



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Effets de l'anastomose porto-cave temporaire et son rôle dans la
prévention du syndrome post-reperfusion au cours de la
transplantation hépatique. Étude rétrospective monocentrique chez
202 patients appariés.**

Présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 2019 à 18 heures
au Pôle Formation

par Alexandre Chebaro

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Docteur Pauline DEVAUCHELLE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

“In the 83 years since it first was reported, the Eck fistula has been reasonably successful in hiding its secrets as well as in giving rise to many additional questions fundamental to an understanding of the functions of the intestine, liver, and brain.”

Jesse L. Bollman (1961)^[1]

Préface

La question d'utiliser une anastomose porto-cave temporaire lors d'une transplantation hépatique reste sans réponse depuis plus de vingt ans ; les informations disponibles dans la littérature sont en effet contradictoires et le niveau de preuve est faible. En l'absence de consensus scientifique, ce sont les habitudes et convictions de chaque centre de transplantation qui gouvernent ce choix. Elle n'est pas nécessaire pour certains, qui ne souhaitent pas s'encombrer d'une anastomose supplémentaire. Pour d'autres elle est systématique, ses hypothétiques bénéfices dépassant ses risques. Enfin, quelques centres y voient un outil pour certains cas jugés opportuns. Loin de vouloir uniformiser les pratiques, et ne pouvant apporter une réponse complète, ce travail se veut être une contribution à l'étude des effets de l'anastomose porto-cave temporaire, afin que dans le futur ses indications idéales soient établies.

Table des matières

Préface	ix
I Contexte	1
1 L'anastomose porto-cave	1
En tant que procédure expérimentale	2
En tant qu'outil en transplantation hépatique	6
2 Le syndrome post-reperfusion	9
Définitions et causes	9
Complications associées	9
Lien supposé avec l'anastomose porto-cave temporaire	9
3 Problématique du travail	11
II Rôle de l'anastomose porto-cave temporaire dans la prévention du syndrome post-reperfusion	13
1 Matériel et méthodes	13
Patients	13
Technique chirurgicale	13
Protocole anesthésique	14
Immunosuppression	15
Recueil des données et objectifs de l'étude	15
Analyse statistique	16
2 Résultats	19
Description de l'échantillon étudié	19
Survenue du syndrome post-reperfusion	21
Variations de pression artérielle pendant la reperfusion	23
Objectifs secondaires	23
3 Discussion	29
Résultats clés	29
Effet spécifique de l'anastomose porto-cave sur le syndrome post-reperfusion	29
Prédicteurs et conséquences du syndrome post-reperfusion	30
Forces et limites de l'étude	31
III Perspectives	35
1 L'anastomose porto-cave en pratique courante	35
2 Évaluation prospective en cas d'hypertension portale pré-existante	37
3 Conclusions	39

Annexe	41
A Évaluation du syndrome post-reperfusion	41
Exemple avec le NATT n°170511	44
B Appariement et principe de congruence	47
C Rapport statistique	51
D Protocole d'étude prospective	71
Patients	71
Techniques chirurgicales	72
Prise en charge médicale et anesthésique	72
Suivi post-opératoire	73
Recueil des données	73
Critères de jugement	73
Analyse statistique	75
E Communications scientifiques	77
Références bibliographiques	79

Liste des tableaux

N°1 Paramètres d'appariement	16
N°2 Données préopératoires et démographiques	20
N°3 Effet de l'anastomose porto-cave sur la survenue du syndrome post-reperfusion	21
N°4 Prédicteurs du syndrome post-reperfusion. Résultats des régressions logistiques simples et du modèle de régression multiple.	22
N°5 Données de la biopsie post-reperfusion ; stratification selon la survenue du syndrome post-reperfusion	25
N°6 Données peropératoires	25
N°7 Données post-opératoires	26

Table des figures

N°1 La fistule d'Eck	3
N°2 L'anastomose vasculaire de Carrel	4
N°3 Préservation de la veine cave inférieure	6
N°4 L'anastomose porto-cave temporaire	7
N°5 Diagramme de flux	19
N°6 Variation de la pression artérielle moyenne pendant la reperfusion	24
N°7 Survie à long terme	27
B1 Echantillon représentatif des 1000 simulations calculées	47
B2 Ordre d'élimination des observations selon la méthode d'appariement	48

Liste des abréviations

Terme	Abréviation
Akaike information criterion	AIC
anastomose porto-cave	APC
carcinome hépato-cellulaire	CHC
coarsened exact matching	CEM
concentré de globules rouges	CGR
débit de filtration glomérulaire	DFG
donor risk index	DRI
indice de masse corporelle	IMC
insuffisance rénale aigüe	IRA
intervalle de confiance à 95%	IC 95%
intraveineuse à la seringue électrique	IVSE
Kidney Disease : Improving Global Outcomes	KDIGO
model for end-stage liver disease	MELD
odds ratio	OR
plasma frais congelé	PFC
pression artérielle moyenne	PAm
score de propension	SP
solution de l'université du Wisconsin	UW
syndrome post-reperfusion	SPR
transjugular intrahepatic portosystemic shunt	TIPS
transplantation hépatique	TH

Première partie

Contexte

1 L'anastomose porto-cave

L'anastomose entre le tronc porte et la veine cave inférieure est la première anastomose vasculaire décrite dans la littérature.^[2-4] Facilement accessibles dans la cavité abdominale car, en partie péritonisées, la face postérieure de la veine porte et la face antérieure de la veine cave inférieure infra-hépatique supra-rénale forment les limites respectives du foramen omental¹. Ces deux structures sont aisément isolées, mobilisées et rapprochées et ont donné lieu aux premières expérimentations chirurgicales sur les vaisseaux.

Les travaux d'Eck, Pavlov, puis de Carrel et Guthrie ont fait naître la chirurgie vasculaire moderne.^[5,6] En parallèle, les effets surprenants de la dérivation porto-systémique étaient notés et entraînaient, jusqu'à la fin du vingtième siècle, des découvertes sur les fonctions fondamentales du foie, les raisons de son double apport sanguin, et ses effets sur le système nerveux.^[1,7]

L'anastomose porto-cave a participé au traitement de certaines des affections métaboliques de l'Homme, ainsi qu'au traitement de l'hypertension portale, faute d'option plus efficace². Malgré des résultats médiocres^[7] et l'apparition de nouveaux traitements³, l'anastomose porto-cave reste le dernier recours dans certains cas d'hypertension portale sévère d'apparence désespérés.

La chirurgie vasculaire donnait naissance à son tour à la transplantation d'organes : d'abord le rein, le cœur, puis le foie. Et c'est la transplantation hépatique qui remettait au goût du jour l'anastomose porto-cave, sous une forme temporaire, pour pallier au barrage à la circulation splanchnique que constitue l'hépatectomie totale.

1. ancienne nomenclature : hiatus de Winslow

2. parmi lesquelles l'omentopexie de Talma^[8]

3. de meilleurs diurétiques, l'endoscopie interventionnelle, et plus récemment le TIPS

En tant que procédure expérimentale

Travaux d'Eck et de Pavlov

En 1877, la première description d'une anastomose porto-cave est publiée en russe par Nikolai Vladimirovitch Eck.^[2,3] L'article, concis, relate les expériences menées sur huit chiens et détaille une technique d'approximation latéro-latérale, à points séparés, joignant les deux vaisseaux sans les ouvrir. Des ciseaux spécialement conçus étaient nécessaires pour réaliser ensuite l'anastomose à proprement parler. Un fil passé au préalable dans chaque vaisseau guidait les ciseaux dans l'espace formé par l'accolement des deux structures (Figure n°1). L'anastomose qui en résultait avait un calibre aléatoire. Les observations d'Eck étaient aussi triviales que l'article était succinct : l'intervention était «chirurgicalement possible et la fistule ne causait pas la mort immédiate de l'animal».^[2-4,9] La mortalité à sept jours était de 88%, et la principale cause de décès était l'ischémie mésentérique par thrombose du montage. L'étude de la fistule d'Eck était poursuivie par Hahn, Massen, Nencki, et Pawlow (Pavlov)^[10] à la fin du dix-neuvième siècle. Malgré une technique révisée,^[9] l'opération restait d'exécution difficile, et sur les soixantes chiens opérés, seuls vingt ont pu être étudiés. On doit à Pavlov les premières observations expérimentales de l'encéphalopathie hépatique et la découverte de l'atrophie stéatosique du foie liée à la fistule d'Eck.

Les symptômes neurologiques liés à l'ingestion de viande observés par Pavlov et son équipe étaient nommés «syndrome d'intoxication carnée» (« *Vergiftung durch Fleisch* »)^[10]. Chez les chiens opérés l'excrétion urinaire d'acide carbamique était accrue, et les mêmes symptômes neurologiques étaient reproduits lors de l'injection de la substance chez des chiens non opérés. L'hypothèse que l'acide carbamique était métabolisé en urée par le foie a été confirmée dans des travaux ultérieurs.^[11]

Quant à l'atrophie stéatosique du foie, ses causes n'étaient pas recherchées immédiatement. Elles furent plus d'un demi-siècle plus tard l'objet d'une controverse et d'un clivage scientifique entre les partisans de l'hypothèse du flux et ceux des facteurs hépatotrophiques. Le rôle primordial de l'insuline dans la conservation de la trophicité hépatique ne serait découvert que dans les années 1970.

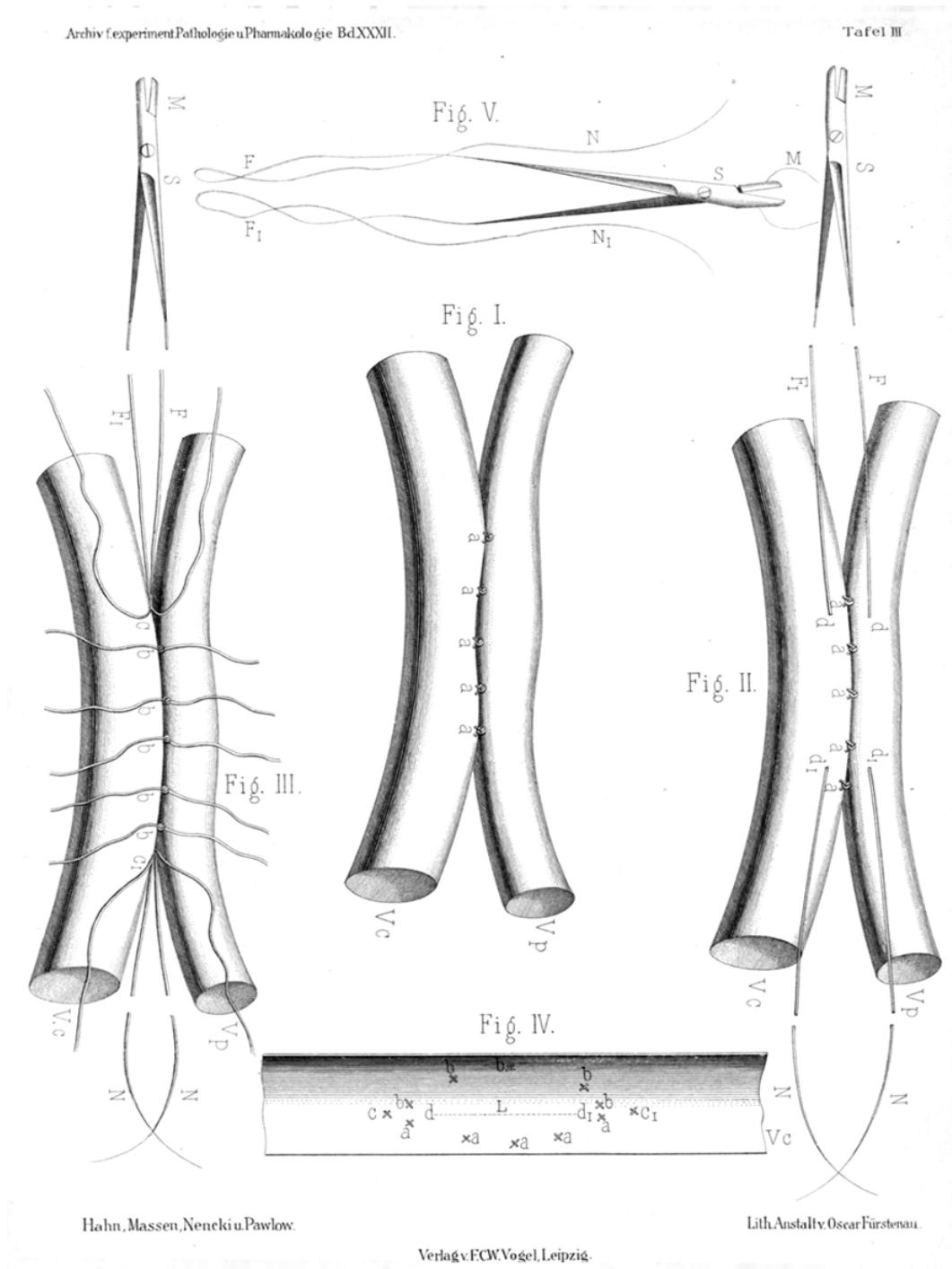


FIGURE N°1 – La fistule d'Eck. D'après Hahn (1893)^[10]

Travaux de Carrel et Guthrie

Alexis Carrel, publiait dans Lyon Médical en 1902 « La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères ». Sa méthode de triangulation des bouches anastomotiques, permettant «de réaliser de façon assez simple les anastomoses difficiles que réclame la transplantation d'un organe»^[5], a aussi grandement simplifié les recherches sur la fistule d'Eck (Figure n°2). Après son départ aux États-Unis, il s'associait à Charles-Claude Guthrie^[6] :

«Nous avons cherché à rendre facile et pratique l'opération de la fistule d'Eck. La technique a été modifiée par l'établissement d'une voie d'accès plus directe et plus large sur les vaisseaux et par l'application à l'anastomose de la veine porte et de la veine cave des règles ordinaires des anastomoses veineuses latéro-latérales.»

L'opération, laborieuse même pour un chirurgien expérimenté^[10], était devenue si facile qu'après une brève visite au laboratoire de Carrel à Chicago, Harvey Cushing l'incluait dans son programme de formation en chirurgie expérimentale (Procédure n°13)^[9]. À la même époque, Vidal réalisait la première anastomose porto-cave termino-latérale chez l'Homme, faute de pouvoir faire l'omentopexie qui était prévue chez son patient cirrhotique. Le patient, encéphalopathe consécutivement au geste, survivait trois à quatre mois avant de succomber à un choc septique^[9,12,13].

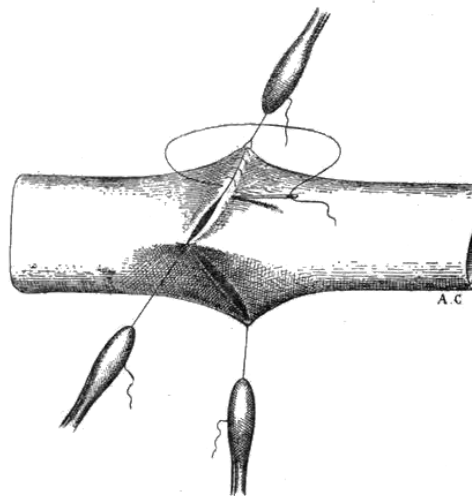


FIGURE N°2 – «Transformation de la circonférence de réunion en triangle, par traction sur les fils d'appui. Surjet.» D'après Carrel (1902)^[5]

Travaux de Starzl, Porter, et Francavilla

En 1920, Rous évoquait pour la première fois la possibilité que certaines substances contenues dans le sang portal étaient nécessaires au maintien de la trophicité du foie, et lorsque dérivées, responsables de l'atrophie hépatique de la fistule d'Eck^[7]. L'hypothèse hépatotrophique restait une conjecture à cette époque et aucune substance particulière au sang portal n'a pu être mise en évidence.

D'autres étaient partisans de l'hypothèse du flux : le foie ne devait sa trophicité qu'à la quantité de sang portal passant dans ses sinusoides. L'hypothèse du flux faisait consensus par l'absence de preuve de l'existence de facteurs hépatotrophiques et l'apparente réussite des modèles de transposition porto-cave de Child.

Les recherches expérimentales sur des modèles de transplantation auxiliaire hétérotopique montraient cependant les mêmes caractères d'atrophie que dans les foies de la fistule d'Eck, malgré un flux sanguin important provenant de la veine cave. La monographie de Starzl, Porter, et Francavilla^[7] résume la décennie de recherches qui ont suivi. Parmi les modèles expérimentaux qui étaient conçus, les plus importants étaient :

- les expériences des « doubles foies » dans lesquelles le foie droit recevait le sang du duodéno-pancréas et le gauche le sang mésentérique, chez des chiens normaux, diabétiques, ou pancréatectomisés⁴ ;
- les expériences de la fistule d'Eck avec perfusion hormonale de la veine porte gauche, parmi lesquelles l'insuline et le glucagon⁵.

Les travaux de Starzl, Porter, et Francavilla prouvaient l'existence des facteurs hépatotrophiques, l'insuline étant le plus important. En outre, ils observaient en détail les modifications histologiques de la fistule d'Eck : atrophie hépatocytaire, infiltration stéatosique, déglycogénéation, et désorganisation de l'ultrastructure cellulaire. Pour la première fois, l'anastomose porto-cave était évaluée chez l'Homme dans le traitement de diverses affections métaboliques⁶, et des complications de l'hypertension portale.

4. L'atrophie était évitée dans le foie droit seulement si le pancréas était sain.

5. En présence d'insuline, pas d'atrophie à gauche malgré l'absence flux sanguin portal.

6. L'équipe de Starzl a traité avec succès par des shunts porto-caves complets : glycoséoses, hypercholestérolémies familiales, et déficit en α_1 -antitrypsine

En tant qu'outil en transplantation hépatique

La technique originale, développée expérimentalement sur des modèles canins par l'équipe de Starzl, comprenait la résection systématique de la veine cave inférieure rétro-hépatique en bloc avec le foie natif. Chez l'animal, la phase d'anhépatie qui suivait était très mal tolérée et nécessitait la mise en place d'une circulation extra-corporelle porto-cavo-cave, dérivant le sang des territoires splanchnique et cave inférieur vers la veine cave supérieure. La cirrhose semblait améliorer la tolérance à l'anhépatie.^[14] Chez l'Homme, en l'absence de circulation collatérale porto-systémique pré-existante, la tolérance était meilleure que chez l'animal.^[15] Certains auteurs proposaient donc de n'utiliser la circulation extra-corporelle qu'en l'absence de collatéralité porto-systémique en raison de ses fréquentes complications emboliques parfois mortelles.^[16,17]

Dans la technique originale, la veine cave inférieure rétro-hépatique était intégralement remplacée par celle du greffon, par deux anastomoses termino-terminales selon les techniques décrites par Carrel.^[5] L'amélioration des techniques chirurgicales de résection hépatique ont graduellement permis d'envisager la préservation de la veine cave inférieure.^[18-20] Le développement des résections hépatiques pour cholangiocarcinome péri-hilaire⁷, qui nécessitent des hépatectomies étendues au secteur dorsal,^[21] ont rendu possible la dissection en routine de l'espace inter-hépatocave, jusqu'alors réputée dangereuse (Figure n°3).

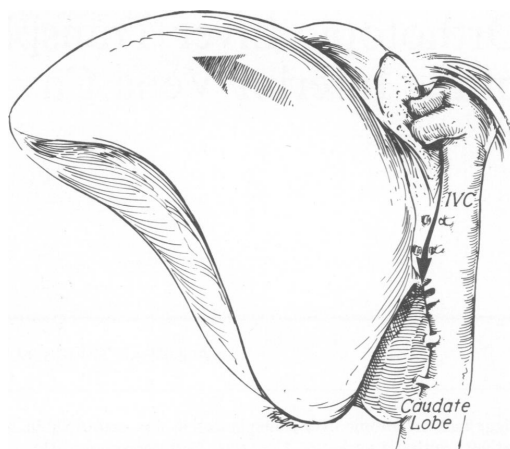


FIGURE N°3 – Préservation de la veine cave inférieure. Le foie est séparé de la veine cave de gauche à droite et les veines hépatiques sont liées au fur et à mesure. D'après Tzakis (1989) avec l'autorisation de Wolters Kluwer Health, Inc. ^[22]

7. ou tumeur de Klatskin

La préservation de la veine cave permet de conserver le flux cave inférieur durant toute l'intervention et limite l'impact de l'anhépatie sur la stabilité hémodynamique du receveur.^[22] Plus qu'une seule anastomose n'était alors nécessaire pour joindre la veine cave du greffon à la veine cave native. D'abord termino-latérale, l'anastomose latéro-latérale de Belghiti a vite été adoptée par de nombreuses équipes.^[23]

La circulation extra-corporelle restait cependant une nécessité jusqu'à ce que l'équipe de Pittsburgh propose d'utiliser la fistule d'Eck sous forme temporaire, pour pallier à la congestion splanchnique de l'anhépatie en dérivant le sang portal dans la veine cave qui maintenant pouvait être préservée^[24] (Figure n°4).

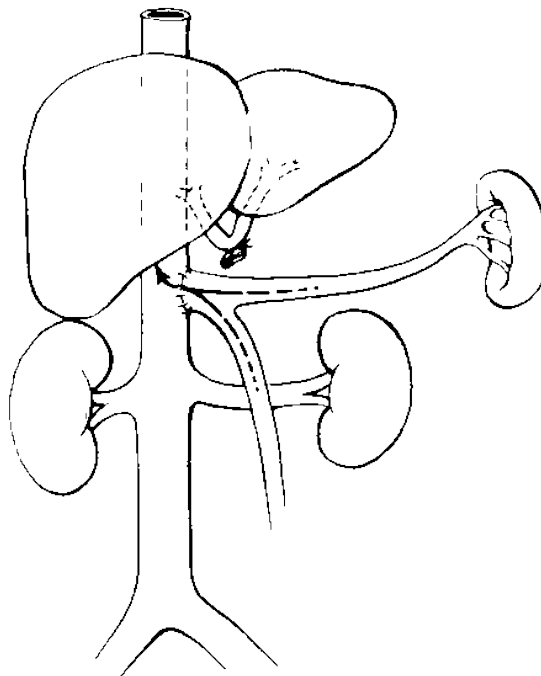


FIGURE N°4 – L'anastomose porto-cave termino-latérale telle qu'utilisée en transplantation hépatique. D'après Starzl (1983) avec l'autorisation d'Elsevier^[7]

La technique visait initialement les patients atteints d'hépatite fulminante, à l'état hémodynamique souvent précaire et exempts de shunts porto-systémiques,^[25] chez qui les complications de la circulation extra-corporelle étaient plus lourdes de conséquences.^[20] En cas d'hépatite fulminante, l'anastomose porto-cave temporaire permettait de s'affranchir de la circulation extra-corporelle et de ses complications, des états de surcharge liés au sur-remplissage et responsables de l'aggravation de l'hypertension intra-crânienne, ainsi que de maintenir une pression de perfusion

rénale efficace.^[20,25]

Il est remarquable d'observer que de nos jours, malgré ces avancées techniques, la résection de la veine cave inférieure et la circulation extra-corporelle est toujours utilisée en routine dans la plupart des centres américains.^[26] Même en Europe, 40,5% des centres utilisent le remplacement cave de manière systématique.^[27] En France, en 2019, la grande majorité des centres préservent la veine cave de manière systématique et la circulation extra-corporelle est anecdotique. Il n'y a pas de consensus quant aux modalités d'utilisation de l'anastomose porto-cave, et de ce fait chaque centre procède selon ses habitudes et convictions.

S'il semble acquis qu'en l'absence de circulation collatérale pré-existante une forme de décompression splanchnique est indispensable à la procédure de transplantation, il n'en est pas de même en cas de cirrhose.^[28] En effet, le niveau de preuve des rapports disponibles dans la littérature est faible et la tendance actuelle est de se tenir aux indications initiales de Starzl^[24] et Belghiti.^[20,25] Néanmoins, certains auteurs ont suggéré que les bénéfices de l'anastomose porto-cave temporaire ne sont pas limités aux patients transplantés pour hépatite fulminante, mais s'étendent à ceux atteints de cirrhose grave et/ou d'hypertension portale chronique.^[29-32] La plupart de ces observations ont plus de dix ans et la communauté scientifique ne semble pas s'y être intéressée en détail, tant et si bien que la question n'a malheureusement toujours pas de réponse.

2 Le syndrome post-reperfusion

Définitions et causes

Dans sa définition originale, le syndrome post-reperfusion était décrit comme une baisse de pression artérielle moyenne lors de la reperfusion du greffon, en association avec une baisse des résistances vasculaires systémiques, causée par des substances vasoactives.^[33] Sa survenue peut-être interprétée comme un marqueur indirect et accessible du phénomène plus complexe et aux conséquences plus étendues qu'est l'ischémie/reperfusion.^[34] Les causes sont multifactorielles et comprennent, sans exhaustivité, les caractéristiques du receveur, du donneur,^[35] la prise en charge anesthésique,^[36-38] les techniques chirurgicales de prélèvement^[39,40] et de transplantation.^[34,41]

Complications associées

Les effets néfastes associés à l'observation d'un syndrome post-reperfusion sont bien décrits dans la littérature : insuffisance rénale aigüe, mortalité post-opératoire accrue, taux plus élevé de re-transplantation précoce. Malheureusement, le syndrome post-reperfusion par ses causes multiples reste à ce jour imprévisible ; il n'y a donc aucun moyen de le prévenir avec succès. Malgré une meilleure compréhension du phénomène d'ischémie/reperfusion, le pré-conditionnement ischémique des receveurs n'a toujours pas fait la preuve de son efficacité chez l'Homme.^[42]

Lien supposé avec l'anastomose porto-cave temporaire

Les changements hémodynamiques induits par l'anhépatie (*i.e.* élévation de la pression portale et des résistances vasculaires systémiques, baisse du débit cardiaque et de la pression capillaire pulmonaire)^[30] jouent peut-être un rôle dans la survenue du syndrome post-reperfusion. En 2009, l'équipe de Beaujon^[34] a mis en évidence, dans une étude de cohorte rétrospective visant à déterminer les prédicteurs et conséquences du syndrome post-reperfusion chez des receveurs cirrhotiques, un effet protecteur de l'anastomose porto-cave vis-à-vis du syndrome post-reperfusion. Cette observation est en contradiction avec les résultats d'un essai randomisé

contrôlé^[30] évaluant les effets hémodynamiques de l'anastomose porto-cave, ainsi que ceux d'un rapport récent.^[28] Aucune de ces études n'était conçue spécifiquement dans le but d'estimer l'effet de l'anastomose porto-cave sur le risque de syndrome post-reperfusion.

3 Problématique du travail

L'existence d'une relation causale entre l'anastomose porto-cave temporaire (APC) et le syndrome post-reperfusion (SPR) n'est pas reconnue par tous les auteurs, et le niveau de preuve reste faible. L'objectif principal de ce travail était d'estimer l'effet de l'APC sur la survenue du SPR et sur les variations de la pression artérielle moyenne (PAm) durant la période de reperfusion. Les objectifs secondaires étaient : déterminer les prédicteurs du SPR ; les effets de l'APC sur les paramètres peropératoires, et les associations de l'APC et du SPR avec les complications post-opératoires.

Deuxième partie

Rôle de l'anastomose porto-cave temporaire dans la prévention du syndrome post-reperfusion

1 Matériel et méthodes

Patients

Tous les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique orthotopique avec un greffon issu d'un donneur en état de mort encéphalique, dans le centre de Lille entre 2009 et 2016 étaient prospectivement inscrits dans une base de données locale. Les receveurs d'une première transplantation de foie total avec préservation cave étaient inclus dans l'étude. Les critères d'exclusion étaient les hépatites fulminantes et sub-fulminantes, la présence en préopératoire d'une thrombose veineuse portale, et la transplantation multi-organes. Aucun patient n'était exclu à cause de données manquantes. Les patients étaient suivis sur site après leur sortie d'hospitalisation de manière régulière, et étaient considérés perdus de vue lorsqu'ils ne se présentaient pas aux rendez-vous pendant plus de six mois. Chaque patient était informé de l'utilisation de leurs données avant d'être inscrit dans la base de données locale.

Technique chirurgicale

La technique utilisée était similaire à celle décrite par Belghiti.^[23] La décision d'utiliser une APC temporaire était prise selon les habitudes du chirurgien, considérant un faisceau d'arguments objectifs et subjectifs (*e.g.* présence d'ascite et de shunts porto-systémiques, délai estimé avant l'implantation du greffon, accessibilité technique de la veine cave inférieure, signes de congestion splanchnique au clampage portal, *etc.*). Quand l'APC n'était pas utilisée, il était possible dans certains cas de limiter la durée d'anhépatie fonctionnelle en laissant la veine porte patente jusqu'à

la fin de l'explantation. La circulation extra-corporelle porto-cavo-cave n'était jamais utilisée. En cas d'APC, une anastomose termino-latérale par deux hémi-surjets de polypropylène 4/0 était confectionnée entre le tronc porte et la veine cave inférieure supra-rénale. Dans tous les cas, «l'anhépatie fonctionnelle» était définie comme la période entre l'occlusion porte et la reperfusion du greffon.

Avant l'implantation, les greffons étaient rincés à l'albumine 4% (1000ml à 1500ml selon la taille du greffon). Avant la reperfusion, environ 300ml de sang portal étaient purgés. Dans tous les cas, la reperfusion portale précédait la reconstruction artérielle. Celle-ci était réalisée en général par des surjets ou points séparés de polypropylène 6/0. L'anastomose biliaire cholédoco-cholédocienne était faite au polydioxanone 6/0, avec ou sans drain biliaire selon les conditions locales.

Protocole anesthésique

L'anesthésie était induite par la perfusion intraveineuse de sufentanil (0,2 µg/kg), propofol (1-2 mg/kg) et atracurium (0.5 mg/kg), et maintenue avec des gaz halogénés (desflurane) ainsi que des bolus supplémentaires de sufentanil et atracurium. Les paramètres hémodynamiques étaient recueillis avec une ligne artérielle radiale et un cathéter veineux central. Pour corriger l'ascite et les pertes liquidiennes, de l'albumine 4% était utilisée. Les transfusions de concentrés de globules rouges et de plaquettes étaient employées pour maintenir une hémoglobinémie supérieure à 9 g/dL et un compte de plaquettes supérieur à $30 \times 10^9/L$. Le plasma frais congelé (PFC) n'était introduit qu'en cas de pertes sanguines majeures (> 4000 ml). Du fibrinogène humain était administré en cas de taux sanguins inférieurs à 1 g/L, associés à des pertes sanguines importantes. Une thérapie antifibrinolytique (acide tranéxamique, bolus de 1g suivi d'une perfusion continue) était débutée quelques minutes avant la reperfusion du greffon à titre systématique, ou dès l'incision en cas de fibrinolyse pré-existante. Une perfusion continue de noradrénaline était mise en place à 0,1mg/h au besoin pour maintenir une pression artérielle systolique supérieure à 90mmHg. Avant la reperfusion du greffon, le patient recevait par voie intraveineuse 3g de sulfate de magnésium, 3g d'acide ascorbique, et 1ml/kg de bicarbonate de sodium à 8,4%.

Immunosuppression

L'immunosuppression était débutée à l'incision avec des bolus de 500mg de stéroïdes (méthylprednisolone) et de mycophénolate mofétil. Le régime standard incluait les stéroïdes, en décroissance progressive pour atteindre 20mg/j au troisième jour post-opératoire et arrêtés entre la sixième et la douzième semaine, le tacrolimus, et le mycophénolate mofétil.

Recueil des données et objectifs de l'étude

Les données ont été recueillies à partir de notre base de données locale et de la base de données nationale de l'Agence de Biomédecine. Les dossiers médicaux des receveurs étaient revus en cas de données manquantes. Les données peropératoires étaient extraites du logiciel de gestion anesthésique (Diane Anesthésie, BOW Médical, Boves, France), dans lequel la pression artérielle invasive était enregistrée en temps réel.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survenue du syndrome post-reperfusion ; elle était calculée de manière automatique, suivie d'une vérification visuelle de la variation de la PAm pour chaque observation. La définition originale du syndrome post-reperfusion^[33] était retenue pour évaluer sa survenue (*i.e.* une baisse de la PAm en dessous de 70% de sa valeur pré-reperfusion pendant au moins une minute, dans les cinq premières minutes après la reperfusion, ou un arrêt cardio-circulatoire faisant suite à la revascularisation portale). Le script utilisé pour l'évaluation automatique de la survenue du syndrome post-reperfusion est reproduit en annexe (Annexe A).

Les critères secondaires étaient : les pertes sanguines ; le volume de solutés d'expansion volémique et les transfusions ; l'emploi de vasopresseurs pendant la période de reperfusion ; la durée opératoire ; les données de la biopsie du greffon après sa reperfusion ; l'insuffisance rénale post-opératoire ; la survenue d'une dysfonction précoce du greffon (*early allograft dysfunction*) ; les taux de rejet ; la mortalité et le taux de re-transplantation à 90 jours ; la survie à long terme des patients et des greffons. La dysfonction précoce du greffon était définie selon Olthoff *et al.*^[43] L'insuffisance rénale aigüe était évaluée selon la classification KDIGO.^[44]

Les complications biliaires incluaient les fistules, sténoses et biliomes survenus dans les 90 premiers jours post-opératoires.

Analyse statistique

Afin de minimiser le biais de sélection lié à l'utilisation de l'APC temporaire de manière ciblée chez nos patients, les groupes traitement (APC) et contrôle (sans APC) ont été appariés à l'aide d'une technique d'appariement exact stratifié (*coarsened exact matching*, CEM)^[45,46]. Le ratio d'appariement était variable (*i.e* appariement un-pour-plusieurs) et les variables d'appariement étaient les suivantes : score MELD ; score de Child-Pugh (sous la forme d'une variable catégorielle à trois niveaux) ; l'indication de transplantation ; la présence de varices œsophagiennes endoscopiques et/ou un antécédent d'hémorragie digestive ; l'âge et l'indice de masse corporelle (IMC) du donneur. Comme cela est actuellement recommandé dans les méthodes d'appariement,^[47] la sélection des variables d'appariement n'était pas basée sur leur association statistique avec les critères de jugement au sein de l'échantillon étudié. Les co-variables étaient sélectionnées sur la base de leurs relations causales, hypothétiques ou prouvées dans la littérature, avec la survenue du SPR, seul ou en association avec l'utilisation d'une APC. Un appariement exact était fait entre les deux groupes sur ces co-variables après stratification selon des seuils cliniquement pertinents. Les co-variables d'appariement sont décrites en détail dans le Tableau n°1.

TABLEAU N°1 – Paramètres d'appariement

Variable	Structure	Paramètres*
Score de MELD	continue, de 6 à 40	seuil : 20
Score de Child-Pugh	catégorielle	exact
Indication	catégorielle	CHC, Cirrhose, Autres†
Varices œsophagiennes	booléen	exact
IMC du donneur	continue, de 16 à 79	seuils : 20, 30
Age du donneur	continue, de 13 à 88	seuil : 65

Abréviations : CHC : hépatocarcinome ; IMC : indice de masse corporelle ; MELD: model for end-stage liver disease.

* appariement exact ou stratification selon les seuils précisés

† les cirrhoses éthyliques et virales ont été groupées ensemble

Une pondération était appliquée aux observations appariées dans chacune des strates, proportionnelle au nombre de sujets traités dans chaque strate. La présence d'une pondération explique des apparentes incohérences qui peuvent se trouver dans les effectifs. L'équilibre entre les groupes appariés était évalué par la mesure de déséquilibre multivariée L1.^[45] Les comparaisons univariées entre ces groupes utilisaient des versions pondérées du test des rangs de Wilcoxon pour les variables continues et du test du Chi-deux de Pearson pour les variables catégorielles. Les variables sont représentées par leur médiane (valeurs extrêmes), ou effectif (pourcentage), selon leur nature.

Dans l'échantillon apparié, des modèles de régression logistique pondérée ont été utilisés pour identifier les variables susceptibles d'être des prédicteurs du SPR. Afin de prendre en compte le déséquilibre résiduel entre les groupes, les variables dont les *p-values* étaient inférieures à 0,1 en régression logistique simple, ainsi que d'autres variables connues dans la littérature pour influencer la survenue du SPR, ont été retenues dans un algorithme de régression logistique multiple séquentielle (« pas à pas »).

L'effet de l'APC temporaire sur la PAm en fin d'anhépatie était estimé par une régression linéaire pondérée. L'effet de l'APC temporaire sur la variation de la PAm durant la période de reperfusion était estimé à l'aide de modèles additifs généralisés. La survie à long terme des patients et des greffons était calculée selon Kaplan-Meier et les courbes comparées avec un test de log-rank. La signification statistique était fixée à $p < 0.05$. Toutes les analyses étaient réalisées à l'aide du logiciel R version 3.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>), avec les *packages* suivants : "cem" version 1.1.19 pour l'appariement exact stratifié ; "mgcv" pour les modèles additifs généralisés et les courbes de variation de PAm ; "tableone" pour l'analyse univariée ; "ggplot2" ; "survey" ; "survival" ; "survminer". Les détails de l'analyse statistique sont rapportés en annexe (Annexe C).

2 Résultats

Description de l'échantillon étudié

Pendant la période d'observation, 448 transplantations ont été effectuées. La cohorte complète est représentée sous la forme d'un diagramme de flux dans la Figure n°5. Trois cent quarante patients étaient inclus. Il n'y avait aucune donnée manquante que ce soit au sein des variables préopératoires, de traitement (APC) ou de réponse (SPR). L'APC était utilisée dans 88 (25,8%) observations, au total. 202 patients étaient appariés en deux groupes : 70 dans le groupe APC, et 132 dans le groupe sans APC. Après appariement, les groupes traitement (APC) et contrôle (sans APC) étaient homogènes. La mesure de déséquilibre multivariée (L1) était respectivement de 0,901 et 0,785, avant et après appariement. Les données préopératoires et démographiques sont rapportées dans le Tableau n°2.

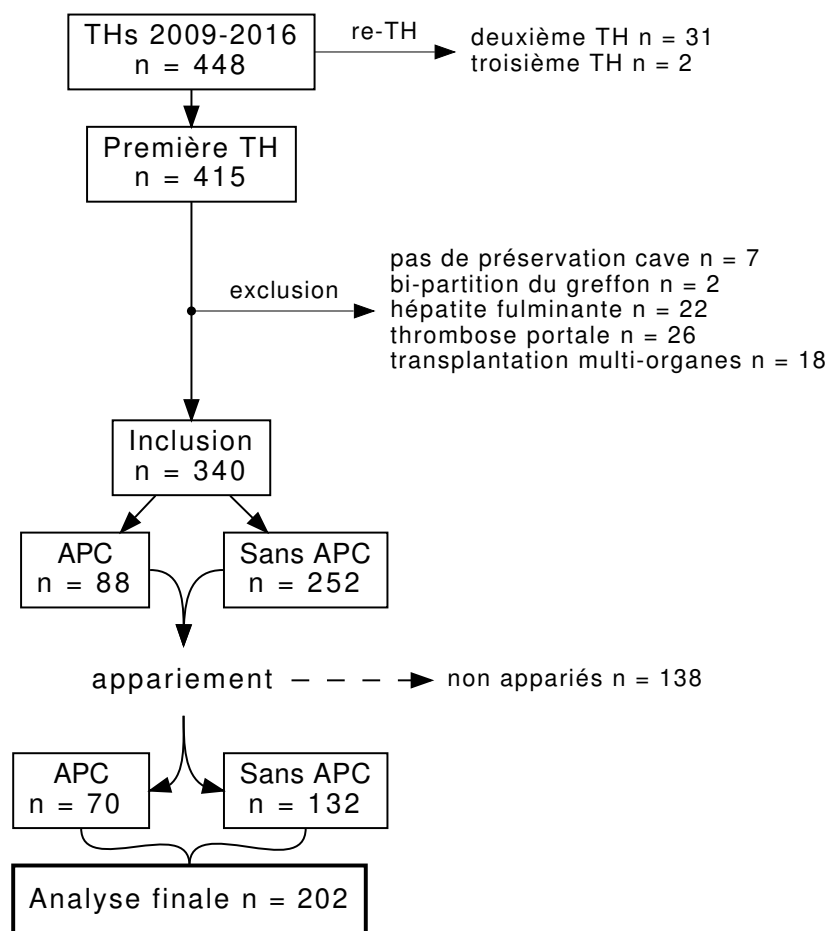


FIGURE N°5 – Diagramme de flux
Abréviations : TH : transplantation hépatique ; APC : anastomose porto-cave.

TABLEAU N°2 – Données préopératoires et démographiques

	Echantillon global	Coarsened exact matching*		
		Sans APC	APC	p
n	340	132	70	
Age (années)	56 [14, 71]	56 [24, 69]	55 [14, 71]	0.73
Sexe (homme)	244 (72)	102 (77)	51 (73)	0.56
IMC (kg/m ²)	26 [15, 42]	26 [17, 42]	26 [18, 37]	0.89
Indication				0.98
Autre	51 (15)	32 (24)	17 (24)	
CHC	134 (39)	68 (51)	36 (51)	
Cirrhose éthylique	138 (41)	29 (22)	15 (21)	
Cirrhose virale	17 (5)	3 (2)	2 (3)	
Cirrhose	322 (95)	114 (86)	63 (90)	0.56
Child-Pugh				1.00
A	91 (27)	70 (53)	37 (53)	
B	101 (30)	34 (26)	18 (26)	
C	148 (44)	28 (21)	15 (21)	
MELD	16 [6, 40]	11 [6, 40]	9 [6, 40]	0.39
Varices œsophagiennes	229 (67)	72 (54)	38 (54)	1.00
TIPS	21 (6)	4 (3)	4 (6)	0.49
Ascite				0.66
Aucune	117 (34)	74 (56)	40 (57)	
Modérée	139 (41)	38 (29)	23 (33)	
Réfractaire	84 (25)	20 (15)	7 (10)	
DFG (ml/min)	92 [9, 170]	94 [13, 129]	91 [9, 145]	0.71
Créatininémie (mg/l)	9 [3, 71]	8 [3, 40]	8 [4, 71]	0.98
Etat clinique				0.50
À domicile	239 (70)	104 (78)	58 (83)	
Hospitalisé	33 (10)	9 (7)	6 (9)	
Soins Intensifs	68 (20)	19 (15)	6 (9)	
Age du donneur (années)	54 [13, 88]	49 [15, 82]	49 [14, 86]	0.96
Sexe du donneur (homme)	188 (55)	64 (48)	41 (59)	0.24
IMC du donneur	25 [16, 79]	25 [17, 39]	26 [19, 79]	0.64
Cause du décès du donneur				0.051
Anoxie	72 (21)	18 (14)	22 (31)	
Traumatique	93 (27)	43 (32)	15 (21)	
Vasculaire	165 (49)	68 (52)	31 (44)	
Autre	10 (3)	3 (2)	2 (3)	
Solution de conservation (UW)	242 (71)	106 (80)	53 (76)	0.50
Eloignement (> 140km)	98 (29)	35 (27)	14 (20)	0.37

Les variables continues sont représentées par leur médiane (valeurs extrêmes).

Abréviations: APC : anastomose porto-cave ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; CHC : hépatocarcinome ; IMC : indice de masse corporelle ; MELD : model for end-stage liver disease ; TIPS : transjugular intrahepatic portosystemic shunt ; UW : solution de conservation de l'université du Wisconsin.

* La présence d'une pondération explique des apparentes incohérences qui peuvent se trouver dans les effectifs.

Dans l'échantillon apparié, le MELD médian était de 11, l'âge médian de 56 ans, et l'indication opératoire principale était l'hépatocarcinome. 53% des observations étaient classées Child A et 54% avaient des varices œsophagiennes endoscopiques et/ou un antécédent d'hémorragie digestive. En général, dans l'échantillon apparié, les patients avaient une maladie hépatique moins sévère que dans l'échantillon global. Les caractéristiques des donneurs dans l'échantillon apparié étaient similaires à celle de l'échantillon global.

Survenue du syndrome post-reperfusion

Avant et après appariement, le SPR survenait respectivement chez 119 (35%) et 58 (28,7%) patients. Après appariement, en analyse univariée, il n'y avait pas de différence significative de fréquence de survenue du SPR entre le groupe APC (n = 24, 34,3%), et le groupe sans APC (n = 34, 25,7%, p = 0,26).

Les variables suivantes ont été retenues dans le modèle de régression multiple : utilisation d'une APC ; score de MELD ; présence de varices œsophagiennes endoscopiques et/ou antécédent d'hémorragie digestive ; score de Child-Pugh ; solution de conservation ; durée d'ischémie froide ; IMC et cause du décès du donneur ; PAm en fin d'anhépatie. L'analyse de régression multiple ne montrait pas d'association significative entre l'utilisation d'une APC et la survenue du SPR (OR [IC 95%] : 1,17 [0,53 ; 2,58], p = 0,70, Tableaux n°3 et 4).

TABLEAU N°3 – Effet de l'anastomose porto-cave sur la survenue du syndrome post-reperfusion

	OR [IC 95%]	p
Avant appariement		
Non ajusté*	0.88 [0.53, 1.48]	0.64
Après appariement		
Non ajusté†	1.51 [0.80, 2.83]	0.20
Régression multiple‡	1.17 [0.53, 2.58]	0.70

Qualité d'ajustement :

* null deviance 440.3, residual deviance 440, AIC 444

† null deviance 242.1, residual deviance 240.5, AIC 238.6

‡ null deviance 242.1, residual deviance 175, AIC 191.9

TABLEAU N°4 – Prédicteurs du syndrome post-reperfusion. Résultats des régressions logistiques simples et du modèle de régression multiple.

Variable indépendante	Sans ajustement		Régression multiple*	
	OR [IC 95%]	p	OR [IC 95%]	p
Caractéristiques du receveur				
Age	1.00 [0.97, 1.03]	0.90		
Sexe (homme)	0.83 [0.41, 1.67]	0.60		
IMC	0.96 [0.90, 1.03]	0.27		
Ascite (Modérée)	1.21 [0.60, 2.44]	0.60		
Child-Pugh (B)	2.08 [1.00, 4.34]	0.052	1.98 [0.71, 5.54]	0.19
Child-Pugh (C)			3.38 [0.38, 29.85]	0.27
Cirrhosis	0.91 [0.37, 2.25]	0.84		
Indication (CHC)	0.97 [0.44, 2.10]	0.93		
Creatininémie	1.00 [0.96, 1.04]	0.88		
DFG	0.99 [0.98, 1.00]	0.25		
Hospitalisé	1.77 [0.86, 3.64]	0.12		
MELD	1.03 [1.00, 1.06]	0.08	1.02 [0.93, 1.11]	0.75
Varices œsophagiennes	2.83 [1.46, 5.46]	<0.01	2.46 [1.08, 5.59]	0.03
Solution de conservation (UW)	2.61 [1.07, 6.39]	0.04	3.83 [1.27, 11.52]	0.02
Caractéristiques du donneur				
Age	1.01 [0.99, 1.03]	0.21		
Sexe (homme)	1.34 [0.73, 2.48]	0.35		
IMC	1.06 [1.00, 1.13]	0.04	1.04 [0.99, 1.10]	0.14
Cause du décès (Autre)			0.29 [0.03, 3.30]	0.32
Cause du décès (Traumatique)	0.16 [0.06, 0.45]	<0.01	0.16 [0.05, 0.55]	<0.01
Cause du décès (Vasculaire)			0.52 [0.20, 1.33]	0.17
Eloignement (> 140km)	1.54 [0.77, 3.04]	0.22		
Paramètres peropératoires				
APC	1.51 [0.80, 2.83]	0.20	1.17 [0.53, 2.58]	0.70
Eurotransplant DRI	1.88 [0.79, 4.47]	0.16		
Durée d'ischémie froide	1.00 [1.00, 1.00]	0.28	1.00 [1.00, 1.00]	0.80
Durée opératoire	1.00 [1.00, 1.01]	0.20		
PAm en fin d'anhépatie	1.05 [1.03, 1.08]	<0.01	1.07 [1.04, 1.09]	<0.01
Vasopresseurs avant reperfusion	1.50 [0.75, 3.02]	0.25		
Biopsie post-reperfusion[†]				
Stéatose macrovacuolaire	0.98 [0.95, 1.01]	0.20		
Stéatose microvacuolaire	0.99 [0.96, 1.02]	0.62		
Stéatose macrovacuolaire > 30%	0.22 [0.03, 1.75]	0.15		
Présence de fibrose portale	1.29 [0.52, 3.20]	0.58		

Abréviations : APC : anastomose porto-cave ; CHC : hépatocarcinome ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; DRI : donor risk index ; IMC : indice de masse corporelle ; MELD: model for end-stage liver disease ; PAm : pression artérielle moyenne ; UW : solution de conservation de l'université du Wisconsin.

* Qualité d'ajustement : null deviance 242.1, residual deviance 175, AIC 191.9

† Les données histologiques de stéatose et de fibrose manquaient chez 8 (4%) et 9 (4.5%) patients, respectivement.

Variations de pression artérielle pendant la reperfusion

Les valeurs de PAm en fin d'anhépatie étaient significativement plus élevées dans le groupe APC (estimation [IC 95%] : +4,85 mmHg [0,34 ; 9,36], $p = 0,04$). Pendant la reperfusion (entre 0 et 5 minutes après le déclampage portal), la PAm était aussi plus élevée dans le groupe APC (estimation [IC 95%] : +3,26 mmHg [1,36 ; 5,15], $p < 0,001$). Une baisse de PAm était observée, similaire dans les deux groupes de traitement (estimation [IC 95%] : -0,19% [-2,22 ; 1,83], $p = 0,85$). Les courbes de variation de PAm et leurs intervalles de confiance sont rapportés dans la Figure n°6.

Objectifs secondaires

En régression multiple, les prédicteurs du SPR étaient : la présence de varices œsophagiennes endoscopiques et/ou un antécédent d'hémorragie digestive, l'utilisation de la solution de conservation de l'Université du Wisconsin (UW), et une PAm élevée en fin d'anhépatie (Tableau n°4). L'origine traumatique du décès du donneur était identifiée comme un facteur protecteur (OR [IC 95%] : 0,16 [0,05 ; 0,55], $p < 0,01$). La durée d'ischémie froide n'était pas associée à un sur-risque de SPR (OR [IC 95%] : 1,00 [1,00 ; 1,00], $p = 0,80$). Les taux de stéatose et le grade de fibrose du greffon n'étaient pas non plus associés à un sur-risque de SPR (Tableaux n°4 et 5).

Dans l'échantillon apparié, en analyse univariée, l'APC était associée à une durée d'ischémie froide plus courte (475 versus 598 minutes, $p = 0,046$), une phase d'anhépatie plus longue (176 versus 155 minutes, $p = 0,01$), l'emploi moins fréquent de bolus vasopressifs après la reperfusion du greffon (3% versus 17%, $p = 0,01$), et moins d'unités de plasma frais congelé transfusées ($p = 0,01$). La perfusion d'albumine à 4% était plus élevée dans le groupe APC (médiane : 5000 ml versus 4000 ml, $p = 0,01$), mais l'expansion volémique totale (incluant les cristalloïdes et les transfusions de concentrés de globules rouges) n'était pas significativement différente entre les groupes (6200 ml versus 5324 ml, $p = 0,10$). Les pertes sanguines, transfusions de concentrés de globules rouges et l'utilisation de vasopresseurs étaient similaires dans les deux groupes. Les données peropératoires sont résumées dans le Tableau n°6.

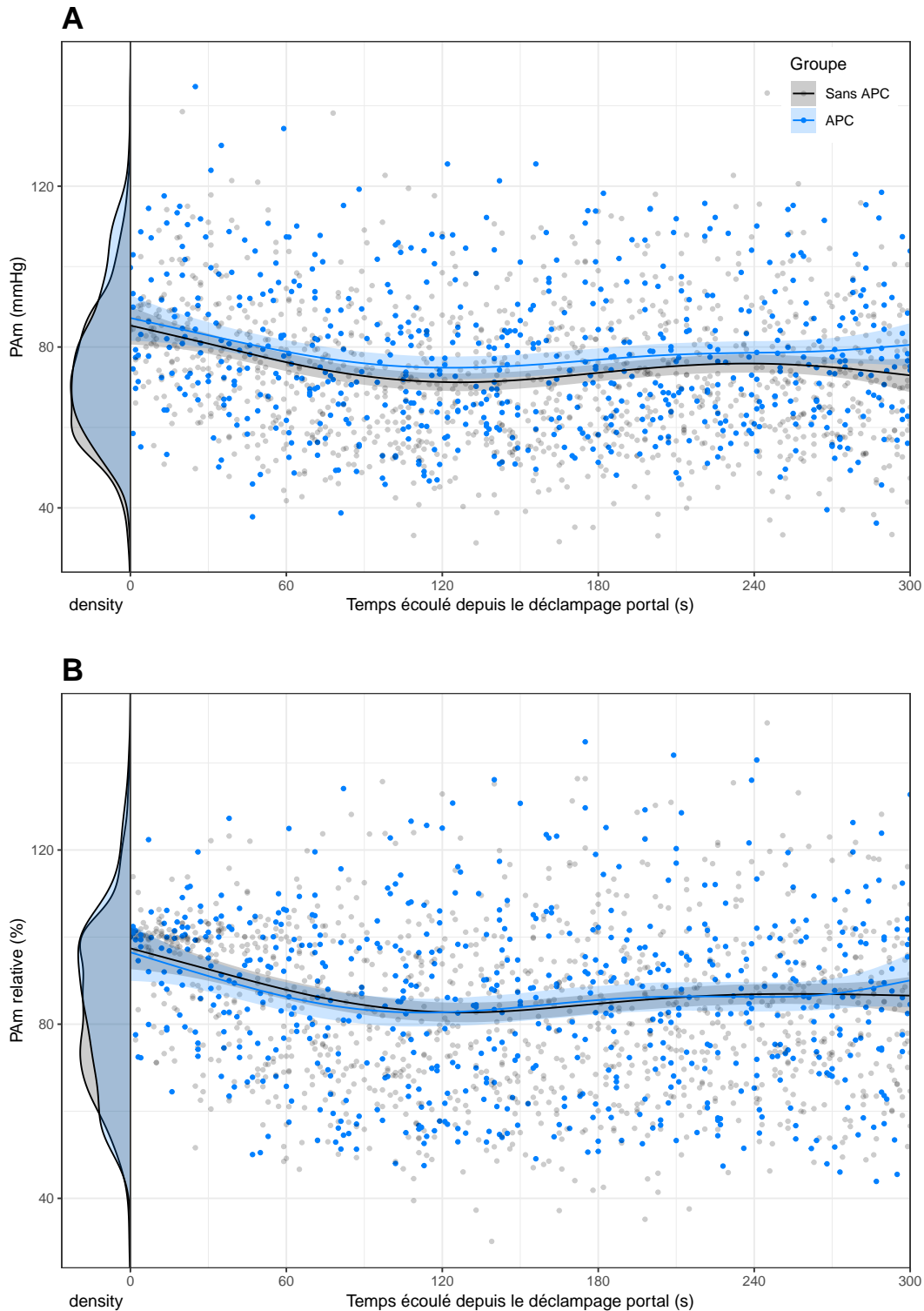


FIGURE N°6 – Variation de la PAm pendant la reperfusion. Les courbes sont rapportées avec leur intervalle de confiance à 95%. Les points représentent les valeurs mesurées. La distribution de ces valeurs est rapportée à gauche.

A : PAm absolue (mesurée). Il y a une différence significative entre les deux groupes (estimation [IC 95%] : +3,26 mmHg [1,36 ; 5,15], $p < 0,001$).

B : PAm relative à la valeur en fin d'anhépatie (calculée). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (estimation [IC 95%] : -0,19% [-2,22 ; 1,83], $p = 0,85$).

Abréviations : APC : anastomose porto-cave ; PAm : pression artérielle moyenne.

TABLEAU N°5 – Données de la biopsie post-reperfusion ; stratification selon la survenue du syndrome post-reperfusion

	Syndrome post-reperfusion		p
	SPR	Pas de SPR	
n	144	58	
Stéatose microvacuolaire*	0 [0, 40]	0 [0, 70]	0.46
Stéatose macrovacuolaire*	1 [0, 70]	1 [0, 30]	0.69
Stéatose macrovacuolaire > 30%	12 (8)	1 (2)	0.18
Fibrose portale (selon METAVIR)			0.34
F0	123 (88)	44 (84)	
F1	17 (12)	7 (14)	
F2	0 (0)	1 (2)	
Présence de fibrose portale	17 (12)	8 (16)	0.65

Les données histologiques de stéatose et de fibrose manquaient chez 8 (4%) et 9 (4.5%) patients, respectivement.

Les variables continues sont représentées par leur médiane (valeurs extrêmes).

Abréviations: SPR: syndrome post-reperfusion.

* % d'hépatocytes

TABLEAU N°6 – Données peropératoires

	Anastomose porto-cave		p
	Sans APC	APC	
n	132	70	
Pré-reperfusion			
Ischémie froide, min.	598 [226, 800]	475 [198, 766]	0.046
Anhépatie, min.	155 [47, 343]	176 [79, 289]	0.01
PAm en fin d'anhépatie, mmHg	85 [61, 139]	91 [57, 146]	0.17
Vasopresseurs IVSE	86 (65)	56 (80)	0.07
Post-reperfusion			
Durée opératoire, min.	462 [234, 753]	478 [252, 720]	0.52
Pertes sanguines, ml	1550 [200, 18400]	1450 [300, 13800]	0.65
Vasopresseurs (IVSE)	92 (70)	54 (77)	0.33
Vasopresseurs (bolus)	22 (17)	2 (3)	0.01
CGR	3 [0, 24]	3 [0, 24]	0.50
Transfusion de plaquettes	0 [0, 15]	0 [0, 2]	0.29
PFC	0 [0, 6]	0 [0, 0]	0.01
Expansion volémique, ml	209 [0, 2500]	0 [0, 2250]	0.048
Albumine 4%, ml	4000 [1500, 21500]	5000 [2000, 16000]	0.01

Les variables continues sont représentées par leur médiane (valeurs extrêmes).

Abréviations: APC : anastomose porto-cave ; CGR : concentré de globules rouges ;

PAm : pression artérielle moyenne ; PFC : plasma frais congelé.

L'APC n'avait pas d'influence sur les complications post-opératoires, à l'exception d'une tendance à nécessiter moins de dialyses dans le groupe APC (6% versus 16%, $p = 0,08$). En revanche, la survenue du SPR était associée à une fréquence accrue de dysfonction précoce du greffon (43% versus 22%, $p = 0,04$) et de complications biliaires (9% versus 3%, $p = 0,03$, Tableau n°7).

Les durées de suivi médianes des patients et des greffons étaient respectivement de 837 et 755 jours. La survie des patients n'était pas influencée par l'utilisation d'une APC ($p = 0,086$). Une meilleure survie à long terme des greffons était cependant observée dans le groupe APC (survie à 5 ans [IC 95%] : 75% [64 ; 87] versus 64% [55 ; 73], $p = 0,046$, Figure n°7).

TABLEAU N°7 – Données post-opératoires

	Anastomose porto-cave			Syndrome post-reperfusion		
	Sans APC	APC	p	Sans SPR	SPR	p
n	132	70		144	58	
IRA (KDIGO 3)	25 (20)	15 (22)	0.73	29 (21)	11 (19)	0.79
Dialyse	21 (16)	4 (6)	0.08	16 (11)	9 (16)	0.52
Dysfonction précoce du greffon *	29 (23)	24 (38)	0.13	30 (22)	23 (43)	0.04
Non-fonction primaire	8 (6)	0 (0)	0.36	8 (6)	0 (0)	0.42
Rejet aigü	10 (7)	8 (11)	0.39	13 (9)	5 (9)	1
Rejet chronique	0 (0)	1 (1)	0.13	1 (1)	0 (0)	0.44
Complications biliaires	4 (3)	5 (7)	0.14	4 (3)	5 (9)	0.03
Mortalité à 90 jours	22 (17)	5 (7)	0.14	23 (16)	4 (7)	0.24
Re-transplantation à 90 jours	4 (3)	3 (4)	0.77	6 (4)	1 (2)	0.38
Durée de séjour (jours)	20 [0, 182]	21 [0, 124]	0.06	20 [1, 180]	20 [0, 182]	0.51

Les variables continues sont représentées par leur médiane (valeurs extrêmes).

Abréviations: APC : anastomose porto-cave ; IRA : insuffisance rénale aigüe ; KDIGO : kidney disease: improving global outcomes organization ; SPR : syndrome post-reperfusion.

* Données manquantes dans 9 (4.5%) observations

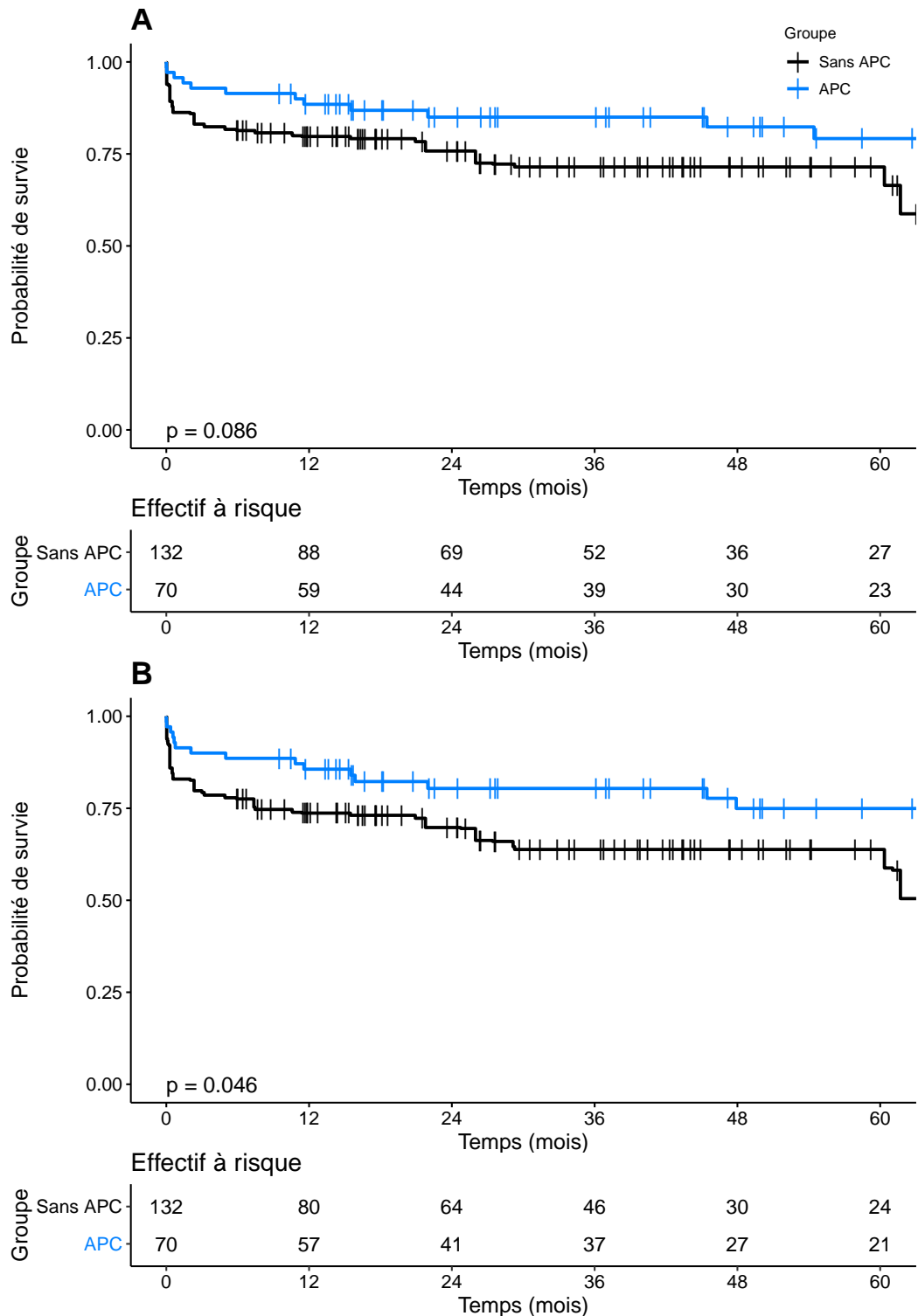


FIGURE N°7 – Survie à long terme.

A : Survie des patients

B : Survie des greffons

Abréviations : APC : anastomose porto-cave

3 Discussion

Résultats clés

Les principaux résultats de cette étude peuvent être résumés ainsi : (1) Dans cette cohorte, l'APC temporaire n'avait pas d'effet mesurable sur la survenue du SPR et n'affectait pas les variations de la PAm pendant la période de reperfusion. (2) Les prédicteurs du SPR étaient la présence de varices œsophagiennes et/ou un antécédent d'hémorragie digestive, l'emploi de l'UW, et une PAm élevée en fin d'anhépatie. (3) Le SPR était associé à une fréquence accrue de dysfonction précoce du greffon et de complications biliaires. (4) Aucun effet indésirable de l'APC n'était observé. (5) Une meilleure survie du greffon était observée dans le groupe APC.

Effet spécifique de l'anastomose porto-cave sur le syndrome post-reperfusion

En 2009, Paugam-Burtz *et al.* observaient un effet protecteur de l'APC sur la survenue du PRS, dans une étude de 75 receveurs cirrhotiques.^[34] Ce résultat est basé sur une analyse de régression multiple d'une cohorte rétrospective non appariée, et il est étonnant que plus de la moitié des patients transplantés durant la période d'observation aient été exclus sans raison explicite. En outre, Figueras *et al.* avaient déjà en 2001 rapporté l'absence d'association significative entre l'APC et le SPR dans une étude prospective, randomisée, et contrôlée incluant 80 patients et spécifiquement conçue pour évaluer les effets hémodynamiques de l'APC.^[30] Plus récemment, Faitot *et al.* ont rapporté dans un travail rétrospectif conçu pour évaluer l'efficacité d'une méthode alternative de décompression porto-mésentérique peropératoire, l'absence d'association entre SPR et décompression portale pendant l'anhépatie.^[28] Dans notre étude, l'APC n'avait pas d'effet sur le risque de SPR en régression multiple. De plus, les variations de PAm durant la reperfusion étaient superposables, montrant que l'APC n'avait aucun effet significatif à ce stade de la chirurgie (cf. Figure n°6). L'APC était seulement associée avec une PAm plus élevée en fin d'anhépatie et pendant la reperfusion. Les différences estimées, bien que statistiquement significatives, n'étaient pas cliniquement pertinentes (moins de

5 mmHg).

Prédicteurs et conséquences du syndrome post-reperfusion

Dans cette étude, nous avons observé l'association du SPR avec une fréquence accrue de dysfonction précoce du greffon et de complications biliaires. Bien qu'étant des objectifs secondaires obtenus à partir d'analyses univariées, ces constatations n'ont pas été rapportées dans la littérature. Les effets délétères du SPR ont néanmoins été soulignés dans plusieurs travaux antérieurs, notamment en termes de mortalité post-opératoire, d'insuffisance rénale aigüe et de taux de re-transplantation.^[34,41,48]

Parmi les prédicteurs identifiés ici, l'effet de l'UW était le plus marqué. Malgré son statut de *gold standard* au sein des solutions de conservation des organes abdominaux, l'UW a été identifiée comme facteur de risque de SPR dans un essai randomisé contrôlé comparant l'UW avec le Celsior,^[40] ainsi que dans d'autres travaux.^[39] La présence de varices œsophagiennes était aussi associée à un risque accru de SPR. Bien que non décrite ailleurs, cette association suggère que les patients atteints d'hypertension portale chronique tolèrent mal l'anhépatie, peut-être à cause d'une hémodynamique splanchnique et systémique altérée.^[49] Cette hypothèse mérite des explorations dédiées. La PAm élevée en fin d'anhépatie n'est qu'un prédicteur statistique du SPR dans notre étude et ne devrait pas être considérée comme un véritable facteur de risque, car fortement influencée par la définition du SPR utilisée,^[33] qui ne prend en compte que les variations de PAm, et ignore les autres paramètres hémodynamiques, l'expansion volémique et l'administration de drogues vasopressives. En suivant cette définition, la survenue du SPR est sous-évaluée en cas de PAm faible en fin d'anhépatie. Le seul facteur protecteur identifié était le décès du donneur d'une cause traumatique, indépendamment de l'âge du donneur qui faisait partie des variables d'appariement et qui n'était pas associé à la survenue du SPR. Il est notable que les causes traumatiques ne se traduisent pas par une augmentation des *Donor Risk Indexes*.^[50,51]

Les autres facteurs de risque de SPR décrits dans la littérature^[34,35,37,52-56] n'étaient pas retrouvés en analyse multivariée (cf. Tableau n°4). L'imprédictibilité du SPR est bien connue^[37,42] et se traduit par la labilité des prédicteurs d'une étude à l'autre ;

certain auteurs ont donc suggéré des définitions plus complexes du SPR pour des prédictions plus fiables.^[48,57,58]

Forces et limites de l'étude

À notre connaissance, cette étude est la première conçue spécifiquement dans le but d'estimer l'association entre l'APC temporaire et le SPR. En outre, elle est la seule étude portant sur le SPR à rapporter des données détaillées sur les variations de PAm, grâce à un enregistrement de ces données en temps réel par un logiciel dédié. La survenue du SPR était par conséquent identifiée le plus objectivement possible, réduisant les biais de mesure et d'évaluation, malgré le caractère rétrospectif de l'étude.

Contrairement à d'autres,^[48,57,58] nous avons retenu la définition initiale du SPR (définition d'Aggarwal).^[33] La définition d'Hilmi,^[48] plus sensible aux différents aspects hémodynamiques de la reperfusion, prend en compte la réponse aux vaso-presseurs et au chlorure de calcium, et les états prolongés de fibrinolyse résultant de la reperfusion du greffon. Cette définition est cependant sujette à interprétations, difficile d'emploi dans un contexte rétrospectif et source de biais d'évaluation. En outre, les trois études dans lesquelles l'APC et le SPR ont été comparés^[28,30,34] utilisaient la définition d'Aggarwal. Cela permet d'interpréter nos résultats en les comparant aux travaux sus-cités.

L'utilisation d'une méthode d'appariement a permis d'obtenir des groupes comparables et d'estimer l'effet de l'APC sur le SPR de manière fiable. L'appariement exact stratifié (*coarsened exact matching*, CEM) diffère des méthodes à scores de propension dans le fait que le déséquilibre maximal entre les groupes est défini antérieurement à la procédure d'appariement, éliminant le besoin de répéter l'appariement et la mesure du déséquilibre entre les groupes avant l'analyse du résultat.^[46] L'algorithme du CEM opère sur autant de dimensions qu'il y a de variables à considérer, préservant une information précieuse pour apparier en laissant au hasard le moins de place possible^[59] (des informations supplémentaires sont présentées en Annexe B). Cette propriété confère au CEM un avantage, comparé aux méthodes à scores de propension, en termes de dépendance au modèle statistique, de biais,

et d'erreur d'estimation.^[45] Des recherches récentes ont montré que malgré sa popularité, l'utilisation des appariements par scores de propension est inadéquat dans la plupart des cas.^[59] Quant au CEM, son champ d'applications est large, initialement utilisé dans les sciences humaines et sociales puis dans la littérature médicale et la chirurgie. Sa simplicité en fait un choix judicieux par rapport à d'autres méthodes plus populaires.

Le choix d'utiliser une APC dans notre étude n'étant pas fait au hasard, les patients atteints d'une maladie hépatique grave (MELD élevé, Child-Pugh C) étaient sous-représentés dans l'échantillon apparié, puisque l'APC était moins fréquemment utilisée dans ces cas (cf. Tableau n°2). L'effet de l'APC sur le SPR chez les patients graves ne pouvait donc pas être estimé de manière fiable. Les résultats obtenus dans l'échantillon apparié, dans lequel la plupart des patients avaient une cirrhose compensée, sont en revanche plus robustes et ont moins de chances d'être sujets à d'importants biais.

Une autre limite de l'étude est l'absence de données concernant le type, le siège et le débit des shunts porto-systémiques, facteurs déterminant le rôle hémodynamique de ces shunts durant l'anhépatie. L'APC pouvant entrer en compétition avec ceux-ci, son emploi pourrait avoir des conséquences différentes chez les patients atteints d'hypertension portale selon les caractéristiques de leurs shunts.^[28]

Malgré l'homogénéité des techniques chirurgicales et de la prise en charge péri-opératoire dans notre cohorte, le caractère monocentrique de l'étude ne permet pas de prendre en compte des différences majeures qui ont été observées entre les centres de transplantation comme les caractéristiques des receveurs, l'activité annuelle, les techniques et protocoles d'anesthésie, ou la période post-opératoire.^[26,27]

Troisième partie

Perspectives

1 L'anastomose porto-cave en pratique courante

Bien que considérée inutile par certains,^[60] l'APC est reconnue pour son innocuité et sa rapidité d'exécution^[61-63]. Dans notre étude elle n'était associée avec aucun effet néfaste, autre qu'une anhépatie plus longue — qui peut être expliquée par une section plus précoce de la veine porte quand l'APC était employée — et une tendance à l'administration accrue de vasopresseurs en fin d'anhépatie ($p = 0.069$).

En permettant une section précoce de la veine porte, l'APC facilite la dissection lors de l'hépatectomie,^[30] même en cas d'hypertrophie du secteur dorsal,^[20] tout en étant plus rapide à mettre en place qu'une circulation extra-corporelle. De plus, nous avons observé moins de bolus vasopresseurs dans le groupe APC pendant la reperfusion, peut-être grâce à une meilleure stabilité hémodynamique. D'autres auteurs ont rapporté une amélioration de la diurèse pendant l'anhépatie^[30] et une meilleure fonction rénale post-opératoire,^[29,31] en accord avec cette hypothèse. Bien que non-significatifs dans notre étude, de meilleurs taux de mortalité et de re-transplantation sont décrits dans la littérature,^[32,64,65] malgré un risque accru d'infections post-opératoires.^[64] Notre étude rapporte par ailleurs une meilleure survie du greffon à long terme, en accord avec d'autres travaux.^[32,64,65] Des résultats à long-terme plus fiables pourraient être obtenus par un essai prospectif et multicentrique.

Malgré les bénéfices de l'APC, la plupart des centres européens ne l'utilisent pas, et seulement quelques-uns l'emploient en routine. Les autres centres, dont le nôtre, l'utilisent « au besoin »,^[27,61] guidés principalement par l'absence de circulation collatérale comme observée dans les hépatites fulminantes. Les signes peropératoires de congestion splanchnique consécutifs au clampage portal peuvent aussi mener à la confection d'une APC, ou simplement à laisser la veine porte patente de manière prolongée. Néanmoins, nous admettons que ces critères arbitraires, dépendant de l'évaluation subjective du chirurgien sont de sérieuses faiblesses de cette approche.

En outre, les bénéfices de l'APC en termes de stabilité hémodynamique et de fonction rénale per- et post-opératoire ont été observés en présence de shunts porto-systémiques, en particulier chez les patients au flux portal élevé (plus de 800 ou 1000ml/min),^[29-31] à la pression portale élevée,^[30] ou les deux en association.^[30]

Par conséquent, les patients pour qui l'APC a été proposée initialement pourraient ne pas être seuls à tirer bénéfice de la procédure.^[20,25] L'APC pourrait être d'un intérêt particulier aux patients dont les shunts porto-systémiques sont en aval du tronc porte (*i.e.* les shunts porto-systémiques transjugulaires et les shunts para-ombilicaux), ces derniers étant définitivement inefficaces au plus tard lors de la section de la veine porte. Même en cas de shunts à retentissement hémodynamique significatif^[28] — la plupart desquels restent des shunts à haute pression — la décompression portale pendant l'anhépatie pourrait encore avoir un rôle chez les patients atteints d'hypertension portale chronique.

2 Évaluation prospective en cas d'hypertension portale pré-existante

En 1970, alors à Denver (Colorado), l'équipe de Starzl a montré une meilleure tolérance hémodynamique de l'anhépatie dans un modèle expérimental de transplantation hépatique orthotopique chez le chien cirrhotique⁸, en raison de la formation de collatérales porto-systémiques.^[14] Cela a aussi été observé à un moindre degré chez l'Homme, pourvu naturellement d'une meilleure circulation collatérale.^[15]

L'APC sous forme temporaire a été décrite initialement en 1993 comme un moyen de pallier à l'absence de ces shunts dans les cas de transplantation pour hépatite fulminante.^[20,24,25] L'utilisation d'une APC lors d'une transplantation hépatique avec préservation cave permet d'éviter entièrement la mise en place d'une circulation extra-corporelle porto-cavo-cave, et ses conséquences délétères (embolies gazeuses et cruoriques, instabilité hémodynamique).^[66]

Bien que la préservation de la veine cave soit de routine en Europe, actuellement les indications de l'anastomose porto-cave ne sont pas consensuelles et diffèrent selon les centres de transplantation.^[26,27] Les principales attitudes sont :

- jamais d'anastomose porto-cave^[60] ;
- utilisation en routine, chez tous les receveurs, sauf impossibilité technique ;
- utilisation « à la demande », en cas de signes peropératoires de congestion splanchnique.^[64]

Ces différentes attitudes reflètent l'absence de preuve scientifique de niveau suffisant. Un essai randomisé et plusieurs études rétrospectives ont montré des bénéfices liés à l'utilisation de l'APC en termes d'hémodynamique, de complications rénales, et de survie à court et long terme.^[29-32,63,65,67] Selon ces auteurs, les bénéfices observés pouvaient être exacerbés en cas d'hypertension portale et/ou de débit portal élevé, en cas de cirrhose grave, de Donor Risk Index élevé, ou de greffons issus de donneurs à critères étendus. Une étude prospective multicentrique française est en cours évaluant l'impact de l'APC lors de l'utilisation de greffons marginaux (APCext, NCT02784119), mais celle-ci ne s'intéresse qu'aux receveurs ayant un

8. Une cirrhose biliaire secondaire était induite par la ligature préalable du canal cholédoque.

MELD inférieur à 25.

Dans l'étude rétrospective de la série de Lille rapportée au chapitre précédent, nous n'avons pas mis en évidence d'effet de l'APC envers le risque de SPR chez des patients à la maladie hépatique compensée. Certains détails, notamment les données portant sur les shunts porto-systémiques pré-existants à l'intervention et sur la pression portale des receveurs sont difficiles à recueillir rétrospectivement de manière fiable. À la lumière de la littérature existante sur le sujet, et surtout de l'absence d'étude dédiée aux effets de l'APC en cas d'hypertension portale chronique, nous proposons un protocole visant à explorer les effets hémodynamiques de l'APC dans ces cas particuliers.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'effet de l'APC sur la fonction rénale post-opératoire des receveurs atteints d'hypertension portale chronique. Les objectifs secondaires sont les paramètres hémodynamiques peropératoires systémiques et splanchniques, les complications post-opératoires, les taux de re-transplantation et la mortalité post-opératoire, l'influence des caractéristiques du donneur et en particulier des greffons issus de donneurs à critères étendus. Le protocole est détaillé en Annexe D.

3 Conclusions

Dans cette étude rétrospective, la plupart des patients analysés avaient une maladie hépatique compensée ; chez ces patients, les résultats de l'analyse statistique ne confirment pas l'effet protecteur de l'APC sur la survenue du SPR. Compte tenu des autres bénéfices de l'APC décrits dans la littérature et de son innocuité, nous proposons d'explorer les effets de l'APC de manière prospective en portant une attention particulière aux patients atteints d'hypertension portale chronique, pour apporter des informations nouvelles nécessaires afin de déterminer les bonnes indications de l'APC.

Annexe

A Évaluation du syndrome post-reperfusion

Le script suivant (en langage R) a été utilisé pour évaluer la survenue du syndrome post-reperfusion. L'annexe C contient des détails sur la structure des données utilisées. Les commentaires apportent des précisions sur les méthodes utilisées pour déterminer la survenue du syndrome post-reperfusion.

```
is.prs <- function(ID) {
  # La fonction prend un argument : ID, vecteur numérique de longueur 1
  # correspondant au NATT de l'observation désirée.
  library(lubridate) # Permet de travailler avec des données temporelles

  # On récupère la dernière valeur de PAm avant la reperfusion.
  PAm.0 <- main$MAP.prior.uncl[main$NATT == ID]
  # On récupère les valeurs de PAm des 5 premières minutes après la
  # reperfusion.
  PAm.pr <- map[map$NATT == ID,c(2,3)]

  # On affiche les données recueillies :
  writeLines(paste0("PAm en fin d'anhépatie : ", PAm.0))
  writeLines("\nValeurs de PAm après reperfusion : ")
  print(PAm.pr)

  # Le SPR survient quand la PAm baisse de plus de 30% de la dernière valeur
  # avant le déclampage...
  prs <- PAm.pr[,1] < PAm.0*0.7
  writeLines(paste0("\nValeurs de PAm sous le seuil de 70% (",
                    PAm.0*0.7, "mmHg) : "))
  print(cbind(PAm.pr, prs))
  # (prs est un vecteur logique (TRUE si la PAm baisse de plus de 30%))

  # ...et si la PAm reste sous le seuil de 70% pendant plus d'une minute
  if(max(with(rle(prs == 1), lengths[values])) <= 1) {
    # rle mesure le nombre de répétitions consécutives des valeurs de prs.
    # exemple : FALSE FALSE TRUE FALSE TRUE TRUE
    #           2 répétitions de FALSE puis 1 rép. de TRUE, etc.
```

```

#
# with(...) calcule un vecteur numérique correspondant aux occurrences
# de TRUE et leur répétitions consécutives.
# suite de l'exemple : 1 2 (1 occurrence isolée de TRUE puis deux
#                       occurrences consécutives)
#
# max(...) sélectionne le nombre maximal de valeurs consécutives de TRUE
# fin de l'exemple : 2
#
# Si cette valeur est inférieure ou égale à 1, on renvoie FALSE.
# En effet, en l'absence de deux valeurs consécutives sous le seuil,
# il est impossible de mesurer la durée passée sous ce dernier.
# Dans ces cas, on n'observe pas de SPR selon la définition d'Aggarwal.
writeLines("\nAucune série de valeurs consécutives sous le seuil.")
return(FALSE)
}

# Maintenant que nous avons au moins deux valeurs consécutives sous le
# seuil, il faut calculer le temps passé en dessous :

# Même exercice : on analyse les répétitions des valeurs de prs
runs <- rle(prs == 1)
myruns <- which(runs$values == TRUE & runs$lengths > 1)
# On sélectionne les répétitions consécutives de TRUE.
# Les lignes suivantes calculent les index des premières et dernières
# valeurs TRUE des séries consécutives.
runs.lengths.cumsum <- cumsum(runs$lengths)
ends <- runs.lengths.cumsum[myruns]
newindex <- ifelse(myruns > 1, myruns-1, 0)
starts <- runs.lengths.cumsum[newindex] + 1
if (0 %in% newindex) {
  starts <- c(1, starts)
}
# On initialise la variable qui contiendra la ou les durées passées sous
# le seuil.
time.below <- NULL
# Pour chaque série consécutive de TRUE, on calcule la durée écoulée entre
# la première et la dernière valeur de TRUE et on l'enregistre dans
# time.below.

```



```
for(i in 1:length(starts)) {
  int <- starts[i]:ends[i]
  time.below <- c(time.below,
                  PAm.pr[int[length(int)], 2] - PAm.pr[int[1], 2])
}

# On teste si l'intervalle égale ou dépasse 60 secondes.
# Si c'est le cas, TRUE est enregistré, un SPR est survenu.
time.below.prs <- time.below >= 60
# On affiche les durées et résultats pour chaque série consécutive.
writeLines("\nSecondes passées sous le seuil pour chaque série : ")
print(cbind(time.below, time.below.prs))

# Si au moins une série consécutive de TRUE est d'une durée supérieure à
# une minute, le résultat renvoyé par la fonction est TRUE (SPR survenu).
# Dans le cas contraire on renvoie FALSE (pas de SPR).
result <- any(time.below.prs)
writeLines("\nObservation d'un syndrome post-reperfusion : ")
return(result)
}
```

Exemple avec le NATT n°170511

```

load(".././dataset2009-2016-10102018.RData")
is.prs(170511)

## PAm en fin d'anhépatie : 81.58
##
## Valeurs de PAm après reperfusion :
##      MAP TIME.rel
## 45166 69.70      34
## 45167 52.95      54
## 45168 56.27     109
## 45169 57.78     138
## 45170 56.74     168
## 45171 55.16     213
## 45172 54.30     243
## 45173 52.70     286
##
## Valeurs de PAm sous le seuil de 70% (57.106mmHg) :
##      MAP TIME.rel  prs
## 45166 69.70      34 FALSE
## 45167 52.95      54  TRUE
## 45168 56.27     109  TRUE
## 45169 57.78     138 FALSE
## 45170 56.74     168  TRUE
## 45171 55.16     213  TRUE
## 45172 54.30     243  TRUE
## 45173 52.70     286  TRUE
##
## Secondes passées sous le seuil pour chaque série :
##      time.below time.below.prs
## [1,]          55              0
## [2,]          118              1
##
## Observation d'un syndrome post-reperfusion :
## [1] TRUE

```


B Appariement et principe de congruence

L'utilisation d'une méthode d'appariement exact stratifié (*coarsened exact matching*, CEM) est justifiée par sa supériorité en plusieurs points par rapport aux méthodes utilisant des scores de propension (SP). Les figures ci-après illustrent de manière didactique un des avantages du CEM : le respect du principe de congruence.^[45]

On simule un jeu de données, composé de cent-cinquante observations en trois catégories, que l'on pourrait obtenir d'un registre rétrospectif : des données observationnelles n'ayant pas été traitées (en noir) ; des données appartenant à une étude randomisée contrôlée (en bleu) ; des données provenant d'une expérience bloquée randomisée (en vert).

L'utilisation de deux variables d'appariement permet de représenter graphiquement l'espace d'information utile (Figure B1). Les observations contrôles en noir vont être éliminées en premier puisqu'elles ne correspondent pas aux observations traitées et participent au déséquilibre entre les deux groupes. Les observations vertes sont de meilleurs candidats que les bleues et seront idéalement éliminées en dernier.

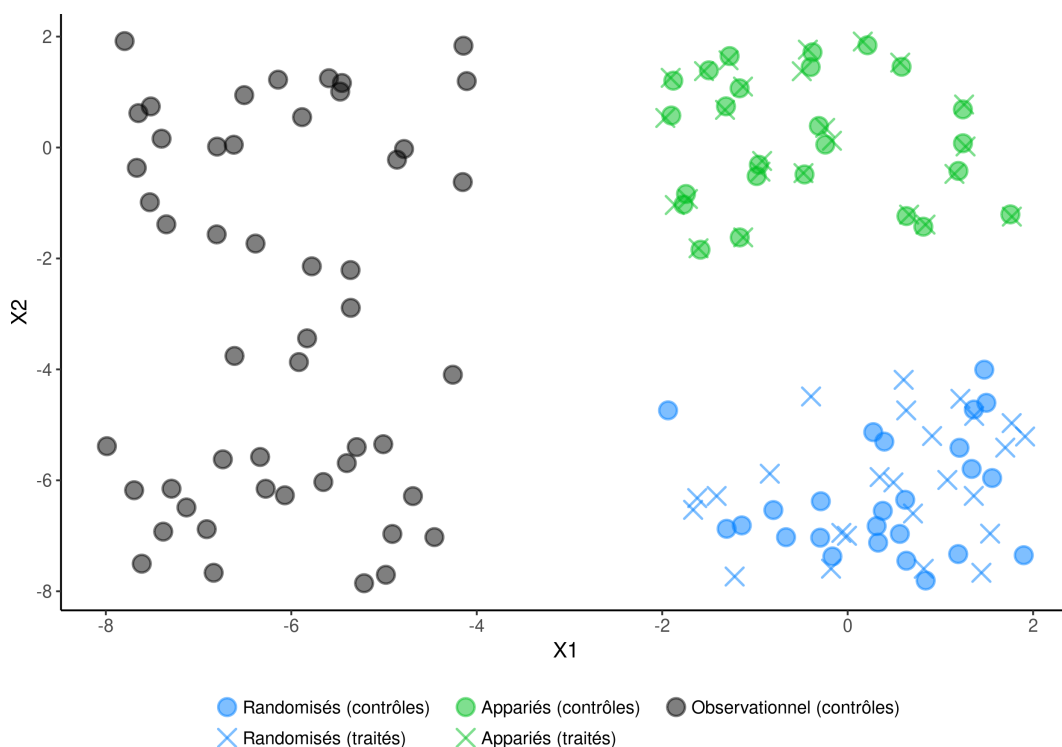


FIGURE B1 – Echantillon représentatif des 1000 simulations calculées

Le principe de congruence stipule que l'algorithme d'appariement opère dans le même nombre de dimensions que le nombre de variables d'appariement (ici, deux dimensions). Les scores de propension ne respectent pas ce principe par nature puisqu'ils représentent une probabilité de recevoir le traitement, et n'utilisent donc qu'une dimension, perdant de l'information dans cette transformation.

La Figure B2 rapporte l'ordre d'élimination des observations. L'information ignorée par le score de propension entrave sa capacité à distinguer les observations bleues des vertes (rangée inférieure). En outre, remplacer les informations du score de propension par un tirage au hasard après cinquante éliminations (rangée inférieure, figure de droite) ne semble pas aggraver la situation : après cinquante éliminations, l'information contenue dans le score de propension est déjà presque épuisée.

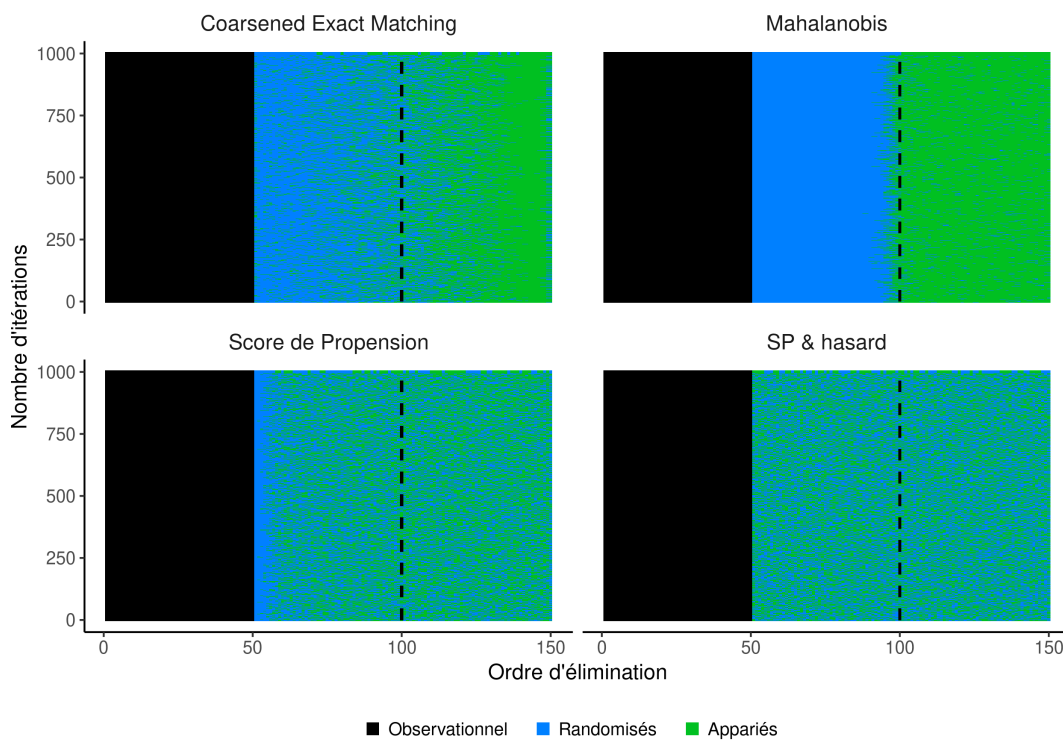


FIGURE B2 – Illustration de l'ordre d'élimination des observations selon la méthode d'appariement, à partir de 1000 jeux de données simulés

Rangée supérieure : Ordre d'élimination des observations selon la méthode d'appariement. Le CEM est capable de distinguer les observations randomisées des appariées, qui sont de meilleurs candidats pour l'appariement, de manière semblable à la méthode de Mahalanobis.

Rangée inférieure : L'appariement par score de propension est incapable de faire cette distinction. L'élimination des données observationnelles effectuée, l'appariement par score de propension ne diffère guère d'une attribution au hasard.

Adapté de *gking.harvard.edu* par Ben Andrew ; ajout du CEM par AC

La distance de Mahalanobis est une mesure multi-dimensionnelle semblable à la distance euclidienne (rangée supérieure, figure de droite). Le principe de congruence est ici respecté, l'information conservée, et la distinction est facile entre les meilleures et les moins bonnes observations. En pratique, elle est difficile à utiliser au-delà de deux dimensions car la puissance de calcul nécessaire devient trop importante.

Le CEM respecte également ce principe, peu importe le nombre de variables d'appariement. C'est une meilleure conservation d'information qui rend le CEM supérieur aux scores de propension sur ce plan. L'algorithme du CEM est par ailleurs très efficace en termes de puissance de calcul nécessaire et permet d'utiliser un grand nombre de variables sans utiliser des ressources informatiques considérables.

La précision (taux de classement correct des observations) des différentes méthodes dans les 1000 simulations calculées étaient les suivantes : SP & hasard 67% ; SP 71% ; CEM 84% ; Mahalanobis 96%.

Cette propriété du CEM, mise en exergue à l'aide de ce jeu de données trivial, a été démontrée de manière théorique et vérifiée dans plusieurs jeux de données réels issus d'études rétrospectives.^[59]

C Rapport statistique

The Eck fistula in liver transplantation

statistical analysis

Alexandre Chebaro

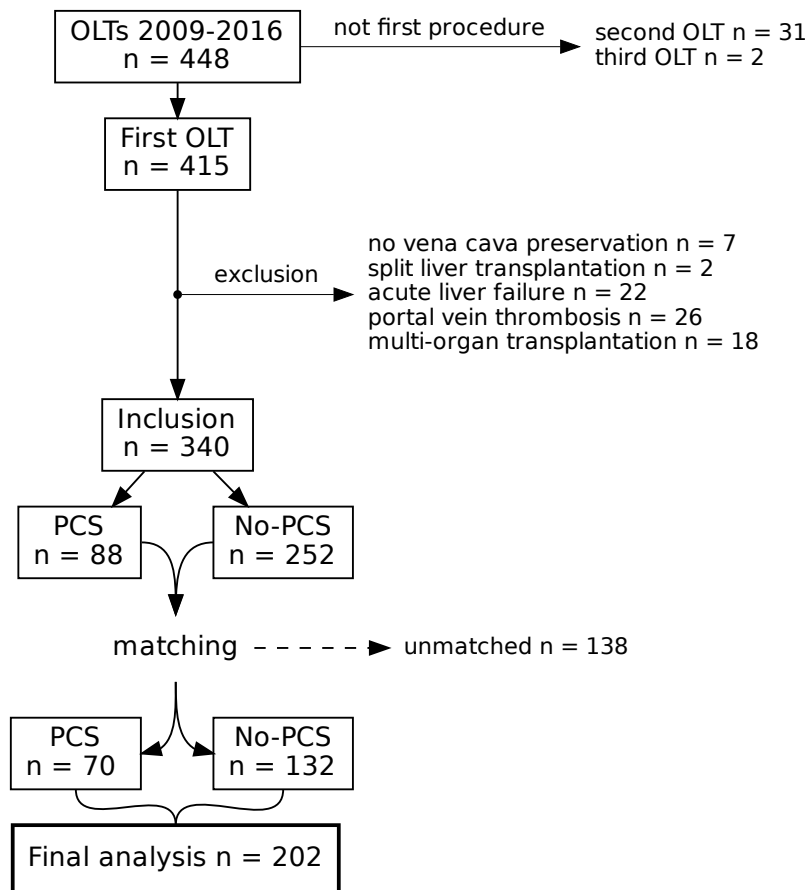
2018-11-25

Contents

1	Introduction	1
1.1	Study design	1
1.2	Collected data	1
2	Normality of continuous covariates	5
2.1	Density plots	5
2.2	Q-Q plots	6
2.3	Shapiro-Wilk normality tests	7
2.4	Conclusions	7
3	Preliminary analysis	8
3.1	Demographics and preoperative data	8
3.2	Treatment effect on the outcome	9
4	Coarsened exact matching	10
4.1	Choice of covariates	10
4.2	Matching	10
5	Main result	11
5.1	Groups comparison	11
5.2	Regression-based estimates	12
5.3	Average treatment effects	14
5.4	Mean arterial pressure variation	15
6	Secondary results	17
6.1	Intraoperative variables	17
6.2	Sub-group analysis	18
6.3	Graft histology and PRS	18
6.4	Post-operative outcome	18
6.5	Long-term survival	19

1 Introduction

1.1 Study design



1.2 Collected data

```
ls()
```

```
## [1] "main" "map"
```

This data set contains two data frames.

1.2.1 main

One observation per row (one patient, one transplantation). There is 340 observations of 58 variables.

```
dim(main)
```

```
## [1] 340 58
```

Table 1: Observed variables

variable	Description	variable	Description
NATT	ID number	MAST	Graft macrovesicular steatosis
OR.DATE	Date of transplantation	FIB	Graft fibrosis (METAVIR)
AGE	Age (years)	ARF	Acute kidney injury (KDIGO 3)
SEX	Sex (Male)	ARF90.DIAL..	Dialysis
BMI	BMI (kg/m ²)	PNF	Primary non-function, POD
DIAG	Indication	EAD	Early Allograft Dysfunction
CIR	Cirrhosis	A.REJ	Acute rejection, POD
CHILD	Child-Pugh score	C.REJ	Chronic rejection, POD
MELD	MELD score	BIL	Biliary complications, POD
VO	Esophageal varices	LOS	Length of stay, days
TIPS	TIPS procedure	LAST.SEEN	Last seen date (graft)
ASC	Ascites	SURV	Follow-up duration (graft)
DFG	GFR (ml/min)	STATUS	Last-seen status (graft)
CR	Serum creatinin (mg/l)	Commentair..	Operative report
UNOS	Clinical status	Biopsie.de..	Graft biopsy
HOSP	Hospitalized	LAST.SEEN...	Last seen date (patient)
AGE.D	Donor age (years)	STATUS.ALI..	Follow-up duration (patient)
SEX.D	Donor sex (Male)	SURV.ALIVE	Last-seen status (patient)
BMI.D	Donor BMI		
COD.D	Donor cause of death		
SOL	Preservation solution		
REGION	Organ origin (National)		
PRS	Postreperfusion syndrome		
PCS	Temporary portocaval shunt		
ETDRI	Eurotransplant DRI		
COLD.I	Cold ischemia time, min.		
PRTL.C	Anhepatic phase duration, min.		
OR.TIME	Operative time, min.		
UNCLAMPING	Graft revascularization		
MAP.prior...	MAP before unclamping		
BLOOD	Operative blood loss		
VP.infusio..	Vasopressors before unclamping		
VP.infusio..	Vasopressors after unclamping		
VP.bolus.p..	VP bolus after unclamping		
CGUA	Packed red blood cells, units		
CPA	Platelet transfusion, units		
PFC	Fresh frozen plasma, units		
EXP.VOL	Fluid resuscitation, ml		
ALB0.04	4% Albumin infusion, ml		
MIST	Graft microvesicular steatosis		

1.2.2 *map* : mean arterial blood pressure measurements

- “MAP” mean arterial blood pressure, mmHg ;
- “TIME.rel” duration in seconds between time of observation and graft revascularization ;

```
dim(map)
```

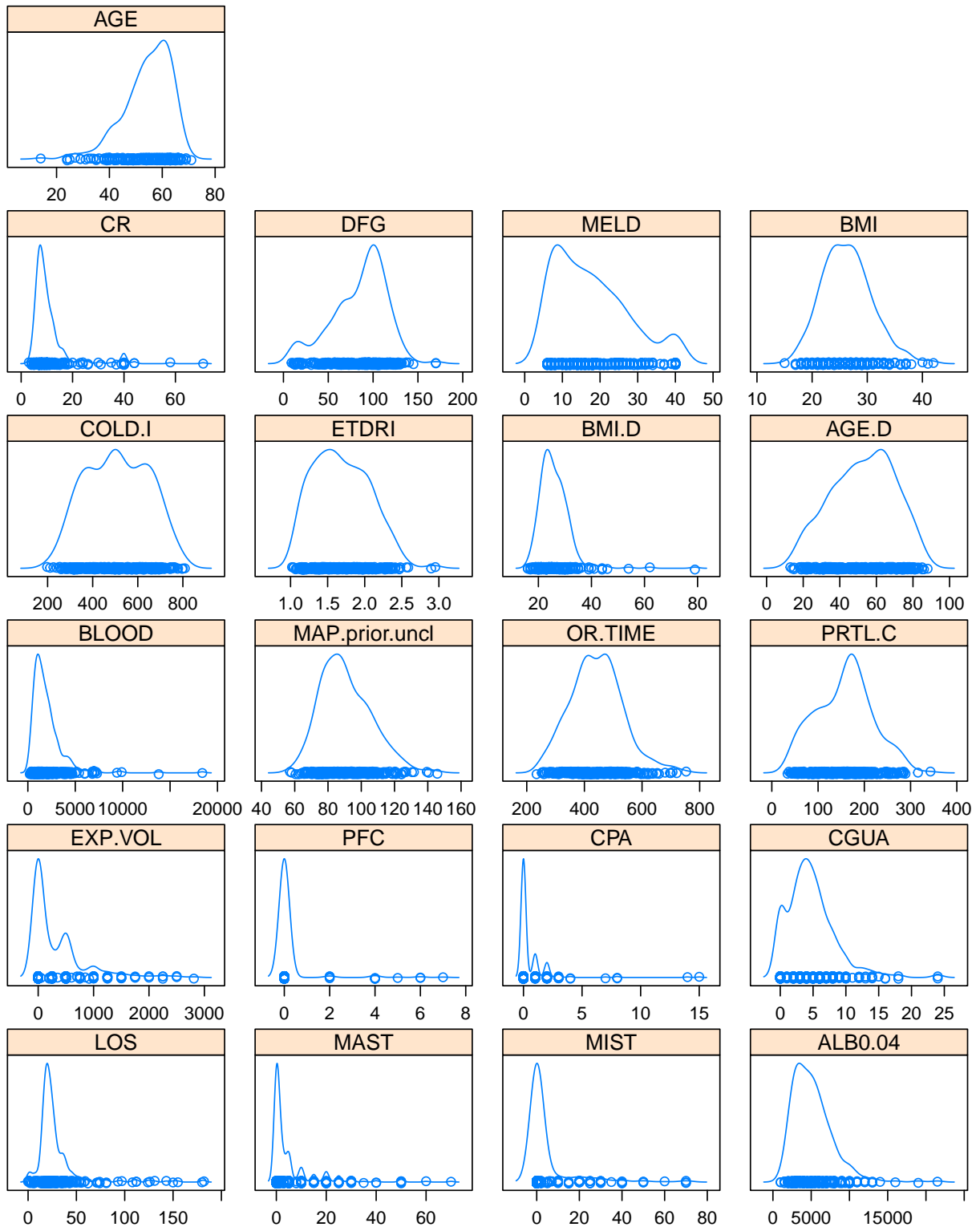
```
## [1] 2958 3
```

Table 2: A subset of map

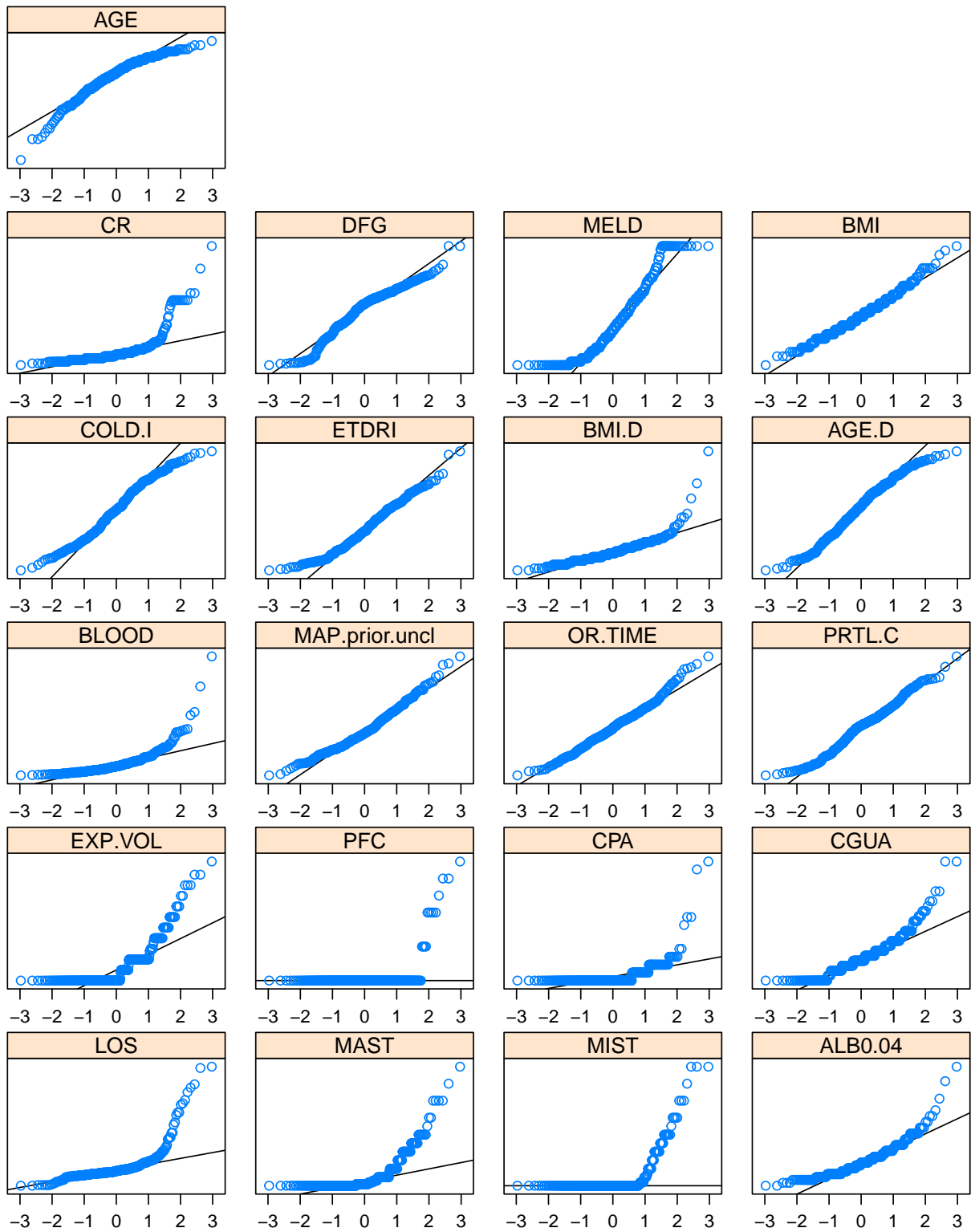
	NATT	MAP	TIME.rel
22555	191814	51.11	0
56824	213904	74.40	0
57040	211786	99.75	0
67486	221466	112.74	0
189131	224577	104.30	0
213401	224747	85.27	0

2 Normality of continuous covariates

2.1 Density plots



2.2 Q-Q plots



2.3 Shapiro-Wilk normality tests

Table 3: Normality tests

variable	p.value	normal
AGE	4.51e-11	No
BMI	0.000716	No
MELD	5.09e-13	No
DFG	1.43e-08	No
CR	1.99e-27	No
AGE.D	0.000147	No
BMI.D	1.9e-20	No
ETDRI	1.15e-05	No
COLD.I	7.6e-05	No
PRTL.C	0.00215	No
OR.TIME	0.00824	No
MAP.prior.uncl	1.09e-05	No
BLOOD	1.32e-24	No
CGUA	4.01e-15	No
CPA	4.48e-32	No
PFC	6.84e-36	No
EXP.VOL	9.78e-25	No
ALB0.04	6.38e-16	No
MIST	3.03e-31	No
MAST	8.95e-27	No
LOS	2.94e-27	No

2.4 Conclusions

1. All continuous pre-treatment covariates follow a non-normal distribution.
2. Non-parametric tests will be used for these variables.

3 Preliminary analysis

3.1 Demographics and preoperative data

Table 4: Demographics and pre-operative data

	Overall	No PCS	PCS	p
n	340	252	88	
Age (years)	56 [14, 71]	56 [24, 69]	55 [14, 71]	0.457
Sex (Male)	244 (71.8)	181 (71.8)	63 (71.6)	1.000
BMI (kg/m ²)	26 [15, 42]	26 [17, 42]	26 [15, 37]	0.238
Indication				<0.001
Other	51 (15.0)	23 (9.1)	28 (31.8)	
HCC	134 (39.4)	96 (38.1)	38 (43.2)	
Cirrhosis.alcoholic	138 (40.6)	119 (47.2)	19 (21.6)	
Cirrhosis.viral	17 (5.0)	14 (5.6)	3 (3.4)	
Cirrhosis	322 (94.7)	247 (98.0)	75 (85.2)	<0.001
Child-Pugh score				<0.001
A	91 (26.8)	47 (18.7)	44 (50.0)	
B	101 (29.7)	75 (29.8)	26 (29.5)	
C	148 (43.5)	130 (51.6)	18 (20.5)	
MELD score	16 [6, 40]	17 [6, 40]	10 [6, 40]	<0.001
Esophageal varices	229 (67.4)	186 (73.8)	43 (48.9)	<0.001
TIPS procedure	21 (6.2)	16 (6.3)	5 (5.7)	1.000
Ascites				<0.001
None	117 (34.4)	65 (25.8)	52 (59.1)	
Mild	139 (40.9)	111 (44.0)	28 (31.8)	
Refractory	84 (24.7)	76 (30.2)	8 (9.1)	
GFR (ml/min)	92 [9, 170]	91 [11, 170]	94 [9, 145]	0.133
Serum creatinin (mg/l)	9 [3, 71]	9 [3, 44]	8 [4, 71]	0.192
Clinical status				0.009
DOM	239 (70.3)	167 (66.3)	72 (81.8)	
HOP	33 (9.7)	25 (9.9)	8 (9.1)	
USI	68 (20.0)	60 (23.8)	8 (9.1)	
Hospitalized	101 (29.7)	85 (33.7)	16 (18.2)	0.009
Donor age (years)	54 [13, 88]	56 [13, 88]	52 [14, 86]	0.378
Donor sex (Male)	188 (55.3)	142 (56.3)	46 (52.3)	0.591
Donor BMI	25 [16, 79]	25 [16, 54]	26 [16, 79]	0.563
Donor cause of death				0.103
Anoxic	72 (21.2)	46 (18.3)	26 (29.5)	
Traumatic	93 (27.4)	75 (29.8)	18 (20.5)	
Vascular	165 (48.5)	123 (48.8)	42 (47.7)	
Other	10 (2.9)	8 (3.2)	2 (2.3)	
Preservation solution (UW)	242 (71.2)	175 (69.4)	67 (76.1)	0.291
Organ origin (National)	98 (28.8)	78 (31.0)	20 (22.7)	0.184

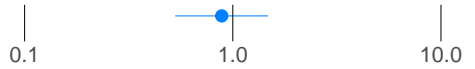
3.2 Treatment effect on the outcome

Table 5: Treatment and outcome variables

	Overall	No Portocaval shunt	Portocaval shunt	p
n	340	252	88	
Postreperfusion syndrome	119 (35.0)	90 (35.7)	29 (33.0)	0.736

Table 6: Crude univariate estimate

	OR [95% CI]	p
Portocaval shunt	0.88 [0.53, 1.48]	0.640



Univariate chi-squared test does not show a significant difference of outcome between the two treatment groups. Unadjusted logistic regression does not yield a significant result.

4 Coarsened exact matching

4.1 Choice of covariates

Covariates were chosen based on their theoretical causal relationship with the outcome variable :

1. As markers of liver disease severity (CHILD, MELD, DIAG)
2. As a marker of portal hypertension (VO)
3. As markers of high-risk associated with the graft (BMI.D, AGE.D)

Preservation solution data were not included as there is only moderate evidence of a causal effect, and there was concern over loss of power. Moreover, UW was used in more than two-thirds of cases (71.2%), and other solutions were diverse (HTK, Celsior, IGL1, SCOT15, etc.).

```
vars <- c("MELD", "CHILD", "DIAG", "VO", "BMI.D", "AGE.D")
```

Table 7: Matching parameters

Covariate	Structure	Parameters
MELD	continuous, 6-40	below or over 20
CHILD	categorical	exact
DIAG	categorical	grouping of viral and alcoholic
VO	logical	exact
BMI.D	continuous, 16-79	below 20, 20-30, over 30
AGE.D	continuous, 13-88	below or over 65

4.2 Matching

```
# Cut points for continuous variables
varcut <- list(MELD = c(0,20,100),
              AGE.D = c(0,65,100),
              BMI.D = c(0,20,30,100))

# Grouping for factors
grp <- list(DIAG = list(c("Cirrhosis.viral",
                        "Cirrhosis.alcoholic")))

# Selection of covariates to match on
todrop <- setdiff(colnames(main), vars)

# Match
cemMatching <- cem(treatment = "PCS", data = main, drop = todrop,
                  grouping = grp, baseline.group = TRUE,
                  cutpoints = varcut, eval.imbalance = TRUE)
```

Table 8: Matching result

	Untreated	Treated
All	252	88
Matched	132	70
Unmatched	120	18

5 Main result

5.1 Groups comparison

Table 9: Demographics and pre-operative data

	Overall	Coarsened exact matching		
		No PCS	PCS	p
n	340	132	70	
Age (years)	56 [14, 71]	56 [24, 69]	55 [14, 71]	0.73
Sex (Male)	244 (72)	102 (77)	51 (73)	0.56
BMI (kg/m ²)	26 [15, 42]	26 [17, 42]	26 [18, 37]	0.89
Indication				0.98
Other	51 (15)	32 (24)	17 (24)	
HCC	134 (39)	68 (51)	36 (51)	
Cirrhosis.alcoholic	138 (41)	29 (22)	15 (21)	
Cirrhosis.viral	17 (5)	3 (2)	2 (3)	
Cirrhosis	322 (95)	114 (86)	63 (90)	0.56
Child-Pugh score				1.00
A	91 (27)	70 (53)	37 (53)	
B	101 (30)	34 (26)	18 (26)	
C	148 (44)	28 (21)	15 (21)	
MELD score	16 [6, 40]	11 [6, 40]	9 [6, 40]	0.39
Esophageal varices	229 (67)	72 (54)	38 (54)	1.00
TIPS procedure	21 (6)	4 (3)	4 (6)	0.49
Ascites				0.66
None	117 (34)	74 (56)	40 (57)	
Mild	139 (41)	38 (29)	23 (33)	
Refractory	84 (25)	20 (15)	7 (10)	
GFR (ml/min)	92 [9, 170]	94 [13, 129]	91 [9, 145]	0.71
Serum creatinin (mg/l)	9 [3, 71]	8 [3, 40]	8 [4, 71]	0.98
Clinical status				0.50
DOM	239 (70)	104 (78)	58 (83)	
HOP	33 (10)	9 (7)	6 (9)	
USI	68 (20)	19 (15)	6 (9)	
Hospitalized	101 (30)	28 (22)	12 (17)	0.51
Donor age (years)	54 [13, 88]	49 [15, 82]	49 [14, 86]	0.96
Donor sex (Male)	188 (55)	64 (48)	41 (59)	0.24
Donor BMI	25 [16, 79]	25 [17, 39]	26 [19, 79]	0.64
Donor cause of death				0.05
Anoxic	72 (21)	18 (14)	22 (31)	
Traumatic	93 (27)	43 (32)	15 (21)	
Vascular	165 (49)	68 (52)	31 (44)	
Other	10 (3)	3 (2)	2 (3)	
Preservation solution (UW)	242 (71)	106 (80)	53 (76)	0.50
Organ origin (National)	98 (29)	35 (27)	14 (20)	0.37

5.2 Regression-based estimates

```
# Unmatched model (unadjusted)
glmUnmatched <- glm(formula = PRS ~ PCS,
                    family = binomial(link = "logit"),
                    data = main)

# CEM model (unadjusted)
glmCEMu <- glm(formula = PRS ~ PCS,
              family = binomial(link = "logit"),
              data = data.cemMatching,
              weights = wts)

# CEM model (multiple regression)
glmCEM <- glm(formula = PRS ~ PCS + MELD + VO + CHILD +
              COLD.I + BMI.D + COD.D + MAP.prior.uncl + SOL,
              family = binomial(link = "logit"),
              data = data.cemMatching,
              weights = wts)
```

Table 10: Regression-based estimates

	OR [95% CI]	p	
Unmatched, unadjusted	0.88 [0.53, 1.48]	0.64	
CEM, unadjusted	1.51 [0.80, 2.83]	0.20	
CEM, multiple regression	1.17 [0.53, 2.58]	0.70	

Table 11: Unadjusted and multiple regression estimates

Variable	Unadjusted		Multiple regression	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
AGE	1.00 [0.97, 1.03]	0.90		
AGE.D	1.01 [0.99, 1.03]	0.21		
ASCMild	1.21 [0.60, 2.44]	0.60		
BMI	0.96 [0.90, 1.03]	0.27		
BMI.D	1.06 [1.00, 1.13]	0.04	1.04 [0.99, 1.10]	0.14
CHILDB	2.08 [1.00, 4.34]	0.05	1.98 [0.71, 5.54]	0.19
CHILDC			3.38 [0.38, 29.85]	0.27
CIRTRUE	0.91 [0.37, 2.25]	0.84		
COD.DOther			0.29 [0.03, 3.30]	0.32
COD.DTraumatic	0.16 [0.06, 0.45]	<0.01	0.16 [0.05, 0.55]	<0.01
COD.DVascular			0.52 [0.20, 1.33]	0.17
COLD.I	1.00 [1.00, 1.00]	0.28	1.00 [1.00, 1.00]	0.80
CR	1.00 [0.96, 1.04]	0.88		
DFG	0.99 [0.98, 1.00]	0.25		
DIAGHCC	0.97 [0.44, 2.10]	0.93		
ETDRI	1.88 [0.79, 4.47]	0.16		
FIB12TRUE	1.29 [0.52, 3.20]	0.58		
FIBF1	1.13 [0.44, 2.91]	0.79		
HOSPTRUE	1.77 [0.86, 3.64]	0.12		
MAP.prior.uncl	1.05 [1.03, 1.08]	<0.01	1.07 [1.04, 1.09]	<0.01
MAST	0.98 [0.95, 1.01]	0.20		
MAST30TRUE	0.22 [0.03, 1.75]	0.15		
MELD	1.03 [1.00, 1.06]	0.08	1.02 [0.93, 1.11]	0.75
MIST	0.99 [0.96, 1.02]	0.62		
OR.TIME	1.00 [1.00, 1.01]	0.20		
PCSTRUE	1.51 [0.80, 2.83]	0.20	1.17 [0.53, 2.58]	0.70
REGIONNational	1.54 [0.77, 3.04]	0.22		
SEX.DMale	1.34 [0.73, 2.48]	0.35		
SEXMale	0.83 [0.41, 1.67]	0.60		
SOLUW	2.61 [1.07, 6.39]	0.04	3.83 [1.27, 11.52]	0.02
TIPSTRUE	0.00 [0.00, Inf]	0.99		
UNOSHOP	2.12 [0.72, 6.24]	0.17		
VOYes	2.83 [1.46, 5.46]	<0.01	2.46 [1.08, 5.59]	0.03
VP.infusion.preTRUE	1.50 [0.75, 3.02]	0.25		

5.3 Average treatment effects

```

# ATE calculation using Zelig (zlogit)
avgte <- function(model) {
  z.ate <- to_zeig(model)
  z.ate$setx(PCS = FALSE)
  z.ate$setx1(PCS = TRUE)
  z.ate$sim()
  z.ate <- z.ate$get_qi(qi = "fd", xvalue = "x1")

  z.att <- to_zeig(model)
  z.att$ATT(treatment = "PCS")
  z.att <- get_qi(z.att, qi = "ATT", xvalue = "TE")
  return(list(ATE = c(estimate = mean(z.ate),
                    quantile(z.ate, c(0.025, 0.975))),
            ATT = c(estimate = mean(z.att),
                    quantile(z.att, c(0.025, 0.975)))))
}

# Unmatched ATE/ATT
Unmatched.te <- avgte(glmUnmatched)

# CEM ATE/ATT
CEM.te <- avgte(glmCEM)

```

Table 12: Average treatment effects

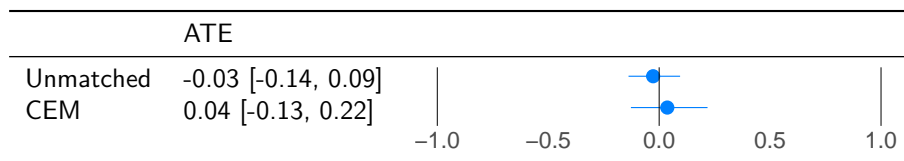
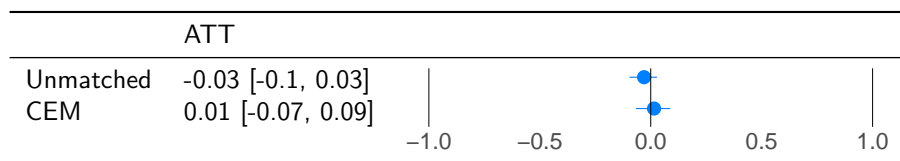


Table 13: Average treatment effects on the treated



5.4 Mean arterial pressure variation

- A: Absolute MAP values in mmHg are shown on the y-axis. The two distributions are similar. The smoothed estimates are statistically different (estimate [95% CI]: +3.26mmHg [1.36, 5.15], $p < 0.001$). Variation trends seem similar nonetheless.
- B: MAP values relative to the last anhepatic value (in %) The two distributions are similar. There is no significant difference between the two smoothed estimates (estimate [95% CI]: -0.19% [-2.22, 1.83], $p = 0.85$).
- C: MAP variation during reperfusion, according to PRS occurrence.

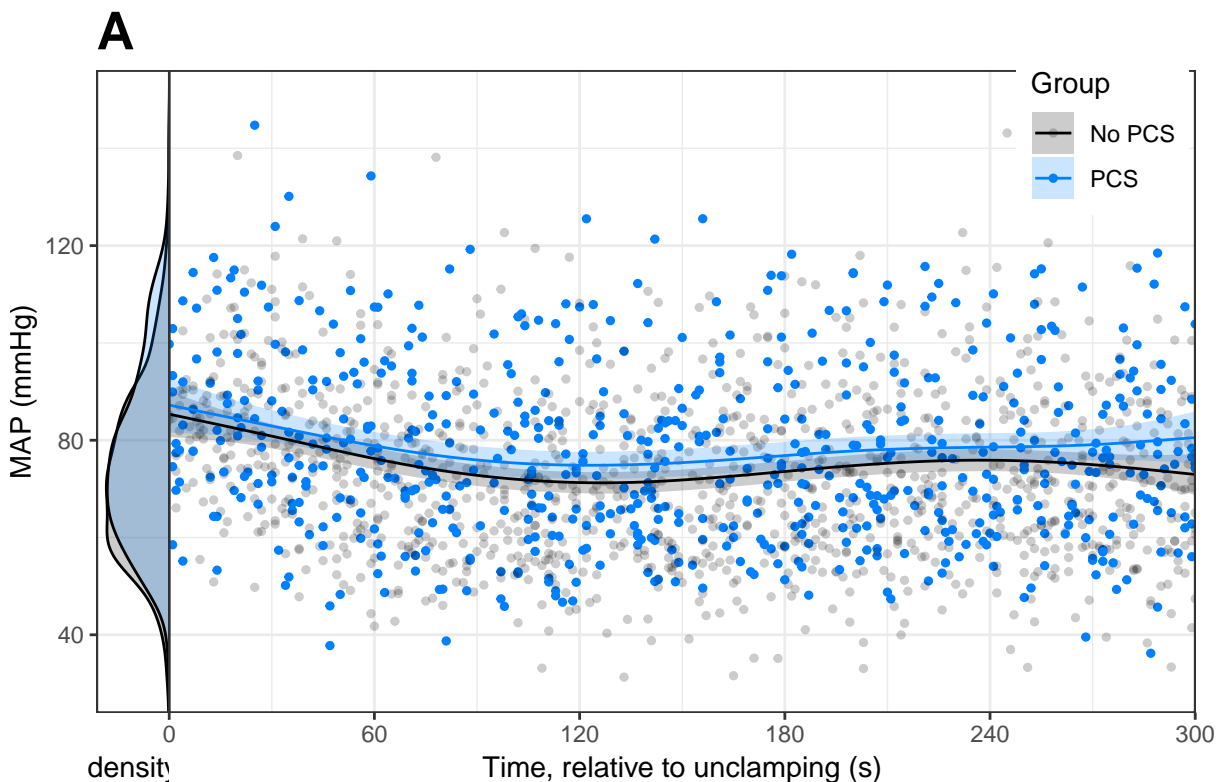
```
# Fit Generalized Additive Model with cubic regression splines
m <- gam(MAP ~ PCS + s(TIME.rel, by = PCS, bs = "cr"),
        data = map.svy,
        weights = wts)

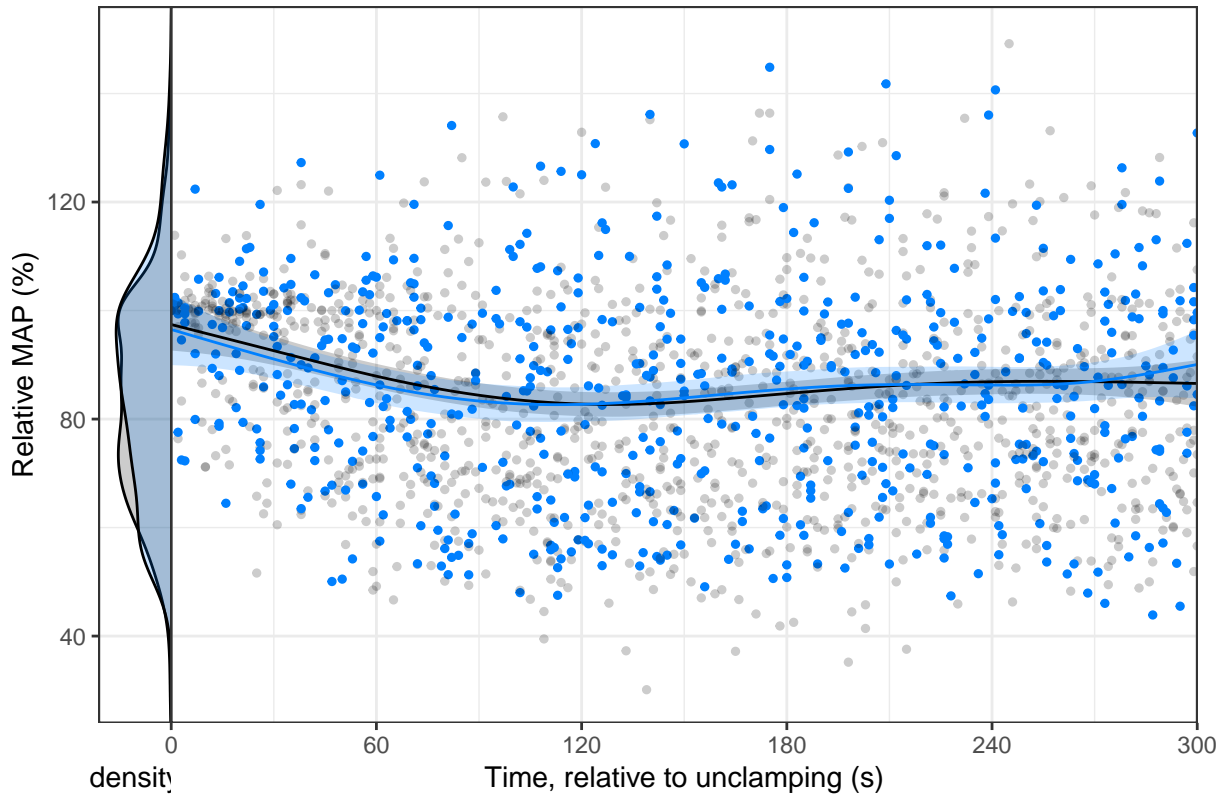
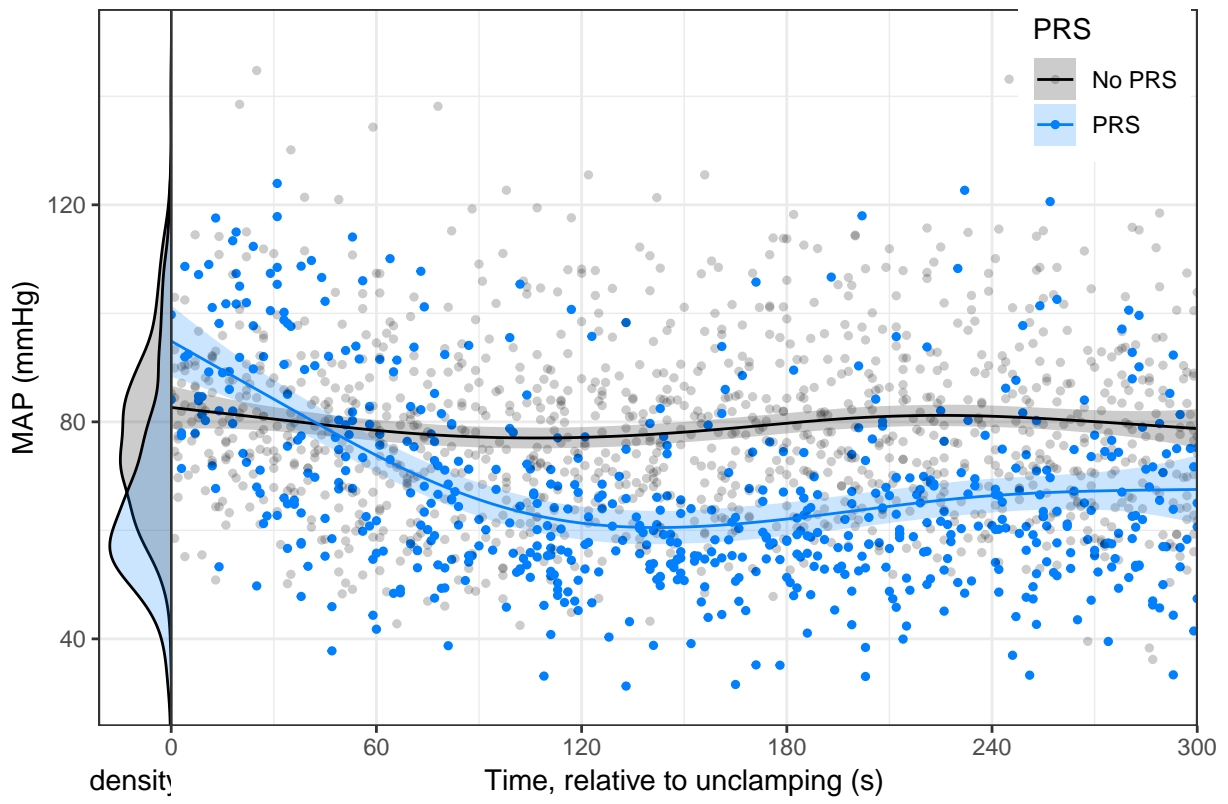
mrel <- gam(MAP.rel ~ PCS + s(TIME.rel, by = PCS, bs = "cr"),
          data = map.svy,
          weights = wts)

mprs <- gam(MAP ~ PRS + s(TIME.rel, by = PRS, bs = "cr"),
          data = map.svy,
          weights = wts)
```

Table 14: MAP variation during reperfusion (mmHg)

	Estimate [95% CI]
PCS	3.26 [1.36, 5.15]
PRS	-10.87 [-12.78, -8.96]



B**C**

6 Secondary results

6.1 Intraoperative variables

Table 15: Intraoperative variables according to PCS use

	No PCS	PCS	p
n	132	70	
COLD.I (median [range])	598 [226, 800]	475 [198, 766]	0.05
PRTL.C (median [range])	155 [47, 343]	176 [79, 289]	0.01
OR.TIME (median [range])	462 [234, 753]	478 [252, 720]	0.52
MAP.prior.uncl (median [range])	85 [61, 139]	91 [57, 146]	0.17
BLOOD (median [range])	1550 [200, 18400]	1450 [300, 13800]	0.65
VP.infusion.pre = TRUE (%)	86 (65)	56 (80)	0.07
VP.infusion.post = TRUE (%)	92 (70)	54 (77)	0.33
VP.bolus.post = TRUE (%)	22 (17)	2 (3)	0.01
CGUA (median [range])	3 [0, 24]	3 [0, 24]	0.50
CPA (median [range])	0 [0, 15]	0 [0, 2]	0.29
PFC (median [range])	0 [0, 6]	0 [0, 0]	0.01
EXP.VOL (median [range])	209 [0, 2500]	0 [0, 2250]	0.05
ALB0.04 (median [range])	4000 [1500, 21500]	5000 [2000, 16000]	0.01

Table 16: Intraoperative variables according to PRS occurrence

	No PRS	PRS	p
n	144	58	
COLD.I (median [range])	522 [198, 779]	590 [255, 800]	0.39
PRTL.C (median [range])	170 [47, 343]	168 [55, 289]	0.22
OR.TIME (median [range])	467 [234, 753]	472 [252, 720]	0.28
MAP.prior.uncl (median [range])	84 [57, 146]	98 [68, 141]	<0.01
BLOOD (median [range])	1472 [200, 18400]	1820 [300, 7300]	0.06
VP.infusion.pre = TRUE (%)	98 (68)	44 (76)	0.37
VP.infusion.post = TRUE (%)	103 (72)	42 (73)	0.85
VP.bolus.post = TRUE (%)	22 (15)	3 (4)	0.07
CGUA (median [range])	3 [0, 24]	3 [0, 15]	0.11
CPA (median [range])	0 [0, 8]	0 [0, 15]	0.45
PFC (median [range])	0 [0, 4]	0 [0, 6]	0.32
EXP.VOL (median [range])	0 [0, 2500]	0 [0, 2500]	0.46
ALB0.04 (median [range])	4000 [1500, 21500]	5500 [1500, 19000]	<0.01

6.2 Sub-group analysis

Table 17: Effect of PCS according to Child-Pugh class

	Child-Pugh score					
	A		B		C	
	No PCS	PCS	No PCS	PCS	No PCS	PCS
n	70	37	34	18	28	15
PRS = TRUE (%)	8 (12)	14 (38)	12 (36)	6 (33)	13 (47)	4 (27)

6.3 Graft histology and PRS

Table 18: Graft histology

	Postreperfusion syndrome			
	FALSE	TRUE	p	Missing
n	144	58		
MIST (median [range])	0 [0, 40]	0 [0, 70]	0.46	4
MAST (median [range])	1 [0, 70]	1 [0, 30]	0.69	4
FIB (%)			0.34	4
F0	123 (88)	44 (84)		
F1	17 (12)	7 (14)		
F2	0 (0)	1 (2)		
MAST30 = TRUE (%)	12 (8)	1 (2)	0.18	4
FIB12 = TRUE (%)	17 (12)	8 (16)	0.65	4

6.4 Post-operative outcome

Table 19: Post-operative complications

	Portocaval shunt			Postreperfusion syndrome			Missing
	FALSE	TRUE	p	FALSE	TRUE	p	
n	132	70		144	58		
Acute kidney injury (KDIGO 3)	25 (20)	15 (22)	0.729	29 (21)	11 (19)	0.790	5
Dialysis	21 (16)	4 (6)	0.078	16 (11)	9 (16)	0.518	0
Early Allograft Dysfunction	29 (23)	24 (38)	0.126	30 (22)	23 (43)	0.038	9
Primary non-function	8 (6)	0 (0)	0.361	8 (6)	0 (0)	0.423	0
Acute rejection	10 (7)	8 (11)	0.389	13 (9)	5 (9)	1.000	0
Chronic rejection	0 (0)	1 (1)	0.130	1 (1)	0 (0)	0.441	0
Biliary complications	4 (3)	5 (7)	0.142	4 (3)	5 (9)	0.027	0
90-day mortality	22 (17)	5 (7)	0.138	23 (16)	4 (7)	0.237	0
90-day re-transplantation	4 (3)	3 (4)	0.768	6 (4)	1 (2)	0.375	0

Table 20: Length of stay

	Portocaval shunt			Postreperfusion syndrome		
	FALSE	TRUE	p	FALSE	TRUE	p
n	132	70		144	58	
LOS (median [range])	20 [0, 182]	21 [0, 124]	0.063	20 [1, 180]	20 [0, 182]	0.514

6.5 Long-term survival

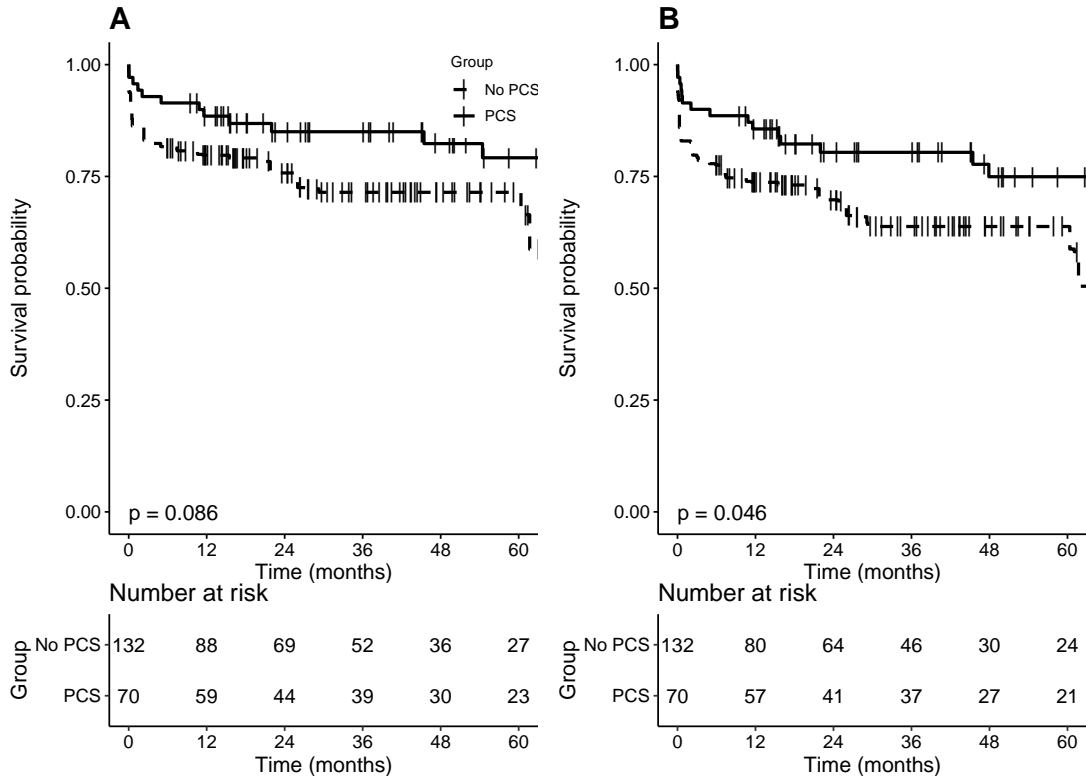


Table 21: 5-year survival

	No PCS	PCS	p
Patient survival	0.71 [0.64, 0.8]	0.79 [0.69, 0.91]	0.086
Graft survival	0.64 [0.55, 0.73]	0.75 [0.64, 0.87]	0.046

D Protocole d'étude prospective

Titre : Impact, sur la fonction rénale post-opératoire, d'une anastomose porto-cave temporaire lors d'une transplantation hépatique chez les receveurs présentant une hypertension portale chronique.

Patients

C'est un protocole monocentrique, randomisé, contrôlé, en ouvert. Il y a deux bras de traitement :

- bras APC : anastomose porto-cave confectionnée en début d'hépatectomie et mise en charge jusqu'à la fin de l'anastomose cavo-cave ;
- bras sans APC : transection de la veine porte en début ou en fin d'hépatectomie selon les habitudes du chirurgien.

Les patients visés sont les receveurs majeurs d'une première transplantation hépatique de foie entier. Les autres critères d'inclusion sont :

- âge supérieur à 18 ans ;
- préservation cave envisagée ;
- hypertension portale chronique évaluée par la présence de voies de dérivation macroscopiques⁹, d'ascite réfractaire, d'encéphalopathie chronique ou d'un gradient de pression porto-systémique supérieur à 10mmHg;
- consentement éclairé.

Les critères de non-inclusion sont :

- antécédent de transplantation hépatique ;
- antécédent d'hépatectomie ;
- présence d'une thrombose occlusive du tronc porte à l'imagerie ;
- transplantation multi-organes ;
- absence de cirrhose suspectée ;
- hépatites fulminantes.

9. Sur données scannographiques, classification de Saad^[68] modifiée par Faitot *et al.*^[28] : shunts ombilical, spléno-rénal indirect par collatérales rétro-gastriques, spléno-rénal direct, gastrique gauche, mésentériques et rétro-péritonéaux de plus de 5mm et TIPS.

Les critères d'exclusion sont :

- thrombose porte complète à l'exploration peropératoire et autres contre-indications à l'APC ;
- donneur décédé Maastricht 3 ;
- greffon de foie réduit (bi-partition) ;
- conservation impossible de la veine cave rétro-hépatique ;
- gradient porto-cave $< 10\text{mmHg}$.

Techniques chirurgicales

Prélèvement selon la technique habituelle, avec une solution de perfusion et de conservation unique (IGL-1) et une perfusion in situ double, aortique et portale. Préparation du greffon avec rinçage concomitant du greffon à l'Albumine 4% (un à deux flacons selon la taille du greffon). Pesée systématique du greffon.

Lors de l'hépatectomie, la décision finale d'inclusion est prise si aucune contre-indication à l'APC n'est décelée en peropératoire. Dans le bras APC, l'anastomose est réalisée dès la transection de la veine porte en début d'hépatectomie. Dans le bras sans APC, la veine porte est sectionnée précocement ou tardivement selon les conditions locales et le jugement du chirurgien. Une APC peut-être réalisée en cas de mauvaise tolérance hémodynamique constituant un préjudice pour le patient.

Reconstruction selon les techniques habituelles avec reperfusion portale précédant la reconstruction artérielle.

Prise en charge médicale et anesthésique

Les détails du protocole d'anesthésie sont à établir. Les principaux changements par rapport aux techniques habituelles du service sont :

- mise en place des cathéters nécessaires aux prises des pressions veineuses centrale et portale en continu ;
- système de mesure de l'IC et des RVS à préciser (sonde de Swan-Ganz, PICO ou Vigileo).

Immunosuppression classique (tacrolimus, mycophénolate-mofétil et corticoïdes).

Induction par basiliximab si insuffisance rénale pré- ou peropératoire.

Suivi post-opératoire

- par scanner systématique au 7^{ème} jour ;
- par doppler hépatique si possible à J1.

Recueil des données

- démographiques et préopératoires à la pré-inclusion
- prélèvement
 - base de données CRISTAL
 - pesée systématique du greffon après préparation
- données peropératoires nécessaires à l'inclusion (à définir)
 - avant la randomisation
- peropératoire
 - recueil des temps et durées opératoires sur support dédié
 - recueil des paramètres hémodynamiques via Diane
 - mesure des débits porte à l'aide de sondes doppler dédiées (matériel à définir)
- post-opératoire
 - paramètres biologiques hépatiques et rénaux
 - diurèse quotidienne
 - autres variables via une fiche de suivi à remplir à la sortie du patient
 - suivi régulier en post-opératoire précoce (suivi jusqu'à J90)
 - mortalité et taux de re-transplantation à 90 jours

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le taux d'insuffisance rénale post-opératoire KDIGO 3 dans les 7 premiers jours dans l'échantillon global. Les critères secondaires sont :

1. Hémodynamique

- paramètres hémodynamiques peropératoires
 - splanchniques
 - débit portal
 - débit artériel hépatique
 - pression portale
 - résistances vasculaires splanchniques
 - systémiques
 - pression veineuse centrale
 - index et débit cardiaques
 - fréquence cardiaque
 - résistances vasculaires systémiques
 - pression artérielle moyenne et survenue du syndrome post-reperfusion
 - pression artérielle pulmonaire moyenne et d'occlusion (pression capillaire)
 - diurèse horaire
 - pertes sanguines
 - expansion volémique
 - usage des vasopresseurs

2. Paramètres per- et post-opératoires

- paramètres liés à l'APC, le cas échéant
 - durée de mise en charge effective
 - temps de confection
 - débit de l'anastomose porto-cave
 - incidents
 - nécessité de démonter l'APC avant la confection de l'anastomose cavo-cave
- autres paramètres peropératoires
 - durée opératoire
 - durée des phases d'hépatectomie, d'anhépatie, post-reperfusion
 - durée d'ischémie froide
 - poids du greffon

- complications post-opératoires
 - rénales
 - évolution de la clairance de la créatinine (*UV/P*)
 - recours à la dialyse
 - diurèse quotidienne
 - infectieuses
 - bactériémies prouvées
 - antibioprophylaxie
 - biliaires (sténoses, fistules et biliomes)
 - dysfonction précoce du greffon (*early allograft dysfunction*)
 - non-fonction primaire
 - mortalité à 90 jours
 - re-transplantation à 90 jours

3. Analyse de sous-groupes

Les sous-groupes seront définis selon leur pertinence après acquisition des résultats.

Ils pourront intéresser :

- les shunts porto-systémiques, leur topographie et leur calibre
- la pression portale initiale
- la gravité de la maladie hépatique
- les caractéristiques du donneur (greffons marginaux)

Analyse statistique

Nombre de sujets nécessaires :

Dans l'étude rétrospective rapportée au chapitre 2, l'échantillon global montre :

- 22% d'insuffisance rénale post-opératoire (KDIGO 3) ;
- 23% et 27% en cas de présence ou d'absence de varices œsophagiennes, respectivement ;
- 27% en cas de score de Child non-A ;
- 34% en cas de score de Child C ;
- 35% en cas de MELD > 20.

Bien que l'hypertension portale chronique ne soit pas synonyme d'hépatopathie grave, ces deux variables sont corrélées et nous permettent d'attendre de notre étude prospective environ 30% d'insuffisance rénale aigüe post-opératoire dans l'échantillon global. Pour détecter un effet protecteur de l'APC de 20% avec un risque alpha de 5% et une puissance de 80%, 162 patients sont nécessaires¹⁰.

Randomisation :

- ratio 1-pour-1
- stratifiée de manière à construire un modèle expérimental « bloqué »
 - variables de stratification à définir
- par blocs
- en ouvert

Évaluation des caractéristiques démographiques et préopératoires par des tests univariés entre les deux bras de traitement. Évaluation de l'objectif principal par régression logistique multiple, et des objectifs secondaires par des tests univariés et/ou régression logistique multiple.

10. calcul préliminaire réalisé avec le calculateur disponible à l'adresse suivante : <https://clincalc.com/stats/samplesize.aspx>

E Communications scientifiques

L'étude rétrospective rapportée dans cette thèse fait l'objet d'un projet de publication dans une revue scientifique avec comité de lecture. L'article original a été soumis au journal HPB. Il n'est pas reproduit ici, car redondant et volumineux ; il est cependant disponible sur demande.

Ce travail a également fait l'objet de communications affichées (posters) au quatorzième congrès de la Société Française de Chirurgie Digestive à Marne-la-Vallée en novembre 2018 ainsi qu'en mai 2019 au vingt-cinquième congrès de l'International Liver Transplantation Society à Toronto.

Références bibliographiques

1. Bollman JL. The Animal With an Eck Fistula. *Physiol Rev.* 1961;41:607-621.
2. Eck NV. K Voprosu o Perevyazkie Vorotnois Veni: Predvaritelnoye Soobschjenye. *Voen Med J.* 1877;130:1-2.
3. Child CG. Eck's Fistula. Concerning Ligation of the Vena Porta: Preliminary Notification. (Translation). *Surg Gynecol Obstet.* 1953;96:375-376.
4. Konstantinov IE. Eck-Pavlov Shunt: The 120th Anniversary of the First Vascular Anastomosis. *Surgery.* 1997;121:640-645.
5. Carrel A. La Technique Opératoire Des Anastomoses Vasculaires et La Transplantation Des Viscères. *Lyon Méd.* 1902;98:859-864.
6. Carrel A, Guthrie C-C. Méthode Simple Pour Établir Une Fistule d'Eck. *C R Séances Soc Biol Fil.* 1906;60:1104-1106.
7. Starzl TE, Porter KA, Francavilla A, McDermott WV. The Eck Fistula in Animals and Humans. *Curr Probl Surg.* 1983;20:687-752.
8. Hebbert RF. Talma's Operation for Ascites. *Indian Med Gaz.* 1908;43:298-299.
9. Warren WD. Presidential Address: Reflections on the Early Development of Portacaval Shunts. *Ann Surg.* 1980;191:519-527.
10. Hahn M, Massen O, Nencki M, Pawlow J. Die Eck'sche Fistel Zwischen Der Unteren Hohlvene Und Der Pfortader Und Ihre Folgen Für Den Organismus. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1893;32:161-210.
11. Shawcross DL, Damink SWMO, Butterworth RF, Jalan R. Ammonia and Hepatic Encephalopathy: The More Things Change, the More They Remain the Same. *Metab Brain Dis.* 2005;20:169-179.
12. Donovan AJ, Covey PC. Early History of the Portacaval Shunt in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1978;147:423-430.
13. Vidal ME. Traitement Chirurgical Des Ascites Dans Les Cirrhoses Du Foie. 16ème Congrès Fr Chir. 1903;16:294.
14. Picache RS, Kapur BM, Starzl TE. The Effect of Liver Disease on the Need for Venous Decompression during the Anhepatic Phase of Canine Orthotopic Liver Transplantation. *Surgery.* 1970;67:319-321.
15. Pappas G, Palmer WM, Martineau GL, Penn I, Halgrimson CG, Groth CG, et al. Hemodynamic Alterations Caused during Orthotopic Liver Transplantation in Humans. *Surgery.* 1971;70:872-875.
16. Calne RY, Williams R. Liver Transplantation in Man - I, Observations on Technique and Organization in Five Cases. *Br Med J.* 1968;4:535-540.
17. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK, et al. Extended Survival in 3 Cases of Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver. *Surgery.* 1968;63:549-563.

18. Stieber AC, Marsh Jr JW, Starzl TE. Preservation of the Retrohepatic Vena Cava during Recipient Hepatectomy for Orthotopic Transplantation of the Liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168:542.
19. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of Liver Transplantation. *Hepatology.* 1982;2:614-636.
20. Belghiti J, Noun R, Sauvanet A. Temporary Portocaval Anastomosis with Preservation of Caval Flow during Orthotopic Liver Transplantation. *Am J Surg.* 1995;169:277-279.
21. Nimura Y, Hayakawa N, Kamiya J, Kondo S, Shionoya S. Hepatic Segmentectomy with Caudate Lobe Resection for Bile Duct Carcinoma of the Hepatic Hilus. *World J Surg.* 1990;14:535-543.
22. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic Liver Transplantation with Preservation of the Inferior Vena Cava. *Ann Surg.* 1989;210:649-652.
23. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A New Technique of Side to Side Caval Anastomosis during Orthotopic Hepatic Transplantation without Inferior Vena Caval Occlusion. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;175:270-272.
24. Tzakis AG, Reyes J, Nour B, Marino IR, Todo S, Starzl TE. Temporary End to Side Portacaval Shunt in Orthotopic Hepatic Transplantation in Humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:180.
25. Belghiti J, Noun R, Sauvanet A, Durand F, Aschehoug J, Erlinger S, et al. Transplantation for Fulminant and Subfulminant Hepatic Failure with Preservation of Portal and Caval Flow. *Br J Surg.* 1995;82:986-989.
26. Kluger MD, Memeo R, Laurent A, Tayar C, Cherqui D. Survey of Adult Liver Transplantation Techniques (SALT): An International Study of Current Practices in Deceased Donor Liver Transplantation. *HPB.* 2011;13:692-698.
27. Czigany Z, Scherer MN, Pratschke J, Guba M, Nadalin S, Mehrabi A, et al. Technical Aspects of Orthotopic Liver Transplantation: A Survey-Based Study Within the Eurotransplant, Swisstransplant, Scandiatransplant, and British Transplantation Society Networks. *J Gastrointest Surg.* 2018;
28. Faitot F, Addeo P, Besch C, Michard B, Oncioiu C, Ellero B, et al. Passive Mesenterico-Saphenous Shunt: An Alternative to Portocaval Anastomosis for Tailored Portal Decompression during Liver Transplantation. *Surgery.* 2018;
29. de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, Bilbao I, Balsells J. Portocaval Shunt Throughout Anhepatic Phase in Orthotopic Liver Transplantation for Cirrhotic Patients. *Transplant Proc.* 2007;39:2280-2284.
30. Figueras J. Temporary Portocaval Shunt during Liver Transplantation with Vena Cava Preservation. Results of a Prospective Randomized Study. *Liver Transpl.* 2001;7:904-911.
31. Margarit C, de Cenarruzabeitia IL, Lázaro JL, Cancino JD, Rojas LH, Escartín A, et al. Portacaval Shunt and Inferior Vena Cava Preservation in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:3896-3898.

32. Pratschke S, Meimarakis G, Bruns CJ, Kaspar M, Prix N, Zachoval R, et al. Temporary Intraoperative Porto-Caval Shunt: Useless or Beneficial in Piggy Back Liver Transplantation? *Transpl Int.* 2013;26:90-98.
33. Aggarwal S, Kang Y, Freeman JA, Fortunato FL Jr., Pinsky MR. Postreperfusion Syndrome: Hypotension after Reperfusion of the Transplanted Liver. *J Crit Care.* 1993;8:154-160.
34. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M, et al. Postreperfusion Syndrome during Liver Transplantation for Cirrhosis: Outcome and Predictors. *Liver Transpl.* 2009;15:522-529.
35. Fukazawa K, Yamada Y, Gologorsky E, Arheart KL, Pretto EA. Hemodynamic Recovery Following Postreperfusion Syndrome in Liver Transplantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:994-1002.
36. Casciato P, Ambrosi N, Caro F, Vazquez M, Müllen E, Gadano A, et al. α -Lipoic Acid Reduces Postreperfusion Syndrome in Human Liver Transplantation - a Pilot Study. *Transpl Int.* 2018;31:1357-1368.
37. Jeong S-M. Postreperfusion Syndrome during Liver Transplantation. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68:527.
38. Ryu H-G, Jung C-W, Lee C-S, Lee J. Nafamostat Mesilate Attenuates Postreperfusion Syndrome during Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2011;11:977-983.
39. Brisson H, Arbelot C, Monsel A, Parisot C, Girard M, Savier E, et al. Impact of Graft Preservation Solutions for Liver Transplantation on Early Cytokine Release and Postoperative Organ Dysfunctions. A Pilot Study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017;41:564-574.
40. García-Gil FA, Serrano MT, Fuentes-Broto L, Arenas J, García JJ, Güemes A, et al. Celsior versus University of Wisconsin Preserving Solutions for Liver Transplantation: Postreperfusion Syndrome and Outcome of a 5-Year Prospective Randomized Controlled Study. *World J Surg.* 2011;35:1598-1607.
41. Bukowicka B, Akar RA, Olszewska A, Smoter P, Krawczyk M. The Occurrence of Postreperfusion Syndrome in Orthotopic Liver Transplantation and Its Significance in Terms of Complications and Short-Term Survival. *Ann Transplant.* 2011;16:26-30.
42. Ramsay M. The Reperfusion Syndrome: Have We Made Any Progress? *Liver Transpl.* 2008;14:412-414.
43. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors. *Liver Transpl.* 2010;16:943-949.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1-138.
45. Iacus SM, King G, Porro G. Causal Inference without Balance Checking: Coarsened Exact Matching. *Polit Anal.* 2012;20:1-24.

46. Iacus SM, King G, Porro G. A Theory of Statistical Inference for Matching Methods in Causal Research. *Polit Anal.* 2019;27:46-68.
47. Stuart EA. Matching Methods for Causal Inference: A Review and a Look Forward. *Stat Sci.* 2010;25:1-21.
48. Hilmi I, Horton CN, Planinsic RM, Sakai T, Nicolau-Raducu R, Damian D, et al. The Impact of Postreperfusion Syndrome on Short-Term Patient and Liver Allograft Outcome in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:504-508.
49. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional Aspects on the Pathophysiology of Portal Hypertension in Cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;57:458-461.
50. Feng S, Goodrich N, Bragg-Gresham J, Dykstra D, Punch J, DeRoy M, et al. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *Am J Transplant.* 2006;6:783-790.
51. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012;12:2789-2796.
52. Chui AKK, Shi L, Tanaka K, Rao ARN, Wang LS, Bookallil M, et al. Postreperfusion Syndrome in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2000;32:2116-2117.
53. Kork F, Rimek A, Andert A, Becker NJ, Heidenhain C, Neumann UP, et al. Visual Quality Assessment of the Liver Graft by the Transplanting Surgeon Predicts Postreperfusion Syndrome after Liver Transplantation: A Retrospective Cohort Study. *BMC Anesthesiol.* 2018;18.
54. Nanashima A, Pillay P, Crawford M, Nakasuji M, Verran DJ, Painter D. Analysis of Postrevascularization Syndrome after Orthotopic Liver Transplantation: The Experience of an Australian Liver Transplantation Center. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.* 2001;8:557-563.
55. Xu Z-D, Xu H-T, Yuan H-B, Zhang H, Ji R-H, Zou Z, et al. Postreperfusion Syndrome during Orthotopic Liver Transplantation: A Single-Center Experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11:34-39.
56. Croome KP, Lee DD, Croome S, Chadha R, Livingston D, Abader P, et al. The Impact of Postreperfusion Syndrome during Liver Transplantation Using Livers with Significant Macrosteatosis. *Am J Transplant.* 2019;ajt.15330.
57. Khosravi MB, Sattari H, Ghaffaripour S, Lahssae M, Salahi H, Sahmeddini MA, et al. Post-Reperfusion Syndrome and Outcome Variables after Orthotopic Liver Transplantation. *Int J Organ Transplant Med.* 2010;1:115.
58. Siniscalchi A. Post Reperfusion Syndrome during Liver Transplantation: From Pathophysiology to Therapy and Preventive Strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1551.
59. King G, Nielsen R. Why Propensity Scores Should Not Be Used for Matching. *Polit Anal.* 2019;1-20.

60. Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F, et al. Four Hundred and Twenty-Three Consecutive Adults Piggy-Back Liver Transplantations with the Three Suprahepatic Veins: Was the Portal Systemic Shunt Required? *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:591-596.
61. Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JAC, et al. Conventional versus Piggyback Technique of Caval Implantation; without Extra-Corporeal Venovenous Bypass. A Comparative Study. *Transpl Int.* 2006;19:795-801.
62. Nacif LS, Zanini LY, Sartori VF, Kim V, Rocha-Santos V, Andraus W, et al. Intraoperative Surgical Portosystemic Shunt in Liver Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Transplant.* 2018;23:721-732.
63. Pratschke S, Rauch A, Albertsmeier M, Rentsch M, Kirschneck M, Andrassy J, et al. Temporary Intraoperative Porto-Caval Shunts in Piggy-Back Liver Transplantation Reduce Intraoperative Blood Loss and Improve Postoperative Transaminases and Renal Function: A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2016;40:2988-2998.
64. Weniger M, Andrassy J, Weig T, Grabein B, Crispin A, Rentsch M, et al. Temporary Intra-Operative Portocaval Shunts, Post-Operative Infections, and Mid-Term Survival after Cava-Sparing Liver Transplantation. *Surg Infect.* 2017;18:803-809.
65. Rayar M, Levi Sandri GB, Cusumano C, Locher C, Houssel-Debry P, Camus C, et al. Benefits of Temporary Portocaval Shunt during Orthotopic Liver Transplantation with Vena Cava Preservation: A Propensity Score Analysis. *Liver Transpl.* 2017;23:174-183.
66. Steib A, Saada A, Clever B, Lehmann C, Freys G, Levy S, et al. Orthotopic Liver Transplantation with Preservation of Portocaval Flow Compared with Venovenous Bypass. *Liver Transpl.* 1997;3:518-525.
67. Ghinolfi D, Martí J, Rodríguez-Laiz G, Sturdevant M, Iyer K, Bassi D, et al. The Beneficial Impact of Temporary Porto-Caval Shunt in Orthotopic Liver Transplantation: A Single Center Analysis: The Temporary Porto-Caval Shunt in Liver Transplantation. *Transpl Int.* 2011;24:243-250.
68. Saad WEA. Vascular Anatomy and the Morphologic and Hemodynamic Classifications of Gastric Varices and Spontaneous Portosystemic Shunts Relevant to the BRTO Procedure. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013;16:60-100.

AUTEUR : Nom : Chebaro

Prénom : Alexandre

Date de Soutenance : 6 Juin 2019

Titre de la Thèse : Effets de l'anastomose porto-cave temporaire et son rôle dans la prévention du syndrome post-reperfusion au cours de la transplantation hépatique. Étude rétrospective monocentrique chez 202 patients appariés.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Chirurgie

DES + spécialité : Chirurgie générale ; Chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : surgical technique, vena cava preservation, anesthetic management, coarsened exact matching

Résumé :

Background: Postreperfusion syndrome (PRS) has been associated with severe adverse effects such as acute kidney injury, graft loss or post-operative death. The objective of this study was to estimate the effect of a temporary portocaval shunt (PCS) during liver transplantation on PRS occurrence. **Methods:** From a monocentric cohort of 340 liver recipients between 2009 and 2016, 70 recipients with PCS were matched with 132 controls without PCS, using coarsened exact matching. **Results:** In the matched sample, median patient age was 56 years old, median MELD was 11, Child-Pugh score was A in 107 (53%) patients, and main indication for transplantation was hepatocellular carcinoma. PRS occurred in 58 (29%) patients and was associated with an increased risk of early allograft dysfunction and biliary complications. Predictors of PRS were presence of oesophageal varices, use of University of Wisconsin preservation solution, and high MAP prior to reperfusion. In multiple regression, PCS was not associated with PRS (OR [95% CI]: 1.17 [0.53, 2.58], $p = 0.701$). **Conclusions:** PCS use during liver transplantation did not prevent PRS occurrence in this matched sample, in which most patients had compensated liver cirrhosis. Whether an effect exists in patients with severe liver disease needs to be further investigated.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François-René PRUVOT

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Docteur Pauline DEVAUCHELLE

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI