

Association de la partition hépatique et ligature portale pour l'hépatectomie en deux temps (ALPPS) : présent et avenir

Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS): Present Status and Future Perspectives

FA Alvarez, E de Santibañes

Service de Chirurgie Générale - Hospital Italiano de Buenos Aires - Juan D Perón 4190 - C1181ACH - Buenos Aires, Argentina.

Mots clés

- ◆ Cancer du foie
- ◆ Chimiothérapie
- ◆ ALPPS
- ◆ Hépatectomie majeure
- ◆ Insuffisance hépatique posthépatectomie
- ◆ Ligature portale
- ◆ Embolisation portale
- ◆ Hépatectomie en deux temps
- ◆ Hypertrophie du foie
- ◆ Futur foie résiduel

Résumé

La possibilité de réaliser une résection chez les patients atteints de tumeurs malignes du foie est limitée par le futur foie résiduel (FFR), l'insuffisance hépatique postopératoire (IHP) étant la complication la plus grave après les résections majeures. L'association de la partition hépatique et de la ligature portale pour l'hépatectomie en deux temps (ALPPS) a récemment été proposée comme une stratégie prometteuse pour induire une importante hypertrophie du FFR dans un court intervalle de temps. La technique consiste en la combinaison d'une ligature portale droite et d'une section du parenchyme hépatique dans la scissure principale pendant le premier temps, suivie 7 à 10 jours plus tard par une résection de l'hémi-foie malade. Cette nouvelle technique a démontré qu'il est possible d'atteindre des taux de résecabilité élevés chez les patients jugés initialement non résecables, permettant ainsi à presque tous les patients de bénéficier d'une résection. Malgré les taux de morbidité et de mortalité élevés rapportés dans la plupart des séries initiales, des études récentes indiquent que l'ALPPS peut être réalisée avec une morbidité et une mortalité acceptables. De plus, les résultats oncologiques disponibles à court terme sont similaires à ceux des approches conventionnelles. Il semble donc que l'ALPPS pourrait devenir une bonne option pour certains patients présentant des tumeurs bilobaires avec un risque élevé d'IHP. Étant donné que l'ALPPS est une innovation chirurgicale complexe et en cours de développement, elle ne devrait être effectuée que dans des centres spécialisés, chez des patients sélectionnés par une équipe multidisciplinaire et inscrits dans le registre international d'ALPPS.

Keywords

- ◆ Liver cancer
- ◆ Chemotherapy
- ◆ ALPPS
- ◆ Major liver resection
- ◆ Posthepatectomy liver failure
- ◆ Portal vein ligation
- ◆ Portal vein embolization
- ◆ Staged hepatectomy
- ◆ Liver hypertrophy
- ◆ Future liver remnant

Abstract

The objective to achieve a curative resection in patients with malignant liver tumors is limited by the future liver remnant (FLR), a posthepatectomy liver failure (PHLF) being the most severe complication after major liver resections. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) has recently been introduced as a promising two-stage strategy to induce a major FLR hypertrophy within a brief time interval. The technique consists in - first stage- right PVL combined with *in situ* splitting of liver parenchyma, followed 7 to 10 days later by -second stage- resection of the diseased hemi-liver. This short-interval two-stage strategy has demonstrated to provide high resectability rates in patients with otherwise unresectable disease, where almost all patients eventually benefit from a curative resection. Despite the relatively high morbidity and mortality rates reported in most series during the learning curve, recent evidence indicates that ALPPS can be performed with acceptable morbidity and mortality. In terms of oncological outcomes, the short-term results reported so far are similar to that of conventional approaches. Therefore, it seems that ALPPS could become a good option in certain cases with bilateral disease and a high risk of PHLF. Given that ALPPS is a complex surgical innovation under development, it should be performed only at high-volume specialized centers, in patients selected by a multidisciplinary team and inside the ALPPS international registry.

La résection hépatique est le meilleur traitement pour prolonger la survie et offrir une chance de guérison chez les patients atteints de tumeurs malignes du foie (1). Au cours des deux dernières décennies, le paradigme de la résecabilité en chirurgie hépatique moderne a évolué et n'est plus défini par ce qui est réséqué mais par ce qui reste après la résection. Les chirurgiens pratiquant la chirurgie carcinologique du foie doivent concilier deux objectifs contradictoires :

- réaliser une résection complète de la tumeur à visée cura-

tive (marges négatives) ;

- préserver le plus possible le parenchyme hépatique non tumoral afin d'éviter une insuffisance hépatique.

Cependant, des hépatectomies majeures sont souvent nécessaires pour obtenir une résection R0 et celles-ci sont associées à des taux élevés de morbidité et de mortalité (2). L'insuffisance hépatique postopératoire (IHP) est la principale cause de décès après une hépatectomie majeure et elle est strictement liée au volume et à la qualité du futur foie restant (FFR)

Correspondance :

Dr Fernando A. Alvarez

Service de Chirurgie Générale - Hospital Italiano de Buenos Aires - Juan D Perón 4190 - C1181ACH - Buenos Aires, Argentina.

E-mail : fernando.alvarez@hospitalitaliano.org.ar

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr

1634-0647 - © 2016 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

DOI : 10.14607/emem.2016.1.000

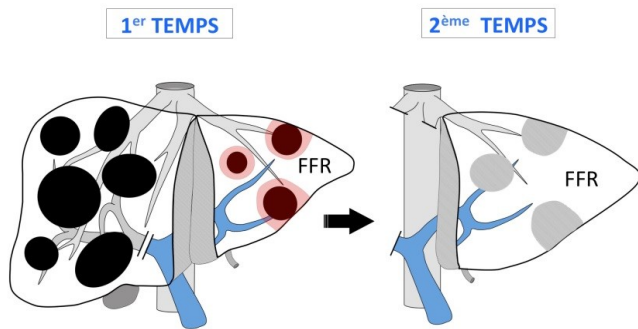


Figure 1. Schéma graphique concernant les deux temps de l'ALPPS.

(3). Plusieurs stratégies ont été développées afin de minimiser le risque d'IHP et d'augmenter le taux de résecabilité chez les patients ayant un FFR insuffisant. L'occlusion de la branche portale du lobe portant la tumeur est devenue le gold-standard pour induire une hypertrophie du parenchyme sain controlatéral (4). L'embolisation portale (EP) est utilisée avant la chirurgie lorsque le FFR ne contient pas de tumeur, tandis que la ligature portale (LP) est appliquée dans le cadre des procédures en deux temps pour les patients atteints de maladie bilobaire qui nécessitent un nettoyage initial du FFR. Pourtant, lorsqu'on utilise ce type de stratégie, jusqu'à 40 % des patients n'arrivent jamais à la résection soit à cause d'une hypertrophie insuffisante soit à cause d'une progression de la maladie pendant les longues périodes d'intervalle (6-12 semaines) habituellement nécessaires pour obtenir l'hypertrophie (4,5).

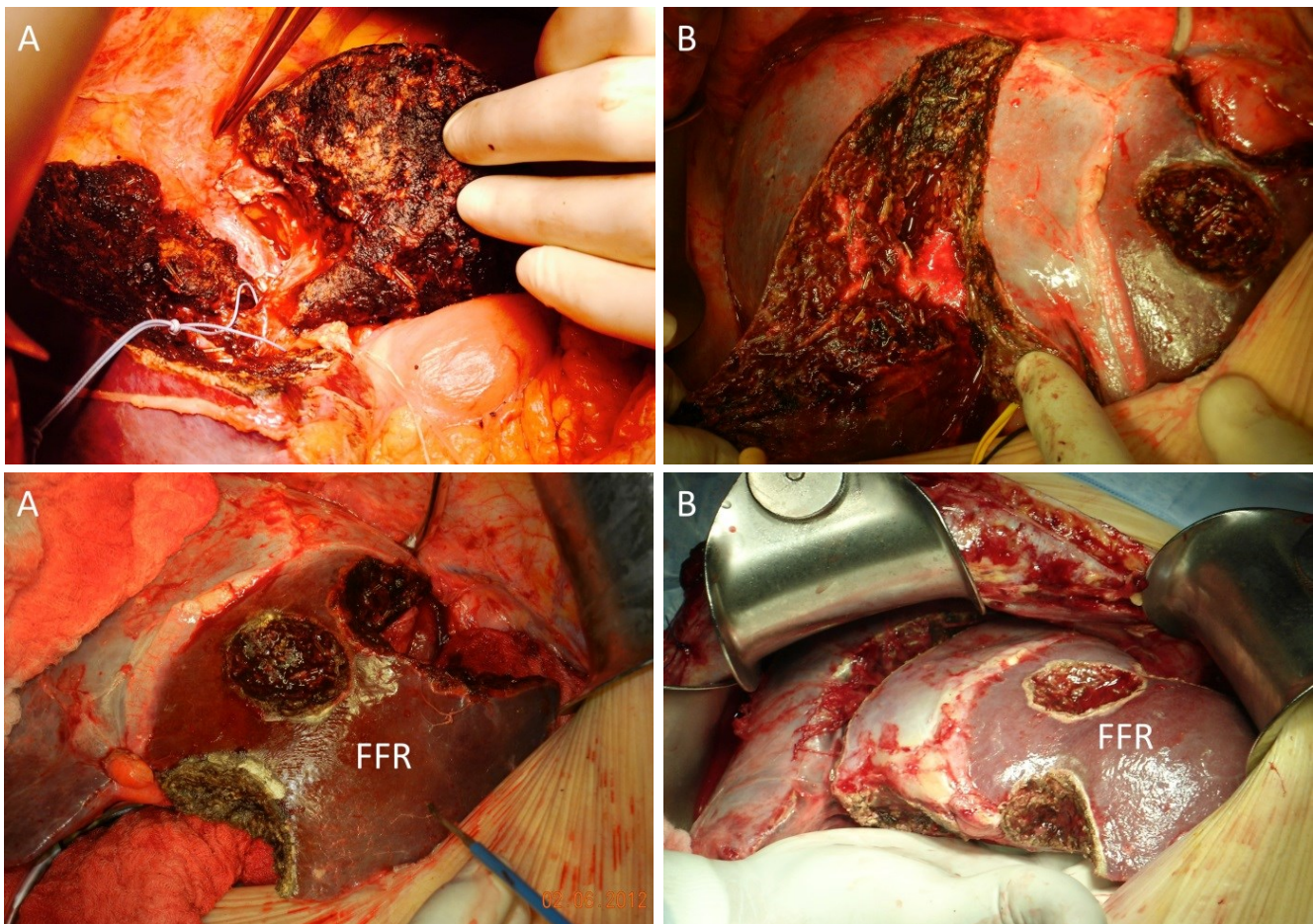
Douze ans après l'introduction de l'hépatectomie en deux temps par Adam et al (6) dans les années 2000, Schnitzbauer et al (7) ont rapporté une innovation technique à cet important concept qui représente sans doute une avancée majeure dans la chirurgie hépatobiliaire. Cette nouvelle stratégie, internationalement connu sous l'acronyme ALPPS (de l'angle : *Ass*ociating *L*iver *P*artition and *P*ortal vein ligation for *S*taged hepatectomy), accélère considérablement l'hypertrophie du FFR et réduit largement le période d'intervalle entre les temps, ce qui permet d'augmenter le taux de résecabilité. La technique consiste en la combinaison d'une ligature portale droite avec une section du parenchyme hépatique pendant le premier temps, suivie 7 à 10 jours plus tard par une résection de l'hémi-foie malade.

La diffusion rapide de l'ALPPS a provoqué des réactions différentes dans la communauté chirurgicale, ce qui a rendu nécessaire le développement d'un Registre International de l'ALPPS ainsi que la « 1ère Réunion Internationale de Consensus du ALPPS » à Hambourg en Février 2015 (8). Malgré les taux de morbidité et de mortalité élevés rapportés dans la plupart des séries initiales, des études récentes indiquent que l'ALPPS peut être réalisé avec une sécurité acceptable, représentant une option prometteuse pouvant être incluse dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints d'un cancer du foie localement avancé (9,10).

Indications de l'ALPPS

Les indications de l'ALPPS sont les tumeurs hépatiques primitives ou secondaires considérées comme non-résécables en raison d'un FFR insuffisant, c'est à dire moins de 30 % du volume hépatique total (VHT) dans le cas d'un foie sain ou

Figure 2. (A) Transection parenchymateuse totale, (B) transection parenchymateuse partielle.



moins de 40 % chez les patients atteints de cholestase, macrostéatose, fibrose ou ayant eu une chimiothérapie de longue durée (9). Malgré l'application initiale de l'ALPPS pour tout type de tumeur du foie, l'indication la plus fréquente, de nos jours, est la métastase du cancer colorectal (MCCR) (9-11). De plus, une analyse récente du Registre international chez 202 patients a indiqué que les patients avec des MCCR sont parmi ceux qui tirent le plus grand bénéfice de cette stratégie, surtout s'ils ont moins de 60 ans (11).

À l'Hôpital Italiano de Buenos Aires nous avons proposé récemment de restreindre les indications du ALPPS aux patients ayant un FFR insuffisant associé à au moins un des éléments suivants :

- maladie bilobaire avec une contre-indication à l'EP comme stratégie en un seul temps ;
- marge tumorale très proche du FFR ou de son pédicule vasculaire ;
- échec de l'embolisation ou ligature portale ; ou
- nécessité d'une hypertrophie majeure (> 65 %) chez les patients ayant un très petit FFR (9).

La présence de métastases hépatiques non-résécables dans le FFR ou de métastases extra-hépatiques non-résécables, une hypertension portale sévère, un risque anesthésique élevé, l'impossibilité de réaliser une résection complète de la tumeur ou la présence d'une tumeur primitive non-résécable constituent toujours des contre-indications à l'ALPPS. En cas de maladie extra-hépatique résécable, elle doit être traitée avant ou pendant le premier temps de l'ALPPS, afin d'éviter le risque de stimulation à distance de la tumeur par des facteurs de croissance circulants pendant la période d'intervalle.

Aspects techniques

L'approche ALPPS est essentiellement une hépatectomie majeure en deux temps à intervalle court. En bref, la technique consiste en la combinaison d'une ligature portale droite avec une partition in situ du parenchyme hépatique pendant le premier temps (Fig 1). Le deuxième temps consistant en la résection de l'hémi-foie malade est réalisé une fois que le FFR est considéré suffisant, le plus souvent dans les 7 à 10 jours qui suivent le premier temps. Concernant la stratégie, le paradigme actuel consiste en un premier temps chirurgical prolongé et agressif suivi d'un deuxième temps plus court et moins agressif (7-10). Cette philosophie a été adoptée par la plupart des centres comme la technique de l'ALPPS « classique ». Certains aspects importants de la technique de l'ALPPS ainsi que les différentes variantes proposées seront résumés dans cette section.

Technique classique

Après une exploration minutieuse de la cavité abdominale et une échographie peropératoire du foie, s'il y a des lésions bilatérales, une résection complète de(s) la tumeur(s) (nettoyage) dans le FFR est effectuée, afin d'induire l'hypertrophie dans un parenchyme non tumoral (12). Ensuite, la branche portale de l'hémi-foie malade est sectionnée et il est réalisé soit une transection parenchymateuse totale (jusqu'à la veine cave inférieure) soit partielle (jusqu'à la veine sus-hépatique médiane) (Fig 2a-b). Etant donné que la partition partielle du foie est associée à une induction d'hypertrophie comparable mais avec un taux significativement plus bas de complications par rapport à la transection totale (38,1 % vs 88,9 % ; P=0,049), la transection partielle est préférée, sauf chez les patients ayant une tumeur très proche du FFR avec un risque d'envahissement dans l'intervalle des deux procédures (9). À la fin de la procédure, il est conseillé d'effectuer un test hydraulique trans-cystique et une cholangiographie afin d'éviter les fuites biliaires postopératoires, qui ont été rapportées à des taux élevés dans les séries initiales (20-87 %)

et qui sont associées à une augmentation de la morbidité et la mortalité (7,11,13). L'identification des structures biliaires et vasculaires de l'hémi-foie malade et leur mise sur lacs est fortement recommandée afin de faciliter leur identification lors du deuxième temps (12). Finalement, dans le but de minimiser les adhérences, certains auteurs ont proposé de placer une lame de plastique ou d'un agent biologique entre les deux surfaces de coupe. Toutefois, de bons résultats ont aussi été rapportés sans l'utilisation de matériel sur le site de partition. Il est important de souligner que lorsqu'un patient présente une maladie synchrone, la résection simultanée de sa tumeur colorectale primitive au cours du premier temps est recommandée.

Le deuxième temps devrait être effectué que chez les patients en bon état général ayant un FFR suffisant tant en volume qu'en fonction. L'exploration abdominale est effectuée doucement après la libération des adhérences. Les structures biliaires et vasculaires de l'hémi-foie malade sont reconnues par l'identification des lacs laissés en place. La résection de l'hémi-foie malade est réalisée en utilisant des agrafeuses vasculaires (12). Enfin, il est fortement recommandé d'effectuer un test hydraulique et une cholangiographie peropératoire à travers le canal cystique, afin d'éviter les fuites biliaires postopératoires.

Variations techniques

De nombreuses variantes techniques de l'approche ALPPS ont été proposées. Gauzolino et al (14) ont présenté différentes variations techniques de l'approche ALPPS, y compris le « ALPPS gauche », le « ALPPS droit » et le « ALPPS de sauvetage » chez les patients ayant un échec d'une EP ou LP. Une alternative supplémentaire a été introduite par de Santibañes et al (15), en conservant comme FFR exclusivement les segments 1 et 4 après avoir effectué une lobectomie gauche pour une maladie étendue. Toutefois, en ce qui concerne les variantes de l'ALPPS par rapport au FFR, la contribution la plus importante a peut-être été le fait de démontrer que les FFR mono-segmentaires peuvent être suffisants lors de l'ALPPS (16). Ceci constitue un changement de paradigme important dans la chirurgie hépatique, étant donné que la résécabilité a été traditionnellement définie comme la résection complète de la tumeur en préservant au moins 2 segments de Couinaud contigus avec un apport vasculaire intact mais aussi un drainage veineux et biliaire adéquat. Etant donné que l'ALPPS a été associée dans les séries préliminaires à une incidence augmentée de complications majeures et de mortalité (7,13), de nombreuses innovations techniques ont été introduites récemment dans le but d'améliorer les résultats à court et à long terme. En ce qui concerne les modifications de la partition du foie, Robles et al (17) ont décrit la modification « ALTPS » (Associating Liver Tourniquet and Portal ligation for Staged hepatectomy) qui comporte l'application d'un lac autour d'une petite rainure du parenchyme d'un cm maximum de profondeur. Malgré l'attrait de l'ALTPS, la morbidité à 64 % et mortalité à 9 % publiée chez 22 patients ne reflètent pas une réelle amélioration en termes de sécurité par rapport à la plupart des séries de l'ALPPS (17). Plus récemment, d'autres auteurs ont proposé de remplacer la transection parenchymateuse en utilisant la destruction locale par radiofréquence ou micro-ondes (RALPP, LAPS) pour créer une partition virtuelle du foie par un « groove nécrotique » entre les deux hémi-foies (18). Ces approches ont montré un profil d'hypertrophie similaire à l'approche ALPPS « classique », mais avec seulement des complications mineures, aucune mortalité et une bonne faisabilité par cœlioscopie. D'autre part, l'application de l'EP au lieu de la LP comme méthode d'occlusion de la veine porte, aussi connue sous le nom « ALPPS hybride », est sans doute l'une des innovations les plus prometteuses parmi les différentes variations techniques de l'ALPPS (19). Le fait d'éviter la dissection du pédicule hépatique lors du premier

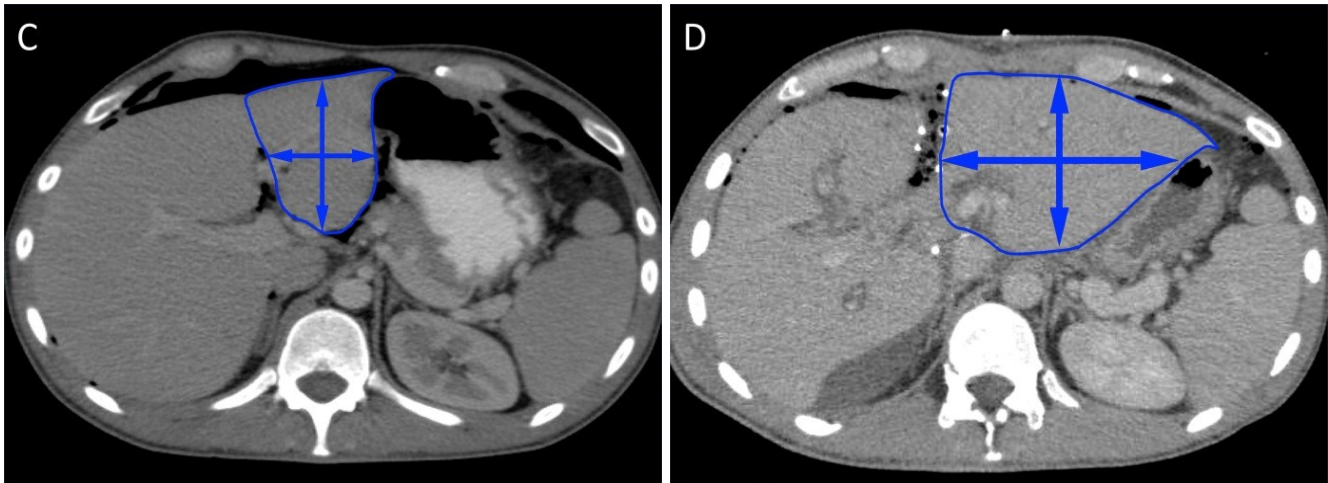


Figure 3. Femme de 57 ans ayant des métastases hépatiques colorectales bilobaires. (A) premier temps montrant un petit futur foie restant (FFR) après plusieurs résections atypiques, (B) FFR hypertrophié pendant le deuxième temps, (C) scanner volumétrique avant le premier temps, (D) scanner volumétrique control 6 jours après le premier temps montrant une hypertrophie du FFR de 67 %.

temps est plus en ligne avec le principe oncologique de « non-touch » et facilite le deuxième temps en générant moins d'adhérences.

Induction d'hypertrophie

La caractéristique la plus distinctive de l'approche ALPPS est une hypertrophie très rapide et importante du FFR (Fig 3a-b-c-d). L'hypertrophie de l'ALPPS est nettement supérieure aux stratégies traditionnelles, en particulier pour les patients ayant initialement un très petit FFR. Une étude comparative récente a démontré que l'ALPPS est significativement supérieure à l'EP en termes d'hypertrophie (84,3 % vs 36 % ; $p < 0,001$) et de vitesse de croissance (32,7 cc / jour vs 4.4 cc / jour ; $P < 0,001$) (20). Ces résultats sont en ligne avec ceux de Schade et al (21), qui ont démontré que la vitesse de croissance était 11 fois plus élevée avec l'ALPPS par rapport à l'EP ou LP (34,8 cc/jour vs 3 cc/jour ; $P = 0,001$). À l'Hôpital Italiano de Buenos Aires, nous avons retrouvé que 80 % des patients traités par l'ALPPS avaient une hypertrophie suffisante en moins de 10 jours (9). Par ailleurs, l'ALPPS est une alternative efficace pour induire une hypertrophie additionnelle et permettre une résection chez les patients n'ayant pas un FFR suffisant après EP ou LP (9,22). Aujourd'hui, ce scénario est devenu une indication incontestable de l'ALPPS.

Il a été émis l'hypothèse que la congestion ou l'inflammation pourraient expliquer l'hypertrophie macroscopique du FFR au cours de l'ALPPS. Cependant, il existe déjà des études à la fois chez les animaux (23) et les humains (7,10) indiquant qu'il y a des changements prolifératifs histologiques qui accompagnent l'hypertrophie macroscopique au cours de l'ALPPS. Bien que les études précédentes aient observé des changements prolifératifs et architecturaux au niveau histologique accompagnant l'hypertrophie macroscopique, il y a encore des incertitudes concernant le degré d'augmentation de la fonction hépatique pendant une hypertrophie tellement accélérée du

FFR. Parmi les différentes études fonctionnelles hépatiques plus sophistiquées disponibles, l'évaluation par scintigraphie à l'HIDA est probablement la plus prometteuse étant donné qu'on peut évaluer la fonction hépatique sectorielle (9).

Même si l'interruption de la circulation portale bilatérale semble être le catalyseur principal de l'hypertrophie hépatique accélérée dans l'ALPPS, la cinétique de restauration de la masse hépatocytaire reste mal comprise et est probablement multifactorielle. Ce phénomène pourrait être éventuellement expliqué par les mécanismes suivants :

- la LP crée une redistribution du débit sanguin portal et des facteurs de croissance au FFR ;
- la partition du parenchyme altère la circulation collatérale et provoque un traumatisme chirurgical qui induit la libération systémique de facteurs de croissance qui pourraient être cruciale pour l'hypertrophie du foie ;
- cette nouvelle approche pourrait aussi impliquer un phénomène de préconditionnement pour le FFR, où l'hémi-foie malade agit comme un foie auxiliaire transitoire qui aide le FFR dans des fonctions métaboliques, de synthèse et de détoxification pendant la première semaine après résection (9).

En outre, les données préliminaires indiquent que la modulation du flux et de la pression portale pourraient également influencer sur le phénomène hypertrophique observé dans l'ALPPS (9). La restauration de la masse hépatocytaire est un domaine fascinant de la médecine régénérative. L'ALPPS est un modèle chirurgical innovant qui donnera progressivement naissance à plus de recherche et de connaissances des réseaux de régulation qui contrôlent les mécanismes de régénération du foie.

Sécurité de la procédure

L'adoption mondiale rapide de l'ALPPS, après sa description en Allemagne, a donné lieu à des expériences préliminaires

	Auteur	Année	N°	Morbidité %	Insuffisance Hépatique %	Mortalité %
2eme TEMPS	Lamb <i>et al</i> (28)	2013	459	40	-	3
	Brouquet <i>et al</i> (5)	2011	65	29	5	6.4
	Tsai <i>et al</i> (27)	2010	45	28	8.6	8.8
	Adam <i>et al</i> (26)	2008	59	59	22	7
ALPPS	Registre de l'ALPPS (25)	2015	229	36	9	4
	Alvarez <i>et al</i> (12)	2015	22	24	9	0
	Hernandez <i>et al</i> (10)	2014	14	14	29	0

MCCR, métastases de cancer colorectal
Tableau 1. Morbidité et mortalité opératoires après ALPPS et hépatectomies en deux temps pour MCCR.

	Auteur	Année	N°	SG (%)			SSR (%)		
				1 an	2 ans	3 ans	1an	2 ans	3 ans
Zeme TEMPS	Lamb <i>et al</i> (28)	2013	459	-	-	59	-	-	20
	Brouquet <i>et al</i> (5)	2011	65	89	80	67	39	-	20
	Tsai <i>et al</i> (27)	2010	45	88	74	57	85	68	45
	Adam <i>et al</i> (26)	2008	41	87	76	60	60	40	26
ALPPS	Registre de l'ALPPS (11)	2014	141	88	74	-	59	41	-
	Alvarez <i>et al</i> (12)	2015	22	82	-	-	56	-	-

MCCR, métastases de cancer colorectal ; SG, survie globale ; SSR, survie sans récurrence

Tableau 2. Résultats oncologiques de l'ALPPS par rapport à deux temps classique pour MCCR.

montrant des taux élevés de morbidité et de mortalité (7,13). Une méta-analyse récemment publiée par Schade et al (24), comprenant 295 patients avec des tumeurs d'origine différenciée a montré un taux de mortalité à 90 jours de 11 % et un taux de complications de type supérieur au IIIa de Clavien de 44 %. Cependant, la dernière communication du Registre International de l'ALPPS chez 320 patients montre des résultats plus acceptables en termes de sécurité, avec une mortalité à 90 jours de 9 % pour la série globale et de 5 % sur les MCCR (25). Dans cette étude, les patients ayant des MCCR avaient les meilleurs résultats en termes de complications et de mortalité. De plus, une étude prospective sur 30 patients récemment publiée, a démontré que l'ALPPS peut être réalisé avec une sécurité suffisante dans les centres spécialisés, avec un taux de morbidité globale à 6,6 % et même de 0 % dans les MCCR (9). Les taux de morbidité et de mortalité relativement élevés rapportés avec l'ALPPS pourraient être expliqués par le fait qu'il s'agit d'une stratégie composée de deux interventions chirurgicales complexes au lieu d'une seule, appliquée à des patients ayant une maladie localement avancée et nécessitant un temps d'apprentissage (Tableau 1).

Lorsque nous analysons de façon approfondie la morbidité de la procédure, il est intéressant de remarquer que dans la dernière communication du Registre International de l'ALPPS, le taux d'IHP était de 14 % après le premier temps et de 30 % après le deuxième temps (25). Et d'une façon plus importante, 75 % de tous les décès étaient dus à une insuffisance hépatique et 93 % des décès sont survenus après le deuxième temps (25). Le fait que la mortalité est plus fréquente après le deuxième temps et que l'IHP reste une cause importante de décès, indique que les critères utilisés pour estimer la fonctionnalité du foie résiduel avant la réintervention ne sont pas adéquats dans la plupart des centres. En ce qui concerne les facteurs de risque de mortalité, l'analyse des résultats montre les patients ayant un âge supérieur à 60 ans, un score MELD supérieur à 10 avant le deuxième temps et une IHP après le premier temps ont un risque significativement supérieur aux autres (25). En conséquence, il ne faut pas faire le deuxième temps chez les patients ayant un état clinique détérioré, des complications non résolues ou une fonction hépatique anormale, l'hypertrophie accélérée du volume ne se traduisant pas nécessairement par une augmentation aussi accélérée de la fonction. À l'Hôpital Italiano de Buenos-Aires, nous avons montré dans une étude prospective qu'aucun patient dont la fonction sectorielle du FFR représentait >30 % de la fonction hépatique globale, sur la scintigraphie à l'HIDA, n'avait développé une IHP (9). Aussi, la partition partielle du foie était associée à un taux significativement plus bas de complications (38 % vs 89 % ; P= 0,049) avec une induction d'hypertrophie comparable (90 % vs 107 % ; P= 0,45) (9).

Malgré les taux relativement élevés de morbidité et de mortalité de l'ALPPS, la sécurité de cette intervention dans le registre mondial chez les patients ayant des MCCR, est comparable à celle de l'hépatectomie en deux temps classique (Tableau 1). Dans une publication récente du groupe du MD Anderson aux Etats Unis, parmi les 65 patients qui ont eu une hépatectomie en deux temps, il a été retrouvé 49 % de morbidité et 6,4 % de mortalité, en ne considérant que le deuxième temps (5). Des taux similaires ont été publiés par le groupe de l'Hôpital Paul Brousse en France chez 59 patients, avec une morbidité de 59 % et une mortalité de 7 % après le deuxième

temps (26). En outre, une expérience coopérative, comprenant 45 patients à partir de deux grands centres hépatobiliaires a montré une mortalité globale de 8,8 % (4 % après le premier temps et 5 % après le deuxième temps) (27). Comme indiqué ci-dessus, à partir des données disponibles sur les séries les plus importantes d'hépatectomies en deux temps, les taux de morbidité et de mortalité rapportés sont semblables à ceux obtenus avec l'ALPPS en les séries récentes.

Résultats oncologiques à court terme

La plupart des séries de l'ALPPS à ce jour ne font état que de résultats à court terme. Leur interprétation en termes d'oncologie est rendue difficile en raison de l'hétérogénéité des patients atteints de pathologies sous-jacentes variées, et de celle des traitements associés. Concernant la résécabilité de la tumeur, l'ALPPS offre des taux de résécabilité plus élevés que l'EP ou la LP dans l'hépatectomie classique en deux temps (9,11,21,24). Le premier rapport du Registre International de l'ALPPS a démontré que les deux temps ont été accomplis dans 98 % (197/202) des patients (12). Par ailleurs, dans une méta-analyse récente incluant 295 patients, le taux de résection R0 était de 91 % (24). Ces résultats contrastent avec une récente revue de 459 patients ayant eu une hépatectomie en deux temps, où la résection R0 n'a été possible que chez 75 % et où seulement 76 % des patients sont finalement arrivés au deuxième temps (28). En plus, une expérience comparative multicentrique récente a démontré que l'ALPPS avait une efficacité supérieure en termes de résection complète de la tumeur par rapport à l'EP et la LP (83 % vs 66 %, p = 0,027) (21). Contrairement à l'EP ou la LP, où jusqu'à 40 % des patients peuvent ne jamais arriver au deuxième temps, l'approche ALPPS offre le bénéfice potentiel d'une résection complète de la tumeur à presque tous les patients traités. Cette réduction du « drop-out » peut être liée au court intervalle nécessaire à l'hypertrophie et à la partition du foie rendant peu probable la progression tumorale et l'envahissement du foie résiduel.

En ce qui concerne les résultats oncologiques, probablement la question la plus importante qui reste sans réponse est de savoir si la résécabilité tumorale élevée se traduit finalement par une meilleure survie globale (SG) et sans récurrence (SSR) à long terme. Bien que les données disponibles ne répondent pas définitivement à cette question, des études récentes suggèrent que les patients avec MCCR peuvent avoir des résultats oncologiques similaires à court terme par rapport aux patients traités par des approches traditionnelles (Tableau 2) (9,10,11). Une étude comparative multicentrique récente a montré que la fréquence de récurrence tumorale à 12 mois était comparable dans les deux groupes 54 % après ALPPS et 52 % après EP ou LP (21). L'analyse de survie dans le Registre de l'ALPPS chez les patients atteints des MCCR a montré une SG à 1 et 2 ans de 76 % et 62 % ainsi qu'une SSR de 59 % et 41 % respectivement (11). La SSR médiane de 14 mois dans la même étude est clairement supérieure aux 7,5 mois de SSR médiane récemment rapportés avec l'hépatectomie en deux temps dans l'expérience actualisée de l'Hôpital Paul Brousse (29). En outre, dans le Registre Intentionnel le sous-groupe de patients de moins de 60 ans ayant des MCCR, présentait une SG à 1 et 2 ans de 88 % et 74 % respectivement, avec une sur-

vie médiane de 24 mois (11,25). Même si seulement un suivi à court terme est disponible, ces chiffres de survie (sur une analyse en intention de traiter) sont similaires à ceux des séries d'épatectomie en deux temps, en sachant que la plupart des publications ne font mention que de la survie des patients qui sont arrivés au deuxième temps (5,29). Par ailleurs, la SG de 64 % à 3 ans chez les patients avec des MCCR dans le groupe dirigé par Hans Schlitt (30), se compare favorablement à celle des approches classiques. Enfin, lors de l'analyse de survie, il doit être pris en compte que les résultats sont directement liés à la sélection des patients, et que dans le cas des ALPPS les patients ont une maladie bilatérale très lourde (probablement pas le candidat idéal, mais le « vrai » candidat), ce qui devrait rendre les résultats plus déjoratifs.

Perspectives futures

Depuis les premiers rapports en 2011, l'ALPPS a rapidement gagné en popularité et impact mondial, avec plus de 600 patients actuellement inscrits dans le Registre International. L'ALPPS a des avantages uniques par rapport aux modalités classiques de traitement des patients avec une maladie localement extensive :

- nettoyage agressif du FFR, avec la possibilité de ne laisser qu'un seul segment hépatique comme FFR ;
- hypertrophie accélérée du FFR ;
- intervalle réduit entre les deux interventions, avec moins d'adhérences et une résection définitive plus facile ;
- une seule hospitalisation ;
- taux de résécabilité plus élevé que l'approche conventionnelle ;
- possibilité de sauvetage après l'échec de l'EP ou LP.

Malgré les avantages potentiels de l'ALPPS, il existe encore un débat au sein de la communauté chirurgicale en raison d'une morbidité et d'une mortalité élevées et de résultats oncologiques encore incertains à long terme. Ceci a motivé l'organisation de la 1ère « Réunion de Consensus sur ALPPS » en février 2015 à Hambourg, en Allemagne (8). En termes de la sécurité, de la qualité de parenchyme hépatique et de sa fonction l'ALPPS semble clairement un avantage, ainsi que la rapidité de programmation du deuxième temps chirurgical. Il est recommandé de mieux évaluer la fonction hépatique périopératoire que le volume parenchymateux, en utilisant de manière systématique des méthodes plus sophistiquées d'évaluation de la fonction hépatique comme par exemple la Scintigraphie à l'HIDA. Par rapport à la technique chirurgicale, des alternatives moins agressives de la procédure pourraient dans le futur diminuer la morbidité et la mortalité de la stratégie. Lors de la réunion internationale de consensus à Hambourg, nous avons proposé un nouveau paradigme chirurgical de l'ALPPS, le « Mini-ALPPS ». Cette proposition représente un changement profond du paradigme actuel, en transformant le premier temps en une procédure beaucoup moins invasive et en laissant la procédure chirurgicale principale pour le deuxième temps. Cette stratégie consiste à combiner une transection partielle du parenchyme avec une EP peropératoire permettant d'éviter la dissection pédiculaire et la mobilisation hépatique, avec le but de réduire au maximum l'impact chirurgical du premier temps, de permettre une récupération rapide du patient et de faciliter le second temps. Cette nouvelle philosophie semble prometteuse, et les bons résultats préliminaires à l'Hospital Italiano de Buenos Aires, indiquent qu'elle pourrait améliorer à la fois la sécurité et les résultats oncologiques.

Conclusion

L'ALPPS est une stratégie en deux temps à intervalle court qui entraîne des taux de résécabilité élevés chez des patients ayant une maladie autrement non résécable, et grâce à laquelle presque tous les patients finissent par bénéficier d'une résection curative. Des données récentes indiquent que l'ALPPS peut être réalisée avec une sécurité acceptable dans les centres expérimentés, comparables à l'hépatectomie classique en deux temps. En plus, les taux élevés de morbidité et mortalité publiés dans les rapports multicentriques vont très probablement s'améliorer dans un proche avenir en raison de la courbe d'apprentissage, des progrès techniques et d'une meilleure sélection des patients.

Bien qu'il existe des patients qui peuvent être traités avec soit EP, hépatectomie en deux temps classique soit par ALPPS, un certain nombre de patients ne peuvent avoir qu'une ALPPS à l'exclusion d'une autre technique. Ces patients ont souvent un antécédent d'échec d'une EP ou LP, une maladie bilatérale extensive, un très petit FFR nécessitant une hypertrophie supérieure à 65 %, ou une tumeur très proche du FFR. Par rapport au type de tumeur à traiter, l'ALPPS devrait être effectuée de préférence pour les MCCR et chez les patients ayant moins de 60 ans. Dans le but d'améliorer les résultats immédiats de l'ALPPS, le deuxième temps ne devrait pas être effectué chez les patients ayant un bilan hépatique anormal ou un score MELD >10. Dans un futur proche, des résultats à long terme nous permettront de savoir si les hauts taux de résécabilité de l'ALPPS se traduisent vraiment en un bénéfice de survie par rapport aux stratégies classiques. Finalement, étant donné que l'ALPPS est une innovation chirurgicale complexe et en cours de développement, elle ne devrait être effectuée que dans des centres spécialisés, chez des patients sélectionnés par une équipe multidisciplinaire et inscrits dans le registre international d'ALPPS.

Discussions en séance

Question de R Adam

Pourquoi privilégier un premier temps moins agressif (mini ALPPS) alors que la mortalité survient surtout après le deuxième temps ?

Réponse

Les raisons pour lesquelles on a développé ce nouveau paradigme de l'ALPPS sont principalement deux. Premièrement on pense que le Mini-ALPPS va nous permettre d'élargir les indications de la stratégie d'une manière plus sûre. Même si dans la dernière communication du Registre International de l'ALPPS la mortalité globale de la stratégie était de presque 9 %, pour le cancer de la vésicule elle était, de 71 % et pour le cholangiocarcinome perihilaire elle était de 36 %, une mortalité certainement prohibitive. Ces types de chirurgie se développent dans le pédicule hépatique, et la dissection du pédicule pour faire la ligature portale dans le paradigme actuel de l'ALPPS génère une inflammation marquée du pédicule qui rend le deuxième temps trop risqué. Avec le Mini-ALPPS, le fait de ne pas toucher pas le pédicule hépatique et ne pas mobiliser le foie pendant le premier temps, permet un deuxième temps techniquement plus facile grâce à l'absence d'adhérences et d'inflammation. Deuxièmement, et plus important, après avoir une analyse approfondie des causes de mortalité pour la « première Réunion de Consensus du ALPPS » en février 2015, nous avons trouvé que l'insuffisance hépatique est encore fréquente et responsable de 75 % de la mortalité. En fait, le taux d'insuffisance hépatique était aussi haut que 30 % après le deuxième temps parce qu'il y a eu évidemment une mauvaise sélection des patients pour le deuxième temps. Il y avait des patients qui ont eu le deuxième temps malgré un bilan indiquant de l'insuffisance hépatique, et si le patient a déjà une insuffisance hépatique avec le foie

en totalité on ne peut pas s'attendre à de bons résultats après le deuxième temps quand le patient perd son foie auxiliaire. Le fait de changer le paradigme pour un premier temps moins agressif vise à faciliter le deuxième temps mais aussi à améliorer la récupération du patient en faisant moins probable l'apparition de complications pendant la période d'intervalle. Les résultats préliminaires de cette nouvelle alternative technique à l'Hospital Italiano sont favorables. Nous avons trouvé que les patients récupèrent rapidement, arrivant au deuxième temps en meilleur état général et avec une fonction hépatique adéquate pour supporter le deuxième temps.

Questions d'H Bismuth

1-Pensez-vous également aux techniques alternatives comme le R-ALPPS ?

Réponse

Oui, l'utilisation de radiofréquence ou micro-ondes pour induire l'interruption de la collatéralité portale entre deux parties du foie et simuler une partition parenchymateuse a déjà été décrite dans la littérature comme des alternatives moins agressives par rapport à l'ALPPS classique. Il y a aussi un groupe espagnol qui a décrit la mise en place d'un lac autour du foie avec le même but. Toutes ces alternatives sont acceptables et font parties des différents efforts pour réduire la morbidité et mortalité de l'ALPPS, comme c'est aussi le cas du Mini-ALPPS. Le premier temps du Mini-ALPPS est presque comme une embolisation portale droite plus l'embolisation du segment 4, parce qu'avec la transection partielle nous divisons les branches portales qui partent du récessus de Rex au segment 4, mais sans avoir le risque de complications associées à l'embolisation accidentelle du futur foie restant.

2-Est-ce sûr que la résection hépatique soit à l'origine de l'hypertrophie hépatique ?

Réponse

La cause d'hypertrophie dans l'ALPPS est manifestement multifactorielle. Ce phénomène pourrait être expliqué partiellement par une redistribution du flux sanguin au futur foie restant à cause de la ligature portale et de l'interruption de la circulation portale collatérale par la partition parenchymateuse. D'autre part, il y a une libération systémique de facteurs de croissance probablement liée à un phénomène inflammatoire créé par la partition parenchymateuse, comme il était démontré récemment par le Pr Clavien et son équipe dans une étude expérimentale. Ils ont montré chez la souris que l'ALPPS est associé à une augmentation de facteurs de croissance systémique significativement supérieure par rapport à la ligature portale, et qu'après injection de sérum des souris ayant eu soit l'ALPPS soit un traumatisme viscéral chez les souris ayant eu seulement une ligature portale, le taux d'hypertrophie étaient équivalents. Par ailleurs, à l'Hospital Italiano de Buenos Aires, nous avons trouvé qu'une pression portale, élevée dans le premier temps, baisse ensuite à des valeurs normales dans le deuxième temps, indiquant que la modulation de la pression portale pourrait influencer aussi sur le phénomène hypertrophique observé dans l'ALPPS.

Question de B Viana

N'est-il pas important de bien sélectionner les patients candidats à l'ALPPS ?

Réponse

La sélection de candidats pour l'ALPPS est un facteur vraiment important. À part les critères que j'ai mentionnés pendant ma présentation concernant l'origine tumorale et les critères morphologiques, aujourd'hui nous sommes très stricts avec les patients ayant une maladie extra-hépatique, parce que nous avons eu de mauvaises expériences pendant notre courbe d'apprentissage. Nous avons eu une patiente avec un petit nodule ovarien qui n'était pas suspect de malignité,

mais dans un intervalle de 10 jours entre les deux temps il est passé de 2 à 14 cm de taille. Bien que nous ayons pu compléter le deuxième temps avec la résection hépatique, les chirurgiens colorectaux n'ont pas pu enlever la tumeur pelvienne et la patiente est décédée à cause de la progression de la maladie. Donc, il faut vraiment penser au risque/bénéfice de l'ALPPS chez les patients ayant un haut risque d'avoir une maladie extra-hépatique même microscopique, parce que comme je l'ai dit auparavant, il y aura des facteurs de croissance au niveau systémique qui pourraient induire une stimulation dans n'importe quel endroit du corps humain. C'est pour ça qu'aujourd'hui à l'Hospital Italiano de Buenos Aires on ne sélectionne que les patients sans maladie extra-hépatique. Peut-être le seul cas qu'on pourrait discuter est celui de la maladie pulmonaire limitée. Et si le patient a la tumeur primitive colorectale en place, on l'enlève pendant le premier temps.

Références

1. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1271-80.
2. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, Arens JF, Nemr RA, Wei SH, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004;239:722-30.
3. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149:713-24.
4. Liu H, Zhu S. Present status and future perspectives of preoperative portal vein embolization. *Am J Surg*. 2009;197:686-90.
5. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29:1083-90.
6. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777-85.
7. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling two-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255:405-14.
8. Donati M, Basile F, Oldhafer KJ. Present status and future perspectives of ALPPS (associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy). *Future Oncol*. 2015;11:2255-8.
9. Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg*. 2015;261:723-32.
10. Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery*. 2015;157:194-201.
11. Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg*. 2014;260:829-36.
12. Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS): Tips and Tricks. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:814-21.
13. Dokmak S, Belghiti J. Which limits to the "ALPPS" approach? *Ann Surg*. 2012;256:e6; author reply e16-7.
14. Gauzolino R, Castagnet M, Blanleuil ML, Richer JP. The ALPPS technique for bilateral colorectal metastases: three "variations on a theme." *Updates Surg*. 2013;65:141-8.
15. de Santibañes M, Alvarez FA, Santos FR, Ardiles V, de Santibañes E. The associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy approach using only segments I and IV as future liver remnant. *J Am Coll Surg*. 2014;219:e5-9.
16. Schadde E, Malagó M, Hernandez-Alejandro R, et al. Monosegment ALPPS hepatectomy: Extending resectability by rapid hypertrophy. *Surgery*. 2015;157:676-89.

17. Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg*. 2014;101:1129-34.
18. Schadde E, Clavien PA. Reply to letter: "Accelerated liver hypertrophy: ALPPS and more!" *Ann Surg*. 2015;261:e46-e47.
19. Li J, Kantas A, Ittrich H, Koops A, Achilles Eg, Fischer L, Nashan B. Avoid "All-Touch" by Hybrid ALPPS to Achieve Oncological Efficacy. *Ann Surg*. 2016;263:e6-7.
20. Croome KP, Hernandez-Alejandro R, Parker M, Heimbach J, Rosen C, Nagorney DM. Is the liver kinetic growth rate in ALPPS unprecedented when compared with PVE and living donor liver transplant? A multicentre analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17:477-84.
21. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, et al. ALPPS Offers a Better Chance of Complete Resection in Patients with Primarily Unresectable Liver Tumors Compared with Conventional Staged Hepatectomies: Results of a Multicenter Analysis. *World J Surg*. 2014;38:1510-9.
22. Tschuor Ch, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:1230-5.
23. Schlegel A, Lesurtel M, Melloul E, Limani P, Tschuor C, Graf R et al. ALPPS: from human to mice highlighting accelerated and novel mechanisms of liver regeneration. *Ann Surg*. 2014;260:839-46.
24. Schadde E, Schnitzbauer AA, Tschuor C, Raptis DA, Bechstein WO, Clavien PA. Systematic Review and Meta-Analysis of Feasibility, Safety, and Efficacy of a Novel Procedure: Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:3109-20.
25. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg*. 2015;262:780-6.
26. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg*. 2008;248:994-1005.
27. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2010;12:262-9.
28. Lam VW, Laurence JM, Johnston E, et al. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2013;15:483-91.
29. Faitot F, Faron M, Adam R, Elias D, Cimino M, Cherqui D et al. Two-stage hepatectomy versus 1-stage resection combined with radiofrequency for bilobar colorectal metastases: a case-matched analysis of surgical and oncological outcomes. *Ann Surg*. 2014;260:822-7.
30. Lang SA, Loss M, Benseler V, Glockzin G, Schlitt HJ. Long-term results after in-situ split (ISS) liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400:361-9.