



Année 2015-2016

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

par

Frédéric MARQUES
Né le 24 octobre 1985 à Orléans (45)

TITRE

**Traitement du carcinome hépatocellulaire avant transplantation
hépatique :
quelles stratégies thérapeutiques ?**

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Ephrem SALAME

Membres du Jury :
Monsieur le Professeur Gilles CALAIS
Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE
Monsieur le Professeur Mehdi OUAISSI
Monsieur le Docteur Jean-Marc PERARNAU

DOYEN

Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Yvon LEBRANCHU
Professeur Elisabeth LECA
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Gérard LORETTE
Professeur Michel ROBERT
Professeur Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – G. GINIES – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

	LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
	RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mmes	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric.....	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M.	DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mmes	DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques

M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
	PLANTIER Laurent	Physiologie
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
	TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël.....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
M.	PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
Mme	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	IVANES Fabrice	Cardiologie
----	----------------------	-------------

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M. 930	BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme 1069	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
M. 1100	SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl.....	Praticien Hospitalier

Mme PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA EmmanuellePraticien Hospitalier

M. MAJZOUN SamuelPraticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

Remerciements

A notre Président, Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Salamé

Vous me faites l'honneur de diriger ce travail et de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour cela et également pour m'avoir soutenu et accompagné dans mes projets tout au long de mon internat. Vos conseils précieux me guident dans mon parcours. C'est avec plaisir que j'apprends de votre expertise technique. Votre investissement dans la création et l'amélioration constante du centre de transplantation de Tours est pour moi un exemple. Soyez assuré de ma reconnaissance et de tout mon respect.

A nos juges,

A Monsieur le Professeur Calais,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Votre investissement auprès de vos pairs et votre disponibilité pour les étudiants sont une inspiration.

Pour votre aide précieuse au cours de l'élaboration de ce travail de thèse, vous avez toute ma reconnaissance.

Je vous remercie et vous prie de croire en mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Lecomte,

Vous êtes juge de ce travail, c'est pour moi un honneur. Je suis reconnaissant de l'enseignement que vous m'avez transmis au cours de mon externat.

En réunion de concertation, je continue à bénéficier de votre expertise.

Soyez assuré de ma fierté de vous compter dans ce jury.

A Monsieur le Professeur Ouaiissi,

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Votre arrivée dans le service contribue à l'élan universitaire auquel je souhaite participer. Votre dynamisme est un exemple pour moi.

Soyez assuré de mon enthousiasme à vous présenter ce travail.

A Monsieur le Docteur Perarnau,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Votre expertise en hépatologie et votre investissement auprès des patients sont de véritables exemples pour moi.

Je suis fier de travailler à vos côtés.

Soyez assuré de ma profonde considération.

A mes Maîtres,

Monsieur le Professeur de Calan,

Vous m'avez enseigné que la réflexion en amont d'une intervention était une étape décisive dans son succès et je ne l'oublie pas. Vos conseils avisés et vos critiques constructives m'auront été précieux.

Monsieur le Professeur Hutten,

Votre humanité, votre humilité et votre esprit visionnaire sont pour moi un exemple. Merci de m'avoir fait profiter de votre expérience.

Monsieur le Professeur Bruyère,

Votre rigueur, votre raisonnement chirurgical et vos compétences techniques sont pour moi une inspiration. Vous incarnez l'esprit universitaire et savez le transmettre. Je vous en remercie.

Monsieur le Professeur Haillot,

Merci de votre disponibilité et de votre accueil. Mon passage dans votre service m'a permis d'élargir ma vision de la chirurgie.

Monsieur le Professeur Castaing,

Merci d'avoir accepté de m'accueillir dans votre service. Vos connaissances, vos compétences, votre gentillesse et votre humilité sont une inspiration. Merci de m'avoir tant enseigné en si peu de temps. Soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Adam,

Votre expertise, votre pédagogie, votre amour de la chirurgie hépato-biliaire et du travail universitaire m'ont fait forte impression. Soyez assuré de ma profonde considération.

Monsieur le Professeur Sa Cunha,

Vos connaissances et compétences sont reconnues de tous et votre désir de les faire partager dans le calme et la sérénité rendent vos enseignements très précieux.

Monsieur le Professeur Cherqui,

Votre expertise, vos qualités techniques et surtout vos qualités humaines sont pour moi un exemple. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Monsieur le Professeur Vibert,

Votre énergie, votre capacité de travail et votre disponibilité sont incroyables. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci de continuer à me motiver dans nos travaux communs. J'espère que l'on pourra continuer de s'associer pour de tels projets.

Aux chirurgiens qui m'ont beaucoup appris,

Docteur Vincent Arnault, ta réflexion et tes compétences chirurgicales sont une source d'inspiration. Merci de tout ce que tu m'a transmis et surtout merci de ton amitié.

Docteur Louise Barbier, merci pour l'aide que tu m'a apportée dans la construction de cette thèse. Ce n'est, j'espère, que le début d'une longue collaboration.

Docteur Petru Bucur, merci pour tout ce que tu m'a appris, de ta bonne humeur constante et d'avoir élargi mon horizon chirurgical. J'ai hâte de travailler à tes côtés.

Docteur Pascal Bourlier, merci de vos conseils toujours avisés, et de votre enseignement.

Docteur Céline Bourbao, ta rigueur est pour moi un exemple. Merci de ta disponibilité et de tes conseils.

Docteur Zine Benchellal, votre capacité de travail est un exemple.

Docteur Jean-Christophe Thomas, merci de m'avoir tant appris en chirurgie. Ton humilité, ta discipline, tes connaissances et ta technique chirurgicale sont une inspiration. C'est un plaisir de travailler avec toi.

Docteur Luc Dalmasso, merci de ta gentillesse, de tes conseils toujours avisés autant sur le plan professionnel que personnel.

Docteur Kevin Kraft, tu as commencé par m'aider sur ma première appendicectomie et c'est dans ton service que je conclus mon internat. Merci de tes encouragements constants et de ta confiance.

Aux Docteurs Yves Marboeuf, Yves Jean, Mauricio Sainz-Barriga, Caroline Mor-Martinez, Jean Michel Boutin, Benjamin Faivre d'Arcier, Merlot pour leur compagnonnage.

A mes Chefs de clinique,

Docteur Marcel Auguste, je ne savais pas où te mettre, parmi mes chefs ou parmi mes amis car tu es les deux. Tu as été mon mentor et tes qualités chirurgicales sont reconnues de tous. Mais c'est surtout parmi mes amis proches que j'aime te compter à présent.

Docteur François Radé, merci de ta bonne humeur, de ton calme et merci de m'avoir tant enseigné.

Docteur Pierre-Emmanuel Robert, merci de m'avoir toujours poussé vers le haut et de m'avoir montré toutes tes qualités de cascadeur...

Docteur Hamza Yakhlef, merci pour tout, pour ta gentillesse et ton humour sans pareils.

Aux Docteurs Yohan Prezelin, Helder Pereira : merci de m'avoir formé et encadré dans cette spécialité qui n'était pas la mienne. Vos enseignements m'ont été précieux.

A mes co-internes devenus grands,

Docteur Nico Michot : merci d'avoir été mon compagnon de route depuis tant d'années. Tu as été un vrai moteur pour moi. Mais tu sais que c'est surtout ton amitié qui m'est très chère. J'espère continuer à évoluer avec toi pendant très longtemps mon pote (je suis désolé mais le stade Toulousain c'est fini)

Docteur David Dussart : merci de ta bonne humeur, de ton humour. On se suit depuis la fac et j'ai hâte de travailler avec toi. Surtout ne change rien.

Docteur Giovanni Giretti : Merci de ta simplicité, de ta gentillesse. On se côtoie depuis de nombreuses années et j'espère que ça continuera.

Docteur Baudouin Thébault : d'abord co-interne puis chef, tu m'as énormément appris. Et surtout je ne pensais pas que la personne la plus hyperactive que je connais m'aurait enseigné le tact et la retenue. Merci pour tout.

Docteur Bandar Albeladi : merci pour ton soutien et tes conseils précieux. J'espère te recroiser, peut-être à l'occasion d'un congrès.

Docteur Zeynal Anil : le mec le plus gentil du monde, mais aussi le mieux coiffé.

Merci de ton amitié, de tout ce que tu m'as appris et que tu continues de m'apprendre, et merci de ta confiance. On n'est pas prêt de se lâcher.

A mes co-internes de spé,

Nico Tabchouchou (mon pote), Dr Perrine, Julien Titi, Alice et Lise Courtus (ou Artot je sais jamais), merci de m'avoir supporté pendant tant d'années, je sais que c'était pas simple. Merci de votre bonne humeur (presque constante). Sans vous tout aurait été plus difficile.

Aux autres : Jérôme Danion, merci pour ton aide en master et surtout de ton amitié.

Ludwig, Guénolé, Laure M., Marie-Laure, Laure B., Maude, Guillaume, Frédéric, Elodie, Charles, Camille, Pauline, Fabien, Sarah, Othman, Antoine, Florence

A toutes celles et tous ceux qui m'ont accompagné,

Aux infirmières, aides soignantes, ASH, secrétaires, de Blois, Dreux, Tours et Paul Brousse. Merci de m'avoir aidé et accompagné tout au long de mon internat.

A mes amis,

Bru, Mathou, Flavinou, Paupau, Beubeu, Momo, Cathie, Arnaud, Cindy. Voilà bien des années que vous partagez ma vie. Merci pour être vous, merci pour les fous rires, les voyages, et que l'aventure continue.

A mes amis de fac,

Benoit (bientôt papa et marié?), Stéphanie, Antoine, Moon, Elvire, Marine, Anais.

A ma belle famille,

Merci pour votre accueil au sein de votre famille.

A Jean-Marc et Claire, merci de vos encouragements, pour votre compréhension et pour votre chaleureuse présence à nos côtés.

A Robert, merci pour les anecdotes partagées, ta vision éclairée sur la médecine, tes encouragements, ton soutien et ta compréhension.

A Midoria, je ne peux plus te le dire mais je te l'écris. Merci pour ta chaleur, tes regards amusés, ta complicité avec Laëtitia. Tu nous manques.

A Claude, merci pour ton soutien, ta fierté et ton investissement à nos côtés.

A Alexandre, Emilie, Sasha, Alice, Damien, Guillaume, Sébastien, Céline, Malo, Julia. Merci pour tous ces moments partagés et pour m'avoir « adopté ».

A Christine, Alain, Cécile, Frédéric, merci pour les discussions animées, les réflexions partagées, votre chaleur humaine et vos encouragements.

A ma famille,

A mes parents, vous m'avez aidé à grandir et vous avez fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Je sais tout ce que vous avez dû travailler et endurer. Vous êtes ce que je veux devenir.

A Padrinho et Madrinha, vous avez toujours été comme des parents pour moi. J'espère continuer à vous rendre fiers.

A Mickaël, mon frère, je crois que je ne t'ai jamais dit à quel point tu comptes pour moi, et bien je te l'écris. Je suis heureux d'avoir grandi à tes côtés.

Christel et Estrela, je suis tellement heureux de vous avoir dans ma vie.

A Pedro et Fatinha, vous êtes comme mes frère et soeur. J'ai aimé chaque moment passé avec vous. Evelyne, Miguel, Pedro et Maria, merci de les rendre heureux et merci de faire partie de ma vie.

A ma famille : Paulo, Virginie, Adrien, Romain, Elena, Fabrice, Fatima, Pierre, Tomasa, Bella, Miguel, Rita, Paulo, Nuno, Lucia, Tonton, Tia Gloria, Léone, Isabel, Rosa, Joao, Luciano. Merci pour tous les moments de vie que l'on a partagé, ce sont ceux qui comptent le plus. Vous donnez un sens au mot famille.

A toute ma famille restée loin de moi, au Portugal.

A mes grands parents, qui sont partis trop tôt.

A ma femme, Laëtitia,

Tu es mon tout. Ton amour et ton soutien font de moi un homme meilleur. Cet internat, parfois loin de toi, nous a souvent mis à l'épreuve. Peu importe les obstacles, j'ai toujours su que j'y arriverai car j'étais avec toi. Je t'aime.

A Mini-nous, dans quelques jours, tu viendras au monde et tu feras de moi le plus heureux des papa.

Résumé

Introduction : La transplantation hépatique est le meilleur traitement curatif du carcinome hépatocellulaire (CHC) localisé en intra-hépatique. La pénurie de greffons impose un accès à la transplantation par une liste d'attente qui, pour les patients ayant une hépatopathie non décompensée, peut aller jusqu'à 18-24 mois. Un traitement d'attente du CHC avant la transplantation hépatique s'impose et dont le but est de stabiliser voire de faire régresser la maladie.

Matériel et Méthodes : Les dossiers de tous les patients du CHRU de Tours ayant un carcinome hépatocellulaire inscrits sur la liste d'attente de transplantation hépatique entre janvier 2011 et décembre 2014 ont été étudiés. Les analyses ont été faites en intention de traiter. Les différents traitements du CHC avant transplantation hépatique ont été étudiés. 6 groupes de patients ont été définis : non traité, chimio-embolisation (CE), Cyberknife, radiofréquence (RF), résection chirurgicale et traitements combinés. Le critère de jugement principal en intention de traiter était la survie globale à 1 an et 3 ans. Les facteurs de risque de sortie de liste ont été analysés en uni et multivarié. Le critère de jugement de l'analyse des patients transplantés était la survie sans récurrence. Les facteurs de mauvais pronostic de survie sans récurrence ont été analysés en uni et multivarié. Enfin la survie globale après transplantation et la survie du greffon ont été étudiés en fonction du traitement de CHC avant transplantation hépatique.

Résultats : 168 patients ont été inclus dans l'étude dont 120 ont été greffés. Les patients traités avaient une fonction hépatocellulaire significativement meilleure que les patients non traités, évaluée par les scores de MELD ($p < 0,001$) et de Child-Pugh ($p < 0,001$). Le taux de survie à 1 an était significativement différent entre les groupes ($p < 0,001$) avec un taux plus élevé dans le groupe CE et dans le groupe de traitements combinés que dans les autres groupes. A 3 ans, le taux de survie était significativement différent entre les groupes ($p = 0,007$) avec un taux plus élevé dans le groupe de traitements combinés que dans les autres groupes. A 1 an et 3 ans, les patients du groupe non traité avaient un taux de survie plus bas que les autres groupes. Aucun facteur de risque indépendant de sortie de liste d'attente avant transplantation n'a été retrouvé en analyse multivariée. Il n'existe pas de différence significative entre les traitements du CHC avant transplantation sur la survie sans récurrence après transplantation ($p = 0,404$). Un score alpha-fœtoprotéine élevé était le seul facteur indépendant de mauvais pronostic de survie sans récurrence retrouvé en analyse multivariée (HR = 1,55; IC 95% [1,035 - 2,315]; $p = 0,034$). Il n'a pas été retrouvé de différence de survie globale et de survie du greffon en fonction des traitements du CHC avant transplantation.

Conclusion : Cette analyse rétrospective confirme que le traitement du CHC avant transplantation hépatique améliore la survie globale des patients à 1 et 3 ans. Un score alpha-fœtoprotéine élevé au moment de la transplantation est un facteur de risque de récurrence après transplantation.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire
Transplantation hépatique
Traitement d'attente

Abstract

Introduction : Liver transplantation is the best curative treatment for liver-only hepatocellular carcinoma (HCC). Accessibility to a liver graft is organized through a waiting list because of organ shortage. Patients with a compensated liver disease can wait as long as 18-24 months. A treatment in bridge to transplantation is necessary to stabilize the cancer or even make it regress.

Material et Methods : Files from patients at CHRU of Tours, inscribed on the liver transplantation waiting list between January 2011 and December 2014, and having an HCC were reviewed. Analysis were conducted in intention to treat. All HCC treatments before liver transplantation were studied. 6 groups were defined : untreated, chemoembolization (CE), radiofrequency (RF), Cyberknife, surgical resection and combine treatments. The primary study endpoint was 1 and 3 years overall survival rates. Risk factors for waiting list drop-out were studied in univariate and multivariate analysis. Another study endpoint was the analysis of disease-free survival in transplanted patients. Pejorative pronostic factors for disease-free survival were studied in univariate and multivariate analysis. Overall survival after transplantation and graft survival were studied.

Résultats : 168 patients were included in this study, of which 120 were transplanted. Treated patients had a significantly better liver function than untreated patients according to MELD and Child-Pugh scores ($p < 0,001$). 1 year overall survival rates were significantly different between groups ($p < 0,001$) with a higher survival rate in CE group and combined treatment group than the other groups. 3 years overall survival rates were significantly different between groups ($p = 0,007$) with a higher survival rate in combined treatment group than other groups. 1 and 3 years disease-free survival rates were significantly lower in the untreated group. No independent risk factor was found for being dropped out of the list in multivariate analysis. No difference was found between HCC treatments on disease-free survival after transplantation ($p = 0,404$). A high alpha-fetoprotein score at the time of transplantation was the only independent prognostic factor for worse disease-free survival in multivariate analysis (HR = 1,55; IC 95% [1,035 - 2,315]; $p = 0,034$). There was no difference between groups in terms of overall survival after transplantation or graft survival according to HCC treatment before transplantation.

Conclusion : This retrospective study confirms that HCC treatment before liver transplantation improves 1 and 3 years overall survival rates. A high alpha-fetoprotein score is a risk factor for recurrence after transplantation.

Keywords : Hepatocellular carcinoma
Liver transplantation
Treatment in bridge to transplantation

Table des matières

Introduction	17
Matériel et Méthodes	18
Patients	18
Traitements d'attente	18
Critère de jugement principal	19
Analyse des indications des différents traitements de CHC avant transplantation	19
Efficacité des traitements des CHC avant transplantation hépatique	20
Analyse des facteurs de risque de sortie de liste	20
Survie sans récurrence de CHC des patients transplantés	20
Survie globale et survie du greffon après transplantation hépatique	20
Analyse statistique	20
Résultats	22
Patients et traitements avant transplantation hépatique	22
Données sur la démographie, la fonction hépatique et le CHC	22
Traitements du CHC avant transplantation	23
Résection chirurgicale	25
Radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®	26
Chimio-embolisation intra-artérielle	26
Radiofréquence	27
Caractéristiques des patients selon le traitement du CHC avant transplantation	27
Analyse de la survie en intention de traiter	29
Efficacité des traitements du CHC avant transplantation hépatique	30
Analyse en imagerie des nodules de CHC traités par Cyberknife®, CE et RF	32
Transplantation hépatique et facteurs de risque de sortie de liste	33
Transplantation hépatique	33
Sortis de liste d'attente de transplantation	34
Etude de la survie sans récurrence des patients transplantés hépatiques	36
Etude des patients ayant eu une résection chirurgicale	37
Etude de la survie globale et de la survie des greffons	37
Analyses anatomopathologiques des nodules traités	39
Discussion	40
Conclusion	42
Références	43
Annexes	46

Introduction

La transplantation hépatique est le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) sur cirrhose et de l'insuffisance hépatique terminale, qu'elle soit secondaire à une hépatopathie aiguë ou chronique

L'amélioration des résultats de la transplantation hépatique et l'élargissement de ses indications^{1,2} explique que le nombre de transplantations hépatiques soit en augmentation continue, plus rapide que l'extension du réservoir de greffons.

En France, d'après les données de l'Agence de la Biomédecine³, il y a une augmentation du nombre de transplantations hépatiques de 22,2% en 5 ans. Ainsi, en 2014, 1280 transplantations hépatiques ont été réalisées. La présence d'un CHC a été mise en évidence chez 38,5% des nouveaux inscrits. Cependant, à cause de la pénurie de greffons, 214 patients sont décédés en attente de greffon et 138 sont sortis de liste pour aggravation. Ainsi seul 30,5% des transplantations hépatiques l'ont été pour CHC.

Depuis 2007, l'allocation des greffons se fait selon le score Foie. Celui-ci prend en compte le type d'indication, la gravité de l'état du patient (indicateur Model For End-Stage Liver Disease (MELD) en cas de cirrhose, score Alpha-fœtoprotéine (AFP) pour les CHC), la durée d'attente (pour les CHC) et la distance entre les sites de prélèvement et de greffe.

Le temps d'attente est donc variable selon les patients. Le taux de transplantation hépatique à 1 an pour les patients ayant un CHC était de 41%.

Il est donc nécessaire de proposer des traitements d'attente du CHC afin de contrôler voire faire régresser la maladie avant la transplantation hépatique⁴.

Le but de cette étude était d'évaluer ces traitements du CHC avant transplantation hépatique chez les patients inscrits sur liste d'attente. Le critère de jugement principal de l'étude était l'évaluation de la survie globale des patients en intention de traiter. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans récurrence des patients transplantés et d'en rechercher les facteurs de risque, d'évaluer la survie globale après transplantation hépatique et de rechercher des facteurs de risque de sortie de liste avant transplantation.

Matériel et Méthodes

Patients

Tous les dossiers des patients inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique du CHRU de Tours entre janvier 2010 et décembre 2014 ont été étudiés rétrospectivement.

Les critères d'inclusions dans l'étude étaient l'inscription sur liste d'attente de transplantation hépatique et la présence au moment de l'inscription d'un CHC. Les analyses ont été faites en intention de traiter.

Le diagnostic du CHC était fait selon les critères des recommandations EASL-EORTC 2012⁵ par un TDM 4 phases et/ou par une IRM hépatique. Pour les nodules de plus d'un centimètre, un examen montrant un nodule typique avec hypervascularisation au temps artériel et lavage du nodule au temps portal ou tardif était nécessaire. Pour les nodules de moins d'un centimètre, deux examens concordants avec des caractéristiques typiques étaient nécessaires. La biopsie tumorale n'était pas pratiquée en routine.

Les données démographiques, la fonction hépatique des patients par le score de MELD et de Child, la présence d'une ascite et les principales caractéristiques des CHC ont été étudiées.

Traitements d'attente

Les différents traitements des CHC avant transplantation ont été étudiés. Le choix du traitement le plus adapté était décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le CHC, organisée avec les centres de Tours et de Poitiers. Il reposait sur plusieurs critères, notamment l'hépatopathie sous-jacente, le nombre, la taille et la localisation des nodules, la présence d'une ascite.

La radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® (Accuray, Sunnyvale, CA, USA) a été administrée à la dose de 45Gy ou de 60Gy en fonction de la localisation des nodules de CHC et de la fonction hépatique des patients. Ce traitement était réalisé au CHRU de Tours. Il était toujours réalisé après un TDM de repérage. Des fiduciels (grains d'or) étaient implantés avant l'irradiation afin que le robot puisse localiser de façon tridimensionnelle les lésions et s'adapter aux mouvements respiratoires. Ces doses étaient administrées en 3 séances rapprochées.

La chimio-embolisation intra-artérielle (CE) consistait en une injection soit directement de Doxorubicine soit en injectant des microsphères chargées en doxorubicine (Debdox®), associée à du Lipiodol et en une injection de produit d'embolisation résorbable le plus souvent par voie fémorale, parfois par voie radiale. D'autres produits de chimiothérapie ont été utilisés de façon exceptionnelle (gemcitabine, oxaliplatine, carboplatine, cetuximab, paclitaxel). Les doses et types de produits injectés étaient dépendants du centre dans lequel ils étaient administrés (CHRU de Tours, CHU de Poitiers, CHR d'Orléans, CHU de Caen). La CE pouvait être soit sélective, en injectant le produit uniquement dans la branche artérielle vascularisant la tumeur, soit non sélective, en injectant le produit au niveau de l'artère hépatique propre.

La radiofréquence était réalisée soit par voie externe soit par coelioscopie. Elle consistait en la mise en place d'une sonde de radiofréquence sous contrôle échographique ou scannographique, sous anesthésie générale. Les protocoles et les appareils variaient entre les différents centres (Tours, Poitiers et Orléans). A Tours, l'appareil utilisé était un Angiodynamycs™ RITA Model 1500X RF Generator avec des électrodes StarBurst® MRI RFA (Angiodynamics, Albany, NY, USA).

Critère de jugement principal

La survie globale à 1 et 3 ans après le premier traitement du CHC était le critère de jugement principal pour juger de l'efficacité des différents traitements. Les courbes de survie en fonction des différents traitements ont été comparées.

Analyse des indications des différents traitements de CHC avant transplantation

Les caractéristiques tumorales telles que le nombre de nodules, la taille du plus gros nodule, l'existence d'une localisation bilobaire, d'un contact avec les structures vasculaires ont été analysés sur un TDM initial. La localisation a été étudiée : superficielle (centre de la tumeur situé à moins de 2cm de profondeur et sans contact vasculaire) ou centrale. De même le type d'hépatopathie, la fonction hépatique et la présence d'ascite ont été comparés en fonction des différents traitements des CHC avant transplantation hépatique.

Efficacité des traitements des CHC avant transplantation hépatique

Le critère de jugement d'efficacité des traitements des CHC était l'analyse anatomo-pathologique de l'explant hépatique en évaluant la persistance, la disparition, la stabilité ou l'apparition de nodules de CHC ainsi que la présence de nécrose ou de fibrose au sein de ces nodules, témoin d'une activité partielle du traitement. L'efficacité des traitements était aussi évaluée avant la transplantation par la mesure à l'imagerie du plus grand diamètre tumoral viable avec rehaussement à l'injection de produit de contraste, excluant la nécrose tumorale selon les critères mRECIST⁵.

Analyse des facteurs de risque de sortie de liste

Les facteurs de risque de sortie de liste de transplantation ont été étudiés, notamment le type de traitement du CHC, la conformité aux critères de Milan⁶ et au score AFP⁷, le taux d'AFP et le type d'hépatopathie sous-jacente.

Survie sans récurrence de CHC des patients transplantés

La survie sans récurrence a été étudiée en fonction des différents traitements du CHC avant transplantation. Les facteurs de mauvais pronostic de survie sans récurrence ont ensuite été recherchés en analyse univariée et multivariée.

Survie globale et survie du greffon après transplantation hépatique

La survie globale après transplantation hépatique ainsi que la survie des greffons ont été étudiées en fonction de la présence ou non d'un traitement d'attente et du type de traitement d'attente.

Analyse statistique

Les moyennes ont été comparées par le test t de student pour les variables qualitatives à 2 classes et par un test ANOVA pour celles à plus de 2 classes. Dans le cas d'une différence significative mise en évidence entre les traitements, les

variances ont été étudiées. Si les variances étaient homogènes, un test HSD (Honest Significant Difference) de Tukey⁸ était réalisé pour les analyses en sous-groupes, sinon un test de Games-Howell⁹ était réalisé. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher en fonction des effectifs de chaque variable. En cas de différence significative entre les groupes, le poids de chaque traitement était étudié par les résidus ajustés d'Haberman¹⁰. Si ces résidus ajustés étaient supérieur à 2 ou inférieur à -2 la différence était considérée comme significative¹¹.

Les courbes de survie ont été comparées par un test du Log Rank.

Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels pour les variables survie ou par régression logistique binaire pour les variables qualitatives¹². Toutes les variables ayant un seuil de significativité $< 0,2$ en univarié ont été incluses dans l'analyse multivariée.

Le seuil de significativité de ces tests statistiques a été fixé à 0,05.

Résultats

Patients et traitements avant transplantation hépatique

Données sur la démographie, la fonction hépatique et le CHC

423 patients ont été inscrits sur liste d'attente de transplantation hépatique entre janvier 2010 et janvier 2014. Parmi eux, 168 avaient un CHC au moment de l'inscription. 120 patients ont été greffés pour CHC pendant cette période. Ces données sont résumées sur la Figure 1. Les données démographiques des patients, les données sur leur hépatopathie sous-jacente et sur leur CHC sont résumées dans le Tableau 1.

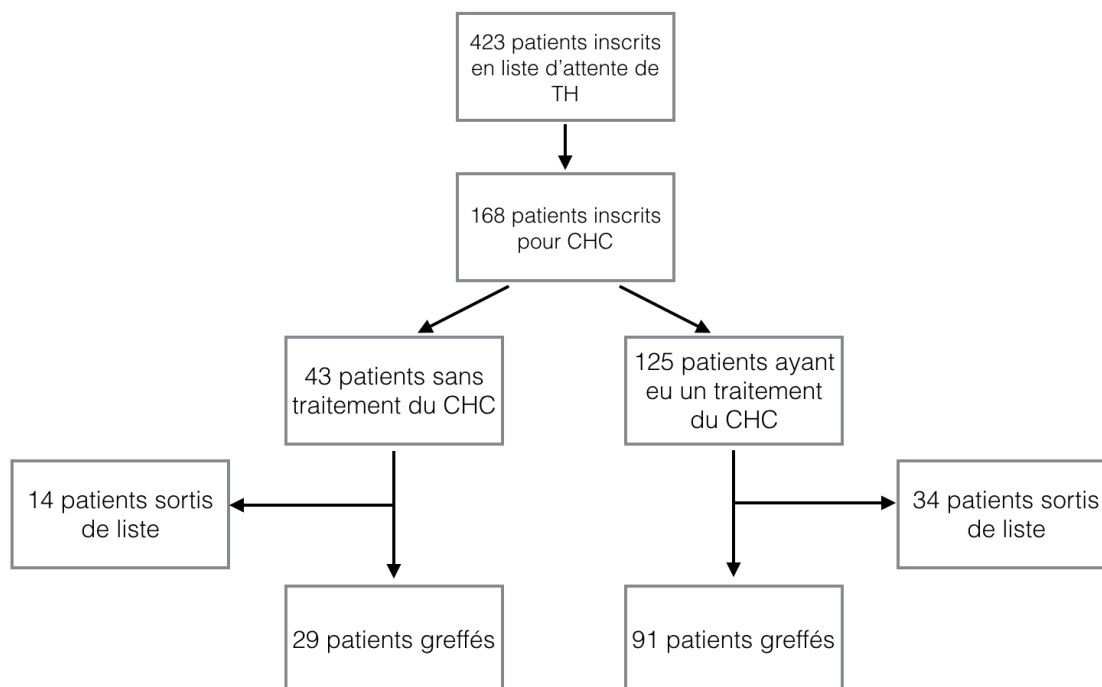
Parmi les 168 patients, 125 ont eu un traitement de leur CHC au cours de leur prise en charge. Il existait, avant traitement, une différence significative entre les patients traités et non traités concernant la fonction hépatique évaluée par les scores de Child-Pugh et MELD.

Le groupe non traité avait significativement plus de Child-Pugh C et moins de A que dans le groupe traité ($p < 0,001$; Annexe 1). De même le score de MELD était significativement plus élevé dans le groupe non traité ($p < 0,001$).

Concernant le CHC, les patients traités avaient significativement plus de CHC multiples ($p = 0,018$), en moyenne plus nombreux ($p = 0,006$) et plus volumineux ($p = 0,004$).

A l'inscription, 10 patients sur 43 (23,3%) du groupe non traité étaient en dehors des critères de Milan contre 60 patients sur 125 (48%) dans le groupe traité ($p = 0,005$). De même en prenant un seuil à 2 du score AFP⁷, il existait une différence significative entre les 2 groupes. 4 patients (9,3%) dans le groupe non traité et 29 (23,2%) dans le groupe traité étaient au-delà de ce seuil ($p = 0,048$).

Figure 1. Sélection des patients



Traitements du CHC avant transplantation

Les différents traitements des CHC avant transplantation étaient la résection chirurgicale, la chimio-embolisation intra-artérielle, la radiofréquence, la radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® ou une combinaison de ces traitements. 2 patients ont eu une combinaison de ces traitements associée soit à du Gemox, soit à de l'Yttrium 90 en intra-artériel. Les effectifs des différents traitements sont résumés dans le Tableau 2.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques, des hépatopathies et des CHC

	Population globale n = 168	CHC non traité n = 43	CHC traité n = 125	p
Age, médiane (min-max)	59 (19-70)	58 (19-68)	59 (23-70)	0,092
Hommes	150 (89,3%)	36 (83,7%)	114 (91,2%)	0,250
Cirrhose	160 (95,2%)	43 (100%)	117 (93,6%)	0,115
Hépatopathie				0,630
Alcoolique	69 (41,1%)	20 (46,5%)	49 (39,2%)	
Virale C	21 (12,5%)	3 (7%)	18 (14,4%)	
Virale B	5 (3%)	0 (0%)	5 (4%)	
Métabolique	5 (3%)	1 (2,3%)	4 (3,2%)	
Mixte				
Alcoolique / métabolique	20 (11,9%)	5 (11,6%)	15 (12%)	
Alcoolique / Virale C	31 (18,4%)	12 (28%)	19 (15,2%)	
Alcoolique / Virale B	5 (3%)	1 (2,3%)	4 (3,2%)	
Autre	12 (7,1%)	1 (2,3%)	11 (8,8%)	
Score de Child-Pugh				<0,001
Classe A	78 (52,4%)	4 (9,3%)	84 (67,2%)	
Classe B	49 (29,2%)	15 (34,9%)	34 (27,2%)	
Classe C	31 (18,4%)	24 (55,8%)	7 (5,6%)	
MELD, médiane (min-max)	12 (6 - 40)	18 (9 - 30)	10 (6 - 40)	<0,001
Ascite	45 (26,8%)	28 (65,1%)	17 (13,6%)	<0,001
Nombre CHC, moyenne ± ET	2,5 ± 1,8	1,9 ± 1,3	2,7 ± 1,9	0,006
CHC unique	68 (40,5%)	24 (55,8%)	44 (35,2%)	0,018
Taille du plus gros CHC, moyenne ± ET	2,9 ± 1,4	2,4 ± 1,4	3,1 ± 1,3	0,004
AFP, médiane (min-max)	6,9 (1,3-118600)	5,2 (1,8-1103)	7,8 (1,3-118600)	0,534

Les valeurs sont exprimées en n(%) sauf si signalées autrement

ET signifie écart-type

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives (p < 0,05)

Tableau 2. Traitements des CHC avant transplantation hépatique

Traitement des CHC, n (%)	Global n = 125
Traitement unique	93 (74,4%)
Résection	16 (9,5%)
Cyberknife	6 (3,6%)
CE	66 (39,2%)
RF	5 (3%)
Traitements combinés	32 (25,6%)
Résection + Cyberknife	2 (1,2%)
Résection + CE	16 (9,5%)
Résection + RF	3 (1,8%)
Cyberknife + CE	3 (1,8%)
CE + RF	5 (3%)
Résection + Cyberknife + CE	1 (0,6%)
Résection + CE + Yttrium 90	1 (0,6%)
Résection + CE + Gemox	1 (0,6%)

Les valeurs sont exprimées en n(%)

Résection chirurgicale

40 patients ont eu une intervention chirurgicale en vue d'un traitement du CHC. 4 patients ont été opérés sans que la résection soit possible (2 pour hypertension portale importante, 1 pour nodule non visible à l'exploration et 1 pour découverte per-opératoire d'une thrombose portale). Un patient a eu 2 interventions avec résection et un autre en a eu 3. 25 patients ont été opérés par coelioscopie dont 3 laparoconverties, 10 par laparotomie et 5 ont été opérés avant leur prise en charge dans notre centre et pour lesquels la voie d'abord n'était pas connue. 9 patients ont eu une hépatectomie majeure (3 segments ou plus).

20 patients avaient un nodule unique avec une moyenne de $1,7 \pm 2,1$ nodules par patient.

Le taux de complications postopératoires graves, Clavien-Dindo $> 2^{13}$, était de 20% avec 5% de mortalité post-opératoire à 90 jours. Un autre patient est décédé des suites d'une éviscération diaphragmatique étranglée à distance de l'intervention, avant la transplantation.

Les résultats anatomo-pathologiques des pièces de résection ont montré 72,5% de résection complète. La marge moyenne de résection était de 0,47cm \pm 0,56cm.

Radiothérapie stéréotaxique par CyberKnife®

12 patients ont été traités par Cyberknife® en attente de transplantation hépatique. 15 nodules ont été traités au total. 3 patients avaient 2 nodules. Le volume médian des tumeurs était de 2,5cm (1,7 - 4,7).

11 tumeurs étaient profondes, dont 2 situées au niveau du dôme hépatique. 5 tumeurs étaient au contact de structures vasculaires.

En moyenne, 4,1 \pm 0,3 fiduciels étaient implantés avec une médiane de 26 \pm 8 jours avant la radiothérapie. Aucune complication de ces implantations n'a été retrouvée.

7 nodules ont été traités avec une dose de 60Gy, 8 nodules avec 45Gy. Toutes les doses ont été administrées en 3 fractions avec une médiane de 171 faisceaux (130-269) .

La médiane de Gross Tumor Volume (GTV), défini comme le volume tumoral visible, était de 16 462mm³ (1 234 - 68 400). La médiane de Planning Target Volume (PTV, qui est le volume irradié), était de 37 387mm³ (3 603 - 97 291). Le volume hépatique médian était de 1 666 995mm³ (1 106 035 - 16 011 554). Le rapport de volume PTV / volume hépatique médian était de 1,76% (0,14 - 6,4). Les contraintes de tolérance des organes à risque ont toujours été respectées.

La durée médiane d'administration du traitement était de 4 jours (2-9). 6 patients ont eu une cholestase régressive (grade 1) après l'irradiation, 2 patients ont eu une cytolyse modérée (grade 1) et un patient a eu une diarrhée (grade 1). Aucune complication grave liée à l'irradiation n'a été retrouvée.

Le délai médian entre l'irradiation et la dernière évaluation était de 8 mois (1 - 22).

Chimio-embolisation intra-artérielle

93 patients ont été traités par CE dont 40 sélectives (43%). 46 patients ont eu plus d'une séance de chimio-embolisation avec en moyenne 1,8 séances par patient. 77,5% des patients ont eu une instillation de doxorubicine, 12,5% ont reçu des microsphères chargées en doxorubicine (Debdox®) et 10% ont eu une instillation d'autres chimiothérapies associés à la doxorubicine (gemcitabine et oxaliplatine, carboplatine et cetuximab ou carboplatine et paclitaxel).

14 patients (15%) ont eu des complications liées à la CE. Celles-ci ont consisté en une nécrose hépatique ayant nécessité une transplantation urgente, 3 échecs de

procédure, 3 cholécystites aiguës ischémiques, une dissection de l'artère hépatique commune, une pancréatite aiguë, un saignement sur CHC, une alopécie, une neutropénie et d'autres complications mineures (hématome, nausées et vomissements).

Radiofréquence

13 patients ont été traités par radiofréquence, dont 2 par coelioscopie. 2 patients ont eu 2 séances de radiofréquence pour 2 nodules traités. Les patients traités par radiofréquence avaient en moyenne $1,6 \pm 0,96$ nodules de CHC. 5 patients avaient plus d'un nodule.

La localisation des CHC était périphérique pour 3 nodules. Tous les autres CHC étaient profonds dont 1 localisé au dôme hépatique. 5 patients avaient un nodule au contact des structures vasculaires.

Caractéristiques des patients selon le traitement du CHC avant transplantation

Le Tableau 3 résume les caractéristiques initiales démographiques, la fonction hépatique et les caractéristiques des CHC en fonction du traitement d'attente.

Il existait entre les groupes une différence significative au niveau du genre ($p = 0,026$). L'analyse des résidus ajustés a retrouvé une proportion statistiquement plus élevée d'hommes dans le groupe CE (97%) que dans les autres groupes (Annexe 2).

Il existait une différence significative sur la fonction hépatique mesurée par le score de Child ($p < 0,001$). Le groupe non traité présentait statistiquement plus de patients Child C (55,8%) que les autres groupes. Le score de MELD du groupe non traité ($18,2 \pm 6,2$) était significativement supérieur à celui du groupe CE ($11,6 \pm 3,6$; $p < 0,001$), RF ($9,6 \pm 2,1$; $p < 0,001$) et traitements combinés ($10 \pm 3,7$; $p < 0,001$).

Le taux d'ascite était significativement différent entre les groupes. L'analyse en sous-groupe retrouvait un taux d'ascite significativement plus élevé dans le groupe non traité, et plus bas dans les groupes CE et traitement combiné.

Au niveau carcinologique, le caractère uni ou multifocal de la maladie était également significativement différent entre les groupes ($p < 0,001$) avec un taux bas de CHC unifocal dans le groupe CE (18,2%).

Le nombre de CHC était significativement différent entre les groupes ($p = 0,002$). Les analyses en sous-groupes ont retrouvé un nombre de CHC significativement plus élevé dans le groupe CE ($3,1 \pm 1,9$) par rapport aux groupes non traité ($1,9 \pm 1,3$; $p = 0,003$), RF ($1,2 \pm 0,4$; $p < 0,001$) et Cyberknife ($1,3 \pm 0,5$; $p < 0,001$).

La taille du plus gros nodule de CHC était également significativement différente entre les groupes ($p = 0,033$). Les analyses en sous-groupe n'ont pas retrouvé de différence significative.

Ni la localisation des nodules ($p = 0,086$), ni le taux d'AFP ($p = 0,480$) ne différait significativement entre les groupes.

Tableau 3. Caractéristiques démographiques, fonction hépatique et caractéristiques des CHC en fonction des traitements des CHC

	Réséction n = 16	Cyberknife n = 6	CE n = 66	RF n = 5	Combiné n = 32	Non traité n = 43	<i>p</i>
Age	55,4 ± 10,8	61,2 ± 4,4	58,2 ± 5,7	56,2 ± 6,8	59,5 ± 4,9	56,1 ± 8,4	0,158
Homme	15 (93,8%)	4 (66,7%)	64 (97%)	4 (80%)	27 (84,4%)	36 (83,7%)	0,026
Nombre de CHC	2,2 ± 1,9	1,3 ± 0,5	3,1 ± 1,9	1,2 ± 0,4	2,4 ± 1,8	1,9 ± 1,3	0,002
CHC unifocal	9 (56,2%)	4 (66,7%)	12 (18,2%)	4 (80%)	15 (46,9%)	24 (55,8%)	< 0,001
Taille du plus gros CHC	3,4 ± 1,4	2,6 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,3 ± 0,9	3 ± 1,5	2,4 ± 1,4	0,033
Localisation nodules CHC							0,086
Périphérique	8 (50%)	0 (0%)	9 (13,6%)	2 (40%)	7 (21,9%)	14 (32,6%)	
Centrale	8 (50%)	5 (83,3%)	49 (74,2%)	3 (60%)	21 (65,6%)	24 (55,8%)	
Dome	0 (0%)	1 (16,7%)	8 (12,1%)	0 (0%)	4 (12,5%)	5 (11,6%)	
Contact vasculaire	8 (50%)	3 (50%)	39 (59,1%)	1 (20%)	16 (50%)	18 (41,9%)	0,412
Bilobaire	2 (12,5%)	0 (0%)	19 (28,8%)	0 (0%)	5 (15,6%)	4 (9,3%)	0,106
MELD	12 ± 8,5	14,7 ± 9,4	11,6 ± 3,6	9,6 ± 2,1	10 ± 3,7	18,2 ± 6,2	< 0,001
Child-Pugh							< 0,001
Classe A	9 (56,3%)	4 (66,7%)	39 (59,1%)	4 (80%)	28 (87,5%)	4 (9,3%)	
Classe B	6 (37,5%)	0 (0%)	24 (36,4%)	1 (20%)	3 (9,4%)	15 (34,9%)	
Classe C	1 (6,2%)	2 (33,3%)	3 (4,5%)	0 (0%)	1 (3,1%)	24 (77,4%)	
Ascite	4 (25%)	1 (16,7%)	10 (15,2%)	1 (20%)	1 (3,1%)	28 (65,1%)	< 0,001

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type ou en n (%).

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives ($p < 0,05$)

Analyse de la survie en intention de traiter

Le temps moyen de suivi des patients après le premier traitement de CHC était de $34,6 \pm 21,6$ mois.

L'analyse de la survie à 1 an (Tableau 4) a retrouvé une différence significative entre les groupes ($p < 0,001$) avec un taux de survie significativement plus élevé dans les groupes CE (92,3%) et traitements combinés (96,8%) et significativement moins élevé dans le groupe non traité (65,1%). (Annexe 3).

La survie à 3 ans était significativement différente entre les 6 groupes ($p = 0,007$). L'analyse des résidus ajustés a retrouvé un taux de survie significativement plus élevé dans le groupe traitement combiné (90%) et significativement plus bas dans le groupe non traité (53,5%).

Le taux de survie à 1 et 3 ans dans le groupe RF était de 100% mais il n'existait pas de différence significative avec les autres groupes de traitement.

L'analyse des courbes de survie de Kaplan-Meier (Figure 2) n'a pas retrouvé de différence significative entre les courbes ($p = 0,137$).

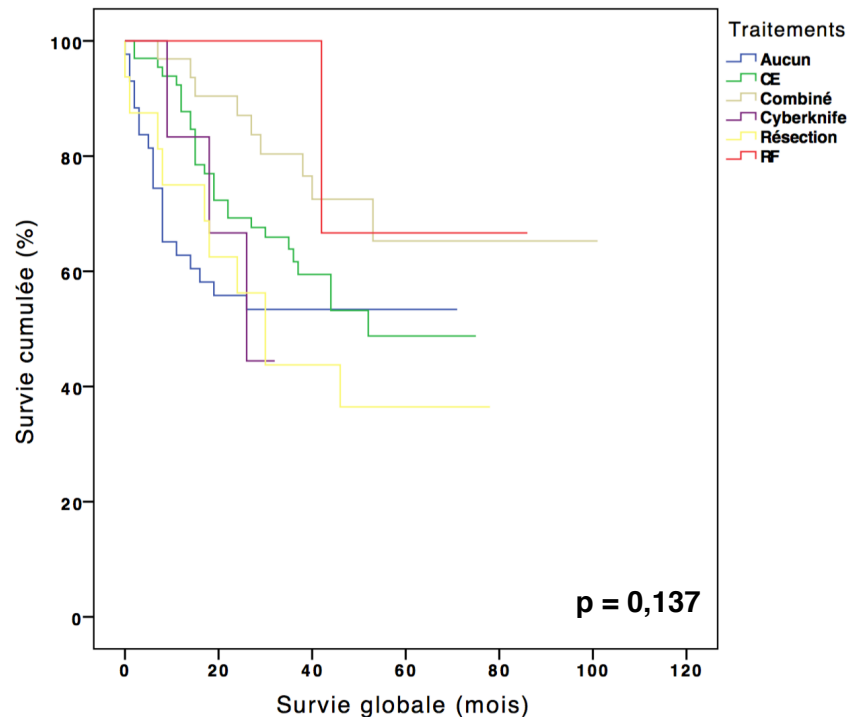
Tableau 4. Survie à 1 an et 3 ans en fonction des traitements de CHC avant transplantation

	Survie 1 an	Survie 3 ans
Résection (n = 16)	12 (75%)	9 (56,2%)
Cyberknife (n = 6)	5 (83,3%)	3 (60%)
CE (n = 66)	60 (92,3%)	45 (69,2%)
RF (n = 5)	5 (100%)	5 (100%)
Combiné (n = 32)	30 (96,8%)	27 (90%)
Aucun (n = 43)	28 (65,1%)	23 (53,5%)

Les valeurs sont exprimées en n(%)

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives ($p < 0,05$)

Figure 2. Courbes de survie sans récurrence en fonction du traitement du CHC avant transplantation hépatique



Efficacité des traitements du CHC avant transplantation hépatique

Une analyse de l'efficacité de chaque traitement a été réalisée par l'imagerie avant la transplantation selon les critères m-RECIST (Tableau 5). Une réévaluation après traitement n'a pas pu être retrouvée pour 8 patients dans le groupe CE et 1 dans le groupe RF. Ils ont été classés comme ayant une absence de réponse au traitement. 81 patients (48,2%) ont eu une progression de la maladie selon les critères m-RECIST. 23 patients (13,7%) ont eu une réponse complète, 23 une réponse partielle et 41 n'ont pas eu de réponse. Parmi les 81 patients ayant progressé, 78 ont eu l'apparition de nouveaux nodules de CHC.

Après regroupement des variables pour évaluer la réponse tumorale (« downstaging »), il a été retrouvé une différence significative entre les traitements (Tableau 6). Après analyse des résidus ajustés, il existe un taux de réponse tumorale significativement plus élevé dans les groupes résection chirurgicale (50%). Il existait un taux significativement plus bas de réponse tumorale dans le groupe non traité (0%).

Tableau 5. Réponse tumorale évaluée par l'imagerie

	Complète	Partielle	Absence	Progression
Aucun (n = 43)	0 (0%)	0 (0%)	29 (67,4%)	14 (32,6%)
CE (n = 66)	9 (13,6%)	12 (18,2%)	9 (13,6%)	36 (54,6%)
Combiné (n = 32)	5 (15,6%)	8 (25%)	1 (3,1%)	18 (56,3%)
Cyberknife (n = 6)	0 (0%)	3 (50%)	0 (0%)	3 (50%)
Résection (n = 16)	8 (50%)	0 (0%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)
RF (n = 5)	1 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (80%)

Les valeurs sont exprimées en n(%)

Tableau 6. Réponse tumorale après regroupement évalué par l'imagerie

	Réponse tumorale	Résidus ajustés
Résection (n = 16)	8 (50%)	2,1
Cyberknife (n = 6)	3 (50%)	1,3
CE (n = 66)	21 (31,8%)	1,0
RF (n = 5)	1 (20%)	-0,4
Combiné (n = 32)	13 (40,6%)	1,9
Aucun (n = 43)	0 (0%)	-4,7

Les valeurs sont exprimées en n(%)

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives ($p < 0,05$)

Analyse en imagerie des nodules de CHC traités par Cyberknife®, CE et RF

Les traitements locaux hépatiques autre que la résection ont été analysés. Ainsi les patients ayant eu un traitement combiné ont été étudiés après chaque séquence thérapeutique (Tableau 7). Il a été retrouvé une différence significative entre les différents traitements ($p = 0,019$). Après analyse des résidus ajustés, le taux de réponse complète était significativement plus élevé après RF (69,2%). Après CE, il y avait des taux significativement plus élevés de progression de la maladie (18,3%) et d'absence de réponse (22,6%). Il a été retrouvé un taux significativement plus bas de réponse complète après CE (24,7%) que dans les autres groupes (Annexe 4).

En regroupant les variables afin d'évaluer la réponse tumorale, on retrouvait une différence significative entre les traitements ($p=0,007$). Il existait un taux significativement plus élevé de réponse tumorale dans le groupe Cyberknife (91,7%) et dans le groupe RF (92,3%) par rapport à la CE (59,1%).

Tableau 7. Analyse de la réponse tumorale en imagerie après chaque séquence thérapeutique

	Complète	Partielle	Absence	Progression
CE (n = 93)	23 (24,7%)	32 (34,4%)	21 (22,6%)	17 (18,3%)
Cyberknife (n = 12)	4 (33,3%)	7 (58,3%)	1 (8,3%)	0 (0%)
RF (n = 13)	9 (69,2%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	0 (0%)

Les valeurs sont exprimées en n(%)

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives ($p < 0,05$)

Transplantation hépatique et facteurs de risque de sortie de liste

Transplantation hépatique

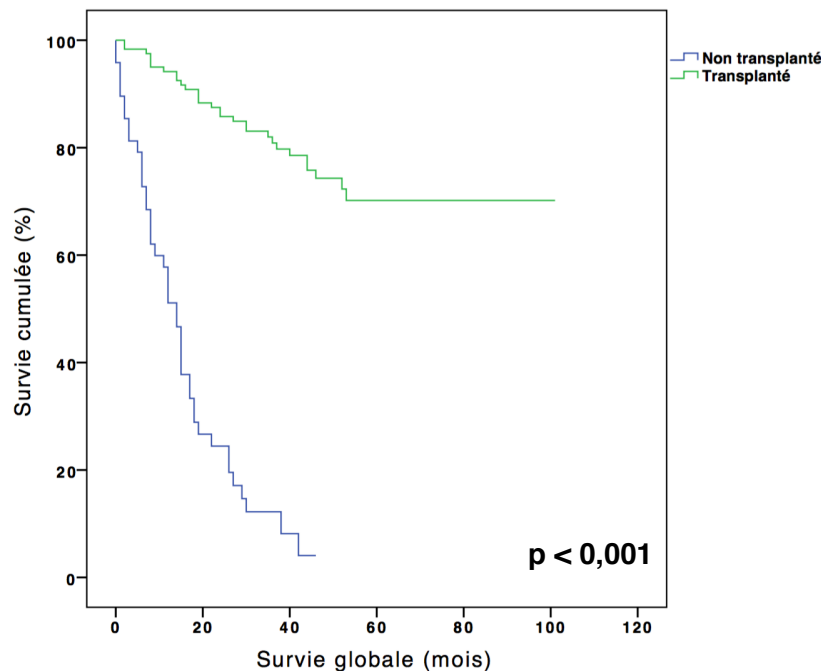
La survie était significativement différente entre les patients transplantés et non transplantés ($p < 0,001$; Figure 3). 29 patients (67,4%) non traités ont été transplantés contre 91 patients (72,8%) traités ($p = 502$).

Le temps d'attente moyen entre la date d'inscription et la transplantation hépatique était de $9,6 \pm 6,6$ mois. Il existait une différence significative de temps d'attente entre les différents groupes de traitement ($p < 0,001$). L'analyse en sous-groupes retrouve un temps d'attente significativement plus long dans le groupe traitements combinés ($15,2 \pm 5,9$ mois) par rapport au groupe non traité ($6,4 \pm 6,2$ mois; $p < 0,001$) et au groupe CE ($8,5 \pm 5,2$ mois; $p < 0,001$). Il n'existait pas de différence significative entre les autres groupes.

10 patients ont eu une complication artérielle (8,3%) et 17 ont eu une complication biliaire (14,2%).

Il y a eu 12 re-transplantations hépatiques (10%) avec une moyenne de $18,3 \pm 17,1$ mois après la première transplantation hépatique.

Figure 3. Survie globale des patients inscrits sur liste : patients transplantés vs non transplantés



Sortis de liste d'attente de transplantation

120 patients (71,4%) ont été greffés, 48 n'ont pas été greffés. 15 patients sont décédés sur liste d'attente. 33 sont sortis de liste. Parmi eux, 4 patients sont sortis de liste après réponse complète au traitement avant transplantation, 1 après résection chirurgicale, 1 après CE sélective, 2 après traitements combinés (résection et CE, résection et RF).

6 patients ont évolué vers une maladie extra-hépatique. 2 patients avaient des localisations osseuses, 1 avait une localisation surrénalienne, 2 avaient de la carcinose, et enfin 1 patient avait une localisation ganglionnaire à distance. 7 patients ont développé une thrombose portale tumorale.

Il n'existait pas de différence significative entre les patients transplantés et sortis de liste pour les traitements des CHC avant transplantation ($p = 0,401$). En effet parmi les patients transplantés, 24,2% des patients n'ont pas été traités contre 29,2% pour les patients sortis de liste. Il n'y avait non plus de différence pour la résection (7,5% vs 14,6% respectivement), le Cyberknife (2,5% vs 6,2% respectivement), la CE (41,7% vs 33,3% respectivement), la RF (3,3% vs 2,1% respectivement), et les traitements combinés (20,8% vs 14,6% respectivement).

Les analyses uni et multivariée (Tableau 8) n'ont retrouvé aucun facteur indépendant prédictif de sortie de liste de greffe.

Tableau 8. Facteurs de risque de sortie de liste de transplantation hépatique : analyse univariée et multivariée

	Univarié	Multivarié		
	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>
Age	0,852			
Homme	0,528			
MELD	0,683			
Score de Child-Pugh	0,468			
Hépatopathie	0,141			
Virale C (référence)		1		
Virale B		0,88	0,07 - 10,6	0,917
Alcoolique		0,82	0,27 - 2,5	0,733
Métabolique		0,80	0,07 - 9,4	0,860
Mixte		1,98	0,7 - 7,0	0,225
Autre		0,38	0,04 - 3,8	0,409
Ascite	0,741			
CHC unique	0,398			
CHC bilobaire	0,279			
Localisation nodule	0,044			
Périphérique (référence)		1		
Central		0,77	0,3 - 1,7	0,515
Dôme		0,12	0,01 - 1,07	0,058
Contact vasculaire	0,558			
Nombre CHC	0,221			
Taille plus gros CHC	0,515			
AFP	0,570			
Réponse tumorale	0,049	2,2	0,9 - 5,5	0,082
Temps d'attente	0,712			

HR signifie Hazard Ratio; IC : intervalle de confiance

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives ($p < 0,05$)

Etude de la survie sans récurrence des patients transplantés hépatiques

Parmi les 120 patients transplantés, 29 patients sont décédés (24,2%). 17 patients (14,2%) ont présenté une récurrence de leur CHC dont 10 sur un mode métastatique.

Le temps moyen de suivi après transplantation était de $30,5 \pm 16,7$ mois.

La survie sans récurrence après transplantation n'était pas statistiquement différente entre les différents groupes de traitement du CHC ($p = 0,404$), Elle n'était pas non plus différente entre les patients ayant eu un traitement d'attente et les autres ($p = 0,284$).

Des analyses uni et multivariées ont été réalisées à la recherche des facteurs de risque de récurrence après transplantation hépatique (Tableau 9). Le seul facteur indépendant de risque de récurrence était le score AFP au moment de la transplantation hépatique (HR = 1,43; IC 95% [1,09 - 1,87]; $p = 0,008$).

Tableau 9. Facteurs de risque de récurrence : analyse univariée et multivariée

	Univarié	Multivarié		
	<i>p</i>	HR	IC 95%	<i>p</i>
Age	0,187	1,02	0,96 - 1,1	0,426
NbCHC	0,017	1,01	0,69 - 1,47	0,975
TailleCHC	0,006	1,2	0,85 - 1,71	0,307
Localisation bilobaire	0,005	0,61	0,17 - 2,17	0,440
CHC multiple	0,029	1,37	0,49 - 3,84	0,545
Hors Milan inscription	0,006	1,26	0,39 - 4,07	0,704
Score AFP inscription	0,001	0,88	0,59 - 1,32	0,551
Score AFP TH	< 0,001	1,43	1,09 - 1,87	0,008

HR signifie Hazard Ratio; IC : intervalle de confiance

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives ($p < 0,05$)

Etude des patients ayant eu une résection chirurgicale

Parmi les 40 patients du groupe résection chirurgicale, 29 ont été transplantés. 20 patients (52,5%) ont récidivé avant la transplantation. Parmi eux, 19 ont récidivé ailleurs dans le foie, 1 a récidivé localement. Enfin, un patient a été réséqué en laissant un résidu tumoral macroscopique R2.

La survie à 1 an après traitement n'était pas significativement différente entre les patients ayant eu une résection chirurgicale (89,7%) et les autres patients (82,7%; $p = 0,288$).

La survie à 3 ans était significativement meilleure pour les patients réséqués (81,6%) que pour les patients non réséqués (72,3%; $p = 0,045$).

L'étude de la survie sans récurrence après transplantation ne retrouvait pas de différence significative entre les patients réséqués et non réséqués ($p = 0,591$).

La survie du greffon n'était pas significativement différente entre les patients réséqués et non réséqués ($p = 0,738$).

Etude de la survie globale et de la survie des greffons

L'analyse des courbes de survie globale après transplantation en fonction du traitement du CHC avant transplantation (Figure 4) n'a pas montré de différence significative ($p = 0,543$).

L'analyse de la survie du greffon en fonction du traitement du CHC avant transplantation (Figure 5) n'a pas montré de différence significative entre les groupes ($p = 0,365$).

Figure 4. Survie globale après transplantation hépatique en fonction du traitement du CHC

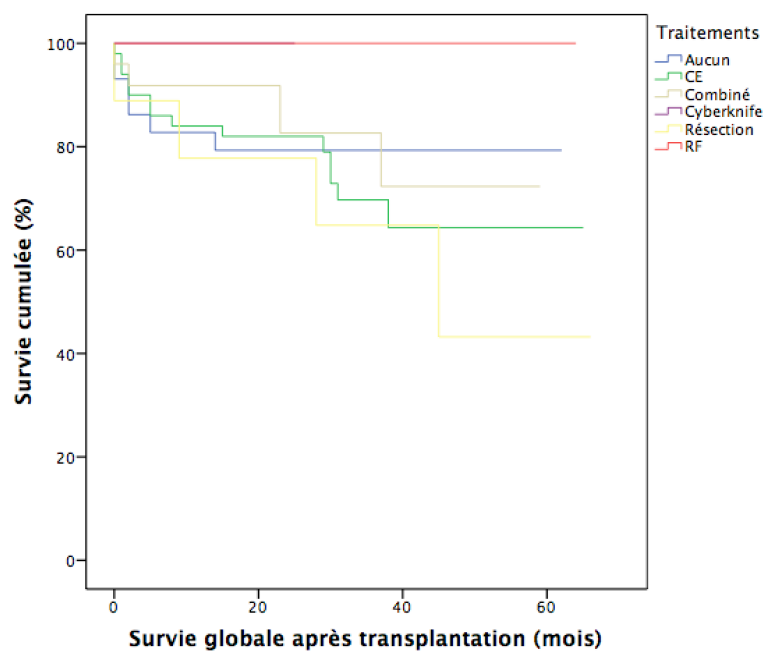
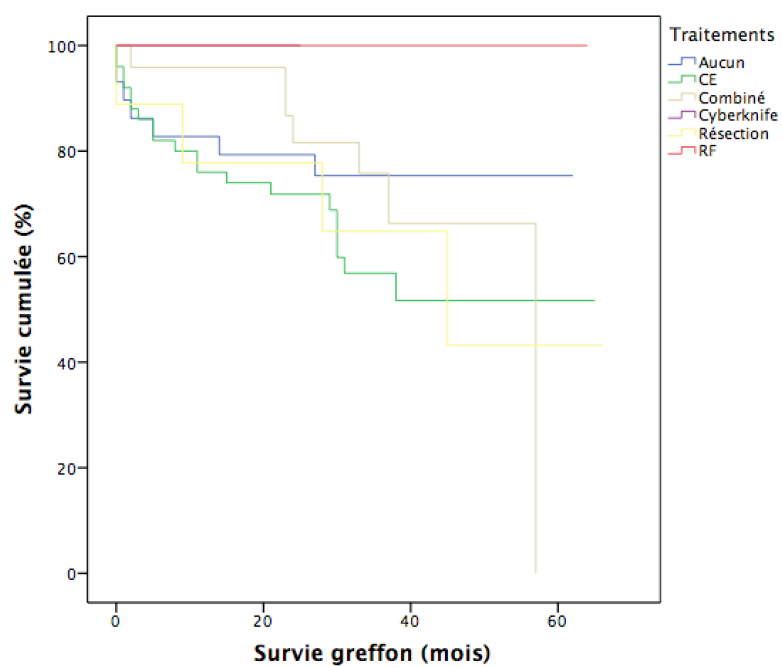


Figure 5. Survie du greffon après transplantation hépatique en fonction du traitement du CHC



Analyses anatomopathologiques des nodules traités

7 patients transplantés ont eu un traitement par Cyberknife. 10 nodules traités ont été analysés en anatomopathologie sur les foies explantés. 6 nodules ont eu une réponse partielle avec un aspect de fibrose allant de 10% à 70% dont un nodule pour lequel il a été retrouvé 4 petits nodules satellites. 4 nodules ont eu une réponse complète avec fibrose de toute la lésion. Parmi ces 7 patients, 4 avaient de nouveaux CHC ailleurs dans le foie.

10 patients transplantés ont eu une RF avec 10 nodules traités. 6 ont eu une réponse complète, Il y a eu 3 nodules avec un aspect de nécrose partielle en anatomopathologie et 1 absence de réponse. Parmi ces 10 patients, 8 avaient de nouveaux CHC ailleurs dans le foie.

29 patients transplantés ont eu une CE sélective avec en moyenne $1,48 \pm 0,69$ séances par patient. 12 patients ont eu une réponse complète des nodules traités, 14 avaient une réponse partielle, 2 avaient une absence de réponse et 1 une progression. 14 avaient de nouveaux CHC ailleurs dans le foie.

Discussion

C'est en 1997 qu'un centre français a étudié pour la première fois l'impact des traitements d'attente des CHC avant transplantation hépatique¹⁴. Depuis, les traitements des CHC avant transplantation hépatique ont fait l'objet de nombreuses études, notamment la résection chirurgicale, la CE et la RF. La radiothérapie a été moins étudiée¹⁵⁻¹⁸. Le traitement d'attente avant transplantation est même devenu une priorité pour la recherche sur la transplantation hépatique pour le National Cancer Institute américain lors de sa dernière conférence de consensus¹⁹. C'est la raison pour laquelle nous avons voulu évaluer les différentes stratégies thérapeutiques mises en place dans notre centre.

L'analyse en intention de traiter a retrouvé des taux de survie à 1 an et 3 ans meilleurs après traitement du CHC notamment chez les patients ayant eu des traitements combinés avant la transplantation. Les patients traités avaient des CHC de moins bon pronostic avec un nombre de tumeur moyen plus élevé, des tumeurs plus souvent multiples et des nodules de plus grande taille ce qui est un argument supplémentaire en faveur du traitement du CHC avant transplantation hépatique. Cependant, ce traitement n'est pas toujours possible du fait de l'altération de la fonction hépatocellulaire ou de la présence d'hypertension portale²⁰. En effet dans notre étude, les patients non traités avaient des scores de Child et de MELD plus élevés que le groupe traité de même que le taux d'ascite était plus important dans le groupe non traité.

Dans notre étude, les traitements combinés, qui témoignent d'une approche plus « agressive », donnent les meilleurs résultats de survie à 1 et 3 ans ce qui est en accord avec les données de la littérature²¹.

Afin d'analyser les stratégies thérapeutiques, les différentes caractéristiques tumorales et la localisation des nodules ont été étudiées. Ainsi il a été retrouvé que les patients traités par CE avaient plus souvent des tumeurs multifocales que ceux ayant reçu les autres traitements, avec un nombre moyen de nodules plus élevé. De plus, les patients traités par RF ou Cyberknife® avaient un nombre moyen de nodules inférieur à celui des patients traités par CE. Ceci est en accord avec les recommandations EASL-EORTC⁵ (pour la CE et la RF puisque le Cyberknife® n'y est pas évoqué) .

La localisation des nodules n'était pas différente entre les différents traitements. A ce jour, ceci n'a pas été étudié dans la littérature.

De multiples facteurs ont été étudiés afin de rechercher ceux qui pourraient prédire une sortie de liste des patients, cependant aucun facteur indépendant n'a été retrouvé. Dans la littérature, ces facteurs de risque restent peu étudiés. Sheth et al.²² ont retrouvé comme facteur prédictif de sortie de liste la taille du plus gros nodule et le caractère multifocal des lésions et comme facteur protecteur le traitement d'attente du CHC. Cependant, les seuls traitements d'attente étudiés étaient la CE et la RF. Ainsi la diversité des traitements et le recours à des traitements combinés pourrait améliorer l'accessibilité de ces patients à la transplantation. Dans leur étude, 29% des patients sont sortis de liste ce qui est équivalent au taux observé dans notre étude. Yao et al.²³ observaient un taux de 22,6% mais les patients inclus avaient une tumeur unique de moins de 5cm ou moins de 3 tumeurs de moins de 3cm (classées T2). Seul le traitement du CHC avant transplantation était retrouvé comme facteur réduisant la probabilité de sortie de liste.

La survie sans récurrence après transplantation hépatique n'était pas différente entre les différents traitements. Le seul facteur de risque indépendant retrouvé était le score AFP au moment de la transplantation. Ainsi, d'après l'étude multivariée, le taux de récurrence augmentait de 1,5 fois à chaque point supplémentaire de score AFP. Ces données confirment l'étude princeps de Duvoux et al.⁷ qui retrouvait une augmentation du taux de récurrence à 5 ans et de la survie globale chez les patients ayant un score AFP >2.

La place de la résection hépatique en attente de transplantation hépatique reste controversée ^{24, 25}, Dans notre étude, les patients réséqués avaient une survie globale à 3 ans meilleure que les patients non réséqués. Dans l'étude d'Adam et al.²⁴ les patients réséqués puis transplantés avaient une survie globale et sans récurrence inférieure aux patients transplantés d'emblée. Cependant dans cette étude, les patients réséqués puis transplantés avaient des tumeurs plus nombreuses que les patients non réséqués avant transplantation ce qui n'était pas le cas dans notre étude.

La radiothérapie stéréotaxique par Cyberknife® est un traitement innovant du CHC en attente de transplantation hépatique. Aucune complication grave n'a été retrouvée après l'implantation des fiduciels et après l'irradiation. C'est avec la radiofréquence et la résection chirurgicale le traitement qui donne les meilleurs résultats en terme de

contrôle des nodules traités. Les seules études disponibles à ce jour portent sur de petites séries rétrospectives de 5 à 18 patients traités et qui retrouvent tous une absence de complication grave et un taux de contrôle tumoral allant de 83% à 100% avec un taux de sortie de liste allant jusqu'à 33%^{18, 26}. Dans notre étude ce taux était de 5 patients sur 12 (41%) dont 2 patients sont décédés sur liste de choc septique et d'inhalation sans lien avec leur CHC.

Outre le caractère rétrospectif de cette étude, une de ses limites est le faible nombre de patients dans les groupes RF et Cyberknife®. Ainsi, certaines analyses en sous-groupe manquent de puissance et ne permettent pas de conclure à la supériorité d'un traitement par rapport aux autres. Concernant le Cyberknife®, une étude prospective est nécessaire pour mieux définir son rôle dans l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement des patients ayant un CHC en attente de transplantation hépatique.

Conclusion

Un contrôle du CHC avant transplantation est indispensable afin d'améliorer la survie des patients en attente de transplantation hépatique et la survie sans récurrence après celle-ci. En effet, cette étude confirme que le traitement du CHC avant transplantation hépatique améliore la survie globale des patients à 1 et 3 ans en intention de traiter, en particulier les traitements combinés. De plus, un score AFP élevé au moment de la transplantation était un facteur de risque de récurrence après transplantation hépatique.

Références

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1):217-31.
2. Tome S, Wells JT, Said A, et al. Quality of life after liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008; 48(4):567-77.
3. Rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France 2014, Agence de Biomédecine.
4. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015; 61(6):1968-77.
5. European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(4):908-43.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334(11):693-9.
7. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012; 143(4):986-94.
8. Tukey JW. Comparing Individual Means in the Analysis of Variance. *Biometrics* 1949; 5(2):99.
9. Ruxton GD, Beauchamp G. Time for some a priori thinking about post hoc testing. *Behavioral Ecology* 2008; 19(3):690-693.
10. Haberman SJ. Analysis of qualitative data. New York: Academic Press, 1978.
11. Beasley TM, Schumacker RE. Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *The Journal of Experimental Education* 1995; 64(1):79-93.
12. Timsit JF, Alberti C, Chevret S. Cox proportional hazards regression analysis. *Rev Mal Respir* 2005; 22(6 Pt 1):1058-64.

13. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2004; 240(2):205-213.
14. Majno PE, Adam R, Bismuth H, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226(6):688-701; discussion 701-3.
15. AlHamad A, Hassanain M, Michel RP, et al. Stereotactic Radiotherapy of the Liver: A Bridge to Transplantation. *Technology in Cancer Research & Treatment* 2009; 8(6):401-405.
16. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2010; 23(3):299-306.
17. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012; 18(8):949-54.
18. Guarneri A, Franco P, Romagnoli R, et al. Stereotactic ablative radiation therapy prior to liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Radiol Med* 2016.
19. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol* 2010; 28(25):3994-4005.
20. Kitai S, Kudo M, Nishida N, et al. Survival Benefit of Locoregional Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Advanced Liver Cirrhosis. *Liver Cancer* 2016; 5(3): 175-89.
21. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation in selected, aggressively treated HCC patients exceeding the Milan criteria. *Am J Transplant* 2007; 7(4):972-81.
22. Sheth RA, Patel MS, Koottappillil B, et al. Role of Locoregional Therapy and Predictors for Dropout in Patients with Hepatocellular Carcinoma Listed for Liver Transplantation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(12):1761-8.
23. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003; 9(7):684-92.

24. Adam R, Azoulay D, Castaing D, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238(4):508-18; discussion 518-9.
25. Belghiti J, Carr BI, Greig PD, et al. Treatment before liver transplantation for HCC. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(4):993-1000.
26. Katz AW, Chawla S, Qu Z, et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83(3):895-900.

Annexes

Annexe 1. Annexe du Tableau 1 sur les caractéristiques démographiques, des hépatopathies et des CHC.

Résidus ajustés pour l'analyse du score de Child entre les groupes traités et non traités

	CHC non traité n = 43	CHC traité n = 125
Score de Child-Pugh		
Classe A	-6,6	6,6
Classe B	1,0	-1,0
Classe C	7,3	-7,3

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives (résidu ajusté > 2 ou < -2)

Annexe 2. Annexe au Tableau 3 sur les caractéristiques démographiques, fonction hépatique et caractéristiques des CHC en fonction des traitements des CHC.

Résidus ajustés pour l'analyse du genre, du caractère unifocal du CHC, le score de Child et la présence d'ascite en fonction des différents traitements du CHC avant transplantation

	Résection n = 16	Cyberknife n = 6	CE n = 66	RF n = 5	Combiné n = 32	Non traités n = 43
Homme	0,6	-1,8	2,6	-0,7	-1,0	1,4
CHC unifocal	1,4	1,3	-4,7	1,8	0,8	2,4
Child-Pugh A	0,3	0,7	1,4	1,3	4,4	-6,6
Child-Pugh B	0,8	-1,6	1,7	-0,5	-2,7	1,0
Child-Pugh C	-1,3	-1,0	-3,7	-1,1	-2,5	7,3
Ascite	-0,2	-0,6	-2,7	-0,3	-3,4	6,6

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives (résidu ajusté > 2 ou < -2)

Annexe 3. Annexe au Tableau 4

Résidus ajustés pour l'analyse de la survie à 1 an et 3 ans en fonction des traitements de CHC avant transplantation

	Survie 1 an	Survie 3 ans
Résection (n = 16)	-1,1	-1,1
Cyberknife (n = 6)	-0,1	-0,4
CE (n = 66)	2,3	0,2
RF (n = 5)	1,0	1,5
Combiné (n = 32)	2,1	2,8
Aucun (n = 43)	-4,0	-2,4

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives (résidu ajusté > 2 ou < -2)

Annexe 4. Annexe au Tableau 7

Résidus ajustés pour l'analyse de la réponse tumorale en imagerie après chaque séquence thérapeutique

	Complète	Partielle	Absence	Progression
CE	-2,6	-0,5	1,6	2,3
Cyberknife	0,2	1,7	-1,0	-1,5
RF	3,2	-1,0	-1,1	-1,6

Les valeurs en gras sont considérées comme statistiquement significatives (résidu ajusté > 2 ou < -2)

Vu, le Directeur de Thèse

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

MARQUES Frédéric

45 pages – 9 tableaux – 5 figures

Résumé :

Introduction : La transplantation hépatique est le meilleur traitement curatif du carcinome hépatocellulaire (CHC) localisé en intra-hépatique. La pénurie de greffons impose un accès à la transplantation par une liste d'attente qui, pour les patients ayant une hépatopathie non décompensée, peut aller jusqu'à 18-24 mois. Un traitement d'attente du CHC avant la transplantation hépatique s'impose et dont le but est de stabiliser voire de faire régresser la maladie.

Matériel et Méthodes : Les dossiers de tous les patients du CHRU de Tours ayant un carcinome hépatocellulaire inscrits sur la liste d'attente de transplantation hépatique entre janvier 2011 et décembre 2014 ont été étudiés. Les analyses ont été faites en intention de traiter. Les différents traitements du CHC avant transplantation hépatique ont été étudiés. 6 groupes de patients ont été définis : non traité, chimio-embolisation (CE), Cyberknife, radiofréquence (RF), résection chirurgicale et traitements combinés. Le critère de jugement principal en intention de traiter était la survie globale à 1 an et 3 ans. Les facteurs de risque de sortie de liste ont été analysés en uni et multivarié. Le critère de jugement de l'analyse des patients transplantés était la survie sans récurrence. Les facteurs de mauvais pronostic de survie sans récurrence ont été analysés en uni et multivarié. Enfin la survie globale après transplantation et la survie du greffon ont été étudiés en fonction du traitement de CHC avant transplantation hépatique.

Résultats : 168 patients ont été inclus dans l'étude dont 120 ont été greffés. Les patients traités avaient une fonction hépatocellulaire significativement meilleure que les patients non traités, évaluée par les scores de MELD ($p < 0,001$) et de Child-Pugh ($p < 0,001$). Le taux de survie à 1 an était significativement différent entre les groupes ($p < 0,001$) avec un taux plus élevé dans le groupe CE et dans le groupe de traitements combinés que dans les autres groupes. A 3 ans, le taux de survie était significativement différent entre les groupes ($p = 0,007$) avec un taux plus élevé dans le groupe de traitements combinés que dans les autres groupes. A 1 an et 3 ans, les patients du groupe non traité avaient un taux de survie plus bas que les autres groupes. Aucun facteur de risque indépendant de sortie de liste d'attente avant transplantation n'a été retrouvé en analyse multivariée. Il n'existe pas de différence significative entre les traitements du CHC avant transplantation sur la survie sans récurrence après transplantation ($p = 0,404$). Un score alpha-fœtoprotéine élevé était le seul facteur indépendant de mauvais pronostic de survie sans récurrence retrouvé en analyse multivariée (HR = 1,55; IC 95% [1,035 - 2,315]; $p = 0,034$). Il n'a pas été retrouvé de différence de survie globale et de survie du greffon en fonction des traitements du CHC avant transplantation.

Conclusion : Cette analyse rétrospective confirme que le traitement du CHC avant transplantation hépatique améliore la survie globale des patients à 1 et 3 ans. Un score alpha-fœtoprotéine élevé au moment de la transplantation est un facteur de risque de récurrence après transplantation.

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire
Transplantation hépatique
Traitement d'attente

Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Ephrem SALAME

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gilles CALAIS

Monsieur le Professeur Thierry LECOMTE

Monsieur le Professeur Mehdi OUAISSI

Monsieur le Docteur Jean-Marc PERARNAU