Titre de la thèse

Anthropométrie et transplantation hépatique : de l'appariement donneur-receveur aux difficultés techniques.

Laboratoire: ICUBE - UMR 7357

Nom et prénom du doctorant : Addeo Pietro

Directeur(s) de thèse : Benoit Naegel
Co-encadrement : Vincent Noblet Adrien Krakenbuhl

Pietro ADDEO
Directeur(s) de thèse : Benoit Naegel, Philippe Bachellier
Co-encadrement : Vincent Noblet, Adrien Krakenbhul

Résumé

La transplantation hépatique à partir de donneur cadavérique représente le traitement de choix de l'insuffisance hépatique terminale et de certaines formes de cancers primitifs et secondaires du foie. Chaque année plus de 1200 transplantations hépatiques à partir de donneurs cadavériques sont réalisées en France [1]. Le choix d'un receveur est actuellement basé sur un score qui tient en compte la gravité clinique et biologique du receveur, exception faite de certaines particularités définies par l'agence de la biomédecine [1]. Un appariement optimal entre le foie du potentiel donneur (D) et la cavité abdominale du receveur (R) est primordial afin d'éviter toute forme de discordance ([2]) : un organe de grand volume chez un petit receveur ([large-for-size(LFS)] ou à contrario un organe de petit volume chez un grand receveur [Small for size(SFS)]. Ces discordances ont été caractérisé sur le plan clinique par un taux augmenté de dysfonction des greffons, de complications chirurgicales, de mortalité postopératoire et par une survie réduite du greffon au long terme[3-6]. Ces deux syndromes, très connus lors de greffe à partir de donneurs vivants adultes (SFS) ou lors de greffe de l'enfant (LFS), restent rares et peu étudiés lors des greffes issues de donneurs en morte encéphalique [5]. Une large étude rétrospective a néanmoins confirmé une survie réduite de l'organe et du patient lors d'inadéquation entre volume du greffon et la cavité du receveur [3]. Actuellement, poids et taille représentent les deux seules caractéristiques anthropométriques utilisées par les chirurgiens transplanteurs lors du choix d'un greffon hépatique. Ce choix est largement basé sur l'expérience personnelle du chirurgien ; il est influencé par le volume du foie des donneurs et l'appréciation du volume de la cavité abdominale des patients en attente de greffe. La possibilité de visualiser les scanners des donneurs sur un serveur anonymisé et parallèlement revoir les images du potentiel receveur fournit actuellement une aide au choix : mais en aucun cas des acquisitions volumétriques ne sont disponibles. Le traitement d'images et les analyses statistiques pourraient affiner cette procédure d'appariement largement basé sur l'expérience personnelle. Dans cette optique nous avons conçu un projet de thèse mené par étape (**Figure 1**).Une première phase a consisté dans une revue de la littérature afin de définir l'incidence

et les conséquences cliniques liées à la transplantation d'un foie de grand volume chez un petit receveur ([large-for-size(LFS)] syndrome. Puis nous avons évalué : 1) l'impact de l'anthropométrie sur la variabilité du poids d'un greffon hépatique ;2) l'impact de l'anthropométrie sur la variabilité du volume du foie de cirrhose et de la cavité abdominale ;3) l'impact de l'anthropométrie sur les difficultés techniques (durée opératoire et pertes hématiques) de la transplantation hépatique.

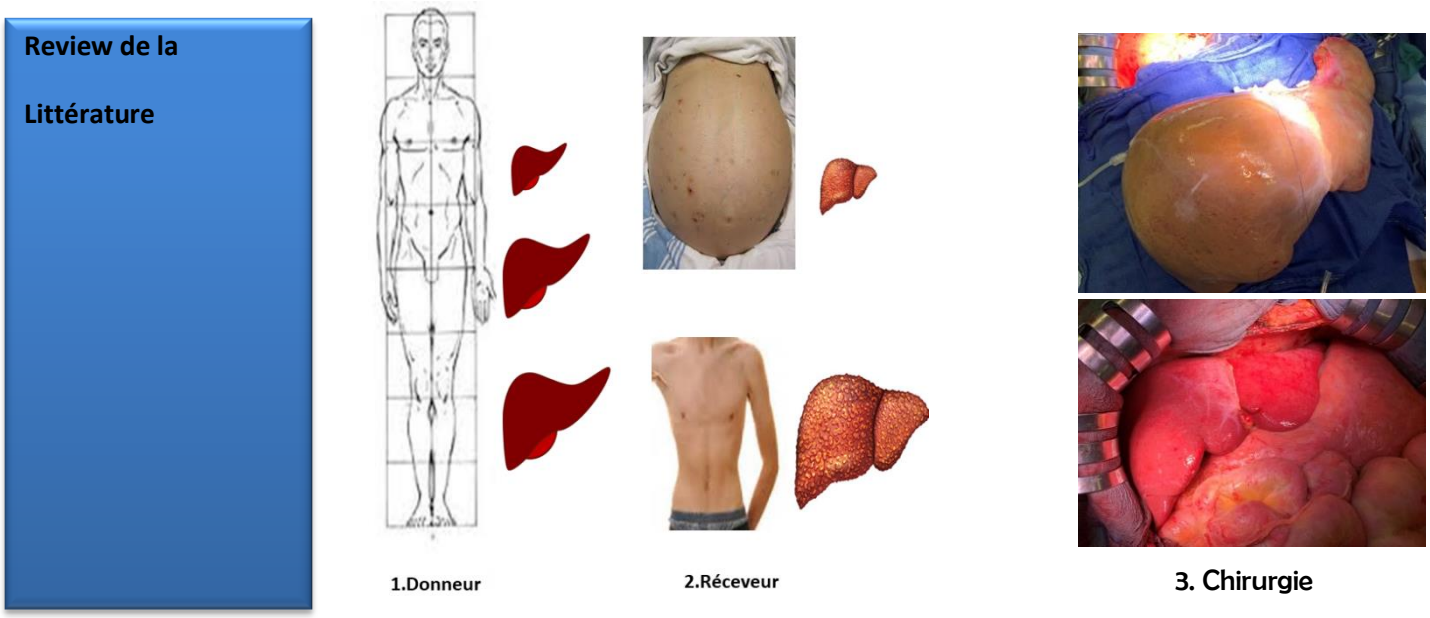

Figure 1 : Représentation graphique des différentes phases du travail de thèse.

<u>Définition du Large-for-size syndrome</u>

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature sur la définition, les manifestations cliniques et le traitement du large-for-size syndrome.

De l'analyse de la littérature nous avons retrouvé :

1) Quatre définitions utilisées dans la pratique clinique
    - Graft-recipient weight ratio (GRWR)
    - Body surface area index (BSAi)
    - Donor standardized total liver volume (sTLV)-recipient sTLV ratio

- Graft-weight/Right anteroposterior distance (RAP) ratio

2) Onze études rapportant 81 patients avec un LFS associé à un taux de mortalité postopératoire de 16% ;
3) La description des solutions techniques devant un LFS (réduction du greffon, prothèse biologique pour fermeture pariétale, VAC thérapie pour fermeture différée) ;
4) Nous avons proposé une définition du LFS intégrant des données biologiques et cliniques.

<u>Prédiction préopératoire du poids d'un greffon</u>

De façon rétrospective, après collecte des données cliniques d'une cohorte de 500 donneurs de foie en mort encéphalique, nous avons testé la performance de 17 différentes formules basées sur les données anthropométriques à l'aide du MAE (médian absoute error) et du MAPE (médian absoute pourcentage error) dans la prédiction du poids de greffon [7, 8]. Nous avons ainsi analysé les facteurs associées à des discordances entre le poids prédit et le poids retrouvé (avec une marge supérieure à 20%) après appariement par score de propension des donneurs avec un poids et taille similaire. Les résultats de cette analyse ont montré :

- La formule de Hashimoto était associée avec un MAE plus bas parmi toutes les formules.
- Le poids du greffon était sous-estimé avec une marge d'erreur >20% en 53/500 (10,6%) donneurs et surestimé en 62/500(12%) donneurs.
- Apres appariement sur score de propension un âge >65 ans ou <30 ans, une augmentation des enzymes de cholestase était facteurs associés avec une surestimation du poids du greffon ; Ainsi un âge >65 ans, une durée de ventilation > 7 jours et une augmentation du périmètre abdominale était des facteurs associées avec une sous-estimation du poids du greffon ;

Prédiction préopératoire du volume hépatique et du volume de cavité chez les patients cirrhotiques

De façon rétrospective, nous avons réalisé à l'aide du système de segmentation semi-automatique Philipps, les volumes hépatiques et de l'hypocondre droit d'une cohorte de 275 receveurs cirrhotiques. Nous avons testé la performance de 17 différentes formules basées sur les données anthropométriques à l'aide du MAE (médian absoute error) et du MAPE (médian absoute pourcentage error) dans la prédiction du volume de foie de cirrhose [7, 8]. Nous avons ainsi analysé les facteurs associées à de discordance entre le volume prédit et le volume retrouvé (avec une marge supérieure à 20%).

Les résultats de cette analyse ont montré :

- La formule de Hashimoto était associe avec un MAE plus bas parmi toutes les formules ;
- Le volume du foie de cirrhose était sous-estimé avec une marge d'erreur >20% en 62/275(22,5%) receveurs et surestimé en 81/275(29%) receveurs ;
- En analyse multivariée : le BSA, l'âge, la présence d'une hypertension portale sévère et de shunt porto systémiques étaient facteurs associés avec les variations de volume du foie de cirrhose. La présence d'espace additionnel (espace finale disponible pour la greffe) était influencé par le diamètre antéropostérieure de l'hypocondre droit, la taille, la présence d'ascite et de shunts portosystémiques.

Impact de l'anthropométrie sur les difficultés technique de la TH

De façon rétrospective, nous avons collecté les donnes cliniques, biologiques, peropératoires et radiologiques d'une cohorte de 181 TH consécutives effectuées par le même operateur. Nous avons à l'aide du système de segmentation semi-automatique Philips, mesuré sur les scanners préopératoires de ces patients certains donnés anthropométriques et volumétriques du foie. De l'analyse de ces données nous avons voulu déterminer si un effet courbe d'apprentissage existait et identifier les facteurs associées à une augmentation de la durée opératoire et des pertes sanguines.

Les résultats de cette analyse ont montré que :

- Une courbe d'apprentissage de 70 cas était nécessaire pour réduire les pertes hématiques et les durées opératoires ;
- Les facteurs associées à une augmentation des difficultés techniques était la présence d'une chirurgie abdominale auparavant, la morphologie du segment 1(largeur et longueur), la technique utilisée mais ni l'anthropométrie des patients ni la volumétrie hépatique avaient un impact.

Travaux publiés ou en cours

1) Pietro Addeo , Vincent Noblet , Benoit Naegel , Philippe Bachellier Large-for-Size Orthotopic Liver Transplantation: a Systematic Review of Definitions, Outcomes, and Solutions J Gastrointest Surg 2020 May;24(5):1192-1200. doi: 10.1007/s11605-019-04505-5. Epub 2020 Jan 9.

2) Pietro Addeo MD , Benoit Naegel PhD, Adrien Krakenbuhl PhD, François Faitot MD, Caroline Schaaf MD, Alfonso Terrone MD, Philippe Bachellier MD, Vincent Noblet PhD[2]Analysis of factors associated with discrepancies between predicted and observed liver weight in liver transplantation. Major revisions Liver International

3) Pietro Addeo[1,2], Caroline Schaaf[1],Vincent Noblet[2] , François Faitot[1,2]Camille Besch[1,3], Lawrence Serfaty[3], Gilles Mahoudeau [4], Philippe Bachellier[1] The learning curve for piggyback liver transplantation: identifying factors challenging surgery. Major revisions Surgery

4) Pietro Addeo MD, Benoit Naegel PhD, Adrien Krakenbuhl PhD, François Faitot MD, Chloe Paul, Pierre De Mathelin MD, Philippe Bachellier MD, Vincent Noblet PhD[2]. Anticipating the place for a liver graft: a computed tomography-based volumetric estimation in cirrhotic patients. Surgery in submission

Communications

Courbe d'apprentissage pour la transplantation hépatique avec piggy-back : facteurs prédictifs de transplantation difficile.

Pietro Addeo[1,2], Caroline Schaaf[1],Vincent Noblet[2] , François Faitot[1,2]Camille Besch[1,3], Lawrence Serfaty[3], Gilles Mahoudeau [4], Philippe Bachellier envoyée pour le 16eme Congres de la Société Française de Chirurgie Digestive et Hépato-bilio-pancréatique.

Références

1. Durand F, Antoine C, Soubrane O. Liver Transplantation in France. Liver Transpl 2019; 25: 763-770.
2. Fukazawa K, Nishida S. Size mismatch in liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 457-466.
3. Fukazawa K, Nishida S, Pretto EA, Jr. et al. Detrimental graft survival of size-mismatched graft for high model for end-stage liver disease recipients in liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23: 406-413.
4. Fukazawa K, Nishida S, Volsky A et al. Body surface area index predicts outcome in orthotopic liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2011; 18: 216-225.
5. Allard MA, Lopes F, Frosio F et al. Extreme large-for-size syndrome after adult liver transplantation: A model for predicting a potentially lethal complication. Liver Transpl 2017; 23: 1294-1304.
6. Brustia R, Perdigao F, Sepulveda A et al. Negative wound therapy to manage large-for-size liver graft mismatch. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015; 39: 552-554.
7. Shaw BI, Burdine LJ, Braun HJ et al. A Formula to Calculate Standard Liver Volume Using Thoracoabdominal Circumference. Transplant Direct 2017; 3: e225.
8. Allard MA, Baillie G, Castro-Benitez C et al. Prediction of the Total Liver Weight using anthropological clinical parameters: does complexity result in better accuracy? HPB (Oxford) 2017; 19: 338-344.