

Tumeurs hépatiques primitives et secondaires: techniques de résection hépatique

Christopher Soll, Erik Schadde, Henrik Petrowsky, Pierre-Alain Clavien

Swiss Hepato-Pancreato-Biliary Center, Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, UniversitätsSpital Zürich

Quintessence

- Le traitement chirurgical est toujours la seule chance de guérison du carcinome hépatocellulaire (HCC). De nombreuses métastases hépatiques d'un carcinome colorectal sont actuellement résecuées à visée curative.
- La résection hépatique est le traitement de choix d'un HCC dans un foie non cirrhotique. Le stade de la tumeur résiduelle, le stade UICC, l'envahissement vasculaire et le grading tumoral sont d'importants facteurs pronostiques.
- Pour les patients ayant un HCC et une insuffisance hépatique (Child B/C), la transplantation hépatique est la meilleure option thérapeutique.
- La résection de métastases hépatiques d'un carcinome colorectal a un potentiel curatif. Grâce au potentiel de régénération du foie et à différentes méthodes d'augmentation de volume des segments hépatiques résiduels, plusieurs résections sont possibles en cas de récurrences intrahépatiques.

Parmi les tumeurs hépatiques primitives, le carcinome hépatocellulaire (HCC) voit son incidence augmenter dans le monde entier [1]. Le traitement chirurgical est toujours la seule chance de guérison. Parmi les tumeurs secondaires, ce sont les métastases du carcinome colorectal qui sont les plus fréquentes. Il y a 20 ans, seul un traitement palliatif était proposé [2] mais aujourd'hui de nombreuses métastases hépatiques de ce cancer sont résecuées à visée curative [3]. L'élaboration de concepts multimodaux et le perfectionnement constant de la chirurgie hépatobiliaire comme spécialité à part entière sont les conditions permettant de réaliser une résection tumorale complète même dans des situations au premier abord incurables.

Nous présentons dans cet article le traitement chirurgical du HCC et des métastases hépatiques du carcinome colorectal en particulier, car non seulement les chirurgiens mais aussi les médecins praticiens sont de plus en plus confrontés à ces deux tableaux cliniques.



Christopher Soll

Carcinome hépatocellulaire

En Suisse, quelque 600 patients sont découverts chaque année avec un HCC et presque autant en meurent [4]. Env. 1 million de nouveaux HCC sont diagnostiqués et 1 million de décès sont imputés à ce cancer chaque année dans le monde. Le HCC est la tumeur maligne solide la plus fréquente du foie et totalise 85% de toutes les tu-

meurs hépatiques primitives. 80% se manifestent dans un foie cirrhotique sur hépatite virale chronique ou hépatopathie alcoolique [5].

Pour bien poser l'indication à une résection d'un HCC, il est capital de savoir si cette tumeur s'est déclarée dans un foie cirrhotique ou non. Pour un HCC dans un foie non cirrhotique, la résection hépatique est le traitement de choix. Ni le volume de la tumeur ni même les stades avancés d'insuffisance hépatique ne sont des contre-indications. Après résection, la mortalité postopératoire est de 2–3% et la survie à 5 ans de 40–52% [6, 7]. Le stade de la tumeur résiduelle, le stade UICC, l'envahissement vasculaire et le grading tumoral sont d'importants facteurs pronostiques [8].

Une forme particulière et rare du HCC est le carcinome fibrolamellaire. Il n'est associé ni à une cirrhose ni à une hépatite virale. Lors de son diagnostic, cette tumeur a souvent déjà un diamètre de plus de 10 cm, l'âge des patients est souvent inférieur à 40 ans alors qu'il est supérieur à 60 ans pour le HCC. Sa résection permet d'atteindre une survie à 10 ans pouvant aller jusqu'à 70% [9]. La situation d'un HCC dans un foie cirrhotique est nettement plus complexe. D'une part, la cirrhose est une précancérose du HCC et l'apparition de carcinomes de novo est donc fréquente, avec plus de 50% [10]. D'autre part, la mortalité postopératoire des cirrhotiques est de 5–25% [11]. Si la fonction hépatique est suffisante malgré la cirrhose la résection d'un HCC n'est justifiée que si la tumeur détermine le pronostic et si le patient n'a aucun risque opératoire additionnel avec d'autres maladies systémiques.

Pour les graves insuffisances hépatiques (Child B/C), c'est la transplantation hépatique qui est la meilleure option thérapeutique. Avec un HCC, elle n'élimine pas seulement la tumeur mais aussi la pathologie de base, à savoir la cirrhose. Avec une survie à 5 ans de 70%, la transplantation hépatique est donc une opération oncologique extrêmement efficace [12]. A condition de respecter les critères dits de Milan, définis en 1996 et mondialement acceptés [13]. Une transplantation n'est effectuée chez les patients ayant un HCC que si une tumeur isolée ne mesure pas plus de 5 cm ou s'il y a 3 tumeurs au maximum ne mesurant pas plus de 3 cm. Des critères élargis ont depuis lors été proposés, dont ceux de l'UCSF (University of California, San Francisco). Chez des patients ayant une seule tumeur de moins de 6,5 cm ou 3 tumeurs au maximum de moins de 4,5 cm, la survie a été comparable à celle de patients remplissant les critères de Milan [14]. Une indication plus généreuse serait donc envisageable pour des raisons purement oncologiques. Les critères de Milan conservent cependant toute leur

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

justification en raison du manque chronique d'organes. Un élargissement du pool des receveurs par des patients HCC entraînerait une plus haute mortalité de ceux sans HCC sur les listes d'attente. La première conférence consensus internationale HCC en 2011 à Zurich a une nouvelle fois recommandé que la transplantation hépatique reste réservée aux patients HCC ayant la même probabilité de survie à 5 ans que ceux sans HCC [15]. Les contre-indications à une transplantation hépatique sont l'infiltration de grands vaisseaux et l'expansion extrahépatique.

Métastases hépatiques du carcinome colorectal

En Suisse et dans le monde entier, le carcinome colorectal est la troisième cause de décès par cancer. Chaque année, en Suisse quelque 4100 nouveaux carcinomes colorectaux sont diagnostiqués [4]. En raison du drainage veineux porte de la circulation sanguine intestinale, le foie est l'organe le plus souvent atteint par une métastatisation. Lors de la pose du diagnostic, 15–25% des patients ont déjà des métastases hépatiques (synchrones), env. 15% auront des métastases métachrones, soit après 6 mois ou plus [16]. En l'absence de tout traitement, la survie à 5 ans avec des métastases hépatiques d'un carcinome colorectal est de 0–3% et la survie moyenne est de 6–12 mois. Cette dernière peut être prolongée à 19 mois avec les associations chimiothérapeutiques modernes et sans traitement chirurgical [17].

La résection des métastases hépatiques permet d'obtenir une survie à 5 ans de 50% et à 10 ans de 22% [18, 19]. Grâce au potentiel de régénération du foie et à différentes méthodes d'augmentation de volume des segments

hépatiques résiduels, des résections à répétition sont possibles en cas de récurrences intrahépatiques. Plusieurs études ont montré que la survie de patients après résections séquentielles est comparable à celle après résections hépatiques primaires [20, 21]. Le pronostic de survie après résection dépend du status ganglionnaire de la tumeur primitive, de l'intervalle sans maladie (<12 mois), du volume des métastases (>5 cm), de leur nombre (>1) et du CEA préopératoire (>200 ng/dl) [22].

Les métastases pulmonaires ne sont pas non plus une contre-indication absolue à un traitement chirurgical. En présence de métastases hépatiques et pulmonaires, le traitement est prévu en 2 temps: d'abord la résection hépatique et ensuite la pulmonaire [23].

Pour ce qui est de l'infiltration tumorale des ganglions le long du hile hépatique, la détermination exacte de la station lymphatique est déterminante. Elle se fait généralement en peropératoire par histologie rapide. Avec des ganglions métastatiques le long du lig. hépatoduodénal, la lymphadénectomie permet encore d'atteindre une survie à 5 ans de 38%. Mais elle chute à 0% si les ganglions le long de l'a. hépatique commune et du tronc cœliaque sont envahis. L'infiltration ganglionnaire par une métastase hépatique le long du lig. hépatoduodénal n'est donc *a priori* pas de mauvais pronostic, à condition que la lymphadénectomie de la station envahie soit radicale [24].

Pour les métastases hépatiques synchrones, une stratégie possible est de prévoir la résection hépatique avant celle de la tumeur primaire. Il faut pour cela que la tumeur colorectale ne soit pas symptomatique, donc ne saigne pas et ne fasse pas de sténose. Pour une telle stratégie, il ne faut pas oublier qu'une importante métastatisation hépatique est un facteur limitant la survie des patients [25].

Techniques chirurgicales de résection hépatique

Le foie est subdivisé en segments définis par les 3 veines hépatiques et les veines portes droite et gauche. Le lobe gauche comprend les segments II–IV et le droit les segments V–VIII. Le lobe caudé est le segment I (fig. 1 [1]). En fonction de son anatomie biliaire et artérielle, le foie est subdivisé en 4 segments: latéral gauche (segments II/III), médian gauche (segment IV), médian droit (segments V/VIII) et latéral droit (segments VI/VII). La résection latérale gauche comporte ainsi la résection anatomique des segments II à IV et III, l'hémihépatectomie gauche des segments II à IV et la droite des segments V à VIII. L'hémihépatectomie élargie, ou trisectionnectomie, comporte à gauche la résection des segments II à IV, V et VIII, et à droite les segments IV à VIII [26].

La plus ancienne technique de transection du parenchyme hépatique consiste à l'ouvrir à 2 doigts. Les vaisseaux et voies biliaires sont ensuite ligaturés sélectivement. La transection à la pince chirurgicale est nettement plus précise et moins hémorragique. Il existe en outre plusieurs instruments de transection à ultrasons (CUSA), radiofréquence (Tissue link) ou jet d'eau (Water Jet) permettant un travail précis.



Figure 1
Segmentation hépatique d'après Couinaud: présentation des segments en fonction du trajet des artères hépatiques, veines portes et hépatiques. Les résections hépatiques s'orientent sur cette systématique.

Auparavant, la déperdition sanguine pendant la résection hépatique était un sérieux problème. Plusieurs techniques ont été mises au point pour la réduire à un minimum. Pendant la résection, un garrot est posé autour du lig. hépatoduodénal pour bloquer la circulation de la veine porte et de l'a. hépatique (manœuvre de Pringle). L'ouverture et la fermeture par intermittence de ce garrot permet de réduire à un minimum les lésions hépatiques ischémiques et de reperfusion. Ces lésions peuvent en plus être limitées par des anesthésiques volatils [27]. Il s'agit également d'optimiser l'écoulement du sang du foie par les veines hépatiques dans la veine cave. En tenant compte de la fonction rénale, un contrôle volumique et une diminution médicamenteuse de la précharge pendant la résection visent à obtenir une pression veineuse centrale inférieure à 5 mm Hg [28].

Les résections tumorales de la moitié droite exigent la mobilisation complète du foie, qui se fait généralement avant la transection parenchymateuse. L'étape décisive est le clivage du foie de la v. cave inférieure rétrohépatique. Ce qui peut s'avérer extrêmement difficile avec de volumineuses tumeurs, sans oublier le risque de dissémination de cellules tumorales. Dans de telles situations, le parenchyme est d'abord réséqué et les petites veines hépatiques s'abouchant directement dans la v. cave sont sectionnées et ligaturées à la fin de la résection (anterior approach).

Une autre importante technique facilitant l'hémihépatomie droite est la «hanging manoeuvre». Après mobilisation du lobe droit, un canal est préparé entre les veines hépatiques droite et médiane devant la v. cave. Un solide bandeau est tendu à travers ce canal. Il définit le niveau de résection pour l'hémihépatomie droite, comprime les vaisseaux intrahépatiques pendant la résection, protège la v. cave et les vaisseaux du hile hépatique pendant la transection [28].

Examens préopératoires en vue d'une résection hépatique

L'évaluation préopératoire de la fonction hépatique est essentielle pour estimer le risque d'insuffisance hépatique posthépatomie. Elle se manifeste typiquement le 5^e jour postopératoire et est caractérisée au laboratoire par une chute du temps de prothrombine de 50% et une augmentation de la bilirubinémie de 50% par rapport aux résultats préopératoires. Avec une telle constellation, la mortalité posthépatomie est de 50% [29]. Dans notre service, en plus de l'anamnèse et de l'examen clinique à la recherche de facteurs de risque cardiopulmonaire et de stigmates cirrhotiques, nous demandons de routine une tomographie par résonance magnétique (TRM) avec produit de contraste spécifiquement hépatique. Il faut absolument une TRM dynamique avec 4 phases de produit de contraste: artérielle, veineuse porte, tardive et hépatocytaire (fig. 2 ). L'avantage de la TRM sur la tomographie computerisée (TC) est d'une part l'absence de produit de contraste néphrotoxique et d'irradiation du patient, et de l'autre sa sensibilité et spécificité meilleures. La TRM permet de visualiser des lésions invisibles à la TC et si la TRM dynamique est bien faite nous pouvons nous prononcer avec une très bonne spécificité sur la dignité de la tumeur. C'est pour cette raison que la confirmation histologique préopératoire du diagnostic n'est plus obligatoire pour poser l'indication. Ajoutons à cela que le risque de dissémination microscopique de cellules tumorales lors de la ponction à l'aiguille fine est de 3–5% [30].

Pour exclure une dissémination tumorale extrahépatique, surtout par métastases d'un carcinome colorectal, nous demandons une tomographie par émission de positrons (PET) avec une TC. L'injection d'analogues glucidiques radiomarqués (FDG) permet de visualiser les tu-

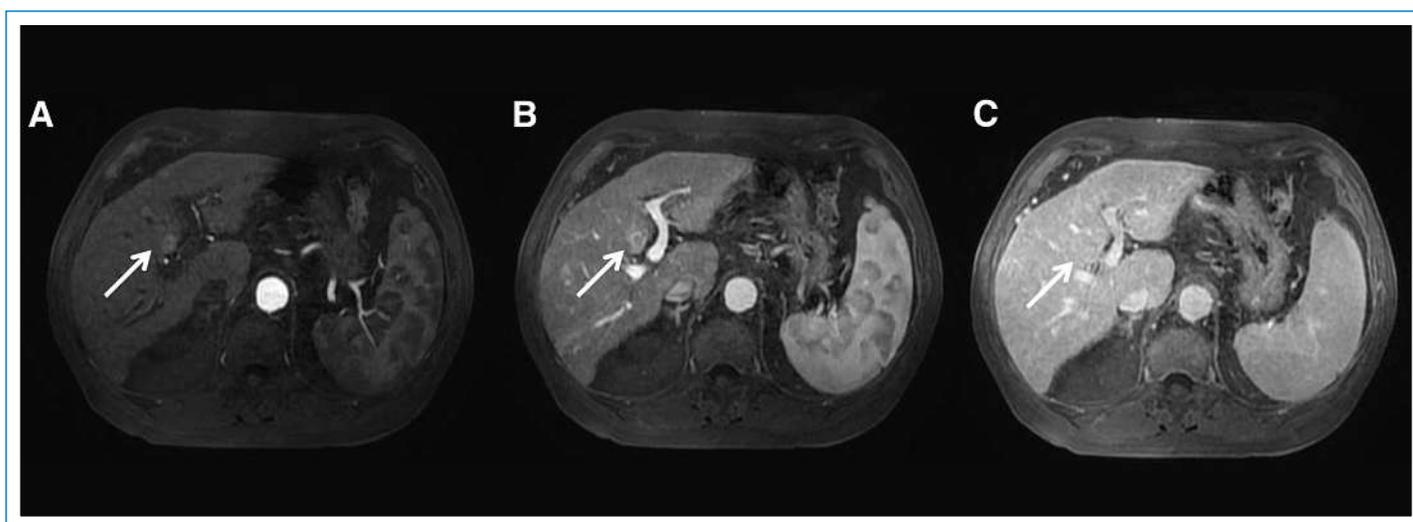


Figure 2

Patient de 68 ans ayant un HCC sur fond de cirrhose Child-Pugh B avec hypertension portale, splénomégalie, thrombopénie et varices œsophagiennes. Le HCC était dans les critères de Milan et le patient a pu bénéficier d'une greffe de foie. Cette figure montre la distribution typique dans un HCC du produit de contraste à la TRM (flèches).

A) Amplification du signal artérielle précoce (voir l'aorte abdominale avec signal intense).

B) Amplification du signal des bords de la tumeur à la phase veineuse porte (voir les veines portes intrahépatiques gauche et droite avec signal intense).

C) A la phase tardive, la tumeur n'est pratiquement plus visible, ou «washout».

meurs métaboliquement actives. La FDG-PET-TC a une très grande sensibilité pour exclure des métastases hépatiques et autres.

La TC et la TRM avec injection de produit de contraste adéquat donnent en outre d'importantes informations sur la perfusion artérielle et veineuse porte du foie. Ce qui est particulièrement important du fait que 55% seulement des patients ont une anatomie standard des artères hépatiques [28].

Le laboratoire de routine donne d'importantes informations sur la fonction hépatique. Les cirrhotiques ont souvent une thrombopénie, leur temps de prothrombine est abaissé et leur INR augmenté. L'albumine, le facteur V (facteur de coagulation synthétisé dans le foie) et la cholinestérase sont dosés pour évaluer la fonction hépatique. La bilirubine donne une information sur la fonction des hépatocytes ou une obstruction extrahépatique. Une bilirubinémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/l}$ est éventuellement une contre-indication à une importante résection hépatique du fait que la cholestase inhibe la régénération hépatique postopératoire. En préopératoire, le foie de patients ayant par exemple un ictère obstructif tumoral doit être conditionné de manière à obtenir une décharge du système biliaire par drainage interne ou externe.

Chez les cirrhotiques, le score Child-Pugh est précisé pour la stratification du risque préopératoire. Même les patients qui ont un score Child-Pugh bas ont souvent une hypertension portale cliniquement significative, même si compensée. Dans de tels cas, une résection hépatique atypique ou segmentaire est généralement contre-indiquée.

Pour exclure en toute sécurité une hypertension portale, nous mesurons le gradient de pression portale par voie transjugulaire. Une sonde à ballonnet est introduite dans une veine hépatique et les pressions libre et bloquée sont mesurées à son extrémité. La pression bloquée (dans la veine hépatique) représente la pression dans les sinusoides hépatiques et la libre celle dans la v. cave intra-abdominale. Le gradient de pression portale est la différence de ces 2 valeurs. Ses normes sont de 1–5 mm Hg. Une hypertension portale cliniquement significative est définie par un gradient de pression portale ≥ 10 mm Hg. S'il est ≥ 10 mm Hg une résection hépatique est contre-indiquée, mais il est encore en dessous de ≥ 12 mm Hg, valeur associée à la formation de varices œsophagiennes et cardiopulmonaires.

Après mesure du gradient de pression portale, la voie transjugulaire permet de faire des biopsies, avec la question de stéatose, fibrose ou cirrhose du foie. Ce qui a son importance car si une résection est programmée non seulement le volume mais aussi la fonction du tissu hépatique restant sont déterminants. Le potentiel de régénération du foie après résection peut être nettement réduit par une fibrose ou une ancienne chimiothérapie. Une quantification rapide et simple de la capacité fonctionnelle métabolique globale du foie est effectuée en préopératoire avec le dosage de la rétention du vert d'indocyanine (ICG). Cet examen mesure la fonction excrétoire du foie en se basant sur l'élimination de l'ICG de manière non invasive, par densitométrie avec un capteur digital. La règle veut qu'avec une rétention de

moins de 15% après 15 minutes une importante résection hépatique («major hepatectomy») est possible. Avec une rétention de 15–20%, une intervention chirurgicale n'est possible qu'après augmentation du volume hépatique restant par embolisation de la v. porte [31].

Dans les examens préopératoires, nous effectuons régulièrement une volumétrie sur la TRM. Les volumes de chacun des segments hépatiques sont calculés par ordinateur pour connaître le volume résiduel fonctionnel («future liver remnant», FLR). Avec l'exceptionnelle capacité de régénération du foie, jusqu'à 70% peuvent être retirés à un patient non cirrhotique sans insuffisance hépatique postopératoire. Un paramètre est le quotient poids du foie restant sur poids corporel («remnant liver weight to body weight ratio», RLWBR). Le RLWBR minimal ne doit pas être inférieur à 0,5% pour le tissu hépatique sain après résection [32, 33]. Exemple: une hémihépatomie élargie doit être pratiquée chez un patient pesant 80 kg. Après l'opération, il ne lui resterait que les segments II et III d'un volume de 250 ml, ce qui donne un RLWBR de 0,3%. Pour un RLWBR de 0,5%, il faudrait avoir un volume posthépatomie de 400 ml. Si le foie est malade il ne faut pas rester en dessous d'un RLWBR de 0,8%. Sans conditionnement du foie, une résection ne serait donc pas possible.

Conditionnement préopératoire du volume du foie

Le potentiel de régénération du foie est unique du genre, ce qui fait qu'une déperdition parenchymateuse subite posthépatomie ou insuffisance hépatique aiguë peut être compensée. Les bases physiopathologiques et les mécanismes cellulaires de la régénération hépatique fascinent depuis longtemps déjà les scientifiques et les médecins. La compréhension de ces mécanismes fait aussi l'objet d'une recherche intensive dans notre service depuis de nombreuses années. Après une hépatomie de 70%, la fonction hépatique s'est normalisée après 2–3 semaines déjà et après 3–6 mois le foie a retrouvé son volume originel [31].

Ce potentiel de régénération est exploité si par exemple une volumineuse tumeur du lobe droit doit être traitée par hémihépatomie droite élargie. Dans un tel cas, la volumétrie préopératoire peut montrer qu'après résection le tissu hépatique restant (segments II et III) ne serait qu'à peu près de 15%. Même avec un parenchyme hépatique sain, la résection serait grevée d'une morbidité et d'une mortalité élevées. Dans cette situation, l'apport de sang au lobe droit est interrompu avant la résection hépatique. Il y a principalement 2 techniques pour ce faire:

1. la ligature de la veine porte par suture chirurgicale ou
2. l'embolisation de la veine porte par voie transcutanée et transhépatique sous contrôle radiologique. La veine hépatique correspondante est obstruée par du matériel d'embolisation.

Le blocage de l'apport veineux porte stimule la régénération hépatique controlatérale. Après 4–6 semaines et

nouvelle TRM confirmant un FLR suffisamment important, la résection peut être effectuée dans un second temps (fig. 3A ). De l'avis de la plupart des chirurgiens du foie, l'indication à l'occlusion portale est toujours donnée si la volumétrie prédit un FLR inférieur à 30% [31]. Il faut préciser qu'env. 30% des patients sous occlusion portale ne passeront pas par la seconde étape (résection) de ce traitement séquentiel. Ceci essentiellement pour 2 raisons: soit la partie du foie non bloquée ne régénère pas suffisamment pour des raisons la plupart du temps inconnues, soit la tumeur continue à progresser [34, 35].

Ce problème pourrait être contourné par une nouvelle méthode de résection hépatique. En mars 2012, des chirurgiens de l'Université de Ratisbonne en Allemagne ont rapporté les cas de 25 patients chez lesquels des tumeurs extrêmement volumineuses ont pu être éliminées par une nouvelle séquence en 2 temps [36]. Lors de la première opération, la veine porte du lobe droit contenant la tumeur a été obstruée et le parenchyme transséqué en suivant une hémihépatomie ou triseg-

mentectomie. La perfusion artérielle du foie, les veines hépatiques et les voies biliaires sont restées intactes pendant cette première opération. La paroi abdominale a été refermée sans exérèse de la partie du foie porteuse de la tumeur. Après 1 semaine déjà, le foie gauche s'était développé pour atteindre un FLR de 30% et plus (fig. 3B ). Sans le risque d'insuffisance hépatique postopératoire mortelle, le foie droit a été retiré dans une seconde opération, plus brève, avec la tumeur après section et ligature de l'a. hépatique droite, des voies biliaires droites et des veines hépatiques attenantes.

Cette technique dont l'éponyme est «ALPPS» est actuellement testée dans notre service [37]. Au Swiss HPB Center de l'UniversitätsSpital Zurich, plus de 20 patients ont maintenant subi cette opération et nous pouvons confirmer les résultats de Ratisbonne. Nous avons également pu montrer que cette nouvelle méthode fonctionne même si le foie n'a pas suffisamment augmenté de volume après occlusion préalable de la veine porte, d'une certaine manière comme méthode de «sauvetage» (fig. 4 ).

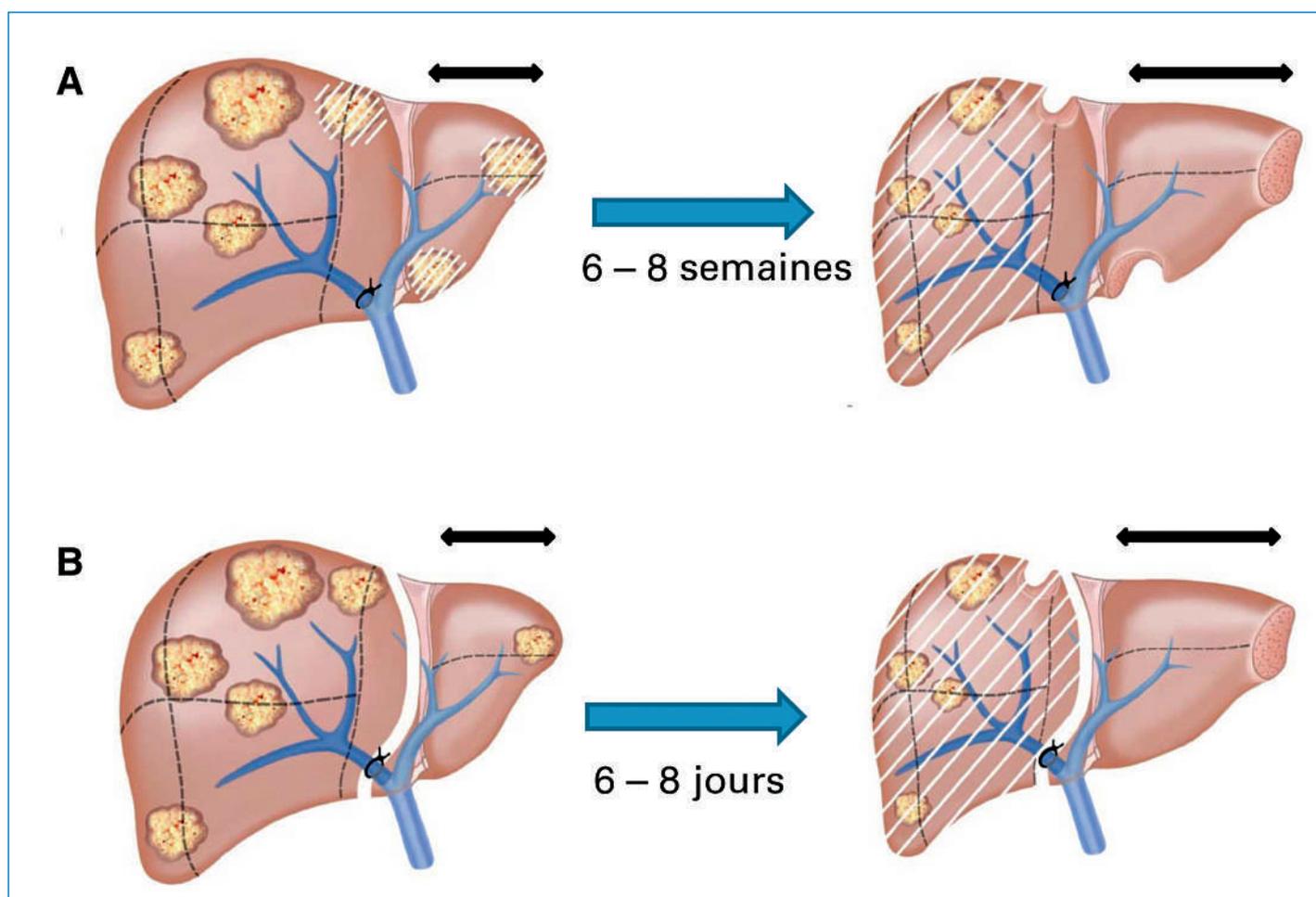


Figure 3

Illustration de la résection hépatique en 2 temps.

- A)** Avec des métastases hépatiques bilobaires, il faut effectuer une hémihépatomie droite. Le foie est préconditionné par une ligature de la veine porte droite lors d'une 1^{re} opération. Les foyers tumoraux du lobe gauche peuvent être enlevés par résections coniques. Idéalement, le lobe gauche a augmenté de volume après 6–8 semaines et l'hémihépatomie droite peut alors être effectuée sans risque d'insuffisance hépatique postopératoire.
- B)** Dans l'opération ALPPS également, une ligature de la veine porte est effectuée et les foyers tumoraux du lobe gauche sont enlevés. Mais en plus, le parenchyme hépatique est transséqué comme pour une hémihépatomie. Après 6–8 jours déjà, une augmentation considérable de volume peut être constatée et la tumeur peut alors être réséquée entièrement en peu de temps.

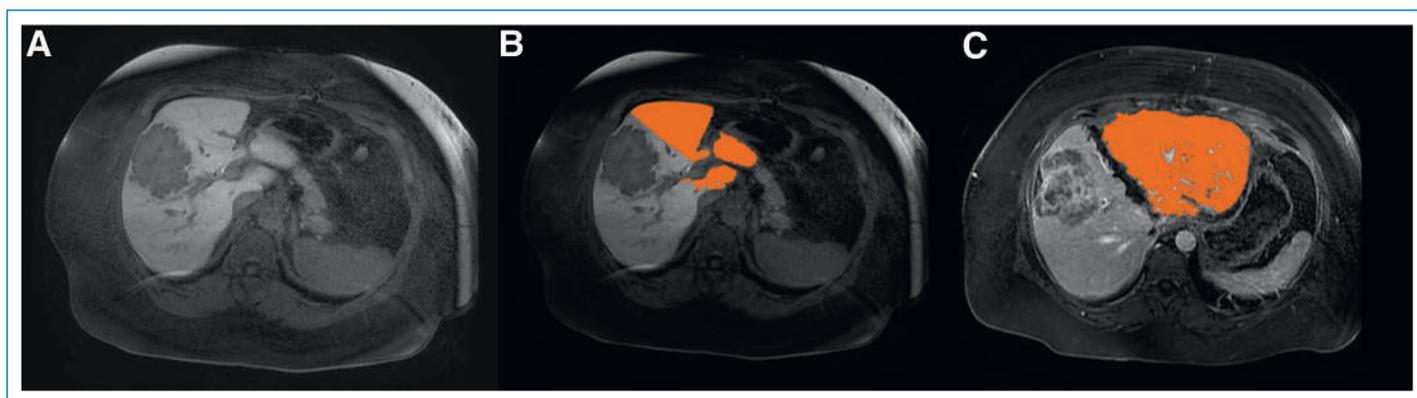


Figure 4

Méthode ALPPS chez une patiente de 43 ans avec métastases métachrones d'un carcinome colorectal.

- A)** Cette patiente nous a été adressée après avoir déjà subi une ligature de la v. porte et une résection du segment III. Mais il n'y a pas eu d'augmentation de volume du lobe gauche.
- B)** Avec une hémihépatomie droite, le volume du foie restant aurait été inférieur à 30% (en orange). En suivant la méthode ALPPS, 16 semaines après la 1^{re} intervention le parenchyme hépatique a été transséqué comme pour une hémihépatomie.
- C)** 6 jours plus tard déjà, le lobe gauche a pratiquement doublé de volume. La tumeur a alors pu être enlevée dans un second temps par hémihépatomie droite.

Cette technique de résection hépatique en 2 temps extrêmement novatrice a maintenant donné lieu à d'intenses discussions internationales [38]. Scepticisme justifié et esprit pionnier sont dans chaque plateau de la balance. A l'UniversitätsSpital Zurich nous avons donc mis sur pied une étude prospective randomisée comparant l'ALPPS à l'embolisation conventionnelle de la v. porte. Nous allons comparer systématiquement l'intervalle sans maladie et la survie, mais aussi et notamment les complications et la qualité de vie postopératoires. Après examen et acceptation de l'étude par la Commission d'éthique zurichoise, nous avons récemment pu commencer à recruter des patients.

Correspondance:

Prof. Pierre-Alain Clavien
 Swiss Hepato-Pancreato-Biliary Center
 Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 CH-8091 Zürich
[Clavien\[at\]access.uzh.ch](mailto:Clavien[at]access.uzh.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références sous www.medicalforum.ch.