

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université IBN-KHALDOUN de TIARET
Institut des Sciences Vétérinaires



MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de magistère
en sciences vétérinaires

Option : Chirurgie des petits animaux

Intitulé :

**Etude de l'effet de la splénectomie totale
sur la régénération hépatique et sur
l'hémogramme chez le lapin**

Présenté par : KALBAZA Ahmed Yassine

Membres de jury :

Mr MELIZI Mohamed	Professeur	Université de BATNA	Président
Mr BOUAKKEZ Abderrahim	M. de conférences	Université de TIARET	Examineur
Mr KHIATI Baghdad	M. de conférences	Université de TIARET	Examineur
Mr AMARA Karim	M. de conférences	Université de TIARET	Rapporteur

Année universitaire : 2013/2014

Dédicace

Au nom de **Dieu** clément et miséricordieux.

Au prophète de la paix et de la miséricorde.

A celle qui m'a transmis la vie, l'amour et le courage, à ma très **chère maman** toutes mes joies, mon amour et ma reconnaissance.

A mon très **cher père** pour qui je prie dieu ardemment pour la conservation de sa santé et de sa vie.

Qu'Allah vous protège pour nous.

Aux flammes qui éclaircissent ma vie, aux visages d'intelligence et d'innocence, mes adorables frère et sœurs : **Mohamed El Amine, Amina** et **Khadidja**, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mon cher oncle **BERRANI Abdelkader**.

A mes très chers amis **BELFEDHAL Nadji** et **GHERIBI Abd El MADjid**.

A toute ma famille et mes proches.

A tous mes chers amis et tous ceux que j'aime.

J'espère que vous trouviez dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

Remerciements

Je remercie en premier lieu **le grand DIEU** de nous avoir aidés à réaliser ce travail.

Louange à vous dieu jusqu'à ce que vous soyez satisfait et louange à vous si vous êtes satisfait.

Je tiens à remercier sincèrement **Monsieur AMARA Karim**, qui, en tant que Directeur de mémoire, s'est toujours montré à mon écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi que pour l'inspiration, l'aide et le temps qu'il a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Mes remerciements s'adressent également à mon Co-directeur de mémoire **Monsieur HEMIDA Houari** pour sa générosité et la grande patience dont il a su faire preuve malgré ses charges académiques.

Je tiens à remercier **Monsieur MELIZI Mohamed** d'avoir accepté de présider le jury.

Mes remerciements s'adressent également à **Monsieur BOUAKKEZ Abderrahim** et **Monsieur KHIATI Baghdad**. Merci d'avoir accepté de juger mon modeste travail.

Je n'oublie pas mes chers enseignants et enseignantes et tout le personnel de l'Institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret.

Un merci spécial à **Monsieur BELMOKHTAR Khaled** et **Monsieur BOULENOUAR Mourad**.

Mes plus vifs remerciements s'adressent à **Monsieur KHIATI Mokhtar** et **Monsieur AMARA Saïd** pour leur sympathie et leur aide.

Ma gratitude s'adresse aussi à **Mademoiselle LAMECHE Lilia** pour son soutien.

Un Merci spécial à ma chère collègue **Mademoiselle HAMDI Asma** et tous le personnel du laboratoire d'analyse Maâchi.

Ma gratitude s'adresse également à **Monsieur BENMAHDI Tarek** et tout le personnel du Laboratoire Vétérinaire Régionale de Mostaganem.

Un merci spécial à **Monsieur BENAICHATA Lazreg** pour son aide et sa patience.

Je remercie aussi mes chers collègues **BOUDRA Abdelatif**, **BOUKNINE Asma**, **HAMDI Mohamed**, **MADANI Khadidja** et **MAHMOUD Dounya**.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenu et encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire.

Listes des tableaux et des figures :

Liste des tableaux :	Page
Tableau N° VI-1 : Résultats de l'analyse biochimique.	94
Tableau N° VI-2 : Résultats des analyses hématologiques.	97

Liste des figures :

Figure N° I-1 : Vascularisation splénique.	5
Figure N° I-2 : Anatomie et lobulation hépatique.	14
Figure N° I-3 : Organisation structurale du foie.	15
Figure N° III-1 : Splénectomie totale.	37
Figure N° III-2 : Splénectomie partielle pour des lésions traumatiques ou focales.	41
Figure N° III-3 : La biopsie de la marge hépatique par la méthode de suture de verrouillage.	52
Figure N° III-4 : Lobectomie partielle.	54
Figure N° III-5 : Hépatectomie partielle après sutures de verrouillage.	55
Figure N° IV-1 : Lignées cellulaires du foie.	68
Figure N° V-1 : Matériel chirurgical.	79
Figure N° V-2 : Produits anesthésiques et matériel de prélèvement.	79
Figure N° V-3 : Injection intraveineuse de l'anesthésie.	84
Figure N° V-4 : Application de l'antiseptique au niveau du site opératoire.	84
Figure N° V-5 : Mise en place d'un champ opératoire.	85
Figure N° V-6 : Incision cutanée.	85
Figure N° V-7 : Extension de l'incision cutanée en région sous costale.	86
Figure N° V-8 : Identification de la rate.	86
Figure N° V-9 : Identification du pédicule splénique.	87
Figure N° V-10 : Ligature et section des vaisseaux et ablation de la rate.	87
Figure N° V-11 : Identification du lobe hépatique latéral gauche.	88
Figure N° V-12 : Mise en place d'une ligature au niveau de la base du lobe.	88
Figure N° V-13 : Section du lobe hépatique au bistouri.	89
Figure N° V-14 : Suture des plans musculaires.	89
Figure N° VI-1 : Effet de la splénectomie sur le taux sérique de l'ASAT.	95
Figure N° VI-2 : Effet de la splénectomie sur le taux sérique de l'ALAT.	95
Figure N° VI-3 : Effet de la splénectomie sur le taux sérique de la bilirubine totale.	96
Figure N° VI-4 : Effet de la splénectomie sur le nombre des hématies et des leucocytes.	97

Figure N° VI-5 : Effet de la splénectomie sur l'hémoglobinémie et l'hématocrite.	98
Figure N° VI-6 : Effet de la splénectomie sur le VGM, la TGMH et la CCMH.	98
Figure N° VI-7 : Effet de la splénectomie sur le nombre de plaquettes.	99
Figure N° VI-8 : Section histologique du lobe hépatique réséqué, 100X.	100
Figure N° VI-9 : Section histologique du lobe hépatique réséqué, 400X.	101
Figure N° VI-10 : Coupe histologique du tissu hépatique restant après hépatectomie partielle, 400X.	101
Figure N° VI-11 : Section du tissu hépatique restant des lapins « Hp+Sp », 400X.	102
Figure N° VI-12 : Distribution irrégulière de la prolifération cellulaire, 100X.	102
Figure N° VI-13 : Réaction ductulaire, 400X.	103
Figure N° VI-14 : Section hépatique représentant des veines centrales élargies, 100X.	103

Liste des abréviations

Désignations	Abréviations
¹⁸ F-fluorodésoxyglucose	¹⁸ FDG
Citrate de Galium	⁶⁷ Ga
Technétium	^{99m} Tc
Micromètre	µm
A Disintegrin And Metalloproteinase	ADAM
Alanine aminotransférase	ALAT
Protein Activator 1	AP-1
Aspartate aminotransférase	ASAT
Contrôle	C
Enhancer Binding Protein β	C/EBPβ
Calcium	Ca ²⁺
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine	CCMH
Cluster of Differentiation 14	CD14
Coagulation intra-vasculaire disséminée	CIVD
Centimètre	cm
Décilitre	dl
Epidermic Growth Factor	EGF
Femtolitre	fl
Formule et numération sanguine	FNS
Extracellular signal-Regulated Kinases 1/2	ERK1/2
Fibroblast Growth Factor	FGF
Gramme	g
Gauge	G
Heure	h
Heparin-Binding EGF-like Growth Factor	HB-EGF

Hepatic Oxygen Delivery	HDO ₂
Hématoxyline et éosine	H&E
Hepatocyte Growth Factor	HGF
Hépatectomie	Hp
Interleukine-1	IL-1
Interleukine-10	IL-10
Interleukine-6	IL-6
Imagerie par résonance magnétique	IRM
Kilogramme	Kg
Litre	l
Lipopolysaccharide	LPS
Million	M
Mitogen-activated protein	MAP
Milligramme	mg
Méga hertz	Mhz
Minute	min
Millilitre	ml
Millimètre	mm
Millimètre cube	mm ³
Millimètre mercure	mmHg
Nuclear factor-kappa B	NFκB
Picogramme	Pg
Prostaglandine E-1	PGE ₁
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α	PPAR-α
Receptor for Advanced Glycation Endproducts	RAGE
Syndrome Dilatation-Torsion de l'estomac	SDTE
Suppressors of Cytokines Signalization	SOCS
Suppresseurs de signalisation des cytokines 3	SOCS3
Splénectomie	Sp

Signal transducer and activator of transcription 3	STAT-3
Nerf thoracique 3	T3
Nerf thoracique 11	T11
Tumor Necrosis Factor Alpha Converting Enzyme	TACE
Tomodensitométrie	TDM
Tomographie par émission de positons	TEP
Transforming Growth Factor α	TGF- α
Transforming Growth Factor β	TGF- β
Teneur globulaire moyenne en hémoglobine	TGMH
Tumor Necrosis Factor Receptor 1	TNFR1
Tumor Necrosis Factor α	TNF- α
Taux de prothrombine	TP
Unités Hounsfield	UH
Unité Internationale	UI
United States Pharmacopoeia	USP
Volume globulaire moyen	VGM

Sommaire

Dédicace	I
Remerciements	II
Listes des tableaux et des figures	III
Liste des abréviations	IV
Sommaire	V
Introduction	
1. Introduction	1
2. Problématique	2
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAITRE I : Rappels anatomiques, physiologiques et histologiques	4
I-1. Anatomie, physiologie et histologie de la rate	4
I-1-1. Rappels anatomiques et histologiques	4
I-1-1-1. Anatomie de la rate	4
I-1-1-2. Vascularisation splénique	4
I-1-1-3. Histologie de la rate	6
I-1-1-4. Particularité de la capsule splénique	6
I-1-2. Rappels physiologiques	7
I-1-2-1. Fonction d'épuration	7
A. Rôle de filtration	7
B. Rôle hémolytique de la rate	8
I-1-2-2. Fonction métabolique de la rate	9
I-1-2-3. Fonction de stockage de la rate	9
A. Rôle de réservoir sanguin	9
B. Rôle de réservoir des cellules sanguines	10
C. Rôle de réservoir du fer	11
I-1-2-4. Fonction hématopoïétique de la rate	11
I-1-2-5. Fonction immunitaire de la rate	12
I-2 Anatomie, physiologie et histologie du foie	13
I-2-1 Rappels anatomiques	13
I-2-2 Rappels histologiques et physiologiques	14
I-2-2-1 Approvisionnement en sang	15
I-2-2-2 Fonctions hépatiques	16
A. Stockage	16
B. Filtration et nettoyage	17
C. Métabolisme des nutriments	17
D. Synthèse des facteurs de coagulation	19
E. Sécrétion de bile	19
CHAPITRE II : Rappels pathologiques	20
II-1. Affections de la rate	20
II-1-1. Rupture de la rate	20
II-1-2. Hématome splénique	20
II-1-3. Torsion splénique	20
II-1-4. Splénose	21
II-1-5. Tumeurs de la rate	21
II-1-6. Splénomégalie	21
II-2. Affections du foie	22

II-2-1. Traumatisme hépatique	22
II-2-2. Abscès hépatique	24
II-2-3. Torsion du lobe hépatique	25
II-2-4. Lithiase biliaire « cholélithiase »	25
II-2-5. Cholécystite	26
II-2-6. Vésicule biliaire porcelaine	27
II-2-7. Obstruction biliaire extra-hépatique	27
II-2-8. Péritonite biliaire	28
CHAPITRE III : Techniques chirurgicales	29
III-1. Chirurgie de la rate	29
III-1-1. Techniques d'imagerie de la rate	29
III-1-1-1. La radiographie	29
A. Technique radiographique	29
B. Aspect radiologique normal de la rate	30
III-1-1-2. L'échographie	30
A. L'échographie standard	30
B. Le doppler couleur	32
C. L'échographie de contraste	32
III-1-1-3. La tomодensitométrie « TDM »	33
III-1-1-4. L'imagerie par résonance magnétique « IRM »	33
III-1-1-5. L'angiographie	34
III-1-1-6. Les explorations scintigraphiques	34
III-1-2. Les techniques chirurgicales de la rate	34
III-1-2-1. La splénectomie	34
III-1-2-2. La splénectomie	35
A. La méthode conventionnelle	35
B. La méthode mini-invasive	41
III-1-4. Conséquences de la chirurgie splénique	43
III-1-4-1. Complications immédiates	44
A. Hémorragie interne	44
B. Pancréatite traumatique	44
C. Abscès	44
D. Autres complications	44
III-1-4-2. Conséquences liées à la perte des fonctions spléniques	45
A. Perte du réservoir splénique	45
B. Perte de la filtration splénique	46
C. Modifications hématologiques	46
III-2. Chirurgie du foie	48
III-2-1. Techniques d'imagerie du foie	48
III-2-1-1. Anciennes techniques d'imagerie	48
III-2-1-2. L'échographie	48
III-2-1-3. La tomодensitométrie « TDM »	49
III-2-1-4. L'imagerie par résonance magnétique « IRM »	49
III-2-1-5. La tomographie par émission de positons « TEP »	49
III-2-2. Les techniques chirurgicales du foie	50
III-2-2-1. La biopsie chirurgicale du foie	51
III-2-2-2. Les résections hépatiques	52
A. La lobectomie partielle	53
B. La lobectomie totale	55
III-2-3. Conséquences de la chirurgie hépatique	58

III-2-3-1. Période postopératoire immédiate	58
A. Conséquences d'ordre hépatique	58
B. Conséquences d'ordre général	64
III-2-3-2. Période postopératoire tardive	65
A. Conséquences d'ordre général	65
B. Conséquences d'ordre hépatique	65
CHAPITRE IV : Régénération hépatique	66
IV-1. Les régulateurs de croissance hépatique	66
IV-2. Mécanismes cellulaires de la régénération du foie	67
IV-3. Cycle cellulaire des hépatocytes	68
IV-4. Réplication des hépatocytes: la progression de l'amorçage et du cycle cellulaire	69
IV-4-1. Activation des gènes après une hépatectomie partielle	70
IV-4-2. Voie des cytokines et amorçage des hépatocyte	70
IV-4-3. Voie des facteurs de croissance et progression du cycle cellulaire	72
IV-4-4. Interactions entre les cytokines et les facteurs de croissance	74
IV-5 La stéatose et l'efficacité de régénération	75
IV-6. La masse du foie et la capacité de régénération	76
PARTIE EXPERIMENTALE	
CHAPITRE V : Matériel et méthodes	78
V-1. Objectif de l'expérimentation	78
V-2. Matériel	78
V-2-1. Animaux d'expérimentation	78
V-2-2. Matériel chirurgical	78
V-3. Méthodes	80
V-3-1. Description de l'expérimentation	80
V-3-2. Anesthésie et préparation de l'animal	80
V-3-3. Technique chirurgicale	81
V-3-4. Protocole expérimental et paramètres de suivi	90
V-3-4-1. Etude biochimique	90
V-3-4-2. Etude hématologique	90
V-3-4-3. Etude histopathologique	91
V-3-4-4. Analyse statistique	92
CHAPITRE VI : Résultats	93
VI-1. Résultats cliniques	93
VI-2. Résultats biochimiques	93
VI-3. Résultats hématologiques	96
VI-4. Résultats histologiques	99
CHAPITRE VII : Discussion	104
VI- Discussion	104
CHAPITRE VIII : Conclusion et recommandations	109
VIII-1. Conclusion	109
VIII-2. Recommandations	111
Références bibliographiques	112

INTRODUCTION

1. Introduction :

Durant les dernières années, la chirurgie hépatique a connu beaucoup de progrès et les résections et les transplantations hépatiques sont devenues des interventions de routine, vu la forte incidence des tumeurs hépatiques que ce soit chez l'homme ou chez les animaux. Les résections et les transplantations du foie qui peuvent offrir une survie aux patients, ont eu pour conséquence l'apparition d'un problème appelé le syndrome « Small-for-size ». Ce dernier consiste en un dysfonctionnement de la petite masse hépatique transplantée ou restant après une hépatectomie partielle et se caractérise par l'incapacité de cette masse d'assurer un bon équilibre entre sa régénération, ses fonctions et les demandes métaboliques (Kiuchi et *al* ; 2003, Mullin et *al* ; 2005). Ainsi, la régénération hépatique qui est un phénomène spécifique au foie et qui a pour but la restauration de la masse réséquée se trouve retardée à cause de la souffrance cellulaire.

Plusieurs études ont été réalisées afin de définir le mécanisme exact par lequel ce syndrome se produit mais ont abouti à des résultats vains. L'ambiguïté de la physiopathologie du syndrome « Small-for-size » n'a cependant pas empêché les essais de trouver des moyens d'accélération de la régénération du foie et quelques études ont donc eu pour objectif de tester l'efficacité de certains protocoles et techniques chirurgicales. La réalisation des shunts porto-caves, la ligature de l'artère splénique et la splénectomie sont parmi les techniques les plus proposées (Cao et *al* ; 2003, Yagi et *al* ; 2005), mais les protocoles expérimentaux utilisant ces techniques se sont souvent intéressés à certains paramètres biochimiques et les résultats obtenus sont donc controversés, puisque ces paramètres étudiés ne sont pas très spécifiques.

L'histopathologie du parenchyme hépatique qui peut permettre une meilleure illustration de la régénération du foie, n'a jamais figuré dans les études qui se sont intéressées à l'effet de la splénectomie totale sur la régénération du foie après hépatectomie partielle.

Notre étude a pour but de trouver une technique chirurgicale facile à réaliser et permettant d'obtenir, sans complications ni mortalité postopératoires, une régénération hépatique accélérée dans la période postopératoire précoce, minimisant ainsi la souffrance de la masse hépatique restant après hépatectomie partielle.

2. Problématique :

Les résections hépatiques peuvent être indiquées chaque fois qu'une tumeur ou autre lésion focale du parenchyme hépatique soient diagnostiquées. Ces résections offrant un taux de survie acceptable sont largement pratiquées grâce aux progrès techniques dans le domaine de chirurgie hépatique et grâce aux contributions des recherches s'intéressant au sujet de la régénération du foie. La nature multifocale de certaines lésions, telles que le carcinome hépatocellulaire, nécessite fréquemment une hépatectomie extensive voire même une transplantation orthotopique du foie, et la petite masse, transplantée ou restant après une telle résection, exprime dans la période postopératoire des signes de dysfonctionnement pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique. Ce dérèglement dans la fonction hépatique est appelé le syndrome « Small-for-size » et est devenu, durant les dernières années, l'une des plus importantes préoccupations des chirurgiens puisqu'il entrave la régénération hépatique ; un processus vital et spécifique au foie.

Comme il n'y a pas de stratégie thérapeutique efficace pour ce syndrome, la prévention est essentielle et l'amélioration de la régénération du foie dans la période postopératoire précoce pourrait servir comme une option intéressante en absence des moyens qui minimisent les dommages du foie. L'accélération de la régénération hépatique peut être réalisée par plusieurs méthodes comme l'injection des mitogènes des cellules hépatiques, tels que l'HGF (Hepatocyte Growth Factor), le TGF- α (Transforming Growth Factor α) et l'HB-EGF (Heparin-Binding EGF-like Growth Factor). Ces méthodes ont non seulement des effets secondaires sur l'organisme, mais elles sont aussi coûteuses et nécessitent l'intégrité du parenchyme hépatique puisqu'elles ont pour cible la population cellulaire du foie. Cette intégrité faisant presque souvent défaut, vue la forte incidence de la cirrhose hépatique, implique la recherche de nouvelles techniques moins coûteuses, reproductibles et sans répercussions sur l'état général des patients.

La splénectomie totale est l'une des méthodes chirurgicales les plus proposées pour améliorer le potentiel régénératif du foie, cependant, son effet bénéfique a fait l'objet de longues discussions sans pour autant trouver une explication exacte du mécanisme par lequel cet effet bénéfique se produit et éliminer la possibilité d'un effet néfaste à cause du risque accru de mortalité postopératoire suite aux infections. Cet effet bénéfique de la splénectomie sur la régénération hépatique cité par quelques auteurs nécessite donc la confirmation de sa survenue et sa reproductibilité chez une autre espèce que celles déjà utilisées, afin de pouvoir

extrapoler à l'homme les résultats obtenus lors des expérimentations effectuées sur les espèces animales.

L'étude histopathologique peut confirmer ou infirmer avec certitude l'effet de la splénectomie sur la régénération hépatique car elle permet une meilleure illustration de la morphologie de ce processus, cependant, elle n'a jamais figuré dans les protocoles expérimentaux déjà établis.

Il nous est donc paru intéressant de tester d'abord la faisabilité des techniques de résection hépatique et de l'ablation de la rate, de confirmer l'existence d'un effet bénéfique de la splénectomie totale sur la régénération hépatique en associant les méthodes biochimiques à une étude histopathologique du parenchyme hépatique restant, sans négliger les possibles changements postopératoires pouvant se produire au niveau sanguin à cause de l'ablation du plus important organe lymphoïde.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

RAPPELS

ANATOMIQUES,

PHYSIOLOGIQUES

ET HISTOLOGIQUES

I. Rappels anatomiques, physiologiques et histologiques :**I-1. Anatomie, physiologie et histologie de la rate :**

La rate est un organe complexe lymphoïde et macrophagique, situé dans le quadrant crânial gauche de l'abdomen. Elle représente un composant majeur du système réticulo-histiocytaire. Etant le plus volumineux des organes lymphoïdes périphériques, elle constitue la principale source des cellules phagocytaires mononucléées dans l'organisme (Couto et Hammer ; 2000).

I-1-1. Rappels anatomiques et histologiques :**I-1-1-1. Anatomie de la rate :**

La rate, située dans la loge sous-diaphragmatique gauche, est un organe mou, délimité par une capsule qui présente une dépression en regard de l'estomac appelée le hile, par lequel pénètrent les vaisseaux spléniques. Physiologiquement, sa position dépend de la taille et de la situation des autres organes abdominaux, en particulier de l'estomac auquel elle est unie de façon lâche par le ligament gastro-splénique (Barone ; 1976, Stevenson ; 1988) et lors de splénomégalie importante, elle peut s'étendre jusqu'au pubis (Crane ; 1984). Chez le lapin, la rate est rouge brun, longue de 3 à 5 cm et large de 6 à 12 mm. Son poids moyen est de 1.5 g environ, avec des variations de 0.1 à 3.2 g. Son poids relatif est de 0.05% en moyenne (de 0.004 à 0.17%). Elle est allongée, arrondie aux extrémités, avec des bords à peu près parallèles et une extrémité ventrale un peu plus large que l'autre. Son extrémité dorsale est placée en regard des deux dernières côtes, nettement en avant du rein gauche et le reste de l'organe est situé caudalement à l'arc costal, sous la paroi abdominale, entre l'estomac d'une part, le jéjunum et le cæcum d'autre part. Le hile est disposé à peu près comme chez les carnivores, de même que le ligament gastro-splénique. Le ligament phrénico-splénique est peu distinct (Barone ; 1976).

I-1-1-2. Vascularisation splénique :

La vascularisation afférente est assurée par l'artère splénique, branche de l'artère cœliaque, tandis que le sang est drainé par la veine splénique, déversant dans la veine porte (Barone ; 1976, Fossum *et al* ; 2007).

L'artère splénique se divise en rameau dorsal et ventral à quelques centimètres de la rate. Avant de donner l'artère gastro-épiplœique gauche, le rameau ventral envoie plusieurs petits rameaux au lobe gauche du pancréas. Le rameau dorsal se termine par les artères gastriques

courtes après avoir envoyé plusieurs artères terminales à l'extrémité dorsale de la rate (Stevenson ; 1988) (Figure N° I-1).

Les rameaux de l'artère splénique pénétrant par le hile se divisent en artères trabéculaires donnant naissance à leurs tours aux artères pulpaire irriguant la pulpe ; ces artères pulpaire se divisent en artérioles terminales, les artères pénicillées qui tantôt se prolongent directement dans un sinus (circulation fermée) ; tantôt se terminent à l'intérieur des cordons de la pulpe rouge (circulation ouverte) (Tillson ; 2003).

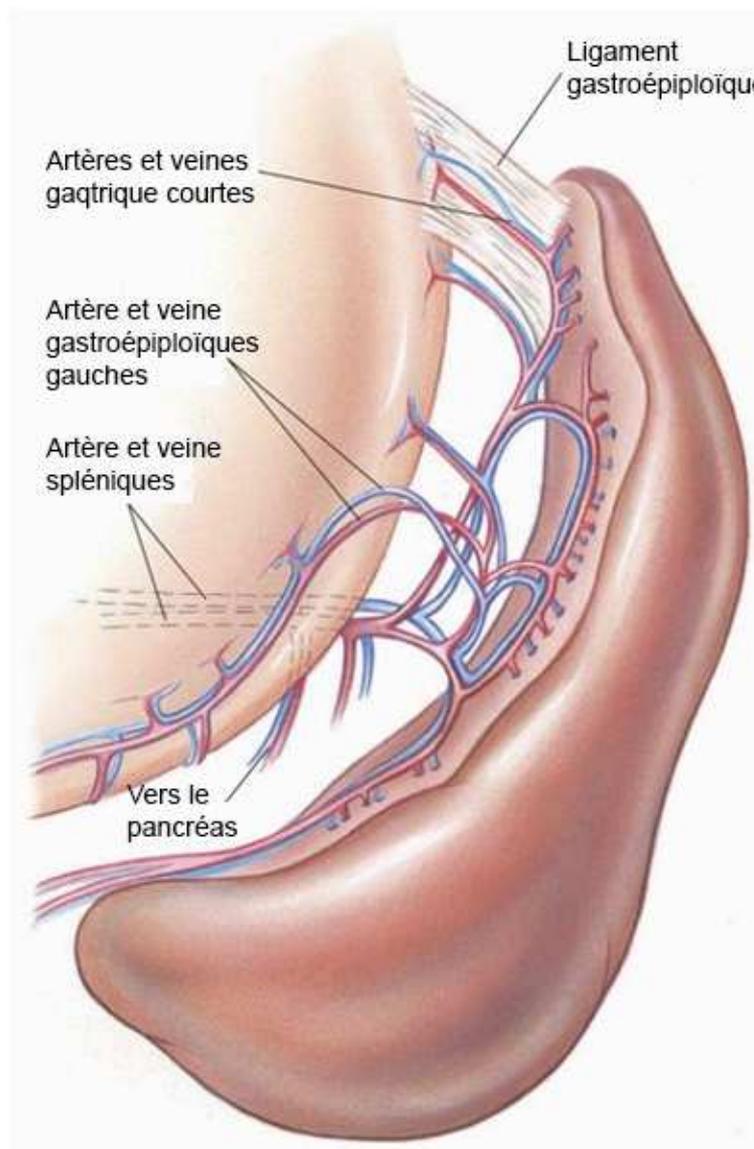


Figure N° I-1 : Vascularisation splénique (Fossum et *al* ; 2007).

I-1-1-3. Histologie de la rate :

La rate est constituée d'une capsule splénique qui entoure un parenchyme formé d'une pulpe rouge ponctuée de petits nodules blanchâtres de pulpe blanche ; ce sont les corpuscules de Malpighi (formations lymphoïdes). La pulpe blanche représente moins de 10% du tissu splénique total, c'est le tissu lymphatique de la rate, composé de lymphocytes et de cellules endothéliales (Tillson ; 2003).

La pulpe rouge quant à elle, est essentiellement composée de capillaires artériels, de petits vaisseaux veineux et d'un réticulum délimitant, chez l'homme et chez l'animal, des espaces remplis de sang et de macrophages appelés sinus veineux (Young et Heath ; 2000).

Les artères pulpaire et pénicillées sont entourées par une gaine de cellules lymphoïdes (manchons de lymphocytes T) renflée en certaines zones pour former les corpuscules de Malpighi et adjacente à des centres embryonnaires formés à partir de noyaux de lymphocytes B : ceci constitue le système lymphoïde péri-artériolaire. Les ramifications des artères pulpaire pénètrent dans la pulpe rouge et se divisent en artérioles pénicillées. Celles-ci perdent progressivement leur couche musculaire et forment alors les capillaires artériels, enveloppés à leurs terminaisons par un manchon fusiforme composé de cellules réticulaires et de macrophages intimement liés. Cette structure est le « manchon macrophagique péri-artériel », principal filtre splénique chez les animaux. Le capillaire artériel perd ensuite son manchon macrophagique : il est alors réduit à une simple assise épithéliale et il s'ouvre directement dans le réticulum de la pulpe rouge. C'est ainsi que pour atteindre les vaisseaux veineux, les cellules sanguines et le plasma circulent dans les espaces du réticulum ; ces derniers forment de véritables canaux vasculaires non délimités par un endothélium, mais bordés par les cordons spléniques, ou « cordons de Billroth ». Ces cordons sont des amas de cellules réticulaires portés par un réseau serré et complexe qui occupe presque tout l'espace laissé libre par la pulpe blanche. Ils contiennent de nombreux macrophages fixes et mobiles, des lymphocytes, des plasmocytes et des éléments figurés sanguins, tels que les leucocytes ou des érythrocytes en voie de formation ou de destruction (Young et Heath ; 2000).

I-1-1-4. Particularité de la capsule splénique :

La capsule est fine et résistante ; elle est constituée de cellules musculaires lisses et de tissu conjonctif riche en fibres de collagène et en fibres élastiques, duquel partent des bandes de tissu fibreux, jusqu'au parenchyme, formant des trabécules internes (Tillson ; 2003).

Les muscles lisses présents dans ces bandes anastomosées permettent la contraction splénique ; celle-ci est plus marquée chez les espèces ayant un potentiel génétique favorable à une certaine activité physique (le chien, le chat et le cheval). A l'inverse, les ruminants par exemple, ont une rate dont les capacités de contraction sont amoindries. Cette possibilité de contraction n'est pas retrouvée chez l'homme (Germain et Gentilhomme; 1981).

I-1-2. Rappels physiologiques :

La rate assure plusieurs fonctions qui se résument en :

I-1-2-1. Fonction d'épuration :

Chez l'homme et l'animal, pour quitter la rate, les cellules sanguines doivent se presser contre les cellules endothéliales présentes dans le système réticulaire, et pénétrer dans la lumière du sinus. La contraction ou le relâchement de la paroi du sinus font ouvrir ou fermer les orifices inter-endothéliaux (Barton ; 1981, Couto et Hammer ; 2000, Tillson ; 2003).

A. Rôle de filtration :

Dans les conditions physiologiques, 90% du flux sanguin artériel pénétrant dans la rate aboutit directement, via les vaisseaux pénicillés, dans des sinus majeurs, pour réintégrer rapidement la circulation centrale ; les 10% restants passent à travers les zones filtrantes extra-sinusoïdales pour rejoindre la circulation périphérique en passant à travers les cellules endothéliales de la paroi des sinus (Bartels ; 1970).

Par ce processus, la totalité du volume sanguin passe chaque jour à travers le système de filtration splénique, représenté par la pulpe rouge. C'est en effet à ce niveau qu'a lieu la filtration des cellules débilitées. Ainsi, la rate fonctionne comme un filtre biologique et retire de la circulation sanguine les globules rouges âgés, les sphérocytes, les acanthocytes et les corps intra-érythrocytaires (noyaux, corps de Howell-Jolly, corps de Heinz, granules de fer...) (Bartels ; 1970, Tillson ; 2003).

Du fait de la lenteur du flux sanguin dans la pulpe rouge, les zones de filtration présentent des taux faibles de glucose et de cholestérol, ainsi qu'un pH bas ; l'association de ces diverses modifications biochimiques contribue au vieillissement prématuré et à la lyse des cellules sanguines. Quand la rate est contractée, tout le sang passe directement de l'artériole au sinus veineux ; cette circulation rapide permet l'utilisation optimale des cellules sanguines ; à l'inverse, tout facteur entraînant une dilatation de la capsule splénique (anesthésie,

hypertension portale...) a pour conséquence une augmentation du flux sanguin à travers le système filtrant et tout élément à l'origine d'une splénomégalie entraîne une réduction de la durée de vie des cellules sanguines (globules rouges, plaquettes, mais les granulocytes sont peu affectés par ce mécanisme) (Bartels ; 1970).

B. Rôle hémolytique de la rate :**1. Remodelage des globules rouges circulants :**

Pendant leur séjour dans la pulpe rouge, les réticulocytes sont remaniés dans leur forme et modifiés dans leur membrane ; les corps de Heinz ou de Howell-Jolly et certaines structures cytoplasmiques sont phagocytés et la surface de l'hématie est réduite d'un tiers ; les globules rouges ainsi « nettoyés » et possédant une déformabilité suffisante pour franchir les pores de la microvascularisation splénique sont alors libérés (Savry ; 1986).

2. Destruction des globules rouges non déformables :

Tout globule rouge ne correspondant pas aux critères de normalité est détruit par les macrophages spléniques. Par exemple, au cours des anémies hémolytiques, la perte de la plasticité et de la déformabilité des érythrocytes semble le facteur essentiel de l'hémolyse intra-splénique (Bartels ; 1970). Il se produit ainsi une destruction splénique des hématies anormales telles que les sphérocytes, les acanthocytes, les globules rouges des hémoglobinoses C ou les hématies falciformes rencontrées lors de la drépanocytose chez l'homme (Tillson ; 2003).

3. Destruction des globules rouges revêtus par un anticorps :

La captation splénique semble liée à une altération de la membrane, avec passage à la forme sphérocytaire gênant la pénétration dans les sinus. Les globules rouges revêtus par un anticorps sont reconnus par les macrophages, en présence de complément, la phagocytose est rapide avec ingestion complète du globule rouge. L'hémolyse splénique est déterminée par la quantité d'anticorps présents à la surface des globules rouges (Savry ; 1986).

4. Destruction des globules rouges vieillissants :

Des modifications métaboliques des globules rouges peuvent également être à l'origine de leur destruction par la rate. Ainsi, les hématies âgées ou lésées subissent une mort métabolique par hypoglycémie ou, à cause de la rigidité de leur membrane, elles ne peuvent

pas traverser la paroi des sinus et sont phagocytées ou fragmentées en débris qui se retrouvent dans la circulation (Barton ; 1981).

5. Destruction intra-splénique des leucocytes et des plaquettes :

Les plaquettes revêtues par un auto-anticorps sont parfois principalement détruites par la rate (purpura thrombopénique idiopathique chez l'homme). Les leucocytes de certaines affections auto-immunes pourraient aussi être détruits par la rate (Germain et Gentilhomme ; 1981).

I-1-2-2. Fonction métabolique de la rate :

Le catabolisme des cellules phagocytées (surtout des globules rouges) explique le rôle de la rate dans le métabolisme de la bilirubine et du fer, ainsi que dans le métabolisme des lipides. La rate intervient également dans le stockage et l'activation de certains facteurs de coagulation (facteur VIIIc et de Von Willebrand). Elle régule la formation, la libération et la dégradation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et module le taux plasmatique de la noradrénaline ainsi que l'activité des prostaglandines PgE₂ rénales (Sébahoun ; 2005).

I-1-2-3. Fonction de stockage de la rate :

Le stockage est l'une des fonctions principales de la rate ; en particulier, les réserves spléniques d'érythrocytes et de leucocytes constituent une source importante en ces cellules lors d'épisode non physiologique. Cette capacité de stockage est associée au fait que la rate peut se contracter pour atteindre la moitié voire le quart de sa taille initiale : ces deux fonctions réunies de la rate lui confèrent un rôle important tant dans le maintien de l'homéostasie que dans celui de la volémie (Sébahoun ; 2005).

A. Rôle de réservoir sanguin :

Il existe trois pools sanguins différents dans la rate (Couto ; 1985) :

- Un pool rapide qui traverse la rate en 30 secondes, soit 90% du sang affluant dans la rate ;
- Un pool intermédiaire qui traverse la rate en 8 minutes et représente 9% de la circulation entrante ;
- Un pool lent qui traverse la rate en une heure et correspond à 1% de la circulation afférente restante ; ce pool renferme 30% de la masse plaquettaire sanguine.

Lors de contraction splénique, 98% du sang traversant la rate emprunte la voie rapide, ce qui permet ainsi d'augmenter de manière significative le volume sanguin circulant pendant les

périodes de stress, d'exercice physique intense ou d'hémorragie sévère. Le volume sanguin évacué par la rate en cas d'effort représente 6 à 15% du volume sanguin total (Tillson ; 2003).

B. Rôle de réservoir des cellules sanguines :**1. Réserve des globules rouges :**

Rôle variable selon les espèces : important chez le chien, contrairement à ce que l'on observe chez l'homme, chez qui la rate est dépourvue de cette fonction de stockage : le pool érythrocytaire splénique serait de 20 à 60 ml chez l'homme normal, avec un temps de transit rapide de l'ordre d'une minute, cependant, en pathologie, dans les splénomégalies avec hypersplénisme, on observe une augmentation du pool splénique associée à un temps de transit lent (d'où une altération et une destruction des globules rouges). 10 à 20% de la masse totale des globules rouges est stockée dans la rate (Pope et Rochat ; 1993, Fossum et *al* ; 2007).

Sous les conditions de stress, d'hypoxémie, ou de perte de sang, la contraction splénique force les érythrocytes stockés à passer dans la circulation systémique, restaurant ou complétant ainsi, la capacité de transport d'oxygène (Hoekstra et *al* ; 1988, Longo ; 1989, Pope et Rochat ; 1993).

2. Réserve des plaquettes :

La rate est un site de stockage important des plaquettes sanguines chez la plupart des espèces animales. Dans les conditions physiologiques, elle contient en temps normal, environ 30 à 40% de la masse totale des plaquettes (Crane ; 1984). Elles sont adhérentes aux cellules réticulaires de la pulpe rouge et aux cellules endothéliales bordant les sinus. Ainsi stockées, elles sont en équilibre dynamique avec les plaquettes du sang circulant (Young et Heath ; 2000).

Contrairement à ce qui est observé pour les globules rouges, cette mise en réserve n'altère pas les plaquettes qui gardent une durée de vie normale. En effet, les plaquettes, du fait de leur petite taille, passent rapidement à travers les pores des sinus et ne souffrent donc pas de leur stockage (Sébahoun ; 2005).

Dans les splénomégalies, il se produit une augmentation du pool de réserve splénique responsable d'une thrombocytopénie sanguine : on peut parfois observer une séquestration de 90% des plaquettes sanguines (Barone ; 1976).

3. Réserve des leucocytes :

Il est difficile d'évaluer l'importance du stockage splénique des leucocytes à cause de l'existence de pools marginaux des globules blancs et de la circulation de ceux-ci également hors des vaisseaux sanguins ; on pense que le pool splénique en polynucléaires est faible (dans le cas de splénomégalie, cette part splénique du pool de granulocytes est augmentée). Par contre, les lymphocytes constituent la moitié de la population cellulaire splénique normale. Ceux-ci font partie d'un flux constant et s'échangent continuellement avec les lymphocytes des vaisseaux lymphatiques, du conduit thoracique et des vaisseaux sanguins, comme le confirment les études radioisotopes (Barone ; 1976).

C. Rôle de réservoir du fer :

Après destruction des globules rouges séquestrés, le fer produit est stocké dans la rate sous forme de ferritine et hémossidérine pour être ensuite transporté jusqu'à la moelle osseuse où il sera recyclé. La rate est donc un lieu important de stockage du fer, lequel est ensuite utilisé lors de la synthèse de l'hémoglobine (Crane ; 1984).

I-1-2-4. Fonction hématopoïétique de la rate

Pendant le développement fœtal, la pulpe rouge est un lieu important d'hématopoïèse (Barone ; 1976, Savry ; 1986, Hosgood ; 1987, Brunner ; 1993, Couto et Hammer ; 2000). Cette activité disparaît à la naissance ; ainsi chez l'homme, la rate est le siège d'une hématopoïèse du 2^{ème} au 5^{ème} mois de la vie embryonnaire, puis à partir du 5^{ème} mois, l'hématopoïèse devient strictement médullaire. Chez le chien, après la naissance, l'hématopoïèse splénique est encore active et elle diminue progressivement jusqu'au 175^{ème} jour (Savry ; 1986). La rate d'un animal adulte ne contient ainsi aucune activité hématopoïétique, mais il subsiste toutefois chez l'adulte un potentiel hématopoïétique splénique nommé hématopoïèse splénique extra-médullaire. Celle-ci tire son origine des cellules souches circulantes qui se fixent dans la rate (Tillson ; 2003).

Une expérience intéressante a été réalisée par Brunner en 1993. Si les cellules de la moelle osseuse sont détruites par irradiation, une injection intraveineuse du tissu splénique normal fournit de nouvelles cellules souches qui se localisent dans la moelle osseuse et se différencient en précurseurs de cellules sanguines.

Différents stimuli peuvent réactiver cette fonction hématopoïétique de la rate (Pope et Rochat ; 1993, Couto et Hammer ; 2000) :

- Certains désordres hémolytiques : anémie hémolytique, hémolyse médicamenteuse ou à médiation immunitaire, anémie par déficience en phosphofruktokinase ou en pyruvate kinase ;
- Lors d'hyperplasie de la moelle osseuse, induite par les œstrogènes, ou un pyomètre ;
- Lors d'affections spléniques : congestion, inflammation, néoplasie ;
- En présence d'antigènes circulants : endocardite bactérienne, spondylodiscite, brucellose, lupus érythémateux systémique ;
- Hypoxie sévère.

L'hématopoïèse splénique extra-médullaire peut former un nodule focal ou causer une splénomégalie généralisée (Tillson ; 2003).

Les observations portant sur les conséquences hématologiques d'une splénectomie suggèrent que la rate exerce un contrôle sur la production des cellules blanches par la moelle osseuse : des modifications telle qu'une diminution de 30% des érythrocytes nucléés et de 50% des réticulocytes dans la moelle osseuse, et une augmentation de la durée de vie intra-vasculaire des réticulocytes sont en faveur d'un contrôle splénique de l'hématopoïèse médullaire (Hosgood ; 1987).

Enfin, des expériences de splénectomie partielle ou totale ont montré que les lymphocytes spléniques exercent une influence négative sur la thrombopoïèse (Barone ; 1976).

I-1-2-5. Fonction immunitaire de la rate :

La rate est le plus grand organe réticuloendothélial. C'est aussi le site majeur de filtration des microorganismes et de réponse immunologique aux antigènes circulants (Allan ; 1991, Aughey et Frye ; 2001, Weatherall ; 2010). Bien qu'elle joue un rôle important dans le développement prénatal du système immunitaire, elle produit aussi la majorité des lymphocytes B et T de l'adulte (Van Krieken et Velde ; 1997).

La fonction de filtration de la rate lui confère un rôle important dans la réponse immunitaire innée (Van Krieken et Velde ; 1997, Couto et Hammer ; 2000). En passant par la rate, les antigènes solubles sont shuntés dans les centres lymphoïdes germinatifs constituant la pulpe blanche de la rate. Les particules des antigènes continuent vers la pulpe rouge, où elles se

déposent, pour être phagocytées et transportées par les macrophages aux centres germinatifs adjacents. Les centres germinatifs de la rate sont le principal site de production de l'immunoglobuline M, qui est responsable de la plus grande partie de la réponse immunitaire innée contre les agents infectieux (Eichner ; 1986, Couto et Hammer ; 2000, Marino ; 2000). Le foie et la rate sont tous les deux capables de filtrer les envahisseurs bactériens, mais la filtration splénique est plus efficace dans l'élimination des bactéries mal opsonisées (Marino ; 2000). Ainsi, la splénectomie complète a un impact évident sur la réponse immunitaire. Ce mécanisme de filtration est aussi responsable du rôle splénique dans les maladies à médiation immunitaire, particulièrement l'anémie et la thrombocytopenie à médiation immunitaire. Les plaquettes ou les érythrocytes couverts par l'immunoglobuline G sont rapidement phagocytés par les macrophages spléniques, causant ainsi leur destruction (Tizard ; 1992).

I-2. Anatomie, physiologie et histologie du foie :

I-2-1. Rappels anatomiques :

Le foie est une glande mixte, qui déverse la bile dans le duodénum et contribue à la constance du milieu intérieur en contrôlant le sang qui revient de l'estomac et de l'intestin. Plaqué contre la face abdominale du diaphragme, à laquelle il est solidement attaché, il constitue la glande la plus volumineuse de l'organisme. Chez le lapin, le foie, de teinte rouge brun, pèse 95 g en moyenne, avec des variations de 80 à 120 g. Son poids relatif est de l'ordre de 3.8% (Barone ; 1997).

Selon Benjami ; 1984, le foie est composé d'une surface antérieure convexe appliquée au diaphragme, une surface postérieure concave appliquée à la convexité de l'estomac, une partie dorsale épaissie, et un bord mince postéro-ventral. Le foie est divisé en 4 lobes :

- Deux lobes, droit et gauche, composés chacun de lobules latéraux et médiaux ;
- Un lobe médian imparfaitement développé, couché sur le côté médial de la vésicule biliaire ;
- Un lobe caudé indépendant, faisant saillie vers l'arrière à partir de la base du lobule latéral droit, et logé à l'état naturel dans l'espace enfermé par la petite courbure de l'estomac (Figure N° I-2).

La vésicule biliaire est située sur la face postérieure du lobule médial droit. Les branches du canal cholédoque, l'artère hépatique et la veine porte passent à côté du petit épiploon et leurs branches sont similairement organisées. Le canal cholédoque est formé sur la face postérieure

du foie par l'union d'un canal hépatique gauche avec un conduit similaire à partir du lobule médial gauche. Ce dernier reçoit le canal cystique de la vésicule biliaire. Des conduits spéciaux du lobule latéral gauche et du lobe caudé pénètrent dans le canal cholédoque à travers un tronc commun court. Le canal cholédoque passe en arrière, sur le côté droit de la veine porte, et pénètre dans le tube digestif sur la surface dorsale de la première (supérieure) partie du duodénum immédiatement au-delà du pylore (Benjami ; 1984).

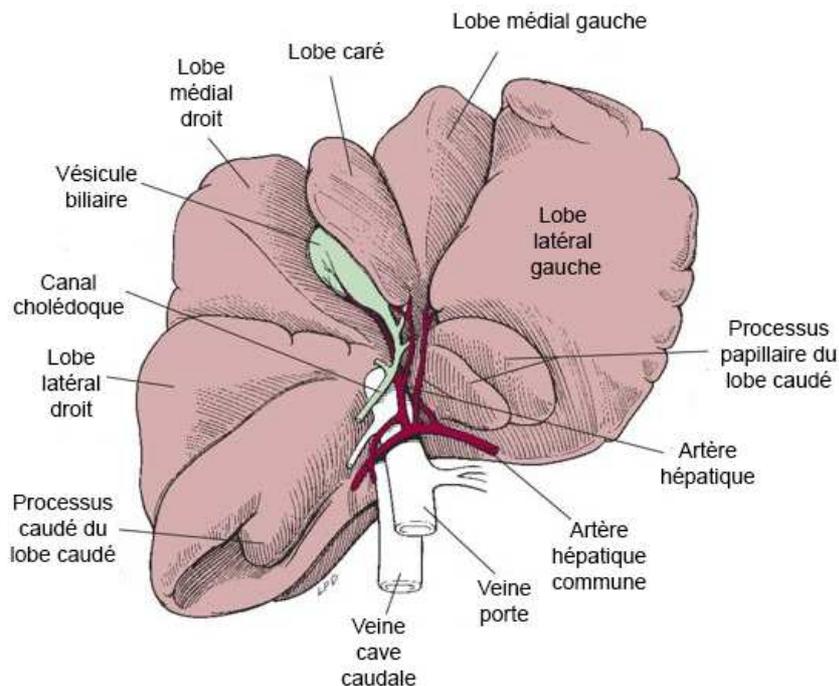


Figure N° I-2 : Anatomie et lobulation hépatique (Fossum et *al* ; 2007).

I-2-2. Rappels histologiques et physiologiques :

L'unité fonctionnelle du foie est le lobule, ou l'acinus hépatique, une structure mesurant à peu près 1 x 2 mm et qui se compose de lames d'hépatocytes situées dans une distribution radiale autour d'une veine centrale (Figure N° I-3). Les canalicules biliaires sont situés entre les lames et collectent la bile formée dans les hépatocytes. Les canalicules déversent dans les canaux biliaires qui sont situés à la périphérie du lobule à côté des veines portes terminales et des artérioles hépatiques. Les canaux biliaires se rejoignent pour former le canal hépatique commun. Le canal cystique de la vésicule biliaire et le canal pancréatique rejoignent le canal hépatique commun avant d'entrer dans le duodénum. Le sphincter d'Oddi contrôle l'écoulement de bile dans l'intestin grêle (Bell et *al* ; 1976, Stoelting et *al* ; 2006).

Les veinules portes terminales drainent le sang du tractus gastro-intestinal dans les sinusoides hépatiques (espaces entre les lames d'hépatocytes qui servent de capillaires hépatiques). Les artérioles hépatiques apportent le sang oxygéné aux cloisons situées entre les lames d'hépatocytes et les sinusoides. Les grands pores de l'endothélium tapissant les sinusoides permettent au plasma et à ses protéines de se déplacer facilement dans les espaces tissulaires entourant les hépatocytes, appelés espaces de Disse. Ce liquide se déverse dans le système lymphatique. Le foie est responsable de la production de la moitié de la lymphe (Randolph et al ; 2013).

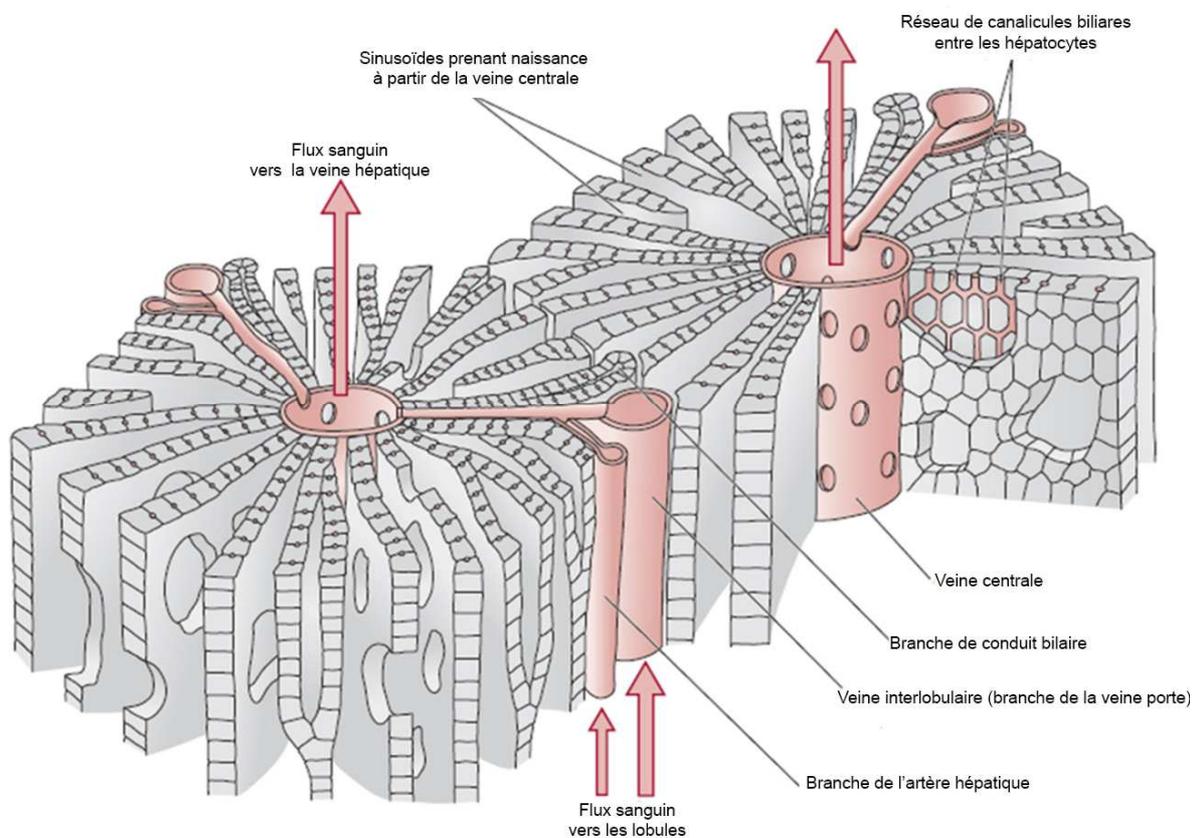


Figure N° I-3 : Organisation structurelle du foie (Aspinall et Cappello ; 2009).

I-2-2-1. Approvisionnement en sang :

Le foie reçoit près de 25% du débit cardiaque via un double apport sanguin. Les veinules portes terminales conduisent le sang de la veine porte qui draine le tractus gastro-intestinal. La veine porte fournit 75% du débit du foie, avec 1 l/min. Les artérioles hépatiques fournissent 25% du flux sanguin. Chaque système fournit environ 50% de l'apport d'oxygène hépatique (Randolph et al ; 2013).

Le flux sanguin hépatique élevé est dû à la faible résistance vasculaire dans la veine porte. La pression moyenne de la veine porte est de 9 mmHg, alors que celle des veines hépatiques est de 0 mmHg, pour un gradient de pression de 9 mmHg. Toutefois, lorsque les hépatocytes sont lésés et remplacés par du tissu fibreux, le flux sanguin est entravé, ce qui entraîne une hypertension portale. Les pressions sinusoidales supérieures à 5 mmHg sont anormales et causent l'hypertension portale (Shah et Kamath ; 2010). L'innervation sympathique de T3 à T11 contrôle la résistance dans les veinules hépatiques terminales. Les variations de la conformité dans le système veineux hépatique aident à réguler le débit cardiaque et le volume sanguin. En présence de flux veineux portal réduit, l'artère hépatique peut augmenter le débit de près de 100% pour maintenir l'apport d'oxygène hépatique. La relation réciproque entre le débit dans les deux vaisseaux afférents est appelée la réponse tampon artérielle hépatique (Lautt ; 1985).

La microcirculation du lobule du foie est divisée en trois zones qui reçoivent différentes teneurs d'oxygène (Jones ; 1996). La zone 1 reçoit le sang riche en oxygène à partir de la veine porte adjacente et l'artère hépatique. Comme le sang passe à travers les sinusoides, il passe de la zone intermédiaire 2 à la zone 3, qui entoure la veine centrale. La zone 3 reçoit le sang qui est passé à travers les zones 1 et 2, en réduisant la teneur en oxygène. Les hépatocytes péricentraux ont une plus grande quantité en enzyme cytochrome P450 et sont le site du métabolisme anaérobique. L'hypoxie et les réactions métaboliques provenant de la biotransformation affectent cette zone d'une façon plus importante que les autres zones.

Les anesthésiques volatils diminuent le débit sanguin hépatique, mais les nouveaux agents (isoflurane, desflurane et sévoflurane) réduisent moins le débit que les anciens anesthésiques comme l'halothane (Gelman et *al* ; 1984, Crawford et *al* ; 1992).

I-2-2-2. Fonctions hépatiques :

A. Stockage :

Vue son habilité à se distendre, le foie est capable de stocker 1litre de sang. Ainsi, le foie sert de réservoir capable de contenir le sang, comme dans le cas d'insuffisance cardiaque, ou de libération du sang en cas d'hypovolémie. Le foie stocke aussi les vitamines, particulièrement les vitamines liposolubles A, D, E, K et B₁₂ (Tartaglia et Waugh ; 2005), mais d'autres vitamines hydrosolubles peuvent aussi y être stockées (Aspinal et Cappello ; 2009). Le cholécalférol (vitamine D₃) est synthétisé par la peau (tégument) sous l'effet d'irradiations

ultraviolettes. Il est absorbé par le foie, où il est converti en un composant intermédiaire qui est ensuite sécrété dans la circulation sanguine pour être utilisé par le rein dans la synthèse du calcitriol (Tartaglia et Waugh ; 2005).

L'excès de fer dans l'organisme est transporté vers le foie via l'apoferritine pour être stocké sous forme de ferritine, qui sera libérée lors de diminution du taux de fer circulant. Ainsi, le système d'apoferritine hépatique sert de stock de fer et de tampon de fer dans le sang (Tartaglia et Waugh ; 2005, Aspinal et Cappello ; 2009, Randolph et *al* ; 2013).

B. Filtration et nettoyage :

Les cellules de Kupffer, un type de cellules réticuloendothéliales, longent les veines sinusoidales. Elles sont des macrophages qui phagocytent les globules rouges âgés ou endommagés, les débris de phagocytose cellulaire et les bactéries entrant dans les sinusoides à partir des intestins (Aspinal et Cappello ; 2009). Les cellules de Kupffer jouent aussi un rôle important dans l'initiation de l'activation des lymphocytes T dans la réponse immunitaire (Tartaglia et Waugh ; 2005, Randolph et *al* ; 2013).

Le foie désactive aussi quelques médicaments en les dégradant en molécules pharmacologiquement inactives. Les médicaments qui sont rapidement dégradés par le foie doivent être administrés plus fréquemment que ceux qui persistent dans la circulation pour un temps plus important. En plus de l'élimination de certains médicaments, le foie est aussi responsable de la dégradation des hormones circulantes (l'adrénaline, la noradrénaline, les hormones stéroïdes,...), le stockage et l'élimination des toxiques. Certaines toxiques sont dégradés et excrétés dans la bile tandis que d'autres sont stockés dans les dépôts de graisse hépatique, où ils ne peuvent pas affecter la fonction cellulaire (Tartaglia et Waugh ; 2005).

C. Métabolisme des nutriments :

Presque tous les produits de digestion passent directement de l'intestin grêle à la circulation et sont transportés directement au foie via la veine porte. Il n'y a que les produits de digestion des lipides qui passent dans les vaisseaux du système lymphatique, avant de revenir à la circulation à travers le conduit thoracique qui draine la veine sous-clavière gauche. Ainsi, le foie a le premier accès aux produits de digestion ; il régule la composition du sang par l'élimination et le stockage de l'excès de nutriments, et leur synthèse ou leur mobilisation en cas de déficit. Il est aussi capable d'éliminer les produits toxiques qui risquent de passer dans la circulation sanguine (Tartaglia et Waugh ; 2005).

Le foie est impliqué dans la production et le stockage de l'énergie à partir des nutriments absorbés dans les intestins. Il aide dans la régulation des concentrations du glucose sanguin avec son rôle tampon. Ceci est accompli par le stockage du glucose sous forme de glycogène, la conversion des autres carbohydrates (fructose principalement) en glucose, et la synthèse de glucose à partir des acides aminés et des triglycérides (néoglucogenèse) (Nordlie et *al* ; 1999, Tartaglia et Waugh ; 2005). Chez les sujets avec une fonction hépatique altérée, l'excès de glucose est mal toléré, et sa concentration sanguine peut atteindre des niveaux supérieurs à ceux observés après les repas chez un sujet avec une fonction hépatique normale (Randolph et *al* ; 2013).

Le foie synthétise les lipides, le cholestérol, les phospholipides et les lipoprotéines. Il métabolise aussi les lipides efficacement, convertit les acides gras en acétylcoenzyme A qui est une excellente source d'énergie (Randolph et *al* ; 2013).

Une partie de l'acétylcoenzyme A entre dans le cycle de Krebs pour fournir l'énergie au foie. Le foie génère une quantité plus importante d'acétylcoenzyme A que celle qu'il consomme, et stocke l'excès sous forme d'acide acétoacétique qui sera utilisé par le reste de l'organisme via le cycle de Krebs (Aspinal et Cappello ; 2009). La majorité du cholestérol synthétisé dans le foie est convertie en sels biliaires et est sécrétée dans la bile. Le reste est distribué dans l'organisme afin d'être utilisé pour former les membranes cellulaires. La synthèse des lipides à partir des protéines et des carbohydrates se produit exclusivement dans le foie, ce dernier étant responsable de la majeure partie du métabolisme lipidique (Randolph et *al* ; 2013).

Le foie joue aussi un rôle important dans le métabolisme protéique. Il synthétise toutes les protéines du plasma sauf les gammaglobulines, qui sont formées dans le cytoplasme des cellules. Le foie est capable de synthétiser 15 à 50 g de protéines par jour, une quantité suffisante pour remplacer l'apport total en protéines pour plusieurs semaines. L'albumine est la plus importante protéine que synthétise le foie, et la première à déterminer la pression oncotique du plasma (Aspinal et Cappello ; 2009). Le foie synthétise aussi les acides aminés non essentiels à partir des cétoacides, qu'il forme lui-même (Randolph et *al* ; 2013).

Le foie peut désaminer les acides aminés, un processus qui est nécessaire avant leur utilisation pour la production d'énergie ou leur conversion en carbohydrates ou en lipides. Le résultat de cette désamination est la formation de l'ammoniac, qui est toxique. Les bactéries intestinales sont aussi une source d'ammoniac. Le foie est responsable de la transformation de

l'ammoniac en urée qui sera ensuite excrétée par les reins (Aspinal et Cappello ; 2009, Randolph et *al* ; 2013).

D. Synthèse des facteurs de coagulation :

Les facteurs sanguins de coagulation, à l'exception des facteurs III (thromboplastine tissulaire), IV (Calcium) et VIII (facteur de Von Willebrand), sont synthétisés dans le foie. La vitamine K est nécessaire pour la synthèse des protéines de liaison du Ca^{2+} , de la prothrombine (facteur II) et des facteurs VII, IX et X (Randolph et *al* ; 2013).

E. Sécrétion de bile :

Les hépatocytes produisent environ 500 ml de bile par jour. La bile joue un rôle important dans la digestion des lipides alimentaires. Entre les repas, la haute pression dans le sphincter d'Oddi dévie la bile vers la vésicule biliaire pour y être stockée. La vésicule biliaire retient 35 à 50 ml de bile dans sa forme concentrée. La présence de lipides dans le duodénum cause la libération de la cholécystokinine à partir du mucus duodénal. Cette hormone atteint la vésicule biliaire via la circulation et stimule sa contraction. La bile contient les sels biliaires, la bilirubine, et le cholestérol. Les sels biliaires sont ensuite renvoyés au foie via la veine porte, pour finir le cycle entéro-hépatique (Randolph et *al* ; 2013).

CHAPITRE II

RAPPELS

PATHOLOGIQUES

II. Rappels pathologiques :**II-1. Affections de la rate :****II-1-1. Rupture de la rate :**

Il s'agit en général des déchirures transversales, qui peuvent atteindre seulement une partie de la section de la rate mais qui peuvent aussi l'atteindre dans sa totalité. La rate peut être alors déchirée ou divisée en deux parties ou plus. Les ruptures de la rate se rencontrent le plus fréquemment chez le chien et le chat, mais peuvent se produire également dans les autres espèces. Les traumatismes sont la cause la plus fréquente des ruptures de la rate. Il faut citer parmi eux : les chutes d'une grande hauteur, les accidents de la circulation, les coups de pieds, les blessures perforantes et les plaies par balles. Il peut aussi se produire une rupture des rates atteintes par des tumeurs volumineuses, des hématomes ou enflammées et hypertrophiées. La rupture de la rate se traduit par une hémorragie intra-abdominale, qui explique les symptômes de pâleur des muqueuses, de sensibilité de l'abdomen, de tension des parois abdominales, de faiblesse et d'accélération du pouls, et de collapsus par hypovolémie. En cas de déchirures peu importantes, ces manifestations peuvent être très peu marquées à cause de la lenteur de l'hémorragie (Bolz et *al* ; 1973).

II-1-2. Hématome splénique :

C'est l'une des affections les plus fréquentes (Michaille ; 2007). De petits hématomes traumatiques sont souvent découverts au cours des laparotomies ou des autopsies. Les hématomes sous-capsulaires importants causent souvent la mort de l'animal par hémorragie dans les jours qui suivent le traumatisme ou la déchirure de la capsule splénique. Les petits hématomes s'organisent ou donnent des kystes. En cas d'hémorragies répétées, la rate peut présenter une augmentation considérable du volume (Bolz et *al* ; 1973).

Les hématomes spléniques sont souvent accompagnés d'une hyperplasie nodulaire. Ceci est peut-être dû à la perturbation du flux sanguin par les nodules d'hyperplasie, causant ainsi le saignement (Michaille ; 2007).

II-1-3. Torsion splénique :

C'est la torsion du pédicule vasculaire de la rate (Fossum et *al* ; 2007). Elle est peu fréquente (Spangler et Culbertson ; 1992, Day et *al* ; 1995) et souvent associée au syndrome dilatation-torsion de l'estomac (Fossum et *al* ; 2007, Michaille ; 2007). La torsion isolée de la rate est

rare mais a été reportée chez le chien. Typiquement, la veine splénique est obstruée vue la minceur de sa paroi, alors que l'artère ne l'est pas complètement, causant ainsi une splénomégalie congestive. Une thrombose vasculaire (de la veine splénique particulièrement) peut se produire. La cause de la torsion splénique isolée n'est pas claire. Elle peut être reliée à des étiologies congénitales, une torsion gastrique partielle ou des ruptures traumatiques du ligament gastro-splénique ou spléno-colique. L'infarctus splénique peut être associé à d'autres maladies, telles que les maladies du foie ou du rein, l'hypercorticisme, les néoplasies, ou les thromboses associées à des maladies cardiovasculaires. Dans ces cas, l'infarctus splénique apparaît comme un signe d'altération du flux sanguin et de la coagulation plutôt qu'un signe d'une maladie primaire (Fossum et *al* ; 2007).

II-1-4. Splénose :

Elle correspond à une auto-transplantation hétérotopique d'implants se développant en nodules visibles. C'est une affection peu décrite dans la littérature, ce qui pourrait être expliqué par une possible confusion avec les rates accessoires (Michaille ; 2007).

II-1-5. Tumeurs de la rate :

Les tumeurs primitives et secondaires de la rate sont rares. Cela est en rapport avec le rôle de la rate dans la protection contre le développement des tumeurs. Ces affections de type néoplasique doivent être distinguées des fréquentes hyperplasies nodulaires de la rate qui leurs ressemblent macroscopiquement, mais qui ne présentent pas la morphologie des tumeurs histologiquement (Bolz et *al* ; 1973).

Etant composée d'une variété de tissus, la rate peut contenir différents types de tumeurs, qui peuvent provenir des vaisseaux sanguins, des tissus lymphoïdes, des muscles lisses, ou du tissu conjonctif qui constitue la trame fibreuse. Les hémangiosarcomes sont les plus fréquentes tumeurs de la rate. D'autres tumeurs malignes (lymphosarcomes, fibrosarcomes, myxosarcomes, liposarcome, léiomyosarcome, rhabdomyosarcome) et bénignes (hémangiomes et myélolipome) peuvent aussi se produire (Fossum et *al* ; 2007).

II-1-6. Splénomégalie :

C'est l'augmentation du volume de l'ensemble de la rate sous l'influence de causes variées. Elle peut se rencontrer chez toutes les espèces, dans différentes affections internes comme la leucose, les infections microbiennes, les septicémies, les ictères hémolytiques, la cirrhose du

foie, les insuffisances cardiaques,...etc. Du point de vue chirurgical, il faut citer les hypertrophies de la rate résultant d'une torsion du pédicule splénique, les thromboses des veines de la rate (hypertrophie thrombophlébitique de la rate) et la congestion de la rate suite à une torsion de l'estomac. La splénomégalie peut être détectée avec une simple palpation et confirmée avec une radiographie, mais elle doit être différenciée des affections tumorales. Cependant, la reconnaissance de ses causes peut être difficile. C'est pourquoi il faut toujours penser qu'il s'agit d'un symptôme accompagnant d'autres affections (Bolz *et al* ; 1973).

II-2. Affections du foie :

II-2-1. Traumatisme hépatique :

Les traumatismes perforant l'abdomen peuvent léser le système hépatobiliaire, mais ils causent rarement des lésions hépatiques isolées (Blass et Seim ; 1985). Les accidents sont les traumatismes les plus fréquents et ils conduisent à un choc hypovolémique immédiat. Le flux de sang vers le foie est réduit à cause de l'hypovolémie, ce qui cause une hypoxie hépatocellulaire reflétée par l'élévation des taux sériques des transaminases hépatiques. Etant donné que les animaux ont une forte activité d'alanine aminotransférase dans le cytoplasme des hépatocytes, l'altération de la perméabilité de la membrane hépatocellulaire, causée par une lésion ou une perturbation métabolique, a pour résultat la libération de cette enzyme soluble. A cause de la tuméfaction cellulaire et l'obstruction secondaire des canalicules biliaires, l'hypoxie cellulaire provoque une choléstase suffisante pour élever les taux de phosphatase alcaline. Le retour à la normale des taux sériques des enzymes est en relation avec la durée de leurs demi-vies et la sévérité des lésions hépatiques, et il se fait en quelques jours à quelques semaines. Le taux sérique de phosphatase alcaline est souvent le dernier à revenir à sa valeur normale après une lésion aigüe du foie (Tillson ; 2003).

Le traumatisme abdominal peut aussi causer des petites brèches vasculaires et une destruction du parenchyme hépatique avec de l'hémorragie parfois. La rupture du tractus biliaire peut se produire secondairement à un traumatisme abdominal fort ou tranchant, cependant, les autres structures abdominales peuvent rester intactes (Martin *et al* ; 1986). La distension abdominale est souvent le signe le plus important, avec des signes cliniques de la péritonite biliaire (Martin *et al* ; 1986, Matthiesen ; 1989, Ludwing *et al* ; 1997). Les patients peuvent être intoxiqués, sévèrement déshydratés avec un déséquilibre électrolytique marqué, une hypoprotéïnémie, une anémie et des problèmes de coagulation (Badylak et Van Vleet ; 1981). L'ictère est présent lorsque la concentration en bilirubine totale est élevée à 2 mg/dl car la

bilirubine conjuguée dans la bile est réabsorbée par les surfaces péritonéales et véhiculée vers le foie. Une coloration verte des surfaces sereuses et des adhésions compliquent l'identification de la rupture biliaire à la chirurgie et entravent généralement une réparation primaire (Tillson ; 2003).

Le traitement chirurgical des lésions traumatiques du parenchyme hépatique est souvent inutile. Dans plus que la moitié des explorations abdominales réalisées suite à des hémorragies du parenchyme hépatique chez l'homme, le saignement s'est arrêté spontanément (Clouse ; 1989). Lorsque l'hémorragie du parenchyme est suffisamment grave pour justifier une exploration abdominale, l'artère hépatique et la veine porte peuvent être temporairement clampées (Méthode de Pringle) pour diminuer l'hémorragie jusqu'à ce que le site du saignement soit identifié et ligaturé (Dunham et Militello ; 1982, Crowe ; 1984, Walshaw ; 1985). L'aorte descendante peut être temporairement occlue au niveau de l'hiatus aortique pour augmenter la pression sanguine en cas d'hypotension menaçant la vie (Dickerman et Duun ; 1981, Feliciano ; 1989). La durée maximale de l'occlusion de l'influx hépatique chaud est de 10 à 20 minutes (Raffucci ; 1953, Walshaw ; 1985, Ballah ; 1994). L'occlusion vasculaire prolongée cause le syndrome d'ischémie-reperfusion hépatique et des lésions de la microcirculation intestinale avec perturbation de la barrière muqueuse intestinale. Lorsque le flux sanguin portal est restauré, une grande partie des endotoxines gagne le sang portal et le foie, activant plus tard l'activité phagocytaire des cellules de Kupffer (Takahashi et *al* ; 1996).

Le contrôle de l'hémorragie, le débridement des tissus dévitalisés avec un contrôle vasculaire et biliaire précis, et un drainage extensif des espaces péri-hépatiques est un principe reconnu pour le traitement des traumatismes hépatiques chez les humains (Dickerman et Duun ; 1981, Feliciano ; 1989). Des principes similaires peuvent être appliqués chez les animaux, mais le drainage péri-hépatique n'est souvent pas nécessaire (Blass et Seim ; 1985). La suture des déchirures ou des plaies pénétrant le parenchyme hépatique prédispose à la formation d'hématome ou d'abcès hépatiques et est évitée. La section chirurgicale peut être utilisée pour débrider le parenchyme nécrosé en cas de plaies pénétrantes. La ligature vasculaire spécifique est tentée lorsque le saignement se produit dans la profondeur du parenchyme hépatique traumatisé. L'agrandissement de la plaie hépatique facilite l'identification des vaisseaux saignants (Blass et Seim ; 1985, Feliciano ; 1989).

Après contrôle de l'hémorragie, l'omentum vascularisé est passé à travers la plaie ouverte et suturé avec la capsule hépatique avec un ou plusieurs points simples séparés au fil résorbable. L'omentum tamponne le suintement capillaire, aide dans l'absorption des petites quantités de bile et de sang, et minimise le drainage à partir de la partie ouverte (Feliciano ; 1989). La lobectomie partielle ou complète est indiquée lorsque ceci est le plus simple moyen pour traiter un lobe hépatique traumatisé avec une hémorragie persistante ou un endommagement sévère du parenchyme (Tillson ; 2003).

II-2-2. Abscesses hépatiques :

Les abscesses hépatiques sont rares chez les petits animaux (Blass et Seim ; 1985, Feliciano, 1989, Farrar et al ; 1996). Les causes des abscesses hépatiques sont souvent inconnues. Les lésions sont attribuées aux infections affectant les autres organes ou systèmes (Feliciano ; 1989, Frey et al ; 1989, Farrar et al ; 1996). Les signes cliniques (anorexie, léthargie, vomissement et diarrhée) et les résultats clinico-pathologiques sont similaires à ceux des autres pathologies inflammatoires du foie (Feliciano ; 1989, Farrar et al ; 1996). La fièvre, la déshydratation, l'hépatomégalie, des signes de douleur abdominale et des signes de coagulopathie ont été signalés chez les animaux (Feliciano ; 1989, Farrar et al ; 1996).

Les abscesses sont généralement des infections polymicrobiennes avec prédominance des microorganismes aérobies à Gram négatif (*Escherichia Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus* et *Enterobacter*) (Feliciano ; 1989, Frey et al ; 1989, Farrar et al ; 1996). Les cultures de sang sont positives dans 50 à 60% des cas humains (Frey et al ; 1989, Farrar et al ; 1996). Les abscesses peuvent être de distribution unique, multiple, multiloculaire ou miliaire. Chez les humains, les abscesses multiples (dont la taille est inférieure à 1.5 cm) sont souvent associés à une cholangite ascendante. Les microorganismes proviennent d'un tractus biliaire atteint (cholangite suppurative et cholécystite aiguë), du système portal, ou suite à un ensemencement hématogène à partir des infections systémiques (Frey et al ; 1989, Farrar et al ; 1996). Une abcédation hépatique peut aussi faire suite à la migration d'un corps étranger ou à un traumatisme hépatique par un objet tranchant (Blass et Seim; 1985).

L'ictère est peu fréquent chez les humains (Martin et al ; 1986). Cependant, un pourcentage significatif des patients humains ont des pathologies hépatobiliaires sous-jacentes (Martin et al ; 1986). Les maladies concomitantes signalées chez le chien sont la pancréatite, le diabète sucré, l'infection ascendante du tractus biliaire et les tumeurs du foie ou des autres organes (Feliciano ; 1989).

Le traitement définitif se résume en une antibiothérapie avec un drainage opératoire qui sont très efficaces chez les humains, avec une faible mortalité et morbidité (Frey *et al* ; 1989). Il est parfois difficile de trouver les abcès multiples à la chirurgie ; une aiguille ou un ultrasonogramme chirurgical peuvent être utilisés pour explorer les lobes du foie. Le traitement chirurgical consiste en une lobectomie partielle ou complète du foie en cas d'un seul abcès. Le pronostic est réservé et la mortalité peut être supérieure à 50% chez les chiens. L'échographie peut aussi servir dans le suivi de la réponse au traitement (Feliciano ; 1989).

II-2-3. Torsion du lobe hépatique :

La torsion d'un lobe hépatique est une affection rare qui cause un étranglement vasculaire suivie d'une nécrose hépatique. Cette affection peut avoir comme étiologie toute maladie causant un relâchement des ligaments des lobes hépatiques. Une apparition brutale d'une faiblesse, et d'un choc caractérisent les rares cas signalés. Les signes cliniques sont une léthargie, une fièvre et des anomalies cardiovasculaires. Une masse abdominale crâniale peut être vue en radiographie et échographie abdominales, cependant, une laparotomie exploratrice reste nécessaire pour confirmer le diagnostic et enlever le lobe hépatique tordu. Une lobectomie hépatique est réalisée sans dérotation du lobe tordu afin de prévenir la libération des toxines bactériennes. Une stabilisation de l'équilibre hémodynamique, une intervention chirurgicale précoce et un traitement antimicrobien sont importants pour un résultat satisfaisant (Downs *et al* ; 1998).

II-2-4. Lithiase biliaire « cholélithiase » :

Même si cette affection est rare chez les animaux, les calculs biliaires doivent être pris en considération chaque fois qu'un ictère obstructif est suspecté. Chez l'homme et les animaux, la majorité des calculs biliaires ne causent pas des signes cliniques, bien que la maladie clinique est signalée chez le chat et le chien (Schall *et al* ; 1973, Matthiesen ; 1984, Wolf ; 1984, Heinder et Campbell ; 1985, Church et Mathiesen ; 1988, Cribb *et al* ; 1988, Way *et al* ; 1989, Martin ; 1992, Kirpensteijn *et al* ; 1993). Les traits morphologiques des calculs varient d'un grand et unique caillot à plusieurs petits calculs voire même des grains de sable ou de la boue. La majorité de ces calculs sont formés de calcium (48% radio-opaque) ou de pigments biliaires (Wolf ; 1984, Kirpensteijn *et al* ; 1993).

Les causes potentielles incluent toute stase biliaire, inflammation ou changements dans la composition de bile (Matthiesen ; 1984). Chez l'homme, le processus est initié par une

sécrétion hépatique de bile sursaturée en cholestérol (bile lithogène). Seul l'homme est capable de sécréter dans la bile des quantités suffisamment élevées de cholestérol pouvant même dépasser la limite de saturation, ce qui cause la formation spontanée des calculs biliaires (Holzbach ; 1989). La stase biliaire et les bactéries sont les éléments les plus importants dans la formation des calculs biliaires ; le métabolisme anormal du cholestérol n'étant qu'un facteur mineur. Les calculs peuvent se former en absence d'infection. Egalement, la haute incidence des calculs comme une découverte d'autopsie suggère que la maladie clinique se manifeste quand le système biliaire contenant des calculs devient infecté ou obstrué (Martin ; 1992).

II-2-5. Cholécystite :

Comme la cholélithiase, la cholécystite est une affection rare (Matthiesen ; 1984, Church et Matthiesen ; 1988, Matthiesen ; 1989). La cholécystite peut être aiguë, chronique, nécrosante et emphysémateuse. Les signes pathologiques peuvent varier d'un léger œdème avec congestion à une infection sévère avec nécrose et perforation de la vésicule biliaire. Church et Matthiesen ont classé les cholécystites en trois types : I, nécrosante sans rupture de la vésicule biliaire ; II, aiguë avec perforation de la vésicule biliaire et péritonite ; III, chronique avec des adhérences cohérentes, omentale et hépatique, et fistulation vers les autres structures abdominales. Les changements hépatiques généraux sont une cholangio-hépatite chronique et une nécrose hépatique avec fibrose et dégénérescence. La survie est influencée directement par trois facteurs : l'âge, les conditions pré-chirurgicales et le temps entre l'examen et la chirurgie. Une augmentation ou une détérioration de ces facteurs cause une mortalité importante (Church et Matthiesen ; 1988).

Les vomissements sont les signes cliniques les plus fréquemment signalés, suivis par l'anorexie, la douleur abdominale et la fièvre. L'ictère se produit de façon moins fréquente (Church et Matthiesen ; 1988).

Les espèces d'*Escherichia Coli* et de *Klebsiella* sont les microorganismes les plus souvent impliqués dans les obstructions biliaires extra-hépatiques. La cholécystite est le plus souvent un processus septique impliquant une de ces bactéries. Des microorganismes aérobies ou anaérobies provenant du flux intestinal ou de la circulation hépatique peuvent entrer dans la vésicule biliaire (Matthiesen ; 1984). La stase biliaire et la distension de la vésicule biliaire sont des facteurs prédisposant à la cholécystite. Il n'a pas été encore déterminé si l'infection est secondaire à la stase et à l'obstruction ou si c'est elle qui est responsable de leur

apparition. Les calculs biliaires peuvent être un facteur prédisposant au développement de la cholécystite et n'ont généralement une signification clinique que quand ils sont associés à une infection ou une obstruction. Une péritonite septique causée par la rupture de la vésicule biliaire est généralement associée à l'obstruction (Tillson ; 2003).

Un traitement chirurgical précoce peut améliorer le taux de survie. Le traitement chirurgical de choix est la cholécystectomie car, en plus de la présence de calculs, la vésicule biliaire peut faire l'objet de nécrose, rupture et infection en même temps. Un lavage abdominal complet et une antibiothérapie appropriée sont aussi importants (Tillson ; 2003).

II-2-6. Vésicule biliaire porcelaine :

La vésicule biliaire porcelaine est une minéralisation intra-murale de la vésicule biliaire généralement associée à une tumeur chez l'homme. Elle a été déclarée chez le chien avec un adénocarcinome de la vésicule biliaire (Brömel et *al* ; 1998). La radiographie a révélé des zones d'opacité minérale dans la région de la vésicule biliaire. Une structure hyperéchogène avec un ombre acoustique a été vue en échographie. De multiples calculs biliaires et du canal cholédoque ont été trouvés en laparotomie exploratrice, et les signes cliniques ont disparu après cholécystectomie (Tillson ; 2003).

II-2-7. Obstruction biliaire extra-hépatique :

Elle se produit lorsqu'un processus pathologique interfère avec le flux normal de la bile à partir du foie et de la vésicule biliaire vers les intestins. Les causes peuvent être tumorales, lithogènes, inflammatoires, parasitaires ou congénitales. Le rétrécissement du conduit biliaire suite à une pancréatite chronique est l'une des causes de l'obstruction biliaire extra-hépatique chez les animaux. L'obstruction peut être partielle, complète, intermittente ou continue (Martin et *al* ; 1986, Cribb et *al* ; 1988).

Les signes cliniques observés sont : vomissements, dépression, perte de poids, fièvre, douleur abdominale, déshydratation, et des selles fortement décolorées. L'ictère peut être l'un des signes mais il n'est pas spécifique de la choléstase extra-hépatique. Il est souvent difficile de différencier entre la choléstase intra et extra-hépatique par des procédures de diagnostic de routine (Wolf ; 1984).

A moins que le conduit biliaire soit complètement obstrué, le schéma général des signes cliniques et les anomalies biochimiques associées à l'ictère obstructif restent similaires,

quelque soit la cause incitante (Wolf ; 1984). Le profil biochimique qui reflète la choléstase inclut aussi une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline et de l'alanine aminotransférase, ainsi que la concentration sérique de la bilirubine totale. Le traitement chirurgical de l'obstruction requiert une bonne sélection des techniques qui doivent être nécessaires et bénéfiques sans risque accru de morbidité ou de mortalité. Quelques options sont la cholécysto-entérotomie, la reconstruction du conduit cholédoque, la mise en place d'endoprothèse et le drainage externe temporaire de la bile (Tillson ; 2003).

II-2-8. Péritonite biliaire :

L'épanchement biliaire chez les animaux est causé par des objets émoussant ou tranchant, des traumatismes chirurgicaux ou une cholécystite nécrosante. Le canal cholédoque et cystique sont les plus susceptibles d'être endommagés par un traumatisme ; la rupture de la vésicule biliaire, souvent dans son fond, est généralement secondaire à une cholécystite (Clouse ; 1989, Ludwing et *al* ; 1997). Lorsque les épanchements sont stériles, le diagnostic est souvent retardé (Church et Matthiesen ; 1988, Ludwing et *al* ; 1997). Les vomissements (62%) et l'anorexie (58%) sont les signes les plus importants, et 77% des animaux affectés sont ictériques à l'examen clinique. D'autres signes cliniques sont la distension abdominale (65%), la fièvre (38%), la douleur abdominale (31%) et le choc (8%) (Church et Matthiesen ; 1988, Ludwing et *al* ; 1997).

Le traitement se résume en une stabilisation de l'état du patient, une administration d'antibiotiques à large spectre, une exploration chirurgicale afin de corriger le problème primaire et un lavage et drainage de l'abdomen. En général, le taux de survie des animaux avec une péritonite biliaire est de 50% ; il est plus inférieur en cas d'épanchement septique (27%). Le pronostic est excellent pour les animaux avec un épanchement biliaire stérile (péritonite chimique) si le problème primaire est corrigé (Ludwing et *al* ; 1997).

CHAPITRE III

TECHNIQUES

CHIRURGICALES

III. Techniques chirurgicales**III-1. Chirurgie de la rate :****III-1-1. Techniques d'imagerie de la rate :**

De nombreux processus pathologiques de natures extrêmement différentes (inflammatoires, infectieuses ou tumorales) peuvent affecter la rate, qu'il s'agisse d'anomalies propres à la rate ou s'intégrant dans une atteinte multi-organique. La connaissance de l'apport des différentes modalités d'imagerie permet une meilleure compréhension de ces processus (Mignon et *al* ; 2009).

III-1-1-1. La radiographie :

La radiographie est un outil essentiel pour explorer des anomalies abdominales. Elle permet souvent de confirmer les anomalies détectées à la palpation, ou de préciser leur localisation. La radiographie peut révéler des modifications passées inaperçues à l'examen clinique. Elle peut aussi faire la différence entre une splénomégalie diffuse et une splénomégalie localisée (Michaille ; 2007).

A. Technique radiographique :

Compte tenu du faible contraste naturel de l'abdomen, afin de pouvoir distinguer radiologiquement les différents organes abdominaux, il faut sélectionner un bas kilovoltage, le plus souvent inférieur à 8 kilovolts. Pour compenser ce faible kilovoltage et obtenir un noircissement correct du film, il faut sélectionner une valeur élevée de milliampérage. Le temps d'exposition doit quant à lui rester assez faible pour limiter le flou cinétique induit par les mouvements de la paroi abdominale et les contractions péristaltiques (Delisle ; 1984, Burk et Ackermann ; 1989).

Pour améliorer la qualité de l'examen, il est préférable que l'estomac soit vide. Une diète hydrique de 6 h est préférable, mais difficilement mise en pratique. Une vessie trop pleine exerce une pression sur les autres organes abdominaux, il est donc préférable de faire uriner l'animal avant de prendre le cliché. Une tranquillisation est rarement utile, d'autant plus, qu'elle peut entraîner une hypertrophie splénique et peut modifier l'interprétation des radiographies (Couto, 1990).

Tout examen radiologique standard de l'abdomen doit comporter au minimum deux projections orthogonales : une projection ventro-dorsale et une autre latérale (décubitus droit). La vue dorso-ventrale n'est pas communément utilisée car l'animal est en position sternale et les viscères sont alors comprimés et souvent déplacés irrégulièrement (Delisle ; 1984, Burk et Ackermann ; 1989).

B. Aspect radiologique normal de la rate :

La rate est un organe parenchymateux et apparaît à la radiographie donc d'opacité liquidienne homogène. Elle est composée de deux faces, de deux extrémités et d'un corps. Sur la vue latérale, la partie la plus ventrale de la rate est souvent visible le long de la paroi abdominale ventrale caudalement à l'ombre hépatique. Elle forme alors une image oblongue triangulaire avec densité tissulaire homogène, juste en arrière et légèrement au-dessous de l'estomac et du foie. Elle est plus souvent identifiée sur un cliché effectué en décubitus droit qu'en décubitus gauche. Si la rate est en contact avec le foie, son identification est difficile, car ces deux organes ont presque la même radiosensibilité. Il est parfois possible de distinguer la tête de la rate sous forme d'une densité triangulaire en partie dorsale de l'abdomen juste en arrière de l'estomac. Des modifications de taille et de position de la rate sont possibles sur les radiographies de profil. Elles sont dues à la laxité du ligament gastro-splénique, au degré d'engorgement sanguin et de distension gastrique. La taille de la rate est très variable et rend son évaluation radiologique très subjective. Sur la radiographie de face, la rate apparaît d'une densité tissulaire homogène adjacente à la paroi abdominale gauche, juste caudalement et latéralement à l'estomac, et crânialement au rein gauche. L'extrémité crânio-dorsale est souvent visible dans l'abdomen crânial gauche, caudalement et latéralement au fundus gastrique. Elle forme une image triangulaire assez caractéristique d'opacité liquidienne. Le corps splénique est plus difficilement identifié du fait de la superposition avec d'autres organes abdominaux dans la partie la plus épaisse de l'abdomen. Si la rate a une position telle qu'elle croise la ligne médiane, elle est difficile à voir sur toute sa longueur. Il est fréquent et non pathologique d'observer une rate de volume augmenté après l'administration de certaines substances (barbituriques, dérivés phénothiaziques). Dans ce cas, la rate s'étend assez caudalement et à droite du plan médian (Burk et Ackermann ; 1989).

III-1-1-2. L'échographie :**A. L'échographie standard :**

Le manque de spécificité des symptômes fonctionnels et physiques accompagnant les affections de la rate fait de l'échographie un outil diagnostique incontournable pour l'exploration de l'organe. L'intérêt de cette technique est renforcé par son innocuité ainsi que par la facilité avec laquelle la rate peut être repérée et examinée. L'échographie permet de détecter différents types d'anomalies spléniques localisées ou généralisées, sans toutefois en déterminer l'origine. L'échographie oriente les choix diagnostiques du clinicien ainsi que les décisions thérapeutiques (Michaille ; 2007).

L'échographie permet de plus une réévaluation de la rate au cours du temps, offrant la possibilité de modifier le traitement ou de juger son efficacité. L'examen échographique de la rate a plusieurs indications telles que la suspicion d'une splénomégalie, la distension abdominale, le traumatisme abdominal, l'anémie, l'hypotension, les processus tumoraux intra ou extra-abdominaux (bilan d'extension d'un lymphome ou d'un hémangiosarcome), et le contrôle de la réponse au cours d'un traitement (Scholz et Lüerssen ; 2005).

1. Technique d'exploration échographique :

L'échographie de la rate, située superficiellement, ne nécessite pas de préparation particulière. Il est recommandé d'utiliser des sondes courbes ou linéaires à fréquences élevées : 7.5 Mhz ou 10 Mhz. L'usage de telles fréquences offre une bonne résolution proximale et une image fine du parenchyme splénique (Chetboul et *al* ; 2005).

L'animal doit être placé en décubitus dorsal ou latéral droit durant l'examen. Chez le chat, l'échographie splénique peut s'effectuer sur animal debout ou dans toutes autres positions les plus confortables durant l'examen. La sonde est placée juste en arrière de l'arc costal. La rate doit être systématiquement balayée selon plusieurs plans de section : coupes transverses, longitudinales et transversales par abord droit ou gauche. Lorsque l'estomac est vide, la sonde doit être placée entre les derniers espaces intercostaux avec le faisceau acoustique dirigé médialement (Scholz et Lüerssen ; 2005).

Chez les petits animaux, la sonde est placée sur la paroi abdominale latérale gauche, directement caudalement à l'arc costal et ventralement aux muscles longs du dos. Sur l'animal

debout, la sonde doit être angulée crânialement pour pouvoir échographier la région sous costale (Michaille ; 2007).

2. Aspect échographique normal de la rate :

La rate apparaît comme un organe d'échostructure et d'échogénicité homogènes plus hypoéchogène que le foie, de contours nets bien que la capsule ne soit pas identifiable. (Chetboul et *al* ; 2005, Mignon et *al* ; 2009).

La taille est difficile à évaluer de façon objective, cependant, certains critères peuvent servir d'indices, tels que la position de l'extrémité ventrale, l'épaisseur et la forme des bords spléniques.

La rate a la forme d'une bande de 1 à 3 cm d'épaisseur, allongée et aplatie. C'est un organe lisse possédant une forme régulière. L'organe est limité par une capsule fine et échogène qui apparaît plus ou moins nettement selon l'incidence des ultrasons. L'examen de la capsule et de sa déformation permet de distinguer une masse splénique ou non splénique (Chetboul et *al* ; 2005).

En coupe transversale, une rate normale a une forme triangulaire ou ovale selon les espèces. En coupe longitudinale, elle a une forme ronde ou rectangulaire, avec des contours fins et un hile splénique large. Sur certaines coupes, la rate peut être en forme de croissant (Scholz et Lüerssen ; 2005).

B. Le doppler couleur :

Le doppler couleur est d'un faible apport pour la caractérisation des lésions spléniques. L'absence de signal en doppler couleur est compréhensible dans des lésions comme le lymphome, les métastases mais moins dans les tumeurs primitives vasculaires telles que les angiomes et les angiosarcomes. L'analyse par doppler couleur permet en revanche de distinguer un anévrisme ou un pseudoanévrisme de l'artère splénique, d'une lésion kystique (Bachmann et Gorg ; 2005).

C. L'échographie de contraste :

L'échographie est la modalité d'imagerie la plus simple et la plus fréquemment utilisée pour l'exploration de la rate. Aussi, l'ajout d'un contraste par microbulles, en augmentant l'échogénicité du sang, apparaît comme un complément simple qui peut aider à diagnostiquer

une large gamme lésionnelle : anomalies congénitales, anomalies acquises (bénignes ou malignes), abcès, infarctus et lésions traumatiques. L'examen est réalisé après injection intraveineuse d'un produit de contraste de deuxième génération, à base de microbulles d'hexafluorure de soufre par exemple (Gorg ; 2007). Cette technique a plusieurs indications, elle permet de distinguer une rate accessoire du hile splénique d'une masse de la queue du pancréas ou d'une adénopathie du hile (Peddu et al ; 2004), de détecter des lésions spléniques focales (Catalano et al ; 2005), et des saignements actifs (Catalano et al ; 2006).

III-1-1-3. La tomодensitométrie « TDM » :

La tomодensitométrie est fréquemment à l'origine de la découverte fortuite de lésions. Elle reste l'examen de référence pour le diagnostic des pathologies focales ou diffuses, en assurant une étude du parenchyme splénique et des structures vasculaires. Elle permet aussi de détecter des pathologies abdominales associées telles que les adénopathies. La tomодensitométrie doit d'abord être réalisée sans injection de produit de contraste iodé, afin de rechercher d'éventuelles calcifications parenchymateuses. Ensuite, deux acquisitions hélicoïdales sont réalisées, à la phase artérielle (30 secondes) et portale (60 à 70 secondes après l'injection). Le produit de contraste est injecté par voie intraveineuse, à un débit de 3 à 4 ml/seconde. Sur l'acquisition sans injection intraveineuse de produit de contraste, la densité splénique normale est homogène, de l'ordre de 40 à 50 UH. Elle est inférieure à celle du foie de 10 UH. En cas d'anémie profonde, la densité de la rate peut diminuer. En dehors de ce cas très particulier, la densité de la rate sans injection est relativement constante, ce qui permet d'ailleurs de normaliser la densité du foie dans de nombreux processus pathologiques (calcul du *liver/spleen ratio*). Au temps artériel, le rehaussement est hétérogène en « arabesques », lié aux caractéristiques de la microvascularisation de la pulpe rouge, avec une captation préférentielle par les capillaires des sinusoides veineux et un remplissage plus tardif de la zone marginale (Groom ; 1987). L'homogénéisation qui s'effectue à la phase d'équilibration est visible au temps portal. Ce temps est celui de la détection, quelque soit le processus pathologique, avec une sensibilité de l'ordre de 88% et une spécificité de 72% (Rolfes et Ros ; 1990).

III-1-1-4. L'imagerie par résonance magnétique « IRM » :

L'IRM a un rôle important dans la détection et la caractérisation des lésions spléniques, puisqu'elle permet une étude complète et non invasive du parenchyme, des structures vasculaires, du nombre et de la localisation des lésions et de leur contenu (Elsayes et al ;

2005). Après avoir éliminé d'éventuelles contre-indications à l'IRM (présence de corps étrangers métalliques), l'animal est mis en décubitus dorsal, avec positionnement d'un monitoring respiratoire. Aucune préparation particulière n'est nécessaire, si ce n'est un jeûne relatif afin d'obtenir une vidange gastrique. L'utilisation d'un antispasmodique par voie intraveineuse est préconisée juste avant le début de l'examen, afin de limiter les artefacts liés au péristaltisme intestinal. Le recours à l'ingestion d'un produit de contraste digestif positif (eau) ou négatif (chélates de gadolinium) peut être envisagé (Mignon et *al* ; 2009).

III-1-1-5. L'angiographie

L'artériographie splénique n'a plus de rôle dans le bilan diagnostique des pathologies focales de la rate, sauf en cas de volumineuses masses de l'hypocondre gauche à développement transphrénique. Le bilan artériographique confirme la thrombose de l'artère splénique quand le diagnostic d'infarctus est hésitant en échographie, tomодensitométrie ou IRM. Son rôle actuel est essentiellement couplé à une procédure interventionnelle d'embolisation splénique soit à visée hémostatique en cas de saignement actif (rupture spontanée, sur rate pathologique ou post-traumatique) soit à visée thérapeutique en cas de fistules artérioveineuses ou d'anévrismes (Hagiwara et *al* ; 1996). L'embolisation artérielle peut être pratiquée avec plus ou moins de succès dans les anémies hémolytiques, le purpura thrombocytopénique idiopathique (Miyazaki et *al* ; 1994). Elle peut être partielle et sélective afin de faciliter un geste chirurgical permettant un traitement conservateur (Mignon et *al* ; 2003).

III-1-1-6. Les explorations scintigraphiques :

Les explorations scintigraphiques de la rate utilisent un colloïde ou des globules rouges marqués au technétium (^{99m}Tc) comme marqueur radioactif. Elles sont utilisées afin de localiser et caractériser les rates en positions anormales ou accessoires (Sezeur et *al* ; 1990). Les leucocytes marqués à l'indium ou au citrate de gallium (^{67}Ga) (témoin de l'activité macrophagique) ont été supplantés par la tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}FDG) dans la recherche de processus inflammatoires et tumoraux. En la couplant à la TDM (TEP-scanner), la caractérisation et la précision sont accrues. Techniquement, l'examen commence par une injection du produit radioactif après avoir vérifié la glycémie de l'animal. Les acquisitions sont réalisées 60 à 120 minutes après l'injection en utilisant une machine couplée TEP-scanner. Le premier intérêt théorique de la TEP-scanner est de distinguer une lésion bénigne d'une lésion maligne dans le cas d'une

image splénique de découverte fortuite par une autre modalité d'imagerie (Metser et *al* ; 2005).

III-1-2. Les techniques chirurgicales de la rate :

III-1-2-1. La splénoorrhaphie :

C'est la suture de la capsule splénique et la technique préférée en cas de rupture traumatique superficielle de la capsule splénique (Fossum et *al* ; 2007). Les déchirures hilaires profondes provoquant une hémorragie incontrôlable rendent nécessaire une splénectomie partielle ou totale. Après une laparotomie médiane, les hémorragies modérées sont contrôlées par ligature des artères terminales du parenchyme splénique. La plupart des hémorragies spléniques peuvent être contrôlées par l'application locale de protéines coagulables (Transglutine) et la suture de la capsule par des points simples séparés au fil résorbable. Les déchirures profondes et les traumatismes graves peuvent nécessiter la ligature du rameau local de l'artère splénique. Bien que les ramifications de l'artère splénique soient variables, la bifurcation se fait le plus souvent en dehors de la rate, ce qui rend facile le contrôle de l'irrigation d'un segment donné et le contrôle temporaire de l'artère principale. La disposition des rameaux terminaux de l'artère splénique le long du grand axe splénique et leur division en petits vaisseaux transversaux facilitent la réalisation de l'hémostase en contrôlant l'apport artériel d'une région donnée et en suturant la déchirure. Si la rupture est importante, il est possible de procéder à la ligature de l'artère principale avec un fil irrésorbable puisqu'un réseau artériel collatéral se développera rapidement (Stevenson ; 1988). Une scintigraphie faite trois semaines après la ligature de l'artère splénique a montré une irrigation normale de l'organe (Keramidas ; 1979, Liska et *al* ; 1979).

III-1-2-2. La splénectomie :

C'est l'ablation chirurgicale de la rate qui peut être totale ou partielle (Boden ; 2005). Il existe deux grandes approches pour l'effectuer : par laparotomie (méthode conventionnelle) ou par laparoscopie (méthode mini-invasive).

A. La méthode conventionnelle :

1. La splénectomie totale :

Elle représente la majeure partie de la chirurgie splénique (Fossum et *al* ; 2007). Le patient est préparé pour une laparotomie médiane assez large, généralement xipho-pubienne, ce qui

permet une exploration abdominale approfondie et l'ablation de la rate malade, qui peut atteindre une taille importante. Les bords de l'incision abdominale sont recouverts par des compresses abdominales, et un écarteur abdominal de type Balfour est placé pour fournir une exposition adéquate. D'autres compresses humidifiées sont utilisées pour isoler la rate malade. Une rate élargie et malade peut être friable et doit être manipulée avec les paumes des mains au lieu des doigts afin d'éviter une rupture iatrogène, une hémorragie importante, et une dissémination des tissus nécrosés ou néoplasiques (Stevenson ; 1988, Tillson ; 2003).

Malgré ces précautions, certaines masses spléniques se rompent durant l'ablation. Dans ces cas, les tissus restant sont retirés manuellement, et l'abdomen est rigoureusement lavé. Un aspirateur chirurgical doit être disponible pour aspirer les fluides libres ou d'hémorragie qui sont couramment trouvés dans la cavité abdominale au moment de l'incision. Une autotransfusion peut être envisageable si l'hémoabdomen est de nature traumatique, alors qu'elle est contre-indiquée quand une cause tumorale ou infectieuse est soupçonnée. Une assistance chirurgicale est utile parce que la taille importante de certaines rates malades les rend difficiles à gérer par une seule personne. Un assistant aide dans la ligature des vaisseaux et améliore le retour cardiaque en gardant la rate élargie loin de la veine cave caudale afin d'éviter sa compression (Tillson ; 2003). S'il s'agit d'une tumeur de la rate, il faut examiner les ganglions hépatiques et spléniques à la recherche de métastases et les biopsier (Stevenson ; 1988).

Deux approches classiques sont décrites pour une splénectomie totale, la ligature des vaisseaux hilaires individuels et la ligature des gros vaisseaux spléniques (Hosgood et al ; 1989, Tillson ; 2003). La ligature des vaisseaux hilaires commence par la dissection et l'isolement des vaisseaux spléniques à l'endroit où ils se ramifient pour entrer dans le parenchyme (Figure N° III-1), afin de préserver les petites artères segmentaires se jetant sur le lobe gauche du pancréas et l'artère gastro-épiploïque gauche (Stevenson ; 1988, Fossum et al ; 2007). Les plus petits vaisseaux peuvent souvent être ligaturés avec une seule ligature, mais la prudence est recommandée pour décider si une double-ligature ou une ligature transfixante d'un vaisseau est appropriée. La sélection des ligatures s'appuie sur les caractéristiques spécifiques du matériel de suture, mais en général, un matériel de suture résorbable et durable ou non résorbable est utilisé lors d'une splénectomie. La ligature des vaisseaux hilaires individuels est fastidieuse et chronophage, mais elle offre une hémostase excellente et minimise tout risque de diminution de l'irrigation des organes adjacents. L'utilisation d'instruments d'agrafage ou des pinces hémostatiques peut réduire le temps

nécessaire pour réaliser cette procédure. Les attachements omentaux entre les vaisseaux sont coupés ou arrachés avec douceur. Les adhérences omentales à la masse splénique peuvent également abriter des vaisseaux importants qui requièrent des ligatures (Tillson ; 2003).

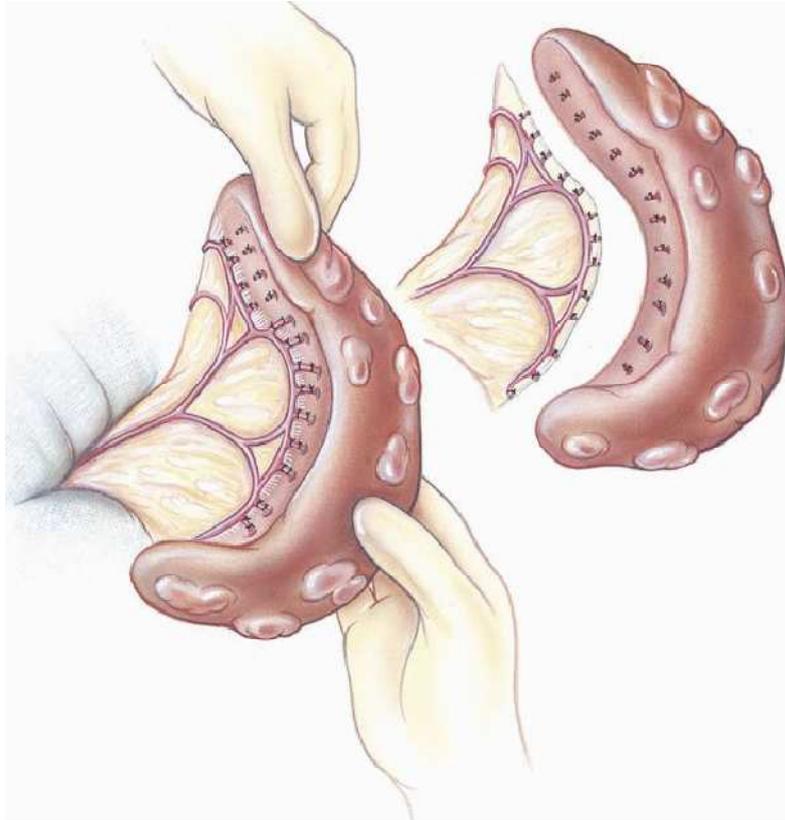


Figure N° III-1: Splénectomie totale : Ligaturer puis sectionner tous les vaisseaux au niveau du hile splénique. Préserver si c'est possible les branches gastriques courtes irrigant le fundus gastrique (Fossum et *al* ; 2007).

La ligature individuelle des grandes artères et veines spléniques ainsi que les artères gastriques courtes est une technique plus rapide pour une splénectomie totale. Quand elle a été conçue pour la première fois, les chirurgiens craignaient que la ligature des vaisseaux gastro-épiploïques et gastriques courts pourrait compromettre le flux sanguins vers la paroi de l'estomac, ce qui augmenterait le risque de nécrose de la paroi gastrique. De telles ligatures suivies d'une injection de microsphères radioactives n'ont montré aucune altération du flux sanguin vers le mur de l'estomac (Hosgood et *al* ; 1989), et il a été conclu que la splénectomie par ligature des artères et veines spléniques et des artères gastriques courtes est une technique meilleure parce qu'elle est plus simple à réaliser avec un temps opératoire plus court. Les petits vaisseaux qui parcourent les attachements omentaux peuvent être ligaturés en masse ou obstrués par divers dispositifs hémostatiques. La ligature des petits vaisseaux ne doit pas être

ignorée parce que les animaux subissant une splénectomie peuvent avoir des troubles de coagulation coexistants (Tillson ; 2003).

La chirurgie de la torsion splénique est réalisée à travers une grande incision médiane ventrale afin de permettre une exposition et un accès adéquats pour la manipulation et la ligature du pédicule splénique. L'épanchement abdominal nécessite une aspiration chirurgicale et l'électrocoagulation est utile dans le contrôle de l'hémorragie tout au long de la ligne d'incision. Après ouverture de la cavité abdominale, la rate et le pédicule splénique sont évalués. La détorsion du pédicule splénique est fortement déconseillée. Cette pratique peut permettre la ligature facile des vaisseaux du pédicule splénique, mais elle risque de libérer les thrombus, les microthrombus, les radicaux libres, les endotoxines et d'autres composants vasoactifs, à partir du tissu ischémique, dans la circulation portale. La division progressive du pédicule splénique permet l'occlusion ou la ligature des gros vaisseaux artériels et veineux sans détorsion du pédicule en minimisant les blessures iatrogènes du pancréas. Bien que la ligature en masse du pédicule tordu ait été jugée pratique (Stevenson ; 1988), cette manœuvre connaît l'échec fréquemment et est évitée (Tillson ; 2003).

L'utilisation d'une large pince hémostatique sur une torsion aiguë peut entraîner une hémorragie chirurgicale ou postopératoire importante si la pince se desserre prématurément ou si un vaisseau partiellement occlus n'est pas reconnu lors de la pose ultérieure de la ligature. Les torsions chroniques sont associées à une fibrose significative du pédicule, et le clamage avec une large pince hémostatique peut permettre l'ablation facile de la rate. Le matériel d'agrafage n'est pas recommandé dans les cas de torsion splénique aiguë ou chronique à cause de l'épaisseur du pédicule, mais les pinces hémostatiques peuvent être appliquées aux vaisseaux individuels pour compléter le placement de ligature. Les petits vaisseaux peuvent être obstrués avec une seule pince ou ligature, alors que les structures artérielles ou veineuses majeures doivent subir de double-ligatures ou des ligatures transfixantes ; l'hémorragie étant une complication postopératoire fréquente (Tillson ; 2003).

Comme la splénectomie totale est souvent réalisée chez des animaux de grande taille, ces derniers peuvent courir un risque accru de torsion-dilatation gastrique. La chirurgie et l'anesthésie sont des facteurs de risque pour ces animaux prédisposés à la torsion-dilatation gastrique. Associées à la perturbation des ligaments gastriques et des structures de soutien de l'axe gastrique, ainsi que la création d'un grand vide comme celui que laisse l'ablation d'une rate néoplasique ou torsadée, les conditions conviennent à une ultérieure torsion-dilatation de

l'estomac. Une gastropexie prophylactique est indiquée chez les animaux prédisposés à une telle complication si les conditions de la chirurgie permettent l'allongement du temps opératoire (Hurley et Stone ; 1994, Millis et *al* ; 1995, Fossum et *al* ; 2007). La mortalité chez les animaux avec des torsions spléniques est élevée. Dans un rapport, cinq des sept animaux sont morts dans le premier moi après la chirurgie (Stevenson et *al* ; 1981). D'autres rapports indiquent que les taux de survie se sont améliorés considérablement ; le plus grand taux de réussite était la survie de 19 chiens après splénectomie totale (Stevenson et *al* ; 1981, Hurley et Stone ; 1994, Weber ; 2000).

Lors de l'élaboration d'un protocole anesthésique, plusieurs produits pré-anesthésiques et anesthésiques causent une relaxation des muscles spléniques lisses entraînant une splénomégalie. La congestion splénique passive causée par ces médicaments entraîne une diminution du volume des globules rouges circulants, ce qui aggrave l'anémie qui peut déjà exister, et augmente le poids et la taille de la rate, rendant ainsi la chirurgie plus difficile. En outre, la prémédication et l'induction de l'anesthésie avec l'acépromazine ou le thiopental a d'autres inconvénients ; l'acépromazine peut causer plus d'hypertension chez un animal déjà atteint, et les barbituriques peuvent potentialiser l'arythmie cardiaque observée chez de nombreux patients. L'utilisation de l'adrénaline pour stimuler la contraction des muscles lisses capsulaires au cours de l'intervention est contre-indiquée, car elle peut causer une tachycardie paroxystique chez les animaux ne souffrant pas de cardiopathies (Marino ; 2000).

En raison du risque accru d'infection les drains ne sont pas recommandés, sauf en cas de lésions du pancréas ou de ses vaisseaux (Cerise et *al* ; 1970).

2. La splénectomie partielle :

L'objectif de la splénectomie partielle est de préserver une partie de la fonction splénique importante en enlevant uniquement la partie malade de la rate (Fossum et *al* ; 2007). Les indications pour la splénectomie partielle incluent les traumatismes graves localisés, les lésions non tumorales comme l'abcès splénique isolé, et les infarctus. Elle peut aussi être utilisée comme un procédé d'obtention d'un grand échantillon de biopsie splénique (Stevenson ; 1988, Tillson ; 2003). La limite chirurgicale de la splénectomie partielle réside dans le fait qu'elle est inappropriée dans le cas de néoplasie splénique, même lorsque la masse est localisée dans une extrémité de la rate. La splénectomie partielle peut être raisonnable quand un diagnostic solide d'une lésion bénigne existe avant la chirurgie, toutefois, les propriétaires doivent être informés qu'une deuxième intervention peut être réalisée si le

diagnostic histopathologique final suggère que la tumeur est maligne. La splénectomie partielle peut aussi causer la diffusion du tissu néoplasique durant la résection, même si ceci peut être minimisé par une manipulation prudente afin d'isoler le champ opératoire (Tillson ; 2003).

L'approche chirurgicale pour une splénectomie partielle est la même que celle pour une splénectomie totale. La rate est alors élevée, isolée, et stabilisée, la portion de la rate à réséquer est déterminée et les vaisseaux hilaires irrigant cette partie sont ligaturés et sectionnés. Comme la ligature des vaisseaux hilaires individuels est nécessaire, cette technique prend souvent plus de temps que la splénectomie totale. Quelques minutes après la ligature des vaisseaux, se trace une ligne de démarcation plus au moins évidente. La section du tissu est exécutée suivant cette ligne de démarcation (Tillson ; 2003, Fossum et *al* ; 2007).

Après exérèse de la partie malade, la suture du parenchyme peut être réalisée par de nombreuses techniques. La méthode la plus simple est d'écraser, avec les doigts, le parenchyme splénique le long de la ligne de démarcation. La pression avec les bouts de doigts écrase le tissu splénique sans endommager la capsule comme le font les pinces hémostatiques, surtout avec une rate hypertrophiée. Une fois l'épaisseur de la rate est réduite par la création de cette zone d'écrasement, des pinces intestinales ou hémostatiques sont placées le long de la ligne d'excision. Une deuxième paire de pinces est placée parallèlement à la première pour prévenir le retour du sang à partir de la partie incisée après son excision. La rate est incisée entre les deux pinces, en laissant une marge de tissu pour la suture. Une technique de trois pinces peut être utilisée, deux paires de pinces écrasantes et non écrasantes sont placées sur la portion restant dans l'abdomen, et une troisième paire de pinces reste avec la portion de la rate à enlever. Après résection, la pince écrasante est desserrée ; révélant une marge de tissu écrasé, tandis que la pince non écrasante maintient l'hémostase. La capsule est suturée avec un point continu à l'aide d'un fil résorbable, fin et monofilament. Certains chirurgiens préfèrent ajouter une deuxième ligne de suture pour soutenir la première et améliorer l'hémostase. L'incision splénique peut également être suturée avec des points simples séparés placés derrière les pinces ou avec une suture du type Parker-Kerr (Tillson ; 2003, Fossum et *al* ; 2007) (Figure N° III-2). Ces sutures peuvent être remplacées par une électrocoagulation, des dispositifs d'agrafage qui créent une hémostase en pénétrant le tissu avec des agrafes, ou un laser de dioxyde de carbone. Les lasers de dioxyde de carbone sont efficaces dans l'hémostase des petits capillaires, et l'augmentation de leur popularité peut rendre cette application plus fréquente (Tillson ; 2003).

Comme le tissu splénique restant est irrigué par un petit pédicule, il se rompt souvent de sa structure de support, ceci peut être dû à la torsion du pédicule et peut être prévenu par la réalisation d'une splénopexie aux organes adjacents ou par la création d'une poche omentale pour stabiliser la rate restante. Les tissus spléniques réséqués sont soumis à des examens histopathologiques, les grandes lésions sont incisées pour permettre une fixation adéquate et les zones représentatives sont enlevées et soumises séparément pour les évaluer, spécialement si une grande partie de la rate est enlevée (Tillson ; 2003).

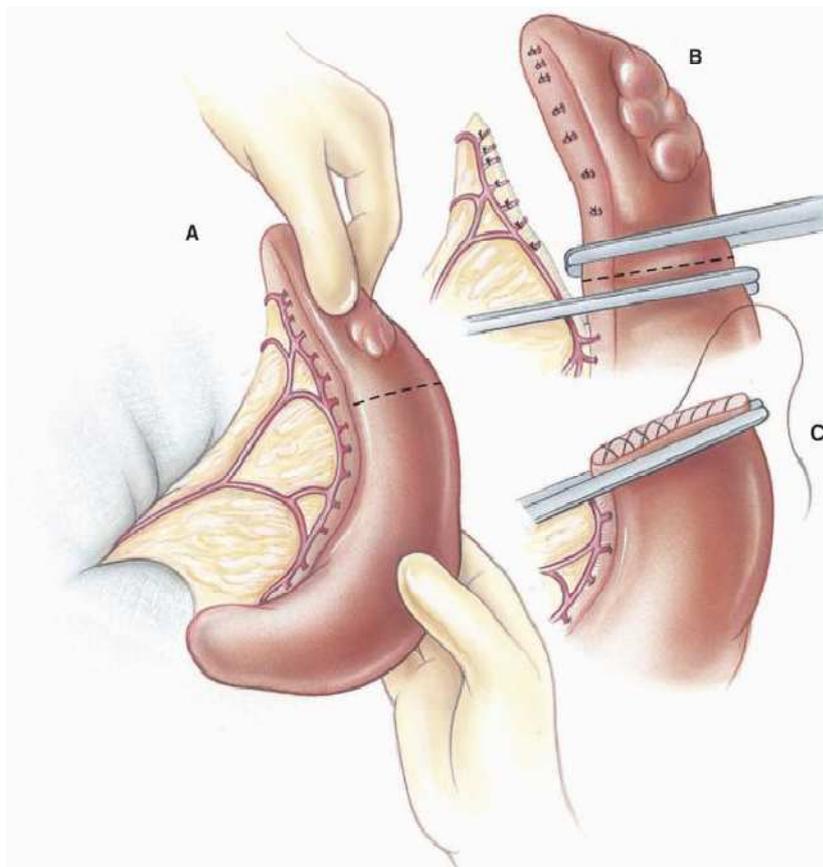


Figure N° III-2 :
Splénectomie partielle pour des lésions traumatiques ou focales : A. Définir la partie de la rate à enlever et sectionner les vaisseaux hilaires irrigant la région après avoir placé des doubles-ligatures. B. Sectionner le parenchyme splénique entre les pincettes hémostatiques. C. Fermer la capsule en plaçant une suture continue (Fossum et al ; 2007).

B. La méthode mini-invasive :

1. Splénectomie par laparoscopie exclusive :

Plusieurs techniques ont été décrites telles que la technique de « la rate en suspension » par Delaitre et al ; 1995, la technique « par approche latérale » par Park et al ; 1997 ou la technique de « l'abord postérieur du pédicule splénique » par Gossot ; 1998. La différence entre ces techniques réside essentiellement dans la position de l'opéré (décubitus dorsal ou décubitus latéral droit), dans l'approche du hile splénique (accès au pédicule splénique par voie antérieure, postérieure, ou latérale) et dans les enchaînements des différents temps

opératoires. La position des trocarts dépend de la taille de la rate. Après un débat initial entre les défenseurs de l'abord latéral et de l'abord antérieur, l'abord latéral utilisant quatre ou cinq trocarts est de nos jours privilégié pour les rates de taille normale. Une meilleure exposition de la rate est ainsi obtenue, avec l'estomac, l'omentum et le côlon transverse attirés vers la partie basse du champ opératoire par leur propre poids. La rate reste suspendue par ses attaches spléno-diaphragmatiques ce qui facilite l'abord du pédicule vasculaire. Les avantages de la position en décubitus latéral, comparés à ceux de la position en décubitus dorsal sont une durée opératoire plus courte, une diminution du nombre de trocarts utilisés et du taux de transfusion et une durée d'hospitalisation plus courtes (Miles et *al* ; 1996, Trias et *al* ; 1996). En revanche, l'abord antérieur est privilégié quand il est nécessaire d'y associer d'autres gestes comme une cholécystectomie, une biopsie d'un ganglion ou du foie, ou en cas de volumineuse splénomégalie permettant d'accéder plus facilement aux vaisseaux courts gastriques supérieurs et à l'artère splénique et de réaliser plus aisément et rapidement une conversion en laparotomie (Borie et Philippe ; 2009).

De nouveaux artifices techniques ont permis d'améliorer la faisabilité et les résultats de la splénectomie. En dehors de l'embolisation splénique préopératoire, la ligature première de l'artère splénique, l'agrafeuse endoscopique (Miles et *al* ; 1996), le bistouri à ultrason (Ultracision Harmonic Scapel) (Hashizume et *al* ; 1992), la coagulation par faisceau argon (Gigot et *al* ; 1998), le LigaSure™ (Valleylab's), Tissuelink™ (Salient Surgical Technologies) et l'assistance manuelle « hand-ports » (Romanelli et *al* ; 2001) ont modifié et facilité l'approche de la splénectomie.

L'embolisation préopératoire peut être remplacée par la ligature première de l'artère splénique avec des pertes sanguines significativement diminuées (dans une étude : 161 ml contre 292 ml) sans majoration de la durée opératoire (Asoglu et *al* ; 2004).

L'agrafeuse vasculaire endoscopique permet une hémostase rapide par un contrôle du pédicule splénique mais peut être une source de complications propres. Un dysfonctionnement peut être à l'origine d'hémorragies et un agrafage en bloc du hile splénique avec la queue du pancréas peut être responsable d'une fistule pancréatique (Borie et Philippe ; 2009).

Les bénéfices du bistouri à ultrasons et du LigaSure™ en termes de durée opératoire et de coût pour la section des vaisseaux ont été démontrés en chirurgie colique dans une étude randomisée, mais ne l'ont pas été pour la splénectomie (Targarona et *al* ; 2005). La

coagulation par faisceau argon peropératoire de la capsule splénique pourrait être utile pour éviter les risques d'autotransplantation de tissu splénique. Le drainage n'est pas systématique. Un drainage aspiratif est mis en place s'il existe ou est suspecté une plaie du parenchyme pancréatique ou un risque pressenti de saignement secondaire (Borie et Philippe ; 2009).

2. Splénectomie par laparoscopie avec assistance manuelle :

L'assistance manuelle permet une approche tactile, elle permet de disséquer, de refouler, de positionner la rate en fonction des temps opératoires, de supprimer des adhérences et de contrôler une hémorragie. En revanche, elle peut être traumatique et provoquer des plaies viscérales et surtout entraîner des engourdissements et une fatigue du bras du chirurgien dans 21% des cas (Habermalz et *al* ; 2008).

La splénectomie avec assistance manuelle est réalisée chez les opérés en position semi-latérale (45°) ou en décubitus latéral gauche. Une incision de 7 à 8 cm pour introduire la main du chirurgien est faite soit au niveau de l'hypochondre droit, soit en fosse iliaque droite (Borie et Philippe ; 2009).

III-1-3. Conséquences de la chirurgie splénique :

La splénectomie prive le patient d'un organe aux fonctions variées ; après cette intervention chirurgicale, on observe un certain nombre d'effets secondaires matérialisés, entre autres, par des modifications de l'hémogramme (en général transitoires et bénignes). Par ailleurs, des conséquences sur le statut immunitaire du patient se font sentir. Il est donc important de connaître les inconvénients et les suites opératoires d'un tel acte ; en effet, si la splénectomie est indiscutable dans certains cas, dans d'autres maladies elle semble d'avantage sujette à caution, et les inconvénients d'une telle intervention doivent peser dans la démarche thérapeutique (Noroy ; 2003).

Avant d'étudier les conséquences liées à la perte des fonctions spléniques, il convient de s'attarder un instant sur les complications postopératoires qui peuvent survenir immédiatement après la chirurgie.

III-1-3-1. Complications immédiates :**A. Hémorragie interne :**

L'hémorragie est la complication majeure de la splénectomie. Toutes les ligatures doivent être examinées scrupuleusement avant de suturer la paroi abdominale (Stevenson ; 1988, Tillson ; 2003, Fossum *et al* ; 2007, Strickland et Lloyd ; 2007). En cas d'hémorragie, le tableau clinique est semblable à celui associé à un traumatisme splénique ; le réveil est long, les muqueuses sont pâles et l'abdomen augmente progressivement de volume. L'hématocrite diminue régulièrement et une ponction abdominale révèle l'existence d'un hémopéritoine. Il est alors nécessaire de réintervenir rapidement tout en transfusant ou, à défaut, en perfusant l'animal (Crane ; 1984, Hosgood ; 1987, Tillson ; 2003).

B. Pancréatite traumatique :

En cours d'opération, une manipulation non précautionneuse ou la ligature des branches vasculaires irriguant la partie gauche de l'organe peuvent léser le pancréas. La pancréatite apparaît 5 à 7 jours après la chirurgie (Hosgood *et al* ; 1989, Lipowitz *et al* ; 1996, Strickland et Lloyd ; 2007). L'animal présente alors une douleur abdominale importante, ainsi qu'une augmentation du volume de l'abdomen, et des symptômes digestifs (vomissements et diarrhée parfois hémorragiques). L'évolution se fait vers une déshydratation, un état de choc, un décubitus et finalement un coma dans les formes les plus graves (Noroy ; 2003).

C. Abscesses :

Il arrive que des abscesses se développent sur le péritoine et les autres organes. Une technique aseptique et l'utilisation d'antibiotiques minimisent ce risque (Noroy ; 2003).

D. Autres complications :**1. Hypotension immédiate :**

Elle apparaît parfois suite au retrait d'une rate congestionnée ; elle est due au relâchement de la pression mécanique exercée sur les vaisseaux mésentériques et à l'afflux de sang dans les viscères, d'où la nécessité de maintenir une volémie correcte par l'administration de solutés de perfusion (Noroy ; 2003).

2. Arythmie cardiaque ventriculaire :

Elle est également assez fréquemment rencontrée (Stevenson et *al* ; 1981, Knapp et *al* ; 1993, Marino et *al* ; 1994, Wood et *al* ; 1998). Elle est provoquée par l'ischémie transitoire associée au choc, à des déséquilibres acido-basiques ou hydroélectriques, et à la libération de facteurs dépresseurs du myocarde par les organes abdominaux ischémiques. Il conviendra donc de traiter ces troubles par l'administration de lidocaïne (Böttiger et *al* ; 1972).

3. Coagulation intra-vasculaire disséminée « CIVD » :

Cette complication hématologique postopératoire est aussi fréquemment rencontrée en période pré et peropératoire ; elle est due à l'incapacité du système réticuloendothélial à filtrer les initiateurs du processus de CIVD, au choc, à l'hypotension, et à l'anoxie (Noroy ; 2003).

4. Syndrome Dilatation-Torsion de l'estomac « SDTE » :

Le SDTE est une complication potentielle non prouvée de la splénectomie ; la réalisation d'une gastropexie préventive est conseillée (Strickland et Lloyd ; 2007).

IV-1-3-2. Conséquences liées à la perte des fonctions spléniques :

A. Perte du réservoir splénique :

1. Perte du réservoir sanguin :

La rate renferme dans des conditions normales 10 à 20% du volume sanguin total (Couto ; 1990). Chez l'animal, sa contraction permet d'augmenter de façon significative le volume sanguin circulant pendant les périodes de stress, d'exercice physique intense ou d'hémorragie sévère (Noroy ; 2003).

Un animal splénectomisé présentera donc une légère intolérance à l'examen physique. Mais c'est surtout lors d'agression organique (hémorragie, anesthésie, choc accidentel ou opératoire) que l'absence de rate se fera le plus sentir (Hosgood et *al* ; 1987, Johnson et *al* ; 1989).

2. Perte du réservoir en fer :

Après splénectomie, on observe une baisse du taux de fer dans le sang ; ce taux revient à la normale après un temps considérable, lorsque les autres organes du système réticuloendothélial prennent le relais (on peut alors observer une relative hypertrophie des

nœuds lymphatiques et du thymus) ; certains organes comme le foie sont anormalement riches en fer. Le turn-over du fer plasmatique diminue de 32% environ, alors que le turn-over du fer contenu dans les hématies augmente de 37% ; ceci est dû à la diminution de l'érythropoïèse. La réduction du turn-over du fer provoque une réduction de la production des globules rouges, et donc une anémie postopératoire modérée se manifeste (Barton ; 1981).

B. Perte de la filtration splénique :

Après une splénectomie, le nombre de globules rouges anormaux augmente dans le sang circulant (Rogers ; 2000). On observe une quantité importante d'hématies contenant des corps de Howell-Jolly, de cellules cibles, d'acanthocytes, des sidérocytes, et de corps de Heinz (Furneaux ; 1975).

Les réticulocytes circulants sont également plus nombreux, après l'intervention ; on estime cette augmentation à 67% de réticulocytes. Il y a de plus une augmentation de 125% de leur durée de vie intra-vasculaire. Ceci est dû soit à la libération plus précoce dans le sang par la moelle osseuse, soit à une maturation intra-vasculaire plus lente (elle passe de 0.4 à 0.9 jour) ; soit, enfin, à la perte de l'organe responsable de la séquestration des réticulocytes et de l'élimination de leurs inclusions cytoplasmiques (Noroy ; 2003).

C. Modifications hématologiques :**1. Modifications de la lignée érythrocytaire :**

La rate agit sur l'érythropoïèse. Celle-ci est diminuée après la splénectomie, avec une réduction de la production des hématies et du volume des globules rouges circulants ; l'anémie relevée est légère. Diverses hypothèses peuvent expliquer ce phénomène : ralentissement du turn-over du fer dans les globules rouges, perte du réservoir d'hématies que représente la rate, arrêt de la production d'un facteur hormonal splénique favorisant l'érythropoïèse, ou plusieurs causes à la fois peut-être (Stevenson ; 1988, Noroy ; 2003).

2. Modifications de la lignée leucocytaire :

McBride et *al* ; 1968, ont étudié les effets de la splénectomie sur le taux de leucocytes sanguins périphériques simultanément chez des patients souffrant d'anémie hémolytique héréditaire et chez des individus normaux du point de vue hématologique ; pour tous les sujets, il a pu être constaté une leucocytose (Lymphocytose, monocytose, hyperneutrophilie).

Il existe une leucocytose précoce et une leucocytose tardive (Duhamel et *al* ; 1964) :

La leucocytose précoce est fréquente ; c'est une des modifications les plus rapides à apparaître, le maximum étant atteint chez l'homme un mois après l'intervention. Lors d'une étude effectuée en 1964 sur des patients humains par Duhamel, Samama et Prost, il a été observé dans la plupart des cas une leucocytose comprise entre 10000 et 15000 (pouvant atteindre 30000), et survenant dès le lendemain de l'intervention dans la majorité des cas ; il s'agit là d'une leucocytose à polynucléaires (Bouquier ; 1969).

Cependant, cette leucocytose semble être sans grande valeur, car elle paraît interférer le plus souvent avec le traumatisme opératoire, et elle n'a pas de signification hématologique.

La leucocytose tardive a été observée dans la moitié des cas, soit qu'elle apparut après le 15^{ème} jour, soit qu'elle majora à ce moment-là la leucocytose postopératoire. Les chiffres atteints furent beaucoup plus élevés (entre 12000 et 42000) et la durée souvent longue (de 3 mois à plusieurs années) ; il s'agit là d'une hyperneutrophilie, avec parfois une hyperéosinophilie associée ; les polynucléaires étant d'aspect normal.

La rate exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hématopoïèse médullaire. Après splénectomie une leucocytose est mise en évidence ; une hyperplasie compensatoire de la moelle s'installe en un mois environ. La lymphocytose est immédiate et peut durer jusqu'à 15 jours. La lymphocytose et la monocytose sont plus tardives et persistent en général plus longtemps (Noroy ; 2003).

3. Modifications de la lignée thrombocytaire :

L'élévation excessive du nombre de plaquettes constitue la modification hématologique la plus fréquente (Tillson ; 2003) ; très tôt, de nombreux auteurs se sont intéressés au problème de cette thrombocytose post-splénectomie.

Ainsi, en 1931, Dawbarn, Earlam et Evans ont noté qu'une élévation postopératoire du taux plaquettaire était fréquente à la suite de l'ablation de la rate ; cette augmentation débute en général le 4^{ème} jour suivant l'opération, atteint un maximum vers le 10^{ème} jour, puis chute rapidement chez l'homme pour atteindre des valeurs normales. Ce phénomène, bien que rarement à l'origine de complications, peut cependant jouer un rôle dans les accidents thromboemboliques postopératoires (Noroy ; 2003).

III-2. Chirurgie du foie :**III-2-1. Techniques d'imagerie du foie :**

Depuis une quarantaine d'années, le foie est peut-être, avec le cerveau, l'organe qui a bénéficié le plus des progrès de l'imagerie. Il n'y a pas de méthode d'imagerie qui n'ait pas trouvé d'application en pathologie hépatique, de la radiographie simple à la tomographie par émission de positons (TEP), en passant par l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Menu ; 2009).

III-2-1-1. Anciennes techniques d'imagerie :

Pendant plusieurs décennies, il avait fallu se contenter de la radiographie simple de l'abdomen, sur laquelle l'ombre du foie était scrutée à la recherche de calcifications, d'un refoulement des clartés digestives ou parfois d'air dans les voies biliaires. Dès qu'on suspectait une maladie des voies ou de la vésicule biliaire, et s'il n'y avait pas de signes de choléstase, cette radiographie simple était complétée par la cholécystographie orale et la cholangiographie intraveineuse qui exploraient les voies biliaires, avec une sensibilité et une spécificité toute relatives. Les produits de contraste intraveineux à élimination biliaire sont également restés célèbres par leur taux assez élevé d'accidents graves (Shehadi et Toniolo ; 1980).

Dans les cas les plus sérieux, on proposait la réalisation d'une angiographie hépatique diagnostique. On pourrait s'émerveiller aujourd'hui de la richesse sémiologique incroyable, surtout efficace pour les tumeurs hypervasculaires (Takashima et Matsui ; 1980), qui venait compenser en partie une quasi-impossibilité de découvrir les petites lésions intra-hépatiques non hypervasculaires. Une salve de nouveautés a salué les années 1970 et 1980. En moins de 20 ans, l'échographie, la TDM, l'IRM et la TEP sont apparues tandis que la radiologie interventionnelle débutait son épopée (Menu ; 2009).

III-2-1-2. L'échographie :

L'échographie illustre bien ses propos. Malgré l'infériorité de ses performances par rapport à celles des autres méthodes d'imagerie, que ce soit pour la détection ou pour la caractérisation des tumeurs du foie (Maruyama et *al* ; 2008), elle reste encore la première méthode d'imagerie utilisée. La raison en est évidente : la simplicité et la disponibilité. Chez un patient ayant un ictère, l'échographie est non seulement la première imagerie réalisée, mais elle est

parfois la seule tellement elle est performante pour montrer la localisation et la nature des obstacles biliaires (Foley et Quiroz ; 2007). De plus, l'échographie n'est pas une méthode statique dans tous les sens du terme : c'est un examen dynamique, la main de l'opérateur orientant la sonde dans toutes les directions de l'espace, permettant ainsi de suivre un trajet vasculaire ou biliaire et d'examiner une lésion focale sous toutes les incidences, pour choisir, lors d'un geste interventionnel, un abord en double ou triple obliquité (Foley et Quiroz ; 2007).

Par ailleurs, l'échographie n'est pas une technique figée : il y a de nombreux développements en cours, comme celui de l'élastographie, de la quantification du signal (pour l'évaluation de la stéatose ou de la fibrose notamment) et des produits de contraste ultrasonores (Correas et *al* ; 2009).

III-2-1-3. La tomодensitométrie « TDM » :

La tomодensitométrie a pris une place de choix dans l'arsenal diagnostique des maladies du foie. En effet, la tomодensitométrie du foie est faite en si peu de temps qu'elle s'intègre souvent dans un examen beaucoup plus global du thorax, de l'abdomen et du pelvis. Cela est particulièrement adapté au contexte néoplasique, car les métastases hépatiques doivent être recherchées au même titre que d'autres lésions tumorales. Chez ces patients, le scanner apparaît comme étant le principal outil du bilan d'extension tumorale, comme il sera celui du suivi de la prise en charge thérapeutique (Menu ; 2003).

III-2-1-4. L'imagerie par résonance magnétique « IRM » :

Les indications de l'IRM du foie sont nombreuses. Elle est en général réalisée en deuxième intention, après une première méthode d'imagerie (échographie ou scanner). Schématiquement, l'IRM du foie s'inscrit soit dans une démarche de détection lésionnelle (détection d'une maladie de surcharge, des métastases...), soit dans une démarche de caractérisation d'une lésion visualisée par une autre méthode d'imagerie (caractérisation d'un nodule dans un foie de cirrhose par exemple) (Clément et *al* ; 1998).

III-2-1-5. La tomographie par émission de positons « TEP » :

La TEP a pris une place incontestable en oncologie hépatique. Par rapport aux autres méthodes d'imagerie, la TEP apporte un élément supplémentaire, qui est la dimension métabolique. En raccourci, on peut dire que la plupart des lésions qui fixent franchement le

^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}FDG) sont malignes, tandis que celles qui ne le fixent pas sont présumées bénignes, en connaissant évidemment les limites de la méthode. La sensibilité et la spécificité de la TEP sont presque toujours supérieures à 90%, à l'exception notable du carcinome hépatocellulaire où la sensibilité de la TEP au ^{18}FDG est voisine de 55% seulement (Khan et al ; 2000). Cela explique le développement de marqueurs alternatifs, comme le C-acétate ou la choline (Talbot et al ; 2006, Salem et al ; 2009). Il peut arriver que certaines lésions bénignes ou inflammatoires fixent le traceur. Inversement, des lésions malignes trop petites ne le fixent pas, mais le développement des détecteurs a fait que le seuil de 1 cm est maintenant franchi. En réalité, il est difficile de définir une taille minimale pour qu'une lésion soit détectée par la TEP, puisque celle-ci est fonction non seulement de la taille de la lésion, mais aussi de son avidité pour le traceur. Certaines tumeurs ne fixent pas le traceur, bien qu'elles soient malignes. C'est le cas de tumeurs colloïdes et surtout du carcinome hépatocellulaire, pour lesquelles la sensibilité de la TEP est insuffisante pour en faire une méthode de détection et de bilan d'extension (Menu ; 2009).

Dans les séries comparant la TEP, le scanner et l'IRM, le constat habituel est que la TEP garde l'avantage pour la détection de la maladie ganglionnaire, tandis que les autres méthodes font jeu égal, avec un petit avantage pour l'IRM, pour l'imagerie du parenchyme hépatique (Cantwell et al ; 2008). Enfin, le coût, la disponibilité et le temps passé pour réaliser cet examen font que la TEP est aujourd'hui une méthode de deuxième ou de troisième intention, indiquée pour répondre à des questions sur la caractérisation tumorale ou le bilan d'extension avant de décider un traitement particulier et, de plus en plus, dans le suivi thérapeutique (Menu ; 2009).

III-2-2. Les techniques chirurgicales du foie :

Plusieurs raisons font de la chirurgie hépatique un défi que rencontre le chirurgien. Etant un organe friable, le foie doit être manipulé avec prudence afin d'éviter toutes lésions qui auront pour conséquence une hémorragie difficile à contrôler. La faible densité des protéines hépatiques rend difficile la dissection au bistouri, vu que cette dernière cause une rétraction des vaisseaux sanguins et des voies biliaires. Ainsi, ces structures du parenchyme hépatiques seront ligaturées avec une difficulté extrême après leur section. De même l'hémostase par écrasement aux doigts qui peut être réalisée dans d'autres parenchymes est impossible dans le foie car elle peut causer une nécrose et une ischémie des cellules hépatiques. Enfin, la présence de bactéries anaérobies pathogènes dans le foie dans les conditions normales exige

un maintien de l'apport sanguin au cours de la chirurgie. Le foie requiert donc des techniques différentes que celles utilisées pour les autres organes abdominaux (Fossum *et al* ; 2007).

Les techniques de chirurgie hépatique vont des plus petites biopsies aux grandes hépatectomies. La biopsie hépatique est indiquée pour confirmer de façon définitive la présence d'une maladie hépatique, pour déterminer une thérapie appropriée et pour permettre au clinicien de donner un pronostic (Dale ; 1998). Les abcès hépatiques ou la nécrose, les tumeurs, les kystes et les fistules artério-veineuses peuvent nécessiter une résection hépatique. Des études ont confirmé que 80% de la masse hépatique peut être réséquée si la masse restante est fonctionnelle (Islami *et al* ; 1959, Francavilla *et al* ; 1978).

III-2-2-1. La biopsie chirurgicale du foie :

Les biopsies du foie devraient être effectuées régulièrement pendant une laparotomie exploratrice chez les animaux connus pour avoir ou soupçonnés d'avoir une maladie hépatique. La biopsie chirurgicale permet d'inspecter et de palper soigneusement la totalité du foie, de biopsier les lésions focales pour un ultérieur examen histopathologique, une culture ou une analyse de cuivre. En outre, l'hémorragie du site de biopsie peut être facilement identifiée et contrôlée avec la technique appropriée. Si une maladie hépatique généralisée est présente, l'échantillon peut être prélevé à partir du site le plus accessible (biopsie marginale). Dans le cas d'une maladie focale, la totalité de la masse hépatique doit être palpée afin de chercher la présence de tous nodules ou cavités puis des échantillons représentatifs sont prélevés. L'information tirée de l'examen histopathologique du foie du patient peut s'avérer bénéfique dans la détermination du pronostic, le diagnostic et la gestion à long terme du dysfonctionnement hépatique. Une biopsie de la marge hépatique peut être obtenue par la méthode de suture de verrouillage (Dale ; 1998, Fossum *et al* ; 2007).

D'abord, on place une boucle de suture autour de la marge en saillie d'un lobe hépatique. On serre la ligature tout en lui permettant d'écraser une partie du parenchyme hépatique (Figure N° III-3-A). On tient ensuite le foie doucement entre les doigts, et à l'aide d'un bistouri on coupe le tissu hépatique à environ 5 mm en aval de la ligature (tout en laissant la partie écrasée avec la suture). Pour éviter l'écrasement de l'échantillon de la biopsie ce qui provoquera des artefacts, il ne faut pas le manipuler avec des pinces de préhension (Dale ; 1998). On place une portion de l'échantillon dans le formol pour réaliser un examen histologique, et on garde le reste pour la culture et l'étude cytologique. Enfin, on vérifie si le site de biopsie est exempt de toute hémorragie. Si cette dernière continue, on place un tampon

de mousse de gélatine résorbable sur le site (Fossum et *al* ; 2007), ou une colle de fibrine (Wheaton et *al* ; 1994).

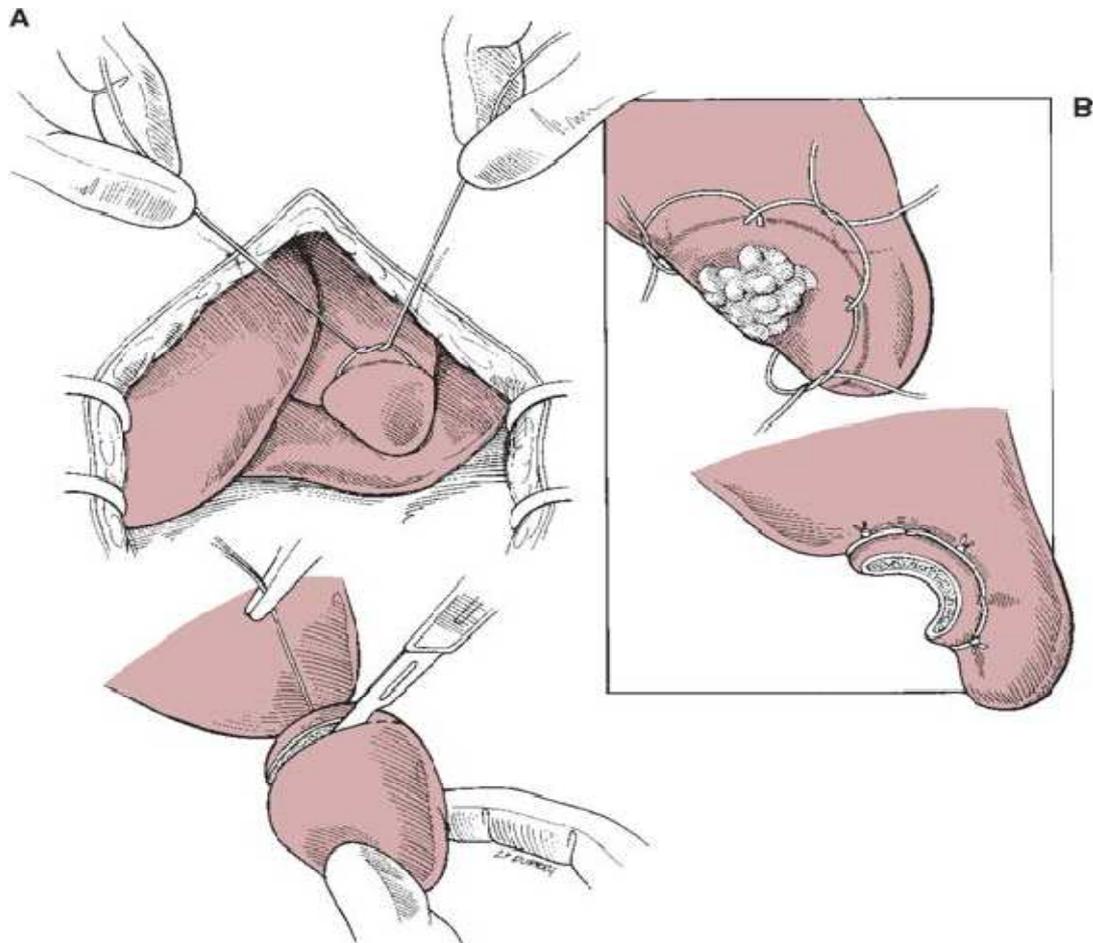


Figure N° III-3 : La biopsie de la marge hépatique par la méthode de suture de verrouillage. A, Placez une boucle de suture autour de la marge en saillie d'un lobe hépatique. Tirez la ligature serrée en lui permettant d'écraser le parenchyme hépatique avant de l'attacher. Utilisez une lame tranchante pour couper le tissu hépatique, à environ 5 mm en aval de la ligature. B, Comme une alternative, placer plusieurs sutures de verrouillage qui se chevauchent autour de la marge de la lésion à exciser (Fossum et *al* ; 2007).

Comme alternative, si une biopsie d'une zone focale (non marginale) doit être réalisée, il est possible d'utiliser une biopsie au « punch » (à l'emporte-pièce), ou de placer plusieurs sutures de verrouillage chevauchantes autour de la marge de la lésion et l'exciser (Figure N° III-3-B) (Dale ; 1998, Fossum et *al* ; 2007).

III-2-2-2. Les résections hépatiques :

Les résections hépatiques se divisent en lobectomies partielles et totales.

A. La lobectomie partielle :

Une lobectomie partielle peut être indiquée dans certains cas de maladies impliquant seulement une partie d'un lobe hépatique (fistule hépatique périphérique artério-veineuse, tumeur focale, abcès hépatique ou traumatisme). La lobectomie partielle peut être un déficit, en raison de la difficulté d'obtenir une hémostase, et doit être faite avec une extrême prudence chez les animaux atteints de troubles hématologiques. Des instruments d'agrafage ont été utilisés dans des lobectomies partielles ou complètes, mais la discrétion est de rigueur dans leur utilisation, car une hémorragie peut se produire si les agrafes ne compriment pas suffisamment le tissu hépatique (Fossum et *al* ; 2007).

1. Technique chirurgicale :

On commence par déterminer la ligne de séparation entre le parenchyme hépatique normal et celui qui doit être enlevé, puis on incise la capsule hépatique au niveau de la ligne choisie (Figure N° III-4-A). Ensuite, on incise le parenchyme hépatique pour exposer les vaisseaux sanguins (Figure N° III-4-B). On ligature les grands vaisseaux et on cautérise les petits vaisseaux par électrocoagulation (Figure N° III-4-C). Comme une alternative, on peut placer un dispositif d'agrafage (Autosuture TA 90, 55 ou 30) sur la base du lobe hépatique pour déployer ensuite des agrafes. Enfin, on peut exciser le parenchyme hépatique en aval des ligatures ou des agrafes. Avant de suturer l'abdomen, il faut s'assurer que la surface du bord excisé est sèche et exempte de toute hémorragie. Chez les petits animaux, plusieurs sutures de verrouillage chevauchantes (comme a été décrit précédemment) peuvent être placées tout au long de la ligne de démarcation (Figure N° III-5). Il faut s'assurer aussi que toute la largeur du parenchyme hépatique est incluse dans la suture. Après avoir serré les sutures en toute sécurité, on utilise une lame tranchante pour couper le tissu hépatique en aval des ligatures, ce qui permet de laisser avec les ligatures un moignon de tissu écrasé (Fossum et *al* ; 2007).

Le lobe latéral gauche dispose de deux pédicules vasculaires (inférieur et supérieur) et deux drainages veineux indépendants (Lorente et *al* ; 1995, Madrahimov et *al* ; 2006), ce qui permet des segmentectomies anatomiques dans ce lobe. Le premier pédicule vasculaire, irrigant la partie inférieure du lobe latéral gauche, repose sur le bas de ce lobe, tandis que le second se trouve à proximité de la veine hépatique gauche. Dans chacune de ces segmentectomies (médiale gauche ou médiale droite), après ligature du pédicule vasculaire, la ligne ischémique peut être visualisée sur les deux surfaces viscérale et pariétale du foie.

Ensuite, le parenchyme peut être réséqué 2 mm loin de la ligne ischémique (Martins et *al* ; 2008).

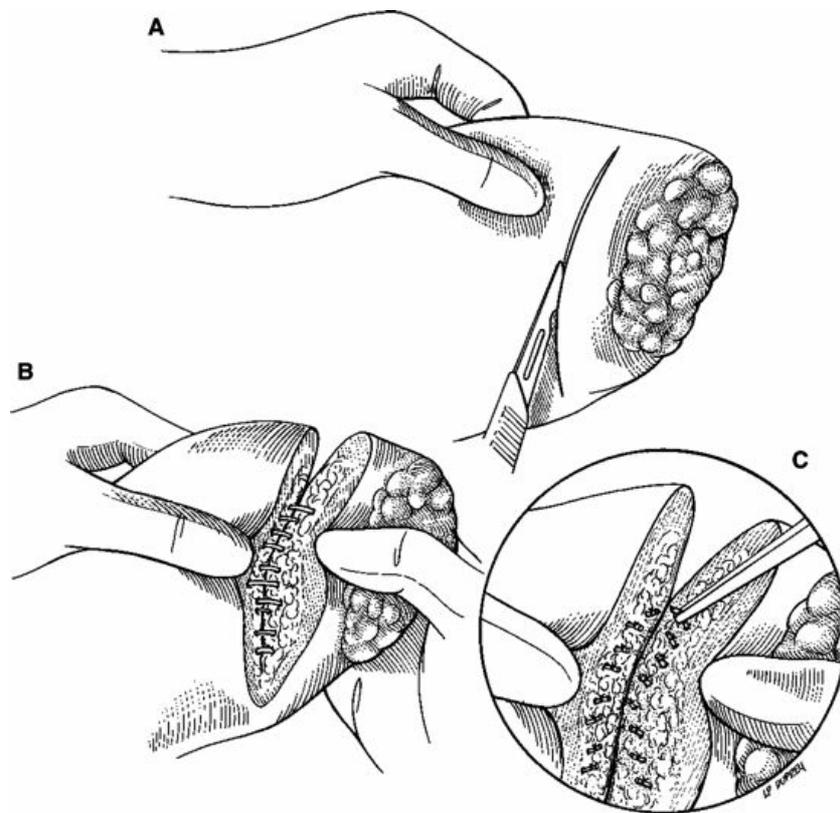


Figure N° III-4 : Lobectomie partielle (Fossum et *al* ; 2007).



Figure N° III-5 : Hépatectomie partielle après sutures de verrouillage. Chez les petits animaux, l'hépatectomie partielle peut être réalisée en plaçant plusieurs sutures de verrouillage chevauchantes à proximité du tissu à exciser (Fossum et *al* ; 2007).

B. La lobectomie totale :

La lobectomie complète peut être indiquée pour certaines lésions focales impliquant un ou deux lobes hépatiques (déchirure traumatique du foie ou fistule hépatique artério-veineuse). La résection isolée du lobe gauche ou du lobe médian représente un challenge technique. Même si le lobe gauche est facilement résectable, des précautions doivent être prises pour éviter la ligature des branches du lobe médian, ce qui conduira à une ischémie de la face latérale de ce lobe. En outre, certaines voies biliaires du lobe médian peuvent s'écouler dans les branches du lobe gauche, ce qui implique l'existence d'une relation biliaire fonctionnelle entre les lobes, médian et gauche. Ainsi, une résection isolée du lobe gauche et celle du lobe médian peuvent parfois aboutir à la choléstase du lobe adjacent (Lorente et *al* ; 1995). Pour les lobes, droit et caudé, une dissection minutieuse autour de la veine cave caudale est nécessaire. Avant d'effectuer cette dissection, il faut placer un ruban en caoutchouc autour de la veine porte, l'artère coéliqua, les artères mésentériques et la veine cave. Cette bande peut être utilisée pour occlure l'apport sanguin hépatique si une hémorragie incontrôlable se produit (Fossum et *al* ; 2007).

1. Technique chirurgicale :

Plusieurs techniques ont été décrites pour réaliser une lobectomie totale. On en cite :

a. La technique classique (ligature en bloc à la base du lobe) :

Bien que ce soit la technique la plus couramment utilisée, elle comporte le plus grand risque de blessures car la ligature en masse peut compromettre des éléments des autres pédicules. Le risque de sténose de la veine cave et de congestion hépatique est particulièrement élevé lorsque seulement une seule ligature pour les pédicules du lobe médian et ceux du lobe gauche est effectuée, en raison de la compression de la veine après ligature en masse. Cette procédure peut être réalisée après une ouverture conventionnelle (laparotomie) (Higgins et Anderson ; 1931, Ralli et Dum ; 1951) ou une technique laparoscopique (Krahenbuhl et *al* ; 1998), cependant, l'approche laparoscopique ne semble pas apporter un avantage par rapport à d'autres techniques. Elle prend beaucoup de temps et nécessite un équipement spécialisé et coûteux (Martins et *al* ; 2008).

b. La technique des pinces hémostatiques :

Il s'agit d'une légère modification de la technique classique, où des pinces en titane sont appliquées sur le pédicule au lieu d'utiliser les sutures. Cette procédure est rapide, mais elle est associée à des complications similaires à celles de la technique de ligature en masse. En outre, des problèmes de perturbation de la régénération hépatique ont été soulevés, bien que cela n'ait pas été confirmé par des recherches ultérieures (Schaeffer *et al* ; 1994, Nikfarjam *et al* ; 2004).

c. La technique de préservation du parenchyme orientée par le vaisseau « The vessel-oriented parenchyma-preserving technique » :

Cette technique rapportée par Madrahimov ; 2006 ne requière pas de ligatures antérieures au niveau du hile hépatique. Des sutures séquentielles, à proximité de la pince, sont positionnées selon l'anatomie vasculaire topographique. Bien que cette technique soit plus rapide que la technique microchirurgicale, décrite ci-dessous, elle peut provoquer des blessures des autres branches vasculaires parce que les vaisseaux ne sont pas individuellement visualisés. Par conséquent, elle n'est pas recommandée pour la résection des segments droit et gauche du lobe médian (Martins *et al* ; 2008).

d. La technique microchirurgicale orientée par le vaisseau « The vessel-oriented microsurgical technique » :

Cette technique rapportée pour la première fois par Kubota *et al* ; 1997, est similaire à la technique des hépatectomies cliniques. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique sont ligaturées avant de procéder à la résection du lobe, et les veines hépatiques sont ligaturées dans le lobe pendant la résection du parenchyme (de façon similaire à la technique de préservation du parenchyme). Les avantages de cette technique sont la réduction du risque de constriction de la veine cave et d'hémorragie à partir du moignon. Elle est également plus appropriée pour des hépatectomies partielles, par exemple, la résection de la partie droite ou gauche du lobe médian, après délimitation de la ligne ischémique après la ligature. Les inconvénients sont la nécessité de compétence et d'équipement microchirurgical, le risque de blessure de la veine porte au cours de la dissection et le temps important que cette technique nécessite (Kubota *et al* ; 1997).

2. Les résections hépatiques utilisant des techniques microchirurgicales :

La résection hépatique peut être améliorée par des techniques de microchirurgie, car elles permettent la dissection et la ligature individualisées des petites branches vasculaires et biliaires des lobes, moyen et latéral gauche du foie, tout en évitant un endommagement des lobes restants et d'autres complications (rupture de l'arbre biliaire extra-hépatique et fistule biliaire, sténose de la veine cave). Cela contribue à réduire les complications et rendre les résultats plus homogènes. À notre connaissance, la première description de l'utilisation de la microchirurgie pour effectuer une hépatectomie chez les rongeurs était de Holmin en 1982, toutefois, il a utilisé un microscope (grossissement 10) non pas pour effectuer la dissection et la résection parenchymateuse, mais pour effectuer un shunt porto-cave avant une hépatectomie totale dans un modèle d'insuffisance hépatique aigüe chez le rat (Holmin et *al* ; 1982). En fait, Kubota et *al* ; 1997, Rodriguez et *al* ; 1999 étaient les premiers à signaler l'utilisation d'un microscope pour isoler des pédicules vasculaires individuels pour des hépatectomies partielles chez le rat.

Alors que dans une étude de Higgins et Anderson, en utilisant la technique classique sans grossissement optique, le taux de mortalité postopératoire après une hépatectomie de 70% était de 25% (n=220), Rodriguez n'a signalé aucune morbidité et la mortalité était de 0% (n=20) en utilisant l'approche microscopique (Higgins et Anderson ; 1931, Rodriguez et *al* ; 1999). Une autre étude publiée par Greene et Puder ; 2003 a obtenu le taux de survie de 96% après hépatectomie de 70% dans un modèle de souris en utilisant des loupes opératoires grossissantes (Martins et *al* ; 2008).

L'isolement individuel de la branche portale, de la branche artérielle et des voies biliaires peut être nécessaire dans certaines expériences qui étudient les effets individuels de l'isolation artérielle ou portale. Cette dissection est difficile à réaliser, car ces branches sont fragiles, étroitement adhérentes et entourées par du tissu conjonctif. Une manœuvre qui aide dans cette dissection est le jet de solution saline sous pression avec une seringue à proximité des éléments du pédicule. L'auteur a utilisé cette technique avec succès pour effectuer la dissection vasculaire dans un modèle de transplantation rénale (Martins ; 2006). L'hydrodissection peut afficher le plan correct de dissection, tout en réduisant les risques de blessures. Le principal avantage des hépatectomies en utilisant des techniques microchirurgicales, c'est qu'il est possible de réaliser plusieurs degrés d'hépatectomie, y compris les résections

segmentaires, tout en réduisant les risques des complications vasculaires et choléstatiques (Martins et *al* ; 2008).

IV-2-3. Conséquences de la chirurgie hépatique :

Les résections hépatiques sont suivies de réactions aussi bien locales que générales et qui se produisent dans la période postopératoire immédiate ou tardive (Castaing et *al* ; 1999, Durand-Fontanier et *al* ; 2008).

III-2-3-1. Conséquences postopératoires immédiates :

A. Conséquences d'ordre hépatique :

1. Etiologie :

Les répercussions précoces sur le foie sont secondaires aux lésions d'ischémie-reperfusion hépatique survenant après hypotension ou clampage trop prolongé ou aux lésions du syndrome « Small-for-size » causé par l'ablation d'une quantité importante du parenchyme hépatique lors de l'hépatomie. Ces répercussions se présentent sous forme de dysfonctionnement hépatique pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique (Castaing et *al* ; 1999, Gonzalez et *al* ; 2010).

a. Ischémie-reperfusion :

Normalement, l'ischémie en normothermie, lors d'une exclusion vasculaire complète peut être étendue à 60 minutes (Bismuth et *al* ; 1983). Un foie cirrhotique n'a pas les mêmes capacités de tolérance à la durée de l'ischémie tiède.

Dans les lésions d'ischémie-reperfusion au niveau du foie, il semble que la lésion des cellules endothéliales causée par l'interaction neutrophiles-endothélium soit essentielle à la progression de la lésion des cellules parenchymateuses. En effet, lors de l'ischémie-reperfusion hépatique, on décrit deux phases de lésion hépatique (Natori et *al* ; 1997, Simpson et *al* ; 1997) :

- Une phase initiale (1 à 3 heures) associée à la synthèse de radicaux libres et à l'activation de cellules de Kupffer ;
- Une phase tardive (6 à 24 heures) associée à l'afflux de neutrophiles dans le foie.

Après reperfusion, des radicaux libres sont synthétisés et libérés. Ceux-ci déclenchent la production de cytokines par les cellules de Kupffer et les cellules endothéliales. Les cytokines peuvent stimuler leurs propres synthèses et amplifier la réponse inflammatoire. Elles peuvent également activer la sécrétion par les cellules parenchymateuses et non parenchymateuses de substances chimiques attirant les neutrophiles (Castaing *et al* ; 1999).

Les neutrophiles s'accumulent dans le foie avec une prépondérance le long des veinules postsinusoïdales. Ils vont adhérer à l'endothélium vasculaire en présence de molécules d'adhésion. C'est leur action sur l'expression de ces molécules d'adhésion qui confère toute son importance à certaines substances telle la prostaglandine E-1 (PGE₁) (Natori *et al* ; 1997). Une fois cette adhésion faite :

- Les neutrophiles sont activés et sécrètent des anions de superoxyde qui endommagent les cellules endothéliales par action et par stimulation de la peroxydation des lipides et la formation de radicaux hydroxyles à l'intérieur de la cellule ;
- Les neutrophiles, par leur adhésion étroite et leur viscosité, peuvent obstruer les capillaires après reperfusion et gêner l'accès d'oxygène au tissu.

b. Syndrome « Small-for-size » :

Ce syndrome fait suite à l'ablation d'une partie importante du parenchyme hépatique, ou à la transplantation d'une masse hépatique dont le poids est inférieur à 0.8% du poids corporel (Gonzalez *et al* ; 2010). Il entraîne des modifications des fonctions hépatiques dont l'intensité dépend de :

- La quantité du parenchyme enlevé ou, plus exactement, du parenchyme restant ;
- L'état préopératoire du parenchyme hépatique, de sa capacité régénératrice et de la rapidité de cette régénération.

Chez le sujet à foie normal, c'est-à-dire non cirrhotique, les exérèses segmentaires n'entraînent que peu de conséquences métaboliques. L'exérèse de plus de 50% de la masse parenchymateuse hépatique entraîne cependant des anomalies indiscutables. Bien que l'étendu de résection possible sans insuffisance réactionnelle soit controversé, le risque d'insuffisance hépatique est important si on garde moins de 20% de foie fonctionnel ou un poids inférieur à 0,8% du poids corporel (Bismuth *et al* ; 1983).

Le syndrome « Small-for-size » qui est devenu de plus en plus reconnu au cours des 20 dernières années, se caractérise par un état de dysfonctionnement qu'exprime une masse de parenchyme hépatique restant après hépatectomie partielle (ou une greffe hépatique dont le poids est inférieur à 0.8% du poids corporel) en l'absence de signes d'obstruction vasculaire, de fuite biliaire et de septicémie (Dahm et *al* ; 2005).

Il se caractérise par une choléstase prolongée, une hypertension portale persistante, des coagulopathies et de hauts taux de morbidité et de mortalité (Tucker et Heaton ; 2005), à cause de la souffrance des cellules hépatiques qui ne peuvent plus assurer un équilibre entre leurs fonctions, la régénération hépatique et les demandes métaboliques de l'organisme (Kiuchi et *al* ; 2003, Mullin et *al* ; 2005).

c. Hypertension portale :

Elle apparaît immédiatement après une résection de plus de 70% du volume hépatique. Cette hypertension portale s'explique par un flux sanguin portal constant, passant par un petit parenchyme hépatique résiduel (Sato et *al* ; 1997).

2. Conséquences :

a. Biochimie :

La résection hépatique est suivie d'anomalies des tests hépatiques qui sont maintenant bien caractérisés (Castaing et *al* ; 1999). L'intensité des anomalies dépend à la fois de la quantité du parenchyme restant, en tenant compte de son état antérieur, et de la souffrance apportée pendant l'hépatectomie. Il existe néanmoins une cinétique habituelle (Durand-Fontanier et *al* ; 2008).

- Bilirubinémie :

Une augmentation rapide doit être suivie d'une diminution progressive durant les jours suivant l'opération. L'absence de régression ou la réascension des taux doit faire évoquer une complication biliaire ou infectieuse (Castaing et *al* ; 1999, Braun et *al* ; 2003).

- Transaminases (ASAT, ALAT) :

Un pic du taux de transaminases témoignant de la cytolyse et donc d'une souffrance (ischémie) du parenchyme restant est observé dès les premières heures postopératoires. Il est corrélé à la durée du clampage. En l'absence de complications, un retour à la normale,

dépendant de la durée de demi-vie de ces transaminases, se fait dans les jours qui suivent (Braun *et al* ; 2003).

- Gamma-glutamyl-transférase et phosphatases alcalines :

Une élévation progressive de ces marqueurs est notée en postopératoire. Elle reflète en partie les phénomènes de régénération et peut persister plusieurs mois. Une augmentation brutale doit cependant faire rechercher une complication (Castaing *et al* ; 1999).

- Albuminémie :

Témoin de la fonction hépatique, la diminution du taux sérique d'albumine est maximale au 5^{ème} jour postopératoire et se normalise très progressivement. Une hypoalbuminémie sévère se traduit par l'aggravation de l'accumulation du troisième secteur hydrique (Fossum *et al* ; 2007).

- Modifications des facteurs de coagulations :

- * Taux de prothrombine : Le TP reflète la proportion de parenchyme réséqué et non le degré d'ischémie hépatique. Le taux le plus bas est au 1^{er} jour postopératoire avec un retour aux valeurs préopératoires en une semaine ;
- * Facteur V : Spécifique de l'insuffisance hépatique et servant de traceur pour l'évolution et la gravité de l'atteinte hépatocellulaire, la baisse du taux de facteur V s'observe dès le 1^{er} jour. En l'absence de complications, la normalisation doit s'amorcer à la 48^{ème} heure et être complète en moins de 10 jours ;
- * Fibrinogène : Une baisse du taux de fibrinogène pouvant témoigner d'une fibrinolyse peut être constatée au cours de la 1^{ère} semaine postopératoire ;
- * Plaquettes : Une diminution est souvent observée. Il y a une atteinte quantitative et qualitative de la fonction plaquettaire en cas d'insuffisance hépatique aiguë (Castaing *et al* ; 1999).

- Modification du métabolisme lipidique :

Les anomalies portent sur les lipides totaux, les phospholipides, les triglycérides et le cholestérol. Elles sont en règle maximales à la fin de la première semaine et se corrigent à la fin du premier mois (Castaing *et al* ; 1999).

- Modification du métabolisme glucidique :

L'hypoglycémie ne se voit que dans les exérèses massives. En clinique, l'apport systématique de glucose dans les perfusions empêche de l'observer, même si elle existe dans les exérèses partielles (Fossum et *al* ; 2007).

L'hypoglycémie n'est retrouvée qu'après des résections hépatiques étendues ou en relation avec un sepsis. Elle est due au retrait de parenchyme hépatique, et donc de glycogène, en même temps qu'à une chute de capacité absolue de néoglucogenèse et une déplétion de glycogène dans le foie restant qui est induite chirurgicalement. Cela peut être traité par l'administration de solutions glucosées hypocaloriques pendant les premiers jours postopératoires (Ekberg et *al* ; 1986, Fossum et *al* ; 2007).

- Modification du métabolisme de l'ammoniac :

Le foie est le site principal d'extraction de l'ammoniac du sang portal et sa conversion ultérieure en urée ou bien en glutamine. Une diminution de cette extraction et biotransformation par souffrance et perte d'hépatocytes fonctionnels peut mener à l'augmentation du taux d'ammoniac dans le liquide céphalorachidien et dans le sang. Il faut noter que l'ammoniac ne semble pas être le seul produit responsable de l'apparition d'encéphalopathie (Castaing et *al* ; 1999).

b. Complications locales :**- Hémorragie :**

Le saignement peropératoire important a été corrélé à un taux de complications postopératoires élevé (Johnson et *al* ; 1998, Koperma et *al* ; 1998). Ce saignement peropératoire est corrélé à la pression de la veine cave inférieure avec un saignement important, une fois que la pression était de 13 mmHg (Johnson et *al* ; 1998). En postopératoire, une hémorragie est, le plus souvent, due à un saignement de la tranche de section et peut donc être prévenue lors de l'intervention par une résection anatomique, une hémostase soignée, des ligatures montées sur les pédicules vasculaires plutôt que des ligatures simples ou une coagulation. Cela est particulièrement important chez les patients porteurs d'une cirrhose. Les troubles de la coagulation après une hépatectomie peuvent aggraver ces phénomènes (Fossum et *al* ; 2007).

- Fistule biliaire :

Issue de bile plus ou moins abondante, elle doit être distinguée du cholépéritoine ; collection de bile dans la cavité abdominale, même si la cause est souvent la même. Il s'agit, le plus souvent, de l'absence de ligature de l'orifice d'un canal biliaire de petite taille, situé au niveau de la tranche de section, qui n'a pas été identifié lors de l'opération. L'augmentation de la pression dans les voies biliaires en postopératoire immédiat favorise la fuite biliaire (Castaing et al ; 1999).

- Cholépéritoine :

C'est une complication grave des fuites biliaires. Deux tableaux peuvent être observés :

- * L'ascite biliaire (cholépéritoine sans infection) est grave, en raison de la séquestration liquidienne qu'elle entraîne par la transsudation due à la concentration en sels biliaires et la réaction inflammatoire associée. La symptomatologie initiale est souvent insidieuse, marquée par une douleur et une tension modérée de l'abdomen, et la possible existence d'une défense. Au moindre doute, il faut réaliser une ponction exploratrice. Le taux de bilirubine est très élevé dans ce liquide et la bilirubinémie élevée est un témoin de la réabsorption de la bilirubine par le péritoine. À l'échographie, la constatation de liquide en une quantité plus ou moins grande dans l'abdomen doit faire évoquer systématiquement le diagnostic ;
- * La péritonite biliaire, qui est très grave, traduit la surinfection du liquide, avec un tableau clinique de péritonite (Castaing et al ; 1999).

- Nécrose hépatique :

Elle représente une complication très grave. Elle peut être limitée ou diffuse.

*** Nécrose hépatique diffuse :**

Les lésions diffuses sont dues à une durée trop importante des clampages du pédicule hépatique et aggravées par des collapsus, éventuellement répétés.

Elles peuvent, également, être liées à des problèmes de vascularisation des segments résiduels par :

- Un flux hépatopète artériel ou portal insuffisant par thrombose de l'artère ou de la veine porte ;

- Un flux hépatofuge diminué et donc une congestion hépatique par torsion de la portion de foie restant, entraînant une plicature de la ou des veines sus-hépatiques (Castaing et *al* ; 1999).

*** Nécrose hépatique locale :**

Il s'agit, le plus souvent, de tissu ischémique le long de la tranche de section. Celle-ci devrait être exceptionnelle si la résection hépatique est anatomique. La compression du parenchyme sain par de larges points aveugles utilisés pour l'hémostase peut entraîner de telles lésions. Ces zones nécrotiques peuvent évoluer vers l'atrophie progressive ou vers l'abcédation (Castaing et *al* ; 1999).

- Abscès hépatique :

Il peut survenir en raison de la non-réabsorption de la bile, du sang ou des tissus nécrosés. Les organismes bactériens peuvent atteindre le foie à partir de la bile et du sang artériel, ou du sang portal. En fait, très souvent, les abcès sont associés à des fistules biliaires qui favorisent la colonisation bactérienne. Normalement, les germes sont séquestrés par les cellules de Kupffer dans le foie, mais le parenchyme dévitalisé perd sa capacité à phagocyter les germes et sera un facteur de persistance de l'infection (Fossum et *al* ; 2007).

B. Conséquences d'ordre général :

1. Rétention hydrique :

La phase précoce postopératoire est souvent associée à une séquestration hydrique extracellulaire, aussi bien au niveau péritonéal que pleural, dont le traitement exige une perfusion adéquate et le maintien du volume intra-vasculaire (Fossum et *al* ; 2007).

L'apparition de cette ascite et de cet épanchement pleural est secondaire à :

- * L'hypertension portale qui apparaît immédiatement après une résection importante et favorise l'accumulation de liquide intra-pleural et intra-péritonéal ;
- * La paralysie diaphragmatique postopératoire, s'expliquant par la traction peropératoire sur le diaphragme au niveau de l'incision sous-costale ;
- * L'insuffisance hépatique postopératoire ;
- * La synthèse de thromboxane A_2 urinaire qui entraîne une rétention d'eau et de sodium (Koprena et *al* ; 1998).

2. Complications pulmonaires :

Elles sont assez fréquentes. Il s'agit d'épanchement pleural et d'atélectasie lobaire qui s'expliquent par la diminution de la capacité vitale pendant les 48 à 72 premières heures après la chirurgie, due en partie à la paralysie diaphragmatique transitoire. Elles peuvent être aggravées par l'état préopératoire du patient. En effet, la malnutrition entraîne une diminution de la force des muscles respiratoires par atrophie musculaire (Stone et Benotti ; 1989).

Ces infections pulmonaires postopératoires ont un pronostic particulièrement sombre si elles sont associées à des fuites biliaires ou des ascites irréductibles (Koprena et *al* ; 1998).

III-2-3-2. Conséquences postopératoires tardives :**A. Conséquences d'ordre général :**

L'évolution naturelle postopératoire à long terme se fait vers la normalisation de tous les paramètres (Castaing et *al* ; 1999).

B. Conséquences d'ordre hépatique :

Il s'agit essentiellement de la régénération hépatique. Cette capacité de régénération du foie restant après hépatectomie en fait un organe tout à fait à part (Stevenson ; 1988, Castaing et *al* ; 1999, Tillson ; 2003, Durand-Fontanier et *al* ; 2008).

CHAPITRE IV
REGENERATION
HEPATIQUE

IV. La régénération hépatique :

Le foie peut réguler avec précision sa croissance et sa masse (Fausto ; 2000). La régénération hépatique a fait l'objet de plusieurs recherches avec différents protocoles expérimentaux chez différentes espèces animales (Nishida et *al* ; 1991, Columbano et Shinozuka ; 1996, Meyer et *al* ; 1999, Murphy et *al* ; 2001, Rozga ; 2001, Iwakiri et *al* ; 2002), cependant, le modèle d'hépatectomie partielle chez les rongeurs, conçu pour la première fois par Higgins et Anderson en 1931, a été le plus utilisé (Kahn et *al* ; 1988, Sakamoto et *al* ; 2000, Gaglio et *al* ; 2002, Ku et *al* ; 2002).

Le processus de régénération hépatique après hépatectomie partielle ne régénère pas les lobes hépatiques réséqués. Il s'agit plutôt d'un processus d'hyperplasie compensatoire dans lequel les lobes restants augmentent de taille en raison de la prolifération cellulaire, dans le but de remplacer la perte de masse fonctionnelle (Fausto et Webber ; 1994, Fausto ; 2000). Bien que les mécanismes de déclenchement de la régénération hépatique puissent être similaires, l'évolution temporelle de la procédure varie selon les espèces. Chez certains rongeurs, la masse du foie d'origine est restaurée à environ 100% en 7 à 10 jours (Bucher ; 1963).

IV-1. Les régulateurs de croissance hépatique :

Pour une meilleure compréhension du mécanisme de régénération hépatique, il est indispensable de connaître les différents régulateurs de croissance hépatique qui influencent fortement ce processus. Ces derniers se divisent en trois :

- Les mitogènes complets des cellules hépatiques ;
- Les facteurs de croissance co-mitogéniques ;
- Les inhibiteurs de croissance.

Les mitogènes complets sont des substances qui stimulent directement la synthèse d'ADN et la mitose des hépatocytes en culture dans un milieu sans sérum. Le facteur de croissance épidermique « EGF » (Epidermic Growth Factor), le facteur de croissance transformant α « TGF- α » (Transforming Growth Factor α), le facteur de croissance des hépatocytes « HGF » (Hepatocyte Growth Factor) et le facteur de croissance des fibroblastes « FGF » (Fibroblast Growth Factor), sont des mitogènes complets. Les co-mitogènes n'ont aucun effet direct sur la prolifération des hépatocytes en culture, mais ils améliorent les effets stimulants des mitogènes complets et réduisent les effets des inhibiteurs de croissance. L'insuline, le glucagon, les hormones de croissance, les facteurs de croissance insuline-like, les hormones

thyroïdiennes, parathyroïdiennes et cortico-surréaliennes, ainsi que le Ca^{2+} , la vitamine D, les prostaglandines, les œstrogènes et certaines cytokines (par exemple, le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6) sont parmi les composés co-mitogéniques. Le TGF- β inhibiteur de la prolifération hépatique, et certaines interleukines figurent parmi les inhibiteurs de la régénération hépatique (Fausto et Mead ; 1989, Michalopoulos ; 1990, Diehl ; 1999, Fausto ; 2000).

IV-2. Mécanismes cellulaires de la régénération du foie :

Peut-être la première question à se poser sur la régénération hépatique est celle qui a pour but de définir le type de cellule responsable de cette croissance hyperplasique. La croissance dans le foie adulte dépend d'un système cellulaire à deux niveaux, composé d'hépatocytes et de cellules progénitrices (souches), appelées les cellules ovals (Fausto et Campbell ; 2003, Fausto ; 2004). Ce qui est unique dans le foie, c'est le fait que les cellules différenciées (hépatocytes) constituent la première ligne de réponse à une blessure ou une résection, tandis que les cellules souches (cellules ovals) fonctionnent comme un compartiment de réserve (Figure N° V-1). Le foie se distingue nettement des autres tissus, comme le muscle squelettique, dans lequel les myocytes différenciés ne se répliquent pas, mais la régénération après une lésion peut se produire à travers la prolifération des cellules précurseurs (cellules satellites) (Tanaka ; 2003, Wozniak et *al* ; 2005), ou le cœur, dans lequel il y a peu ou pas de prolifération des myocytes différenciés ou des précurseurs immatures (Mathur et Martin ; 2004).

Un autre type de réponse cellulaire se produit dans le foie des rongeurs après une blessure produite par l'administration de galactosamine (Dabeva et Shafritz ; 1993), la consommation d'une ration déficiente en choline contenant l'éthionine (Shinozuka et *al* ; 1978), ou l'administration de l'acétylaminofluorène aux animaux ayant subi une hépatectomie partielle (Evarts et *al* ; 1987). Dans ces cas, il y a une réplification étendue des structures ductulaires contenant les cellules ovals qui se répliquent et se différencient en hépatocytes. Ainsi, les cellules ovals fonctionnent comme un compartiment de réserve qui est activé chaque fois que la prolifération des hépatocytes est inhibée. L'importance de la prolifération des cellules souches à un stade avancé de la cirrhose est incertaine, car chez les individus souffrant d'une cirrhose hépatique, le repeuplement conduisant à la restauration de la fonction ne se produit pas (Falkowski et *al* ; 2003, Roskams et *al* ; 2003). Plus probablement, la prolifération des cellules progénitrices dans ce cas est une conséquence de l'épuisement de la capacité

proliférative des hépatocytes (sénescence réplivative), et peut augmenter le risque de transformation maligne (Fautso et Riehle ; 2005).

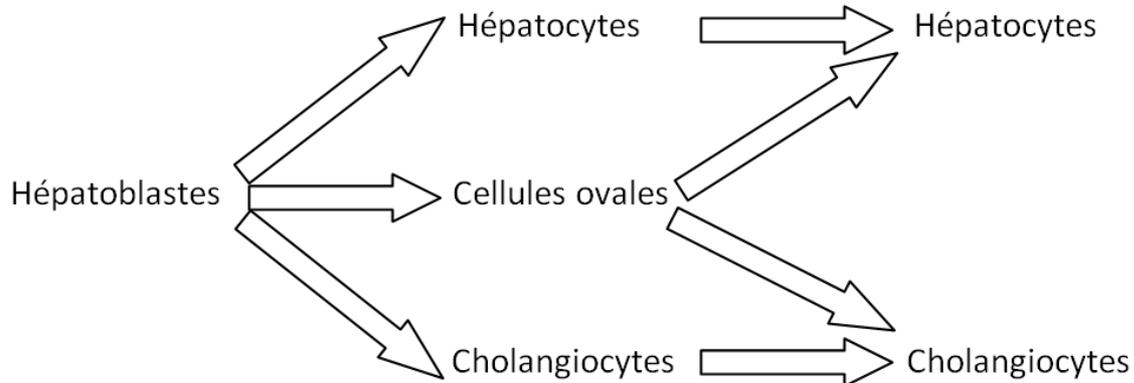


Figure N° IV-1 : Lignées cellulaires du foie : Durant l'embryogénèse, les hépatoblastes donnent lieu à des hépatocytes et des cholangiocytes matures, qui peuvent se répliquer suite à une stimulation. Quand la prolifération est inhibée, les cellules ovales, qui servent de compartiment de réserve, peuvent se différencier en hépatocytes ou en cholangiocytes (Fausto et Riehle ; 2005).

Les cellules non parenchymateuses jouent également un rôle essentiel dans ce processus (Grisham ; 1962). Comme avec les hépatocytes, la réplification des cellules non parenchymateuses est relativement bien synchronisée, le pic de réplification des cellules non parenchymateuses suit celui des hépatocytes après plusieurs heures. Fonctionnellement, les cellules de Kupffer, les cellules endothéliales et les cellules étoilées sont probablement essentielles pour la prolifération normale des hépatocytes parce que ces cellules fournissent presque toutes les cytokines et les facteurs de croissance nécessaires à la réplification des hépatocytes (Fautso et Riehle ; 2005).

IV-3. Cycle cellulaire des hépatocytes :

Dans le foie normal, très peu d'hépatocytes se répliquent. Au cours de la régénération hépatique chez les rongeurs après une hépatectomie partielle (ablation d'environ 70% du foie), environ 95% des hépatocytes se divisent dans le foie des animaux jeunes. Cette proportion tombe à environ 70% chez les animaux âgés, où le rétablissement de la masse hépatique est considérablement plus lent que chez les jeunes (Bucher ; 1963). Indépendamment de la proportion des hépatocytes qui se répliquent lors de la régénération du

foie, la réplication ne commence qu'après plusieurs heures suivant l'hépatectomie partielle (environ 12 h chez le rat et de 32 h chez la souris). L'état de repos des hépatocytes est connu sous le nom G0, ce qui indique que les cellules ne sont pas en cyclicité. Après hépatectomie partielle, ils entrent dans le cycle cellulaire (phase G1), les progrès de réplication de l'ADN (phase S), puis subissent une mitose (phase M). Les différences dans le calendrier de l'initiation et le pic de réplication des hépatocytes après hépatectomie partielle (24 h chez le rat et 42 h chez la souris) reflètent la variabilité de la durée de la phase G1 entre les espèces. Des expériences dans lesquelles des hépatocytes de rats ont été transplantés dans des foies de souris ont démontré que la synchronisation de la réplication cellulaire est autonome, comme les hépatocytes de chaque espèce ont maintenu leur horloge interne de réplication en dépit d'être placés dans un autre tissu environnant (Weglarz et Sandgren ; 2000).

IV-4. Réplication des hépatocytes : la progression de l'amorçage et du cycle cellulaire :

L'étude des mécanismes de la régénération du foie a évolué à partir de la recherche d'une molécule unique capable de déclencher le processus complet, de l'analyse des parcours individuels, et enfin, de l'investigation des voies multiples et leurs interactions. Au moins trois voies ont été identifiées dans le foie en régénération : (a) une voie des cytokines qui est en grande partie responsable de l'entrée des hépatocytes de repos dans le cycle cellulaire (transition de G0 à G1), un processus qui est connu sous le nom d'amorçage, (b) une voie de facteurs de croissance qui est responsable de la progression du cycle cellulaire (progression de la phase G1 à la phase S), (c) une voie encore mal décrite qui relie les signaux métaboliques avec la synthèse ribosomale et la machinerie de réplication d'ADN (Nelsen et *al* ; 2003).

Chacune de ces voies est nécessaire, mais insuffisante, pour la régénération. Non seulement il y a une obligation pour la participation de chaque voie individuellement, mais leur interaction est également essentielle pour la croissance régénérative. Peut-être en raison de l'importance de la régénération du foie pour la survie d'un organisme, il y a une redondance significative entre les composantes de chaque voie tel que l'absence d'une seule composante provoque généralement un retard et/ou la réduction de la régénération, mais rarement un échec complet. La carence de quelques gènes spécifiques peut provoquer une mortalité précoce après une hépatectomie partielle, bien que cette mortalité puisse ne pas être directement attribuable au blocage du cycle cellulaire des hépatocytes (Fausto et Riehle ; 2005).

IV-4-1. Activation des gènes après une hépatectomie partielle :

L'analyse de l'amorçage et de la progression des phases de la régénération hépatique rend clair le fait que ce processus exige la participation de multiples cytokines et facteurs de croissance. Ces agents activent un très grand nombre de gènes, notamment les gènes qui peuvent ne pas être directement liés à la prolifération cellulaire. Il y a une réponse très rapide des gènes précoces après hépatectomie partielle ; cette réponse implique des gènes codant pour des protéines avec diverses fonctions (Taub ; 1996).

Parmi les gènes activés dans la réponse immédiate précoce, il y a les proto-oncogènes (gènes impliqués dans le contrôle de la division cellulaire) *c-fos*, *c-jun* et *c-myc*, et les facteurs de transcription *NFκB*, *STAT3*, *AP-1* et *C/EBPβ*. Des données sur l'expression des gènes au cours de la phase d'amorçage de la régénération hépatique, en utilisant l'analyse des micro-réseaux d'oligonucléotides, ont révélé qu'environ 185 gènes peuvent être impliqués dans la réponse des gènes précoces, y compris les facteurs de transcription, les gènes du cycle cellulaire, et les gènes impliqués dans la transduction du signal, l'inflammation, le remodelage de la matrice extracellulaire et le métabolisme (Su et *al* ; 2002).

Une autre analyse des réseaux transcriptionnels pendant la régénération hépatique, a démontré une atténuation du programme de transcription pour la synthèse des lipides et des hormones et une augmentation de la transcription des gènes liés à l'assemblage du cytosquelette et la réplication de l'ADN (White et *al* ; 2004). Dans l'ensemble, ces études ont révélé un motif compliqué de coordination de l'expression des gènes à partir du moment de l'hépatectomie partielle jusqu'au moment de la réplication de l'ADN des hépatocytes (Fausto et Riehle ; 2005).

IV-4-2. Voie des cytokines et amorçage des hépatocyte :

Les cytokines sont impliquées dans l'initiation de la régénération du foie. Elles amorcent les hépatocytes pour entrer dans le cycle cellulaire et répondre à l'effet mitogène des facteurs de croissance. Les principaux participants dans le réseau des cytokines sont le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine-6 (IL-6). Il est intéressant de noter que ces molécules typiquement pro-inflammatoires participent à l'initiation de la régénération du foie, et quelques expériences avec des souris knockout suggèrent que les récepteurs du TNF de type I (TNFR1) et de l'IL-6 peuvent être essentiels pour la régénération complète (Cressman et *al* ; 1996, Yamada et *al* ; 1997). Il a été d'intérêt de découvrir que le facteur des cellules souches,

qui est en aval de l'IL-6, peut restaurer la prolifération des hépatocytes chez les souris knockout IL-6 (Ren et al ; 2003).

Le TNF et l'IL-6 augmentent très rapidement après hépatectomie partielle, et sont des composants de la voie TNF → TNFR1 → NFκB → IL-6 → STAT3. Le NFκB et l'IL-6 ont des fonctions de protection dans le foie, et il n'est donc pas clair à ce stade si ces propriétés régissent leur rôle dans la régénération, ou si elles ont aussi un effet direct sur la prolifération cellulaire. Le blocage de l'activation du NFκB dans les hépatocytes et les cellules non parenchymateuses inhibe la réplication des hépatocytes après hépatectomie partielle (Chaisson et al ; 2002).

Toutefois, le blocage de ce facteur de transcription dans les hépatocytes seuls n'a pas d'effet majeur sur la régénération. Ces expériences suggèrent que, dans le foie régénérant, l'activité du NFκB, que ce soit en tant qu'initiateur de la régénération du foie ou comme un facteur de survie, est plus importante dans les cellules non parenchymateuses que dans les hépatocytes, peut-être parce que l'action du TNF dans les hépatocytes est de courte durée (Fausto et Riehle ; 2005).

Il est déroutant que le TNF et l'IL-6 augmentent après une hépatectomie partielle en particulier parce que ces cytokines sont des médiateurs importants de la réponse de la phase aigüe, cependant, il y a une petite activation des gènes de réponse de la phase aigüe après une hépatectomie partielle, et aucune réplication des hépatocytes ne se produit dans le contexte de réponse de la phase aigüe sans hépatectomie. Les effets différentiels du TNF et de l'IL-6 dans ces deux conditions peuvent dépendre de l'activité des suppresseurs de signalisation des cytokines (SOCS) qui modulent les voies de signalisation des cytokines (Krebs et Hilton ; 2000, Alexander et Hilton ; 2004). En particulier, l'IL-6 conduit à l'activation du STAT3, et le STAT3 induit l'expression du SOCS3 au moment de l'activité maximale de l'IL-6 et du STAT3 dans le foie en régénération (Campbell et al ; 2001). Le SOCS3 est alors présumé pour empêcher de nouvelles activations du STAT3, ce qui pourrait mettre fin à la signalisation de l'IL-6. Le rôle précis du SOCS3 dans le foie en régénération doit être étudié plus en détail pour confirmer ces conclusions (Fausto et Riehle ; 2005).

Si une augmentation de l'expression du TNF est l'une des premières étapes de l'initiation de la régénération du foie après hépatectomie partielle, qu'est ce qui déclenche cette augmentation? Un premier suspect est une endotoxine (lipopolysaccharide ou LPS) produite dans l'intestin par des bactéries à Gram négatif. Les souris qui sont de mauvais répondeurs

LPS, les rats traités avec des antibiotiques pour tuer la flore intestinale et les rongeurs axéniques (exempts de tous germes) ont un pic retardé de réplication de l'ADN après une hépatectomie partielle (Cornell ; 1985, Cornell et *al* ; 1990), cependant, une étude utilisant des souris knockout pour les récepteurs de LPS (toll-like receptors 2 et 4) ainsi que des souris déficientes en CD14, une molécule qui participe dans la liaison au récepteur LPS , ne présentaient aucune anomalie dans le TNF ou l'IL-6 à l'initiation de la régénération du foie (Fausto et Riehle ; 2005).

Des défauts dans ces voies de cytokines ont été trouvés après une hépatectomie partielle chez les souris dépourvues de Myd88, une molécule intracellulaire clé dans les voies de signalisation du LPS et des autres cytokines. Ces expériences suggèrent que les ligands qui partagent des voies de signalisation avec le LPS, plutôt que le LPS lui-même, peuvent déclencher la libération de cytokines dans la phase d'amorçage de la régénération du foie. Une autre constatation importante en ce qui concerne l'activation des cytokines après une hépatectomie partielle est la démonstration que l'activation des cytokines et la réplication de l'ADN sont sévèrement altérées chez les souris dépourvues des composants du complément C3a et C5a (Strey et *al* ; 2003). En particulier, les souris double knockout manquant à la fois le C3a et le C5a avaient des troubles de production du TNF et de l'IL-6 après une hépatectomie partielle, et une pauvre activation du NF κ B et du STAT3. Ces données démontrent que les composants du complément peuvent signaler par le biais de leurs récepteurs au début de la régénération du foie pour induire la production des cytokines (Daveau et *al* ; 2004), cependant, on ne sait pas quels sont les agents qui peuvent être responsables de l'augmentation des composants du complément après hépatectomie partielle (Fausto et Riehle ; 2005).

IV-4-3. Voie des facteurs de croissance et progression du cycle cellulaire :

Les cytokines amorcent les hépatocytes pour réagir aux facteurs de croissance. Il y a au moins trois facteurs qui sont d'une importance majeure pour la régénération du foie : Hepatocyte Growth Factor (HGF), Transforming Growth Factor α (TGF- α), et Heparin-Binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF). Le HGF et le TGF- α sont de puissants stimulateurs de la réplication des hépatocytes en culture. L'HGF est produit par les cellules non parenchymateuses du foie et d'autres tissus et peut agir sur les hépatocytes par un mécanisme paracrine ou endocrine (Peddiaditakis et *al* ; 2001). L'HGF est stocké dans la matrice extracellulaire de divers tissus sous une forme liée inactive, et peut être libéré par l'activité

des protéases. Dans le foie en régénération, la libération des préformés HGF et la transcription accrue des gènes semblent simultanément se produire. L'HGF est impliqué dans plusieurs processus dans plusieurs types de cellules, y compris la mobilité et le développement des tissus. Les signaux de l'HGF par le récepteur c-met, et des travaux sur des souris présentant un défaut conditionnel de ce récepteur ont montré que la signalisation de l'HGF/c-met joue un rôle important dans la survie des cellules après hépatectomie partielle (Huh et *al* ; 2004). Un autre travail réalisé avec un système similaire a indiqué que la signalisation par le récepteur c-met conduit à l'activation des MAP kinases ERK1/2 (Borowiak et *al* ; 2004). Les puissants effets mitogéniques et de survie de l'HGF ont été à l'étude pour des effets thérapeutiques dans les lésions du foie et la fibrose (Ido et *al* ; 2004).

Le TGF- α et l'HB-EGF sont membres de la famille des ligands du facteur de croissance épidermique (EGF), et les deux signalent par les récepteurs de l'EGF, qui sont connus pour activer une cascade de phosphorylation qui mène à la réplication de l'ADN. Le TGF- α est produit par les hépatocytes et fonctionne par le biais d'un mécanisme autocrine, comme les hépatocytes à la fois produisent les ligands et contiennent les récepteurs appropriés pour la liaison (Mead et Fausto ; 1989).

Bien que le TGF- α puisse avoir des effets sur la motilité cellulaire et la vascularisation, son effet principal dans le foie est la promotion de la prolifération des hépatocytes. L'expression de l'ARNm du TGF- α , qui est très faible dans le foie normal, augmente après une hépatectomie partielle avant le début de la réplication de l'ADN. Le TGF- α se trouve sous une forme précurseur ancrée à la membrane de la cellule, à partir de laquelle il peut être libéré sous l'effet de métalloprotéinases. On ne sait pas si ce mécanisme post-traductionnel de la libération du TGF- α est activé après une hépatectomie partielle, bien qu'il ait été démontré à se produire dans des cellules en culture (Argast et *al* ; 2004). Les souris knockout dépourvues du TGF- α n'ont montré aucun défaut dans la régénération du foie (Russell et *al* ; 1996).

L'expression de l'HB-EGF est fortement augmentée dans le foie en régénération après hépatectomie partielle (Kiso et *al* ; 1995), avant l'augmentation de la transcription de l'HGF et du TGF- α . Une étude suggère que l'HB-EGF relie l'amorçage et la progression des phases de la régénération du foie (Mitchell et *al* ; 2004). L'HB-EGF est également ancré dans la membrane cellulaire comme une molécule précurseur, mais seule la transcription du gène HB-EGF, et non les modifications post-traductionnelles de la protéine, a été examinée dans le foie en régénération. Malgré le chevauchement partiel entre les fonctions du TGF- α et l'HB-EGF,

les souris knockout déficientes en HB-EGF ont un retard temporel de réplication de l'ADN après une hépatectomie partielle. Ainsi, il est probable que l'HGF, le TGF- α , et l'HB-EGF ont des effets uniques sur la réplication des hépatocytes et leur survie, et sont tous nécessaires pour une régénération optimale. Chez l'homme, les taux sériques du TGF- α ont été utilisés pour évaluer la régénération après hépatectomie (Tomiyama *et al* ; 1997). En outre, les niveaux plasmatiques de l'HB-EGF augmentent 5 à 7 jours après résections hépatiques majeures (lobectomie ou segmentectomie), mais pas après sub-segmentectomie (Yamada *et al* ; 1998).

IV-4-4. Interactions entre les cytokines et les facteurs de croissance :

Le motif coordonné de l'expression des gènes dans le foie en régénération suggère que les cytokines, les facteurs de croissance et les signaux métaboliques qui régulent l'expression des gènes doivent interagir. Bien que peu de données concernant les facteurs métaboliques soient disponibles (Nelsen *et al* ; 2003), plus d'informations sont disponibles sur les interactions entre les cytokines et les facteurs de croissance. Les expériences sur les effets des facteurs de croissance sur les hépatocytes *in vivo* ont montré que les hépatocytes dans le foie normal sont très peu sensibles à l'HGF et au TGF- α , toutefois, les hépatocytes normaux montrent une réponse mitogène substantielle si les animaux reçoivent une injection unique de TNF précédant une infusion des facteurs de croissance. Ainsi, le TNF, qui à lui seul ne fonctionne pas comme un mitogène complet, augmente fortement la sensibilité des hépatocytes aux effets des facteurs de croissance (Webber *et al* ; 1998).

Un travail avec une lignée cellulaire d'hépatocytes en culture a identifié un mécanisme par lequel le TNF interagit avec la signalisation des facteurs de croissance. L'exposition de ces cellules au TNF a activé une métalloprotéinase de la matrice de la famille ADAM dite TACE (Lee *et al* ; 2003), qui clive le précurseur TGF- α ancré dans la membrane cellulaire (Argast *et al* ; 2004). Le libéré, TGF- α activé se lie au récepteur EGF et active les MAP kinases, conduisant à la réplication d'ADN. On ne sait pas si TACE participe à l'initiation de la régénération du foie, mais l'activité de plusieurs métalloprotéinases augmente lors de la régénération du foie (Kim *et al* ; 2000). Il est possible que l'activation des métalloprotéinases de la matrice constitue une étape clé dans le déclenchement de la régénération du foie, parce que ces enzymes peuvent cliver le TGF- α et l'HB-EGF en facteurs de croissance actifs. En outre, d'autres types de métalloprotéinases peuvent libérer l'HGF à partir des sites de la matrice extracellulaire (Fausto et Riehle ; 2005).

IV-5. La stéatose et l'efficacité de régénération :

Dans la phase pré-répllicative de la régénération du foie des rongeurs après hépatectomie partielle, l'infiltration graisseuse des lobes résiduels se produit. Bien que ce phénomène a été observé pendant des décennies (Ludewig et *al* ; 1939, Murray et *al* ; 1981), il a reçu un regain d'intérêt ces derniers temps, comme la stéatose hépatique est une maladie de plus en plus fréquente chez l'homme (Lonardo, 1999). Chez l'homme, la stéatose laisse présager un mauvais résultat après résection (Behrns et *al* ; 1998), ou transplantation hépatique (Todo et *al* ; 1989, D'Alessandro et *al* ; 1991).

En accord avec la notion que la graisse peut inhiber la régénération proprement dite, les rongeurs avec des déficits dans la signalisation de leptine concomitante avec une stéatose hépatique montrent de graves déficits dans la réponse proliférative à l'hépatectomie partielle (Selzner et Clavien ; 2000, Yang et *al* ; 2001). En conséquence, PPAR- α , qui régule les changements des lipides hépatiques chez les rongeurs, semble être nécessaire à la régénération hépatique normale (Anderson et *al* ; 2002). Les souris déficientes en PPAR- α montrent également une stéatose hépatique, cependant, ce n'est pas tous les modèles de la stéatose hépatique qui ont montré une faible réponse régénérative à l'hépatectomie partielle. Les modèles de stéatose induit par une diète comme les rongeurs nourris par une diète déficiente en méthionine-choline n'ont pas une régénération retardée (Zhang et *al* ; 1999, Picard et *al* ; 2002), ce qui suggère que la déficience en signalisation de leptine plutôt que la stéatose elle-même pourrait nuire à la régénération. La notion que la graisse dans le foie pourrait aider plutôt qu'entraver la régénération a été approfondie en examinant la réponse proliférative à l'hépatectomie partielle chez les souris dont l'accumulation normale de la graisse a été empêchée (Farrell ; 2004, Shleyer et *al* ; 2004).

Ces souris qui avaient soit la suppression du récepteur glucocorticoïde spécifique des hépatocytes, ou ont reçu de fortes doses de leptine (qui inhibe la synthèse de graisse dans le foie), ont non seulement montré un échec de l'adipogenèse après hépatectomie partielle, mais ont également eu un profond déficit dans la prolifération des hépatocytes, ce qui suggère que l'accumulation de graisse est essentielle pour la régénération du foie normal. Bien que les mécanismes reliant la stéatose et la régénération hépatique ne soient pas clairs, l'activation des cytokines dans le développement de la stéatose dans certains modèles est parallèle à celle des premières phases de régénération. En outre, il se peut que la graisse accumulée constitue

une source nutritionnelle pour les hépatocytes répliquants à un moment où la fonction mitochondriale peut être altérée (Guerrieri et *al* ; 2002).

IV-6. La masse du foie et la capacité de régénération :

Chez les rongeurs et les humains, il existe une relation entre la croissance du foie et la masse corporelle. Chez les rongeurs, l'élimination d'un maximum de 30% du foie ne parvient pas à provoquer une vague synchronisée de prolifération des hépatocytes après l'opération, bien que le foie retrouve finalement sa masse. Dans les résections impliquant l'élimination de 40 à 70% du foie, il existe une relation linéaire entre la quantité du tissu réséqué et l'étendue de la prolifération des hépatocytes (Bucher ; 1963), mais les résections supérieures à 70% causent un taux de mortalité élevé. En transplantation hépatique chez les animaux et chez l'homme, un petit foie transplanté dans un grand receveur croît jusqu'à ce que le rapport optimal masse hépatique/masse corporelle soit atteint. A l'inverse, un gros foie transplanté dans un petit récipient ne se développe pas, cependant, il y a des limites pour la capacité de croissance des petits transplants, de sorte que les foies transplantés qui représentent moins de 0,8 à 1% de la masse corporelle (« Small-for-size ») ne parviennent pas à se développer et entraînent une morbidité et une mortalité élevée (Fausto et Riehle ; 2005).

Les données obtenues à partir des expériences sur les rongeurs peuvent être utiles en ce qui concerne ce problème. Il a été démontré que chez la souris une hépatectomie de 30% provoque la réaction d'amorçage, mais ne parvient pas à induire la progression du cycle cellulaire (Mitchell et *al* ; 2004), toutefois, la prolifération cellulaire peut être induite par une injection unique de l'HB-EGF. Ainsi, l'HB-EGF semble jouer un rôle crucial dans la transition de l'amorçage à la progression du cycle cellulaire dans le foie en régénération, et pourrait être utilisé en clinique pour stimuler la croissance des transplants. D'autres données qui sont particulièrement utiles pour le problème des transplants « Small-for-size » chez l'homme ont montré que le taux élevé de mortalité survenant chez des souris après une hépatectomie de 85% pourrait être grandement amélioré par le blocage du récepteur des produits terminaux de glycation avancée (RAGE). Le blocage du RAGE chez ces animaux a augmenté la production du TNF et de l'IL-6, a amélioré l'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10, a augmenté l'activation du NFκB, et la réplication de l'ADN des hépatocytes (Cataldegirmen et *al* ; 2005).

Sur la base de ces expériences, il est convenable de dire que la combinaison du blocage du RAGE avec la perfusion de l'HB-EGF pourrait être efficace dans la promotion de la

croissance des transplants « Small-for-size ». Avec l'apparition récente de la transplantation cadavérique et la transplantation hépatique à partir d'un donneur vivant, la possibilité d'étudier la régénération du foie chez l'homme de plus près a surgi (Fausto et Riehle ; 2005).

Il est intéressant de noter que plusieurs rapports ont montré que le foie résiduel du donneur en transplantation à partir d'un donneur vivant se développe plus lentement que la partie transplantée, et n'atteint finalement qu'environ 85% de la masse d'origine du foie du donneur (Pomfret et *al* ; 2003, Humar et *al* ; 2004).

Les raisons de cet écart de la croissance ne sont pas connues. Comme la fonction hépatique est entièrement restaurée dans le donneur à un mois après la transplantation, il est possible qu'il y ait donc un manque de signaux stimulateurs de croissance, comme la masse supplémentaire n'est pas nécessaire pour maintenir une fonction hépatique normale. D'autre part, il est probable que, même s'il est capable de fonctionner adéquatement dans des conditions normales, le foie d'un donneur incomplètement régénéré peut avoir un déficit dans sa capacité de réserve (Fausto et Riehle ; 2005).

Cette brève discussion sur l'étendue de la régénération souligne le manque de connaissances sur les mécanismes qui aboutissent à la régénération du foie. Bien qu'il existe peu d'indices sur les signaux moléculaires qui agissent comme un mécanisme d'arrêt, il est logique de penser que le processus se termine lorsque la fonction est restaurée. Aussi plausible est la notion que la régénération se termine parce que les facteurs qui déclenchent et favorisent la prolifération cellulaire ne sont que transitoirement activés lors de la récupération à la suite d'une résection ou une blessure, une notion qui est en accord avec les données expérimentales, toutefois, aucune donnée disponible n'explique intégralement comment l'équilibre précis entre la masse du foie et la masse corporelle est atteint, et comment le maintien de cet équilibre concerne les voies métaboliques et prolifératives dans le foie (Fausto et Riehle ; 2005).

PARTIE
EXPERIMENTALE

CHAPITRE V

MATERIEL

ET METHODES

V. Matériel et méthodes :**V-1. Objectif de l'expérimentation :**

Le but de notre expérimentation est d'utiliser l'ablation de la rate comme une technique d'amélioration du pouvoir régénératif du foie après d'importantes résections hépatiques ayant pour conséquence l'apparition du syndrome « Small-for-size ».

L'étude a porté sur la faisabilité des différentes techniques chirurgicales pratiquées sur le foie et la rate au même moment et séparément, l'exploration de la fonction du foie et de son potentiel régénératif par des analyses biochimiques associées à une étude histopathologique, et la recherche des répercussions de la splénectomie totale sur l'organisme par une étude de la formule et la numération sanguine.

La vitesse du processus de régénération hépatique, la fiabilité et la reproductibilité des résections hépatiques chez les rongeurs constituent les éléments essentiels sur lesquels on s'est orienté pour le choix de l'espèce.

V-2. Matériel :**V-2-1. Animaux d'expérimentation :**

Pour la réalisation de notre étude, on a utilisé 24 lapins mâles, adultes, de race locale et de poids variant entre 1.5 et 2 kg. Les animaux ont été mis dans des cages individuelles à température et lumière contrôlées pour une période d'adaptation de trois jours, où une alimentation équilibrée et un abreuvement *ad libitum* ont été mis à leur disposition.

V-2-2. Matériel chirurgical :

La réalisation de notre expérimentation a nécessité l'utilisation d'un matériel chirurgical de routine (Figure N° V-1), des produits anesthésiques et un matériel de prélèvements (Figure N° V-2).

Le matériel chirurgical est composé de :

- Champ opératoire ;
- Pinces à champ « crabe » ;
- Lame bistouri ;
- Pinces de préhension à mors mousses ;

- Sonde cannelée à spatule ;
- Ciseaux de Mayo ;
- Pinces hémostatiques de Pauchet ;
- Ecarteurs de Farabeuf ;
- Pince porte aiguille.



Figure N° V-1 : Matériel chirurgical.



Figure N° V-2 : Produits anesthésiques et matériel de prélèvement.

V-3. Méthodes :**V-3-1. Description de l'expérimentation :**

Les lapins ont été répartis en 4 groupes, chaque groupe est composé de 6 individus :

- **1^{er} groupe** : Représente le groupe témoin ou contrôle « C », qui a subi une simple laparotomie exploratrice « Sham-operation » ;
- **2^{ème} groupe** : Les individus de ce groupe ont subi une splénectomie totale « Sp » ;
- **3^{ème} groupe** : On a pratiqué chez les lapins de ce groupe une hépatectomie partielle « Hp » ;
- **4^{ème} groupe** : Les animaux de ce groupe ont subi une splénectomie totale associée à une hépatectomie partielle « Hp+Sp ».

Des analyses biochimiques ont été réalisées après prélèvement sanguin obtenu par cardiocentèse au 3^{ème} jour postopératoire chez les lapins des groupes « C », « Hp » et « Hp+Sp ».

Le groupe « Sp » a subi une ponction cardiaque au 10^{ème} jour après l'opération. Les résultats obtenus sont comparés à ceux du 2^{ème} prélèvement, pratiqué à la même période chez le groupe « C ».

Pour la réalisation d'une étude histopathologique, les fragments obtenus à partir des lobes hépatiques réséqués chez les groupes « Hp » et « Hp+Sp » ont servi de témoin, et ont été comparés avec un deuxième prélèvement pratiqué chez les mêmes groupes à la fin de la période de suivi. L'étape suivante consistait en la mise des spécimens prélevés dans une solution de Formol¹ à 10% afin d'assurer leur fixation.

On a mené l'étude histopathologique au niveau du Laboratoire Vétérinaire Régional de Mostaganem. Les analyses biochimiques et hématologiques ont été réalisées au sein du Laboratoire d'analyse Maâchi.

V-3-2. Anesthésie et préparation de l'animal :

Avant toutes procédures, les animaux ont subi une diète hydrique de 12 h, pour éviter tout vomissement au cours de l'intervention.

¹ PANREAC® (Barcelona, Espagne).

Le protocole anesthésique débute par une injection intramusculaire de Buprénorphine², à raison de 0.05 mg/kg, suivie d'une injection d'Acépromazine³ par voie intraveineuse et de Kétamine⁴ par voie intramusculaire à raison de 0.8 mg/kg et 40 mg/kg respectivement (Figure N° V- 3). Une fois l'animal anesthésié, le site opératoire est préparé par rasage et application de polyvidone iodée⁵ à 10% (Figure N° V-4), ensuite, un champ opératoire est mis en place (Figure N° V-5).

L'injection de Buprénorphine procure une analgésie de 6 à 12 h, son association à la Kétamine et l'Acépromazine permet d'obtenir un temps opératoire de 35 minutes, cette anesthésie générale suffit largement pour la réalisation d'une hépatectomie partielle et une splénectomie totale. L'appréciation de la profondeur de l'anesthésie est basée sur la surveillance des reflexes de l'animal et si nécessaire un supplément d'anesthésie est administré à l'animal.

V-3-3. Technique chirurgicale :

L'opération a débuté par la préparation du matériel chirurgical et sa stérilisation à une température de 150 °C pendant 20 minutes. Entre-temps, on se prépare d'une façon aseptique à l'acte chirurgical en mettant la tenue chirurgicale et des gants stériles.

Après anesthésie et préparation de l'animal, ce dernier est placé en décubitus dorsal et une incision est pratiquée au niveau de la ligne blanche à partir du processus xiphoïde jusqu'à l'ombilic (Figure N° V-6). L'hémorragie des petits vaisseaux cutanés est contrôlée et deux pinces hémostatiques sont ensuite placées parallèlement en région sous-costale. L'incision est alors étendue afin de permettre un abord facile et simultané du foie et de la rate (Figure N° V-7). Une dilacération est pratiquée afin de séparer les deux plans, cutané et musculaire. Ce type d'incision est pratiqué chez tous les animaux, pour provoquer le même endommagement musculaire. A cette étape, chaque groupe a fait l'objet d'un protocole chirurgical différent :

- *1^{er} groupe (contrôle)* : A subi une opération timide communément appelée « Sham-operation ». Cette dernière consiste en une mobilisation de la rate et du foie tout en simulant les gestes chirurgicaux exercés au cours d'une hépatectomie partielle ou d'une splénectomie

² TEMGESIC® 0.3 mg/ml (Schering Plough, France).

³ CALMIVET® 0.5 mg/ml (VETOQUINOL, France).

⁴ KETAMINE® 25 mg/ml (PANPHARMA, France).

⁵ SEPTIDINE® (PHARMAGREB, Algérie).

totale. Ceci a pour but de soumettre les animaux du groupe contrôle aux mêmes conditions de stress qu'ont subi les animaux des autres groupes.

- **2^{ème} groupe (splénectomisé)** : A fait l'objet d'une splénectomie totale, la rate est manipulée avec douceur afin d'éviter toute lésion qui risque de provoquer une hémorragie importante. On commence par un isolement de la rate et du pédicule splénique (Figure N° V-8 et 9), ensuite, à l'aide du fil Polyglactine⁶ 910 USP 2-0, on pose des ligatures au niveau de l'artère et la veine splénique ainsi qu'au niveau des artères gastriques courtes (Figure N° V-10). Après avoir été ligaturés, ces vaisseaux sont sectionnés ce qui permet de retirer la totalité de la rate. Une inspection minutieuse est nécessaire pour s'assurer de l'absence de toute hémorragie.

- **3^{ème} groupe (hépatectomisé)** : A subi une hépatectomie partielle durant laquelle le lobe hépatique gauche a été enlevé. Le foie doit être manipulé en douceur et avec les doigts car l'utilisation des pinces de préhensions peut provoquer des lésions du parenchyme hépatique qui auront pour conséquence une hémorragie difficile à contrôler. On commence d'abord par identifier le foie et ses différents lobes (Figure N° V-11). La résection du lobe hépatique gauche peut représenter un challenge technique et des précautions doivent être prises pour éviter la ligature des branches sanguines et biliaires du lobe médian, ce qui conduira à une ischémie et une choléstase. Après identification du lobe hépatique gauche, ce dernier est soulevé délicatement et une ligature au fil de soie⁷ USP 3-0 est posée au niveau de la base du lobe aussi proximal que possible de la région hilare du foie (Figure N° V-12). Une deuxième ligature vient renforcer la première, et après quelques minutes, le lobe devient ischémique ce qui indique le moment idéal pour son ablation. Il est donc sectionné au bistouri tout en laissant un moignon qui permet aux ligatures de tenir en place (Figure N° VI-13).

- **4^{ème} groupe (hépatectomisé et splénectomisé)** : Ce groupe a subi, à la fois, les interventions chirurgicales pratiquées pour le groupe 2 et 3. Cette double intervention a commencé par l'ablation de la rate puis une hépatectomie partielle a été réalisée sur le lobe hépatique gauche de l'animal.

Après ces différents temps opératoires, les plans musculaires ont été suturés par un surjet au point passé au fil Polyglactine 910 USP 2-0 (Figure N° V-14) et la peau par des points simples séparés au fil Polyamide⁸ USP 2-0. La plaie a été ensuite pulvérisée d'Aluspray⁹, et

⁶ VICRYL® (ETHICON, Bruxelles).

⁷ SUPRAMID® (PRACTIGUT, Liège, Belgium).

⁸ SILK® (DEMTECH).

⁹ ALUSPRAY® (VETOQUINOL, France).

les animaux ont été mis dans un endroit calme et chaud en attendant leur réveil. Une application quotidienne d'antiseptique est effectuée jusqu'à la fin de la période du suivi.



Figure N° V-3 : Injection intraveineuse de l'anesthésie.

- MV : Veine marginale.

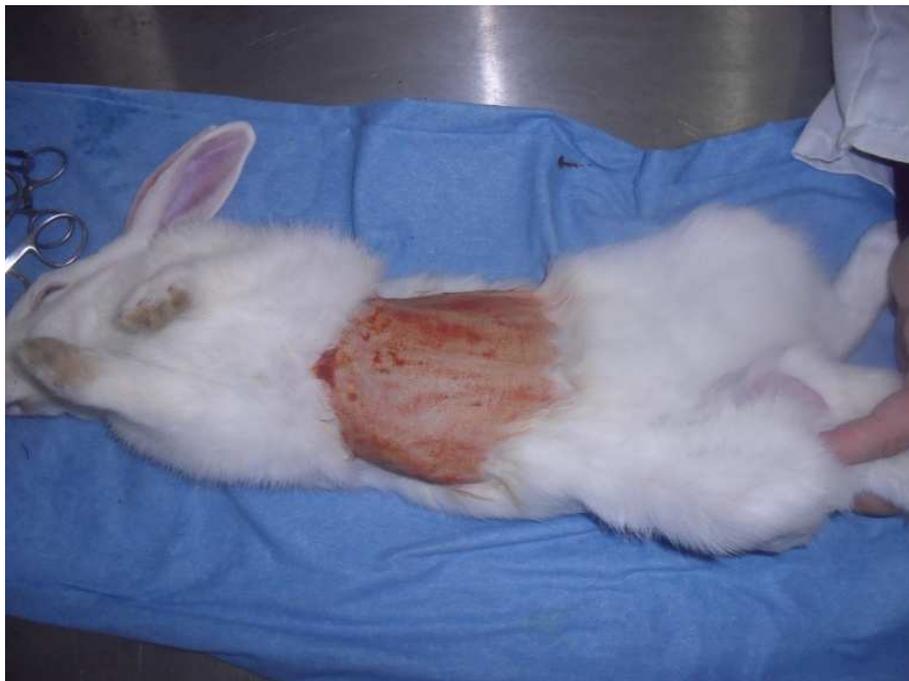


Figure N° V-4 : Application de l'antiseptique au niveau du site opératoire.



Figure N° V-5 : Mise en place d'un champ opératoire quadrillant la ligne d'incision chez l'animal placé en décubitus dorsal.

- LA : Ligne blanche



Figure N° V-6 : Incision cutanée au niveau de la ligne blanche commençant au processus xiphoïde et prolongée vers arrière jusqu'à l'ombilic.

- LA : Ligne blanche



Figure N° V-7 : Extension de l'incision cutanée en région sous costale.

- **La :** Ligne blanche
- **IC :** Région sous-costale

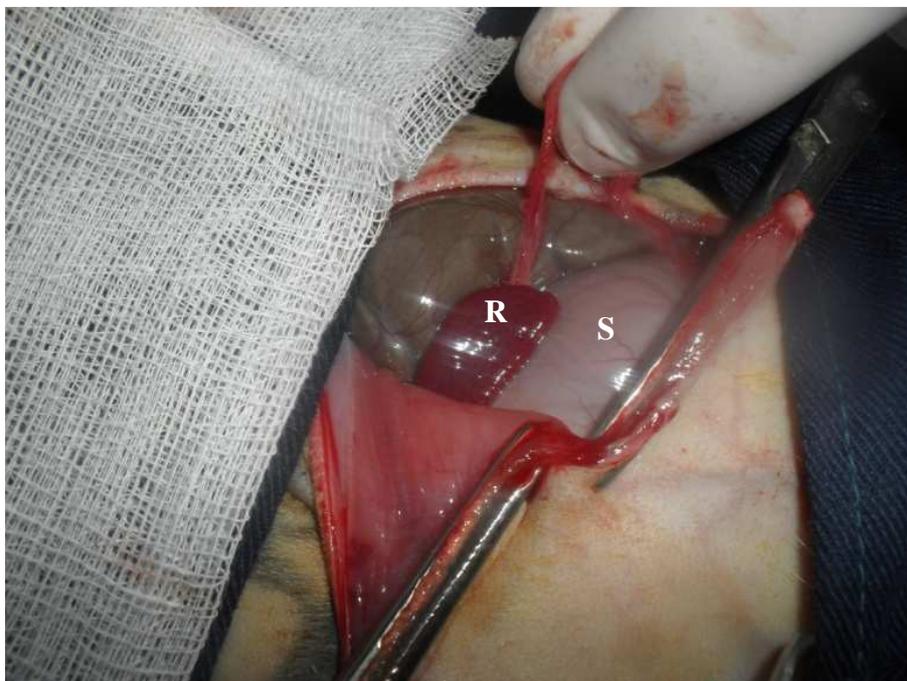


Figure N° V-8 : Identification de la rate.

- **R :** Rate.
- **S :** Estomac.

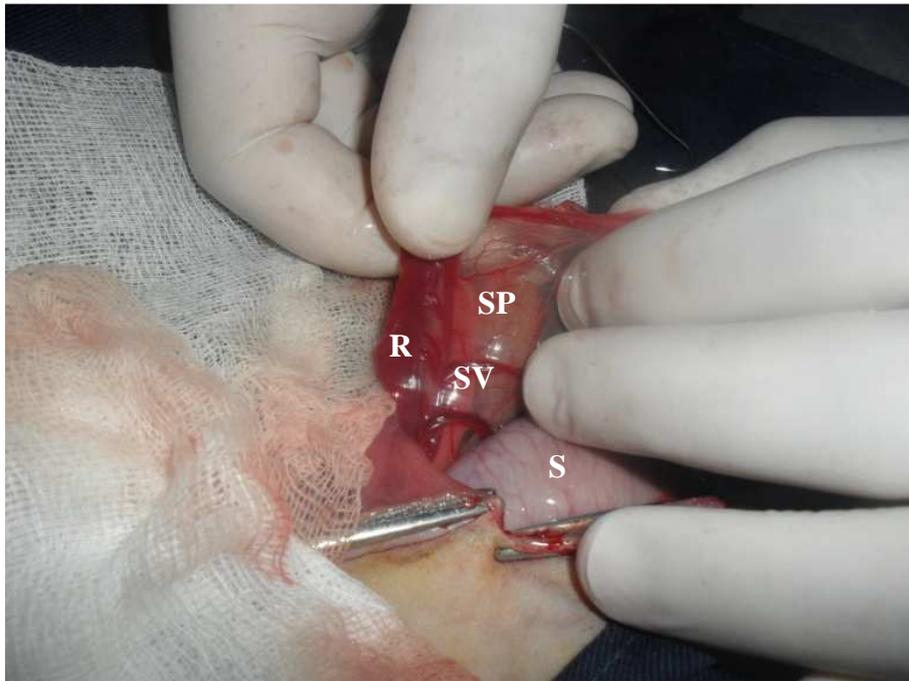


Figure N° V-9 : Identification du pédicule splénique contenant l'artère et la veine splénique.

- **SP :** Pédicule splénique.
- **SV :** Vaisseaux spléniques.
- **R :** Rate.
- **S :** Estomac.

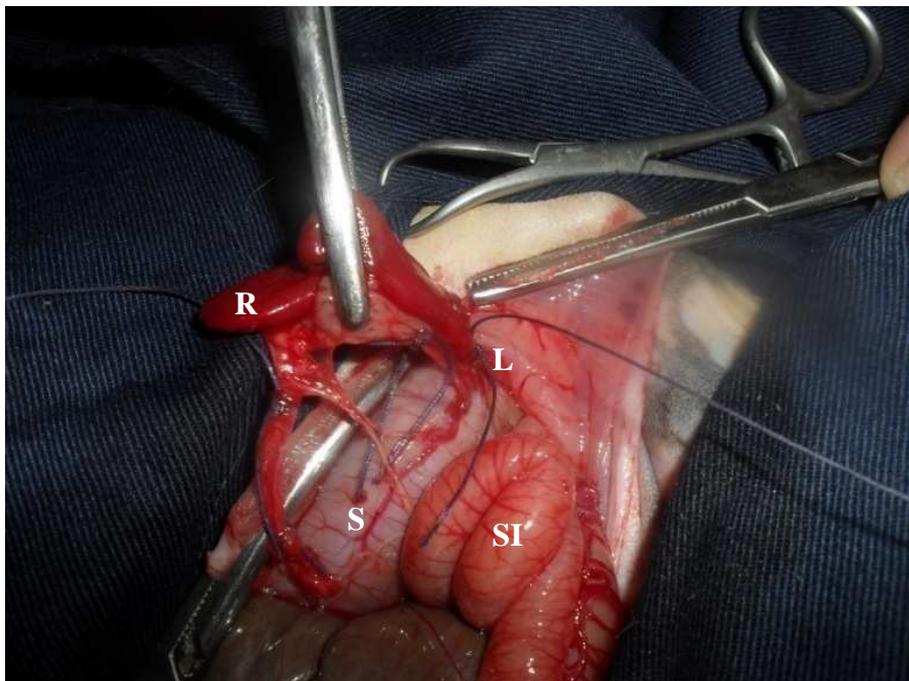


Figure N° V-10 : Ligature et section de l'artère et la veine splénique ainsi que les artères gastriques courtes au fil résorbable et ablation de la rate.

- **R :** Rate.
- **SI :** Intestin grêle.
- **S :** Estomac.
- **L :** Ligature.

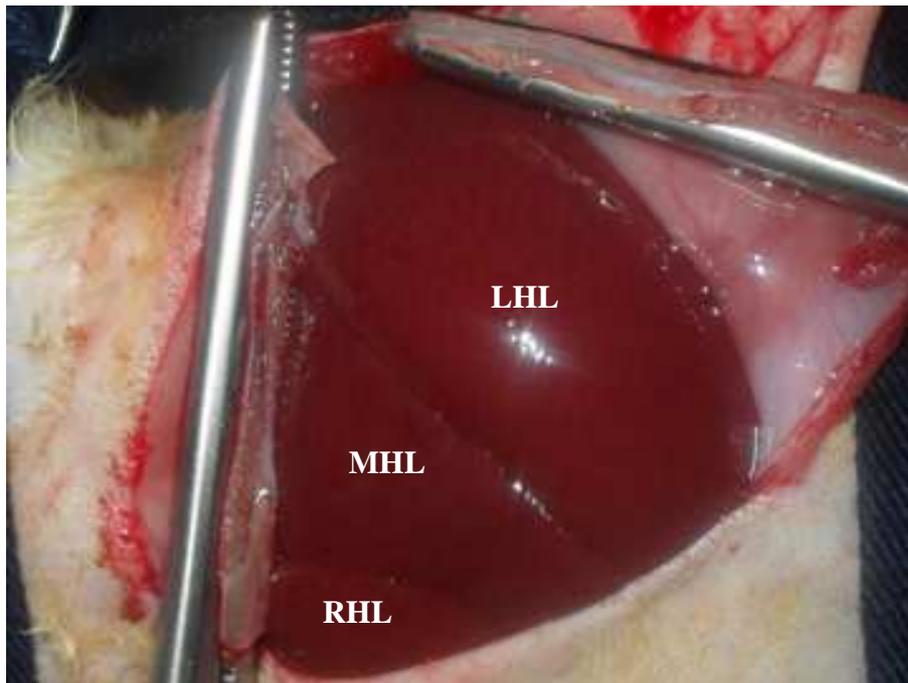


Figure N° V-11 : Identification du lobe hépatique latéral gauche.

- **LHL** : Lobe hépatique gauche.
- **RHL** : Lobe hépatique droit.
- **MHL** : Lobe hépatique médian.

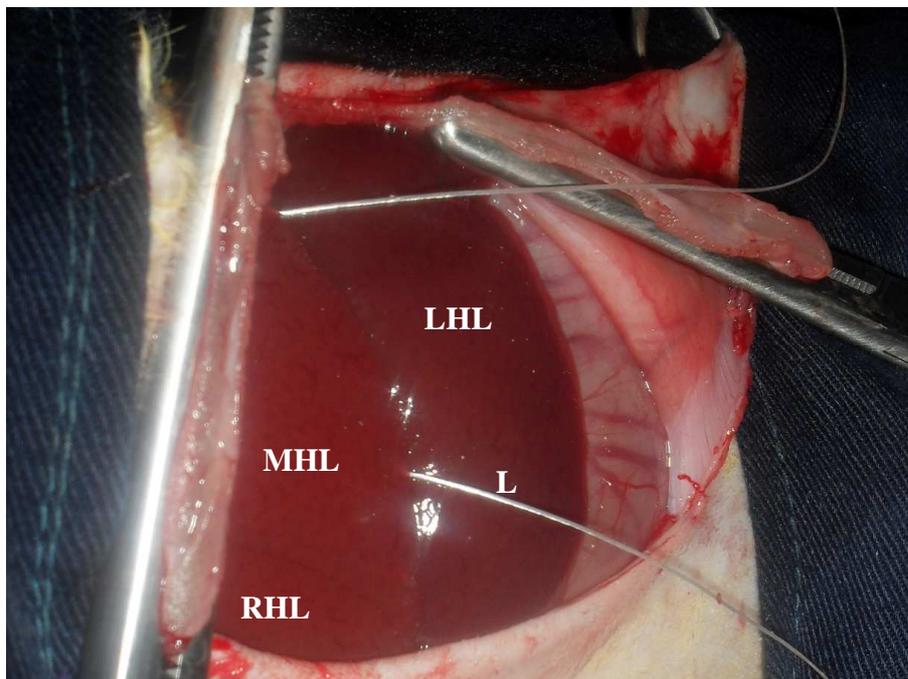


Figure N° V-12 : Mise en place d'une ligature au niveau de la base du lobe à proximité de la région hilaire ce qui cause une ischémie du lobe.

- **LHL** : Lobe hépatique gauche.
- **RHL** : Lobe hépatique droit.
- **MHL** : Lobe hépatique médian.
- **L** : Ligature.

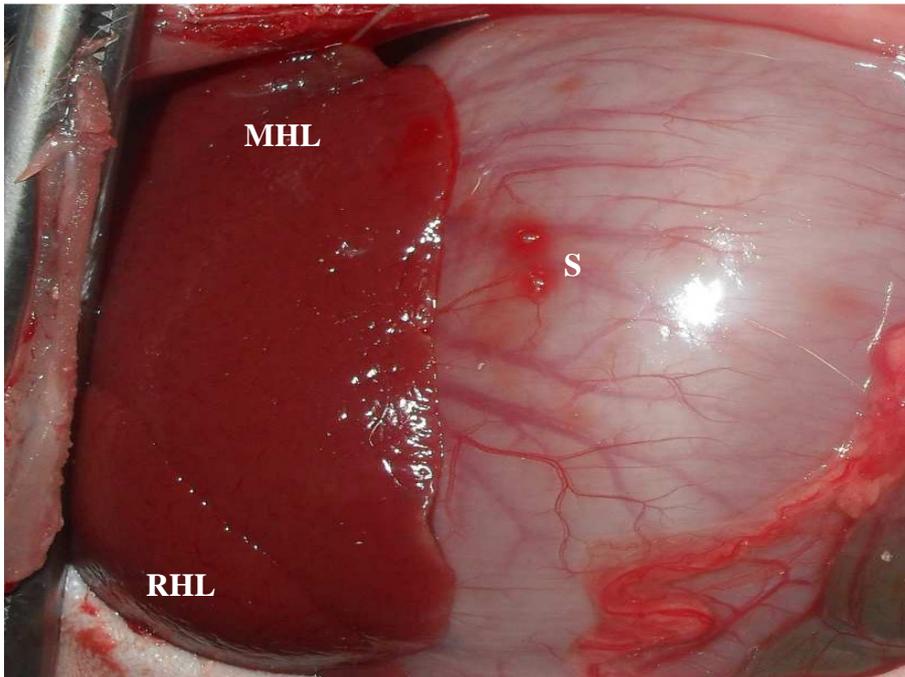


Figure N° V-13 : Section du lobe hépatique au bistouri tout en laissant une marge de tissu hépatique.

- **MHL** : Lobe hépatique médian.
- **RHL** : Lobe hépatique droit.
- **S** : Estomac.



Figure N° V-14 : Suture des plans musculaires par un surjet au point passé à l'aide d'un fil résorbable.

V-3-4. Protocole expérimental et paramètres de suivi :

V-3-4-1. Etude biochimique :

Les animaux des groupes « C », « Hp » et « Hp+Sp » ont subi des cardiocentèses le 3^{ème} jour après l'intervention dans le but d'étudier l'effet de l'ablation de la rate sur la régénération hépatique. La résection hépatique peut être suivie d'une cytolyse et d'une choléstase se traduisant par une augmentation des taux sériques des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale. Des dosages des taux sériques des transaminases hépatiques (alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase) ont donc été effectués afin d'évaluer et de comparer les degrés de cytolyse du foie après hépatectomie partielle avec et sans splénectomie totale, et une mesure des taux de bilirubine totale a été utilisée comme méthode indirecte de l'évaluation du fonctionnement hépatique.

Pour réaliser ces analyses biochimiques, des prélèvements de sang ont été faits sur des tubes héparinés¹⁰ après ponction cardiaque en utilisant des cathéters¹¹ 21G×3/4". Le dosage des transaminases hépatiques a été effectué par cinétique enzymatique à 37 °C et le taux de bilirubine totale a été dosé par la méthode Jendrassik sur automate Roche COBAS INTEGRA 400+.

V-3-4-2. Etude hématologique :

Dans le but d'étudier l'effet de la splénectomie totale sur l'hémogramme, les échantillons de sang des animaux des groupes « C » et « Sp » ont été prélevés sur des tubes à EDTA¹² par cardiocentèse le 10^{ème} jour après l'intervention. Une FNS a été réalisée sur automate BECKMAN Coulter Act Diff par la suite. Les paramètres sanguins étudiés comportaient le nombre d'hématies, des plaquettes et des leucocytes, le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, le volume globulaire moyen « VGM », la teneur globulaire moyenne en hémoglobine « TGMH », et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine « CCMH ».

V-3-4-3. Etude histopathologique :

Pour étudier l'effet de l'ablation de la rate sur la régénération hépatique, nous avons procédé à une étude histopathologique du parenchyme hépatique restant après résection d'un lobe du foie.

¹⁰ VACUETTE® (PREMIUM).

¹¹ BLOOD COLLECTION SETS® (IMPROVE).

¹² IMPROVACUTER® (IMPROVE).

Au cours de l'intervention chirurgicale, un fragment du lobe hépatique réséqué a été rincé à l'eau distillée puis fixé dans le Formol à 10%. Cet échantillon est utilisé par la suite comme témoin afin de comparer la structure du parenchyme hépatique avant et après hépatectomie partielle.

Les animaux des groupes « Hp » et « Hp+Sp » ont été sacrifiés au 3^{ème} jour postopératoire, et leurs foies ont été récoltés. Les organes ont été traités par lavage à l'eau distillée puis découpés en fragments qui ont été conservés dans une solution de Formol à 10%.

Les spécimens ont été lavés à l'eau du robinet pour éliminer l'excès d'acide picrique, puis une déshydratation des tissus a été obtenue par passage dans une série de bains d'alcool (éthanol) aux gradients ascendants : 70°, 96° et 100° avec une durée de 7 h, 17 h et 4 h respectivement. Les échantillons ont été ensuite clarifiés par passage dans deux bains de chloroforme (1^{er} bain : 50% chloroforme + 50% alcool pendant 4 h, 2^{ème} bain : chloroforme pur pendant 4 h). Cette clarification consiste en un remplacement du déshydratant par une substance miscible avec la paraffine ce qui rend les échantillons plus transparents.

Les spécimens ont été mis dans des cassettes pour être imprégnés à chaud par une paraffine de routine (dont le point de fusion est de l'ordre de 54 à 56 °C), ensuite, la paraffine a été coulée au quart dans des moules en acier inoxydable chauffés à 60 °C et les fragments de tissus y ont été déposés. Après solidification de la paraffine, les blocs formés ont été congelés à -20 °C pour être réduits en coupe microscopiques d'épaisseur de 5 µm grâce à un microtome. Les coupes ont été ensuite étalées dans un bain marie d'histologie (à 50 °C) puis collées sur des lames grâce à l'albumine et séchées à 60 °C pendant 1 h pour éliminer la paraffine, puis on a procédé à la coloration par les étapes suivantes :

- Déparaffinage par passage dans deux bains de xylène de 15 minutes chacun ;
- Réhydratation par passage dans deux bains d'alcool absolu de 5 minute chacun puis dans un bain d'alcool à 70% pendant 5 minutes ;
- Coloration avec l'hématoxyline pendant 25 minutes ;
- Rinçage dans l'eau du robinet pendant 15 minutes ;
- Réduction de la coloration (du cytoplasme) par trempage rapide (1-2 secondes) dans l'acide chlorhydrique à 1% ;
- Lavage rapide à l'eau pour éliminer l'excès d'acide ;
- Coloration à l'éosine pendant 15 minutes ;
- Lavage à l'eau pour éliminer l'excès de colorant ;

- Déshydratation dans l'alcool à 70° pendant 10 minutes puis dans l'alcool absolu pendant 3 minutes ;
- Séchage des lames dans du papier buvard ;
- Clarification dans le xylène pendant 15 minutes ;
- Montage des lamelles à l'aide du baume de Canada en prenant soin de dégager les bulles d'air ;
- Séchage des lames à 60 °C pendant une nuit.

V-3-4-4. Analyse statistique :

Les résultats des études biochimiques et hématologiques ont été traités statistiquement en utilisant la 8^{ème} version du logiciel STATISTICA. Un test One-way ANOVA a été utilisé afin de comparer les résultats des groupes et un $p < 0.05$ a été considéré comme significatif.

CHAPITRE VI

RESULTATS

VI. Résultats

VI-1. Résultats cliniques :

De manière générale, les interventions chirurgicales se sont déroulées dans de bonnes conditions. L'incision au niveau de la ligne blanche avec extension sous-costale a permis un accès complet au lobe hépatique gauche, ce qui nous a facilité son ablation et la réalisation en même temps d'une ablation de la rate qui se trouve étroitement liée à l'estomac par le ligament gastro-splénique.

Le protocole anesthésique établi a permis une chirurgie sans douleur ni mouvements de l'animal et de rares cas ont nécessité des doses anesthésiques supplémentaires. Aucun problème n'a été rencontré au cours de la chirurgie splénique, cependant, en effectuant la résection hépatique, l'accès à la région hilare n'était pas sans difficulté, le problème majeur s'observait dans la mise en place des ligatures. Cette difficulté est due à l'étroitesse de l'endroit de la sortie des vaisseaux hépatiques.

Le réveil des animaux s'est produit de façon spontanée dans les deux heures qui ont suivi l'opération avec une reprise progressive de l'appétit. Aucune complication postopératoire ne s'est produite et l'ensemble des animaux a survécu pendant toute la période du suivi.

Une antiseptie quotidienne de la plaie a favorisé sa cicatrisation et a entraîné un rétablissement de la continuité de la peau dans un délai de moins d'une semaine. Tous les lapins ont conservé leur appétit et leur état général ne présentait aucun changement apparent après l'intervention.

VI-2. Résultats biochimiques :

Les analyses biochimiques effectuées sur les prélèvements obtenus des différents groupes ont révélé un taux sérique de transaminases hépatiques élevé chez le groupe des animaux qui ont subi une hépatectomie « Hp » par rapport au groupe contrôle, les taux enregistrés étaient de l'ordre de 133 UI d'ASAT par litre et 226 UI d'ALAT par litre. L'augmentation du taux sérique de l'ALAT était beaucoup plus importante (> 200 UI/l) par rapport à celle de l'ASAT. L'ablation du lobe hépatique gauche a entraîné un changement du niveau sérique de la bilirubine totale, représenté par une augmentation de l'ordre de 0.91 mg/dl au 3^{ème} jour.

Chez les animaux du groupe « Hp+Sp », les taux sériques d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine totale ont aussi augmenté, mais avec un niveau inférieur par rapport à celui observé chez les individus du groupe « Hp ».

La comparaison des résultats des dosages d'ASAT et d'ALAT par le test One-way ANOVA a révélé que les différences entre les taux d'ASAT et d'ALAT des trois groupes ont été très hautement significatives ($p < 0.001$) (Figure N° VI-1 et 2). Les mêmes résultats ont été notés après comparaison des taux de bilirubine totale chez les trois groupes, avec un $p < 0.02$ (Figure N° VI-3).

Tableau N° VI-1 : Résultats des analyse biochimiques.

Lot	Animal	Bilirubine totale (mg/dl)	ASAT (UI/l)	ALAT (UI/l)
Contrôle	C1	0,5	49	90
	C2	0,4	44	69
	C3	0,4	38	65
	C4	0,6	36	60
	C5	0,4	62	68
	C6	0,5	67	59
Hépatectomie	Hp1	1	116	267
	Hp2	0,9	152	191
	Hp3	0,9	140	226
	Hp4	0,5	97	170
	Hp5	0,7	104	369
	Hp6	1,5	194	137
Splénectomie + Hépatectomie	Hp+Sp1	0,7	120	193
	Hp+Sp2	0,7	74	100
	Hp+Sp3	1	84	159
	Hp+Sp4	0,7	114	208
	Hp+Sp5	0,5	31	186
	Hp+Sp6	0,7	61	110

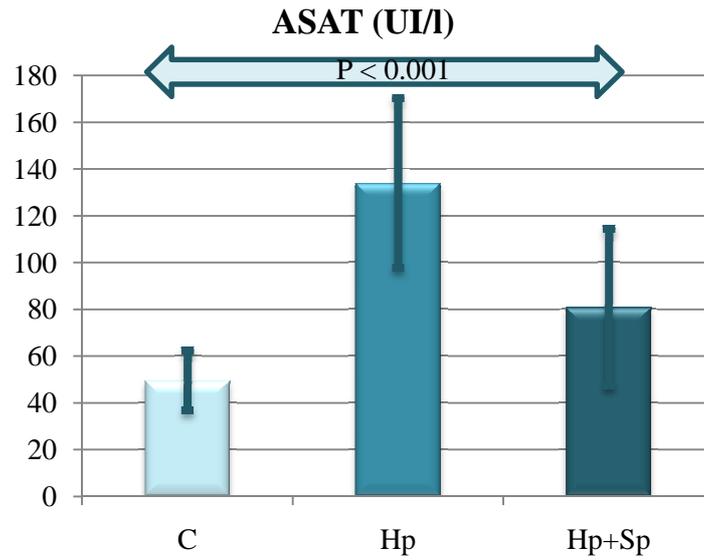


Figure N° VI-1 : Effet de la splénectomie totale sur le taux sérique de l'ASAT.

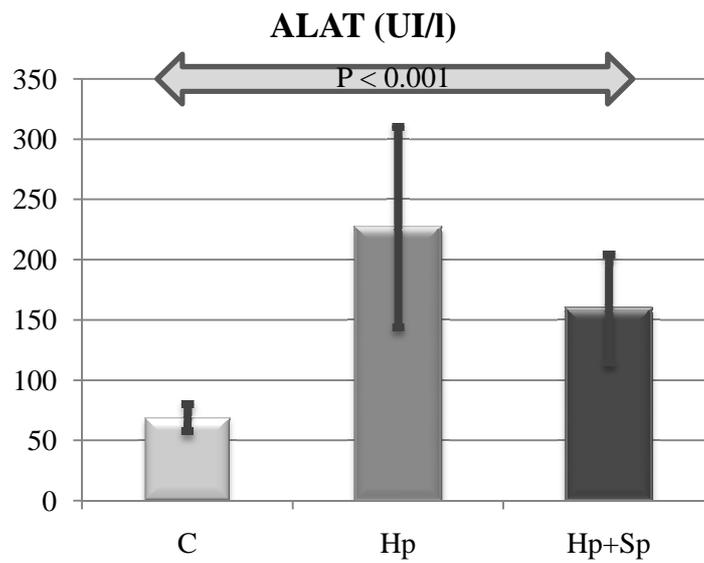


Figure N° VI-2 : Effet de la splénectomie totale sur le taux sérique de l'ALAT.

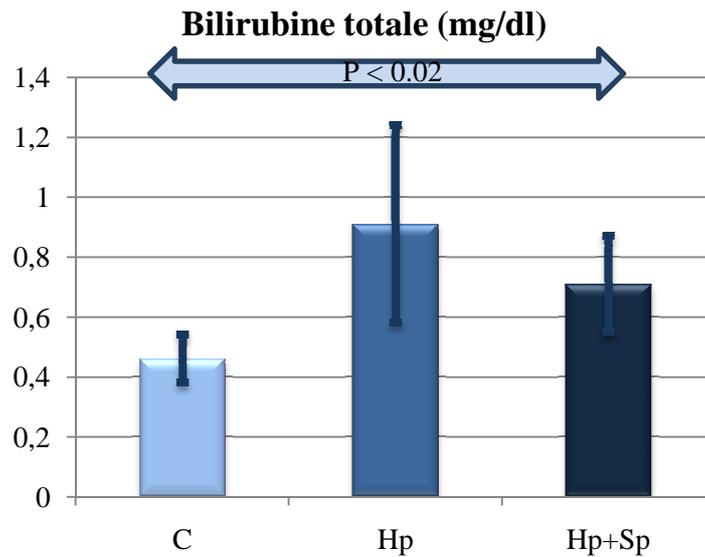


Figure N° VI-3 : Effet de la splénectomie totale sur le taux sérique de la bilirubine totale.

VI-3. Résultats hématologiques :

Les résultats des analyses hématologiques enregistrés dans le tableau N° VI-2 montrent que les nombres des hématies et des leucocytes n'ont présenté aucun changement significatif après ablation totale de la rate (Figure N° VI-4). Le taux d'hémoglobine et l'hématocrite sont aussi restés à peu près les mêmes (Figure N° VI-5). La splénectomie totale n'a causé aucun changement significatif du volume globulaire moyen, de la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (Figure N° VI-6), cependant, le nombre de plaquettes a considérablement augmenté chez les animaux splénectomisés. En comparant le taux des plaquettes des animaux du groupe contrôle avec ceux splénectomisés, la différence a été très hautement significative ($p < 0.01$) (Figure N° VI-7).

Tableau N° VI-2 : Résultats des analyses hématologiques.

Lot	Animal	Hématie (M/mm ³)	Plaquette (/mm ³)	Leucocyte (/mm ³)	Hémoglobine (g/dl)	Hématocrite (%)	VGM (fl)	TGMH (pg)	CCMH (g/dl)
Contrôle	C1	4,54	654000	8100	9,3	28,8	63,5	20,6	32,4
	C2	5,75	667000	8300	11,8	35	60,9	20,5	33,6
	C3	6,41	522000	4200	12,7	37,5	58,6	19,8	33,8
	C4	5,93	414000	5500	12,1	37	62	23	36
	C5	6,64	386000	6500	14,6	41,8	63	21,9	34,8
	C6	5,82	513000	6300	13	36,9	63	22,3	35,3
Splénectomie	Sp1	4,42	953000	4000	10,3	29	66	23,2	35,4
	Sp2	6,91	785000	9100	14,6	41,1	60	21,2	35,6
	Sp3	5,52	667000	6600	12,1	34,9	63	21,8	34,5
	Sp4	5,81	791000	3300	12	34,4	59	20,6	34,8
	Sp5	6,36	732000	7200	14,6	41,6	65,5	22,9	35
	Sp6	6,38	606000	9500	14,4	40,8	63,8	22,5	35,3

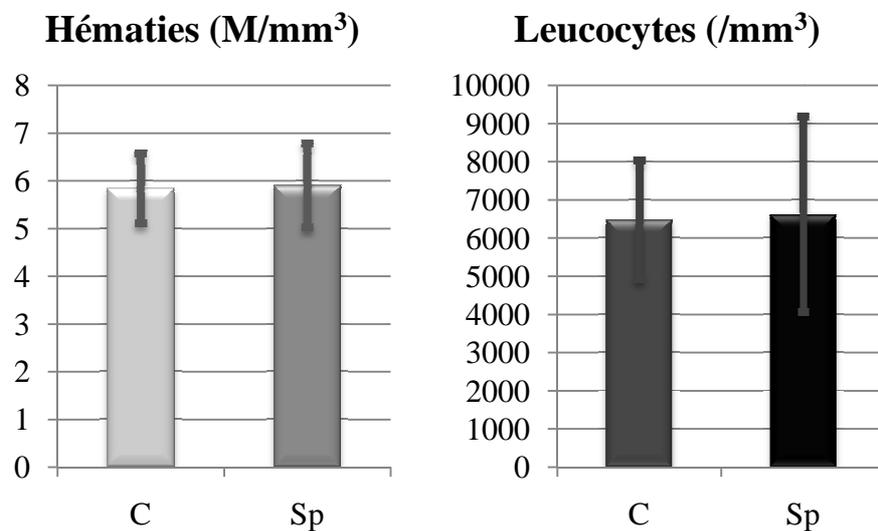


Figure N° VI-4 : Effet de la splénectomie totale sur le nombre des hématies et des leucocytes.

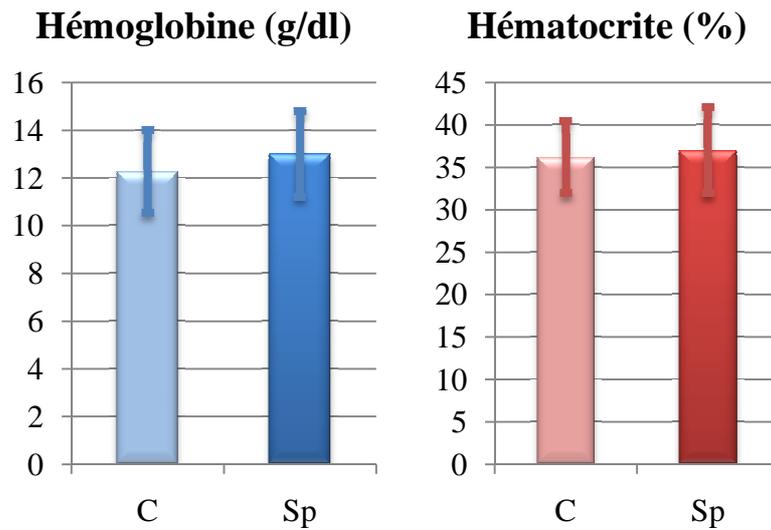


Figure N° VI-5 : Effet de la splénectomie totale sur l'hémoglobinémie et l'hématocrite.

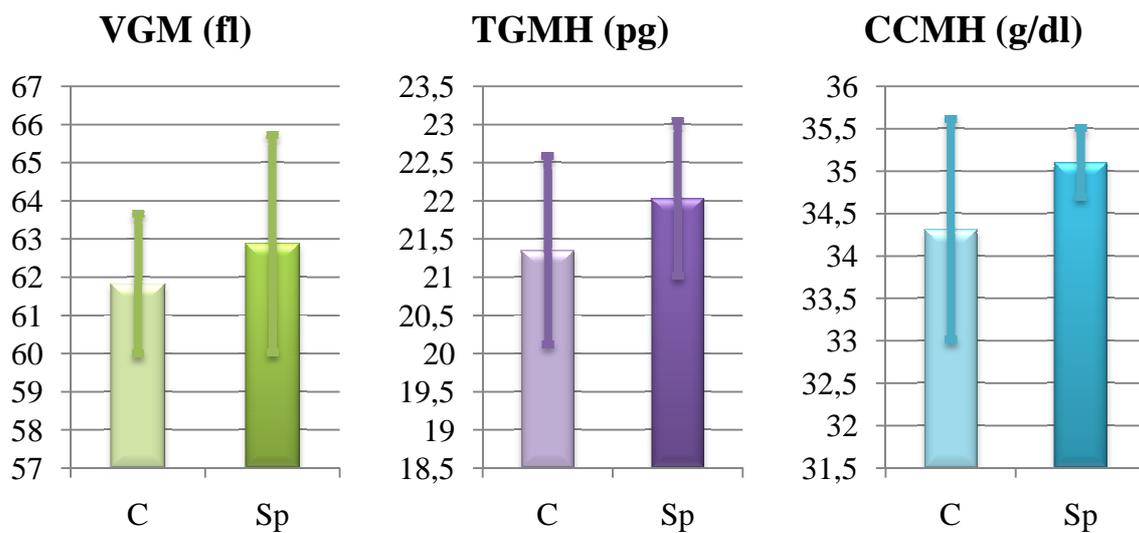


Figure N° VI-6 : Effet de la splénectomie totale sur le volume globulaire moyen, la teneur globulaire moyenne en hémoglobine et la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

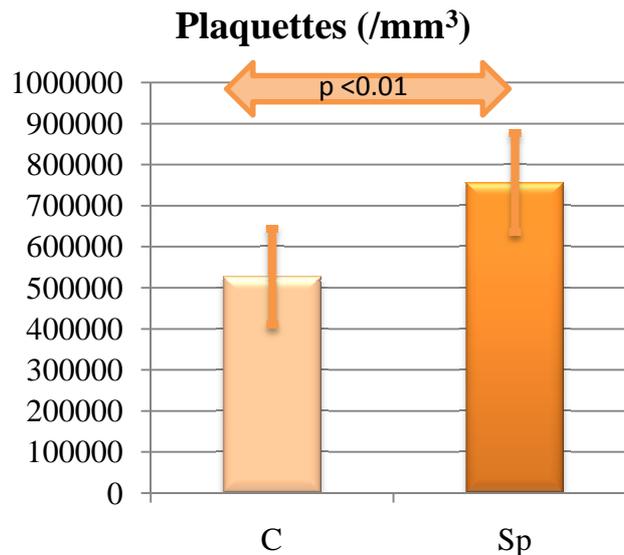


Figure N° VI-7 : Effet de la splénectomie totale sur le nombre des plaquettes.

VII-4. Résultats histologiques :

Le fragment de parenchyme hépatique obtenu à partir du lobe réséqué a été utilisé comme témoin. Les sections histologiques obtenues à partir de ce lobe ont montré la structure histologique habituelle du foie. Les veines centrales étaient de taille normale et la lumière des sinusoides était bien évidente. Les hépatocytes étaient en quasi-totalité quiescents et arrangés en lames d'hépatocytes avec une épaisseur normale (une seule cellule par lame) (Figure N° VI-8 et 9).

L'évaluation histopathologique de la régénération hépatique s'est basée sur plusieurs changements morphologiques. Les principaux changements sont le nombre d'hépatocytes binucléés et des figures mitotiques, et l'épaississement des lames d'hépatocytes.

Le tissu hépatique restant après hépatectomie partielle a montré une prolifération cellulaire caractérisée par l'apparition des plus importants signes de la régénération hépatique, et qui se résumait en quelques hépatocytes binucléés, certaines figures mitotiques et l'épaississement de quelques lames cellulaires. (Figure N° VI-10), cependant, aucune réaction ductulaire n'a été observée chez les animaux du groupe « Hp ».

L'observation du tissu hépatique restant après hépatectomie partielle a montré que ces changements ont été plus nombreux et plus évidents chez les animaux du groupe « Hp+Sp ». Le nombre de figures mitotiques et des cellules binucléées était plus élevé après ablation de la

rate. Cette forte prolifération cellulaire s'est traduite par l'épaississement des lames d'hépatocytes avec arrangement de deux ou plusieurs hépatocytes dans une même lame, conduisant ainsi à un rétrécissement de la lumière des sinusoides (Figure N° VI-11).

L'augmentation du nombre des figures mitotiques et d'hépatocytes binucléés était beaucoup plus importante aux voisinages des régions centrolobulaires, ayant pour conséquence la création de zones claires et sombres (Figure N° VI-12).

D'autres changements morphologiques ont été observés chez les animaux splénectomisés tels que la réaction ductulaire qui consiste en une prolifération des cholangiocytes et des cellules ovales (Figure N° VI-13), et l'élargissement des veines centrales (Figure N° VI-14).

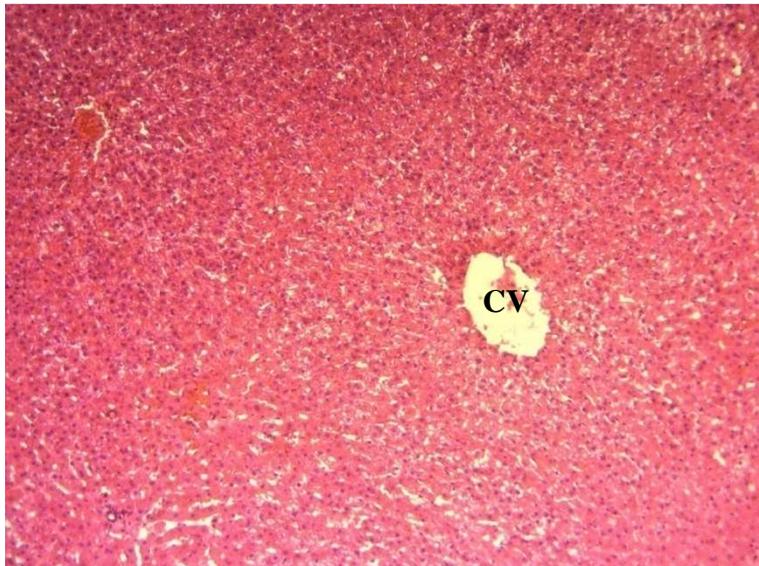


Figure N° VI-8 : Section histologique du lobe hépatique réséqué montrant la structure histologique normale du foie, lapin ; 100X ; H&E.

- CV : Veine centrale.

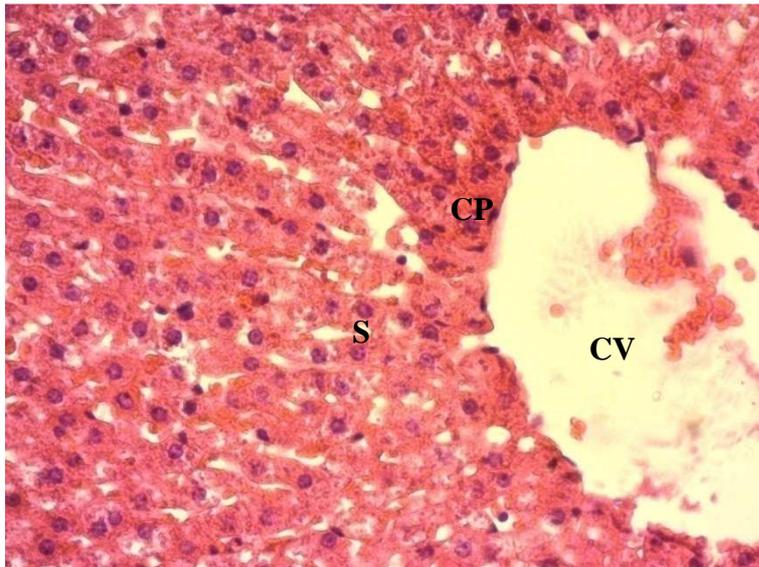


Figure N° VI-9 : Section histologique du lobe hépatique réséqué montrant la structure histologique normale du foie, lapin ; 400X ; H&E.

- CV : Veine centrale.
- S : Sinusoïde.
- CP : Lame cellulaire.

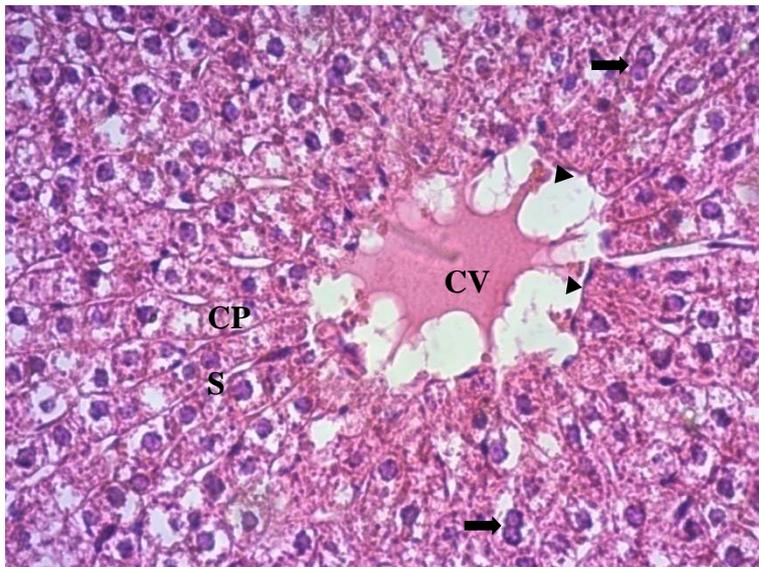


Figure N° VI-10 : Coupe histologique du tissu hépatique restant après hépatectomie partielle montrant des signes de régénération hépatique qui sont quelques hépatocytes binucléés (flèches), des lames cellulaires doublées (pointes de flèche) et des sinusoides bien apparents ; 400X ; H&E.

- CV : Veine centrale.
- CP : Lame cellulaire.
- S : Sinusoides.

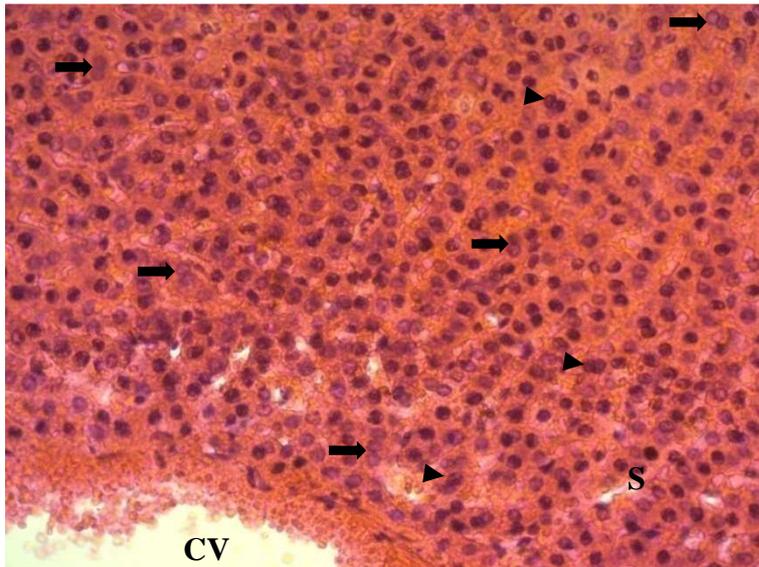


Figure N° VI-11 : Section du tissu hépatique restant des lapins « Hp+Sp » montrant des figures mitotiques proéminentes (pointes de flèche), plusieurs cellules binucléées (flèches) et des sinusoides moins apparents indiquant une forte régénération hépatique ; 400X ; H&E.

- CV : Veine centrale.

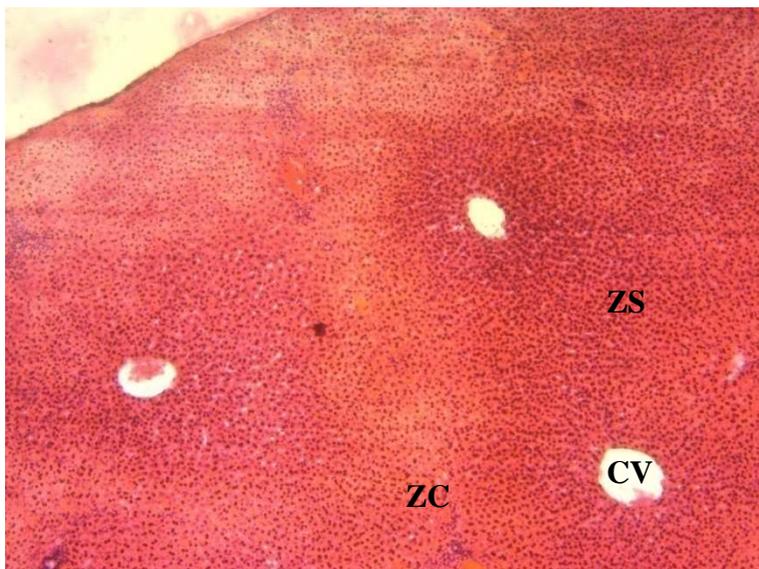


Figure N° VI-12 : Distribution irrégulière de la prolifération cellulaire créant des zones claires et sombres du parenchyme hépatique qui correspondent aux zones de prolifération cellulaire, lapin ; 100X ; H&E.

- CV : Veine centrale.

- ZS : Zone sombre.

- ZC : Zone claire.

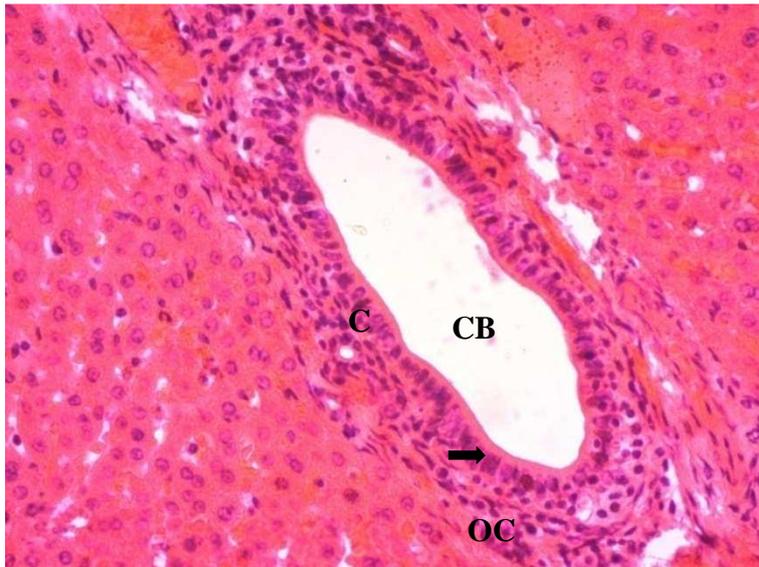


Figure N° VI-13 : Réaction ductulaire (flèche) correspondant à une prolifération des cholangiocytes et des cellules ovals, lapin ; 400X ; H&E.

- **CB :** Canalicule biliaire.
- **OC :** Cellules ovals
- **C :** Cholangiocytes.

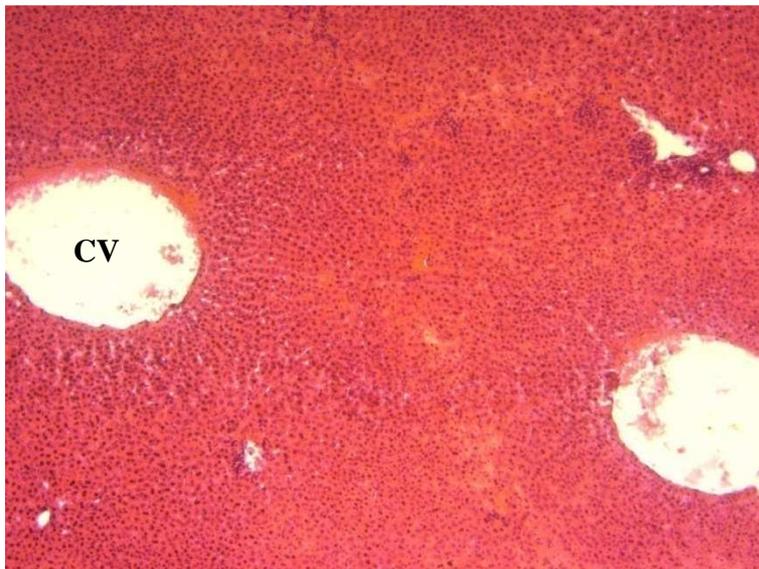


Figure N° VI-14 : Section hépatique représentant des veines centrales élargies, lapin ; 100X ; H&E.

- **CV :** Veine centrale.

CHAPITRE VII

DISCUSSION

VII. Discussion :

Les progrès dans le domaine de chirurgie hépatique ont abouti à la réalisation de meilleures résections hépatiques étendues et de transplantations de greffons partiels obtenus à partir de donneurs vivants ou décédés (Foster et *al* ; 2007, Abu Hilan et Lodge ; 2008). La perte du tissu hépatique est le stimulus le plus puissant de la régénération du foie (Dancygier ; 2010). Ce processus vital, ayant pour but la restauration de la masse hépatique, se trouve cependant entravé par le syndrome « Small-for-size ». Ce dernier est une manifestation clinique décrite après transplantation hépatique ou résection étendue du foie et consiste en un dysfonctionnement hépatique postopératoire caractérisé par une choléstase prolongée, une hypertension portale persistante, des coagulopathies et de hauts taux de morbidité et de mortalité (Tucker et Heaton ; 2005).

La masse hépatique minimale pouvant assurer un bon équilibre entre la régénération du foie, les fonctions hépatiques et les demandes métaboliques est toujours controversée (Kiuchi et *al* ; 2003, Mullin et *al* ; 2005). Kubota et *al* ; 1997 et Shoup et *al* ; 2003 ont décrit que la masse minimale permettant d'éviter l'apparition du syndrome « Small-for-size » après hépatectomie étendue ou transplantation hépatique doit représenter 25 à 30% du volume standard du foie d'un individu en bonne état de santé, alors qu'en présence d'une pathologie hépatique ce pourcentage devrait être augmenté à 40 - 50%, cependant, la nature des lésions hépatiques nécessitant une chirurgie ne permet souvent pas de respecter ces normes, ce qui explique la forte incidence du syndrome « Small-for-size ». Le mécanisme par lequel ce syndrome se produit n'est pas entièrement expliqué et les stratégies thérapeutiques sont très limitées, toutefois, la prévention par accélération de la régénération hépatique dans la période postopératoire précoce semble être une option intéressante (Ren et *al* ; 2012). Quelques techniques chirurgicales, pouvant permettre une amélioration de la prolifération des hépatocytes, ont été proposées telles que les shunts porto-caves, la ligature de l'artère splénique et la splénectomie (Cao et *al* ; 2003, Yagi et *al* ; 2005).

L'effet de la splénectomie sur la régénération hépatique est sous débat (Ren et *al* ; 2012). Certains chirurgiens croient que la splénectomie ne doit pas être recommandée en cas de transplantations hépatiques ou de résections majeures du foie. Samimi et *al* ; 1998 ont trouvé que la splénectomie avec une transplantation orthotopique du foie a pour conséquence un pourcentage de mortalité très élevé à cause des complications septiques. Neumann et *al* ; 2002 ont montré que la splénectomie est un risque majeur pour le développement des pneumonies

causées par *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, et les espèces d'*Aspergillus* et de *Cytomegalovirus* après transplantation hépatique. L'absence de complications et de mortalité per et postopératoires durant notre expérimentation témoignent de la faisabilité et de la sûreté des techniques chirurgicales et cela indépendamment de leur répercussions sur les résultats de la régénération hépatique et sur le sang.

Quelques études récentes ont indiqué que la splénectomie est efficace dans l'amélioration de la régénération hépatique et peut résoudre le problème du syndrome « Small-for-size », en se basant sur des dosages biochimiques et des techniques de biologie moléculaire (Nasr et al ; 2011, Ren et al ; 2012), cependant, aucune étude n'a décrit les changements histologiques associés à ce possible effet bénéfique de la splénectomie sur la régénération hépatique.

Les taux sériques des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale reflètent l'étendu de la lésion hépatique (Braun et al ; 2009, Evans ; 2009). Nos résultats ont montré des taux élevés des transaminases hépatiques chez les animaux ayant subi une hépatectomie partielle, témoignant de la cytolyse et donc la souffrance (ischémie) du parenchyme hépatique restant. Des résultats similaires ont été décrits par Durand-Fontanier et al ; 2008.

Les niveaux élevés de bilirubine après hépatectomie partielle confirment le dysfonctionnement hépatique qui peut se traduire en un ictère. Le mécanisme exact de cet ictère n'est pas expliqué. Il s'agit ou d'un problème au niveau du passage de la bilirubine conjuguée du réticulum endoplasmique de l'hépatocyte aux canalicules biliaires, ou d'une gêne ou obstruction du flux biliaire à n'importe quel niveau entre les canalicules biliaires et le duodénum. Une des explications les plus plausibles pourrait être l'apparition d'une congestion hépatique résultant de l'augmentation de la vascularisation du parenchyme conservé avec, comme conséquence, un ralentissement du flux biliaire, congestion des canalicules biliaires, rupture de ceux-ci et passage de la bile dans la lymphe (Makino et al ; 2005). Castaing et al ; 1999 ont décrit cette bilirubinémie comme étant une des complications courante de l'hépatectomie partielle.

L'augmentation considérable du taux d'ALAT après ablation partielle du parenchyme hépatique peut être expliquée par son origine musculaire et donc cette élévation est non seulement due à la cytolyse hépatique mais aussi au traumatisme musculaire causé par l'incision chirurgicale (Evans ; 2009).

Les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine totale ont été moins élevés chez les animaux du groupe « Hp+Sp » ce qui indique que la splénectomie a amélioré la régénération hépatique en réduisant considérablement la sévérité de la cytolyse hépatique et de la choléstase qui caractérisent le syndrome « Small-for-size ». La masse hépatique restante a donc pu assurer un certain équilibre entre sa régénération, ses fonctions et les charges métaboliques. Ces résultats qui sont en concordance avec ceux trouvés par Ogura et *al* ; 2010, Nasr et *al* ; 2011, Hori et *al* ; 2012 et Ren et *al* ; 2012 peuvent témoigner d'un effet bénéfique de la splénectomie totale sur la régénération du foie après hépatectomie partielle.

Quelques études ont eu pour objectif de déterminer le mécanisme par lequel l'ablation de la rate améliore la régénération hépatique et résout le problème du syndrome « Small-for-size ». Une étude réalisée par Arakawa et *al* ; 2009 a montré que la splénectomie atténue la sévérité des lésions hépatiques et favorise la régénération du foie grâce à une augmentation du taux de l'hème-oxygénase 1 et une diminution du taux du facteur de nécrose tumorale « TNF ». Kim et *al* ; 2012 ont indiqué que cet effet bénéfique de la splénectomie sur la régénération hépatique peut être attribué à une diminution de l'expression du TGF- β et une augmentation du ratio HGF/TGF- β mais seulement si le pourcentage de l'hépatectomie est égal ou supérieur à 90%. Yagi et *al* ; 2006 et Ogura et *al* ; 2010 ont indiqué que la splénectomie permet de transplanter des masses hépatiques « Small-for-size » en réduisant la pression portale à une valeur inférieure à 15 mmHg. En outre, Eipel et *al* ; 2010 et Ren et *al* ; 2012 ont attribué l'amélioration de la régénération hépatique après splénectomie totale à une augmentation de l'apport d'oxygène hépatique (HDO₂ : Hepatic Oxygen Delivery) et de sa consommation.

L'ablation de la rate a aussi des effets sur l'hémogramme. Ces modifications peuvent intéresser les globules rouges (Stevenson ; 1988, Noroy ; 2003), les leucocytes (Bessler et *al* ; 2004) ou même les plaquettes (Tillson ; 2003). Dans notre étude, les résultats des analyses hématologiques ont montré que contrairement aux autres paramètres sanguins étudiés, le nombre des thrombocytes est le seul à augmenter considérablement après splénectomie totale. Cette thrombocytose a été décrite par Laufer et *al* ; 1978, Tillson ; 2003 et Watters et *al* ; 2010. Elle est causée par la perte de l'une des plus importantes fonctions spléniques qui est sa fonction de stockage ou de réservoir. Les plaquettes qui sont normalement stockées dans la rate se retrouvent ainsi en totalité dans le sang (Tillson ; 2003). Le non changement des autres paramètres sanguins peut être expliqué par la durée qu'ils nécessitent pour être influencés par l'ablation de la rate. Bessler et *al* ; 2004 ont montré que l'hémoglobinémie reste inchangée

même après 2 mois de la splénectomie, cependant, le taux de leucocytes peut augmenter considérablement à un mois après l'ablation de la rate.

Les changements histopathologiques qui se produisent au cours de la régénération du foie après hépatectomie partielle sont bien connus, néanmoins, aucune étude ne s'est intéressée à l'aspect histopathologique de cette régénération après hépatectomie partielle et splénectomie totale.

Les résultats de notre étude histopathologique qui ont montré des signes de prolifération cellulaire se caractérisant par l'apparition de quelques figures mitotiques après hépatectomie partielle, sont conformes à ceux décrits par Castaing *et al* ; 1999 et Dancygier ; 2010. L'épaississement des lames cellulaires et le rétrécissement des lumières des sinusoides ont déjà été cités par Dancygier ; 2010 et sont expliqués par la prolifération cellulaire. Cette multiplication se traduit aussi par l'augmentation du nombre d'hépatocytes binucléés qui a été décrite par Fausto ; 2000.

Dans notre étude, la splénectomie totale était responsable de l'amplification de ces signes qui sont devenus plus évidents et plus nombreux. Les nombres d'hépatocytes binucléés et de figures mitotiques sont nettement supérieurs chez les animaux hépatectomisés et splénectomisés en même temps, ce qui témoigne de la forte prolifération cellulaire. Les zones claires et sombres observées peuvent être expliquées par une prolifération plus importante aux voisinages des veines centrales. Michalopoulos et DeFrances ; 2005 ont indiqué que la prolifération cellulaire commence aux alentours des triades portales (hépatocytes périportaux) puis progresse pour atteindre les hépatocytes situés près des veines centrales dans à peu près 48 h. Ceci explique la forte prolifération trouvée aux alentours des veines centrale à 72 h.

La réaction ductulaire qui correspond à une prolifération des cholangiocytes et des cellules ovals (cellules ductulaires de l'homme) indique le déroulement d'un phénomène régénératif à la suite d'une perte étendue du parenchyme hépatique. Dans notre étude, cette réaction observée chez les animaux qui ont subi une hépatectomie partielle et une splénectomie totale certifie que la régénération hépatique n'a pas intéressé les hépatocytes uniquement, mais aussi les cellules ovals sachant que ces dernières représentent selon Dancygier ; 2010 les cellules souches du foie et un compartiment de réserve.

Nos résultats ont montré aussi une dilatation des veines centrales. Cette dilatation n'a pas été décrite comme signe de régénération hépatique mais elle peut être attribuée à l'apport sanguin important.

Les résultats des analyses biochimiques et hématologiques ainsi que ceux de l'étude histopathologique du parenchyme hépatique restant après ablation partielle du foie suggèrent une résolution du problème du syndrome « Small-for-size » par la splénectomie totale en accélérant la régénération hépatique et ses mécanismes durant la période postopératoire précoce. Cet effet bénéfique a été décrit par Nasr et *al* ; 2011 et Ren et *al* ; 2012.

CHAPITRE VIII

CONCLUSION

ET

RECOMMANDATIONS

VIII. Conclusion et recommandations :**VIII-1. Conclusion :**

L'étude de l'effet de la splénectomie totale sur la régénération du foie et sur le sang a démontré la sûreté des différentes techniques de chirurgie hépatique et splénique et leur haute reproductibilité avec un risque minimal de complications ou de mortalité per et postopératoires.

Les rongeurs sont le modèle animal le plus fréquemment utilisé dans les protocoles expérimentaux s'intéressant au foie et à la rate. La splénectomie et les résections hépatiques sont facilement réalisées chez ces espèces, néanmoins, quelques challenges techniques liés à la localisation anatomique du foie et à l'étroitesse de la cavité abdominale peuvent être rencontrés, et une pratique répétée semble être nécessaire afin d'acquérir une certaine technicité.

L'étude du parenchyme hépatique a démontré que la masse du foie, restant après hépatectomie partielle, présente quelques signes de prolifération cellulaire. Les hépatocytes qui sont normalement quiescents montrent chez les animaux subissant une hépatectomie partielle des signes de division cellulaire, cependant, cette prolifération n'est pas si accélérée et importante pour permettre au parenchyme hépatique d'assurer dans les brefs délais un équilibre entre sa régénération, ses fonctions et la charge métabolique qui lui est attribuée, et ne permet donc pas de résoudre le problème du syndrome « Small-for-size ».

L'association de l'hépatectomie partielle à une splénectomie totale résulte cependant en un haut potentiel prolifératif dans la période postopératoire immédiate. Cette prolifération intéressant à la fois les hépatocytes qui sont la première ligne de défense et les cellules ovales qui représentent chez les rongeurs les cellules souches du foie, se caractérise par des signes de division cellulaire plus évidents et plus nombreux, conduisant ainsi à une régénération rapide et précoce du parenchyme hépatique et donc une résolution du problème du syndrome « Small-for-size ». Les faibles taux de transaminases hépatiques et de bilirubine totale témoignent de la diminution de la sévérité de la choléstase et de la cytolysse hépatique qui figurent parmi les principales manifestations cliniques du syndrome « Small-fore-size ». Ainsi, il est possible de dire que le parenchyme hépatique restant après hépatectomie partielle subit moins de stress et souffre de moins de dégâts tissulaires quand la résection hépatique est associée à une splénectomie totale.

On peut dire donc que la splénectomie totale par son amélioration de la régénération du foie dans la période postopératoire précoce est l'une des meilleures solutions préventives de ce problème majeur. Cet effet bénéfique est mieux illustré par l'étude histopathologique montrant tout simplement un parenchyme hépatique se proliférant en totalité.

Les changements hématologiques observés durant la période postopératoire immédiate ne sont pas très importants et ne semblent donc pas causer de complications. Le nombre de leucocytes normal exclut la présence de toute complication septique pouvant influencer cet effet bénéfique de la splénectomie sur la régénération hépatique, cependant, une surveillance de l'état des patients subissant de telles interventions semble être nécessaire afin d'explorer les possibles changements pouvant se produire durant la période postopératoire tardive.

VIII-2. Recommandations :

- Tester l'efficacité de l'effet de la splénectomie totale sur la régénération hépatique après avoir pratiqué différents pourcentages d'hépatectomie partielle.
- Comparer l'efficacité des shunts porto-caves, de la ligature de l'artère splénique et de la splénectomie totale afin de déterminer la meilleure solution au problème du syndrome « Small-for-size ».
- Comparer les effets de la splénectomie par méthode invasive avec ceux de la splénectomie laparoscopique sur la régénération hépatique.
- Associer les techniques chirurgicales à des injections des mitogènes complets des cellules hépatiques pour accélérer d'avantage la régénération.
- Définir le mécanisme par lequel la splénectomie totale cause une réduction de la pression portale et vérifier sa survenue après pratique des autres techniques proposées.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ABU HILAN M. et LODGE J.P.** (2008) Pushing back the frontiers of resectability in liver cancer surgery. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 34, P 272-280.
2. **ALEXANDER W.S. et HILTON D.J.** (2004) The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, P 503-529.
3. **ANDERSON S.P., YOON L., RICHARD E.B., DUNN C.S., CATTLEY R.C. et CORTON J.C.** (2002) Delayed liver regeneration in peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-null mice. *Hepatology*, 36, P 544-554.
4. **ARAKAWA Y., SHIMADA M., UCHIYAMA H., IKEGAMI T., YOSHIZUMI T., IMURA S., MORINE Y. et KANEMURA H.** (2009) Beneficial effects of splenectomy on massive hepatectomy model in rats. *Hepatol. Res.*, 39, P 391-397.
5. **ARGAST G., CAMPBELL J.S., BROOLING J.T., FAUSTO N.** (2004) Epidermal growth factor receptor transactivation mediates tumor necrosis factor-induced hepatocyte replication. *J. Biol. Chem.*, 279, P 34530-34536.
6. **ASOGLU O., OZMEN V., GORGUN E., KARANLIK H., KECER M., IGCI A., UNAL E.S. et PARLAK M.** (2004) Does early ligation of the splenic artery reduce hemorrhage during laparoscopic splenectomy? *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 14, P 118-121.
7. **ASPINAL V. et CAPPELLO M.** (2009) Introduction to Veterinary Anatomy and Physiology Textbook, 2nd edition. Elsevier Butterworth-Heinemann, P 97-110.
8. **AUGHEY E. et FRYE F.** (2001) Lymphatic system, in : AUGHEY E. et FRYE F. *Comparative Veterinary Histology : With Clinical Correlates*. Iowa State University Press, Ames, P 247.
9. **BACHMANN C. et GORG C.** (2005) Color Doppler sonographic findings in focal spleen lesions *Eur. J. Radiol.*, 56, P 386-390.
10. **BADYLAK S.R. et VAN VLEET J.F.** (1981) Alterations of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in dogs with hepatic disease. *Am. J. Vet. Res.*, 42, P 2053.
11. **BARONE R.** (1976) Rate, dans : *Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques*, T.3, fasc. 1, 3^{ème} édition, Paris : Vigot, P 579-592.
12. **BARONE R.** (1997) Foie, dans : *Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques*, T.3, Splanchnologie 1, 3^{ème} édition, Paris : Vigot, P 557-559.

13. **BARTELS P.** (1970) Indications for Splenectomy and Post-operative Survival Rate. *Journal of Small Animal Practice*, 10, P 781-785.
14. **BARTON C.L.** (1981) The spleen : Pathophysiology of Diseases, in BOJRAB M.J. (ed) *Pathophysiology in Small Animal Surgery*. Philadelphia, Lea and Febiger edition, P 502-509.
15. **BEHRNS K.E., TISOTOS G.G., DE SOUZA N.F., KRISHNA M.K., LUDWIG J. et NAGORNEY D.M.** (1998) Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J. Gastrointest. Surg.*, 2, P 292-298.
16. **BELL G., EMSLIE-SMITH D. et PATERSON C.** (1976) *Textbook of Physiology and Biochemistry*, 9th edition. New York : Churchill Livingstone.
17. **BENJAMI A.B.** (1984) *Practical Anatomy of the Rabbit : An Elementary Laboratory Textbook in Mammalian Anatomy*. Philadelphia, P. BLAKISTUN'S Son & CO, P 120-121.
18. **BESSLER H., BERGMAN M., SALMAN H., BEILIN B. et DJALDETTI M.** (2004) The Relationship Between Partial Splenectomy and Peripheral Leukocyte Count. *Journal of Surgical Research*, 122, P 49-53.
19. **BISMUTH H., HOUSSIN D. et MAZMANIAN G.** (1983) Postoperative liver insufficiency : prevention and management. *World J. Surg.*, 7, P 505-510.
20. **BLASS C.E. et SEIM H.B.** (1985) Surgical techniques for liver and biliary tract. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 15, P 257.
21. **BODEN E.** (2005) *Black's veterinary dictionary*, 21st edition, P 660.
22. **BOLZ W., DIETZ O., SCHLEITER H., TEUSCHER R. et SCHLAAFF S.** (1973) *Traité de pathologie chirurgicale vétérinaire*. Edition Vigot Frères, P 400-402.
23. **BORIE F. et PHILIPPE C.** (2009) La splénectomie par laparoscopie : indications, principes, résultats. *J. Chir.*, 146, P 336-346.
24. **BOROWIAK M., GARRATT A.N., WUSTEFELD T., STREHLE M., TRAUTWEIN C. et BIRCHMEIER C.** (2004) Met provides essential signals for liver regeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, P 10608-10613.
25. **BÖTTIGER L.E., EDHAG O. et FOSGREN L.** (1972) Splenectomy : Indications and results. *Acta. Med. Scan.*, 192 (3), P 213-219.
26. **BOUQUIER J.J.** (1969) Les lendemains de la splénectomie. *Gaz. Med. DE France*, 73 (13), P 2681-2690.

27. **BRAUN J.P., MEDAILLE C. et TRUMEL C.** (2009) Méthodes biologiques d'exploration hépatique chez le chien et le chat. *Encycl. Méd. Chir. Vétérinaire*, P 1-10.
28. **BRÖMEL C., SMEAK D.D. et LEVEILLE R.** (1998) Porcelain gallbladder associated with primary biliary adenocarcinoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 213, P 1137.
29. **BRUNNER S.** (1993) La rate des carnivores domestiques est ses anomalies : étude bibliographique. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Nantes, n°25.
30. **BUCHER N.L.R.** (1963) Regeneration of mammalian liver. *Int. Rev. Cytol.*, 15, P 245-300.
31. **BURK R.L. et ACKERMANN N.** (1989) Atlas de diagnostic des animaux de compagnie. Maison Alfort, Point Vet., P 380.
32. **CAMPBELL J.S., PRICHARD L., SCHAPER F., SCHMITZ J., STEPHENSON-FAMY A., ROSENFELD M., ARGAST G.M., HEINRICH P.C. et FAUSTO N.** (2001) Expression of suppressors of cytokine signaling during liver regeneration. *J. Clin. Invest.*, 107, P 1285-1292.
33. **CANTWELL C.P., SETTY B.N., HOLALKERE N., SAHANI D.V., FISCHMAN A.J. et BLAKE M.A.** (2008) Liver lesion detection and characterization in patients with colorectal cancer : a comparison of low radiation dose non-enhanced PET/CT, contrast-enhanced PET/CT, and liver MRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 32, P 738-744.
34. **CAO Z.X., CHEN X.P. et WU Z.D.** (2003) Effects of splenectomy in patients with cirrhosis undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 9, P 11.
35. **CASTAING D., ELCHEROTH J. et BISMUTH H.** (1999) Conséquences des hépatectomies. *Encycl. Méd. Chir. Hépatologie*, 7, P 1-6.
36. **CATALANO O., CUSATI B., NUNZIATA A. et SIANI A.** (2006) Active abdominal bleeding : contrast-enhanced sonography. *Abdom. Imaging*, 31, P 9-16.
37. **CATALANO O., SANDOMENICO F., MATARAZZO I. et SIANI A.** (2005) Contrast-enhanced sonography of the spleen. *Am. J. Roentgenol.*, 184, P 1150-1156.
38. **CATALDEGIRMEN G., ZENG S., FEIRT N., IPPAGUNTA N., DUN H., QU W., LU Y., RONG L.L., HOFMANN M.A., KISLINGER T., PACHYDAKI S.I., JENKINS D.G., WEINBERG A., LEFKOWITCH J., ROGIERS X., YAN S.F., SCHMIDT A.M. et EMOND J.C.** (2005) RAGE limits regeneration after massive

- liver injury by coordinated suppression of TNF-alpha and NF-kappa-B. *J. Exp. Med.*, 201, P 473-484.
39. **CERISE E.J., PIERCE W.A. et DIAMOND D.L.** (1970) Abdominal drains : their role as a source of infection following splenectomy. *Ann.Surg.*, 17, P 764.
 40. **CHAISSON M.L., BROOLING J.T., LADIGES W., TSAI S. et FAUSTO N.** (2002) Hepatocyte-specific inhibition of NFκB leads to apoptosis after TNF treatment, but not after partial hepatectomy. *J. Clin. Invest.*, 110, P 193-202.
 41. **CHETBOUL V., BUREAU-AMAGLIO S., TESSIER-VETZEL D. et POUCHELON J.L.** (2005) Examen échographique de la rate, dans : *Echographie et Doppler du chien et du chat, Atlas en couleur*. Paris : Masson, P 167-186.
 42. **CHURCH E.M. et MATHIESEN D.T.** (1988) Surgical treatment of 23 dogs with necrotizing cholecystitis. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 24, P 305.
 43. **CLEMENT O., SIAUVE N., CUENOD C.A., DESLANDES P., HURTIER O., BELY N. et FRIJA G.** (1998) Imagerie par résonance magnétique hépatique : Principes, intérêts, utilisation des produits de contraste. *Encycl. Méd. Chir., Radiologie et Imagerie Médicale : Abdominale - Digestive*, P 1-28.
 44. **CLOUSE M.E.** (1989) Hepatic artery embolisation for bleeding tumors. *Surg. Clin. North. Am.*, 69, P 419.
 45. **COLUMBANO A. et SHINOZUKA H.** (1996) Liver regeneration versus direct hyperplasia. *FASEB J.*, 10, P 1118-1128.
 46. **CORNELL R.P.** (1985) Restriction of gut-derived endotoxin impairs DNA synthesis for liver regeneration. *Am. J. Physiol.*, 249(5), P 563-569.
 47. **CORNELL R.P., LILJEQUIST B.L. et BARTIZAL K.F.** (1990) Depressed liver regeneration after partial hepatectomy in germ-free athymic and lipopolysaccharide-resistant mice. *Hepatology*, 11, P 916-922.
 48. **CORREAS J., TRANQUART F. et CLAUDON M.** (2009) Nouvelles recommandations pour l'utilisation des agents de contraste ultrasonores. *J. Radiol.*, 90, P 123-140.
 49. **COUTO C.G.** (1990) A diagnostic approach to splenomegaly in cats and dogs. *Vet. Med.*, 853, P 220-238.
 50. **COUTO C.G. et HAMMER A.S.** (2000) Diseases of the lymph nodes and spleen, in : *Ettinger S.J. et FELDMAN E.C. (eds) : Textbook of Veterinary of Internal Medicine* WB. Saunders, Philadelphia, P 1875.

51. **COUTO C.G.** (1985) Splenomegaly. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52nd Annual Meeting Proceedings, P 342-348.
52. **CRANE S.W.** (1984) Spleen, in : **ARCHIBALD J. and CATCOTT E.J.** (eds) : *Canine and feline surgery*. Santa Barbara : American Veterinary Publications, P 499-523.
53. **CRAWFORD M.W., LERMAN J., SALDIVIA V. et CARMICHAEL F.J.** (1992) Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth. Analg.*, 75(6), P 1000-1006.
54. **CRESSMAN D.E., GREENBAUM L.E., DEANGELIS R.A., CILIBERTO G., FURTH E.E., POLI V. et TAUB R.** (1996) Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science*, 274, P 1379-1383.
55. **CRIBB A.E., BURGNER D.C. et REIMANN K.A.** (1988) Bile duct obstruction secondary to chronic pancreatitis in seven dogs. *Can. Vet. J.*, 29, P 654-657.
56. **CROWE D.T.** (1984) Abdominocentesis and diagnostic peritoneal lavage in small animals. *Mod. Vet. Pract.*, 65, P 877.
57. **D'ALESSANDRO A., KALAYOGLU M., SOLLINGER H., HOFFMANN R.M., REED A., KNECHTLE S.J., PIRSCH J.D., HAFEZ G.R., LORENTZEN D. et BELZER F.O.** (1991) The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 51, P 157-163.
58. **DABEVA M. et SHAFRITZ D.** (1993) Activation, proliferation, and differentiation of progenitor cells into hepatocytes in the d-galactosamine model of liver regeneration. *Am. J. Pathol.*, 143, P 1606-1620.
59. **DAHM F., GEORGIEV P. et CLAVIEN P.A.** (2005) Small-for-size syndrome after partial liver transplantation : definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am. J. Transplant.*, 5, P 2605-2610.
60. **DANCYGIER H.** (2010) *Clinical Hepatology : Principles and Practice of Hepatology Diseases*, Volume 1. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, P 157-167.
61. **DAVEAU M., BENARD M., SCOTT M., SCHOUFT M.T., HIRON M., FRANCOIS A., SALIER J.P. et FONTAINE M.** (2004) Expression of a functional C5a receptor in regenerating hepatocytes and its involvement in a proliferative signaling pathway in rat. *J. Immunol.*, 173, P 3418-3424.
62. **DAWBARN R.Y., EARLAM F. et EVANS W.H.** (1931) The relation of the blood platelets to thrombosis after operation and pantunion. *J. Path. Bact.*, 31, P 833-873.

63. **DAY M.J., LUCKE V.M. et PEARSON H.** (1995) A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. *Small Anim. Pract*, 36, P 426-433.
64. **DELAITRE B., BONNICHON P., BARTHES T. et DOUSSET B.** (1995) Laparoscopic splenectomy : the “hanging spleen technique” in a series of nineteen cases. *Ann. Chir.*, 49, P 471-476.
65. **DELISLE F.** (1984) Aspect Radiologique de l’Abdomen normal. *Rec. Med. Vet.*, 160, P 211-219.
66. **DICKERMAN R.M. et DUNN E.L.** (1981) Splenic, pancreatic and hepatic injuries. *Sug. Clin. North. Am.*, 63, P 3.
67. **DIEHL A.M.** (1999) Effect of ethanol on tumor necrosis factor signaling during liver regeneration. *Clin. Biochem.*, 32, P 571-578.
68. **DOWNS M.O., MILLER M.A., CROSS A.R., SELCER B.A., ABDY M.J. et WATSON E.** (1998) Liver lobe torsion and liver abscess in dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 212, P 678-780.
69. **DUHAMEL G., SAMAMA M. et PROST R.** (1964) Les modifications sanguines observées après splénectomie. *Hémostase*, 4, P 135-142.
70. **DUNHAM C.M. et MILITELLO P.** (1982) Surgical management of liver trauma. *Am. J. Surg.*, 48, P 435.
71. **DURAND-FONTANIER S., FOURCADE L., ABITA T., VALLEIX D. et DESCOTTES B.** (2008) Conséquences des hépatectomies. *Encycl. Méd. Chir., Hépatologie*, 7, P 1-11.
72. **EICHNER E.R.** (1986) The spleen, in : SPITTEL J. (ed) : *Clinical medicine*. Harper & Row, Philadelphia, P 1.
73. **EIPEL C., ABSHAGEN K., RITTER J., CANTRE D., MENGER M.D. et VOLLMAR B.** (2010) Splenectomy improves survival by increasing arterial blood supply in a rat model of reduced-size liver. *Transpl. Int.*, 23, P 998-1007.
74. **EKBERG H., TRANBERG K.G., ANDERSSON R., JEPPSSON B. et BENGMARK S.** (1986) Major liver resection : perioperative course and management. *Surgery*, 100, P 1-8.
75. **ELSAYES K.M., NARRA V.R., MUKUNDAN G., LEWIS J.S. JR., MENIAS C.O. et HEIKEN J.P.** (2005) Imaging of the spleen : spectrum of abnormalities. *Radiographics*, 25, P 967-982.
76. **EVANS G.O.** (2009) *Animal Clinical Chemistry*. CRC Press, Boca Raton FL.

77. **EVARTS R.P., NAGY P., MARSDEN E. et THORGEIRSSON S.S.** (1987) A precursor-product relationship exists between oval cells and hepatocytes in rat liver. *Carcinogenesis*, 8, P 1737-1740.
78. **FALKOWSKI O., AN H.J., IANUS I.A., CHIRIBOGA L., YEE H., WEST A.B. et THEISE N.D.** (2003) Regeneration of hepatocyte “buds” in cirrhosis from intrabiliary stem cells. *J. Hepatol.*, 39, P 357-364.
79. **FARRELL G.C.** (2004) Probing Prometheus: fat fueling the fire? *Hepatology*, 40, P 1252-1255.
80. **FAUSTO N.** (2000) Liver regeneration. *Journal of Hepatology*, 32, P 19-31.
81. **FAUSTO N.** (2004) Liver regeneration and repair : hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology*, 39, P 1477-1487.
82. **FAUSTO N. et CAMPBELL J.S.** (2003) The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech. Dev.*, 120, P 117-130.
83. **FAUSTO N. et MEAD J.E.** (1989) Regulation of liver growth : protooncogenes and transforming growth factors. *Lab. Invest.* 60, P 4-13.
84. **FAUSTO N. et RIEHLE K.J.** (2005) Mechanisms of liver regeneration and their clinical implications. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 12, P 181-189.
85. **FAUSTO N. et WEBBER E.M.** (1994) Liver regeneration, in : ARIAS I., BOYER J., FAUSTO N., ALTER H. et COHEN D. (eds) : *The liver : biology and pathobiology.* New York : Raven Press, P 1059-1084.
86. **FELICIANO D.V.** (1989) Surgery for liver trauma. *Surg. Clin. North. Am.*, 69, P 273.
87. **FOLEY W.D. et QUIROZ F.A.** (2007) The role of sonography in imaging of the biliary tract. *Ultrasound Q.*, 23, P 123-135.
88. **FOSSUM T.W., HEDLUND C.S., JOHNSON A.L., SCHULZ K.S., SEIM H.B., WILLAR M.D., BAHR A. et CARROLL G.L.** (2007) *Small Animal Surgery*, 3rd edition, P 624-634.
89. **FOSTER R., ZIMMERMAN M. et TROTTER J.F.** (2007) Expanding the donor options : marginal, living and split donors. *Clin. Liver Dis.*, 11, P 417-429.
90. **FRANCAVILLA A., PORTER K.A., BENICHOU J., JONES A.F. et STARZL T.E.** (1978) Liver regeneration in dogs : Morphologic and chemical changes. *J. Surg. Res.*, 25, P 409.
91. **FURNEAUX R.W.** (1975) *Surgical Techniques of the Spleen and the Liver.* *Vet. Clin. North. Am.*, 5, P 363.

92. **GAGLIO P.J., LIU H., DASH S., CHENG S., DUNNE B., RATTERREE M., BASKIN G., BLANCHARD J., BOHM R., THEISE N.D. et LABRECQUE D.** (2002) Liver regeneration investigated in a non-human primate model (*Macaca mulatta*). *J. Hepatol.*, 37, P 625-632.
93. **GELMAN S., FOWLER K.C. et SMITH L.R.** (1984) Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. *Anesthesiology*, 61(6), P 726-730.
94. **GERMAIN P. et GENTILHOMME D.** (1981) *Physiologie humaine : cellules sanguines et organes hématopoïétiques*, SIMEP, Villeurbanne.
95. **GIGOT J.F., LENGELE B., GIANELLO P., ETIENNE J. et CLAEYS N.** (1998) Present status of laparoscopic splenectomy for hematologic diseases : certitudes and unresolved issues. *Semin. Laparosc. Surg.*, 5, P 147-167.
96. **GONZALEZ H.D., LIU Z.W., CASHMAN S. et FUSAI G.K.** (2010) Small for size syndrome following living donor and split liver transplantation. *World J. Gastrointest. Surg.*, 2, P 389-394.
97. **GORG C.** (2007) The forgotten organ : contrast enhanced sonography of the spleen. *Eur. J. Radiol.*, 64, P 189-201.
98. **GOSSOT D.** (1998) Laparoscopic splenectomy : value of the posterior approach. *Ann. Chir.*, 52, P 940-945.
99. **GREENE A.K. et PUDER M.** (2003) Partial hepatectomy in the mouse : technique and perioperative management. *J. Invest. Surg.*, 16 (2), P 99-102.
100. **GRISHAM J.W.** (1962) A morphologic study of deoxyribonucleic acid synthesis and cell proliferation in regenerating rat liver : autoradiography with thymidine-H. *Cancer Res.*, 22, P 842-849.
101. **GROOM A.C.** (1987) The Microcirculatory Society Eugene M. Landis award lecture. Microcirculation of the spleen : new concepts, new challenges *Microvasc. Res.*, 34, P 269-289.
102. **GUERRIERI F., PELLECCIA G., LOPRIORE B., PAPA S., LIQUORI G.E., FERRI D., MORO L., MARRA E. et GRECO M.** (2002) Changes in UI rastructure and the occurrence of permeability transition in mitochondria during rat liver regeneration. *Eur. J. Biochem.*, 269, P 3304-3312.
103. **HABERMALZ B., SAUERLAND S., DECKER G., DELAITRE B., GIGOT J.F., LEANDROS E., LECHNER K., RHODES M., SILECCHIA G., SZOLD A., TARGARONA E., TORELLI P. et NEUGEBAUER E.** (2008) Laparoscopic

- splenectomy : the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg. Endosc.*, 22, P 821-848.
- 104. HAGIWARA A., YUKIOKA T., OHTA S., NITATORI T., MATSUDA H. et SHIMAZAKI S.** (1996) Nonsurgical management of patients with blunt splenic injury : efficacy of transcatheter arterial embolisation. *Am. J. Roentgenol.* 167, P 159-166.
- 105. HASHIZUME M., SUGIMACHI K. et UENO K.** (1992) Laparoscopic splenectomy with an ultrasonic dissector. *N. Engl. J. Med.*, 327 (6), P 438.
- 106. HEINDER G.L. et CAMPBELL K.L.** (1985) Cholelithiasis in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 186, P 176.
- 107. HIGGINS G.M. et ANDERSON R.M.** (1931) Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 12, P 186-202.
- 108. HOEKSTRA J., DRONEN S.C. et HEDGES J.R.** (1988) Effect of splenectomy on hemodynamic performance in fixed volume canine hemorrhagic shock. *Circ. Shock.*, 25(2), P 95-101.
- 109. HOLMIN T., ALINDER G. et HERLIN P.** (1982) A microsurgical method for total hepatectomy in the rat. *Eur. Surg. Res.*, 14, P 420-427.
- 110. HOLZBACH R.T.** (1989) Pathogenesis and medical treatment of gallstones, in : SLEISENGER M.H. et FORDTRAN J.S. (eds) : *Gastrointestinal Disease : Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th edition. WB Saunders, Philadelphia, P 1668.
- 111. HORI T., OGURA Y., OGAWA K., KAIDO T., SEGAWA H., OKAJIMA H., KOGURE T. et UEMOTO S.** (2012) How transplant surgeons can overcome the inevitable insufficiency of allograft size during adult living-donor liver transplantation : strategy for donor safety with a smaller-size graft and excellent recipient results. *Clin. Transplant.*, 26, P 324-334.
- 112. HOSGOOD G.** (1987) Splenectomy in the dog : A retrospective study of 31 cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 23, P 275.
- 113. HOSGOOD G., BONE D.L., VORHEES W.D. 3rd. et REED W.M.** (1989) Splenectomy in the dog by ligation of the splenic and short gastric arteries. *Vet. Surg.*, 2, P 110.

114. **HUH C.G., FACTOR V.M., SANCHEZ A., UCHIDA K., CONNER E.A. et THORGEIRSSON S.S.** (2004) Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 101, P 4477-4482.
115. **HUMAR A., KOSARI K., SIELAFF T.D., GLESSING B., GOMES M., DIETZ C., ROSEN G., LAKE J. et PAYNE W.D.** (2004) Liver regeneration after adult living donor and deceased donor split-liver transplants. *Liver Transpl.*, 10, P 374-378.
116. **HURLEY R. et STONE M.** (1994) Isolated torsion of the splenic pedicle in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 30, P 119.
117. **IDO A., MORIUCHI A., KIM I., NUMATA M., NAGATA-TSUBOUCHI Y., HASUIKE S., UTO H. et TSUBOUCHI H.** (2004) Pharmacokinetic study of recombinant human hepatocyte growth factor administered in a bolus intravenously or via portal vein. *Hepatol. Res.*, 30, P 175-181.
118. **ISLAMI A.H., PACK G.T., SCHWARTZ M.K. et SMITH E.R.** (1959) Regenerative hyperplasia of the liver following major hepatectomy : chemical analysis of the regenerated liver and comparative nuclear counts. *Ann. Surg.*, 150, P 85-89.
119. **IWAKIRI Y., CADELINA G., SESSA W.C. et GROSZMANN R.J.** (2002) Mice with targeted deletion of eNOS develop hyperdynamic circulation associated with portal hypertension. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 283, P 1074-1081.
120. **JOHNSON K.A., POWERS B.E., WITHROW S.J., SHEETZ M.J., CURTIS C.R. et WRIGLEY M.S.** (1989) Splenomegaly in dogs : predictors of neoplasia and survival after splenectomy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3, P 160-166.
121. **JOHNSON M., MANNAR R. et WU A.V.** (1998) Correlation between blood loss and inferior vena caval pressure during liver resection. *Br. J. Surg.*, 85, P 188-190.
122. **JONES A.** (1996) Anatomy of the normal liver, in : ZAKIM D. et BOYER T.D. (eds) : *Hepatology : A Textbook of Liver Disease*. 3rd edition. Philadelphia : WB Saunders.
123. **KAHN D., HICKMAN R. et TERBLANCHE J.** (1988) A porcine model for the study of liver regeneration. *J. Invest. Surg.*, 1, P 139-142.
124. **KERAMIDAS D.C.** (1979) The ligation of the splenic artery in the treatment of traumatic rupture of the spleen. *Surgery*, 85, P 530.
125. **KHAN M.A., COMBS C.S., BRUNT E.M., LOWE V.J., WOLVERSON M.K., SOLOMON H., COLLINS B.T. et DI BISCEGLIE A.M.** (2000) Positron emission

- tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 32, P 792-797.
126. **KIM J., KIM C-J., KO I-G., JOO S.G. et AHN H.J.** (2012) Splenectomy affects the balance between hepatic growth factor and transforming growth factor- β and its effect on liver regeneration is dependent on the amount of liver resection in rats. *J. Korean Surg. Soc.*, 82, P 238-245.
127. **KIM T.H., MARS W.M., STOLZ D.B. et MICHALOPOULOS G.K** (2000) Expression and activation of pro-MMP-2 and pro-MMP-9 during rat liver regeneration. *Hepatology*, 31, P 75-82.
128. **KIRPENSTEIJN J., FINGLAND R.B., ULRICH T., SIKKEMA D.A. et ALLEN S.W.** (1993) Cholelithiasis in dogs : 29 cases (1980 – 1990). *Am. Vet. Med. Assoc.*, 202, P 1137.
129. **KISO S., KAWATA S., TAMURA S., HIGASHIYAMA S., ITO N., TSUSHIMA H., TANIGUCHI N. et MATSUZAWA Y.** (1995) Role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor as a hepatotrophic factor in rat liver regeneration after partial hepatectomy. *Hepatology*, 22, P 1584-1590.
130. **KIUCHI T., TANAKA K., ITO T., OIKE F., OGURA Y., FUJIMOTO Y. et OGAWA K.** (2003) Small for size graft in living donor liver transplantation : how far should we go? *Liver Transpl.*, 9 (S1), P 29-35.
131. **KNAPP D.W., ARONSOHN M.G. et HARPSTER N.K.** (1993) Cardiac arrhythmias associated with mass lesions of the canine spleen. *Journal of American Animal Hospital Association*, 29, P 122-128.
132. **KOPERNA T., KISSER M. et SCHULZ F.** (1998) Hepatic resection in the elderly. *World J. Surg.*, 22, P 406-412.
133. **KRAHENBUHL L., FEODOROVICI M., RENZULLI P., SCHAFER M., ABOU-SHADY M. et AER H.U.** (1998) Laparoscopic partial hepatectomy in the rat : a new resectional technique. *Dig. Surg.*, 15, P 140-144.
134. **KREBS D.L. HILTON D.J.** (2000) SOCS : physiological suppressors of cytokine signaling. *J. Cell. Sci.*, 1113 (16), P 2813-2819.
135. **KU Y., TOMINAGA M., SUGIMOTO T., IWASAKI T., FUKUMOTO T., TAKAHASHI T., SUZUKI Y. et KURODA Y.** (2002) Preoperative hepaticvenous embolization for partial hepatectomy combined with segmental resection of major hepatic vein. *Br. J. Surg.*, 89, P 63-69.

136. **KUBOTA K., MAKUUCHI M., KUSAKA K., KOBAYASHI T., MIKI K., HASEGAWA K., HARIHARA Y. et TAKAYAMA T.** (1997) Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology*, 26, P 1176-1181.
137. **KUBOTA T., TAKABE K. et YANG M.** (1997) Minimum sizes for remnant and transplanted livers in rats. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 4, P 398-404.
138. **LAUFER N., FREUND H., CHARUZI I. ET GROVER N.B.** (1978) The influence of traumatic splenectomy on the volume of human paltelets. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 146, P 889-892.
139. **LAUTT W.W.** (1985) Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am. Journal of Physiology*, 249 (5), P 549-556.
140. **LEE D.C., SUNNARBORG S.W., HINKLE C.L., MYERS T.J., STEVENSON M.Y., RUSSELL W.E., CASTNER B.J., GERHART M.J., PAXTON R.J., BLACK R.A., CHANG A. et JACKSON L.F.** (2003) TACE/ADAM17 processing of EGFR ligands indicates a role as a physiological convertase. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 995, P 22-28.
141. **LISKA W.D., MACEVEN E.G., ZAKI F.A. et GARVEY M.** (1979) Feline systemic mastocytosis : A review and results of splenectomy in seven cases. *J. Am. Hosp. Assoc.*, 15, P 589.
142. **LONARDO A.** (1999) Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Am. J. Dig. Dis.*, 17, P 80-89.
143. **LONGO D.** (1989) Approach to the management of disorders of the spleen, in : **KELLY W.** (ed) : *Textbook of Internal Medicine*. LIPPINCOTT J.B., Philadelphia, P 1306.
144. **LORENTE L., ALLER M.A., RODRIGUEZ J., DURAN M.C., DURAN H.J., ALONSO M.S. et ARIAS J.** (1995) Surgical anatomy of the liver in Wistar rats. *Surg. Res. Comm.*, 17, P 113-121.
145. **LUDEWIG S., MINOR G.R. et HORTENSTINE J.C.** (1939) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 42, P 158.
146. **LUDWING L.L., MCLOUGHLIN M.A., GRAVES T.K. et CRISP M.S.** (1997) Surgical treatment of bile peritonitis in 24 dogs and 2 cats : a retrospective study (1987-1994). *Vet. Surg.*, 26, P 90-98.

147. **MADRAHIMOV N., DIRSCH O., BROELSCH C. et DAHMEN U.** (2006) Marginal hepatectomy in the rat : from anatomy to surgery. *Ann. Surg.*, 244, P 89-98.
148. **MAKINO H., TOGO S., KUBOTA T., MORIOKA D., MORITA T., KOBAYASHI T., TANAKA K., SHIMIZU T., MATSUO K., NAGASHIMA Y. et SHIMADA H.** (2005) Good Model of Hepatic Failure after Excessive Hepatectomy in Mice. *Journal of Surgical Research*, 127, P 171-176.
149. **MARINO D.** (2000) Diseases of the spleen, in : BONAGURA J.D. (ed) : *KIRK's Current Veterinary Therapy*. WB Saunders, Philadelphia, P 520.
150. **MARTIN R.A.** (1992) Biliary obstruction/stones, in : BOJRAB M.J. (ed): *Disease Mechanisms in Small Animal Surgery*. Lea & Febiger, Philadelphia, P 306.
151. **MARTIN R.A., MACCOY D.M. et HARVEY H.J.** (1986) Surgical management of extrahepatic biliary tract disease : A report of eleven cases. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 22, P 301.
152. **MARTINS P.N.** (2006) Kidney transplantation in the rat : a modified technique using hydrodissection. *Microsurgery*, 26, P 543-546.
153. **MARTINS P.N.A., THERUVATH T.P. et NEUHAUS P.** (2008) Rodent model of partial hepatectomies. *Liver Int.*, 28, P 3-11.
154. **MARUYAMA H., YOSHIKAWA M. et YOKOSUKA O.** (2008) Current role of ultrasound for the management of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 14, P 1710-1719.
155. **MATHUR A. et MARTIN J.F.** (2004) Stem cells and repair of the heart. *Lancet*, 365, P 183-192.
156. **MATTHIESEN D.T.** (1984) Gallbladder rupture and bile peritonitis secondary to cholelithiasis and cholecystitis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 184, P 1282.
157. **MATTHIESEN D.T.** (1989) Complications associated with surgery of the extrahepatic biliary system. *Probl. Vet. Med.*, 1, P 396.
158. **MCBRIDE J.A., DACIE J.V. et SHAPLEY R.** (1968) The effect of splenectomy on the leucocyte count. *Br. J. Haematol.*, 14(2), P 225-231.
159. **MEAD J.E. et FAUSTO N.** (1989) Transforming growth factor alpha may be a physiological regulator of liver regeneration by means of an autocrine mechanism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, P 1558-1562.
160. **MENU Y.** (2009) Imagerie du foie : Changing paradigm in liver imaging. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, P 882-895.

161. **METSER U., MILLER E. et KESSLER A.** (2005) Solid splenic masses : evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J. Nucl. Med.*, 46, P 52-59.
162. **MEYER H.P., ROTHUIZEN J., VAN SLUIJS F.J., VOORHOUT G. et VAN DEN BROM W.E.** (1999) Progressive remission of portosystemic shunting in 23 dogs after partial closure of congenital portosystemic shunts. *Vet. Rec.*, 144, P 333-337.
163. **MICHAILLE A.** (2007) Conduites diagnostiques et thérapeutiques à tenir face à un cas de splénomégalie chez un carnivore domestique. Thèse doc. Vét. Lyon, P 25-33.
164. **MICHALOPOULOS G.K.** (1990) Liver regeneration : molecular mechanisms of growth control. *FASEB J.*, 4, P 176-87.
165. **MIGNON F., PELSSER M., EL HAJJAM M. et MESUROLLE B.** (2009) Imagerie de la rate normale. Méthodes d'exploration. Anomalies de taille, variantes et malformations. *Radiologie et imagerie médicale - abdominale - digestive*, 33, P 605-610.
166. **MIGNON F., BROUZES S. et BREITEL D.L.** (2003) Embolisation préopératoire sélective permettant une splénectomie partielle pour hématome splénique. *Ann. Chir.*, 128, P 112-116.
167. **MILES W.F., GREIG J.D., WILSON R.G. et NIXON S.J.** (1996) Technique of laparoscopic splenectomy with a powered vascular linear stapler. *Br. J. Surg.*, 83, P 1212-1214.
168. **MILLIS D.L., NEMZEK J. et RIGGS C.** (1995) Gastric dilatation-volvulus after splenic torsion in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 207, P 314.
169. **MITCHELL C., NIVISON M., JACKSON L.F., FOX R., LEE D.C., CAMPBELL J.S. et FAUSTO N.** (2004) Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor links hepatocyte priming with cell cycle progression during liver regeneration. *J. Biol. Chem.*, 280, P 2562-2568.
170. **MIYAZAKI M., ITOH H. et KAIHO T.** (1994) Partial splenic embolization for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am. J. Roentgenol.*, 163, P 123-126.
171. **MULLIN E.J., METCALFE M.S. et MADDERN G.J.** (2005) How much liver resection is too much? *Am. J. Surg.*, 190, P 87-97.
172. **MURPHY S.T., ELLISON G.W., LONG M. et VAN GILDER J.** (2001) A comparison of the Ameroid constrictor versus ligation in the surgical management of single extrahepatic portosystemic shunts. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 37, P 90-96.

173. **MURRAY A.B., STECKER W. et SILZ S.** (1981) Ultrastructural changes in rat hepatocytes after partial hepatectomy, and comparison with biochemical results. *J. Cell. Sci.*, 50, P 433-448.
174. **NASR M.M., HASSAN A.M., ELSEBAIE S.B., ELSEBAE M.A. et NOSSEIR M.M.** (2011) Effect of splenectomy on liver regeneration and function following partial hepatectomy : experimental study. *Journal of The Egyptian Society of Parasitology*, 41, P 601-610.
175. **NATORI S., FUGII Y., KUROSAWA H., NAKANO A. et SHIMADA H.** (1997) Prostaglandin E1 protects against Ischemia-reperfusion injury of the liver by inhibition of neutrophil adherence to endothelial cells. *Transplantation*, 64, P 1514-1520.
176. **NELSEN C.J., RICKHEIM D.G., TUCKER M.M., HANSEN L.K. et ALBRECHT J.H.** (2003) Evidence that cyclin D1 mediates both growth and proliferation downstream of TOR in hepatocytes. *J. Biol. Chem.*, 278, P 3656-3663.
177. **NEUMANN U.P., LANGREHR J.M., KAISERS U., LANG M., SCHMITZ V. et NEUHAUS P.** (2002) Simultaneous splenectomy increases risk for opportunistic pneumonia in patients after liver transplantation. *Transpl. Int.*, 15, P 226-232.
178. **NIKFARJAM M., MALCONTENTI-WILSON C., FANARTZIS M., DARUWALLA J. et CHRISTOPHI C.** (2004) A model of partial hepatectomy in mice. *J. Invest. Surg.*, 17, P 291-294.
179. **NISHIDA M., YANO K., MURAKAMI T. et SUZUKI T.** (1991) Introduction of monoclonal antibodies to bromodeoxyuridine to monitor hepatic regeneration. *Gastroenterology*, 100, P 1135-1137.
180. **NORDLIE R.C., FOSTER J.D. ET LANGE A.J.** (1999) Regulation of glucose production by the liver. *Annu. Rev. Nutr.*, 19, P 379-406.
181. **NOROY B.** (2003) Les conséquences de la splénectomie totale chez le chien. Thèse Doc. Vet., Université Claude-Bernard Lyon.
182. **OGURA Y., HORI T., EL MOGHAZY W.M., YOSHIZAWA A., OIKE F., MORI A., KAIDO T., TAKADA Y. et UEMOTO S.** (2010) Portal pressure <15 mmHg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver Transpl.*, 16, P 718-728.
183. **PARK A., GAGNER M. et POMP A.** (1997) The lateral approach to laparoscopic splenectomy. *Am. J. Surg.*, 173 (2), P. 126-130.

184. **PEDDIADITAKIS P., LOPES-TALAVERA J.C., PETERSEN B., MONGA S.P. et MICHALOPOULOS G.K.** (2001) The processing and utilization of hepatocytes growth factor/scatter factor following partial hepatectomy in the rat. *Hepatology*, 34 (4), P 688-669
185. **PEDDU P., SHAH M. et SIDHU P.S.** (2004) Splenic abnormalities : a comparative review of ultrasound, microbubble-enhanced ultrasound and computed tomography. *Clin. Radiol.*, 59, P 777-792.
186. **PICARD C., LAMBOTTE L., STARKEL P., SEMPOUX C., SALIEZ A., VAN DEN BERGE V. et HORMANS Y.** (2002) Steatosis is not sufficient to cause an impaired regenerative response after partial hepatectomy in rats. *J. Hepatol.*, 32, P 645-652.
187. **POMFRET E.A., POMPOSELLI J.J., GORDON F.D., ERBAY N., PRICE L.L., LEWIS W.D. et JENKINS R.L.** (2003) Liver regeneration and surgical outcome in donors of right-lobe liver grafts. *Transplantation*, 76, P 5-10.
188. **POPE E. et ROCHAT M.** (1993) Spleen, in : BOJRAB M.J. (ed) : Diseases mechanisms in Small Animal Surgery. Lea & Febiger, Philadelphia, P 616.
189. **RAFFUCCI F.L.** (1953) The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs. *Surgery*, 33, P 342.
190. **RALLI E.P. et DUM M.E.** (1951) Simplified technique of partial hepatectomy in the rat with fat liver. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 77, P 188-190.
191. **RANDOLPH H., STEADMAN., MICHELLE B. et HAHNNAH P.** (2013) Liver and gastorintestinal physiology, in : HEMMING C.H. et EGAN T.D. (eds) : Pharmacology and Physiology for Anesthesia : Foundation and Clinical Practice. Elsevier Saunders, P 475-486.
192. **REN X., HOGABOAM C., CARPENTER A. et COLLETTI L.** (2003) Stem cell factor restores hepatocyte proliferation in IL-6 knockout mice following 70% partial hepatectomy. *J. Clin. Invest.*, 112, P 1407-1418.
193. **REN Y.N., QIAN N.S., TANG Y., LIAO Y.H., LIU W.H., RAUT V., TAO K.S. et DOU K.F.** (2012) Beneficial effects of splenectomy on liver regeneration in a rat model of massive hepatectomy. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*, 11, P 60-65.
194. **RODRIGUEZ G., LORENTE L., DURAN H.J., ALLER M.A. et ARIAS J.** (1999) A 70% hepatectomy in the rat using a microsurgical technique. *Int. Surg.*, 84, P 135-138.

195. **ROGERS K.** (2000) Anemia, in : ETTINGER S.J. et FELDMAN S.J. (eds) : Textbook of Veterinary Internal Medicine. WB Saunders, Philadelphia, P 198.
196. **ROLFES R.J. et ROS P.R.** (1990) The spleen : an integrated imaging approach. Crit. Rev. Diagn. Imaging, 30, P 41-83.
197. **ROMANELLI J.R., KELLY J.J. et LITWIN D.E.** (2001) Hand-assisted laparoscopic surgery in the United States : an overview. Semin. Laparosc. Surg., 8, P 96-103.
198. **ROSKAMS T.A., THEISE N.D., BALABAUD C., BHAGAT G., BHATHAL P.S., BIOULAC-SAGE P., BRUNT E.M., CRAWFORD J.M., CROSBY H.A., DESMET V., FINEGOLD M.J., GELLER S.A., GOUW A.S.H., HYTIROGLOU P., KNISELY A.S., KOJIRO M., LEFKOWITCH J.H., NAKANUMA Y., OLYNYK J.K., PARK Y.N., PORTMANN B., SAXENA R., SCHEUER P.J., STRAIN A.J., THUNG S.N., WANLESS I.R. et WEST A.B.** (2003) Nomenclature of the finer branches of the biliary tree : canals, ductules, and ductular reactions in human livers. Hepatology, 39, P 1739-1745.
199. **ROZGA J.** (2001) Animal models of liver regeneration, in : SOUBA W.W. et WILMORE D.W. (eds) : Surgical Research. San Diego : Academic Press., P 703-707.
200. **RUSSELL W.E., KAUFMANN W.K., SITARIC S., LEUTTEKE N.C. et LEE D.C.** (1996) Liver regeneration and hepatocarcinogenesis in transforming growth factor alpha-targeted mice. Mol. Carcinog., 15, P 183-189.
201. **SAKAMOTO T., EZURE T., LUNZ J., MURASE N., TSUJI H., FUNG J.J., DEMETRIS A.J. et CONCANAVALIN A.** (2000) simultaneously primes liver hematopoietic and epithelial progenitor cells for parallel expansion during liver regeneration after partial hepatectomy in mice. Hepatology, 32, P 256-267.
202. **SALEM N., KUANG Y., WANG F., MACLENNAN G.T., LEE Z.** (2009) PET imaging of hepatocellular carcinoma with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-d-glucose, 6-deoxy-6-[(18)F] fluoro-d-glucose, [(1-11)C]-acetate and [N -methyl-(11)C]-choline Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 53, P 144-156.
203. **SAMIMI F., IRISH W.D., EGHTEHAD B., DEMETRIS A.J., STARZL T.E. et FUNG J.J.** (1998) Role of splenectomy in human liver transplantation under modern-day immunosuppression. Dig. Dis. Sci., 43, P 1931-1937.
204. **SATO Y., KOYAMA S., TSUDAKA K. et HATAKEYAMA K.** (1997) Acute portal hypertension reflecting shear stress as a trigger of liver regeneration following partial hepatectomy. Surg. Today, 27, P 518-526.

- 205. SAVRY C.** (1986) Les conséquences hématologiques de la splénectomie. Thèse Doc. Pharm., Paris.
- 206. SCHAEFFER D.O., HOSGOOD G., OAKES M.G., ST AMANT L.G. et KOON C.E.** (1994) An alternative technique for partial hepatectomy in mice. *Lab. Anim. Sci.*, 44, P 189-190.
- 207. SCHALL W.D., CHAPMAN W.L. JR., FINCO D.R., GREINER T.P., MATHER G.W., ROSIN E. et WELSER J.R.** (1973) Cholelithiasis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 163, P 469.
- 208. SCHOLZ S. et LÜERSSEN D.** (2005) Rate, dans : NAUTRUP C.P. et TOBIAS R. (eds) : Guide pratique d'échographie canine et féline. Paris : Med'Com, P 202-209.
- 209. SEBAHOUN G.** (2005) Hématologie clinique et biologique. Edition ARNETTE.
- 210. SELZNER M. et CLAVIEN P.A.** (2000) Failure of regeneration of the steatotic rat liver : disruption at two different levels in the regeneration pathway. *Hepatology*, 31, P 35-42.
- 211. SEZEUR A., DE LABRIOLLE-VAYLET C.L., DOUAY L., GOUJARD F., WIOLAND M. et DESMARQUET J.** (1990) Intérêt de la scintigraphie peropératoire pour repérer les rates accessoires. *Presse Med.*, 19, P 1100-1102.
- 212. SHAH V.H. et KAMATH P.S.** (2010) Portal hypertension and gastrointestinal bleeding, in : MARK FELDMAN M., LAWRENCE S., FRIEDMAN M., LAWRENCE J. and BRANDT M. (eds) : Sleisinger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th edition. Philadelphia : Elsevier Saunders.
- 213. SHEHADI W.H. et TONIOLO G.** (1980) Adverse reactions to contrast media : a report from the Committee on Safety of Contrast Media of the International Society of Radiology. *Radiology*, 137, P 299-302.
- 214. SHINOZUKA H., LOMBARDI B., SELL A. et IAMMARINO R.M.** (1978) Early histological and functional alterations of ethionine liver carcinogenesis in rats fed a choline-deficient diet. *Cancer Res.*, 38, P 1092-1098.
- 215. SHLEYER E., LIAO Y., MUGLIA L.J., HRUZ P.W. et RUDNICK D.A.** (2004) Disruption of hepatic adipogenesis is associated with impaired liver regeneration in mice. *Hepatology*, 40, P 1322-1332.
- 216. SHOUP M., GONEN M., D'ANGELICA M., JARNAGIN W.R., DEMATTEO R.P., SCHWARTZ L.H., TUORTO S., BLUMGART L.H. et FONG Y.** (2003)

- Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J. Gastrointest. Surg.*, 7, P 325-330.
- 217. SIMPSON K.J., LUKACS N.W., COLLETTI L., STRIETER R.M. et KUNKEL S.L.** (1997) Cytokines and the liver. *J. Hepatol.*, 27, P 1120-1132.
- 218. SPANGLER W.L. et CULBERTSON M.R.** (1992) Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs : 1480 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200, 6, P 829-833.
- 219. STEVENSON S, CHEW D.J. et KOCIBA G.J.** (1981) Torsion of the splenic pedicle in the dog : A review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 17, P 239-244.
- 220. STEVENSON S.** (1988) Operations sur la rate, dans : BOJRAB M.J. (ed) : *Techniques actuelles de chirurgies des petits animaux*. Edition Vigot, P 106-110.
- 221. STOELTING R.K. et HILLIER S.C.** (2006) *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. 4th edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.
- 222. STONE M.D. et BENOTTI R.N.** (1989) Liver resection preoperative and postoperative care. *Surg. Clin. N. Am.*, 692, P 383-392.
- 223. STREY C.W., MARKIEWSKI M., MASTELLOS D., TUDORAN R., SPRUCE L.A., GREENBAUM L.E. et LAMBRIS J.D.** (2003) The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J. Exp. Med.*, 198, P 913-923.
- 224. SU A.I., GUIDOTTI L.G., PEZACKI J.P., CHISARI F.V. et SCHULTZ P.G.** (2002) Gene expression during the priming phase of liver regeneration after partial hepatectomy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, P 11181-11186.
- 225. TAKAHASHI K., OGURA Y. et KAWARADA Y.** (1996) Pathophysiological changes caused by occlusion of blood flow into the liver during hepatectomy in dogs with obstructive jaundice : effects of intestinal congestion. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11, P 963-970.
- 226. TAKASHIMA T. et MATSUI O.** (1980) Infusion hepatic angiography in the detection of small hepatocellular carcinomas. *Radiology*, 136, P 321-325.
- 227. TALBOT J.N., GUTMAN F., FARTOUX L., GRANGE J.D., GANNE N., KERROU K., GRAHEK D., MONTRAVERS F., POUPON R. et ROSMORDUC O.** (2006) PET/CT in patients with hepatocellular carcinoma using [(18)F]fluorocholine: preliminary comparison with [(18)F]FDG PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 33, P 1285-1289.

228. **TANAKA E.M.** (2003) Regeneration : if they can do it, why can't we? *Cell.*, 113, P. 559-562.
229. **TARGARONA E.M., BALAGUE C., MARIN J., NETO R.B., MARTINEZ C., GARRIGA J. et TRIAS M.** (2005) Energy sources for laparoscopic colectomy : a prospective randomized comparison of conventional electrosurgery, bipolar computer-controlled electrosurgery and ultrasonic dissection. Operative outcome and costs analysis. *Surg. Innov.*, 12, P 339-344.
230. **TARTAGLIA L. et WAUGH A.** (2005) The liver, in : *Veterinary Physiology and Applied Anatomy*. Elsevier Butterworth-Heinemann, P 122-123.
231. **TAUB R.** (1996) Transcriptional control of liver regeneration. *FASEB J.*, 10, P 413-427.
232. **TILLSON D.M.** (2003) Spleen, in : *Textbook of Small Animal Surgery*, 3rd edition, P 1046-1062.
233. **TIZARD I.** (1992) *Veterinary Immunology : An Introduction*. WB Saunders, Philadelphia, P 53.
234. **TODO S., DEMETRIS A., TEPERMAN L., PODESTA L., SHAVER T., TZAKAS A. et STARZL T.E.** (1989) Primary nonfunction of hepatic allografts with pre-existing fatty infiltration. *Transplantation*, 47, P 903-905.
235. **TOMIYA T., HAYASHI S., YANASA M., UMEDA N., TANI M., YAMADA S., MASAKI N., OGATA I. et FUJIWARA K.** (1997) Serum transforming growth factor-alpha level can be a parameter for evaluating liver regeneration after partial hepatectomy in patients with liver cancer. *Sem. Oncol.*, 24 (2), P 14-17.
236. **TRIAS M., TARGARONA E.M. et BALAGUE C.** (1996) Laparoscopic splenectomy : an evolving technique. A comparison between anterior and lateral approaches. *Surg. Endosc.*, 10, P 389-412.
237. **TUCKER O. et HEATON N.** (2005) The small for size liver syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care.*, 11, P 150-155.
238. **VAN KRIEKEN J.H.J.M., et VELDE J.** (1997) Spleen. In : **STERNBERG S.S.** (ed) : *Histology for Pathologists*. 2nd edition. Philadelphia, Lippincott-Raven, P 675-685.
239. **WALSHAW R.** (1985) Liver and biliary system. Surgical diseases, in : **Slatter D.** (ed): *Textbook of Small Animal Surgery*. WB Saunders, Philadelphia, P 798.
240. **WATTERS J.M., SAMBASIVAN C.N., ZINK K., KREMENEVSKIY I., ENGLEHART M.S., UNDERWOOD S.J. et SCHREIBER M.A.** (2010)

- Splenectomy leads to a persistent hypercoagulable state after trauma. *The American Journal of Surgery*, 199, P 646–651.
- 241. WAY L.W. et SLEISENGER M.H.** (1989) Biliary obstruction, cholangitis, and choledocholithiasis, in : SLEISENGER M.H. et FORDTRAN J.S. (eds) : *Gastrointestinal Disease : Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th edition. WB Saunders, Philadelphia, P 1714.
- 242. WEATHERALL D.J.** (2010) The blood in systemic diseases, in : David A.W., Timothy M.C. et John D.F. (eds) : *Oxford Textbook of Medicine* 5th edition. Oxford University Press, P 1093.
- 243. WEBBER E.M., BRUIX J., PIERCE R.H. et FAUSTO N.** (1998) Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat. *Hepatology*, 28, P 1226-1234.
- 244. WEBER N.** (2000) Chronic primary splenic torsion with peritoneal adhesions in a dog. Case report and literature review. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 36, P 390.
- 245. WEGLARZ T.C. et SANDGREN E.P.** (2000) Timing of hepatocyte entry into DNA synthesis after partial hepatectomy is cell autonomous. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, P 12595-12600.
- 246. WHEATON L.G., GREENSHIELDS R.M., MEYERS K., WARDROP K.J. et MOORE M.** (1994) Evaluation of canine-derived fibrin sealant as a hemostatic agent. *Vet. Surg.*, 23, P 358-364.
- 247. WHITE P., BRESTELLI J.E., KAESTNER K.H. et GREENBAUM L.E.** (2004) Identification of transcriptional networks during liver regeneration. *J. Biol. Chem.*, 280, P 3715-3722.
- 248. WOLF A.M.** (1984) Obstructive jaundice in a cat resulting from choledocholithiasis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 185, P 85.
- 249. WOOD C.A., MOORE A.S., GLIATTO J.M., ABLIN L.A., BERQ R.J. et RAND W.M.** (1998) Prognosis for dogs with stage I or II splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy alone : 32 cases (1991-1993). *Journal of American Animal Hospital Association*, 34, P 417.
- 250. WOZNIAK A.C., KONG J., BOCK E., PILIPOWICZ O. et ANDERSON J.E.** (2005) Signaling satellite-cell activation in skeletal muscle: markers, models, stretch, and potential alternate pathways. *Muscle Nerve*, 31, P 283-300.

251. **YAGI S., IIDA T., HORI T., TANIGUCHI K., YAMAMOTO C., YAMAGIWA K. et UEMOTO S.** (2006) Optimal portal venous circulation for liver graft function after living-donor liver transplantation. *Transplantation*, 81, P 373-378.
252. **YAGI S., IIDA T., TANIGUCHI K., HORI T., HAMADA T., FUJII K., MIZUNO S. et UEMOTO S.** (2005) Impact of portal venous pressure on regeneration and graft damage after living-donor liver transplantation. *Liver Transpl.*, 11, P 68-75.
253. **YAMADA A., KAWATA S., TAMURA S., KISO S., HIGASHIYAMA S., UMESHITA K., SAKON M., TANIGUCHI N., MONDEN M. et MATSUZAWA Y.** (1998) Plasma heparin-binding EGF-like growth factor levels in patients after partial hepatectomy as determined with an enzymelinked immunosorbent assay. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 246, P 783-787.
254. **YAMADA Y., KIRILLOVA I., PESCHON J.J. et FAUSTO N.** (1997) Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 28, P 959-970.
255. **YANG S.Q., LIN H.Z., MANDAL A.K., HUANG J. et DIEHL A.M.** (2001) Disrupted signaling and inhibited regeneration in obese mice with fatty livers: implications for nonalcoholic fatty liver disease pathophysiology. *Hepatology*, 34, P 694-706.
256. **YOUNG B. et HEATH J.W.** (2000) *Weather's Functional Histology. A Text and colour Atlas*, 4th edition, P 216-221.
257. **ZHANG B.H., WELTMAN M. et FARRELL G.C.** (1999) Does steatohepatitis impair liver regeneration? A study in a dietary model of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 14, P 133-137.

Résumé :

La régénération hépatique est un processus physiologique qui fait suite à une large résection du foie souvent inévitable ou une transplantation hépatique, cependant, ce processus vital se trouve entravé par le syndrome « Small-for-size ». L'ambiguïté de ce mécanisme pathologique limite les stratégies thérapeutiques. La proposition d'associer l'hépatectomie à une splénectomie totale semble offrir une meilleure alternative et nécessite d'être approfondie. Notre étude a pour objectif de tester la faisabilité de la technique proposée, d'éclaircir son effet sur la régénération hépatique par une étude biochimique et histopathologique et d'apprécier les répercussions de la splénectomie totale sur les paramètres sanguins.

Pour la réalisation de cette expérimentation, 24 lapins mâles et de race locale ont été utilisés. Les animaux ont été répartis en 4 groupes : contrôle ; splénectomisé ; hépatectomisé ; hépatectomisé et splénectomisé. Les paramètres étudiés sont une formule et numération sanguine, les taux sériques des transaminases hépatiques et de la bilirubine totale ainsi qu'une étude histopathologique du parenchyme hépatique.

Les résultats ont révélé une accélération de la régénération hépatique après splénectomie totale, atténuant ainsi la sévérité de la choléstase et de la cytolysse hépatique, et n'entraînant aucune mortalité ou modification des paramètres sanguins.

Abstract:

Hepatic regeneration is a physiological process that follows a wide liver resection often unavoidable or a liver transplantation; however, this vital process is hampered by the syndrome "Small-for-size". The ambiguity of this pathological mechanism limits the therapeutic strategies. The proposal to combine hepatectomy with a total splenectomy seems to offer a better alternative and requires further investigation. The aims of our study are to test the feasibility of the proposed technique, clarify its effect on liver regeneration by a biochemical and histopathological study and assess the effects of total splenectomy on blood parameters.

To carry out this experiment, 24 male local rabbits were used. The animals were divided into 4 groups: control; splenectomized; hepatectomized; hepatectomized and splenectomized. The parameters studied are a complete blood count and serum levels of hepatic transaminases and of total bilirubin as well as an histopathological study of the liver parenchyma.

The results showed an acceleration of liver regeneration after total splenectomy, mitigating the severity of cholestasis and cytolysis, and causing no deaths or changes in blood parameters.

ملخص :

تجدد الكبد عملية فيزيولوجية تتبع الإستئصال الواسع و الحتمي للكبد أو الزرع الكبدي، غير أن هذه العملية الحيوية تجد نفسها معاقبة بسبب عرض "صغير الحجم". غموض هذه الآلية المرضية يحد من إستراتيجيات العلاج. إقتراح ربط استئصال الكبد بالإستئصال التام للطحال يوفر بديلاً أفضل و يستوجب بحثاً معمقاً. الهدف من بحثنا هو إختبار عملية التقنيّة المقترحة، توضيح تأثيرها على تجدد الكبد بدراسة بيوكيميائية و نسيجية، و تقدير آثار الإستئصال التام للطحال على المعايير الدموية.

من أجل تحقيق هذه التجربة، قمنا باستعمال 24 أرنباً ذكراً و محلياً. تم تقسيم الحيوانات إلى 4 مجموعات : شاهد؛ مستأصل الطحال؛ مستأصل الكبد ؛ مستأصل الكبد و الطحال. المعايير المدروسة تتمثل في صيغة و تعداد الدم و مستويات الترنساميناسات الكبدية و البيلوروبين في مصل الدم بالإضافة إلى دراسة نسيجية للكبد. النتائج كشفت عن تسارع تجدد الكبد بعد الإستئصال التام للطحال، مخففة بذلك خطورة الركود الصفراوي و الإنحلال الخلوي الكبدي، بدون أن تتسبب في أي وفيات أو تغييرات في المعايير الدموية.