus et sont le score de MELB, le score FIB-4 et la nodularité de la surface hépatique au scanner. Fait intéressant, il a été rapporté qu'ils sont le reflet de trois aspects différents de la maladie hépatique sous-jacente. En effet, le score MELD est un reflet de la fonction hépatique démontré dans la transplantation hépatique et dans la résection hépatique (8,9). le FIB-4 représente la mesure non-invasive la plus spécifique de fibrose sous-jacente, et la nodularité hépatique a été fortement corrélé à la fois à la présence de fibrose et à la sévérité de l'hypertension portale sous-jacente (11,224,286). Chacun de ces trois outils fournit une mesure quantitative, objective et fiable. Leur combinaison avec le volume du futur foie restant fournit théoriquement une image globale de la maladie hépatique sous-jacente et de sa réserve fonctionnelle.

Cette combinaison a montré des performances validées en externe pour prédire le risque théorique cliniquement significatif d'insuffisance hépatique post hépatectomie. De même, le modèle non-invasif a montré des performances significativement comparables à celles du modèle des tests invasifs. Ce résultat doit être interprété sous l'hypothèse de la conception de l'étude dans laquelle les tests invasifs constituaient la méthode de référence pour prédire le risque d'IHPO. Ainsi, les marqueurs non-invasifs rivalisaient avec les meilleures performances des tests invasifs (242). En effet, contrairement aux marqueurs non-invasifs, les systèmes de

stadification anatomopathologique de la fibrose et de la NAFLD sont tous basés sur des évaluations semi-quantitatives qui sont sujettes à des variations inter et intra-observateur (248,249). De plus, la fiabilité de la biopsie hépatique est limitée par l'hétérogénéité de l'échantillonnage et la faible quantité de tissu prélevé (250,251). De même, la mesure du GPVH est une mesure indirecte de la pression portale. Ces marqueurs invasifs nécessitent une hospitalisation et une main-d'œuvre formée, ce qui les rend chronophages et entraîne un défaut de disponibilité et de rentabilité (4,287).

Les marqueurs non-invasifs ont été remis en question, à plusieurs reprises, en raison de leur mauvaise reproductibilité, étalonnage et validation, en particulier, parce qu'ils ont été principalement étalonnés pour prédire la mortalité des maladies hépatiques évoluées et non chirurgicales (6,7,287,288). Cependant, les résultats des tests invasifs doivent également être interprétés en tenant compte de leurs limites mentionnées ci-dessus (243). Les marqueurs non-invasifs présentent des avantages inhérents liés à leur nature non-invasive, en particulier chez les patients atteints de CHC pour lesquels la qualité des soins, grâce à des méthodes minimales et/ou non-invasives est susceptible d'améliorer leur pronostic (148,289). Les marqueurs tels que l'élastométrie hépatique, la nodularité de la surface du foie, la numération plaquettaire, les signes cliniques d'hypertension portale, l'étendue de la résection hépatique ou encore les caractéristiques de base du patients tels que l'âge et les scores de comorbidité (Charlson, ASA) ont été rapportés à plusieurs reprises comme de bons facteurs de risque d'IHPO de grade B/C et de morbi-mortalité chez les patients atteints de CHC (12,148,264). Néanmoins, ces marqueurs non-invasifs n'avaient pas été comparés aux méthodes de référence.

Le nomogramme de cette étude visait à rassembler uniquement des marqueurs non-invasifs validés et applicables afin d'éviter les caractéristiques de base qui ne sont pas spécifiques à la récupération de la fonction hépatique puisque de telles variables sont susceptibles de diminuer la pertinence et l'applicabilité des nomogrammes (290).

Le caractère rétrospectif de cette étude est sa première limite. De plus, l'évaluation de l'influence de l'éradication du virus de l'hépatique C via les traitements nouveaux antiviraux, dans l'insuffisance hépatique post hépatectomie n'a pas abouti, ce qui est probablement le cas (291). Cette étude a également échoué à fournir une comparaison exhaustive de tous les marqueurs non-invasifs décrits. En fait, le nomogramme n'est pas présenté comme une combinaison ultime ou un score prédictif définitif. ; il est supposé que d'autres marqueurs non-invasifs existants pourraient remplacer ou être ajoutés dans le modèle avec des performances similaires voire meilleures. À titre d'exemple, le volume du futur foie restant basé sur la

scintigraphie du foie fonctionnerait probablement mieux que la volumétrie scannographique (238). La nodularité de la surface hépatique et l'élastométrie hépatique semblent offrir des performances similaires et peuvent donc être interchangeables (15). Les méthodes basées sur l'imagerie en résonance magnétique seraient un atout majeur dans l'arsenal non-invasif en particulier chez les patients atteints de stéatose hépatique (220). Plus important encore, la clairance verte d'indocyanine, qui a été largement adoptée dans les pays de l'Est, manque dans cette étude (292). Il est probable que son inclusion dans une telle évaluation non-invasive augmentera ses performances. Enfin, ces résultats devraient également susciter l'intérêt dans un contexte d'utilisation croissante des technologies radiologiques et de l'intelligence artificielle qui sont susceptibles de devenir des outils non-invasifs pertinents et facilement réalisables et reproductibles. Cependant, ces technologies sont actuellement limitées par l'exigence du Big Data et ses implications médico-légales en matière de confidentialité et de sécurité (293).

Conclusion

Le carcinome hépatocellulaire est un cancer hépatique fréquent dont l'incidence est en augmentation, Il apparait principalement sur un parenchyme hépatique pathologique, La résection chirurgicale est l'une des options thérapeutiques curatives mais elle peut se compliquer en post-opératoire d'une insuffisance hépatique si le patient est mal choisi, L'insuffisance hépatique post hépatectomie est un événement amenant à un risque de morbi-mortalité important, Nous avons vu qu'il existait de nombreux marqueurs non-invasifs et invasifs qui permettent de définir la fonction du foie sous-jacent et ainsi de bien sélectionner les patients, Notre étude a montré qu'une évaluation multimodale non-invasive dans le processus décisionnel concernant l'éligibilité des patients atteints de carcinome hépatocellulaire à la chirurgie est au moins similaire, sinon plus fiable que les méthodes invasives, Le nomogramme créé fournit une estimation objective du risque de développer une insuffisance hépatique post hépatectomie de grade B/C sans aucun examen supplémentaire qu'une évaluation standard habituellement réalisée chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire candidats pour la résection hépatique, Cette étude encourage le développement prospectif et la mise en œuvre d'une évaluation préopératoire systématique non-invasive utilisant une combinaison de marqueurs non-invasifs,

BIBLIOGRAPHIE

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* juill 2018;69(1):182-236.
2. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* avr 2012;56(4):908-43.
3. Prodeau M, Drumez E, Duhamel A, Vibert E, Farges O, Lassailly G, et al. An ordinal model to predict the risk of symptomatic liver failure in patients with cirrhosis undergoing hepatectomy. *J Hepatol.* nov 2019;71(5):920-9.
4. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2009;6(10):573-82.
5. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg.* avr 2012;99(6):855-63.
6. Patel K, Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep.* avr 2020;2(2):100067.
7. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Ability of Noninvasive Scoring Systems to Identify Individuals in the Population at Risk for Severe Liver Disease. *Gastroenterology.* janv 2020;158(1):200-14.
8. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* janv 2003;124(1):91-6.
9. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, et al. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl.* juin 2006;12(6):966-71.
10. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* juin 2006;43(6):1317-25.
11. Hagström H, Talbäck M, Andreasson A, Walldius G, Hammar N. Repeated FIB-4 measurements can help identify individuals at risk of severe liver disease. *J Hepatol.* nov 2020;73(5):1023-9.
12. Serenari M, Han K-H, Ravaioli F, Kim S-U, Cucchetti A, Han D-H, et al. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* oct 2020;73(4):855-62.
13. Lin Z-H, Xin Y-N, Dong Q-J, Wang Q, Jiang X-J, Zhan S-H, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. *Hepatology.* mars 2011;53(3):726-36.
14. Hobeika C, Cauchy F, Sartoris R, Beaufrère A, Yoh T, Vilgrain V, et al. Relevance of liver surface nodularity for preoperative risk assessment in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* mai 2020;107(7):878-88.
15. Souhami A, Sartoris R, Rautou P-E, Cauchy F, Bouattour M, Durand F, et al. Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* oct 2020;2(5):100147.
16. Fernández-Placencia R, Golse N, Cano L, Allard M-A, Pittau G, Ciacio O, et al. Spleen volumetry and liver transient elastography: Predictors of persistent posthepatectomy decompensation in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery.* juill 2020;168(1):17-24.

17. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *The Lancet*. mars 2008;371(9615):838-51.
18. B. Le Bail, P. Bioulac-sage. La carcinogenèse hépatique. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue* - n° 1 - vol II. février 1999;
19. rapport InVS 2020 <http://lesdonnees.e.cancer.fr/>.
20. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. déc 2017;3(12):1683.
21. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 1 - Tumeurs solides Auteurs Gautier Defossez Sandra Le Guyader-Peyrou Zoé Uhry Pascale Grosclaude Marc Colonna Emmanuelle Dantony Patricia Delafosse Florence Molinié Anne-Sophie Woronoff Anne-Marie Bouvier Nadine Bossard Laurent Remontet Alain Monnereau Juillet 2019.
22. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer*. juill 2020;147(2):317-30.
23. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. août 2014;25(8):1526-35.
24. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, Anaya DA, Anders R, Are C, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. mai 2021;19(5):541-65.
25. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma: Heimbach et al. *Hepatology*. janv 2018;67(1):358-80.
26. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017 . *Weekly Epidemiological Record* , 92 (27), 369 - 392.
27. Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire
28. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juin 2011;9(6):524-530.e1.
29. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: HEPATOLOGY, Vol. XX, No. X 2016. *Hepatology*. juill 2016;64(1):73-84.
30. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):110-7.
31. Lipsy RJ. The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Manag Care Pharm*. janv 2003;9(1 Supp A):2-5.
32. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. nov 2012;56(5):1751-9.
33. Stoller JK, Hupertz V, Aboussouan LS. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. 1993
34. Reyes CV. Hepatocellular Carcinoma in Wilson Disease-related Liver Cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol*. juin 2008;4(6):435-7.
35. Caballería L, Parés A, Castells A, Ginés A, Bru C, Rodés J. Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cirrhosis: Similar Incidence To That in Hepatitis C Virus–Related Cirrhosis: *Am J Gastroenterol*. avr 2001;96(4):1160-3.

36. Bosch DE, Zen Y, Boukhar SA, Liu Y, Cheng L, Yeh MM. Hepatocellular carcinoma in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cholangitis: a clinical and pathological study in an uncommon but emerging setting. *Virchows Arch Int J Pathol.* déc 2021;479(6):1131-43.
37. Kim G-Y, Lee YM, Kwon JH, Cho J-H, Pan C-J, Starost MF, et al. Glycogen storage disease type Ia mice with less than 2% of normal hepatic glucose-6-phosphatase- α activity restored are at risk of developing hepatic tumors. *Mol Genet Metab.* mars 2017;120(3):229-34.
38. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* déc 2017;19(12).
39. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, Lagiou P, Trichopoulou A, Jenab M, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* déc 2015;102(6):1498-508.
40. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S, For the JPHC Study Group. Influence of Coffee Drinking on Subsequent Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study in Japan. *JNCI J Natl Cancer Inst.* févr 2005;97(4):293-300.
41. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *RadioGraphics.* nov 2017;37(7):1994-2017.
42. Santillan C, Fowler K, Kono Y, Chernyak V. LI-RADS major features: CT, MRI with extracellular agents, and MRI with hepatobiliary agents. *Abdom Radiol.* janv 2018;43(1):75-81.
43. D.Régent, V.Vilgrain. Imagerie médicale. (H.NAHUM; vol. l'imagerie de l'abdomen).
44. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: The problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* juill 2005;42(1):27-34.
45. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: Absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* sept 2009;50(3):791-8.
46. Chalaye J, Costentin CE, Luciani A, Amaddeo G, Ganne-Carrié N, Baranes L, et al. Positron emission tomography/computed tomography with 18F-fluorocholine improve tumor staging and treatment allocation in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* août 2018;69(2):336-44.
47. Schröder O, Trojan J, Zeuzem S, Baum RP. Limited value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET for the differential diagnosis of focal liver lesions in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Nukl Nucl Med.* 1998;37(8):279-85.
48. Vullierme M-P, Paradis V, Chirica M, Castaing D, Belghiti J, Soubrane O, et al. Hepatocellular carcinoma – what's new? *J Visc Surg.* févr 2010;147(1):e1-12.
49. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* déc 2007;47(1):97-104.
50. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault J-C, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* oct 2015;149(5):1226-1239.e4.
51. Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM. Liver Cancer Cell of Origin, Molecular Class, and Effects on Patient Prognosis. *Gastroenterology.* mars 2017;152(4):745-61.

52. Mendiratta-Lala M, Park H, Kolicaj N, Mendiratta V, Bassi D. Small intrahepatic peripheral cholangiocarcinomas as mimics of hepatocellular carcinoma in multiphasic CT. *Abdom Radiol.* janv 2017;42(1):171-8.
53. Huang K-E, Wu J-H, Lu S-Y, Lin Y-C. Innovation and technology creation effects on organizational performance. *J Bus Res.* juin 2016;69(6):2187-92.
54. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* déc 2011;54(6):1987-97.
55. American college of radiology. CT/MRI LI-RADS® v2018. 2018.
56. Tsilimigras DI, Hyer JM, Diaz A, Bagante F, Ratti F, Marques HP, et al. Synergistic Impact of Alpha-Fetoprotein and Tumor Burden on Long-Term Outcomes Following Curative-Intent Resection of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers.* févr 2021;13(4):747.
57. Ding H-F, Zhang X-F, Bagante F, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, et al. Prediction of tumor recurrence by α -fetoprotein model after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* mars 2021;47(3):660-6.
58. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma. *Radiology.* sept 2000;216(3):698-703.
59. Becker AK, Tso DK, Harris AC, Malfair D, Chang SD. Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma: A Spectrum of Imaging Findings. *Can Assoc Radiol J.* févr 2014;65(1):60-6.
60. Sharma B, Martin A, Zerizer I. Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Liver Imaging. *Semin Ultrasound CT MRI.* févr 2013;34(1):66-80.
61. Lopci E, Torzilli G, Poretti D, de Neto LJS, Donadon M, Rimassa L, et al. Diagnostic accuracy of 11C-choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2015;42(9):1399-407.
62. Hong G, Suh K-S, Suh S, Yoo T, Kim H, Park M-S, et al. Alpha-fetoprotein and 18F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol.* avr 2016;64(4):852-9.
63. Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V. Portal Hypertension and Its Complications. *Gastroenterology.* mai 2008;134(6):1715-28.
64. Liu S, Premont RT, Kontos CD, Zhu S, Rockey DC. A crucial role for GRK2 in regulation of endothelial cell nitric oxide synthase function in portal hypertension. *Nat Med.* sept 2005;11(9):952-8.
65. Stremitzer S, Tamandl D, Kaczirek K, Maresch J, Abbasov B, Payer BA, et al. Value of hepatic venous pressure gradient measurement before liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* oct 2011;98(12):1752-8.
66. 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):698-710.
67. Wadhawan M, Dubey S, Sharma BC, Sarin SK, Sarin SK. Hepatic Venous Pressure Gradient in Cirrhosis: Correlation with the Size of Varices, Bleeding, Ascites, and Child's Status. *Dig Dis Sci.* déc 2006;51(12):2264-9.
68. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* sept 2015;63(3):743-52.
69. Bruha R, Jachymova M, Petryl J, Dvorak K, Lenicek M, Urbanek P, et al. Osteopontin: A non-invasive parameter of portal hypertension and prognostic marker of cirrhosis. *World J Gastroenterol.* mars 2016;22(12):3441-50.

70. Ferlitsch M, Reiberger T, Hoke M, Salzl P, Schwengerer B, Ulbrich G, et al. Von Willebrand factor as new noninvasive predictor of portal hypertension, decompensation and mortality in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. oct 2012;56(4):1439-47.
71. Hametner S, Ferlitsch A, Ferlitsch M, Etschmaier A, Schöfl R, Ziahehabi A, et al. The VITRO Score (Von Willebrand Factor Antigen/Thrombocyte Ratio) as a New Marker for Clinically Significant Portal Hypertension in Comparison to Other Non-Invasive Parameters of Fibrosis Including ELF Test. Villa E, éditeur. *PLOS ONE*. févr 2016;11(2):e0149230.
72. Moris D. A farewell to Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification for hepatocellular carcinoma. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. avr 2021;26(2):298-302.
73. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. nov 2005;42(5):1208-36.
74. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1020-2.
75. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver Resection for Transplantable Hepatocellular Carcinoma: Long-Term Survival and Role of Secondary Liver Transplantation. *Ann Surg*. nov 2009;250(5):738-46.
76. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. déc 2012;380(9859):2224-60.
77. Shi J, Lai ECH, Li N, Guo W-X, Xue J, Lau WY, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol*. août 2010;17(8):2073-80.
78. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Kloeckner R, Schotten S, Hahn F, Schmidtmann I, et al. The impact of portal vein tumor thrombosis on survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with different therapies: A cohort study. Tiao G, éditeur. *PLOS ONE*. mai 2021;16(5):e0249426.
79. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mars 2021;45(2):101590.
80. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases: Marrero et al. *Hepatology*. août 2018;68(2):723-50.
81. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. mars 1996;334(11):693-700.
82. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol*. mars 2017;66(3):552-9.
83. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol*. mars 2019;11(3):261-72.
84. Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, Takayama T, Yamanaka N, Kudo M, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *J Clin Oncol*. mai 2019;37(15_suppl):4002-4002.
85. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, Xu L, Liang H-H, Lin X-J, et al. Radiofrequency Ablation With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of

- Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* févr 2013;31(4):426-32.
86. Merle P, Mornex F. [Nonsurgical management of hepatocellular carcinoma]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* oct 2010;14(6-7):469-73.
 87. Liang L, Li C, Diao Y-K, Jia H-D, Xing H, Pawlik TM, et al. Survival benefits from adjuvant transcatheter arterial chemoembolization in patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Gastroenterol.* janv 2020;13:175628482097769.
 88. Peng B-G, He Q, Li J-P, Zhou F. Adjuvant transcatheter arterial chemoembolization improves efficacy of hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Surg.* sept 2009;198(3):313-8.
 89. Sun JJ, Wang K, Zhang CZ, Guo WX, Shi J, Cong WM, et al. Postoperative Adjuvant Transcatheter Arterial Chemoembolization After R0 Hepatectomy Improves Outcomes of Patients Who have Hepatocellular Carcinoma with Microvascular Invasion. *Ann Surg Oncol.* avr 2016;23(4):1344-51.
 90. Wang Z, Ren Z, Chen Y, Hu J, Yang G, Yu L, et al. Adjuvant Transarterial Chemoembolization for HBV-Related Hepatocellular Carcinoma After Resection: A Randomized Controlled Study. *Clin Cancer Res.* mai 2018;24(9):2074-81.
 91. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol.* oct 2002;3(10):593-603.
 92. Zhou W-P, Lai ECH, Li A-J, Fu S-Y, Zhou J-P, Pan Z-Y, et al. A Prospective, Randomized, Controlled Trial of Preoperative Transarterial Chemoembolization for Resectable Large Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* févr 2009;249(2):195-202.
 93. Marubashi S, Gotoh K, Akita H, Takahashi H, Ito Y, Yano M, et al. Anatomical *versus* non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* mai 2015;102(7):776-84.
 94. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, Zhang Y-Q, Chen M-S, Zhang C-Q, et al. Partial Hepatectomy With Wide Versus Narrow Resection Margin for Solitary Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *Ann Surg.* janv 2007;245(1):36-43.
 95. *Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales.* *J Chir (Paris).* mai 2009;146:S11-80.
 96. Sakon M, Nagano H, Nakamori S, Dono K, Umeshita K, Murakami T, et al. Intrahepatic Recurrences of Hepatocellular Carcinoma After Hepatectomy: Analysis Based on Tumor Hemodynamics. *Arch Surg.* janv 2002;137(1).
 97. Shi M, Zhang C-Q, Zhang Y-Q, Liang X-M, Li J-Q. Micrometastases of Solitary Hepatocellular Carcinoma and Appropriate Resection Margin. *World J Surg.* avr 2004;28(4):376-81.
 98. Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* août 2005;242(2):252-9.
 99. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Kaneko K, Cruz PV, Akazawa K, et al. Anatomic Resection Independently Improves Long-Term Survival in Patients with T1-T2 Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* mars 2007;14(4):1356-65.
 100. Abdalla EK. Is anatomic resection superior to nonanatomic resection for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* janv 2006;3(1):18-9.
 101. Poon RT-P, Fan S-T, Ng IO-L, Wong J. Significance of Resection Margin in Hepatectomy for Hepatocellular Carcinoma: A Critical Reappraisal. *Ann Surg.* avr 2000;231(4):544-51.

102. Masutani S. The Prognostic Significance of Surgical Margin in Liver Resection of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Arch Surg.* oct 1994;129(10):1025.
103. Uenishi T, Hirohashi K, Shuto T, Kubo S, Tanaka H, Sakata C, et al. The clinical significance of lymph node metastases in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma. *Surg Today.* oct 2000;30(10):892-5.
104. Strasberg SM. Terminology of Liver Anatomy and Resections: The Brisbane 2000 Terminology. In: Clavien P-A, Sarr MG, Fong Y, Georgiev P, éditeurs. *Atlas of Upper Gastrointestinal and Hepato-Pancreato-Biliary Surgery.* 2007. 313-7.
105. Nagino M, DeMatteo R, Lang H, Cherqui D, Malago M, Kawakatsu S, et al. Proposal of a New Comprehensive Notation for Hepatectomy: The “New World” Terminology. *Ann Surg.* juill 2021;274(1):1-3.
106. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation. *Ann Surg.* juill 2018;268(1):11-8.
107. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB.* avr 2014;16(4):357-65.
108. Hobeika C, Fuks D, Cauchy F, Goumard C, Gayet B, Laurent A, et al. Benchmark performance of laparoscopic left lateral sectionectomy and right hepatectomy in expert centers. *J Hepatol.* nov 2020;73(5):1100-8.
109. Troisi RI, Berardi G, Morise Z, Cipriani F, Ariizumi S, Sposito C, et al. Laparoscopic and open liver resection for hepatocellular carcinoma with Child–Pugh B cirrhosis: multicentre propensity score-matched study. *Br J Surg.* mars 2021;108(2):196-204.
110. Hobeika C, Fuks D, Cauchy F, Goumard C, Soubrane O, Gayet B, et al. Impact of cirrhosis in patients undergoing laparoscopic liver resection in a nationwide multicentre survey. *Br J Surg.* janv 2020;107(3):268-77.
111. Van Den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment: Liver failure after hepatic resection. *Liver Int.* juin 2008;28(6):767-80.
112. Suc B, Panis Y, Belghiti J, Fékété F. ‘Natural history’ of hepatectomy. *Br J Surg.* déc 2005;79(1):39-42.
113. 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.
114. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y, Kohno H, Nakamura T. A Study of Normal Liver and Livers with Chronic Hepatitis and Cirrhosis: *Ann Surg.* juill 1987;206(1):30-9.
115. 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.
116. Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, Leung TWT, Makuuchi M, Murthy R, et al. Treatment of Large and Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* avr 2008;15(4):979-85.
117. 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.
118. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, et al. Remnant Liver Volume to Body Weight Ratio $\geq 0.5\%$: A New Cut-Off to Estimate Postoperative Risks after Extended Resection in Noncirrhotic Liver. *J Am Coll Surg.* janv 2007;204(1):22-33.

119. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Marc Regimbeau J, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal Vein Embolization Before Right Hepatectomy: Prospective Clinical Trial. *Ann Surg.* févr 2003;237(2):208-17.
120. 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.
121. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* mai 1990;107(5):521-7.
122. Orcutt ST, Kobayashi K, Sultenfuss M, Hailey BS, Sparks A, Satpathy B, et al. Portal Vein Embolization as an Oncosurgical Strategy Prior to Major Hepatic Resection: Anatomic, Surgical, and Technical Considerations. *Front Surg.* Mars 2016
123. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* août 2006;93(9):1091-8.
124. Leung U, Simpson AL, Araujo RLC, Gönen M, McAuliffe C, Miga MI, et al. Remnant Growth Rate after Portal Vein Embolization Is a Good Early Predictor of Post-Hepatectomy Liver Failure. *J Am Coll Surg.* oct 2014;219(4):620-30.
125. Dinant S, de Graaf W, Verwer BJ, Bennink RJ, van Lienden KP, Gouma DJ, et al. Risk Assessment of Posthepatectomy Liver Failure Using Hepatobiliary Scintigraphy and CT Volumetry. *J Nucl Med.* mai 2007;48(5):685-92.
126. 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.
127. Piron L, Deshayes E, Escal L, Souche R, Herrero A, Pierredon-Foulongne M-A, et al. Embolisation portale préopératoire : présent et futur. *Bull Cancer (Paris).* mai 2017;104(5):407-16.
129. Terasawa M, Allard M-A, Golse N, Sa Cunha A, Cherqui D, Adam R, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization alone before major hepatectomy for patients with large hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Surgery.* févr 2020;167(2):425-31.
130. Tokunaga R, Hayashi H, Masuda T, Mima K, Chikamoto A, Tanaka H, et al. Tumor Compression-Induced Portal Obstruction and Selective Transarterial Chemoembolization Increase Functional Liver Volume in the Unobstructed Area, Facilitating Successful Resection of a Large HCC. *Int Surg.* oct 2013;98(4):388-91.
131. Tustumi F, Ernani L, Coelho FF, Bernardo WM, Junior SS, Kruger JAP, et al. Preoperative strategies to improve resectability for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB.* déc 2018;20(12):1109-18.
132. Park GC, Lee SG, Yoon YI, Sung KB, Ko GY, Gwon DI, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization before right hemihepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* juin 2020;19(3):244-51.
133. Zhang C-W, Dou C-W, Zhang X-L, Liu X-Q, Huang D-S, Hu Z-M, et al. Simultaneous transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for patients with large hepatocellular carcinoma before major hepatectomy. *World J Gastroenterol.* Août 2020;26(30):4489-500.
134. Liu JB, Berian JR, Liu Y, Ko CY, Weber SM. Trends in perioperative outcomes of hospitals performing major cancer surgery: LIU ET AL. *J Surg Oncol.* sept 2018;118(4):694-703.
135. Dokmak S, Ftériche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB.* nov 2013;15(11):908-15.

136. Schindl MJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. fév 2005;54(2):289-96.
137. 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.
138. 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):824-9.
139. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, et al. Hepatic Insufficiency and Mortality in 1,059 Noncirrhotic Patients Undergoing Major Hepatectomy. *J Am Coll Surg*. mai 2007;204(5):854-62.
140. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Zanella M, Del Gaudio M, et al. Recovery from liver failure after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meaning of the model for end-stage liver disease. *J Am Coll Surg*. nov 2006;203(5):670-6.
141. Rahbari NN, Reissfelder C, Koch M, Elbers H, Striebel F, Büchler MW, et al. The predictive value of postoperative clinical risk scores for outcome after hepatic resection: a validation analysis in 807 patients. *Ann Surg Oncol*. déc 2011;18(13):3640-9.
142. Kim SH, Kang DR, Lee JG, Kim DY, Ahn SH, Han K-H, et al. Early predictor of mortality due to irreversible posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. mai 2013;37(5):1028-33.
143. Hyder O, Pulitano C, Firoozmand A, Dodson R, Wolfgang CL, Choti MA, et al. A risk model to predict 90-day mortality among patients undergoing hepatic resection. *J Am Coll Surg*. juin 2013;216(6):1049-56.
144. Niederwieser T, Braunwarth E, Dasari BVM, Pufal K, Szatmary P, Hackl H, et al. Early postoperative arterial lactate concentrations to stratify risk of post-hepatectomy liver failure. *Br J Surg*. nov 2021;108(11):1360-70.
145. Nanashima A, Abo T, Arai J, Matsumoto H, Kudo T, Nagayasu T. Functional liver reserve parameters predictive for posthepatectomy complications. *J Surg Res*. nov 2013;185(1):127-35.
146. Delis SG, Bakoyiannis A, Dervenis C, Tassopoulos N. Perioperative risk assessment for hepatocellular carcinoma by using the MELD score. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. déc 2009;13(12):2268-75.
147. Wang Q, Lau WY, Zhang B, Zhang Z, Huang Z, Luo H, et al. Preoperative total cholesterol predicts postoperative outcomes after partial hepatectomy in patients with chronic hepatitis B- or C-related hepatocellular carcinoma. *Surgery*. févr 2014;155(2):263-70.
148. Wang Y-Y, Xiang B-D, Ma L, Zhong J-H, Ye J-Z, Wang K, et al. Development and Validation of a Nomogram to Preoperatively Estimate Post-hepatectomy Liver Dysfunction Risk and Long-term Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. déc 2021;274(6):e1209-17.
149. Søreide JA, Deshpande R. Post hepatectomy liver failure (PHLF) – Recent advances in prevention and clinical management. *Eur J Surg Oncol*. févr 2021;47(2):216-24.
150. Wang Y-Y, Zhong J-H, Su Z-Y, Huang J-F, Lu S-D, Xiang B-D, et al. Albumin–bilirubin *versus* Child–Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. avr 2016;103(6):725-34.
151. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive Indices of Morbidity and Mortality After Liver Resection. *Ann Surg*. mars 2006;243(3):373-9.
152. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan S-T, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. janv 2003;90(1):33-41.

153. Hammond JS, Guha IN, Beckingham IJ, Lobo DN. Prediction, prevention and management of postresection liver failure. *Br J Surg.* juill 2011;98(9):1188-200.
154. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* févr 2015;30(2):236-43.
155. Matsumata T, Taketomi A, Fujiwara Y, Shimada M, Takenaka K, Sugimachi K. Renal function after elective hepatic resection. *Hepatogastroenterology.* juin 1996;43(9):602-7.
156. Olde Damink SWM, Jalan R, Deutz NEP, Redhead DN, Dejong CHC, Hynd P, et al. The kidney plays a major role in the hyperammonemia seen after simulated or actual GI bleeding in patients with cirrhosis. *Hepatol Baltim Md.* juin 2003;37(6):1277-85.
157. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis.* mai 2014;18(2):407-20.
158. Thasler WE, Bein T, Jauch K-W. Perioperative effects of hepatic resection surgery on hemodynamics, pulmonary fluid balance, and indocyanine green clearance. *Langenbecks Arch Surg.* nov 2002;387(7-8):271-5.
159. Capussotti L, Viganò L, Giuliani F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G. Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection. *Br J Surg.* janv 2009;96(1):88-94.
160. Cheong HS, Kang C-I, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2009;48(9):1230-6.
161. Dezső K, Rókusz A, Bugyik E, Szücs A, Szuák A, Dorogi B, et al. Human liver regeneration in advanced cirrhosis is organized by the portal tree. *J Hepatol.* avr 2017;66(4):778-86.
162. Longbotham D, Young A, Nana G, Feltbower R, Hidalgo E, Toogood G, et al. The impact of age on post-operative liver function following right hepatectomy: a retrospective, single centre experience. *HPB.* janv 2020;22(1):151-60.
163. Masuda Y, Yoshizawa K, Ohno Y, Mita A, Shimizu A, Soejima Y. Small-for-size syndrome in liver transplantation: Definition, pathophysiology and management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* août 2020;19(4):334-41.
164. Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome: *Curr Opin Crit Care.* avr 2005;11(2):150-5.
165. Del Basso C, Gaillard M, Lainas P, Zervaki S, Perlemuter G, Chagué P, et al. Current strategies to induce liver remnant hypertrophy before major liver resection. *World J Hepatol.* nov 2021;13(11):1629-41.
166. Reed DN, Vitale GC, Wrightson WR, Edwards M, McMasters K. Decreasing mortality of bile leaks after elective hepatic surgery. *Am J Surg.* avr 2003;185(4):316-8.
167. Erdogan D, Busch ORC, van Delden OM, Rauws EAJ, Gouma DJ, van Gulik TM. Incidence and Management of Bile Leakage after Partial Liver Resection. *Dig Surg.* 2008;25(1):60-6.
168. Brooke-Smith M, Figueras J, Ullah S, Rees M, Vauthey J-N, Hugh TJ, et al. Prospective evaluation of the International Study Group for Liver Surgery definition of bile leak after a liver resection and the role of routine operative drainage: an international multicentre study. *HPB.* janv 2015;17(1):46-51.
169. 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.
170. Cauchy F, Soubrane O, Belghiti J. Liver resection for HCC: Patient's selection and controversial scenarios. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* oct 2014;28(5):881-96.

171. Yoshiya S, Shirabe K, Nakagawara H, Soejima Y, Yoshizumi T, Ikegami T, et al. Portal Vein Thrombosis After Hepatectomy. *World J Surg.* juin 2014;38(6):1491-7.
172. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* juill 2019;157(1):34-43.e1.
173. Drolz A, Horvatits T, Roedl K, Rutter K, Staufer K, Kneidinger N, et al. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology.* août 2016;64(2):556-68.
174. 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.
175. Nobili C, Marzano E, Oussoultzoglou E, Rosso E, Addeo P, Bachellier P, et al. Multivariate Analysis of Risk Factors for Pulmonary Complications After Hepatic Resection. *Ann Surg.* mars 2012;255(3):540-50.
176. Lepere V, Lemoine L, Saget A, Hannoun L, Coriat P, Eyraud D. Facteurs de risque de complications pulmonaires post hépatectomie, rôle de l'ischémie hépatique. *Ann Fr Anesth Réanimation.* sept 2014;33:A63-4.
177. Fuks D, Cauchy F, Ftéliche S, Nomi T, Schwarz L, Dokmak S, et al. Laparoscopy Decreases Pulmonary Complications in Patients Undergoing Major Liver Resection: A Propensity Score Analysis. *Ann Surg.* févr 2016;263(2):353-61.
178. Melloul E, Dondéro F, Vilgrain V, Raptis DA, Paugam-Burtz C, Belghiti J. Pulmonary embolism after elective liver resection: A prospective analysis of risk factors. *J Hepatol.* déc 2012;57(6):1268-75.
179. Dondero F, Farges O, Belghiti J, Francoz C, Sommacale D, Durand F, et al. A prospective analysis of living-liver donation shows a high rate of adverse events. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* mars 2006;13(2):117-22.
180. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* janv 2019;69(1):7-34.
181. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol.* sept 2001;35(3):421-30.
182. Llovet JM, Fuster J, Bruix J, of the Barcelona-Clinic Liver Cancer Group. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* févr 2004;10(S2):S115-20.
183. Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V, De Carlis L, Zhou J, Roayaie S, et al. Liver Transplantation and Hepatic Resection can Achieve Cure for Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg.* nov 2018;268(5):868-75.
184. Cucchetti A, Zhong J, Berhane S, Toyoda H, Shi K, Tada T, et al. The chances of hepatic resection curing hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* avr 2020;72(4):711-7.
185. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* févr 2003;38(2):200-7.
186. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve J-P. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology.* juill 1987;7(4):660-4.
187. Albers I, Hartmann H, Bircher J, Creutzfeldt W. Superiority of the Child-Pugh Classification to Quantitative Liver Function Tests for Assessing Prognosis of Liver Cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* janv 1989;24(3):269-76.
188. Malincho M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* avr 2000;31(4):864-71.

189. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in Patients With Cirrhosis. *Ann Surg.* août 2005;242(2):244-51.
190. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk Factors for Mortality After Surgery in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology.* avr 2007;132(4):1261-9.
191. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *J Clin Oncol.* févr 2015;33(6):550-8.
192. Chan AWH, Chan RCK, Wong GLH, Wong VWS, Choi PCL, Chan HLY, et al. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score: New score for primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* sept 2015;30(9):1391-6.
193. Fragaki M. Comparative evaluation of ALBI, MELD, and Child-Pugh scores in prognosis of cirrhosis: is ALBI the new alternative? *Ann Gastroenterol.* 2019
194. Chen R-C, Cai Y-J, Wu J-M, Wang X-D, Song M, Wang Y-Q, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. *J Viral Hepat.* mars 2017;24(3):238-45.
195. Wai C. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* août 2003;38(2):518-26.
196. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, et al. Predicting High Grade Lesions of Sinusoidal Obstruction Syndrome Related to Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Correlation With Post-Hepatectomy Outcome. *Ann Surg.* mars 2010;251(3):454-60.
197. Dincses E, Yilmaz Y. Diagnostic usefulness of FibroMeter VCTE for hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: *Eur J Gastroenterol Hepatol.* oct 2015;27(10):1149-53.
198. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Verheij J, Brosnan M, et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* mai 2021;10(11):2415.
199. Keiding S. Hepatic clearance and liver blood flow. *J Hepatol.* janv 1987;4(3):393-8.
200. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg.* mai 1992;163(5):515-8.
201. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Indication for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Shindan to Chiryō.* 1896;
202. 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.* févr 2005;12(1):16-22.
203. Imamura H. One Thousand Fifty-Six Hepatectomies Without Mortality in 8 Years. *Arch Surg.* nov 2003;138(11):1198.
204. Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J. Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg.* 10 déc 2002;86(8):1012-7.
205. Schwarz C, Plass I, Fitschek F, Punzengruber A, Mittlböck M, Kampf S, et al. The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep.* déc 2019;9(1):8421.
206. Rajakannu M, Cherqui D, Ciaccio O, Golse N, Pittau G, Allard MA, et al. Liver stiffness measurement by transient elastography predicts late posthepatectomy outcomes in patients undergoing resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery.* oct 2017;162(4):766-74.

207. Wong JS-W, Wong GL-H, Chan AW-H, Wong VW-S, Cheung Y-S, Chong C-N, et al. Liver Stiffness Measurement by Transient Elastography as a Predictor on Posthepatectomy Outcomes. *Ann Surg.* mai 2013;257(5):922-8.
208. Procopet B, Fischer P, Horhat A, Mois E, Stefanescu H, Comsa M, et al. Good performance of liver stiffness measurement in the prediction of postoperative hepatic decompensation in patients with cirrhosis complicated with hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason.* août 2018;20(3):272.
209. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol.* oct 2010;53(4):762-8.
210. Yeh W-C, Li P-C, Jeng Y-M, Hsu H-C, Kuo P-L, Li M-L, et al. Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. *Ultrasound Med Biol.* avr 2002;28(4):467-74.
211. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph J-M, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* déc 2003;29(12):1705-13.
212. Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. *Hepatology.* avr 2012;55(4):1146-53.
213. Berzigotti A, Abraldes JG, Tandon P, Erice E, Gilibert R, García-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol.* juin 2010;52(6):846-53.
214. Smith AD, Branch CR, Zand K, Subramony C, Zhang H, Thaggard K, et al. Liver Surface Nodularity Quantification from Routine CT Images as a Biomarker for Detection and Evaluation of Cirrhosis. *Radiology.* sept 2016;280(3):771-81.
215. Pickhardt PJ, Malecki K, Kloke J, Lubner MG. Accuracy of Liver Surface Nodularity Quantification on MDCT as a Noninvasive Biomarker for Staging Hepatic Fibrosis. *Am J Roentgenol.* déc 2016;207(6):1194-9.
216. Lo GC, Besa C, King MJ, Kang M, Stueck A, Thung S, et al. Feasibility and reproducibility of liver surface nodularity quantification for the assessment of liver cirrhosis using CT and MRI. *Eur J Radiol Open.* 2017;4:95-100.
217. Smith A, Varney E, Zand K, Lewis T, Sirous R, York J, et al. Precision analysis of a quantitative CT liver surface nodularity score. *Abdom Radiol.* déc 2018;43(12):3307-16.
218. Elkassem AA, Allen BC, Lirette ST, Cox KL, Remer EM, Pickhardt PJ, et al. Multiinstitutional Evaluation of the Liver Surface Nodularity Score on CT for Staging Liver Fibrosis and Predicting Liver-Related Events in Patients with Hepatitis C. *Am J Roentgenol.* déc 2021;AJR.21.27062.
219. De Vos N, Sartoris R, Cauchy F, Rautou P-E, Vilgrain V, Ronot M. Performance of liver surface nodularity quantification for the diagnosis of portal hypertension in patients with cirrhosis: comparison between MRI with hepatobiliary phase sequences and CT. *Abdom Radiol.* févr 2020;45(2):365-72.
220. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* févr 2017;152(3):598-607.e2.
221. Lubner MG, Jones D, Said A, Kloke J, Lee S, Pickhardt PJ. Accuracy of liver surface nodularity quantification on MDCT for staging hepatic fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Abdom Radiol.* nov 2018;43(11):2980-6.
222. Cho HJ, Choi J, Kim B, Ko J, Choi J-I, Huh J, et al. Combining hepatic surface nodularity and serum tests better predicts hepatic fibrosis stages in chronic liver disease. *Abdom Radiol.* sept 2021;46(9):4189-99.

223. Smith AD, Zand KA, Florez E, Sirous R, Shlapak D, Souza F, et al. Liver Surface Nodularity Score Allows Prediction of Cirrhosis Decompensation and Death. *Radiology*. juin 2017;283(3):711-22.
224. Sartoris R, Rautou P-E, Elkrief L, Pollorsi G, Durand F, Valla D, et al. Quantification of Liver Surface Nodularity at CT: Utility for Detection of Portal Hypertension. *Radiology*. déc 2018;289(3):698-707.
225. Körner T. Portal Duplex Sonography in Liver Cirrhosis: A Useful Supplement to Endoscopic Evaluation of Bleeding Risk of Esophageal Varices? *Scand J Gastroenterol*. janv 1996;31(5):495-9.
226. Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. mai 2014;60(5):969-74.
227. Li L, Duan M, Chen W, Jiang A, Li X, Yang J, et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J Transl Med*. déc 2017;15(1):111.
228. Procopet B, Berzigotti A. Diagnosis of cirrhosis and portal hypertension: imaging, non-invasive markers of fibrosis and liver biopsy. *Gastroenterol Rep*. mai 2017;5(2):79-89.
229. Peng W, Zhang X-Y, Li C, Wen T-F, Yan L-N, Yang J-Y. Spleen stiffness and volume help to predict posthepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. mai 2019;98(18):e15458.
230. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, Spleen Size, and Platelet Count Identify Portal Hypertension in Patients With Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology*. janv 2013;144(1):102-111.e1.
231. Shibata S, Umemura T, Yamazaki T, Fujimori N, Ichikawa Y, Kimura T, et al. Liver stiffness-spleen size-to-platelet ratio risk score identifies esophageal varices in Japanese patients with chronic hepatitis C: Identification of esophageal varices in CHC. *Hepatol Res*. août 2016;46(9):884-9.
232. Cunningham ME, Parastandeh-Chehr G, Cerocchi O, Wong DK, Patel K. Noninvasive Predictors of High-Risk Varices in Patients with Non-Cirrhotic Portal Hypertension. *Can J Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;2019:1-7.
233. Yumoto Y, Yagi T, Sato S, Nouse K, Kobayashi Y, Ohmoto M, et al. Preoperative estimation of remnant hepatic function using fusion images obtained by ^{99m}Tc-labelled galactosyl-human serum albumin liver scintigraphy and computed tomography. *Br J Surg*. mai 2010;97(6):934-44.
234. Nanashima A, Hiyoshi M, Imamura N, Yano K, Hamada T, Wada T, et al. Validation set analysis to predict postoperative outcomes by technetium-99m galactosyl serum albumin scintigraphy for hepatectomy: *Nucl Med Commun*. avr 2020;41(4):320-6.
235. Yano K, Nanashima A, Fujii Y, Hiyoshi M, Imamura N, Hamada T, et al. Preoperative regional maximal removal rate of technetium-99m-galactosyl human serum albumin is correlated with liver functional parameters, but did not predict postoperative morbidity. *Nucl Med Commun*. août 2017;38(8):701-7.
236. Espersen C, Borgwardt L, Larsen PN, Andersen TB, Stenholt L, Petersen LJ. Nuclear imaging methods for the prediction of postoperative morbidity and mortality in patients undergoing localized, liver-directed treatments: a systematic review. *EJNMMI Res*. déc 2020;10(1):101.
237. Kato A, Nakamoto Y, Ishimori T, Seo S, Uemoto S, Togashi K. Predictability of ^{99m}Tc-Galactosyl Human Serum Albumin Scintigraphy for Posthepatectomy Liver Failure. *Am J Roentgenol*. janv 2018;210(1):158-65.
238. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJTH, Busch ORC, Gouma DJ, et al. Assessment of Future Remnant Liver Function Using Hepatobiliary Scintigraphy in Patients Undergoing Major Liver Resection. *J Gastrointest Surg*. févr 2010;14(2):369-78.

239. Nakamura I, Iimuro Y, Hai S, Kondo Y, Hatano E, Fujimoto J. Impaired Value of 99m Tc-GSA Scintigraphy as an Independent Risk Factor for Posthepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Eur Surg Res.* 2018;59(1-2):12-22.
240. Hashimoto K, Murakami T, Dono K, Hori M, Kim T, Kudo M, et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep.* oct 2006;16(4):677-83.
241. Talakić E, Schaffellner S, Kniepeiss D, Mueller H, Stauber R, Quehenberger F, et al. CT perfusion imaging of the liver and the spleen in patients with cirrhosis: Is there a correlation between perfusion and portal venous hypertension? *Eur Radiol.* oct 2017;27(10):4173-80.
242. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver Biopsy. *N Engl J Med.* févr 2001;344(7):495-500.
243. Standish RA. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut.* 1 avr 2006;55(4):569-78.
244. Cadranel J-F, Rufat P, Degos F, for the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey. *Hepatology.* sept 2000;32(3):477-81.
245. Lebrech D, Goldfarb G, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Transvenous liver biopsy: an experience based on 1000 hepatic tissue samplings with this procedure. *Gastroenterology.* août 1982;83(2):338-40.
246. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging The Histological Lesions. *Am J Gastroenterol.* sept 1999;94(9):2467-74.
247. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* juin 2005;41(6):1313-21.
248. Mehta SH, Lau B, Afdhal NH, Thomas DL. Exceeding the limits of liver histology markers. *J Hepatol.* janv 2009;50(1):36-41.
249. Poynard T, Halfon P, Castera L, Charlotte F, Bail BL, Munteanu M, et al. Variability of the area under the receiver operating characteristic curves in the diagnostic evaluation of liver fibrosis markers: impact of biopsy length and fragmentation: the diagnostic evaluation of liver fibrosis markers. *Aliment Pharmacol Ther.* janv 2007;25(6):733-9.
250. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* août 2003;39(2):239-44.
251. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* déc 2003;38(6):1449-57.
252. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology.* mars 2009;49(3):1017-44.
253. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? *Cancer Treat Rev.* août 2007;33(5):437-47.
254. Fuks D, Cauchy F, Fusco G, Paradis V, Durand F, Belghiti J. Preoperative tumour biopsy does not affect the oncologic course of patients with transplantable HCC. *J Hepatol.* sept 2014;61(3):589-93.
255. Boyer TD, Triger DR, Horisawa M, Redeker AG, Reynolds TB. Direct Transhepatic Measurement of Portal Vein Pressure Using a Thin Needle. *Gastroenterology.* avr 1977;72(4):584-9.
256. Viallet A, Marleau D, Huet M, Martin F, Farley A, Villeneuve JP, et al. Hemodynamic evaluation of patients with intrahepatic portal hypertension. Relationship between bleeding varices and the portohepatic gradient. *Gastroenterology.* déc 1975;69(6):1297-300.

257. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. mai 1985;5(3):419-24.
258. Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices, and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology*. déc 1980;79(6):1139-44.
259. Yamamoto A, Kawada N, Jogo A, Murai K, Kotani K, Kageyama K, et al. Utility of minimally invasive measurement of hepatic venous pressure gradient via the peripheral antecubital vein. *Gut*. juin 2021;70(6):1199-201.
260. Reiberger T, Schwabl P, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Mandorfer M. Measurement of the Hepatic Venous Pressure Gradient and Transjugular Liver Biopsy. *J Vis Exp*. 18 juin 2020;(160):58819.
261. Eichholz JC, Kirstein MM, Book T, Wedemeyer H, Voigtländer T. Transjugular liver biopsy and hepatic venous pressure gradient measurement in patients with and without liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. déc 2021;33(12):1582-7.
262. Olmo JA del, Peña A, Serra MA, Wassel AH, Benages A, Rodrigo JM. Predictors of morbidity and mortality after the first episode of upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis. *J Hepatol*. janv 2000;32(1):19-24.
263. Thabut D, D'Amico G, Tan P, De Franchis R, Fabricius S, Lebrec D, et al. Diagnostic performance of Baveno IV criteria in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding: Analysis of the F7 liver-1288 study population. *J Hepatol*. déc 2010;53(6):1029-34.
264. Berardi G, Morise Z, Sposito C, Igarashi K, Panetta V, Simonelli I, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol*. janv 2020;72(1):75-84.
265. Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C, Tanimoto M, Ishizawa T, Kaneko J, et al. Assessment of Preoperative Liver Function for Surgical Decision Making in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2019;8(6):447-56.
266. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. août 2018;69(2):461-511.
267. Kawaguchi Y, Tanaka S, Fuks D, Kanazawa A, Takeda Y, Hirokawa F, et al. Validation and performance of three-level procedure-based classification for laparoscopic liver resection. *Surg Endosc*. mai 2020;34(5):2056-66.
268. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology*. mai 2010;51(5):1820-32.
269. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *oct 2009;120(16):1640-5*.
270. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. oct 2007;370(9596):1453-7.
271. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Br J Surg*. janv 2015;102(3):148-58.
272. Boursier J, Zarski J-P, de Ledinghen V, Rousselet M-C, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. mars 2013;57(3):1182-91.

273. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology*. avr 2000;31(4):1019-21.
274. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology*. août 1996;24(2):289-93.
275. Bedossa P, the FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease: BEDOSSA ET AL. *Hepatology*. août 2014;60(2):565-75.
276. Vilgrain V, Raynaud L, Paulatto L, Ronot M. Imaging of liver tumours: What's new? *Liver Int*. févr 2020;40(S1):154-9.
277. Kawaguchi Y, Fuks D, Kokudo N, Gayet B. Difficulty of Laparoscopic Liver Resection: Proposal for a New Classification. *Ann Surg*. janv 2018;267(1):13-7.
278. Ishizawa T. Risk Factors and Management of Ascites After Liver Resection to Treat Hepatocellular Carcinoma. *Arch Surg*. janv 2009;144(1):46.
279. Hobeika C, Nault JC, Barbier L, Schwarz L, Lim C, Laurent A, et al. Influence of surgical approach and quality of resection on the probability of cure for early-stage HCC occurring in cirrhosis. *JHEP Rep*. déc 2020;2(6):100153.
280. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* . 2011
281. Funk MJ, Westreich D, Wiesen C, Stürmer T, Brookhart MA, Davidian M. Doubly Robust Estimation of Causal Effects. *Am J Epidemiol*. avr 2011;173(7):761-7.
282. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. août 2014;35(29):1925-31.
283. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. sept 1988;44(3):837-45.
284. Herron MC. Postestimation Uncertainty in Limited Dependent Variable Models. *Polit Anal*. 1999;8(1):83-98.
285. Steyerberg EW, Harrell FE. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol*. janv 2016;69:245-7.
286. Pickhardt PJ, Graffy PM, Said A, Jones D, Welsh B, Zea R, et al. Multiparametric CT for Noninvasive Staging of Hepatitis C Virus-Related Liver Fibrosis: Correlation With the Histopathologic Fibrosis Score. *Am J Roentgenol*. mars 2019;212(3):547-53.
287. D'Amico G, Maruzzelli L, Airolidi A, Petridis I, Tosetti G, Rampoldi A, et al. Performance of the model for end-stage liver disease score for mortality prediction and the potential role of etiology. *J Hepatol*. déc 2021;75(6):1355-66.
288. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. juill 2015;63(1):237-64.
289. Tsilimigras DI, Pawlik TM, Moris D. Textbook outcomes in hepatobiliary and pancreatic surgery. *World J Gastroenterol*. 21 avr 2021;27(15):1524-30.
290. Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, DeMatteo RP. Nomograms in oncology: more than meets the eye. *Lancet Oncol*. avr 2015;16(4):e173-80.
291. Cabibbo G, Celsa C, Calvaruso V, Petta S, Cacciola I, Cannavò MR, et al. Direct-acting antivirals after successful treatment of early hepatocellular carcinoma improve survival in HCV-cirrhotic patients. *J Hepatol*. août 2019;71(2):265-73.
292. Clavien P-A, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for Safer Liver Surgery and Partial Liver Transplantation. *N Engl J Med*. avr 2007;356(15):1545-59.
293. Ngiam KY, Khor IW. Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *Lancet Oncol*. mai 2019;20(5):e262-73.

Annexe 1

Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique :

0 = activité normale sans restriction

1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée, Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise,

4 = complètement grabataire, Incapable de se prendre en charge, Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise,

5 = décès

Annexe 2

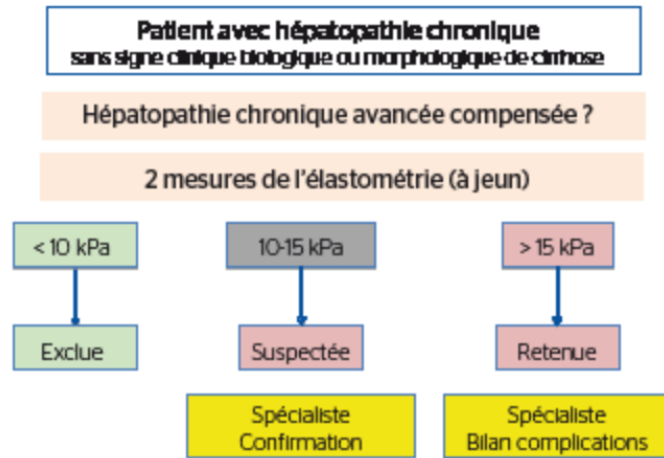


Figure 1 : Arbre décisionnel du fibroscan,

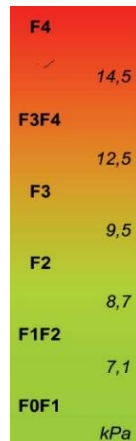


Figure 2 : Corrélation degré de fibrose et élasticité en kPa, De Ledinghen, Gastroenterol Clin Biol 2008

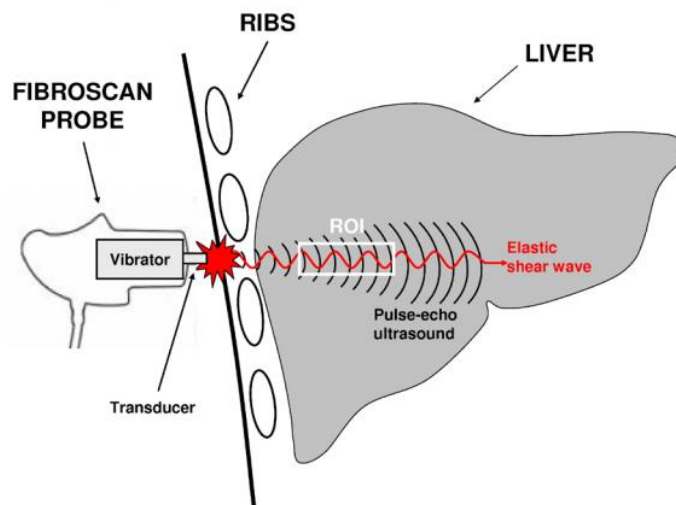


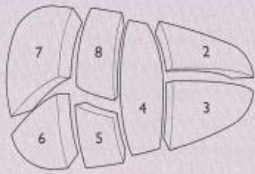
Figure 3 : Technique du fibroscan,

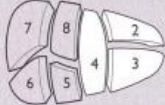
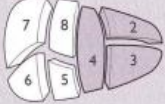
Annexe 3

NOMEMCLATURE DE BRISBANE DES RÉSECTION HEPATIQUES

Table 1. First-order division

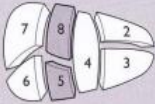
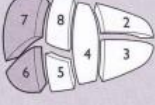




Schematic diagram of the segments for reference in the table (for purposes of clarity Sg1 is not shown)



Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram (pertinent area is in heavy black outline)
Right hemiliver OR Right liver	Sg5-8(+/-Sg1)	Right hepatectomy OR Right hemihepatectomy (stipulate +/- segment 1)	
Left hemiliver OR Left liver	Sg2-4 (+/-Sg1)	Left hepatectomy OR Left hemihepatectomy (stipulate +/- segment 1)	

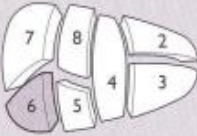
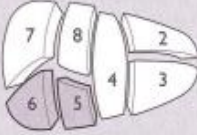
Border or watershed:
The border or watershed of the first-order division which separates the two hemilivers is a plane that intersects the gallbladder fossa and the fossa for the IVC and is referred to as the *midplane of the liver*.

Table 2. Second-order division

Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram
Right anterior section	Sg5,8	Add '-ectomy' to any of the anatomical terms as in <i>Right anterior sectionectomy</i>	
Right posterior section	Sg6,7	<i>Right posterior sectionectomy</i>	
Left medial section	Sg4	<i>Left medial sectionectomy</i> OR Resection segment 4 (also see under third order) OR Segmentectomy 4 (also see under third order)	
Left lateral section	Sg2,3	<i>Left lateral sectionectomy</i> OR Bisegmentectomy 2,3 (also see under third order)	
Right hemiliver plus left medial section	Sg4-8 (+/-Sg1)	<i>Right trisectionectomy</i> or <i>Extended right hepatectomy</i> or <i>Extended right hemihepatectomy</i>	
Left hemiliver plus right anterior section	Sg2,2-5,5,8 (+/-Sg1)	<i>Left trisectionectomy</i> or <i>Extended left hepatectomy</i> or <i>Extended left hemihepatectomy</i>	

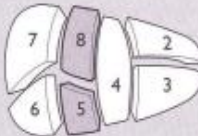

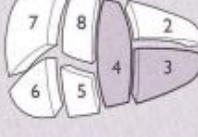

Borders or watersheds:
The borders or watersheds of the sections are planes referred to as the *right and left intersectional planes*. The left intersectional plane passes through the umbilical fissure and the attachment of the falciform ligament. There is no surface marking of the right intersectional plane.

Table 3. Third-order division

Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram
Segments 1–9 (Segmentectomy 6)	Any one of Sg1 to Sg9	Segmentectomy	
2 contiguous segments	Any two of Sg1 to Sg9 in continuity	Bisegmentectomy	 (Bisegmentectomy 5,6)

Borders or watersheds:
The borders or watersheds of the segments are planes referred to as *intersegmental planes*.
It is also acceptable to refer to ANY resection by its third-order segments, e.g. right hemihepatectomy can also be called resection Sg5–8.

Addendum. Alternative second-order division (second-order division based on portal vein)

Anatomical term	Couinaud segments referred to	Term for surgical resection	Diagram
Right anterior sector OR Right paramedian sector	Sg5,8	Add '-ectomy' to any of the anatomical terms, as in Right anterior sectorectomy OR Right paramedian sectorectomy	
Right posterior sector OR Right lateral sector	Sg6,7	Right posterior sectorectomy OR Right lateral sectorectomy	
Left medial sector OR Left paramedian sector	Sg3,4	Left medial sectorectomy OR Left paramedian sectorectomy OR Bisegmentectomy 3,4	
Left lateral sector OR Left posterior sector	Sg2	Left lateral sectorectomy OR Left posterior sectorectomy OR Segmentectomy 2	

Right anterior sector and right anterior section are synonyms. Right posterior sector and right posterior section are synonyms.
Left medial sector and left medial section are NOT synonyms and are NOT exchangeable terms. They do not describe the same anatomic areas.
Left lateral sector and left lateral section are NOT synonyms and are NOT exchangeable terms.

Borders or watersheds:
The border or watersheds of second-order division based on the portal vein are referred to as *right and left intersectoral planes*. These have no surface markings.

Annexe 4

NOMENCLATURE NEW NOTATION

Type of Hepatectomy (Traditional Nomenclature)	New Notation
1 Anatomical résection of S6	H6
2 Nonanatomical résection of S6	H6'
3 Anatomical résection of S5 and S6*	H56
4 Nonanatomical en bloc résection of S5 and S6*	H5'6'
5 Nonanatomical separate résection of S5 and S6*	H5'/6'
6 Anatomical résection of S6 with partial extension to S5 and S7*	H65'7'
7 Nonanatomical separate résection of S6 × 2*	H6'/6'
8 Medial sectionectomy with partial extension to S5	H45'
9 Central bisectionectomy and 1 separate nonanatomical en bloc résection of S2 and S3	H458/2'3'
10 Left lateral sectionectomy and 3 separate nonanatomical résections of S5, S6, and S7	H23/5'/6'/7'
11 Anterior sectionectomy	H58
12 Posterior sectionectomy	H67
13 No, 12 procedure with partial extension to S8 and RHV résection	H678'-RHV
14 Left hemihepatectomy	H234
15 No, 14 procedure and 2 separate nonanatomical résections of S6 and S8 [†]	H234/6'/8'
16 Right hemihepatectomy	H5678
17 No, 16 procedure and 2 separate nonanatomical résections of S2 and S4 [‡]	H5678/2'/4'
18 Left trisectionectomy	H23458
19 Right trisectionectomy	H45678
20 Left hemihepatectomy with combined résection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct [†]	H1234-B
21 No, 20 procedure with partial extension to S58 and MHV résection [†]	H12345'8'-B-MHV
22 Right hemihepatectomy with combined résection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct [†]	H15678-B
23 No, 22 procedure with partial extension to S4 and MHV résection [†]	H156784'-B-MHV
24 No, 22 procedure with pancreatoduodenectomy	H15678-B-PD
25 Left trisectionectomy with combined résection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct [†]	H123458-B
26 No, 25 procedure with portal vein résection	H123458-B-PV
27 No, 25 procedure with portal vein and hepatic artery résection	H123458-B-PV-HA
28 Right trisectionectomy with combined résection of the caudate lobe and extrahepatic bile duct [†]	H145678-B
29 No, 28 procedure with portal vein résection	H145678-B-PV
30 No, 28 procedure with inferior vena cava résection	H145678-B-IVC

B indicates extrahepatic bile duct résection; H, hepatectomy; HA, hepatic artery résection; IVC, inferior vena cava résection; MHV, middle hepatic vein résection; PD, pancreatoduodenectomy; PV, portal vein résection; RHV, right hepatic vein résection; S, Couinaud hepatic segment

**See Figure 1A*

†See Figure 1B

‡See Figure 1C

Titre de la thèse : Création d'une combinaison de marqueurs non-invasifs pour prédire le risque d'insuffisance hépatique post opératoire chez des patients opérés d'un carcinome hépato-cellulaire et comparaison aux méthodes invasives.

Résumé :

Contexte : L'insuffisance hépatique post-opératoire (IHPO) est une complication rare mais redoutée. L'objectif était de tester si une combinaison de marqueurs non-invasifs (MNI) pouvait prédire le risque d'IHPO chez les patients ayant subi une résection hépatique d'un carcinome hépatocellulaire (CHC).

Méthodes : Les patients atteints de CHC opérés entre 2012 et 2020 ont été inclus. Une combinaison pertinente de MNI pour modéliser le risque d'IHPO a été identifiée. Les variables d'ajustement étaient l'IMC, le score ASA, le sexe masculin, le volume du futur foie restant (FFR), la difficulté de la résection hépatique et les pertes sanguines. Le modèle de marqueur invasif (MI) de référence comprenait une combinaison de l'analyse anatomopathologique du foie sous-jacent et de la mesure du gradient de pression veineuse hépatique (GPVH). Divers modèles de MNI et de MI pour prédire l'IHPO ont été ajustés et comparés. Les performances du modèle MNI ont été validées en externe.

Résultats : Au total, 323 patients ont été inclus. L'estimateur double robuste a montré que l'infection par le virus de l'hépatite C (Risque relatif (RR) 4,33, IC à 95 % 1,29 à 9,20 ; P = 0,001), le score MELD (RR 1,26, 1,04 à 1,66 ; P = 0,001), le score de fibrose-4 (RR 1,36, 1,06 à 1,85 ; P = 0,001), la mesure de la nodularité de la surface hépatique (RR 1,55, 1,28 à 4,29 ; P = 0,031) et le FFR (RR 0,99, 0,97 à 1,00 ; P = 0,014) étaient associés à l'IHPO. La combinaison a été ajustée en externe (cohorte de 2 centres, 165 patients) pour modéliser le risque d'IHPO (AUC 0,867). Parmi 129 des 323 patients ayant eu une mesure du GPVH préopératoire, les modèles MNI et MI avaient des performances similaires (AUC 0,753 contre 0,732 ; P = 0,940). Un nomogramme a été établi sur la base du modèle MNI (AUC 0,740). Le risque d'IHPO de grade B/C pouvait être exclu chez les patients ayant un score inférieur à 160 points.

Conclusion : Le modèle de MNI fournit une évaluation préopératoire fiable avec des performances au moins similaires à celles des méthodes invasives pour prédire le risque d'IHPO.

Spécialité :

Chirurgie générale

Mots clés français :

Carcinome hépatocellulaire, résection hépatique, gradient de pression veineux hépatique, nodularité de la surface hépatique, mesure de l'élastométrie hépatique

Forme ou Genre :

Rameau : Thèses et écrits académiques

Université de Paris
UFR de Médecine de Paris Centre
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06