

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Louise HEBRARD

TITRE

« Two-stage liver transplantation » et phase d'anhépatie :
cohorte nationale française et revue systématique de la littérature

Présentée et soutenue publiquement le **09 Octobre 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Éric LEVESQUE, Anesthésie-Réanimation, PU, Faculté de Médecine
– Tours

Membres du Jury :

Professeur Fabien ESPITALIER, Anesthésie-Réanimation Faculté de Médecine – Tours

Docteur Paer-Selim ABBACK, Anesthésie-Réanimation, PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Zahida GUENDIL, Anesthésie-Réanimation, PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Anne-Charlotte TELLIER, Anesthésie-Réanimation, PH, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Docteur Paer-Selim ABBACK, Anesthésie-Réanimation - Tours

RESUME EN FRANÇAIS

Contexte : La TH demeure le traitement de référence de l'IHA et des maladies chroniques évoluées du foie. Dans certaines situations extrêmes (TLS, PNF, hémorragie hépatique massive...), le pronostic vital est engagé à très court terme. L'indication de TH est formelle, mais sa réalisation immédiate peut être limitée par l'indisponibilité d'un greffon. Dans ce contexte, la TH en deux temps, constitue une stratégie de relais : le patient reste en phase anhépatique, en attendant un nouveau foie disponible. Cette phase représente un véritable défi, compte tenu du risque élevé de complications métaboliques, hémodynamiques et infectieuses. A ce jour, la littérature reste dominée par des cas isolés et des séries limitées, sans données solides à grande échelle.

Objectif : Décrire la prise en charge des patients en phase anhépatique, analyser les facteurs associés à la survie, et confronter ces résultats aux données de la littérature internationale.

Matériels et méthodes : Nous avons conduit une étude rétrospective, multicentrique, incluant 33 patients pris en charge dans 7 centres français entre janvier 2014 et juin 2025. Parmi eux, 28 ont pu bénéficier d'une TH ultérieure. Les données démographiques, cliniques, biologiques, hémodynamiques et périopératoires ont été collectées. Les résultats ont été comparés à une revue systématique des cas de la littérature internationale. Les analyses statistiques incluaient comparaisons de médianes avec intervalles interquartiles et analyses de survie.

Résultats : Dans la cohorte française, la survie globale à 1 an après hépatectomie était de 55 %, avec une mortalité précoce marquée dans les 15 premiers jours postopératoires. La survie tend à se stabiliser au-delà d'une de 6 mois. Dans la cohorte élargie internationale (n=129), la survie à 1 an était similaire (57 %).

Les facteurs associés à la mortalité à 1 mois avant la greffe étaient principalement d'ordre rénal ou liés aux thérapeutiques de suppléance, avec un recours plus fréquent à l'épuration extrarénale pré-hépatectomie, à la plasmaphérèse et à la polytransfusion. En revanche, ni la durée de la phase anhépatique ni le nombre de défaillances d'organes au moment de la transplantation ne permettaient de discriminer clairement les survivants. Dans la cohorte fusionnée (n = 129), un âge plus jeune était associé à une meilleure survie. Par ailleurs, au cours de la phase anhépatique, une amélioration hémodynamique était constatée, marquée par une diminution significative des besoins en NORADRENALINE dans les heures suivant l'explantation (p = 0,021). Enfin, dans le contexte de pénurie de greffons, le nombre de défaillances d'organes durant la phase d'anhépatie demeure informatif pour la prise de décision : survie de 100 % lorsque ≤ 2 défaillances sont présentes, 0 % avec 6 défaillances, et pronostics intermédiaires ($\approx 56-75$ %) pour 3 à 5 défaillances.

Conclusion

La TH en deux temps avec phase d'anhépatie, demeure une option rare mais potentiellement salvatrice dans des situations extrêmes. Nos résultats confirment que la survie à 1 an peut atteindre 55–57 % chez des patients pour lesquels le pronostic vital était engagé à court terme. L'âge et le délai avant hépatectomie émergent comme potentiels déterminants pronostics clés. Ces observations soulignent l'importance d'une prise en charge précoce, multidisciplinaire et réalisée dans des centres hautement spécialisés en TH.

Two-stage liver transplantation
and the anhepatic phase :
French national cohort and
systematic literature review

RESUME EN ANGLAIS

Background: Liver transplantation (LT) remains the reference treatment for acute liver failure (ALF) and advanced chronic liver disease. In extreme scenarios (such as toxic liver syndrome, primary non-function of graft, or massive uncontrollable hepatic hemorrhage), vital prognosis is compromised within hours. While LT is imperative in these cases, immediate transplantation may be hindered by the unavailability of a suitable graft. In this context, two-stage LT with total hepatectomy offers a salvage strategy: the patient enters an anhepatic phase while awaiting a new graft. This phase poses significant challenges for intensive care, due to the elevated risk of metabolic, hemodynamic, and infectious complications. To date, the literature is predominantly compromised of case report and small institutional series, lacking consolidated large-scale data.

Objective: To describe the management of patients during the anhepatic phase, identify factors associated with survival, and compare these findings with international literature.

Methods: We conducted a retrospective multicenter study including 33 patients treated across seven French centers between January 2014 to June 2025. Among them, 28 subsequently underwent LT. Demographic, clinical, biological, hemodynamic, and perioperative data were collected. Results were compared with a systematic review of published cases from the international literature. Statistical analyses were performed

Results: In the French cohort, 1-year survival after hepatectomy was 55%, though early mortality predominantly occurred within the first 15 postoperative days. Survival typically stabilized beyond 6 months. Within the expanded international cohort (n=129), 1-year survival rates were similar (57%). Factors linked to 1-month mortality prior to LT were predominantly renal or associated with extracorporeal therapies, such as frequent renal replacement therapy preceding hepatectomy, plasmapheresis, and transfusion. Conversely, neither the duration of the anhepatic phase nor the number of organ failures at the time of transplantation distinctly discriminated survivors. In the pooled cohort (n=129), younger age correlated with improved survival. During the anhepatic phase, hemodynamic improvement was evidenced by a marked reduction in norepinephrine requirements in the hours following hepatectomy ($p=0.021$). In the context of organ shortage, the count of organ failures during the anhepatic phase nonetheless remained an useful informative metric: survival was 100% with ≤ 2 failures, 0% with 6 failures, and was intermediate ($\approx 56\text{--}75\%$) with 3–5 failures.

Conclusion: Two-stage LT with an anhepatic phase is a rare but potentially life-saving option in extreme circumstances. Our findings substantiate that 1-year survival can achieve 55–57% among patients with life-threatening conditions. Age and the timing of hepatectomy emerge as potential critical prognostic factors. These results underscore the vital necessity of early, multidisciplinary management in highly specialized LT centers.

ABBREVIATIONS

ABM : Agence de Biomédecine

ACLF : *Acute on Chronic Liver Failure* = Insuffisance hépatique aigüe sur chronique

ALF : *Acute Liver Failure* = Insuffisance hépatique aigüe

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DBD : Donneur décédé en mort encéphalique

EER : Épuration Extra-Rénale

ELTR : *European Liver Transplant Registry*

IHA : Insuffisance hépatique aigüe

MARS : *Molecular Adsorbent Recirculating System*

LSECs : Les cellules endothéliales sinusoïdales

POD : *Post Operative Day* = Jour post-opératoire

PNF : *Primary non-function* = Non-fonction primaire de greffon

SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

TH : Transplantation Hépatique

TLS : *Toxic Liver Syndrome* = syndrome de foie toxique

TPCS : *Temporary Porto-Caval Shunt* = Shunt porto-cave temporaire

TPE = *Therapeutic Plasma Exchange* = Échanges d'extraits plasmatiques

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Alexandra AUDEMARD-VERGER, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gilles PAINAUD
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

D.ALISON – P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – M. AUPART – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – G. CALAIS – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BISSON Arnaud	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHAUMIER François.....	Médecine palliative
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE LUCA Arnaud.....	Nutrition
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie et biologie du vieillissement
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
JOUAN Youenn.....	Médecine intensive-réanimation
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre
PAUTRAT Maxime

PROFESSEURS ASSOCIES

BARBEAU Ludivine

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

SAMKO Boris.....Médecine générale

RUIZ Christophe

Médecine générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
EYMIEUX Sébastien	Biologie cellulaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LE TILLY Olivier	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
LEROY Victoire	Médecine interne
MORICE Anne	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PASTUSZKA Adeline	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VALLET Nicolas	Hématologie, transfusion
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VIUILLAUUE-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
AUBRY Jean-Denis	Sciences infirmières
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BALAND Thierry	Médecine Générale
CHALEIX Lysiane	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
DUMAS Adrien	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BLOCH Solal	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directeur de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
LEONARD Thomas.....	Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc	Praticien Hospitalier
--------------------	-----------------------

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CABANNE-Hardy Marie-Charlotte	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
GLAIE Axelle	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
MORIN Eléonore.....	Orthophoniste
NAL Emmanuel.....	Praticien Hospitalier
PILLER Anne-Gaëlle.....	Orthophoniste
PUJOLE Dorine.....	Orthophoniste
ROUVRE Olivier	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste
TAMIATTO Zinaïda	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour la santé au travail

MONMOUSSEAU Fanny	Praticien Hospitalier
NGUYEN Duc Qui	Dirigeant d'entreprise

Pour la Médecine Générale

LOISON Clotilde.....	Médecin Généraliste
----------------------	---------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY

À Monsieur le Professeur LEVESQUE, merci de m'avoir accompagnée sur ce sujet de thèse et d'avoir été à l'écoute de mes envies concernant sa construction et sa réalisation. Je me doute qu'il n'a pas toujours été simple de recadrer mes doutes ou de canaliser mes phases de dispersion... Malgré cela vous avez réussi à m'orienter vers un sujet qui m'a plu et que j'ai aimé travailler à vos côtés. Merci infiniment !

PS : il reste l'article... promis je n'ai pas oublié !

Au Docteur ABBACK, merci pour ton aide précieuse dans la relecture du manuscrit, tes commentaires pertinents et surtout ta disponibilité malgré mes coups de fils tardifs. Grâce à toi ce manuscrit est bien plus lisible... Merci d'avoir patiemment décortiqué avec moi tous ces tableaux infernaux des demandes éthiques, merci d'avoir été rassurant. J'ai beaucoup aimé travailler avec toi.

À Monsieur le Professeur ESPITALIER, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir accompagné durant tout mon internat. Malheureusement nous n'avons pas eu la chance de beaucoup travailler ensemble, cependant nos rares interactions m'ont toujours mis en confiance – je pense notamment à votre discours mémorable au pot du SAR. Merci d'avoir rejoint mon petit bout de chemin.

Au Docteur TELLIER, merci de m'avoir poussée pour devenir l'interne que je suis aujourd'hui. Mon semestre en réanimation chirurgicale m'a énormément appris et m'a donné envie de poursuivre dans cette voie. Merci pour ton écoute, ta confiance et d'avoir cru en moi. Merci pour la transmission de ton savoir précieux. J'ai hâte de revenir travailler à vos côtés !

Au Docteur GUENDIL, merci pour toutes nos discussions et tes conseils, aussi bien dans le cadre de ce travail de thèse que sur la voie que j'avais envie de prendre professionnellement. Merci de m'avoir appris la médecine avec bienveillance et d'avoir rendu toutes mes gardes plus drôles et agréables.

Merci d'avoir écouté toutes mes aventures sur Bourges, sur Quentin et les bagues et j'en passe... Trop contente que tu sois de retour !

AUX MEMBRES DE MA FAMILLE

À ma Maman, c'est à toi que je dédie mes premiers remerciements. Merci de m'avoir toujours soutenue, de mes premières heures de vie à mes premiers pas, de mon entrée en médecine à aujourd'hui et demain encore. Tu as excellé dans le rôle de parents, rôle que tu as dû assumer seule sans jamais nous le faire ressentir, sans jamais qu'on manque de rien, sans jamais avoir modifié notre train de vie, sans jamais baisser les bras.

« Maintenant c'est nous trois contre le reste du monde, et pour toujours »

Tout le monde pense qu'il a la meilleure maman du monde, mais moi je suis sûre que c'est toi.

Merci d'être le soutien des petites choses, des papiers administratifs que j'arrive pas à remplir, des tupperwares pleins et que je te rend jamais, des appels téléphoniques à rallonge et j'en passe...

Merci de t'être occupé de Mamie malgré tout.

Merci d'être le super adulte de ma version d'adulte miniature.

Merci, merci, merci pour toute la vie encore.

Je t'aime.

À mon Papa, je te dédie ma thèse et si tu peux la lire des étoiles alors tu verras que ta petite Lou a bien grandi. Apparemment je vais être docteure, c'est dire comment Maman veille au grain.

Pas un jour ne passe sans que je ne pense à toi.

Merci d'avoir été mon modèle, merci d'avoir suivi l'autocar pour mon premier jour d'école, merci de m'avoir donné tant d'amour que je m'en rappelle encore.

Je pense que tu serais fier de nous trois.

On t'aime, tu nous manques.

À ma sœur, Emma, Bibu, petite tornade au caractère bien trempé avec un cœur gros comme une pastèque. Première copine de jeu, tu as été mon binôme à la recherche des œufs de poules carrés, mon tir sur Chicken Invaders et mon alliée dans les courses contre Brigitte. Malheureusement, la vie a décidé de nous jouer des tours, et t'as fait grandir plus vite que ce que je l'aurais souhaité. Malgré ça, nous partageons une histoire commune que personne ne pourra nous retirer, et je pense que nous en sommes sorties plus soudées que bien d'autres fratries peuvent l'être.

Je serai toujours là pour toi, pour les bons moments, pour les galères et jusqu'à mon dernier souffle.
Merci d'être ma sœur, merci d'être mon pilier, je t'aime.

À mon beau-père, Phil, bientôt 10 ans que tu partages nos vies et c'est vrai qu'on rigole bien.
Merci d'apporter de la joie de vivre dans notre maison (en plus des 4 enfants, au cas où on s'ennuierait)
Avec toi les dîners sont plus festifs, plus gourmands et un peu plus fous
Merci d'être disponible dès que maman ne décroche pas son téléphone et de prendre de mes nouvelles par pocket call.
Merci de soutenir mes excès de larmes et de comprendre mon âme de fragile.
Merci de rendre ma maman heureuse (et nous aussi)

À mes frères et sœurs d'adoption, Hélène, Thomas, Alice et Mathilde, de 2 à 6 on peut dire que ça a ajouté de la vie chez les Zebrées... et pas n'importe laquelle. Parce que nous soyons taulards ou enfants de Dieu, la bonne humeur est toujours au rendez-vous.
Merci d'avoir fait de notre famille une vraie famille nombreuse et d'être la preuve qu'être une famille c'est pas juste une histoire de sang.

À mes grands-parents Joushy et Frenchy, le couple star de la famille, jamais l'un sans l'autre.
Merci de toujours vous rendre disponibles, de toujours nous faire passer en premier sans rien demander en retour : si maman est une héroïne de l'ombre alors on sait qui l'a éduquée.
Ma réussite aujourd'hui je la partage avec vous : merci Joushy pour toutes les heures investies à travailler sur le bureau de Saint-Cloud, merci Frenchy de m'avoir appris à conduire, merci à vous deux pour tous mes déménagements, toutes les lasagnes, noisettes, chouquettes, smarties et autres...
Merci d'avoir pris le temps de lire et corriger tout mon travail.
Merci d'être ma Joushy et mon Frenchy. Je vous aime

À Jean-jean, Vivi, Anna et Antoine, merci de toujours avoir été là même dans les moments difficiles, de nous aider à rire de toutes les petites manies familiales et de continuer à faire vivre nos banquets de Noël. J'ai adoré notre dîner à Paris, j'espère qu'on trouvera plein d'autres occasions de se refaire ça, j'y veillerai !

À ma marraine, Karine, et Eric, je garde des souvenirs très nostalgiques de nos week-ends d'enfance avec l'incontournable barquette de frites et le dortoir géant avec Clément et Léo. L'accueil n'a toujours pas changé même 20 ans plus tard, c'est toujours un plaisir de vous voir et de passer du temps avec vous. Merci de votre présence et de nous avoir régalié avec Quentin !

À Mamie Cricri, tu me manques aujourd'hui. Merci d'avoir été une grand-mère aimante jusqu'à la fin, merci pour tous les beaux souvenirs que tu nous as offerts, pour la Corrèze, pour les Reines de Saba, pour les musées... Je t'aime, ta sangsue.

À Tonton et Tatie, vous êtes l'hospitalité et la générosité même. Merci de nous avoir transmis le respect de la nature, du travail et des autres. Je tiens à penser que vous auriez été trop tristes l'un sans l'autre et que là où vous êtes on y trouve des œufs à la tomate, des épouvantails en légumes, une bouteille de RICARD et surtout beaucoup de blagues. Essayez de pas trop fumer là-haut, on arrivera pour la belote un de ces jours.

À Théo et mes petits neveux, bonne recrue de la famille et en plus ça se multiplie ... J'espère que les fils seront aussi fous que leur père et avec ça plus de crainte de s'ennuyer.
Mini Jo et Baby B : le jour où vous arrivez à lire ces lignes alors on vous emmène à Disney.

À Dal Machiav, merci de tester mes limites en pissant sur notre tapis de douche régulièrement.

A MES AMIES DU LYCEE

À **Fann**, mon inséparable, dans le succès comme dans la connerie, jamais trop loin l'une de l'autre.
Merci de m'avoir soutenue dans ces innombrables heures de travail ainsi que dans mon projet de soirée mousse.
Merci de m'avoir accueillie chez toi comme une sœur, je te le rends à 4heures du mat.
Merci de toujours prendre des nouvelles, de me soutenir à toutes les étapes de ma vie même les plus nulles, de toujours être déter pour tout et d'être Faf the Cool au quotidien.
Merci de m'avoir fait confiance pour être la témoin de toutes les nouvelles bêtises et réussites à venir.
Merci d'être ma meilleure amie et mon plus gros neurone.

À **Lili**, merci d'être toujours là après 18 ans de loyaux services, d'être une amie sur qui on peut compter autant dans les grosses galères que dans les petites choses du quotidien (même pour déménager 2 cartons la meuf est al). Merci de mettre le feu à nos soirées, de nous trouver des bons plans sortis tout droit des sacs vintages d'Ilino, et de nous aider à relativiser quand le groupe s'emballe.
Change rien, garde ton univers : on est toutes trop fières du petit bout de femme que t'es devenue.
Je t'aime ma sœur.

À **Capu**, et pas des moindres. Depuis plusieurs années on s'est beaucoup rapprochées et je suis contente de te compter parmi mes plus proches confidentes. Tu sais écouter, et ça fait de toi une amie riche de bons conseils. Merci pour toutes les petites attentions du quotidien, les messages spontanés ou les suggestions de robe à porter. Merci pour tes blagues et ton sens de l'humour un peu décalé qui me fait beaucoup (beaucoup) rigoler.
On va reprendre les rendez-vous téléphoniques du mercredi !

À **Cam**, pour la toute première de mes potes, merci d'être une oreille attentive, de toujours te soucier du bonheur des autres et de répondre présente avant même qu'on ait le temps de demander. Merci pour ta douceur et ton recul sur plein de situations de nos vies, merci d'être la preuve que c'est pas en parlant le plus fort qu'on dit les choses les plus intelligentes. Reste la même shitty sheep <3
Trop honorée de faire partie de votre incroyable aventure avec Loul, tout le meilleur reste à venir.

À **Agathe**, merci pour ta spontanéité, ton franc-parler et ta fidélité en amitié. Avec toi il n'y a pas d'artifice : si on touche à une de tes sœurs tu seras la première à monter au créneau. Pour la dernière recrue de nos années du lycée, merci d'avoir égayé tous mes cours de math et de continuer à rire à mes blagues douteuses.
Agatho Succès Boucé Forever <3

À **Josy**, merci pour ton dynamisme et ton entrain car beaucoup de projets ont vu le jour grâce à toi, merci de ne pas t'arrêter aux premiers obstacles et d'être moteur de nos aventures, que ce soit des vacances en bateau, des traversées de la France à vélo ou mettre Capu sur des patins.
Merci de m'avoir soutenu quand on ne savait pas quoi faire de nos vies. Plein de bisous !

À **Anne-So**, merci pour toutes nos années lycée à tester nos limites et nous faire sentir libres.
Merci de continuer à faire l'effort de garder contact car des amitiés comme les nôtres ça s'entretient.
Merci de nous montrer l'exemple de première maman et de nous en parler sans artifice.

À **la meilleure team de +1, Julien, Louis, Chacal, Perdrix** : Bienvenus dans la famille des folles du bus. Vous avez réussi le test avec brio. Je suis très heureuse d'annoncer qu'aujourd'hui nous n'avons plus que la crème de la crème à notre table. Merci de rendre toutes mes sœurs heureuses, et de soutenir le Q dans cette épreuve. PS : n'oubliez jamais, quand on marie une sœur, on les marie toutes. Je vous aime <3

A MES AMIS DE LA FAC

À **Titi**, trop contente d'avoir démarré cette aventure avec toi. Merci d'avoir partagé mon quotidien pendant 3 années qui resteront une des plus belles périodes de ma vie. Merci de toujours sourire, de rendre la soirée beaucoup plus folle, de courir avec moi dans les randos et de toujours parler, parler et parler avec moi.
Je sais pas qui est le plus fatigable de nous deux mais y'a un challenge. Merci de mettre de la joie dans ma vie.
Je serai toujours là, dans les périodes oufs comme dans les plus mauvaises.
PS : allé hop, je te kiffe trop

À Tur, à mon meilleur partenaire de danse

Merci de toujours prendre des nouvelles, de toujours te rendre disponible quand je rentre, de jamais être de mauvais poil. Merci d'être une oreille attentive, de m'écouter me plaindre en rigolant et de toujours me défendre dans ce monde de brute.

J'aime trop notre amitié, tu me manques, Paris c'est loin

À Cyp, merci d'être aussi attentif aux autres, de prendre le temps de discuter et de te rappeler de tous les petits détails de nos vies. Merci d'être moteur de projet, de participer à la cohésion de notre groupe et de faire en sorte qu'on oublie pas l'unique fille parmi tous les garçons.

À Dona, merci pour ta générosité, tu donnes tout pour tes potes et on sait qu'on peut compter sur toi. Merci d'avoir été le plus folklorique de la bande, d'avoir égayé toutes nos soirées.

Je vous souhaite plein de bonheur avec Béné et trop hâte de la nouvelle aventure à venir <3

À Comète, merci de nous régaler avec tes milles idées à la minute, pour ton sens de l'hospitalité, de mettre les petits plats dans les grands (et les cocktails en plus parce qu'on n'est pas fous) dès que l'occasion se présente. Merci d'avoir partagé l'aventure de l'externat à mes côtés.

À Romane, merci de m'avoir fait rire avec toutes tes galères, de rester fidèle à toi-même c'est-à-dire perchée mais toujours à l'écoute des autres, curieuse de la vie qui t'entoure et très rigolote.

Ça me touche beaucoup que tu sois venue aujourd'hui

Profite bien de ton aventure à LA hâte que tu rentres !

À Soso, merci pour toutes nos années d'externat, d'avoir partagé mes fous rires, mes galères et mes histoires de cœur pendant 5 ans. Merci d'avoir été mon alliée dans ce groupe masculin.

Merci de continuer à me faire rire même depuis les Antilles

À Chachou, merci d'avoir accepté de rentrer dans cette coloc : sans toi il y aurait eu beaucoup moins de Noël, beaucoup moins de pizzas et beaucoup moins de bêtises rue Cler.

Merci de m'avoir fait oublier que la D4 c'était nul.

Merci de continuer à faire en sorte qu'on passe du temps ensemble avec la Laponie ou même la Corse.

Tu me manques à Bordeaux, j'espère qu'un jour on sera à nouveau réunies.

A MES CO INTERNES

À ma Lulu, ma moitié depuis le début de l'internat, mon clone (en petit et brun n'abusons pas)

Merci d'être mon premier soutien, de vivre avec moi toutes les premières perf, toutes les premières réussites comme tous les premiers échecs mais aussi toutes les galères de voiture, les trains ratés et les dégâts des eaux.

Merci d'être aussi créative, de partager ma passion pour la cuisine, d'être toujours motivée et motivante.

Merci d'avoir accepté Quentin dans la coloc, d'avoir été notre chandelle la plus lumineuse

Merci parce que mon internat, c'est sans toi ou rien.

Merci d'être mon petit soleil.

Promet moi qu'on travaillera pas trop loin l'une de l'autre. Je t'aime <3

PS : **A Alex,** merci de rendre notre Luciole heureuse, trop contente que tu sois arrivé à Tours parmi nous !

À Matthieu, parce que c'est dans les queues de comètes qu'on trouve les meilleurs éléments.

J'ai sue à la minute qu'on allait être potes : merci d'être aussi solaire, d'être aussi facile à vivre.

Merci d'être un des piliers de mon internat, de m'écouter et de m'embêter aussi.

Un seul regret : ne jamais avoir réussie à être ta co-interne. J'espère qu'on aura l'occasion de rattraper ça en devenant adultes.

À Paul, merci de râler avec moi, d'écouter mes remises en questions, de me dire que je suis forte même quand je suis nulle, de m'aider à relativiser parce qu'au fond y'a plein de trucs « c'est pas grave ».

Merci de m'aider à rester la *fashion victim* que je mérite d'être.

Merci de rigoler autant, parce que quand tu rigoles je peux rigoler aussi sans savoir pourquoi.

Pars pas trop loin s'il te plait.... Je suis trop contente que on se soit retrouvés <3

À **Baptiste**, merci pour toutes tes blagues et ton humour pince-sans-rire que j'adore. Merci d'être aussi spontané, tu mets les gens à l'aise direct et ça rajoute de la bonne humeur dans la pièce.
Trop contente d'avoir partagé un bout de mon internat avec toi.

À **Chloé**, merci d'avoir été mon binôme dans le monde cruel de la maternité, de m'avoir remonté le moral avec nos goûters de bureau des plaintes.
Merci d'être aussi motivée, d'avoir été un pilier pour l'AJAR quand le bateau coulait, de toujours te donner à 100% dans tout ce que tu fais. La boucle est bouclée : je pouvais pas rêver meilleure co-DJ

À **Marine**, ma découverte du semestre à Clocheville
Merci d'être aussi nature et de tout prendre à cœur même les blagues de second degré.
Trop contente d'avoir appris à mieux te connaître, on rigole beaucoup et je sais que on peut compter sur toi.
Hâte de continuer à faire plein de trucs ensemble !

À **Raph**, merci de m'avoir rejoint dans le tunnel. Je suis contente qu'on ait passé plus de temps ensemble ce semestre, et d'avoir trouvé un autre partenaire de cross fit !
Merci d'ajouter un peu de love et de balles dans ce bureau !

À **Agathe, Alexandra, Alexis, Audric, Clément, Julien, Lou-Sa, Mathieu et Sébastien**, merci pour tous ces magnifiques cours régionaux, pour tout le soutien qu'on s'est apportés pour nos premiers pas ensemble.
Pour la meilleure promo We Are Incroyaux, je vous souhaite à tous plein de bonheur et de réussite !

À **Lala**, mon premier soutien dans cet internat, la personne qui a rendu mon exode à Bourges plus lumineux, comme le soleil de Marseille. Tu as été mon vraie binôme, un moteur au quotidien dans une ville plus que morte avec une joie de vivre perceptible dès notre premier Facetime. Merci de m'avoir suivi dans tous mes délires (big up l'aquagym avec les mamies) et de continuer à les tolérer depuis le sud.
Tu manques beaucoup à la capitale et au Basismash <3
Je t'aime <3

À **Alex H**, Merci d'avoir été mon premier collègue, « Tic et Tac » souvent des vies au déchocage de Bourges et on reconnaissait déjà le talent.
Merci d'avoir un cœur aussi grand que tes 2m01.

À **Emma T**, à jamais ma socle
Merci de jamais te prendre au sérieux et de m'embarquer avec toi dans tes bêtises.
Merci pour tous les fous rires, cette fausse ponction de carotide et un jour peut-être on comprendra la dialyse.

Aux Americanos, Camille J, Agathe D, J-E, Antoine J, Arnaud B, Marin T, Maximilien P, Abdou, Chloé B, tous avec des personnalités bien trempées quand on est avec vous c'est forcément pour rire, toujours de la bonne humeur et du second degré. Merci d'être là pour rendre cet internat plus léger.

A Jules T, merci d'admettre que tu as changé d'avis sur les anesthésistes et que tu as désormais un profond respect pour notre spécialité.

À **la team de Bourges, et plus spécialement Mathieu F, Benji, Marine, Sarah, Jean, Arthur, Lucrèce**, merci d'avoir fait vivre notre internat, d'avoir fait de mon premier semestre un semestre inoubliable malgré la pluie de la diagonale du vide.

À **mes co-internes du KB, Julia, Paul, Zineb, Virgile, Sarah, Elise, Marie, Caro, Jules et Mahmoud**, merci pour ce semestre riche en travail et en émotion. Merci d'avoir tenu le coup, on s'est serré les coudes et j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler avec vous tous ! Je garde plein de bons souvenirs de nos fous rires dans le bureau, de nos acrobaties et des fautes d'orthographe de Mahmoud.
Je vous souhaite plein de bonheur et de devenir encore plus forts que vous ne l'êtes déjà.
A jamais pour l'abolition des pancartes !
Votre dino de la campagne <3
PS : Caro coup de cœur, love absolu t'es la best

AUX EQUIPES MEDICALES ET PARAMEDICALES

À **Jean M**, « c'est l'histoire d'un mec qui apprend des trucs à une meuf. Parfois quand le mec lui parle il louche en même temps, et parfois ils jouent à la balle ensemble aussi. Après ils se reconvertissent et font de la musique incomprise, parce que chanter c'est bien mais siffler c'est au-dessus. Comme la fille siffle mal bah ils finissent par chanter quand même mais toujours la même chose. » « C'est La-La-Land ! » « Ouai »

À **Lolo**, merci de toujours rigoler mais pas trop fort, de nous avoir accueillis pour toutes ses pauses cafés dans votre bureau et d'avoir participé à ce que mon semestre se passe bien. Le brachiosaure est reconnaissant.

À **Benoit GILLE**, merci pour la Morphose, ils vont tous être choqués de fou.

À **Malik**, merci pour les meilleurs hors bloc de l'histoire de mon internat, merci d'avoir hoché la tête en soutien à l'examen de DES, merci de m'avoir transmis la pédiatrie avec toute l'équipe de Clocheville que je remercie également.

À **l'équipe médicale et paramédicale du service de Réanimation Chirurgicale**, merci pour votre accueil durant ce semestre. J'ai particulièrement apprécié la rigueur de vos prises en charge, l'ambiance entre les équipes et le temps consacré à l'enseignement au quotidien. Votre professionnalisme et votre bienveillance ont rendu cette expérience très formatrice. Hâte de revenir travailler avec vous.

À **l'équipe médicale et paramédicale de la Réanimation Neurochirurgicale**, merci pour ce semestre avec vous et d'avoir encadré mes premiers pas en réanimation. Même dans les jours calmes de la réa Neurochir vous avez réussi à enflammer ce bureau avec votre bonne humeur.

A **Dji**, regarde j'ai l'impression que je grandis un peu ! (Merci de toujours avoir cru en moi)

À **l'équipe médicale et paramédicale de la Réanimation Traumatologique du Kremlin Bicêtre** merci pour ce semestre passés à vos côtés. L'intensité de la prise en charge des polytraumatisés et la qualité de votre organisation m'ont beaucoup appris, tant sur le plan clinique que sur le plan humain.

Merci également pour votre pédagogie et pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé.

À **PEL**, merci de m'avoir encadré pour ce staff junior, j'espère que tu trouveras la couleur du PPT de cette thèse à ton goût. Merci de m'avoir réappris la réanimation neurologique, d'avoir supporté mes blagues et de m'attribuer toutes la région Ouest comme royaume. Tu vas me manquer.

Aux médecins, IADES et panseuses des blocs de Tours, merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas, d'avoir encadré mes premières perfusions, mes premières intubations mais aussi mes premières boulettes avec bienveillance. Merci pour votre apprentissage et retour d'expériences que je garderai toute ma vie.

Aux Dr BIGNON, Dr COIRIER, Dr ROULLET, Dr ROUX et Dr ROZIER, merci d'avoir rendu ce travail possible et d'avoir contribué au recrutement des patients de cette étude. Vous avez été une aide précieuse.

A **Karl et Céline MATH**, merci pour votre accueil chaleureux et pour votre magnifique travail qui me ressemble.

A **tous ceux qui se sont déplacés pour venir m'écouter, Catherine, Pierre, Sophie, Yves, Chantal, et ceux qui n'ont malheureusement pas pu être présents, Nathan, Lisa, Aleksandra, Marine...** votre présence et votre soutien comptent beaucoup pour moi, merci d'être présents dans ma vie.

A MON PREMIER SOUTIEN DANS LA VIE

À Quentin, mon amour,

Merci pour ton soutien infailible dans ce travail de thèse mais surtout, et essentiellement, dans la vie.

Merci d'être partant pour tout, de m'accompagner dans tous mes projets comme si c'étaient les tiens, de m'encourager quand j'ai un coup de mou, d'être déçu quand je suis déçue, d'être triste quand je suis triste, d'être heureux quand je suis heureuse.

Merci d'arriver à dire merci, de remarquer les petites attentions et d'en être reconnaissant, merci de me les rendre au quintuple, d'être un homme capable, de partager toutes les galères du quotidien en deux parts égales.

Merci de t'être autant intégré dans ma famille, avec mes amis, de partager avec moi tous les moments que je passe avec eux car ils me sont très chers. Merci d'avoir accueilli Dal malgré les allergies...

Merci de rire quand je m'énerve pour rien, de m'apaiser, de m'écouter parler toujours, encore et encore

Merci de me dire que je suis belle, de me donner confiance en moi, d'être attentif et attentionné.

Merci d'être toi.

Merci de m'avoir choisie.

Je t'aime

**A mon père,
repose parmi les étoiles**

*« Quand tu regarderas le ciel, la nuit,
puisque j'habiterai dans l'une d'elles,
puisque je rirai dans l'une d'elles,
alors ce sera pour toi comme si riaient toutes les étoiles.
Tu auras, toi, des étoiles qui savent rire. »*

Antoine de Saint-Exupéry

TABLES DES MATIERES

I – INTRODUCTION	26
1.1 INDICATION A UNE HEPATECTOMIE DE SAUVETAGE	27
1.1.1 « TOXIC LIVER SYNDROM »	27
1.1.2 TRAUMATISME ET HEMORRAGIE MASSIVE	28
1.1.3 COMPLICATIONS PRECOCES DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE	28
1.2 HEPATECTOMIE TOTALE ET SHUNT PORTO-CAVE ET ANHEPATIE	29
1.3 ROLES DU FOIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PHASE D'ANHEPATIE	31
1.3.1 DEFINITION PHASE D'ANHEPATIE CLINIQUE	31
1.3.2 FOIE ET REPONSE IMMUNITAIRE	31
1.3.3 FOIE ET NEOGLUCOGENESE	32
1.3.4 FOIE ET COAGULATION	34
1.3.5 FOIE ET HEMODYNAMIQUE	35
1.4 TECHNIQUES DE SUPPLEANCES	37
1.4.1 "MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM" THERAPY	37
1.4.2 ECHANGES PLASMATIQUES THERAPEUTIQUES	38
1.4.3 FOIE BIO-ARTIFICIEL	39
II – MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	41
2.1 DESIGN DE L'ETUDE.....	41
2.2 PATIENTS ET CRITERES D'INCLUSION	41
2.3 COLLECTE ET ORGANISATION DES DONNEES	42
2.4 PARAMETRES ETUDIES ET DEFINITIONS.....	43
2.5 ANALYSES SECONDAIRES ET COHORTE DE LA LITTERATURE	44
2.6 OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE.....	44
2.7 OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE.....	44
2.8 METHODES STATISTIQUES.....	44
2.9 ETHIQUE ET REGLEMENTATION	45
III – RESULTATS	46
3.1 DESCRIPTION DE LA COHORTE FRANCAISE.....	46
3.1.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE (n = 33).....	47
3.1.2 FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA MORTALITE A 1 MOIS.....	49
3.1.3 NOMBRE DE DEFAILLANCE D'ORGANE PER-ANHEPATIE (n = 33).....	52
3.1.4 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE DE PATIENTS TRANSPLANTES HEPATIQUE (n = 28)	53
3.1.5 SURVIE A 1 AN (COURBE DE KAPLAN-MEYER).....	56
3.2 ANALYSE SECONDAIRES DE LA COHORTE FRANCAISE	57
3.2.1 SUPPORT VASOPRESSEUR ET HEPATECTOMIE	57
3.3 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE FUSIONNEE DE LA LITTERATURE (n= 129).....	59
IV – DISCUSSION	62
4.1 EXISTENCE DE FACTEURS PRONOSTICS	62
4.2 DELAI AVANT HEPATECTOMIE.....	64
4.3 DUREE DE LA PHASE D'ANHEPATIE	65
4.4 SURVIE DES PATIENTS TRANSPLANTES.....	66
4.5 AMELIORATION HEMODYNAMIQUE APRES HEPATECTOMIE.....	67
4.6 LIMITES DE NOTRE ETUDE	69
4.7 PERSPECTIVES D'AVENIR ET AUTRES ETUDES.....	69
V - CONCLUSION	71

TABLES DES FIGURES

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Anatomie vasculaire et biliaire du foie</i>	29
<i>Figure 2 : Control of hepatic gluconeogenesis</i>	33
<i>Figure 3 : Flowchart of patients selection</i>	46
<i>Figure 4 : One-month survival by organ failure count during anhepatic phase</i>	52
<i>Figure 5 : Kaplan Meyer Survival Curve for patients post two-stage hepatectomy (n=28)</i>	56
<i>Figure 6 : Kaplan–Meier Survival Curve by TH Status (n=28)</i>	57
<i>Figure 7 : Evolution of norepinephrine infusion rates before, during, and after hepatectomy</i>	58
<i>Figure 8 : Norepinephrine requirements across peri-anhepatic phases according to 1-month survival status</i>	59
<i>Figure 9 : Survival analysis after liver transplantation according to previous liver transplant status</i>	60
<i>Figure 10 : Survival analysis after liver transplantation according age</i>	61

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Rebalanced model of hemostasis in end-stage liver disease (29)</i>	34
<i>Tableau 2 : Summary of the consequences of the clinical anhepatic phase</i>	36
<i>Tableau 3 : Definitions of organ failures</i>	43
<i>Tableau 4 : Baseline patient characteristics at admission and during the anhepatic phase (n=33)</i>	48
<i>Tableau 5 : Patient characteristics according to 1-month survival status (n=33)</i>	50
<i>Tableau 6 : Baseline characteristics and outcome of patients with liver transplantation (n = 28)</i>	54
<i>Tableau 7 : Baseline characteristics of the pooled cohort from our series and literature, and comparison regarding 1-year survival</i>	60

TABLE DES ANNEXES

<i>Annexe 1 : SCORE Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA)</i>	59
<i>Annexe 2 : Echelle Chronic Liver Failure (CLIF)-Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), CLIF-SOFA*</i>	59
<i>Annexe 3 : Clinical characteristics and outcome of the 33 included patients</i>	60
<i>Annexe 4 : Published Cases of Total Hepatectomy with Anhepatic phase : Systematic Literature Cohort (n = 101)</i>	64

I – INTRODUCTION

La transplantation hépatique (TH) constitue aujourd'hui le traitement de référence des maladies hépatiques terminales, tant chroniques qu'aiguës.

Selon le rapport 2018 de l'*European Liver Transplant Registry (ELTR)*, la cirrhose reste la première indication, représentant 50 % des TH réalisées en Europe, suivie des tumeurs hépatiques primitives (17 %), des cholestases chroniques (10 %) et de l'insuffisance hépatique aiguë (IHA). (9,1 %) (1)

Les pathologies aiguës constituent un groupe hétérogène mais critique, l'IHA incluant les hépatites fulminantes et sub-fulminantes, avec étiologies multiples : virales (2 %), médicamenteuses (2,4 %, principalement paracétamol), toxiques (0,3 %) et idiopathiques (4,4 %). Dans ce cas, le pronostic reste sévère malgré la greffe, avec une survie à 5 ans de 69 % dans la cohorte récente. Par ailleurs, la TH pour traumatisme reste exceptionnelle en Europe (< 0,4 % des indications), avec une survie post-greffe particulièrement limitée (51 % à 5 ans et 44 % à 10 ans), reflétant la gravité de ces situations. (1)

En France, l'activité de TH a atteint en 2024 son plus haut niveau depuis 2017, avec 1 439 greffes réalisées (+7,1 % par rapport à 2023), soit près d'un quart de l'ensemble des greffes d'organes (2,3). Au total, la greffe hépatique représente environ 24 % de l'ensemble des greffes d'organes réalisées en France.

Le recours au donneur vivant reste extrêmement marginal, le système reposant quasi exclusivement sur le prélèvement sur donneur décédé en mort encéphalique (DBD), complété par le développement progressif du don contrôlé après arrêt circulatoire (DCD Maastricht III) (+12,8 % en 2024). (2) Néanmoins, le déficit persistant en greffons, accentué par le maintien d'un taux de refus familial élevé, contribue au sous-recours au don d'organes dans certaines régions et à une pénurie d'organes sur l'ensemble du territoire.

L'attribution des greffons hépatiques, centralisée par l'Agence de la biomédecine (ABM) via le système Cristal, repose sur un score composite de gravité : score MELD (4) et distance géographique, garantissant une allocation nationale et équitable. (5)

Certaines situations d'extrême urgence bénéficient d'un statut de super-priorité nationale (attribution en « super-urgence »), attribué notamment dans les cas d'IHA fulminantes (selon les critères de Clichy ou King's College) ou de retransplantations urgentes pour non-fonction primaire (*Primary Non Function PNF*) du greffon ou thrombose artérielle. Ces situations, qui représentent environ 10 % des greffes hépatiques, font l'objet d'une validation rapide par des experts de l'ABM, et autorisent des greffes en ABO compatible, sans exigence d'identité stricte.

Cependant, même dans ce cadre de super-urgence, la disponibilité des organes reste un facteur limitant majeur. Ainsi, chez des patients dont le pronostic vital est engagé à très court terme, l'indication de transplantation est formelle, mais sa réalisation immédiate se heurte à la pénurie de greffons. Dans ces situations extrêmes, il devient nécessaire de recourir à des stratégies de relais temporaires, afin de stabiliser le patient en attente d'une greffe.

1.1 INDICATION A UNE HEPATECTOMIE DE SAUVETAGE

Plusieurs situations cliniques peuvent nécessiter la réalisation d'une hépatectomie totale de sauvetage. Cette procédure rare est envisagée lorsque le maintien du foie expose le patient à un risque vital immédiat. Elle peut être indiquée dans trois grandes pathologies principales : le syndrome du foie toxique, les hémorragies hépatiques incontrôlables, ou dans le contexte de complications précoces de transplantation, notamment la PNF ou certaines thromboses vasculaires catastrophiques. Dans ces scénarios, l'explantation vise à interrompre un cercle vicieux inflammatoire et/ou hémodynamique, mais ne constitue qu'une étape transitoire dans l'attente d'un greffon.

Ce concept de TH en deux temps (« *two-stage liver transplantation* ») a été décrit pour la première fois par Ringe *et al.* en 1988 (6), rapportant des cas d'hépatectomies suivies d'une greffe secondaire après mise en place d'un shunt porto-cave temporaire.

1.1.1 « TOXIC LIVER SYNDROM »

L'insuffisance hépatique aiguë peut évoluer vers un syndrome du foie toxique (ou « *Toxic Liver Syndrom* » en anglais, *TLS*), état toxique actif induit par un foie massivement nécrosé et non fonctionnel agissant comme un foyer pathologique. A ce stade, le foie libère activement des toxines et médiateurs inflammatoires comme des cytokines, des radicaux libres, des acides biliaires... Cela déclenche un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) brutal entraînant une vasoplégie, une coagulopathie majeure, une acidose, une atteinte cérébrale... allant jusqu'à la multi défaillance d'organes.

La physiopathologie de l'hypotension artérielle sévère observée dans le TLS reste incomplètement élucidée. Les mécanismes évoqués reposent sur la libération massive de cytokines et médiateurs inflammatoires par le foie nécrosé, ainsi que sur la diminution de la clairance hépatique de vasodilatateurs, entraînant une vasoplégie réfractaire (7). Selon certaines études, le retrait du foie défaillant permettrait une stabilisation hémodynamique et métabolique non accessible avec les moyens de réanimation classique. (8–11)

Les étiologies du TLS peuvent être multiples avec comme causes principales : la non-fonction primaire (PNF) du greffon après TH, les ischémies hépatiques massives sur thrombose de l'artère hépatique, un état de choc prolongé, mais aussi des insuffisances hépatiques aiguës avec nécrose quasi complète.

Cet état pathologique est une urgence pouvant conduire au décès du patient si elle n'est pas reconnue et traitée immédiatement. En effet, la mortalité de la nécrose aiguë compliquée (coma, IRA, SDRA, choc) sans transplantation est de l'ordre de 100%. (12). Le traitement définitif consiste en une TH en urgence. Ainsi, l'hépatectomie est envisagée comme un « traitement de sauvetage » permettant de gagner du temps vers une prochaine TH chez un patient dont le pronostic vital est déjà sombre.

1.1.2 TRAUMATISME ET HEMORRAGIE MASSIVE

Les traumatismes hépatiques restent la première cause de décès par atteinte viscérale avec une mortalité de l'ordre de 10-15% (13). Leur prise en charge a évolué depuis la fin des années 2000 vers une prise en charge dite de « *non-operative management* » et de « *damage control* ». Si un geste chirurgical doit être réalisé, alors le contrôle des lésions repose sur un arsenal thérapeutique incluant principalement l'embolisation artérielle ou le packing chirurgical.

Malheureusement dans certains cas, comme une hémorragie massive incontrôlable ou une nécrose hépatique étendue due à un traumatisme massif, une hépatectomie de sauvetage peut s'imposer comme seul traitement d'attente vers une TH. Ces prises en charge restent des néanmoins des cas exceptionnels.

1.1.3 COMPLICATIONS PRECOCES DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE

La dernière situation pour laquelle les patients sont sujets à une phase d'anhépatie clinique concerne les échecs de transplantations hépatiques. En effet, au cours ou au décours d'une TH, plusieurs complications peuvent survenir, tant sur le plan chirurgical (échec d'anastomoses, hémorragie massive...) que sur le plan médical (complications per-opératoires avec syndrome de reperfusion majeur, défaillance hémodynamique, anaphylaxie....) Dans le cas où le retrait du foie natif a été réalisé avec l'impossibilité de mener la chirurgie à terme, le patient est laissé en anhépatie le temps d'être de nouveau inscrit sur la liste de TH afin de bénéficier d'un nouveau greffon.

Dans d'autres cas, lorsque la transplantation est arrivée à terme, il peut survenir une PNF, complication rare mais gravissime de la TH. L'incidence de cette complication survient dans 2 à 8 % des cas. (14) Elle correspond à une absence complète de fonction du greffon immédiatement

après la transplantation, en dehors de toute cause immunologique (rejet hyperaigu) ou chirurgicale identifiable (thrombose artérielle, thrombose portale, complications anastomotiques). La PNF se traduit cliniquement par une incapacité du greffon à assurer la fonction hépatique dès les premières heures post-opératoires. Son évolution est systématiquement fatale sans retransplantation en urgence, ce qui en fait l'une des principales indications d'hépatectomie de sauvetage dans le cadre du TLS.

Ainsi, quelle que soit l'indication retenue, l'hépatectomie totale de sauvetage conduit inévitablement à une phase d'anhépatie. Sur le plan chirurgical, celle-ci impose la réalisation d'un shunt porto-cave temporaire, geste indispensable pour assurer la continuité hémodynamique et permettre la survie du patient en attente de TH.

1.2 HEPATECTOMIE TOTALE ET SHUNT PORTO-CAVE ET ANHEPATIE

Le foie bénéficie d'une double vascularisation : environ 70 % de l'apport sanguin provient de la veine porte, tandis que l'artère hépatique assure 30 % du flux sanguin avec un apport majeur en oxygène. Le drainage veineux est assuré par les veines sus-hépatiques vers la veine cave inférieure (*Figure 1*).

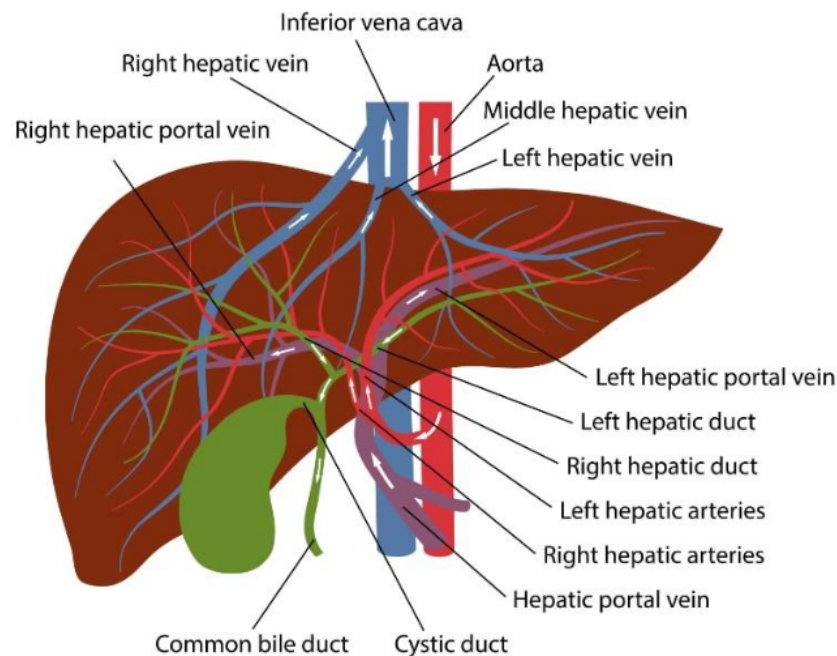


Figure 1 : Anatomie vasculaire et biliaire du foie

Inferior vena cava : Veine cave inférieure, Aorta : Aorte, Middle hepatic vein : Veine hépatique moyenne, Left hepatic vein : Veine hépatique gauche, Right hepatic vein : Veine hépatique droite, Right hepatic portal vein : Branche portale droite, Left hepatic portal vein : Branche portale gauche, Hepatic portal vein : Veine porte hépatique, Left hepatic duct : Canal hépatique gauche, Right hepatic duct : Canal hépatique droit, Common bile duct : Canal cholédoque, Cystic duct : Canal cystique, Left hepatic arteries : Artères hépatiques gauches, Right hepatic arteries : Artères hépatiques droites

L'hépatectomie totale consiste en la dissection et la section de ces principaux pédicules vasculaires (veine cave inférieure sus- et sous-hépatique, veine porte, artère hépatique) ainsi que des voies biliaires, entraînant une phase d'anhépatie.

Lors de l'hépatectomie totale, la section de la veine porte et sa ligature entraînent une stase portale massive avec une chute du retour veineux systémique et un effondrement du débit cardiaque responsable d'une instabilité hémodynamique majeure. L'hypertension portale ainsi que l'hypotension artérielle induites compromettent l'accès sanguin aux organes et notamment le flux rénal ayant pour conséquence une majoration des insuffisances rénales aiguës. La stase portale prolongée favorise également la formation d'œdèmes au niveau de l'intestin avec un risque de translocations bactériennes plus important mais également d'ischémie mésentérique dans les cas les plus graves. (15,16)

Dans le cadre d'une TH en deux temps, un shunt porto-cave temporaire (TPCS) est confectionné, reliant le tronc porte à la veine cave inférieure, afin de maintenir le drainage splanchnique et le retour veineux systémique durant l'attente d'un greffon.

Certaines études, réalisées dans le contexte de TH orthotopiques, ont démontré que la création d'un shunt porto-cave réduit l'utilisation des vasopresseurs per-opératoire, les besoins transfusionnels et préserve la fonction rénale (17–19). Dans le cadre spécifique de l'hépatectomie de sauvetage, la phase d'anhépatie n'est pas limitée au seul temps chirurgical de transplantation, mais peut se prolonger sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. La création de ce shunt porto-cave est considérée comme une anastomose temporaire mais indispensable au maintien d'un drainage efficace du flux portal vers la circulation systémique, limitant des conséquences hémodynamiques et métaboliques particulièrement délétères chez des patients déjà en situation précaire.

Dans un second temps, lors de la TH, le shunt porto-cave sera interrompu et le greffon implanté dans la loge hépatique. La revascularisation est réalisée en plusieurs temps : l'anastomose cave (classique ou en piggy-back), puis l'anastomose portale qui marque la reperfusion du greffon, suivie de l'anastomose artérielle. Enfin, la continuité biliaire est rétablie par une anastomose bilio-biliaire ou bilio-digestive.

Au-delà de l'aspect purement technique, l'hépatectomie totale entraîne une situation physiologique particulière : la phase d'anhépatie. En l'absence de foie fonctionnel, l'organisme est privé des multiples rôles métaboliques, de détoxification, de synthèse et de régulation hémodynamique assurés par cet organe. Ainsi, cette étape chirurgicale se double de conséquences

physiopathologiques majeures qu'il est essentiel de comprendre pour appréhender la prise en charge réanimatoire des patients en attente de greffon.

1.3 RÔLES DU FOIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PHASE D'ANHEPATIE

1.3.1 DEFINITION PHASE D'ANHEPATIE CLINIQUE

La phase d'anhépatie clinique correspond à la période pendant laquelle le patient est entièrement privé de foie fonctionnel, entre l'explantation complète du foie natif et la reperfusion du nouveau greffon hépatique. Sur le plan chirurgical, elle débute avec le clampage (ou ligature) de la veine porte, marquant l'arrêt de la perfusion hépatique, et se termine à la reperfusion du greffon, c'est-à-dire au moment du déclampage de l'anastomose porto-porte. Pendant cette phase, aucune fonction hépatique (métabolique, épuratrice ou de synthèse) n'est assurée, exposant le patient à un risque important de troubles métaboliques, neurologiques, hémodynamiques et immunitaires (*Tableau 3*).

1.3.2 FOIE ET REPONSE IMMUNITAIRE

Le foie joue un rôle central dans le déclenchement et la régulation de la réponse immunitaire en agissant en tant que filtre immunologique et organe immunomodulateur. Il participe activement à la clairance de pathogènes circulants comme les bactéries, les toxines, LPS... ainsi qu'à la production de médiateurs inflammatoires systémiques. (20,21)

Le microenvironnement immunitaire hépatique repose sur une population cellulaire diversifiée incluant les cellules de Kupffer, les hépatocytes, les cellules endothéliales sinusoidales (LSECs) et les cellules stellaires, ainsi que les lymphocytes T CD8+, NK et NKT. Ces cellules participent activement à la réponse immunitaire innée et adaptative via la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-6 et IFN- γ , pouvant induire l'apoptose hépatocytaire.

Dans un contexte d'inflammation systémique prolongée ou d'agression hépatique persistante comme un choc septique ou une insuffisance hépatique aigüe, le foie peut évoluer vers une phase de tolérance immunitaire, caractérisée par l'induction d'IL-10 et de PD-L1, la suppression des voies TLR, et le recrutement de cellules myéloïdes suppressives (MDSCs). Par ailleurs, une élévation de la bilirubine pourrait exercer un effet immunosuppresseur direct, en altérant notamment la fonction bactéricide des neutrophiles.

Cette réorientation vers un profil immunosuppresseur contribue à la défaillance immunitaire secondaire observée dans les infections chroniques ou les sepsis prolongés, favorisant la survenue de surinfections et de défaillances multiviscérales. Ces données suggèrent que le foie ne se contente pas de subir l'agression systémique, mais en devient rapidement un acteur central. (20–23)

La phase d'anhépatie constitue une privation aigüe de toutes les fonctions immunologiques hépato-dépendantes. L'absence de cellules de Kupffer, LSECs et des hépatocytes empêche toute détection et régulation des antigènes portaux, menant à une désorganisation de l'homéostasie immunitaire. L'organisme est alors incapable de filtrer les pathogènes circulants, notamment endotoxines bactériennes, ce qui peut entraîner un syndrome inflammatoire systémique non contrôlé ainsi qu'une immunodépression fonctionnelle globale, analogue à celle décrite dans le sepsis prolongé.

L'absence de production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β) par les cellules hépatiques compromet l'équilibre pro-/anti-inflammatoire. La phase d'anhépatie crée ainsi un contexte de double perte : celle de la réponse immunitaire initiale (épuration, présentation) et celle de la tolérance régulatrice, favorisant à la fois l'infection systémique et la défaillance immunitaire. (21)

1.3.3 FOIE ET NEOGLUCOGENESE

Chez le sujet sain, le foie joue un rôle central dans le maintien de l'homéostasie glycémique en assurant l'équilibre entre stockage et production de glucose selon l'état nutritionnel. La production hépatique de glucose représente environ 90 % de la production endogène de glucose. (24). En période postprandiale, sous l'effet de l'insuline, le foie capte le glucose circulant pour le stocker sous forme de glycogène (glycogénogenèse) et supprime simultanément sa propre production de glucose par inhibition de la glycogénolyse (dégradation du glycogène) et de la néoglucogenèse (production de glucose à partir de précurseurs non glucidiques). (25,26)

À l'inverse, en période de jeûne, la production hépatique de glucose reprend, d'abord via la glycogénolyse, puis progressivement via la néoglucogenèse, stimulée par le glucagon. (*Figure 2*) Parmi les substrats de la néoglucogenèse, le lactate représente une source majeure. Il provient principalement du métabolisme anaérobie musculaire, des globules rouges et des tissus périphériques. Recyclé par le foie selon le cycle de Cori, il est converti en pyruvate puis en glucose, participant activement au maintien de la glycémie (27). Ce processus contribue également à la prévention de l'accumulation systémique de lactate, jouant ainsi un rôle tampon contre l'acidose.

(hypoperfusion, sepsis, hypoxie), associée à des défaillances mitochondriales secondaires, entraîne une inhibition de la pyruvate déshydrogénase (PDH). Ce blocage de l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs favorise sa conversion en lactate, renforçant ainsi l'hyperlactatémie. (26)

Au total, l'altération de cette voie métabolique est responsable d'une hypoglycémie profonde et d'une acidose lactique sévère.

1.3.4 FOIE ET COAGULATION

Le foie est un organe central dans le maintien de l'équilibre hémostatique en assurant à la fois la production et la régulation des facteurs de la coagulation. Il synthétise la majorité des facteurs procoagulants plasmatiques comme les facteur I (fibrinogène), II (prothrombine), V, VII, IX, X, XI, ainsi que plusieurs cofacteurs et protéines impliqués dans la stabilisation du caillot (à l'exception du facteur VIII, produit principalement par l'endothélium vasculaire).

Le foie est également responsable de la production des anticoagulants naturels, tels que l'antithrombine, les protéines C et S, et la protéine Z, qui permettent de limiter l'activation excessive de la coagulation. Par ailleurs, il participe à la régulation de la fibrinolyse via la synthèse de protéines comme l' α 2-antiplasmine et la clairance d'activateurs du plasminogène (tPA, uPA). Toute altération majeure de la fonction hépatique, qu'elle soit aigüe ou chronique, peut donc perturber cet équilibre et se traduire par un risque accru à la fois de saignement et de thrombose (*Tableau 1*).

Tableau 1 : Rebalanced model of hemostasis in end-stage liver disease (29)

Antihemostatic changes		Prohemostatic changes	
↓ Platelet count	Primary hemostasis	↑ vWF	
		↓ ADAMTS-13	
↓ Factors II, VII, IX, X, XI	Secondary hemostasis	↓ Protein C and protein S	
↓ Fibrinogen		↓ Antithrombin	
↓ Dysfibrinogen		↓ TFPI	
		↑ Factor VIII	
↓ α -2 antiplasmin	Fibrinolysis	↓ Plasminogen	
↓ TAFI		↑ PAI-1	
↓ FXIII			
↑ tPA			

The balance between pro and anticoagulant systems is crucial for proper hemostasis. In ESLD, pro and antihemostatic changes are different in each individual making it difficult to predict bleeding or thrombosis.
ADAMTS, disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs; ESLD, end-stage liver disease; PAI, plasminogen activator inhibitor; TAFI, thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; tPA, tissue plasminogen activator; vWF, von Willebrand factor.

Si on s'intéresse aux altérations aiguës de la fonction hépatique, comme dans les IHA, il en résulte une altération majeure de l'hémostase en raison de la perte brutale des fonctions synthétiques du foie aussi bien procoagulantes que anticoagulantes ou régulatrices de la fibrinolyse. Ce déficit simultané crée un état de coagulation "rééquilibrée" mais extrêmement fragile. Les tests de coagulation standards (TP, TCA) se révèlent peu efficaces pour prédire ou guider la prise en charge des coagulopathies dans ce contexte. (29,30)

En revanche, les tests viscoélastiques (TEG, ROTEM) pourraient permettre une évaluation dynamique de la formation du caillot dans le sang total et se montrer précieux pour le suivi et la prise en charge des troubles de la coagulation liés à l'insuffisance hépatique. (31)

Durant la phase d'anhépatie on observe une abolition immédiate de toutes les fonctions hémostatiques hépato-dépendantes. Ici également, on retrouve un déficit simultané des facteurs dans les deux bras du système de coagulation. L'absence de cellules hépatiques fonctionnelles empêche également la clairance des activateurs de la fibrinolyse (tPA, uPA) et des produits de dégradation de la fibrine, exposant à des troubles fibrinolytiques incontrôlés.

La phase d'anhépatie est donc caractérisée par un état hémostatique extrêmement instable susceptible de basculer vers une hémorragie massive en cas de geste invasif ou vers la thrombose en présence de facteurs thrombotiques.

1.3.5 FOIE ET HEMODYNAMIQUE

Le foie occupe une position stratégique dans la circulation sanguine puisqu'il reçoit 25 à 30 % du débit cardiaque, via la veine porte (70 % du flux) et l'artère hépatique (30 %). Grâce à son architecture vasculaire, le foie joue un rôle de réservoir sanguin contenant jusqu'à 15 % du volume sanguin total. En fonction des besoins circulatoires, il est capable de libérer ou stocker le volume sanguin et agit donc comme régulateur de la précharge cardiaque via les variations de capacitance veineuse hépatique. Par ailleurs, il joue également un rôle central dans la régulation hémodynamique systémique, non seulement par la production locale de médiateurs vasoactifs (NO, prostaglandines, endothéline-1) mais surtout par leur métabolisme et leur élimination. En conditions normales, le foie agit comme un filtre métabolique en dégradant l'excès circulant de NO, de prostacycline ou d'endothéline, maintenant ainsi un équilibre entre vasodilatation et vasoconstriction.

En cas de nécrose hépatique massive alors le foie perd son rôle de tampon entraînant des variations volémiques importantes et donc des variations de précharge et du débit cardiaque.

En réponse à l'agression systémique, on observe une stimulation massive de la production de NO et autres vasodilatateurs. La capacité hépatique d'élimination étant perdue, on observe une accumulation des médiateurs vasoactifs dans la circulation entraînant une vasoplégie systémique persistante.

Dans le TLS, cette vasoplégie et l'instabilité hémodynamique aggravent l'hypoperfusion hépatique résiduelle, entretenant la nécrose et la libération de médiateurs inflammatoires et toxiques. Une des hypothèses pour rompre ce cercle vicieux est l'explantation hépatique, qui stoppe la libération de ces médiateurs et permet une amélioration rapide de l'état hémodynamique.

Tableau 2 : Summary of the consequences of the clinical anhepatic phase

COMPLICATIONS	FONCTION HEPATIQUE	PHYSIOPATHOLOGIE
Acidose lactique	Métabolisme des lactates (néoglucogenèse)	Le foie ne recycle plus les lactates en glucose → acidose métabolique
Hypoglycémie	Métabolisme glucidique (glycogénolyse + néoglucogenèse)	Perte des réserves de glycogène et incapacité à produire du glucose endogène
Coagulopathie sévère	Synthèse des facteurs de coagulation (I, II, V, VII, IX, X, XI, XII)	Diminution massive de la production des facteurs → allongement TP, TCA, risque hémorragique majeur
Instabilité hémodynamique / vasoplégie	Dégradation des médiateurs vasoactifs (NO, cytokines)	Le foie ne métabolise plus les médiateurs circulants → vasodilatation systémique
Défaillance immunitaire et surinfection	Immunomodulation (Kupffer, LSECs, cytokines, tolérance)	Plus de phagocytose des bactéries intestinales ni de contrôle de l'inflammation → translocation bactérienne, sepsis
Hypoalbuminémie	Synthèse de l'albumine	Fuite vasculaire accrue, baisse pression oncotique, œdèmes, instabilité circulatoire
Encéphalopathie hyperammonémique	Métabolisme protidique (cycle de l'urée)	Le foie n'élimine plus l'ammoniac issu de la dégradation des acides aminés → accumulation → neurotoxicité
Accumulation de toxines / xénobiotiques	Détoxication hépatique (cytochromes, glucuronoconjugaison)	Accumulation de médicaments, toxines, métabolites → toxicité systémique, prolongation des effets
Hypocalcémie / Hypophosphorémie	Métabolisme de la vitamine D et régulation phosphocalcique	Diminution de l'activation de la vitamine D
Absence de production de bile	Fonction excrétrice biliaire	Arrêt complet de l'excrétion biliaire → cholestase anhépatique (peu symptomatique à court terme)

1.4 TECHNIQUES DE SUPPLEANCES

En cas d'insuffisance hépatique aigüe, la TH est actuellement le meilleur traitement permettant d'améliorer la survie. Cependant, la rareté des organes rend impératif le développement de systèmes de soutien hépatique efficaces, agissant comme « pont » vers la transplantation ou à la récupération du foie natif. Au cours des dernières décennies, plusieurs techniques ont été développées pour soutenir les patients atteints d'insuffisance hépatique aigüe (*Acute Liver Failure ALF*) et d'insuffisance hépatique aigüe sur chronique (*Acute on Chronic Liver Failure ACLF*).

1.4.1 “MOLECULAR ADSORBENT RECIRCULATING SYSTEM” THERAPY

Le système MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*), mis au point par *Stange et al.* à la fin des années 1990 (32), est une technique de dialyse spécifique destinée à remplacer temporairement certaines fonctions du foie, notamment l'élimination des toxines liées à l'albumine. Il est utilisé en clinique depuis 1998. Le dispositif repose sur trois circuits : un circuit sanguin, un circuit contenant une solution d'albumine, et un circuit de dialyse classique. Le principe consiste à faire passer le sang du patient à travers une membrane spéciale imprégnée d'albumine. Cette configuration permet le transfert des toxines hydrophobes (comme la bilirubine ou certains acides biliaires), initialement liées à l'albumine du patient, vers l'albumine contenue dans le dialysat. Une fois ces toxines captées, le dialysat d'albumine est lui-même nettoyé en continu grâce à deux colonnes d'adsorption : l'une contenant du charbon actif, l'autre une résine échangeuse d'anions. Ces colonnes permettent d'éliminer les toxines, et de « régénérer » l'albumine, qui peut alors continuer à capter d'autres substances. En parallèle, ce circuit est connecté à un système de dialyse rénale (CRRT), ce qui permet aussi d'éliminer les toxines hydrosolubles non liées à l'albumine. Au total, le MARS permet d'assurer une double épuration : celle des toxines hydrosolubles, comme dans une hémodialyse classique, et celle des toxines liées à l'albumine (bilirubine, acides biliaires, cytokines), que seule cette technologie permet d'éliminer.

Dans ce contexte, ce dispositif est apparu comme un outil prometteur en raison de sa capacité à éliminer les toxines hydrosolubles et liées à l'albumine et à améliorer plusieurs paramètres hémodynamiques et biochimiques cliniquement pertinents chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique aigüe ou en décompensation de cirrhose (ACLF). En effet, il permet une amélioration transitoire des marqueurs toxiques et neurologiques qui pourrait être utile comme pont vers la transplantation ou support unitaire temporaire. D'un point de vue théorique, l'élimination de certaines cytokines pro-inflammatoires pourrait contrecarrer certaines complications cliniques de

l'insuffisance hépatique liées à l'état inflammatoire et hyper dynamique (33–35). Malheureusement, les essais randomisés à grande échelle, chez les patients en ALF ou en ACLF, comparant l'utilisation du support MARS avec les traitements de réanimation standards, sont peu nombreux et souvent manquent de puissance. Ils ne démontrent pas à ce jour d'impact clair sur la survie à court ou long terme (36,37). Ainsi, le rôle du MARS reste donc controversé sans preuve robuste pour la survie globale. (38)

Dans le cas particulier de la phase d'anhépatie clinique, le patient est totalement privé de fonction hépatique native, la thérapie MARS prend donc une dimension particulière. En effet, elle pourrait constituer l'un des rares moyens disponibles pour compenser temporairement les fonctions épuratrices du foie, notamment en éliminant les toxines dont l'accumulation contribue à l'aggravation du tableau neurologique, métabolique et immunitaire. Bien que les données spécifiques à la phase d'anhépatie soient limitées, plusieurs cas rapportés et séries suggèrent que cette thérapie pourrait stabiliser transitoirement l'état clinique du patient, en attendant une retransplantation. Ainsi ces résultats pourraient justifier son intégration dans une stratégie de réanimation multimodale (39,40). Son utilisation reste aujourd'hui hétérogène, dépendante des centres et des pratiques locales.

1.4.2 ECHANGES PLASMATIQUES THERAPEUTIQUES

Les échanges plasmatiques thérapeutiques (TPE) ont une technique d'épuration extracorporelle reposant sur le principe du remplacement du plasma du patient par une solution de substitution, le plus souvent du plasma frais congelé ou de l'albumine. Cette procédure permet d'éliminer rapidement un grand nombre de substances pathogènes circulantes, notamment des toxines hydrosolubles, des cytokines pro-inflammatoires, des médiateurs de l'apoptose hépatocytaire ou encore des produits du catabolisme hépatique comme l'ammoniac ou les acides biliaires.

La première étude randomisée multicentrique démontrant un bénéfice des TPE dans l'insuffisance hépatique aigüe est celle de *Larsen et al.* (41), qui montre une amélioration significative de la survie sans transplantation grâce à l'utilisation de TPE de haut volume, comparée au traitement standard seul. Ce bénéfice semble lié à une réduction de la réponse inflammatoire innée et une amélioration des défaillances d'organes. L'intérêt des TPE dans l'insuffisance hépatique aigüe a été récemment renforcé par la méta-analyse de *Beran et al* (42), qui démontre une amélioration significative de la survie des patients traités par TPE par rapport au traitement standard. Le plasma frais congelé est utilisé comme liquide de remplacement principal dans la plupart des études. Par ailleurs, cette étude

suggère que des doses plus faibles de TPE (1,5 à 2 volumes plasmatiques) seraient tout aussi efficaces. (43)

Ainsi, les TPE ont montré un intérêt particulier dans les contextes d'insuffisance hépatique aigüe, où ils participent à la modulation de la réponse inflammatoire systémique, à la correction des anomalies de l'hémostase (en cas d'utilisation de plasma), et à l'amélioration transitoire de l'encéphalopathie hépatique. Cette observation renforce l'idée de leur rôle comme thérapeutique de soutien efficace, en particulier chez les patients qui ne sont pas éligibles d'emblée à la transplantation ou qui sont en attente de greffe. (41,44–46)

Comme pour le MARS, dans le contexte particulier de la phase d'anhépatie clinique, l'absence de fonction hépatique entraîne une accumulation rapide de toxines et de médiateurs inflammatoires, sans aucun mécanisme endogène d'élimination. Les TPE apparaissent alors comme un des moyens disponibles pour moduler l'environnement systémique du patient, en éliminant certaines toxines, en corrigeant les désordres de la coagulation, et en réduisant l'agression inflammatoire. Ils pourraient ainsi contribuer à stabiliser temporairement l'état clinique en attendant une greffe hépatique secondaire, en complément d'autres thérapeutiques de réanimation.

1.4.3 FOIE BIO-ARTIFICIEL

Une méta-analyse publiée en 2019 a évalué l'efficacité des systèmes de foie bio-artificiel (BAL) dans la prise en charge de l'IHA, à travers une analyse combinée d'essais cliniques et de modèles précliniques animaux (47). Les résultats suggèrent que les BAL permettent de réduire significativement la mortalité dans les modèles animaux, en revanche, aucun bénéfice significatif n'a été observé dans les études cliniques chez l'humain. Ils rapportent une amélioration de paramètres biologiques et neurologiques après traitement, sans effet indésirable significatif, notamment en ce qui concerne les risques de transmission virale. Ces résultats confirment le potentiel physiopathologique des systèmes de bio-foie artificiel, tout en soulignant la nécessité de développer des essais cliniques rigoureusement construits intégrant les améliorations technologiques récentes, afin de mieux évaluer leur efficacité chez l'homme.

Ainsi, la TH demeure à ce jour le seul traitement définitif viable de l'insuffisance hépatique aigüe fulminante et des maladies chroniques décompensées. Cependant, la pénurie persistante de greffons impose fréquemment des délais incompatibles avec le pronostic vital des patients en situation critique, tandis que les techniques de suppléances ont une efficacité limitée et transitoire.

C'est dans ce contexte que s'inscrit la technique de transplantation hépatique en deux temps. Bien que rarement pratiquée, cette approche a été appliquée avec succès dans divers contextes : insuffisance hépatique fulminante, traumatismes hépatiques sévères, défaillance de greffon ou rupture tumorale hépatique. La phase anhépatique, dont la durée peut varier de quelques heures jusqu'à plusieurs jours, représente un défi majeur de réanimation en raison du risque élevé de complications, incluant coagulopathie, insuffisance rénale, désordres hydro-électrolytiques, sepsis et œdème cérébral.

Depuis la description initiale, plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature. (*Annexe 4*) Toutefois, les données disponibles restent cantonnées à des observations isolées ou à de petites séries monocentriques, souvent hétérogènes dans leurs indications et leurs modalités techniques. A ce jour, il n'existe aucune donnée épidémiologique robuste permettant de préciser l'incidence réelle de cette stratégie, ni d'évaluer de manière fiable sa mortalité, ses indications ou ses facteurs pronostics.

Malgré ces contraintes, plusieurs observations et petites séries rapportent des résultats encourageants lorsque la prise en charge réanimatoire est rigoureuse et qu'un greffon peut être proposé dans un délai compatible. Des survies prolongées sont ainsi documentées même après des phases anhépatiques dépassant 48 à 72 heures (99h étant la période la plus prolongée rapportée pour un survivant (40)).

Dans ce travail, nous présentons une série française de patients ayant traversé une phase d'anhépatie en vue d'une TH en deux temps. Nous proposons également une revue systématique et une analyse de la littérature internationale afin de mieux définir les indications, les modalités de prise en charge, les complications et les résultats associés à cette approche complexe mais potentiellement salvatrice.

II - MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1 DESIGN DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle et multicentrique, menée dans sept centres hospitalo-universitaires français avec un centre expert en TH. Les centres participants sont les suivants :

- CHU de RENNES – Hôpital Pontchaillou,
- CHU de LILLE – Hôpital Huriez,
- CHU de TOURS – Hôpital Trousseau,
- AP-HP HENRI MONDOR – Créteil,
- AP-HP PAUL BROUSSE – Villejuif,
- AP-HP BEAUJON – Clichy,
- CHU de NICE – Hôpital de l'Archet.

Les patients inclus dans notre étude ont tous nécessité une hépatectomie totale, suivie d'une phase d'anhépatie extra-opératoire, quelle qu'en soit l'étiologie. La période d'inclusion s'est étendue de janvier 2014 à juin 2025.

2.2 PATIENTS ET CRITERES D'INCLUSION

Les patients inclus répondaient à l'ensemble des critères suivants :

- Être âgés de 18 ans ou plus ;
- Avoir bénéficié d'une hépatectomie totale, quelle qu'en soit la cause (toxique, vasculaire, infectieuse, complications précoces de TH ...) ;
- Présenter une phase d'anhépatie clinique, définie comme un intervalle libre entre l'hépatectomie et la mise en place du greffon hépatique lors d'une transplantation secondaire ou le décès.

Critères d'exclusion

Les patients ayant bénéficié d'une TH en un temps, avec anhépatie per-opératoire immédiate (c'est-à-dire implantation dans le même temps opératoire que l'explantation du foie), n'ont pas été considérés éligibles.

2.3 COLLECTE ET ORGANISATION DES DONNEES

Afin de sélectionner les centres pouvant participer à l'étude, nous avons utilisé un canal de communication entre les différents centres hospitalo-universitaires français experts en TH via une adresse électronique.

Au total, 20 centres font partie de ce canal et nous avons obtenu 9 réponses. Sur les 9 centres qui ont répondu, 8 centres avaient dans leurs bases de données des patients éligibles à notre étude.

Les données ont été collectées de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux informatisés et papiers disponibles dans chaque centre. Nous avons pris contact avec un médecin référent pour chaque centre qui s'est chargé d'extraire les patients éligibles. Nous nous sommes ensuite rendus sur place personnellement pour la collecte de données, à l'exception des données de deux patients qui ont été collectées directement par le médecin référent.

La date de début d'inclusion des patients a été définie pour chaque centre en fonction de la date d'informatisation des dossiers médicaux afin de minimiser le risque de données manquantes, jusqu'à juin 2025. Les données ont été recueillies sur une période allant d'octobre 2024 à juin 2025.

Le recueil des données a été structuré en plusieurs phases :

- **Données démographiques** du patient et **indication de l'hépatectomie**.
- **Phase d'entrée**, correspondant au premier contact et bilan biologique réalisé à l'admission du patient dans le centre.
- **Phase pré-hépatectomie**, correspondant au dernier contact et bilan biologique avant l'intervention chirurgicale d'hépatectomie.

Dans le cadre des TH programmées la phase d'entrée pouvait être identique à la phase de pré-hépatectomie puisque le patient arrive directement en vue de son bloc opératoire.

- **Phase d'anhépatie**, divisée en trois sous-phases temporelles : H1-H3, H6-H12 et H16-H20. La phase d'anhépatie débute au moment de l'explantation du foie et prend fin au moment de l'anastomose cave lors de la TH.

Si les données concernant l'horaire exact de l'explantation ou de l'anastomose cave n'étaient pas connues, alors les horaires de retour en réanimation et de départ au bloc opératoire pour la TH étaient retenus.

Si les bilans biologiques réalisés ne correspondaient pas aux sous-phases H1-H3, H6-H12 et H16-H20, alors ils n'étaient pas retenus.

- **Phase post-opératoire**, comprenant le premier contact ainsi que le premier bilan biologique réalisé au retour en réanimation après la TH, puis une évaluation quotidienne à *Post-opérative day* (POD) 1, POD 2, POD 3, POD 4, POD 7 et POD 10 comprenant une évaluation clinique ainsi que le bilan biologique du matin entre 6h et 8h.

2.4 PARAMETRES ETUDIES ET DEFINITIONS

Pour chaque patient, des données cliniques et biologiques ont été recueillies à chacune des quatre phases.

Afin de pouvoir comparer les patients entre eux, nous avons standardisé les définitions d'atteinte d'organe. Pour chaque phase, la présence de la défaillance d'organe était cotée de manière binaire, soit présente, soit absente.

Les définitions des différentes défaillances d'organes utilisées sont regroupées dans le tableau ci-dessous (*Tableau 3*) :

Tableau 3 : Definitions of organ failures

ORGANE	CRITERE DE DEFAILLANCE
NEUROLOGIQUE	Encéphalopathie hépatique de grade ≥ 3 (classification de West-Haven)
HEMODYNAMIQUE	Pression artérielle moyenne < 65 mmHg ou recours à des amines vasopressives
RESPIRATOIRE	Rapport $PaO_2/FiO_2 < 200$
RENAL	Créatininémie > 176 $\mu\text{mol/L}$ ou insuffisance rénale aiguë KDIGO $\geq$ stade 2 ou épuration extra-rénale
COAGULATION	TP < 50 % ou INR $> 2,5$
METABOLIQUE	pH $< 7,30$

TP : Taux de prothrombine ; INR : International Normalized Ratio ; PaO_2 : Pression partielle artérielle en oxygène ; FiO_2 : Fraction inspirée en oxygène ; KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes ; pH : Potentiel hydrogène.

La NORADRENALINE est exprimée en $\mu\text{g/kilo/minute}$ pour tous les patients.

De manière spécifique, les données de la phase d'anhépatie comprenaient : les doses de NORADRENALINE ainsi que leur évolution dans le temps, le recours aux échanges plasmatiques, le recours au MARS, le recours à l'EER, le recours à une transfusion massive, l'évolution de la dysfonction hépatique.

La polytransfusion était définie par l'administration de plus de quatre unités de produits sanguins sur 24 heures (concentrés de globules rouges, plasma frais congelé ou plaquettes).

2.5 ANALYSES SECONDAIRES ET COHORTE DE LA LITTERATURE

Afin de comparer nos résultats avec les données de la littérature, nous avons recherché tous les cas d'anhépatie publiés depuis 1988.

Pour chaque patient, nous avons récupéré l'âge, le sexe, l'indication de l'hépatectomie, le nombre de défaillances pré hépatectomie et durant la phase d'anhépatie, le temps d'anhépatie, les traitements de suppléance ainsi que le devenir à 1an. Les patients décédés avant d'être transplantés ou ceux avec trop de données manquantes ont été exclus de l'analyse statistique. Au total, 101 patients ont été retenus pour participer aux analyses.

2.6 OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude est de décrire la prise en charge des patients en phase d'anhépatie et d'identifier les facteurs prédictifs de survie dans cette population, incluant une revue des pratiques actuelles en France.

2.7 OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE

Les objectifs secondaires de l'étude sont :

- Étudier le devenir des patients en fonction du nombre de défaillances d'organes durant la phase anhépatique.
- Décrire et analyser la cohorte de patients réellement transplantés après la phase d'anhépatie
- Évaluer l'évolution du soutien vasopresseur par NORADRENALINE avant et après l'hépatectomie, comme marqueur d'amélioration hémodynamique.
- Comparer la survie entre les sous-groupes selon l'existence d'une TH ou non antérieure à l'hépatectomie
- Analyser l'impact de la durée de la phase anhépatique sur la mortalité postopératoire.
- Analyser l'existence de facteurs pronostics sur la cohorte internationale

2.8 METHODES STATISTIQUES

Toutes les données sont exprimées en médiane [intervalle interquartile (IQR)_{25 ; 75}] ou en effectif (%). La comparaison entre les deux groupes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables continues et du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R. L'analyse sur la survie a été réalisée selon les courbes de Kaplan-Meier.

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

2.9 ETHIQUE ET REGLEMENTATION

Cette étude multicentrique a été menée dans le respect des bonnes pratiques cliniques. Ce traitement de données a été enregistré auprès du Health Data Hub (Référence n° 26349265) et est ainsi conforme à la réglementation nationale en matière de protection des données (CNIL). Les démarches auprès du comité d'éthique sont actuellement en cours.

Toutes les données ont été collectées de manière rétrospective, anonymisées et centralisées afin de garantir la confidentialité des patients et la conformité à la réglementation en vigueur sur la protection des données personnelles.

III – RESULTATS

3.1 DESCRIPTION DE LA COHORTE FRANCAISE

Au total, 33 patients ont été identifiés dans la cohorte française. Parmi eux, 5 n'ont pas été transplantés. Dans la littérature, 123 patients ont été recensés ; 22 ont été exclus en raison d'absence de transplantation ou de données incomplètes, aboutissant à 101 patients analysés. L'analyse combinée repose donc sur une cohorte totale de 129 patients (Figure 3).

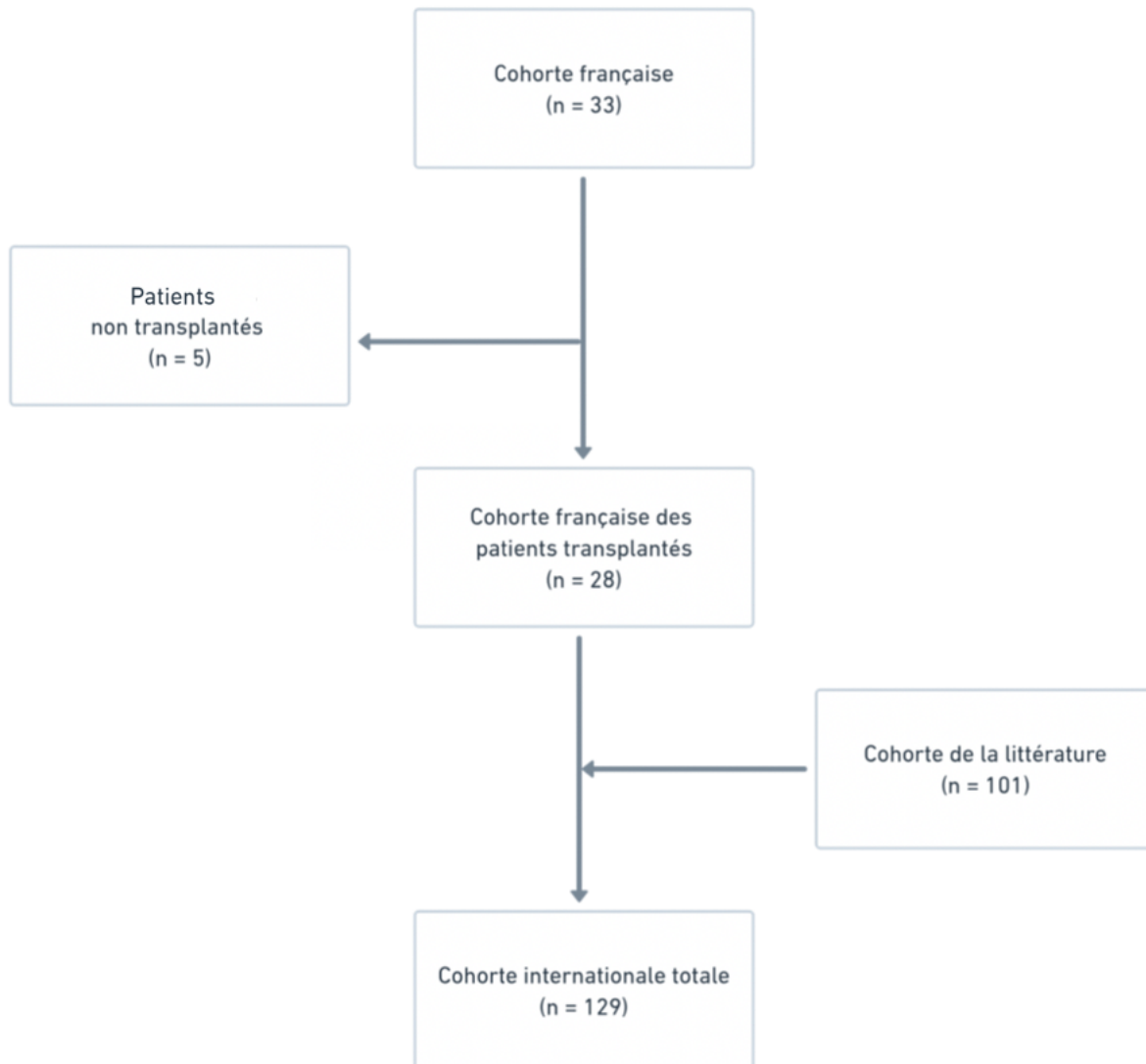


Figure 3 : Flowchart of patients selection

3.1.1 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE (n = 33)

La cohorte française inclut 33 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie totale avec phase d'anhépatie clinique au décours. (*Annexe 3*)

Les caractéristiques initiales des patients sont regroupées dans le *Tableau 4*.

L'âge médian était de 58 ans [36–64], avec une prédominance masculine (70 %). Les principales indications étaient des complications post-transplantation hépatique (72 %, dont 42 % pour complications chirurgicales/hémorragiques et 30 % pour PNF), suivies du TLS (24 %) et plus rarement du traumatisme hépatique (3 %).

À l'admission, les patients présentaient une sévérité initiale modérée (SOFA 5 [4–13], CLIF-SOFA 6 [3–13]), puis l'état clinique s'aggravait rapidement avant l'hépatectomie (SOFA 15 [10–20], CLIF-SOFA 15 [8–19]) avec en médiane trois défaillances d'organes.

À ce stade, près des deux tiers nécessitaient un support par ventilation mécanique et vasopresseurs. L'atteinte rénale était déjà fréquente, avec une créatininémie médiane de 163 $\mu\text{mol/L}$ [106–194,5] et un recours à l'épuration extrarénale dans 43 % des cas. Sur le plan biologique, on note une majoration de la cytolysé avec aggravation de la coagulopathie traduit par un TP très abaissé (22 % [11,5–35,2]).

La phase anhépatique, d'une durée médiane de 15 h [8–20], se caractérisait par une intensification maximale du support vital, avec 100 % des patients ventilés et sous vasopresseurs, et 94 % sous épuration extrarénale. Elle s'accompagnait d'une aggravation des défaillances d'organes (SOFA 18 [15–20], CLIF-SOFA 18 [17–21], quatre défaillances en médiane) et d'un recours transfusionnel fréquent (61 %). Par ailleurs, 3 patients ont bénéficié d'une thérapie MARS et 3 autres de TPE au cours de cette période.

Tableau 4 : Baseline patient characteristics at admission and during the anhepatic phase (n=33)

Variables	Overall population (n=33)
Age, years	58 [36-64]
Sex, male (%)	23 (70)
Primary diagnosis	
Toxic liver syndrome	8 (24)
Liver trauma	1 (3)
Post-operative LT / Surgical complication	14 (42)
Post-operative LT / Primary non-function	10 (30)
Comorbidity	
Acute liver failure	7 (21)
Cirrhosis	20 (61)
At admission	
SOFA score	5 [4-13]
Clif SOFA score	6 [3-13]
Before total hepatectomy	
Delay between admission and hepatectomy (hours)	15.0 [1.5-30.0]
SOFA score	15.0 [10.0-19.0]
Clif SOFA score	15.0 [8.8-19.0]
Organ support	
Ventilatory support	22 (67)
Renal Replacement Therapy	16 (48)
Molecular Absorbent Recirculating System	2 (6)
Plasmapheresis	2 (6)
Vasopressor therapy	21 (64)
Dose (µg/kg/min)	0.8 [0.0-1.6]
Transfusion	9 (27)
Biological parameters	
Na (mmol/L)	139.0 [136.0-143.0]
K (mmol/L)	4.4 [3.9-4.9]
Albuminemia (g/L)	25.1 [20.4-30.5]
Creatinine (µmol/L)	163.0 [106.0-194.5]
T Bili (µmol/l)	62.0 [35.0-142.0]
AST (UI/L)	4604.0 [1739.0-10530.0]
ALT (UI/L)	1747.0 [485.0-6386.0]
Lactates (mmol/L)	13.0 [6.5-16.0]
Leucocytes (G/L)	16.3 [8.5-22.0]
Platelets (/mm3)	69.0 [40.0-101.0]
PT (%)	22.0 [11.5-35.2]
Anhepatic phase	
Anhepatic time (hours)	15.0 [8.0-20.0]
SOFA score	18 [15-20]
Clif SOFA score	18.0 [17.0-21.0]
Organ failure	4 [3-5]

Organ support		
	Ventilatory support	33 (100)
	Renal Replacement Therapy	31 (94)
	Molecular Adsorbent Recirculating System	3 (9)
	Plasmapheresis	3 (9)
	Vasopressor therapy	33 (100)
	Transfusion	20 (61)
Biological parameters		
	Na (mmol/L)	142.0 [138.0-146.8]
	K (mmol/L)	4.7 [4.2-5.4]
	Albuminemia (g/L)	27.0 [21.5-31.6]
	Creatinine (μmol/L)	148.0 [110.5-198.6]
	T Bili (μmol/l)	48.0 [23.0-74.0]
	AST (UI/L)	1854.5 [715.0-4566.2]
	ALT (UI/L)	1203.0 [323.2-2275.8]
	Lactates (mmol/L)	12.0 [7.8-17.4]
	Leucocytes (G/L)	12.1 [8.0-16.0]
	Platelets (/mm ³)	86.5 [58.8-114.2]
	PT (%)	29.0 [20.5-38.5]

Results are presented as n (%) and median [IQR 25–75]. Abbreviations: LT = liver transplantation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-SOFA = Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Assessment; RRT = renal replacement therapy; MARS = Molecular Adsorbent Recirculating System; Na = sodium; K = potassium; T Bili = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; PT = prothrombin time.

3.1.2 FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA MORTALITE A 1 MOIS

Parmi les 33 patients inclus, 19 (58 %) étaient vivants à 1 mois et 14 (42 %) décédés. Les patients décédés présentaient un âge médian légèrement plus élevé (60,5 vs 52 ans, $p = 0,315$) et une proportion plus importante de TSL. (Tableau 5)

À l'admission, aucune différence significative n'était observée sur la gravité clinique que ce soit sur les scores SOFA ou CLIF-SOFA, ou le nombre de défaillances d'organes. Toutefois, la créatininémie initiale était significativement plus élevée chez les patients décédés (109,0 [85,8–173,8] μmol/L vs 83,0 [66,0–101,0] μmol/L, $p = 0,037$).

Avant l'hépatectomie totale, les patients décédés avaient plus fréquemment recours à l'EER (64 % vs 37 %, $p = 0,03$) en revanche, les transfusions pré-hépatectomie étaient moins fréquentes chez les patients décédés (7 % vs 42 %, $p = 0,026$).

En phase d'anhépatie, tous les patients étaient ventilés et sous vasopresseurs. Les patients décédés avaient plus souvent bénéficié de TPE (21 % vs 0 %, $p = 0,034$) et de transfusions (86 % vs 42 %, $p = 0,016$). Aucune différence significative n'était observée pour les autres paramètres biologiques ou cliniques à cette étape. La durée de la phase d'anhépatie n'était pas significativement différente entre les deux groupes ($p = 0,571$), le nombre de défaillances d'organes non plus ($p = 0,636$).

Tableau 5 : Patient characteristics according to 1-month survival status (n=33)

Variables	Alive at 1 month n=19	Died at 1 month n=14	p
Age, years	52.0 [32.5-63.5]	60.5 [47.0-64.8]	0,315
Sex, male (%)	14 (74%)	9 (64%)	0,561
Primary diagnosis			0,31
Toxic liver syndrome	3 (21%)	5 (36%)	
Liver trauma	0 (0)	1 (7%)	
Postoperative LT / Surgical complication	9 (47%)	3 (21%)	
Post-operative LT / Primary non-function	7 (37%)	5 (36%)	
Comorbidity			
Acute liver failure	4 (21%)	3 (21%)	0,979
Cirrhosis	12 (63%)	8 (57%)	0,727
At the admission			
SOFA score	4.0 [4.0-8.0]	8.5 [2.2-14.8]	0,507
Clif SOFA score	4.0 [3.0-9.0]	9.5 [3.0-15.0]	0,441
Organ support			
Ventilatory support	5 (26%)	6 (43%)	0,467
Renal Replacement Therapy	1 (5%)	0	0,383
MARS or plasmapheresis	0	0	0,99
Vasopressor therapy	5 (26%)	5 (36%)	0,561
Biological parameters			
Na (mmol/L)	138.0 [135.0-140.0]	137.0 [134.5-146.0]	0,689
K (mmol/L)	4.4 [4.0-4.7]	3.9 [3.7-4.7]	0,172
Albuminemia (g/L)	31.5 [26.5-34.9]	23.1 [20.0-32.2]	0,342
Creatinine (µmol/L)	83.0 [66.0-101.0]	109.0 [85.8-173.8]	0,037
T Bili (µmol/l)	56.0 [18.0-102.0]	37.5 [21.8-167.0]	0,751
AST (UI/L)	156.0 [54.0-3405.5]	547.0 [173.0-7393.0]	0,289
ALT (UI/L)	169.0 [39.0-1754.0]	245.0 [113.0-3666.0]	0,612
Lactates (mmol/L)	4.0 [2.1-9.7]	5.8 [4.0-6.6]	0,71
Leucocytes (G/L)	6.3 [5.2-8.9]	7.3 [6.3-12.6]	0,183
Platelets (/mm3)	100.0 [77.0-158.0]	121.0 [90.0-165.2]	0,721
PT (%)	45.0 [33.0-49.0]	37.5 [30.8-52.5]	0,921
Before total hepatectomy			
Delay between admission and hepatectomy (hours)	4.5 [0.0-22.2]	22.5 [13.2-42.0]	0,099
SOFA score	12.0 [9.5-17.5]	18.0 [11.5-20.0]	0,208
Clif SOFA score	12.0 [8.0-17.0]	18.0 [10.0-20.0]	0,257
Organ support			
Ventilatory support	11 (58%)	11 (79%)	0,213
Renal Replacement Therapy	7 (37%)	9 (64%)	0,03
Molecular Absorbent Recirculating System	1 (5%)	1 (7%)	0,089

Plasmapheresis	1 (5%)	1 (7%)	0,823
Vasopressor therapy	11 (58%)	10 (71%)	0,424
Dose (µg/kg/min)	0.7 [0.0-1.8]	0.8 [0.0-1.0]	0,68
Transfusion	8 (42%)	1 (7%)	0,026
Biological parameters			
Na (mmol/L)	138.0 [135.0-140.0]	143.0 [138.8-144.5]	0,046
K (mmol/L)	4.8 [4.3-5.1]	3.9 [3.9-4.4]	0,024
Albuminemia (g/L)	24.7 [21.4-30.0]	29.1 [19.1-32.2]	0,772
Creatinine (µmol/L)	159.0 [97.2-186.0]	165.5 [110.5-212.2]	0,496
T Bili (µmol/l)	56.0 [36.0-102.0]	67.0 [33.8-185.0]	0,786
AST (UI/L)	6943.0 [1965.0-10099.0]	2778.5 [1465.0-13494.2]	1
ALT (UI/L)	2694.0 [630.0-6386.0]	1268.5 [439.0-3059.5]	0,314
Lactates (mmol/L)	11.7 [3.1-15.2]	14.0 [10.9-16.5]	0,281
Leucocytes (G/L)	11.2 [6.9-23.0]	18.6 [10.4-21.6]	0,46
Platelets (/mm3)	56.0 [35.0-101.0]	77.5 [58.0-104.8]	0,355
PT (%)	18.5 [11.5-36.2]	23.0 [10.8-35.2]	1
Anhepatic phase			
Anhepatic time (hours)	17.0 [10.0-21.0]	14.5 [5.8-19.2]	0,571
SOFA score	17 [14-20]	19 [13.5-20]	0,282
CLIF SOFA score	17.0 [16.5-20.0]	20.0 [17.0-22.0]	0,157
Organ failure	4 [3-4.5]	5 [3.5-5]	0,636
Organ support			
Ventilatory support	19 (100%)	14 (100%)	1
Renal Replacement Therapy	18 (95%)	13 (93%)	0,823
Molecular Adsorbent Recirculating System	2 (11%)	1 (7%)	0,738
Plasmapheresis	0	3 (21%)	0,034
Vasopressor therapy	19 (100%)	14 (100%)	1
Transfusion	8 (42%)	12 (86%)	0,016
Biological parameters			
Na (mmol/L)	141.0 [138.0-145.0]	143.0 [139.0-149.0]	0,402
K (mmol/L)	4.8 [4.2-5.6]	4.4 [4.1-4.8]	0,166
Albuminemia (g/L)	29.0 [23.0-34.0]	23.0 [20.8-30.3]	0,383
Creatinine (µmol/L)	159.5 [110.5-202.2]	136.0 [122.2-154.5]	0,485
T Bili (µmol/l)	53.5 [22.0-74.0]	44.0 [25.0-62.0]	0,911
AST (UI/L)	2369.0 [964.0-5575.0]	1152.0 [632.0-2084.0]	0,332
ALT (UI/L)	1399.0 [731.0-2330.0]	618.0 [257.0-1328.0]	0,215
Lactates (mmol/L)	9.4 [6.0-17.6]	13.3 [11.6-16.8]	0,157
Leucocytes (G/L)	11.8 [8.9-14.2]	13.7 [7.4-23.0]	0,645
Platelets (/mm3)	83.0 [63.0-114.5]	87.0 [57.0-111.0]	1
PT (%)	30.5 [18.2-47.5]	29.0 [22.0-33.0]	0,378

Results are presented as n (%) and median [IQR 25–75]. Abbreviations: LT = liver transplantation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-SOFA = Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Assessment; RRT = renal replacement therapy; MARS = Molecular Adsorbent Recirculating System; Na = sodium; K = potassium; T Bili = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; PT = prothrombin time.

3.1.3 NOMBRE DE DEFAILLANCES D'ORGANES PER-ANHEPATIE (n = 33)

Dans le contexte de pénurie d'organes, il est crucial de s'interroger sur la légitimité de mener à terme le projet de transplantation chez tous les patients après hépatectomie. Nous nous sommes intéressés au devenir des patients en fonction du nombre de défaillances d'organes durant la phase anhépatique. (*Figure 4*)

Tous les patients présentant seulement deux défaillances d'organes ont survécu, tandis que la mortalité était de 100 % chez ceux ayant les six défaillances. Pour les patients présentant trois à cinq défaillances, la survie était intermédiaire, comprise entre 56 % et 75 %.

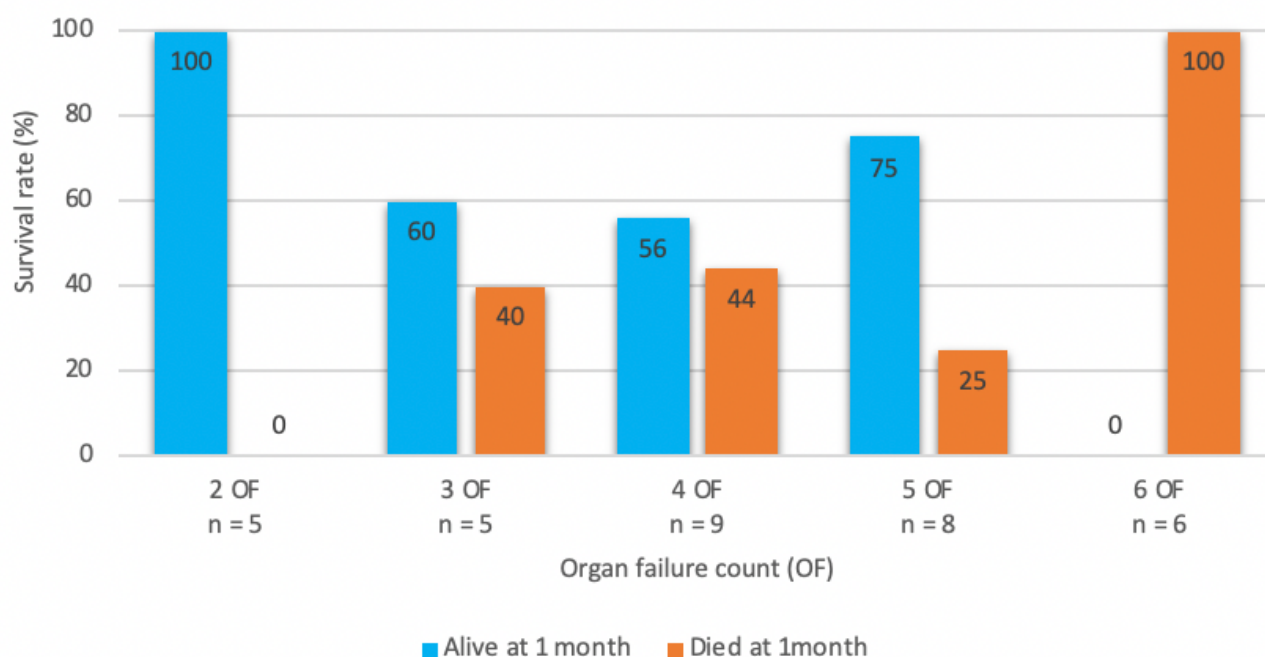


Figure 4 : One-month survival by organ failure count during anhepatic phase

3.1.4 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE DE PATIENTS TRANSPLANTES HEPATIQUE (n = 28)

Sur les 33 patients inclus dans la cohorte française, seuls 28 ont finalement été transplantés. On distingue deux situations : deux patients ont eu accès à un greffon mais sont décédés en peropératoire, les trois autres patients sont décédés au cours de la phase d'anhépatie, avant même l'accès à un greffon. Ceux-ci présentaient six défaillances d'organes, ce qui avait conduit l'équipe à considérer leur état comme trop sévère pour justifier la poursuite d'inscription sur liste.

Afin d'évaluer spécifiquement la survie des greffons, les analyses descriptives suivantes ont porté sur les 28 patients effectivement transplantés après leur phase d'anhépatie. (*Tableau 6*)

Dans la cohorte des patients transplantés, on retrouve des patients plus jeunes avec un âge médian de 51 ans et une prédominance masculine plus marquée (70%). L'âge médian, la répartition par sexe et la répartition des diagnostics initiaux ne différaient pas significativement selon la survie à 1 mois.

À l'admission, aucune différence significative n'était observée sur la gravité clinique que ce soit sur les scores SOFA, CLIF-SOFA, ou le nombre de défaillances d'organes. La créatininémie initiale devenait non significative après restriction aux seuls transplantés ($p = 0,059$).

Avant l'hépatectomie totale, un délai admission–hépatectomie plus long était associé à la mortalité (23,0 h [18,0–44,0] vs 4,5 h [0,0–22,2], $p = 0,038$). L'utilisation d'une épuration extrarénale avant hépatectomie était plus fréquente chez les décédés ($p = 0,041$).

Pendant la phase anhépatique, certaines pratiques de suppléance circulatoire ou transfusionnelle se démarquaient : la plasmaphérèse était significativement plus fréquente chez les non survivants ($p = 0,008$), de même que la transfusion pré-greffon ($p = 0,03$). En revanche, la durée de la phase anhépatique ne différait pas significativement selon le statut vital.

En synthèse, au sein des transplantés, la mortalité à 1 mois s'associe surtout à des marqueurs de défaillance rénale et de lourdeur de prise en charge (EER pré-hépatectomie, recours à la plasmaphérèse et aux transfusions en phase anhépatique) ainsi qu'à un délai plus long avant le geste d'hépatectomie.

Tableau 6 : Baseline characteristics and outcome of patients with liver transplantation (n = 28)

Variables	Overall population n=28	Alive at 1 month at LT n=19	Died at 1 month at LT n=9	p
Age, years	51.0 [32.8-64.0]	52.0 [32.5-63.5]	50.0 [33.0-64.0]	0,786
Sex, male (%)	20 (71%)	14 (74%)	6 (67%)	0,701
Primary diagnosis				0,27
Toxic liver syndrome	6 (21%)	3 (21%)	3 (33%)	
Liver trauma	1 (4%)	0 (0)	1 (11%)	
Postoperative LT / Surgical complication	11 (39%)	9 (47%)	2 (22%)	
Post-operative LT / Primary non-function	10 (36%)	7 (37%)	3 (33%)	
Comorbidity				
Acute liver failure	6 (21%)	4 (21%)	2 (22%)	0,944
Cirrhosis	17 (61%)	12 (63%)	5 (56%)	0,7
At the admission				
SOFA score	4.5 [4.0-11.2]	4.0 [4.0-8.0]	8.0 [2.0-14.0]	0,564
Clif SOFA score	5.5 [3.0-10.8]	4.0 [3.0-9.0]	10.0 [3.0-15.0]	0,428
Organ support				
Ventilatory support	11 (39%)	5 (26%)	5 (56%)	0,561
Renal Replacement Therapy	1 (4%)	1 (5%)	0	0,483
Molecular Absorbent Recirculating System or plasmapheresis	0	0	0	0,99
Vasopressor therapy	8 (29%)	5 (26%)	3 (33%)	0,701
Biological parameters				
Na (mmol/L)	138.0 [134.0-140.0]	138.0 [135.0-140.0]	136.0 [133.8-141.2]	0,77
K (mmol/L)	4.3 [3.9-4.7]	4.4 [4.0-4.7]	3.9 [3.7-4.6]	0,28
Albuminemia (g/L)	30.0 [20.1-34.2]	31.5 [26.5-34.9]	23.1 [19.6-30.8]	0,22
Creatinine (µmol/L)	88.5 [73.5-114.5]	83.0 [66.0-101.0]	113.0 [88.0-265.0]	0,059
T Bili (µmol/l)	50.5 [21.0-106.2]	56.0 [18.0-102.0]	45.0 [24.0-105.0]	0,72
AST (UI/L)	388.0 [55.0-4058.8]	156.0 [54.0-3405.5]	563.0 [175.0-7393.0]	0,404
ALT (UI/L)	172.0 [41.5-2584.8]	169.0 [39.0-1754.0]	323.0 [123.0-3666.0]	0,633
Lactates (mmol/L)	4.9 [2.2-7.3]	4.0 [2.1-9.7]	5.2 [2.9-6.5]	1
Leucocytes (G/L)	117.5 [87.2-181.2]	6.3 [5.2-8.9]	124.0 [121.0-203.0]	0,138
Platelets (/mm3)	44.5 [30.8-49.8]	100.0 [77.0-158.0]	39.0 [30.0-51.0]	0,914
PT (%)	7.5 [5.3-10.8]	45.0 [33.0-49.0]	9.6 [7.2-12.6]	0,193
Before total hepatectomy				
Delay between admission and hepatectomy (hours)	15.0 [1.5-30.0]	4.5 [0.0-22.2]	23.0 [18.0-44.0]	0,038
SOFA score	15.0 [10.0-19.0]	12.0 [9.5-17.5]	18.0 [13.0-20.0]	0,16
Clif SOFA score	15.0 [8.8-19.0]	12.0 [8.0-17.0]	18.0 [13.0-19.0]	0,236
Organ support				
Ventilatory support	19 (68%)	11 (58%)	8 (89%)	0,101
Renal Replacement Therapy	13 (46%)	7 (37%)	6 (67%)	0,041

Molecular Adsorbent Recirculating System	1 (4%)	1 (5%)	0	0,139
Plasmapheresis	2 (7%)	1 (5%)	1 (11%)	0,575
Vasopressor therapy	18 (64%)	11 (58%)	7 (78%)	0,305
Dose (µg/kg/min)	0.8 [0.0-1.7]	0.7 [0.0-1.8]	0.8 [0.0-1.0]	0,613
Transfusion	9 (32%)	8 (42%)	1 (11%)	0,101
Biological parameters				
Na (mmol/L)	139.0 [136.0-143.0]	138.0 [135.0-140.0]	143.0 [139.0-144.0]	0,087
K (mmol/L)	4.5 [3.9-5.0]	4.8 [4.3-5.1]	3.9 [3.7-4.4]	0,041
Albuminemia (g/L)	24.7 [20.0-30.0]	24.7 [21.4-30.0]	24.1 [17.5-30.3]	0,725
Creatinine (µmol/L)	156.5 [100.0-192.4]	159.0 [97.2-186.0]	154.0 [106.0-216.0]	0,64
T Bili (µmol/l)	62.0 [33.5-132.0]	56.0 [36.0-102.0]	72.0 [30.0-178.0]	0,973
AST (UI/L)	4498 [917.0-9833.0]	6943 [1965.0-10099.0]	2341 [643.0-6376.0]	0,548
ALT (UI/L)	1716 [477.5-5724.0]	2694 [630.0-6386.0]	977 [331.0-1873.0]	0,205
Lactates (mmol/L)	12.2 [6.8-16.2]	11.7 [3.1-15.2]	12.8 [11.2-17.0]	0,279
Leucocytes (G/L)	69.0 [48.2-101.0]	11.2 [6.9-23.0]	92.0 [66.0-134.0]	0,102
Platelets (/mm ³)	23.0 [12.0-36.0]	56.0 [35.0-101.0]	24.0 [23.0-36.0]	0,569
PT (%)	15.6 [8.2-22.0]	18.5 [11.5-36.2]	17.4 [10.9-21.5]	0,621
Anhepatic phase				
Anhepatic time (hours)	16.0 [11.0-22.0]	17.0 [10.0-21.0]	15.0 [12.0-23.0]	0,656
SOFA score	18.5 [16-20.5]	17 [14-20]	19.5 [15.5-21]	0,549
Clif SOFA score	18.5 [17.5-21.0]	17.0 [16.5-20.0]	20.0 [17.0-22.0]	0,771
Organ failure	4 [3-5]	4 [3-4.5]	4.5 [4-5.5]	0,47
Organ support				
Ventilatory support	28 (100%)	19 (100%)	9 (100%)	0,99
Renal Replacement Therapy	26 (93%)	18 (95%)	8 (89%)	0,575
Molecular Adsorbent Recirculating System	3 (11%)	2 (11%)	1 (11%)	0,963
Plasmapheresis	3 (11%)	0	3 (33%)	0,008
Vasopressor therapy	28 (100%)	19 (100%)	9 (100%)	0,99
Transfusion	16 (57%)	8 (42%)	8 (89%)	0,03
Biological parameters				
Na (mmol/L)	142.0 [138.0-145.0]	141.0 [138.0-145.0]	142.5 [139.8-145.2]	0,726
K (mmol/L)	4.7 [4.2-5.5]	4.8 [4.2-5.6]	4.6 [4.2-4.8]	0,209
Albuminemia (g/L)	25.6 [21.6-32.1]	29.0 [23.0-34.0]	22.0 [20.2-24.0]	0,275
Creatinine (µmol/L)	152.0 [110.5-202.2]	159.5 [110.5-202.2]	141.0 [122.2-194.2]	0,802
T Bili (µmol/l)	50.0 [25.0-74.0]	53.5 [22.0-74.0]	44.0 [32.0-91.5]	0,739
AST (UI/L)	1922 [798.0-4297.5]	2369 [964.0-5575.0]	1111 [741.8-1851.0]	0,286
ALT (UI/L)	1130 [365.5-2221.5]	1399 [731.0-2330.0]	534 [298.5-926.2]	0,155
Lactates (mmol/L)	11.3 [7.4-17.5]	9.4 [6.0-17.6]	12.2 [11.3-16.0]	0,321
Leucocytes (G/L)	12.4 [8.9-16.1]	30.5 [18.2-47.5]	19.5 [11.8-23.0]	0,15
Platelets (/mm ³)	89.0 [68.0-114.5]	11.8 [8.9-14.2]	100.0 [86.5-152.2]	0,41
PT (%)	30.0 [22.2-38.8]	83.0 [63.0-114.5]	29.5 [27.5-33.2]	0,781

Results are presented as n (%) and median [IQR 25–75]. Abbreviations: LT = liver transplantation; SOFA = Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-SOFA = Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Assessment; RRT = renal replacement therapy; MARS = Molecular Adsorbent Recirculating System; Na = sodium; K = potassium; T Bili = total bilirubin; AST = aspartate aminotransferase; ALT = alanine aminotransferase; PT = prothrombin time

3.1.5 SURVIE A 1 AN (COURBE DE KAPLAN-MEYER)

L'analyse de survie chez les 28 patients transplantés montre une mortalité essentiellement précoce, avec une survie estimée à environ 80 % des J0. La survie à 1 mois est de 68 %, proche de la survie observée à 1 an (environ 55 %), traduisant une stabilisation de la mortalité au-delà de la période postopératoire initiale. (Figure 5)

Tous les patients ont pu être inclus dans l'analyse, il n'y a pas eu de perdus de vue. Les patients inclus en 2025 ont été censurés à la date de l'analyse.

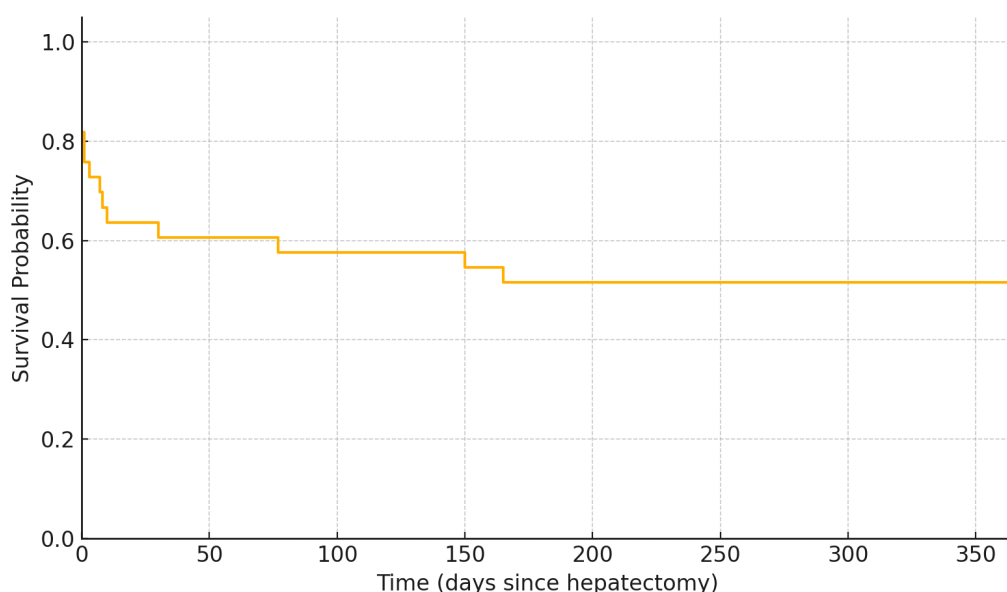


Figure 5 : Kaplan Meyer Survival Curve for patients post two-stage hepatectomy (n=28)

Nous avons ensuite comparé la survie à 1 an des patients ayant bénéficié d'une hépatectomie sans TH préalable (groupe 0, courbe jaune, n=7) et avec TH préalable (groupe 1, courbe orange, n=21). (Figure 6)

Dans les deux groupes, la probabilité de survie initiale chute rapidement dans les 15 premiers jours post-hépatectomie, traduisant une mortalité précoce importante.

Par ailleurs, les analyses suggèrent que dans le groupe sans TH préalable, la mortalité est principalement concentrée dans la période postopératoire immédiate, avec une chute rapide de la probabilité de survie au cours des premiers jours post-opératoire, suivie d'une stabilisation précoce autour du premier mois.

À l'inverse, chez les patients ayant bénéficié d'une TH préalable, la décroissance de la survie est plus progressive au cours des premiers mois, avec une stabilisation observée aux alentours du 5^e mois postopératoire.

Au-delà de 5 mois environ, les deux courbes se stabilisent autour de 50–55 % de survie montrant un profil globalement parallèle qui se maintient jusqu'à 1 an. Les analyses suggèrent ainsi une différence de mortalité initiale entre les deux groupes mais l'absence de différence marquée de mortalité à moyen terme.

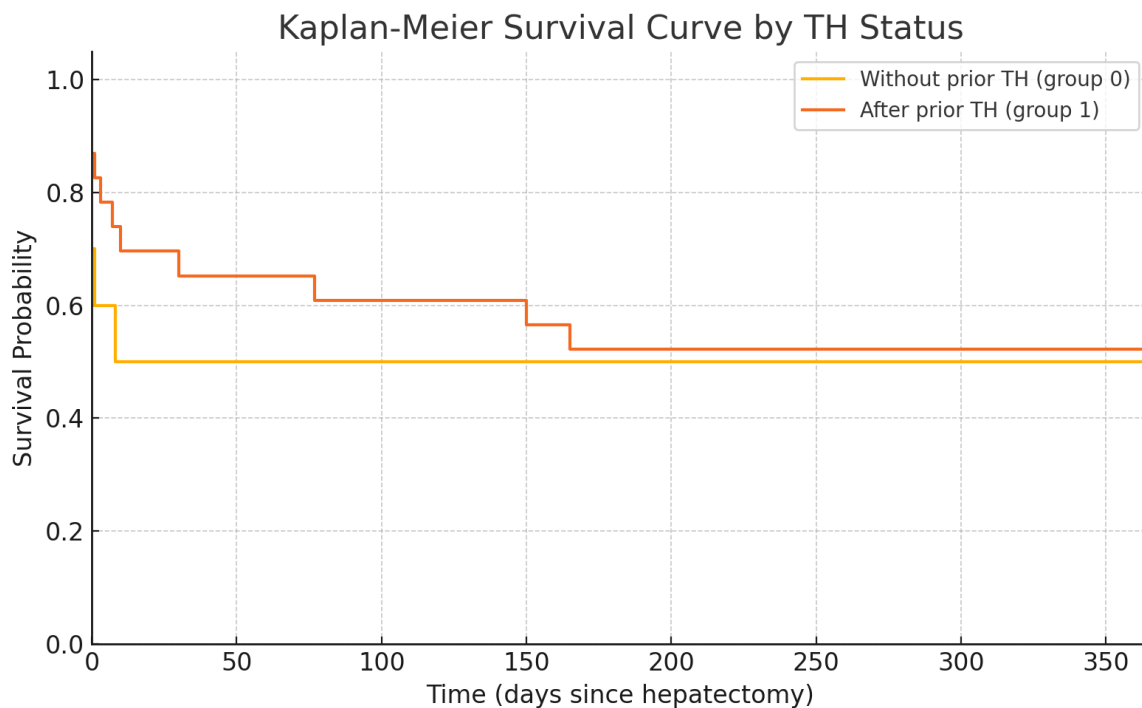


Figure 6 : Kaplan–Meier Survival Curve by TH Status (n=28)

3.2 ANALYSES SECONDAIRES DE LA COHORTE FRANCAISE

3.2.1 SUPPORT VASOPRESSEUR ET HEPATECTOMIE

Nous avons analysé le débit de perfusion en NORADRENALINE exprimé en gamma/kg/minute à différentes phases à savoir : pré-hépatomie, pendant l'hépatomie, et à trois intervalles de la phase anhépatique (H1–H3, H6–H12 et H16–H20). (Figure 7)

Les doses médianes de NORADRENALINE durant ces différentes phases étaient respectivement 0.77 (IQR 1.62), 2.08 (IQR 2.36), 0.82 (IQR 1.58), 0.71 (IQR 1.48) et 1.07 (IQR 1.84).

L'analyse par paire par test de Friedman retrouve une baisse significative des besoins en NORADRENALINE pendant la phase anhépatique précoce (H1-H3) par rapport à la phase d'hépatomie ($p = 0,021$), ainsi que pendant la phase anhépatique tardive (H6-H12) par rapport à la phase d'hépatomie ($p = 0,036$).

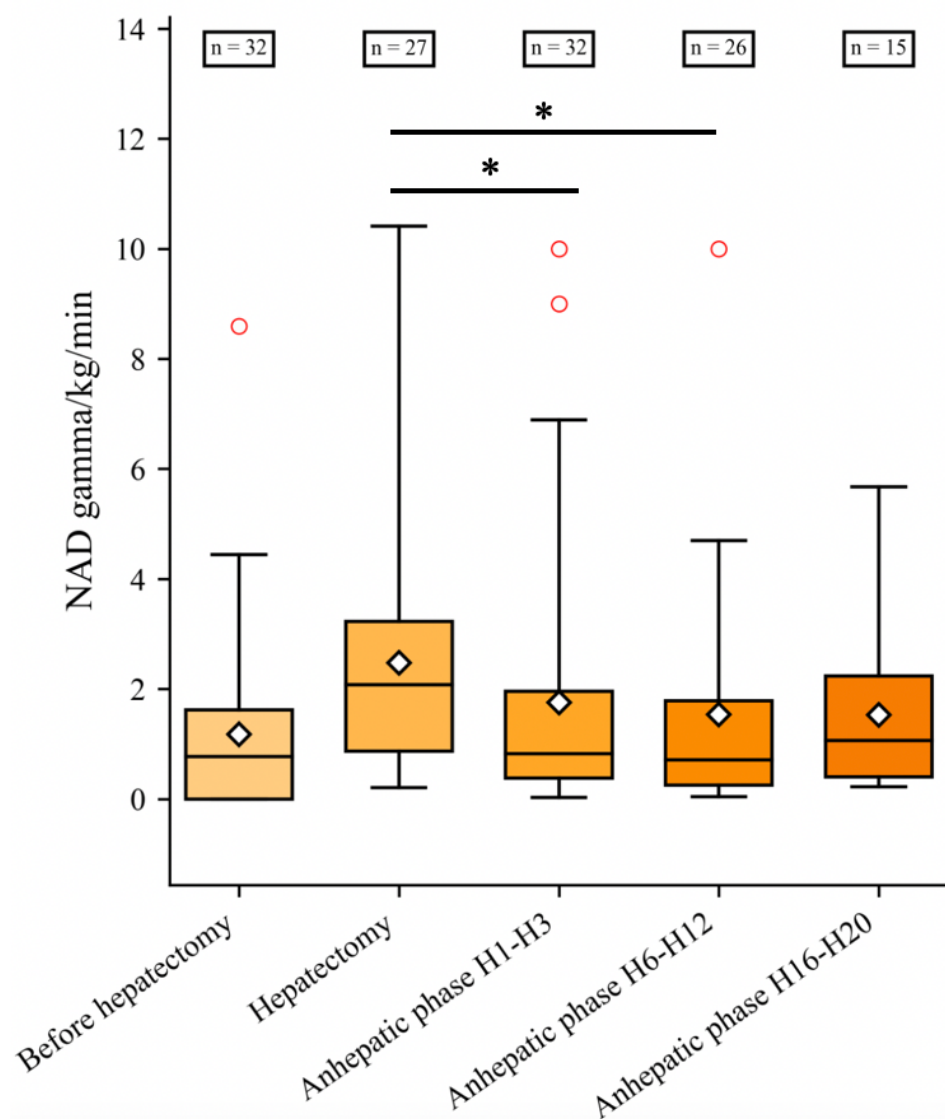


Figure 7 : Evolution of norepinephrine infusion rates before, during, and after hepatectomy

Nous avons ensuite regardé l'évolution des doses de NORADRENALINE en fonction de la survie à 1 mois au cours des différentes phases. (Figure 8)

L'analyse descriptive met en évidence une augmentation des besoins en NORADRENALINE au cours de l'hépatectomie, suivie d'une diminution progressive durant la phase anhépatique, aussi bien chez les survivants que chez les non-survivants à 1 mois. Les non-survivants présentent des valeurs relativement homogènes, tandis que les survivants se caractérisent par une plus grande variabilité des doses, notamment au cours de l'hépatectomie et de la phase anhépatique intermédiaire.

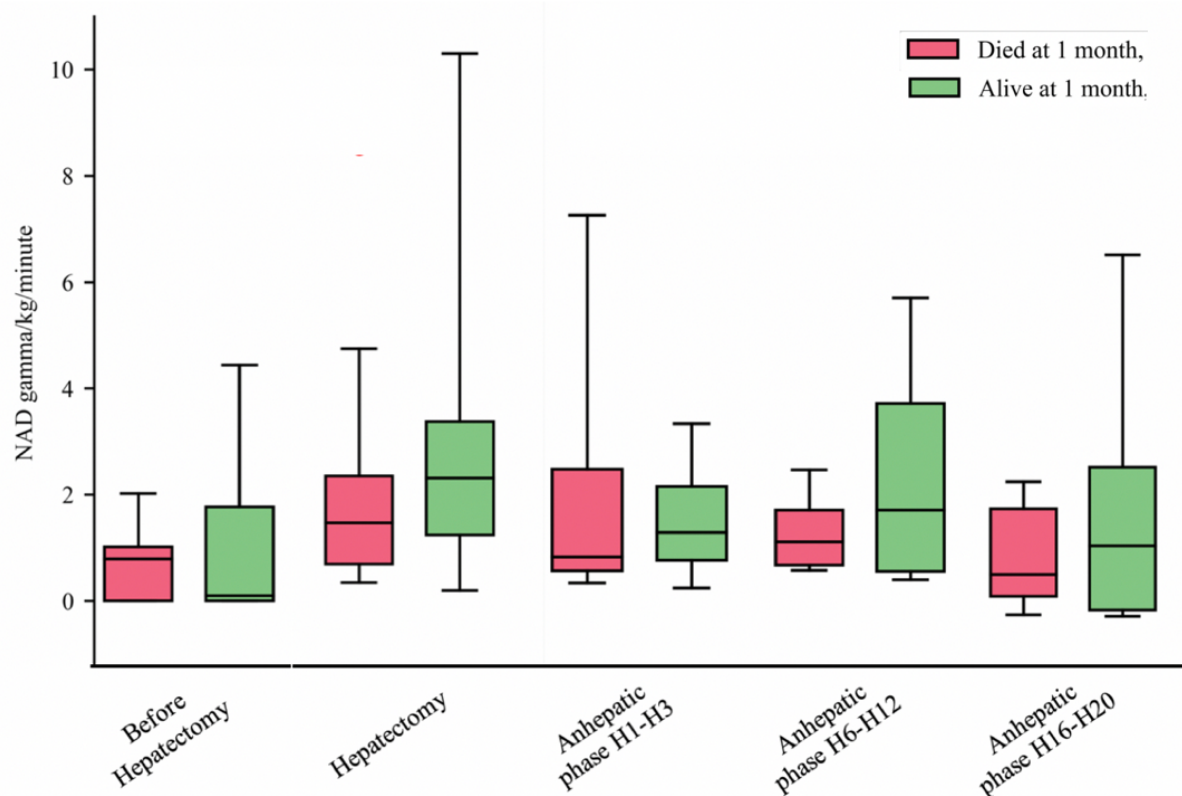


Figure 8 : Norepinephrine requirements across peri-anhepatic phases according to 1-month survival status

3.3 ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA COHORTE FUSIONNEE DE LA LITTERATURE (n= 129)

L'analyse descriptive de la cohorte fusionnée des données de la littérature est présentée dans le *Tableau 7*.

Dans cette cohorte de 129 patients, l'âge médian était de 36 ans [23–52] avec une prédominance masculine (60,3%). Les patients survivants à 1 an étaient significativement plus jeunes (30 ans [21–49]) que les non-survivants (41,5 ans [31,25–60], **p = 0,02**). Une TH antérieure avait été réalisée chez 61,2 % des patients, proportion comparable dans les deux groupes.

Le temps d'anhépatie médian était de 17 heures [12–24], équivalent entre survivants et non-survivants. ($p = 0,72$). Concernant les thérapeutiques extracorporelles avant transplantation, la plasmaphérèse était réalisée chez 16,3 % des patients, plus fréquemment chez les non-survivants (22,2 %) que chez les survivants (12 %, **p = 0,19**). Le système MARS® était utilisé chez 7,8 % des patients, plus souvent chez les survivants (10,7 %) que chez les non-survivants (3,7 %, $p = 0,26$). Aucune de ces différences n'était statistiquement significative, et aucune association entre leur utilisation et la survie à 1 an n'a pu être mise en évidence.

Tableau 7 : Baseline characteristics of the pooled cohort from our series and literature, and comparison regarding 1-year survival

	Overall n=129	Alive at 1 year n=75	Died at 1 year n=54	p
Age, Years (median [IQR])	36 [23-52]	30 [21-49]	41.5 [31.25-60]	0.02
Sex, male, n (%)	73 (60,3%)	44 (58,7%)	29 (63%)	0.77
Previous LT, n (%)	79 (61,2%)	43 (57,3%)	36 (66,7%)	0.37
Anhepatic time, hours	17 [12-24]	17 [12-24.5]	16.5 [12-22.75]	0.72
Anhepatic time, min	1020 [720-1440]	1020 [720-1470]	990 [720-1365]	0.72
Plasma exchange , n(%)	21 (16,3%)	9 (12%)	12 (22,2%)	0.19
MARS therapy, n(%)	10 (7,8%)	8 (10,7%)	2 (3,7%)	0.26

Results are presented as n (%) and median [IQR]. Abbreviations: LT, liver transplantation; MARS, Molecular Adsorbent Recirculating System.

La survie après TH a été comparée chez les patients n'ayant jamais été transplantés auparavant (courbe bleue) et ceux ayant déjà bénéficié d'une TH (courbe rouge). (Figure 9)

Les deux groupes présentent des profils de survie proches, avec une décroissance marquée au cours des 100 premiers jours post-greffe puis une stabilisation. La survie semble légèrement plus élevée dans le groupe sans antécédent de transplantation, mais cette différence n'atteint pas la significativité statistique ($p = 0,4$) (Figure 9)

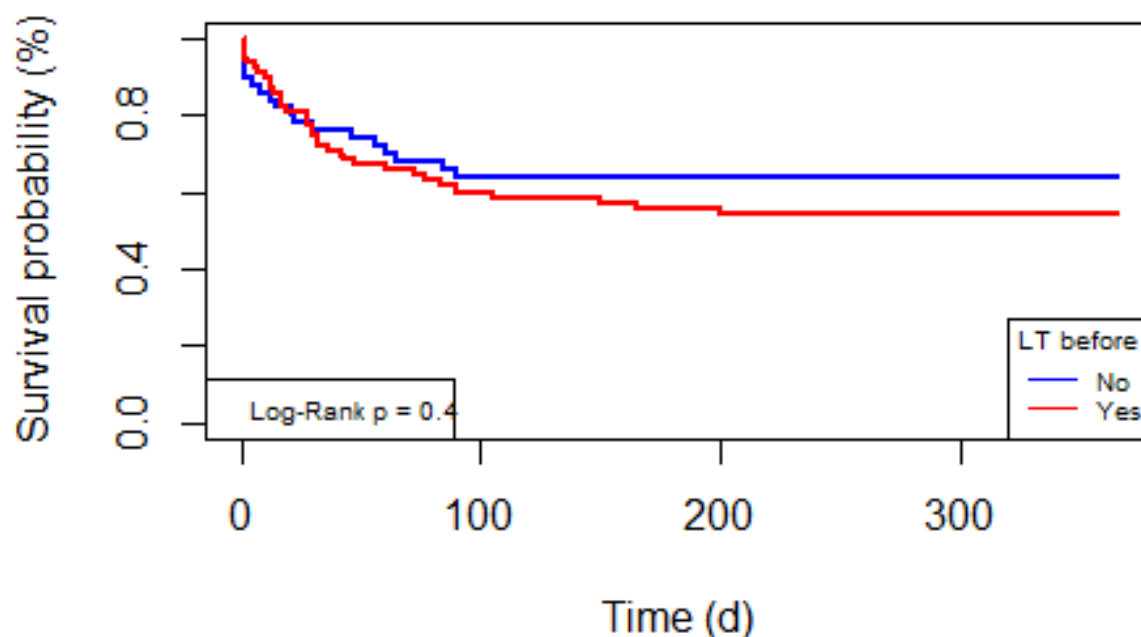


Figure 9 : Survival analysis after liver transplantation according to previous liver transplant status

Nous avons réalisé une deuxième analyse afin d'évaluer l'impact de l'âge sur la survie à 1 an : les résultats n'ont montré aucune différence significative ($p = 0,3$). (Figure 10)

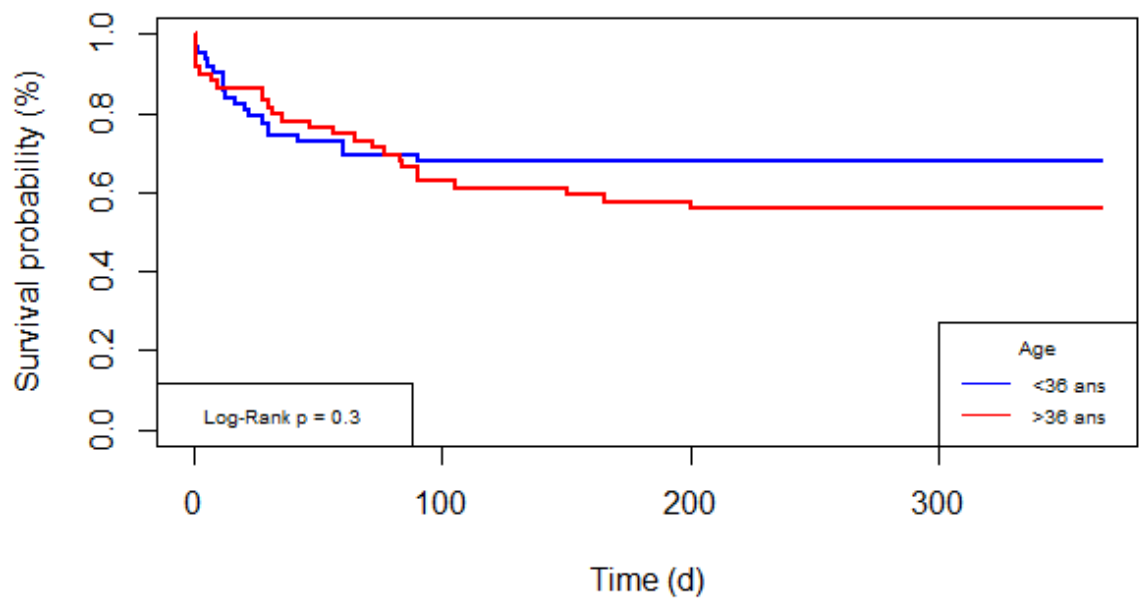


Figure 10 : Survival analysis after liver transplantation according age

IV – DISCUSSION

Notre étude, portant sur 33 patients ayant bénéficié d'une hépatectomie totale avec phase d'anhépatie (dont 28 ont finalement été transplantés), montre que les indications sont principalement dominées par les complications précoces de TH (72 %, dont 30 % de PNF), devant le TSL (24 %). La phase anhépatique médiane de 15 heures est une période hautement critique, avec intensification maximale du support vital. À 1 mois, 58 % des patients étaient vivants ; à 1 an, la survie se stabilise autour de 55 %, au prix d'une mortalité très précoce marquée. Les facteurs associés à la mortalité à 1 mois avant la greffe sont surtout rénaux et de suppléance : recours plus fréquent à l'épuration extrarénale avant hépatectomie, plasmaphérèse et polytransfusion pré-greffe. À l'inverse, ni la durée d'anhépatie ni le nombre de défaillances d'organes au moment de la greffe ne discriminent clairement les survivants.

En situation de pénurie de greffons, le nombre de défaillances d'organes pendant l'anhépatie apparaît néanmoins informatif pour la décision : survie de 100 % avec ≤ 2 défaillances, 0 % avec 6 défaillances, et pronostic intermédiaire ($\approx 56-75$ %) entre 3 et 5 défaillances. Dans la cohorte fusionnée ($n=129$), l'âge plus jeune est associé à une meilleure survie, sans effet de la durée d'anhépatie ni bénéfice démontré des techniques d'épuration extracorporelle

Un aspect clé de notre étude est qu'elle représente la plus vaste cohorte rapportée à ce jour concernant l'hépatectomie totale avec phase d'anhépatie clinique. Elle combine une série multicentrique française de 33 patients avec une revue systématique de la littérature englobant 101 patients supplémentaires. La taille de cet échantillon confère à notre étude une portée unique, faisant d'elle la source la plus importante de données disponibles dans ce domaine rare. La cohorte française se distingue par la qualité et l'exhaustivité des données recueillies, avec un nombre très limité de données manquantes, ce qui renforce la fiabilité des analyses effectuées

4.1 EXISTENCE DE FACTEURS PRONOSTICS

Il demeure particulièrement difficile d'identifier des seuils cliniques ou biologiques permettant de définir les bons candidats à l'hépatectomie. Dans notre cohorte, ni le score SOFA, ni le CLIF-SOFA, ni même le nombre de défaillances d'organes avant l'hépatectomie ne sont apparus comme des facteurs discriminants entre survivants et non-survivants. De manière surprenante, la sévérité clinique initiale ne semble donc pas influencer de façon déterminante la survie à moyen terme. De même, aucun paramètre biologique n'a émergé comme facteur pronostic robuste, soulignant la complexité et l'hétérogénéité des trajectoires de ces patients.

L'analyse de la cohorte issue de la littérature met néanmoins en évidence un élément susceptible d'influencer le pronostic : l'âge du receveur. En effet, les survivants à 1 an étaient significativement plus jeunes (30 ans) que les non-survivants ($p = 0,02$) (*Tableau 7*)

Plusieurs études rapportent en effet une survie significativement diminuée chez les patients transplantés pour IHA lorsque l'âge dépasse 45–50 ans (48–50).

Dans notre série, nous retrouvons une tendance similaire. Les patients âgés de moins de 36 ans présentent un taux de survie légèrement supérieur à ceux de plus de 36 ans, en particulier après les 100 premiers jours postopératoires, bien que cette différence n'atteigne pas la significativité statistique ($p = 0,3$) (*Figure 10*).

Dans notre série, plusieurs paramètres suggèrent que la défaillance rénale précoce constitue un marqueur pronostique défavorable : la créatininémie initiale était significativement plus élevée chez les non-survivants, et le recours à l'épuration extrarénale avant hépatectomie apparaissait plus fréquemment dans les deux cohortes (globale et transplantés). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature sur la TH pour IHA. L'analyse de l'UNOS portant sur 1 457 patients a identifié une créatininémie > 2 mg/dL comme facteur indépendant associé à une surmortalité post-greffe, aux côtés de l'âge > 50 ans, de l'IMC ≥ 30 et du recours au support vital (48). De manière concordante, l'expérience du *King's College Hospital* a montré, dans une large série de transplantations pour IHA, que « la créatininémie sérique était le facteur pronostic le plus important de survie post-transplantation selon l'analyse multivariée ». (51)

Ces données suggèrent que l'atteinte rénale précoce est non seulement un reflet de la sévérité systémique, mais aussi un facteur prédictif direct de mortalité. Néanmoins, ces associations doivent être interprétées avec prudence : le recours à l'épuration rénale est souvent le reflet d'une instabilité hémodynamique et d'une sévérité globale plus marquée, suggérant un possible effet de confusion par indication.

En pratique, la décision d'hépatectomie repose moins sur des scores standardisés que sur des critères cliniques évidents : la présence d'un foie toxique, responsable d'une réponse inflammatoire et hémodynamique systémique, ou encore une hémorragie incontrôlable menaçant immédiatement le pronostic vital. Il convient de souligner que toutes les indications d'hépatectomie partagent un point commun : elles surviennent dans un contexte de menace vitale immédiate, avec une mortalité certaine à très court terme en l'absence d'intervention.

Ces situations relèvent avant tout d'une décision collégiale et multidisciplinaire, et ne peuvent être envisagées que dans des centres hautement spécialisés disposant d'une expertise en transplantation

hépatique avec des chirurgiens formés, un plateau technique de recours et de capacités de réanimation avancées incluant ventilation invasive, catécholamines, voire techniques de suppléance extracorporelle.

En résumé, bien que les scores cliniques ou biologiques ne permettent pas actuellement de sélectionner avec précision les patients éligibles à une hépatectomie, certains profils cliniques — en particulier les patients jeunes et sans atteinte rénale sévère, présentant un foie toxique ou une hémorragie incontrôlable — pourraient bénéficier davantage de cette stratégie extrême. Ces résultats renforcent l'idée que la sélection doit rester multidimensionnelle, fondée sur une évaluation experte et individualisée.

4.2 DELAI AVANT HEPATECTOMIE

Après restriction à la population transplantée, le délai entre l'admission et l'hépatectomie semble avoir un impact significatif sur la survie. Les survivants ont en effet été explantés plus précocement que les non-survivants (4,5h vs 23h, $p = 0,038$).

Cette observation suggère qu'une hépatectomie plus précoce pourrait avoir un effet protecteur, en interrompant rapidement le cercle vicieux inflammatoire et hémodynamique induit par le foie toxique, avant l'installation de défaillances irréversibles.

Toutefois, cette analyse doit être interprétée avec prudence. En effet, une proportion importante des patients de notre série appartient au groupe des « complications précoces de TH », chez lesquels l'hépatectomie est réalisée d'emblée, au bloc opératoire, dans le même temps que la chirurgie de transplantation initiale. Dans ce sous-groupe, le délai entre admission et hépatectomie est donc mécaniquement quasi nul et ne reflète pas un véritable choix décisionnel.

Oldhafer et al, publie une série de 20 patients présentant une hépatectomie dans un contexte de PNF. Les résultats n'ont pas démontré l'influence du délai entre transplantation initiale et hépatectomie sur la survie (délai moyen 3,0 jours chez les survivants vs 3,1 jours chez les non-survivants) (11). Dans cette série, la population étudiée diffère notablement de la nôtre puisqu'il s'agissait exclusivement de patients présentant une PNF, excluant donc les hépatites fulminantes ou des hémorragies cataclysmiques, ceci pouvant expliquer la divergence des résultats. De plus, le délai observé dans leur cohorte est plus long, avec un délai médian avoisinant 2 à 3 jours (extrêmes 1–9 jours), traduisant un contexte clinique souvent plus stable permettant de temporiser avant l'hépatectomie.

L'analyse de la littérature montre que l'impact du délai est difficile à isoler car il est fortement biaisé par le scénario initial.

Plusieurs séries en transplantation pour IHA ont montré que les principaux facteurs pronostics incluent le degré d'encéphalopathie, l'âge du patient, l'étiologie et surtout le délai avant transplantation. Les auteurs s'accordent à dire qu'une greffe réalisée dans les 48–72 heures suivant le diagnostic est cruciale pour réduire le taux de mortalité. (52)

Par analogie, on peut émettre l'hypothèse que, de la même manière que le temps avant transplantation influence directement le pronostic dans l'IHA, le délai avant hépatectomie pourrait également conditionner la survie dans les situations de foie toxique.

En effet, l'impact du délai avant hépatectomie pourrait dépendre du contexte : chez les PNF relativement stables, le délai semble moins déterminant, tandis que dans les insuffisances hépatiques fulminantes ou les contextes hémorragiques, retarder l'hépatectomie expose le patient à une aggravation du cercle vicieux inflammatoire, hémodynamique et métabolique induit par le foie nécrotique, aboutissant à des défaillances irréversibles.

Ces données s'inscrivent dans la continuité de plusieurs séries historiques. *Ringe et al.* (1993) souligne que, « si l'hépatectomie est réalisée en temps opportun, il existe une réelle chance de sauver les patients par transplantation hépatique, même après une période anhépatique prolongée. » (53)

Les auteurs insistent sur l'importance d'un timing précoce avant défaillances irréversibles.

Ainsi, nos résultats complètent la littérature en apportant une donnée chiffrée objective en faveur d'un impact bénéfique de l'explantation précoce. Ils suggèrent que la rapidité de la décision d'hépatectomie pourrait être déterminante, même si ce point reste à confirmer dans des séries plus larges et prospectives. Il n'existe malheureusement pas de seuil clair de délai pronostic validé à ce jour.

Il est toutefois important de souligner que dans notre série une grande partie des cas concernait des complications précoces de TH, ce qui introduit un biais : dans ces situations, l'hépatectomie n'est pas une décision anticipée mais une nécessité imposée par le contexte chirurgical.

4.3 DUREE DE LA PHASE D'ANHEPATIE

Dans notre cohorte française, la durée médiane de l'anhépatie est de 15 heures [8–20], un chiffre superposable aux données de la cohorte internationale avec un temps de médian de 17 heures [12–24]. Dans les deux cohortes, aucune association significative n'a été mise en évidence entre la

durée de la phase anhépatique et la survie à 1 an. Contrairement à l'intuition clinique, le fait de prolonger l'anhépatie ne constitue pas, en soi, un facteur pronostic défavorable.

Comme le montrent certains cas de la littérature, chez l'adulte, plusieurs patients ont survécu à des durées d'anhépatie prolongées.

Parmi les cas extrêmes rapportés dans la littérature, on observe que les populations pédiatriques semblent capables de tolérer des phases d'anhépatie exceptionnellement prolongées. *Kim et al. (1996)* (54) décrivent le cas d'un enfant de 5 ans ayant survécu à 72 heures d'anhépatie pour défaillance postopératoire de greffon, avec un suivi favorable à 8 mois. De même, *Hammer et al. (1996)* (55) rapportent un enfant de 3,5 ans ayant toléré 66 heures d'anhépatie après non-fonction primaire, avec une survie prolongée à 15 mois. Enfin, l'exemple le plus extrême reste celui de *Laine et al. (2023)* (40), avec un patient de 7 mois ayant survécu à 99 heures d'anhépatie après thrombose de l'artère hépatique avec un suivi prolongé jusqu'à 7 ans. Ces observations pédiatriques soulignent que l'âge jeune, avec une moindre comorbidité et une meilleure réserve physiologique, pourrait améliorer la tolérance à un stress aussi extrême.

Chez l'adulte également, plusieurs survies prolongées ont été rapportées. En effet, plusieurs cas de survivants avec des phases d'anhépatie dépassant les 48 heures ont été décrits. (56,57) La plus longue survie rapportée par *Park et al. (2016)* concerne avec un homme de 55 ans tolérant 72 heures suite une PNF de greffon avec un suivi favorable à 8 mois. (58)

Néanmoins, malgré ces phases prolongées, il est essentiel de souligner les limites méthodologiques de l'ensemble des données disponibles : les séries sont hétérogènes, reposent essentiellement sur des cas isolés ou de petites cohortes monocentriques, et les informations rapportées sont souvent incomplètes. Dans ce contexte, notre étude apporte une information importante en démontrant que la durée d'anhépatie ne doit pas être considérée comme un critère isolé de futilité thérapeutique, mais doit être intégrée dans une évaluation globale de la gravité clinique et des ressources disponibles.

4.4 SURVIE DES PATIENTS TRANSPLANTES

Dans notre cohorte, la survie globale à 1 an après hépatectomie est estimée à 55 %, avec une mortalité très précoce marquée dans les 15 premiers jours postopératoires. Ces résultats sont proches de ceux rapportés dans la littérature, où 58 patients sur 101 (57,4 %) étaient encore vivants à 1 an. La mortalité concentrée dans la phase postopératoire immédiate souligne le poids critique de cette période, avec près d'un tiers des patients décédant précocement. La stabilisation de la courbe au-delà

de 6 mois suggère qu'une fois la transplantation réalisée et la phase postopératoire initiale dépassée, le pronostic devient relativement favorable.

La dynamique de mortalité diffère selon le statut de transplantation préalable. Les patients en retransplantation étaient souvent pris en charge dans un contexte plus stable, avec des complications précoces du greffon, expliquant une mortalité plus progressive au cours des premiers mois. À l'inverse, les patients sans antécédent de greffe présentaient plus fréquemment une insuffisance hépatique fulminante ou une hémorragie incontrôlable, dans un état clinique déjà critique avec des défaillances multiples, ce qui explique leur mortalité très précoce. Au-delà du cinquième mois, les courbes de survie tendent à se rejoindre, suggérant que le statut de transplantation préalable n'exerce pas d'influence majeure sur le pronostic à moyen terme.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que le nombre de défaillances d'organes pourrait influencer la décision de maintenir un patient sur liste. D'un point de vue décisionnel, on peut supposer que les patients présentant un nombre limité de défaillances (≤ 2) doivent être proposés à la transplantation, leur pronostic étant excellent. En revanche, pour ceux qui présentent six défaillances, le bénéfice potentiel est pratiquement absent, posant la question de la futilité du traitement. Entre ces deux extrêmes, pour les patients présentant trois à cinq défaillances, la survie reste possible dans une proportion non négligeable, ce qui plaide pour maintenir l'inscription sur liste de transplantation dans cette population.

Ainsi, nos résultats confirment que, malgré une mortalité initiale très élevée, la survie à moyen terme après hépatectomie de sauvetage reste envisageable, avec plus d'un patient sur deux encore vivant à un an. Ces chiffres doivent être interprétés à la lumière du pronostic spontané dramatique du TSL, dont la mortalité atteint 100 % en l'absence de transplantation, soulignant le caractère potentiellement salvateur de cette approche.

4.5 AMELIORATION HEMODYNAMIQUE APRES HEPATECTOMIE

Dans notre étude, nous observons une baisse significative des besoins en NORADRENALINE après l'extraction du foie nécrotique. (*Figure 8*).

Ces résultats avaient d'ailleurs déjà été suggérés dans plusieurs « case reports » sans jamais avoir été prouvés sur un plus large échantillon. (8,10,11,59). Dans sa série de 20 patients, *Oldhafer et al.* suggèrent même que la réduction des besoins en catécholamines après l'hépatectomie semble associée à un meilleur pronostic, même si cela n'atteint pas le seuil statistiquement significatif, et qu'à l'inverse l'absence de réponse hémodynamique à l'explantation du foie est plus fréquente chez les patients décédés malgré retransplantation.

Cependant, cette « lune de miel » semble limitée aux premières heures de la phase anhépatique, avec une tendance à la réascension des doses sur la période tardive. Par ailleurs, les besoins en catécholamines rejoignent des niveaux proches de ceux observés en pré-hépatectomie, suggérant que l'effet bénéfique initial de l'explantation est rapidement contrebalancé par l'évolution du choc et des défaillances associées. Dans notre cohorte, le faible nombre de patients ayant atteint la phase anhépatique tardive (H16-H20) réduit considérablement la robustesse des données disponibles et ne permet pas de conclure formellement sur l'évolution hémodynamique au-delà des premières heures.

Enfin, une limite importante à cette interprétation tient néanmoins au fait que la phase d'hépatectomie est marquée par une vasoplégie iatrogène induite par les agents anesthésiques et les drogues utilisées en peropératoires, ce qui peut majorer artificiellement les besoins en catécholamines.

L'extraction du foie nécrosé pourrait également induire d'autres effets cliniques bénéfiques. Certaines équipes, comme *Henderson et al.*, ont rapporté une amélioration concomitante de la fonction respiratoire et de l'acidose lactique au moment de l'explantation, en parallèle de l'amélioration hémodynamique observée (9,10). Toutefois, ces résultats ne sont pas uniformes : *Dominguez et al.* décrivent au contraire une augmentation des besoins en catécholamines, dans une petite série de six patients.

Sur le plan physiopathologique, nos observations semblent cohérentes avec le fait que la résection du foie nécrotique pourrait s'accompagner d'une diminution transitoire de la charge inflammatoire et vasoplégique, ce qui expliquerait l'amélioration hémodynamique observée initialement après l'explantation. Toutefois, le faible effectif de notre cohorte, notamment pour les phases les plus avancées, ne permet pas d'analyser de manière robuste l'évolution, notamment selon le statut vital. Bien que les survivants et les non-survivants semblent évoluer dans le même sens, le manque de puissance statistique empêche toute conclusion définitive, soulignant la nécessité d'études complémentaires sur des effectifs plus larges.

4.6 LIMITES DE NOTRE ETUDE

Il est essentiel de reconnaître plusieurs limites dans notre étude, qui peuvent influencer l'interprétation des résultats et leur généralisation.

En premier lieu, le caractère rétrospectif de l'étude expose à des biais de sélection et d'information, réduisant ainsi la robustesse des conclusions.

Deuxièmement, concernant la cohorte de la littérature, il est probable que les cas publiés soient surreprésentés en raison de leur caractère atypique ou leurs issues favorables, induisant ainsi une perception biaisée des résultats.

Par ailleurs, nous avons été confrontés à une hétérogénéité importante dans la description des patients, des pratiques et des résultats, ainsi qu'à de nombreux manques, ce qui réduit la comparabilité et peut introduire des biais de publication.

Enfin, bien que la taille de notre cohorte globale soit sans précédent, elle reste limitée pour certaines sous-analyses, entraînant un manque de puissance statistique, surtout pour explorer de manière précise l'impact des différentes variables pronostiques et l'évolution selon le statut vital.

4.7 PERSPECTIVES D'AVENIR ET AUTRES ETUDES

L'hépatectomie totale de sauvetage suivie d'une transplantation reste une procédure exceptionnelle, dont l'indication et la place exacte dans la stratégie thérapeutique doivent encore être précisées. Plusieurs perspectives de recherche et d'évolution clinique se dessinent.

Tout d'abord, l'utilisation de donneurs vivants ouvre des perspectives inédites. Un premier cas de transplantation en deux temps avec donneur vivant a récemment été rapporté, illustrant la faisabilité technique et le potentiel de cette stratégie dans des situations où la disponibilité d'un greffon cadavérique constitue un facteur limitant (60). Cette approche pourrait élargir l'arsenal thérapeutique et réduire l'impact de la pénurie de greffons, mais mérite des études complémentaires pour en évaluer la sécurité et les résultats sur le long terme.

De plus, l'étude de *Laine et al.* (40) apporte un éclairage important sur la stratégie de retransplantation. En comparant les patients ayant bénéficié d'une retransplantation aigüe classique et ceux ayant d'abord eu une hépatectomie de sauvetage avant retransplantation, les auteurs constatent des taux de survie similaires à long terme. Ces données suggèrent que l'hépatectomie de sauvetage ne constitue pas un facteur péjoratif en soi, et qu'elle doit être envisagée comme une option viable chez les patients présentant une défaillance aigüe du greffon avec instabilité clinique.

Enfin, au-delà de ces cas particuliers, plusieurs pistes de recherche émergent comme prioritaires: il est essentiel de (a) mieux caractériser les profils physiopathologiques des patients qui pourraient véritablement bénéficier de la procédure, (b) d'évaluer l'impact des stratégies de support extracorporel innovantes durant la phase anhépatique, et (c) d'explorer les critères cliniques ou biologiques pouvant orienter la décision de maintenir un patient sur liste d'attente. La constitution de registres multicentriques plus étendus est cruciale pour approfondir ces questions et améliorer la sélection des patients dans ce contexte à la fois rare et critique.

V - CONCLUSION

L'hépatectomie totale avec phase anhépatique est une procédure rare mais potentiellement salvatrice. Dans notre cohorte élargie, la survie à 1 an atteint 55 %, malgré une mortalité postopératoire précoce très élevée. Ni la durée de la phase anhépatique ni la gravité initiale n'apparaissent associées à la survie. En revanche, l'âge et la fonction rénale ressortent comme déterminants pronostics majeurs. Sur le plan hémodynamique, une baisse transitoire des besoins en NORADRENALINE est observée après l'explantation, suggérant un effet bénéfique physiopathologique du retrait du foie nécrotique. Ces résultats, issus de la plus large série publiée à ce jour, confirment la faisabilité de cette stratégie et appellent à de futurs travaux pour mieux sélectionner les patients.

ANNEXES

Annexe 1 : SCORE Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA)

	0	1	2	3	4
RESPIRATION PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) ou SaO ₂ /FiO ₂	> 400	< 400 ou 221-301	< 300 ou 142-220	< 200 ou 67-141	< 100 ou < 67
COAGULATION Plaquettes (10 ³ /mm ³)	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
HEPATIQUE Bilirubine (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
CARDIO- VASCULAIRE	PAM < 70 mmHg	PAM < 70 mmHg sans drogue vasoactive.	Dopamine (dose ≤ 5 µg/kg/mn) ou Dobutamine (toute dose).	Dopamine (> 5 µg/kg/mn) ou NAD/Adrénaline (dose ≤ 0,1 µg/kg/mn).	Dopamine (dose > 15 µg/kg/mn) ou NAD/ Adrénaline (dose > 0,1 µg/kg/mn)
SYSTEME NERVEUX CENTRAL Score de Glasgow	Score de Glasgow à 15	Score de Glasgow entre 13 et 14.	Score de Glasgow entre 10 et 12.	Score de Glasgow entre 6 et 9.	Score de Glasgow inférieur à 6.
RENAL Créatinine plasmatique	Créatinine < 110 µmol/l.	Créatinine [110-170] µmol/L	Créatinine [111-299] µmol/L	Créatinine [300-440] µmol/L ou diurèse < 500 ml/24h.	Créatinine > 440 µmol/l ou diurèse < 200 ml/24h.

L'échelle SOFA a été développée en premier par l'équipe Vincent et al en 1996 (61)

Annexe 2: Echelle Chronic Liver Failure (CLIF)-Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), CLIF-SOFA*

Organe/système	0	1	2	3	4
Foie (Bilirubine, µmol/L)	< 21	≥ 21 – ≤ 34	≥ 34 – < 103	3	≥ 205
Rein (Créatinine, µmol/L)	< 106	≥ 106 – < 177	≥ 177 – < 309	≥ 309 – < 442	≥ 442 ou utilisation de l'épuration extra- rénale
Cerveau (EH, grade)	Absente	I	II	III c	IV
Coagulation (INR)	< 1.1	≥ 1.1 – < 1.25	≥ 1.25 – < 1.5	≥ 1.5 – < 2.5	≥ 2.5 or Plaquettes ≤ 20 × 10 ⁹ /L
Circulation (PAM mm Hg)	≥ 70	< 70	Dopamine ≤ 5 ou Dobutamine ou Terlipressine	Dopamine > 5 ou E ≤ 0.1 ou NE ≤ 0.1	Dopamine > 15 ou E > 0.1 ou NE > 0.1
Poumons PaO ₂ /FiO ₂ :	> 400	> 300 – ≤ 400	> 200 – ≤ 300	> 100 – ≤ 200	≤ 100
Ou bien SpO ₂ /FiO ₂	> 512	> 357 – ≤ 512	> 214 – ≤ 357	> 8 – ≤ 214	≤ 89

L'échelle CLIF-SOFA a été développée pour l'étude CANONIC de Moreau et al (62)

EH, encéphalopathie hépatique (selon la classification de West Haven) ; INR, International Normalized Ratio ; PAM, pression artérielle moyenne ; E, épinephrine ; NE, norépinephrine, PaO₂, pression partielle en oxygène ; FiO₂, fraction d'oxygène inspiré ; SpO₂, saturation d'oxygène mesurée par capteur. Chaque organe/système reçoit un score de 0 (normal) à 4 (très anormal). Un score total de 0 à 24 peut être calculé et reflète la sévérité globale.

Annexe 3 : Clinical characteristics and outcome of the 33 included patients.

Patient No.	Year	Sex	Age (years)	Primary diagnosis	Anhepatic time (hours)	Organ supports during anhepatic time	Outcome
1	2024	M	50	Acute liver failure- HSV / toxic liver syndrome	23	Vasopressors RRT TPE Blood products Correction of acid-base imbalance MARS before hepatectomy (3 sessions)	Died – Due to multiorgan failure on POD1 after liver transplantation Severe cerebral edema with intracranial hypertension
2	2019	F	65	Acute liver failure / Toxic liver syndrome	2	Vasopressors RRT Blood products	Died before LT - Due to multiorgan failure and severe cerebral edema
3	2015	F	29	Acute liver failure - Acetaminophen	12	Vasopressors RRT MARS (1 session) Blood products	Survived - Alive in 2018
4	2015	M	48	Acute liver failure Acetaminophen - VHB	17	Vasopressors RRT MARS (1 session) Blood products	Survived - Alive in 2021
5	2016	F	32	Liver Trauma	15	Vasopressors RRT Blood products	Died - Died on POD 7 from septic shock due Mucor Mucosis infection
6	2024	F	33	Acute liver Failure - leptospirosis	24	Antibiotics Vasopressors Blood products RRT MARS therapy (2 sessions)	Died - Due to multiorgan failure on POD1 after liver transplantation
7	2021	M	23	Postoperative Liver transplantation - Graft failure Hemorrhagic shock	8	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2024
8	2021	F	29	Primary non-function	17	Vasopressors Blood products RRT VV ECMO	Survived - Alive in 2024

9	2019	M	52	Postoperative Liver transplantation - graft failure Hemorrhagic shock	6	Vasopressors RRT	Survived - Alive in 2024
10	2018	M	60	Postoperative Liver transplantation - Primary non-function	5	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Died in 2020 during the COVID-19 pandemic
11	2018	M	45	Postoperative Liver transplantation - Vacular complication	23	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2024
12	2018	M	62	Postoperative Liver transplantation - Vascular complication	17	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2023
13	2024	M	65	Postoperative Liver transplantation - Primary non function	17	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2025
14	2021	M	65	Ischemic cholangitis after first liver transplantation (anhepatic state) Anaphylactic shock during second liver transplantation Ischemic cholangitis after first liver transplantation	15	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Died at 6 month from sepsis
15	2016	F	19	Hemorrhagic shock during second liver transplant	12	Vasopressors RRT Blood products	Died - Ischemic stroke secondary to basilar thrombosis
16	2016	M	64	Acute liver failure	8	Vasopressors RRT Blood products	Died - Due to multiorgan failure on POD 3 after liver transplantation Primary non-function
17	2015	M	67	Liver transplant failure in post operative period due to Hemodynamic instability from obstruction of venous return	17	Vasopressors RRT Blood products	Died - Cardiorespiratory arrest during liver transplantation due to cardiac arrhythmia
18	2014	M	46	Primary non-function	35	Vasopressors RRT Blood products	Died - Due to multiorgan failure on POD10 after liver transplantation Primary non-function

19	2018	M	63	Primary non-function	23	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive at 1 year
20	2018	M	58	Liver transplant failure in post operative period due to Hemodynamic instability from obstruction of venous return	22	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2022
21	2019	F	38	Postoperative graft failure Hemorrhagic shock	22	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2021
22	2022	M	67	Primary non-function	24	Vasopressors RRT TPE Blood products	Died – Died at POD 1 - cardiac arrhythmia
23	2021	M	65	Primary non-function	20	Vasopressors RRT TPE Blood products	Survived - Died at 3 month due to multiorgan failure (from sepsis)
24	2021	M	27	Acute liver failure - Mushroom	3	Vasopressors RRT Blood products	Survived - alive in 2025
25	2022	M	65	Primary non-function	12	Vasopressors RRT Blood products	Died - Due to multiorgan failure from sepsis at 5 month after liver transplantation
26	2022	M	63	Postoperative graft failure Hemorrhagic shock	5	Vasopressors RRT Blood products	Died before LT- Due to multiorgan failure
27	2024	F	53	Postoperative graft failure - Hemorrhagic shock	15	Vasopressors RRT Blood products	Died before LT- Due to multiorgan failure
28	2024	M	64	Postoperative Primary non-function	8	Vasopressors RRT Blood products	Survived - alive in 2025

29	2025	F	66	Postoperative Liver transplantation failure	20	Vasopressors RRT Blood products	Survived - alive in 2025
30	2014	F	36	Postoperative Hemorrhagic shock	12	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2020
31	2014	M	58	Toxic liver syndrom Paracétamol and OH	5	Vasopressors RRT Blood products	Died before LT- Due to cerebral edema, and multiorgan failure.
32	2020	M	23	Postoperative Indication to TH/TR due to hyperoxaliuria Graft too large Mechanical obstruction	36	Vasopressors RRT Blood products	Survived - Alive in 2025
33	2024	M	64	Toxic Liver Syndrom Primary non function	4	Vasopressors	Died - after second Liver Transplantation Multiviscéral Failure / humoral reject
Abbreviation: M: Male, F: Female, RRT: Renal replacement therapy, TPE: Therapeutic plasma exchange, MARS: Molecular Adsorbent recirculating System, VV ECMO : Veno-venous Extracorporeal Membrane oxygenation, TR : Renal Transplantation							

Annexe 4 : Published Cases of Total Hepatectomy with Anhepatic phase : Systematic Literature Cohort (n = 101)

Author Year Country Study design	Number / Sex	Age	Primary diagnosis	Anhepatic period	Complications during anhepatic phase	Management of complications	Patient included in analysis	Outcome
Ringe et al 1988 (6) USA Case series	4 (2 males / 2 females)	27, 29, 22, and 57 years	Acute hepatitis, Budd- Chiari syndrome, autoimmune cirrhosis, Klatskin tumor	Mean: 10.1 h (most prolonged: 15 h and 5 min)	Sepsis, hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, and lactic acidosis	Antibiotics, vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, and RRT	0	1 survived – Patient presented immediate recovery and was alive after 8 months. Anhepatic state of 14 h. 3 died, including the one within the most prolonged anhepatic state of 15 h and 5 min. The patient died due to cardiovascular failure. One patient died on POD44 due to septicemia, and the remaining one due to diffuse bleeding while awaiting for reLT
Ringe et al 1991 (63) Germany Case report	1 (Male)	Not reported	Liver trauma	14h	Not reported	Not reported	0	Survived - alive 17months later
Bertholf et al 1992 (64) USA Case report	1 (Female)	11 years	HCC	34h	Coagulopathy, persistent hypocalcemia, hypernatremia, and hyperkalemia	Plasmapheresis, boluses of calcium chloride, and CVVHD	1	Survived – No limitations reported
Rozga et al 1993 (65) USA Case report	1 (Female)	18 years	Acetaminophen overdose with cerebral edema	14h	Not reported	Total plasma volume exchange for 2 h and maintenance at a low body temperature	1	Survived – Patient discharged on POD21 with no complications
Ringe et al 1993 (66) Germany Retrospective cohort study	32 (17 males / 15 females)	Range: 18 months-62 years	Fulminant viral hepatitis, post necrotic or cryptogenic cirrhosis, PBC, extrahepatic biliary atresia, Budd-Chiari syndrome, angio- or hemangiomatosis, Liver trauma HCC, bile duct carcinoma, and colorectal liver metastasis	Mean: 16.4 h (most prolonged: 41 h and 29 min)	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, and renal failure	Vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, and RRT	19	7 survived – No limitations after 46 months of follow-up 12 died, including the one within the most prolonged anhepatic state of 41 h and 29 min – Nine died due to sepsis between 1-46 POD and three due to peritonitis, fulminant recurrent hepatitis B, and recurrent bile duct cancer

Erhard et al 1993 (67) Germany Case report	1 (Female 27W pregnant))	30 years	HELLP syndrome	20h	Coagulopathy	Blood products and Plasma exchange	1	Survived – Patient presented with moderate rejection on POD3 but was successfully treated with prednisone. No complications after 2 months of follow-up
So et al 1993 (68) USA Case series	2 (1 male/ 1 female)	15-month and 2,5 years	Infantile oxalosis and hepatoblastoma	26 h and 48 h	Renal failure	RRT	2	Both survived – No complications after 8 and 12 months of follow-up
Henderson et al 1994 (9) Australia Case report	1 (female)	23 years	Acute hepatitis B infection	12h	Coagulopathy, renal failure, and hypothermia	Plasma exchange, RRT, and normothermia measurements	1	Survived – Patient recovered renal function on POD9 and was discharged on POD43. She was well with no complications after 9 months of LT
Ringe et al 1995 (69) USA Case series	8 (5 males / 3 females)	Mean : 22 years	Blunt trauma	Mean: 10.5 h (most prolonged: 20 h and 25 min)	Sepsis and coagulopathy	Not reported	5	2 survived – Anhepatic states of 16 h and 20 h. Patients were in excellent health and with normal liver function at follow-up of 4 and 5 years 3 died – Mainly due to sepsis, coagulopathy, and multiorgan failure
Hunter et al 1995 (70) USA Case report	1 (Female 36W pregnant)	28 years	Severe pre-eclampsia with hepatic rupture	13h	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, and renal failure	Vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, and RRT	1	Survived – Patient was discharged on POD41, presenting with some ischemic lower extremity neuropathy secondary to hypovolemic hypotension in the hepatectomy procedure
Hammer et al 1996 (55) USA Case report	1 (Male)	3,5 years	Giant cell hepatitis	66h	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, and renal failure	Fluid resuscitation, vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, and CVVHD	1	Survived – Patient discharged 28 days after LT with normal liver and renal functions and neurological status
Kim et al 1996 (54) USA Case report	1 (Female)	5 years	Inflammatory myofibroblastic tumor	72h	Coagulopathy	Plasmapheresis	1	Survived – Patient was discharged on POD25 with no complications. She remained well through the 8 months of follow-up

Oldhafer et al 1999 (11) Germany Case series	20	Mean: 41 years	Post-hepatitis cirrhosis, Budd-Chiari syndrome, angiomatosis and intrahepatic abscess, HCC, acute hepatitis B, chronic rejection after LT, Liver trauma cryptogenic liver cirrhosis, alcohol- induced liver cirrhosis, PSC, cholangiocellular carcinoma, and hemangiosarcoma	Mean: 19.8 h (most prolonged: 72.5 h)	Sepsis, hypotension, and renal failure	Antibiotics, vasopressors, and RRT	16	7 survived – Patients were discharged in good condition. One patient died 3 years later due to recurrence of hepatitis B, and the other six were alive after 8.5 years of follow-up 9 died – Two patients died on POD1 due to multiorgan failure and pneumonia, six between POD13 and POD105 due to sepsis (including the one within the most prolonged anhepatic state of 72.5 h), and the remaining one on POD105 due to chronic liver dysfunction with no possibility of reLT
Bustamante et al 2000 (71) Spain Case series	5 (4 males / 1 females)	36, 50, 15, 50, and 69 years	AHF, HCV-related cirrhosis, autoimmune cirrhosis, alcoholic cirrhosis, and HCC	Mean: 19.4 h (most prolonged: 24 h)	Sepsis, hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, and persistent hypocalcemia	Antibiotics, fluid resuscitation, vasopressors, blood products, correction of acid- base imbalance, CVVHD, and continuous calcium gluconate infusion	5	3 survived – No limitations reported 2 died – They were the ones within 18 h and 22 h of anhepatic state. One died from distributive and cardiogenic shock, renal failure, and ARDS on POD6, and the other from respiratory infection by Acinetobacter calcoaceticus, acute gastrointestinal bleeding, and ARDS on POD28
Domínguez Fernández et al 2001 (72) Germany Retrospective cohort study	8 (3 males/ 3 females)	Mean: 33 years	Intoxication, Liver trauma HELLP syndrome, and liver necrosis secondary to operations of the biliary system or the portal vein	Mean: 17.6 h (most prolonged: 22 h)	Sepsis, hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, and renal failure	Antibiotics, vasopressors, blood products, and RRT	6	1 survived – Discharged 3 months after reLT. Patient showed good general condition and normal liver function 6 years after reLT 5 died – One died due to PNF and multiorgan failure, another from cardiac consequences of intoxication (carbon tetrachloride), and the remaining three due to sepsis
Chiumello et al 2002 (73) Italy Case report	1 (Male)	29 years	Liver trauma	36h	Coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, lactic acidosis, hypocalcemia, and hypoglycemia	Blood products, CVVHD, continuous IV calcium gluconate and dextrose	1	Survived – Patient developed acute liver rejection on POD7 and was treated with high-dose methylprednisolone. He also had a CMV systemic infection during the first month and was treated with ganciclovir. He was sent home on POD50 with normal liver and renal function

Guirl et al 2004 (74) USA Case series	4 (4 males)	30, 31, 29, and 29 years	Budd-Chiari syndrome, hepatitis C, PSC, and cryptogenic cirrhosis	Mean: 20 h (most prolonged: 42 h)	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, and renal failure	Vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, and CVVHD	4	All 4 survived. One of the patients had several complications after reLT, including acute rejection, multiple hepatic and splenic infarcts with necrosis, peritonitis, sepsis, ARDS, pleural and pericardial effusions, and papillary necrosis. At discharge, he presented with chronic renal insufficiency. The other two patients also had complications before discharge, such as acute rejection, bleeding gastric ulcer, pericardial effusion, and multiple biliary strictures. The patient within the most prolonged anhepatic state period of 42 h had no complications after reLT
Kodakati et al 2006 (75) UK Case report	1 (Male)	14 years	Liver trauma	35h	Hypotension and renal failure	Vasopressors and CVVHD	1	Survived – Patient required CVVHD for 22 days and was readmitted to ICU for CPAP. Moreover, he developed methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection and recurrent episodes of vomiting. He was discharged home after 43 days of LT and remained well after 1 year
Detry et al 2006 (76) Belgium Case report	1 (Female)	34 years	Unknown etiology	60h	Renal failure, hypoglycemia, and hypothermia	CVVHD, IV glucose, and warming blanket	1	Died – Patient had Aspergillus fumigatus infection and multiorgan failure a few days later after LT
Detry et al 2007 (77) Belgium Case series	3 (3 females)	33, 39, and 37 years	PSC, acetaminophen overdose, and cirrhosis due to hepatitis B and complicated by HCC	Mean: 20 h (most prolonged: 24 h)	Renal failure and hypothermia	CVVHD and normothermic measurements	3	2 survived – One patient presented with graft dysfunction on POD2 and underwent MARS. She was discharged on POD7 with normal renal function. The other patient was discharged on POD4 with no complications 1 died – The patient died 24 h after reLT due to multiple organ failure
Ferraz-Neto et al 2008 (59) Brazil Case series	3 (2 males - 1 female)	59, 43, and 27 years	Alcoholic cirrhosis, Wilson's disease, and hepatitis B	Mean: 8.6 h (most prolonged: 14 h)	Hypotension and renal failure	Vasopressors and RRT	2	1 survived – It was the one within the most prolonged anhepatic state of 14 h. Patient was discharged on POD26 with normal liver function 1 died – One due to sepsis and multiorgan failure on POD72
Lee et al 2010 (10) Korea Case report	1 (Female)	42 years	Klatskin tumor with AHF	15h	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, persistent hypocalcemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypoglycemia, and hypothermia	Vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, RRT, boluses of calcium gluconate, 20% mannitol, magnesium replacement, dextrose, and warming blankets	1	Died Patient did not improve renal insufficiency despite RRT. She suffered peritonitis from bowel anastomosis leakage and was submitted to additional operations. Developed septic condition and died on POD65

Montalti et al 2010 (78) Italy Case series	4 (2 males / 2 females)	30, 43, 44, and 56 years	Hepatitis B with FHF, chronic alcoholic cirrhosis, autoimmune cirrhosis, and HCC on HCV-related cirrhosis	Mean: 19 h and 15 min 'most prolonged: 31 h and 21 min)	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, and lactic acidosis	Fluid resuscitation, vasopressors, blood products, correction of acid-base imbalance, and CVVHD	4	3 survived. One of the patients had a long period of dysarthria and limited movements of the limbs but was sent home on POD53 with improved neurological conditions 1 died – It was the one within the most prolonged anhepatic state of 31 h and 21 min. Patient was discharged on POD14 but had a recurrence of HCC after 6 months. Died 16 months after LT
Arora et al 2010 (56) USA Case report	1 (Male)	46 years	Cryptogenic cirrhosis	67h	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, and hypoglycemia	Fluid resuscitation, vasopressors, blood products, exploratory laparotomy, correction of acid-base imbalance, CVVHD, and IV glucose	1	Survived – Patient discharged on intermittent hemodialysis for 2 months after LT with normal liver function and neurological status
Heneghan et al 2014 (79) Ireland Case report	1 (Male)	40 years	Exertional heatstroke associated with rhabdomyolysis and hypoxic hepatitis	12h	Not reported	Not reported	1	Survived – Patient was discharged on POD42. He developed acute cellular rejection of the liver graft on POD7 and was treated with pulsed doses of corticosteroids
Sanabria Mateos et al (80) 2016 Ireland Retrospective cohort study	6 (4 males/ 2 females)	Range: 21- 47 years	Acetaminophen overdose Fulminant hepatitis A Liver trauma heat stroke	Mean: 15.5 h (most prolonged: 44 h)	Sepsis, hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, lactic acidosis, hypoglycemia, and arrhythmias	Antibiotics, vasopressors, blood products, exploratory laparotomy, RRT, amiodarone infusion, and cardioversions	6	5 survived, including the one within the most prolonged anhepatic state of 44 h .No limitations reported after 2-10 years of follow-up 1 died due to cardiac arrest 12 h following reperfusion
Park et al 2016 (58) USA Case report	1 (Male)	55 years	Cirrhosis associated with hepatitis B and multiple hepatocellular carcinomas (1st LT) PNF of the transplant liver x2 (TSLT et 3rd LT)	41h	Not reported	Not reported	1	Survived - discharged on a wheelchair 8month after the 3rd LT
Levesque and al 2016 (81) France Case report	2 (1 male/ 1 female)	48 and 29 years	Reactivation of HBV infection, homozygous (S/S) sickle cell disease, combined with paracetamol overload	12h and 17h	Not reported	MARS, Molecular Adsorbent Recirculation System. Bloods products	0	Survived - both patients were extubated with full normal consciousness few hours after LT
Salhanick and al 2019 (82) USA Case report	1 (Female)	23 years	Hemorrhagic shock massive due to ruptured hepatic adenoma	15h	Hypotension and renal failure	Blood products, CVVHD, Dextrose, empiric antibiotics	1	Survived - extubated on post-transplant POD 4, discharged from the hospital POD8

Cimeno et al 2021 (57) USA Case series	4 (2 males / 2 females)	37, 48, 61, and 32 years	ESLD secondary to hepatitis B and C, sclerosing cholangitis, cryptogenic cirrhosis, and Wilson's disease/ acetaminophen use	Mean: 48.8 h (most prolonged: 55.8 h)	Hypotension, coagulopathy, thrombosis, metabolic acidosis, renal failure, and hyperkalemia	MARS, fluid resuscitation, vasopressors, blood products, exploratory laparotomy, Plasma exchange, correction of acid- base imbalance, and CRRT	4	3 survived – One patient developed disseminated nontuberculous mycobacteriosis and chronic myeloid leukemia. Another had cholestasis secondary to a stricture at the biliary anastomosis 1 died – It was the one within the most prolonged anhepatic state of 55.8 h. Patient had several bleeding vascular complications, such as dilute retroperitoneal bleeding, pulmonary hemorrhage, low flow in the hepatic artery, and pseudoaneurysm of the gastroduodenal artery on POD32
Lurz et al 2022 (8) Germany Case report	1 (male)	2 years and 5 months	Non-syndromic biliary atresia	10 h and 30 min	Hypotension and coagulopathy	Fluid resuscitation, vasopressors, and blood products / Cytosorb absorption	1	Survived – No limitations 5 years following LT
Singh et al 2022 (83) USA Case report	1 (Male)	67 years	HCV-related cirrhosis	27h	Hypotension, coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, and hypoglycemia	MARS, vasopressors, continuous fresh frozen plasma administration, correction of acid-base imbalance, CVVHD, 3% hypertonic saline to maintain hypernatremia and reduce the risk of intracranial hypertension, and continuous dextrose infusion	1	Survived – Patient was discharged on POD17 with no neurological deficits
Laine et al 2023 (40) Sweden Retrospective cohort study	8 (4 males / 4 females)	Range: 7 months-67 years	Alcoholic cirrhosis, biliary atresia, ESLD secondary to hepatitis B, Adams-Oliver syndrome, and PBC	Mean: 48.5 h (most prolonged: 99 h)	Sepsis, hypotension, coagulopathy, and outflow obstruction	MARS, antibiotics, vasopressors, blood products, and exploratory laparotomy	7	4 survived, including the one within the most prolonged anhepatic state of 99 h – No limitations reported after 3-15 years of follow-up 3 died – due to graft failure on POD69, while the other two due to pneumonia on POD12 and urosepsis on POD200 (the one within 97 h of anhepatic state)
Richer Araujo Cohelo et al 2023 (84) USA Case report	1 (Male)	35 years	Autoimmune hepatitis - Acute liver failure	57h	Coagulopathy, metabolic acidosis, renal failure, lactic acidosis, hypocalcemia, and hypoglycemia	Fluid resuscitation, vasopressors, CVVHD, dextrose blood products, correction of acid-base imbalance, and warming blanket + exploratory laparotomy	1	Died - On day 17 following retransplantation, he had cerebral death due to a hemorrhagic stroke.

Abbreviations: **AHF**, acute hepatic failure; **ARDS**, acute respiratory distress syndrome; **CVVHD**, continuous veno-venous hemodiafiltration; **CRRT**, continuous renal replacement therapy; **ESLD**, end-stage liver disease; **FHF**, fulminant hepatic failure; **HBV**, hepatitis B virus; **HCC**, hepatocellular carcinoma; **HELLP**, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; **ICU**, intensive care unit; **LT**, liver transplantation; **MARS**, molecular adsorbent recirculating system; **PBC**, primary biliary cirrhosis/cholangitis; **PNF**, primary non-function (of the graft); **POD**, postoperative day; **PSC**, primary sclerosing cholangitis; **reLT**, repeat (second) liver transplantation; **RRT**, renal replacement therapy; **TSLT**, two-stage liver transplantation.

REFERENCES

1. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* déc 2018;31(12):1293-317.
2. Bilan d'activité 2024 et baromètre d'opinion 2025, chiffres-organes-tissus-2024, Agence de la Biomédecine.
3. Durand F, Antoine C, Soubrane O. Liver Transplantation in France. *Liver Transpl.* mai 2019;25(5):763-70.
4. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. *Hepatology.* févr 2001;33(2):464-70.
5. Durand F. Development and outcomes of the French liver allocation system. *Curr Opin Organ Transplant.* avr 2020;25(2):132-8.
6. Ringe B, Pichlmayr R, Lübbe N, Bornscheuer A, Kuse E. Total hepatectomy as temporary approach to acute hepatic or primary graft failure. *Transplant Proc.* févr 1988;20(1 Suppl 1):552-7.
7. Dong V, Nanchal R, Karvellas CJ. Pathophysiology of Acute Liver Failure. *Nutr Clin Pract.* févr 2020;35(1):24-9.
8. Lurz E, Klucker E, Reiter K, Pozza RD, Werner J, Guba M, et al. One Step at a Time: A Pediatric Case of Primary Two Staged Liver Transplantation in a Child with ESLD. *Transplantology.* 27 avr 2022;3(2):152-5.
9. Henderson A, Webb I, Lynch S, Kerlin P, Strong R. Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure in fulminant hepatic failure. *Med J Aust.* 5 sept 1994;161(5):318-9.
10. Lee SH, Yang SH, Kim GS. Two-stage liver transplantation in a surgically complicated liver failure patient after hepatic tumor resection -A case report-. *Korean J Anesthesiol.* 2010;59(5):348.
11. Oldhafer KJ, Bornscheuer A, Frühauf NR, Frerker MK, Schlitt HJ, Ringe B, et al. RESCUE HEPATECTOMY FOR INITIAL GRAFT NON-FUNCTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION. *Transplantation.* avr 1999;67(7):1024-8.
12. Ringe B, Lübbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total Hepatectomy and Liver Transplantation as Two-stage Procedure: *Ann Surg.* juill 1993;218(1):3-9.
13. Di Saverio S, Catena F, Filicori F, Ansaloni L, Coccolini F, Keutgen XM, et al. Predictive factors of morbidity and mortality in grade IV and V liver trauma undergoing perihepatic packing: Single institution 14 years experience at European trauma centre. *Injury.* sept 2012;43(9):1347-54.
14. Salviano MEM, Lima AS, Tonelli IS, Correa HP, Chianca TCM. Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review. *Rev Colégio Bras Cir.* 2019;46(1):e2039.

15. Garcia-Tsao G, Albillos A, Barden GE, West AB. Bacterial translocation in acute and chronic portal hypertension. *Hepatology* Baltimore Md. juin 1993;17(6):1081-5.
16. Wang X, Andersson R, Soltesz V, Wang L, Bengmark S. Effect of portal hypertension on bacterial translocation induced by major liver resection in rats. *Eur J Surg Acta Chir.* 1993;159(6-7):343-50.
17. 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.* déc 2016;40(12):2988-98.
18. Arzu GD, De Ruvo N, Montalti R, Masetti M, Begliomini B, Di Benedetto F, et al. Temporary Porto-Caval Shunt Utility During Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc.* juill 2008;40(6):1937-40.
19. 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.* mars 2011;24(3):243-50.
20. Yan J, Li S, Li S. The Role of the Liver in Sepsis. *Int Rev Immunol.* 2 nov 2014;33(6):498-510.
21. Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol.* mai 2016;13(3):267-76.
22. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PGH. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—A prospective multicenter study: *Crit Care Med.* avr 2007;35(4):1099-e7.
23. Kostallari E, Schwabe RF, Guillot A. Inflammation and immunity in liver homeostasis and disease: a nexus of hepatocytes, nonparenchymal cells and immune cells. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 1 juill 2025 [cité 11 juill 2025]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41423-025-01313-7>
24. Ekberg K, Landau BR, Wajngot A, Chandramouli V, Efendic S, Brunengraber H, et al. Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting. *Diabetes.* 1 févr 1999;48(2):292-8.
25. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2017;13(10):572-87.
26. Li X, Yang Y, Zhang B, Lin X, Fu X, An Y, et al. Lactate metabolism in human health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 1 sept 2022;7(1):305.
27. Ferguson BS, Rogatzki MJ, Goodwin ML, Kane DA, Rightmire Z, Gladden LB. Lactate metabolism: historical context, prior misinterpretations, and current understanding. *Eur J Appl Physiol.* avr 2018;118(4):691-728.
28. Shun Yao, Chai H, Tao T, Zhang L, Yang X, Li X, et al. Role of lactate and lactate metabolism in liver diseases. *Int J Mol Med.* 20 mai 2024;54(1):59.

29. Saner FH, Bezinover D. Assessment and management of coagulopathy in critically-ill patients with liver failure. *Curr Opin Crit Care*. avr 2019;25(2):179-86.
30. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol*. oct 2009;147(1):77-82.
31. Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-Guided Transfusion Decreases Intraoperative Blood Transfusion During Orthotopic Liver Transplantation: Randomized Clinical Trial. *Transplant Proc*. sept 2010;42(7):2590-3.
32. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a Recycled Albumin Solution Enables the Removal of Albumin-Bound Toxins. *Artif Organs*. sept 1993;17(9):809-13.
33. Camus C, Locher C, Saliba F, Goubaux B, Bonadona A, Lavayssiere L, et al. Outcome of patients treated with molecular adsorbent recirculating system albumin dialysis: A national multicenter study. *JGH Open*. août 2020;4(4):757-63.
34. Gilg S, Sparrelid E, Engstrand J, Baumgartner R, Nowak G, Stål P, et al. Molecular adsorbent recirculating system treatment in patients with post-hepatectomy liver failure: Long-term results of a pilot study. *Scand J Surg*. sept 2022;111(3):48-55.
35. MacDonald AJ, Subramanian RM, Olson JC, Speiser JL, Durkalski-Mauldin VL, Abraldes JG, et al. Use of the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute Liver Failure: Results of a Multicenter Propensity Score-Matched Study*. *Crit Care Med*. févr 2022;50(2):286-95.
36. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin Dialysis With a Noncell Artificial Liver Support Device in Patients With Acute Liver Failure: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 15 oct 2013;159(8):522-31.
37. Bañares R, Nevens F, Larsen FS, Jalan R, Albillos A, Dollinger M, et al. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology*. mars 2013;57(3):1153-62.
38. García Martínez JJ, Bendjelid K. Artificial liver support systems: what is new over the last decade? *Ann Intensive Care*. déc 2018;8(1):109.
39. Levesque E, Azoulay D, Feray C, Dhonneur G. Albumin Dialysis as a Bridge From Total Hepatectomy to Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis With Toxic Syndrome. *Ther Apher Dial*. déc 2016;20(6):692-3.
40. Laine E, Al Sabeah H, Tranäng M, Romano A, Nowak G. Results of Liver Retransplantation After Rescue Hepatectomy: A Single-Center Study. *Ann Transplant* [Internet]. 16 mai 2023 [cité 14 janv 2025];28. Disponible sur: <https://www.annalsoftransplantation.com/abstract/index/idArt/939557>
41. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, Rasmussen A, Isoniemi H, Patel VC, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*. janv 2016;64(1):69-78.
42. Beran A, Mohamed MFH, Shaear M, Nayfeh T, Mhanna M, Srour O, et al. Plasma exchange for acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl*. févr 2024;30(2):127-41.

43. Stahl K, Hadem J, Schneider A, Manns MP, Wiesner O, Schmidt BMW, et al. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. *J Clin Apheresis*. oct 2019;34(5):589-97.
44. Chris-Olaiya A, Kapoor A, Ricci KS, Lindenmeyer CC. Therapeutic plasma exchange in liver failure. *World J Hepatol*. 27 août 2021;13(8):904-15.
45. Iwai H, Nagaki M, Naito T, Ishiki Y, Murakami N, Sugihara J, et al. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure: *Crit Care Med*. mai 1998;26(5):873-6.
46. Larsen FS, Hansen BA, Ejlersen E, Secher NH, Clemmesen JO, Tygstrup N, et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial Doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure: *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 1996;8(3):261-6.
47. He YT, Qi YN, Zhang BQ, Li JB, Bao J. Bioartificial liver support systems for acute liver failure: A systematic review and meta-analysis of the clinical and preclinical literature. *World J Gastroenterol*. 21 juill 2019;25(27):3634-48.
48. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Risk Stratification of Adult Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure: Transplantation. janv 2006;81(2):195-201.
49. Bernal W, Cross TJS, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: A single centre experience. *J Hepatol*. févr 2009;50(2):306-13.
50. Mendizabal M. Liver transplantation in acute liver failure: A challenging scenario. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1523.
51. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, et al. Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure.
52. Gotthardt D, Riediger C, Weiss KH, Encke J, Schemmer P, Schmidt J, et al. Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1 sept 2007;22(Supplement 8):viii5-8.
53. Ringe B, Lübbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total Hepatectomy and Liver Transplantation as Two-stage Procedure: *Ann Surg*. juill 1993;218(1):3-9.
54. Kim HB, Maller E, Redd D, Hebra A, Davidoff A, Buzby M, et al. Orthotopic liver transplantation for inflammatory myofibroblastic tumor of the liver hilum. *J Pediatr Surg*. juin 1996;31(6):840-2.
55. Hammer GB; S. CONTINUOUS VENOVENOUS HEMOFILTRATION WITH DIALYSIS IN COMBINATION WITH TOTAL HEPATECTOMY AND PORTOCAVAL SHUNTING: Bridge to Liver Transplantation.
56. Arora H, Thekkekandam J, Tesche L, Sweeting R, Gerber DA, Hayashi PH, et al. Long-term survival after 67 hours of anhepatic state due to primary liver allograft nonfunction. *Liver Transpl*. déc 2010;16(12):1428-33.

57. Cimen A, Sultan S, Alvarez-Casas J, Hanish SI, Bruno DA, Hutson WR, et al. Transplant Hepatectomy With Portacaval Shunt and MARS Therapy for Perioperative Catastrophe: A Series of Four Liver Transplant Cases. *Transplant Direct*. 18 févr 2021;7(3):e674.
58. Park YM, Yang KH, Lee HY, Choi BH, Ryu JH, Chu CW. Irreversible Graft Failure Requiring 3 Repeated Liver Transplantations Combined With a 2-Stage Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc*. janv 2016;48(1):242-6.
59. Ferraz-Neto BH, Moraes-Junior JMA, Hidalgo R, Zurstrassen MPVC, Lima IK, Novais HS, et al. Total Hepatectomy and Liver Transplantation as a Two-Stage Procedure for Toxic Liver: Case Reports. *Transplant Proc*. avr 2008;40(3):814-6.
60. Kadimella A, Kedarisetty CK, Raya R, Acharya RM, Kadakia S, Chowhan G, et al. First Report of Two-stage Living Donor Liver Transplantation to Avoid Futility and Ensure Double Equipoise in Acute Liver Failure Complicated by Toxic Liver Syndrome. *J Clin Exp Hepatol*. nov 2024;14(6):101443.
61. Vincent et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure.
62. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology*. juin 2013;144(7):1426-1437.e9.
63. Ringe B, Pichlmayr R, Ziegler H, Grosse H, Kuse E, Oldhafer K, et al. Management of severe hepatic trauma by two-stage total hepatectomy and subsequent liver transplantation. *Surgery*. juin 1991;109(6):792-5.
64. Bertholf RL, Bertholf MF, Brown CM, Riley WJ. Ionized calcium buffering in the transfused anhepatic patient: Ab initio calculations of calcium ion concentrations.
65. Rozga J, Podesta L, LePage E, Hoffman A, Morsiani E, Sher L, et al. Control of cerebral oedema by total hepatectomy and extracorporeal liver support in fulminant hepatic failure. *The Lancet*. oct 1993;342(8876):898-9.
66. Total hepatectomy and liver transplantation as two-stage procedure.
67. Erhard J, Lange R, Niebel W, Scherer R, J. Kox W, Philipp T, et al. Acute liver necrosis in the HELLP syndrome: successful outcome after orthotopic liver transplantation. A case report. *Transpl Int*. mai 1993;6(3):179-81.
68. So SK, Barteau JA, Perdrizet GA, Marsh JW. Successful retransplantation after a 48-hour anhepatic state. *Transplant Proc*. avr 1993;25(2):1962-3.
69. Ringe B, Pichlmayr R. Total hepatectomy and liver transplantation: A life-saving procedure in patients with severe hepatic trauma. *J Br Surg*. 1 juin 1995;82(6):837-9.
70. Hunter S. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol*. mai 1995;85(5):819-22.
71. Bustamante M, Castroagudín JF, Gonzalez-Quintela A, Martinez J, Segade FR, Fernandez A, et al. Intensive care during prolonged anhepatic state after total hepatectomy and porto-caval shunt (two-stage procedure) in surgical complications of liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2000;47(35):1343-6.

72. Fernandez ED, Lange KLR, Eigler FW. Relevance of two-stage total hepatectomy and liver transplantation in acute liver failure and severe liver trauma.
73. Chiumello D, Gatti S, Caspani M, Savioli M, Fassati RL, Gattinoni L. A blunt complex abdominal trauma: total hepatectomy and liver transplantation. *Intensive Care Med.* janv 2002;28(1):89-91.
74. Guirl MJ, Weinstein JS, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. Two-stage total hepatectomy and liver transplantation for acute deterioration of chronic liver disease: A new bridge to transplantation. *Liver Transpl.* avr 2004;10(4):564-70.
75. Kodakat SK, Ginsburg R, Gopal PB, Rela M. A case of post-reperfusion syndrome following surgery for liver trauma. *Br J Anaesth.* janv 2006;96(1):31-5.
76. Detry O, De Roover A, Delwaide J, Hans MF, Canivet JL, Meurisse M, et al. 60 h of anhepatic state without neurologic deficit. *Transpl Int.* sept 2006;19(9):769-769.
77. Detry O, De Roover A, Delwaide J, Hans MF, Canivet JL, Meurisse M, et al. Prolonged anhepatic state after early liver graft removal. *Hepatogastroenterology.* 2007;54(79):2109-12.
78. Montalti R, Busani S, Masetti M, Girardis M, Di Benedetto F, Begliomini B, et al. Two-stage liver transplantation: an effective procedure in urgent conditions. *Clin Transplant.* janv 2010;24(1):122-6.
79. Heneghan HM, Nazirawan F, Dorcaratto D, Fiore B, Boylan JF, Maguire D, et al. Extreme Heatstroke Causing Fulminant Hepatic Failure Requiring Liver Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc.* sept 2014;46(7):2430-2.
80. Mateos RS. Total hepatectomy and liver transplantation as a two-stage procedure for fulminant hepatic failure: A safe procedure in exceptional circumstances. *World J Hepatol.* 2016;8(4):226.
81. Levesque E, Azoulay D, Feray C, Dhonneur G. Albumin Dialysis as a Bridge From Total Hepatectomy to Liver Transplantation for Fulminant Hepatitis With Toxic Syndrome. *Ther Apher Dial.* déc 2016;20(6):692-3.
82. Salhanick M, MacConmara MP, Pedersen MR, Grant L, Hwang CS, Parekh JR. Two-stage liver transplant for ruptured hepatic adenoma: A case report. *World J Hepatol.* 27 févr 2019;11(2):242-9.
83. Singh N, Washburn K, Schenk A, Hill B, Hardy T, Black S, et al. Rescue Hepatectomy and Anhepatic Phase Management After Primary Nonfunction in a Liver Transplant. *Exp Clin Transplant.* août 2022;20(8):776-9.
84. Araujo Coelho DR, Oliveira Da Luz R, Teixeira Basto S, Tavares De Sousa CC, Pereira Da Silva H, Martins Fernandes EDS, et al. Prolonged Anhepatic State as a Bridge to Retransplantation: A Challenging Case of a 35-Year-Old Male Liver Transplant Patient with a Temporary Portacaval Shunt. *Am J Case Rep [Internet].* 24 nov 2023 [cité 18 janv 2025];24. Disponible sur: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/941933>

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large 'E' followed by some less distinct characters, all enclosed within a rectangular box. A long, diagonal line extends from the top right of the box.

Tours, le 15/09/2025

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

Louise HEBRARD

90 pages – 7 tableaux – 10 figures – 4 Annexes

Résumé :

Contexte

L'hépatectomie totale avec phase d'anhépatie clinique est une procédure exceptionnelle, envisagée en dernier recours dans des situations critiques (TSL, PNF, hémorragie incontrôlable...). Elle vise à stabiliser le patient en attente d'un greffon, au prix d'un défi majeur de réanimation. La littérature reste limitée à des cas isolés ou petites séries.

Objectif : Décrire les caractéristiques et la prise en charge des patients en phase anhépatique, identifier les facteurs associés à la survie, et comparer nos résultats aux données internationales.

Méthodes : Étude rétrospective multicentrique incluant 33 patients français (2014–2025), complétée par une revue systématique de 101 cas publiés, aboutissant à une cohorte combinée de 129 patients. Les analyses incluaient comparaisons de médianes, tests catégoriels et Kaplan–Meier.

Résultats : La survie à 1 an était de 55 % dans la cohorte française et 57 % dans la cohorte fusionnée, au prix d'une mortalité très précoce concentrée dans les 15 premiers jours. Les facteurs associés à la mortalité précoce étaient principalement d'ordre rénal et liés aux thérapeutiques de suppléance (épuration extrarénale, plasmaphérèse, polytransfusion). Ni la durée de la phase anhépatique ni le nombre de défaillances d'organes ne permettaient de discriminer clairement les survivants, bien que la survie soit excellente avec ≤ 2 défaillances et nulle avec 6. Une amélioration hémodynamique transitoire était observée après explantation, marquée par une baisse significative des besoins en noradrénaline. Dans la cohorte combinée, un âge plus jeune était associé à une meilleure survie.

Mots clés : Transplantation hépatique en deux temps – Anhépatie – Toxic Liver Syndrome –

Jury :

Président du Jury : Professeur Éric LEVESQUE

Directeur de thèse : Docteur Paer ABBACK

Membres du Jury : Professeur Fabien ESPITALIER
Docteur Anne-Charlotte TELLIER
Docteur Zahida GUENDIL

Date de soutenance : 09 Octobre 2025