Traitement des carcinomes hépatocellulaires éligibles à une transplantation et à une résection : résultats carcinologiques et complications des deux stratégies : à propos d'une série rétrospective de 187 cas opérés

Pierre-Alexandre Waroquet

▶ **To cite this version:**

Pierre-Alexandre Waroquet. Traitement des carcinomes hépatocellulaires éligibles à une transplantation et à une résection : résultats carcinologiques et complications des deux stratégies : à propos d'une série rétrospective de 187 cas opérés. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00942871

HAL Id: dumas-00942871

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00942871

Submitted on 6 Feb 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Joseph Fourier GRENOBLE MEDECINE

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année Universitaire 2012-2013 N°

TRAITEMENT DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES ELIGIBLES A UNE TRANSPLANTATION ET A UNE RESECTION : RESULTATS CARCINOLOGIQUES ET COMPLICATIONS DES DEUX STRATEGIES

A propos d'une série rétrospective de 187 cas opérés

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Pierre-Alexandre WAROQUET
né le 13 aout 1982 à Marseille (13)

SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE le 29 octobre 2013

Président du jury :	M. le Professeur Christian LETOUBLON
Membres du jury :	Monsieur le Professeur Vincent LEROY
	Monsieur le Professeur Christian DUCERF
	Madame le Docteur Nathalie STURM
Directeur de Thèse :	Monsieur le Professeur LETOUBLON

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le **Professeur Létoublon** qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail et qui m'a apporté son aide précieuse jusqu'au dernier délai. Merci également pour tout ce que vous m'avez appris pendant ma formation.

A Monsieur le **Professeur Leroy** qui m'a très bien orienté dans le choix de la problématique de ce travail et qui a pris beaucoup de temps pour m'aider dans l'analyse statistique. Merci pour m'avoir accepté dans votre équipe lors de mon Master.

A Monsieur le **Professeur Ducerf** qui m'a accueilli dans son service pendant un semestre durant lequel j'ai approfondi mes connaissances en chirurgie hépato-biliaire et digestive. Merci de me faire l'honneur d'accepter de juger ce modeste travail.

A Madame le **Docteur Sturm** qui a essayé de m'initier aux techniques de la coupe, de l'inclusion, de la coloration et de la lecture des lames pendant mon Master. Merci pour avoir pris beaucoup de votre précieux temps pour m'aider à relire toutes les lames pour ce travail et pour avoir toujours été disponible et souriante.

A Monsieur le Professeur Faucheron qui, en plus d'être un excellent chirurgien, est un exemple que j'espère pouvoir suivre.

A Madame le Professeur Arvieux qui est responsable de la formation dans notre service. Merci pour tout le temps que vous prenez pour nous préparer aux oraux (DES, DESC,…).

A Olivier. Merci pour avoir été aussi patient au bloc avec moi. Cette fois, je peux te dire : « ça y est j'ai fini ma thèse ».

A David qui m'a très souvent conseillé sur mon avenir et depuis quelques temps sur les joies de la paternité. Merci également pour m'avoir permis de développer ma culture musicale lors des nuits passées ensembles au bloc PU.

A Fabian qui essaie de nous former le mieux possible à la cœlioscopie grâce à ses films sur You Tube.

A Julio sans qui je ne serai pas le médecin que je suis. Tu as été le premier à croire en moi et à me faire confiance. Merci pour toute ton aide et ton soutien. J'espère encore progresser aux côtés d'un « petit » chirurgien comme toi.

A tous les assistants du service qui m'ont aidé pendant mon internat. Romain, merci pour toutes les déculottés que tu m'as infligées au baby-foot et pour ta bonne humeur. Antoine, merci de m'avoir laissé si souvent autonome au bloc et de m'avoir donné tes trucs et astuces de jeune papa. Merci à Irene, Fabien et Alexandru.

A tous mes anciens co-internes qui ont traversé avec moi les galères et les bons moments de l'internat. A mes actuels co-internes qui ont été très conciliants et qui m'ont permis de prendre beaucoup de temps pour bosser ma thèse et profiter des premiers jours de mon fils.

A Jérôme. Même si finalement tu as décidé de ne pas faire de chirurgie, nous avons passé beaucoup de temps ensemble, comme l'atteste notre surnom.

Je tiens également à remercier les équipes médicales des services de chirurgie digestive de la Croix-Rousse et d'Annecy qui m'ont accueilli et appris leurs habitudes.

A toutes les équipes du 12ème et des blocs opératoires qui m'ont accompagné durant mon internat.

A ceux qui m'ont aidé pour cette thèse : les secrétaires pour la commande des dossiers aux archives et le maniement de 4D, Marie et Géraldine pour les appels aux mairies.

A mes parents qui ont toujours été présents à mes côtés. Vous m'avez toujours donné, parfois au prix de sacrifices, tout ce dont j'avais besoin pour progresser dans la vie. Sans vous, je n'en serai jamais arrivé là (d'ailleurs, je ne serai jamais né sans vous).

A ma belle-famille qui m'a accepté. André, Merci de t'être proposé pour relire ma thèse et pour m'avoir embrouillé avec un logiciel imbuvable nommé R. Merci à Mariette et Henri pour avoir corrigé mon Abstract.

A « tatie Mimi » qui pris du temps pour corriger mes trop nombreuses fautes d'orthographe.

A mes amis de Chambéry avec qui nous avons passé de très bons moments pendant notre jeunesse et qui ont toujours été disponibles lorsque j'avais besoin d'eux. Xavier, ça y est j'ai presque fini, plus que 2 ans.

A **Hugo** qui en naissant avec 3 semaines d'avance a quelque peu perturber mon planning pour la rédaction de ma thèse, heureusement que les biberons de la nuit sont une raison pour ne pas se coucher trop tôt. Merci d'être un bébé si sage et si beau.

A **Anne-Laure** qui depuis le début me soutient, me supporte, m'encourage et qui a toujours été présente à mes côtés quand j'ai besoin d'elle. **Merci** d'accepter les sacrifices imposés par mon choix professionnel. **Merci** pour tous les bons moments que nous avons vécu ensemble (en espérant que beaucoup d'autres suivent). **Merci** pour ton aide précieuse au quotidien et plus particulièrement pour cette thèse. **Merci** pour ton amour que je ne sais pas toujours te rendre. **Merci** pour m'avoir offert le plus beau des cadeaux dont je pouvais rêver : notre fils.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS : 2

TABLE DES MATIERES : 4

LISTE DES ABBREVIATIONS : 6

RESUME : 7

ABSTRACT : 8

INTRODUCTION : 9

MATERIELS ET METHODES : 20

Critères d'inclusion et d'exclusion : 20

Analyses pré-opératoires : 23

Procédures chirurgicales : 24

Suites Post-opératoires : 25

Analyses anatomo-pathologiques : 25

Suivi post-opératoire : 27

Recueil des données et analyses statistiques : 28

ARTICLE : 29

Introduction : 30

Matériels et méthodes : 32

Critères d'inclusion et d'exclusion : 32

Diagnostic et choix thérapeutique : 32

Procédures chirurgicales : 33

Suivi post-opératoire : 33

Analyse statistique : 34

Résultats : 35

Caractéristiques générales de la population, des tumeurs et des hépatopathies : 35
Prise en charge pré-opératoire : 38
Description des résections hépatiques : 39
Description des transplantations : 40
Suites post-opératoires : 40
Analyse anatomo-pathologique : 42
Suivi post-opératoire : 44
Analyse univariée des facteurs de risques de récidive : 48
L'analyse multivariée des facteurs de risque de récidives 51
Discussion : 53
Conclusion : 59

DISCUSSION : 60
Justification des critères d'inclusion : 60
Analyse du taux de survie globale : 63
Analyses des taux de survie sans récidive : 64
Problèmes induits par la pénurie de greffons : 65
La stratégie de la transplantation de sauvetage : 66
Recherche de facteurs de risques de récidive : 67
Evaluation des morbi-mortalités des 2 traitements : 73

BIBLIOGRAPHIE : 77

ANNEXES : 90

SERMENT D'HIPPOCRATE : 113

LISTE DES ABBREVIATIONS :

AFP : alpha-fœtoprotein

APC : anastomose porto-cave transitoire

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC : carcinome hépatocellulaire

EASL : Europen Association for study of the liver

MELD : Model for End-stage Liver Disease

SLT : Salvage Liver Transplantation : transplantation de sauvetage

TH : transplantation hépatique

RESUME :

Le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) développé sur une cirrhose modérée reste débattu dans la littérature mais peu d'études ont comparé des patients à la fois résécables et transplantables. L'objectif de ce travail était d'analyser rétrospectivement les survies globale et sans récidive des patients éligibles à une résection (RH) et à une transplantation (TH).

Entre 1998 et 2010, 187 patients ont été opérés d'un CHC dans notre service. Parmi ceux-ci, 97 (50 résections et 47 transplantations) étaient résécables et transplantables (lésions dans « Up to seven », patients de moins de 70 ans et cirrhose Child A ou B).

Les survies globales à 1,3 et 5 ans étaient de 89, 73 et 40% dans le groupe RH contre 80, 76 et 67% dans le groupe TH (p=0,08). Le taux de récidive était de 78% dans le groupe RH et 19,1% dans le groupe TH (p<0,001). Les survies sans récidive à 1,3 et 5 ans étaient de 89, 73 et 30% après RH et 90, 88 et 76% après TH (p<0,001). Les facteurs associés à la récidive étaient la nature de l'intervention (p=0,009, OR=51, IC_{95}=2-1023) et la présence de nodules satellites (p=0,031, OR=10, IC_{95}=1,2-87,4). On n'observait pas de différence significative au niveau de la mortalité post-opératoire.

Ce travail confirme les bons résultats carcinologiques de la TH. S'il n'y avait pas de pénurie de greffons, elle devrait plus largement être proposée en première intention. Si les marqueurs conventionnels n'ont pas montré ici leur influence sur la récidive, sans doute à cause de faibles effectifs, ce travail constituera la base d'une étude mettant en jeu les marqueurs de l'inflammation intra et péri-tumorale.

ABSTRACT :

The best treatment for early hepatocellular carcinoma (HCC) developed in patients with moderate cirrhosis still remains unknown. Only few studies have compared patients eligible to the two therapeutics namely liver resection (LR) or orthotopic liver transplantation (OLT). The aim of this work was to retrospectively analyse overall and disease free survivals of these patients.

From 1998 to 2010, our institution has proposed surgical treatments of HCC to 187 patients. Among them, 97 were considered resecable and transplantable (lesions within “up to seven”, age under 70 years old and Child A or B cirrhosis). Fifty resections and 47 transplantations were performed.

The 1, 3 and 5 years overall survivals were 89, 73 and 40% after a resection versus 80, 76 and 67% after a transplantation (p=0,08). The recurrence rate was 78% in the LR group and 19% in the OLT group (p<0,001). The 1,3 and 5 years disease free survivals were significantly worse in the case of resection (89, 73 and 30% Vs 90, 88 and 76% after transplantation, p<0,001). In a multivariate analysis, the recurrence predictive factors were the procedure nature (p=0,009, OR=51, IC_{95}=2-1023) and the presence of “satellite nodules” (p=0,031, OR=10, IC_{95} = 1,2-87,4). We did not observe any postoperative mortality differences.

This study confirms the improved carcinologic results after transplantation compared to those of resection. If there was no shortage of available grafts, a transplantation should be more often proposed as the first choice of treatment for HCC. This work will be used in a study of the intra and peritumoral inflammation markers.

INTRODUCTION :

A l'échelle mondiale, le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente le 6ème cancer le plus fréquent et le 3ème cancer en terme de décès [1]. Sa répartition géographique est très inégale, avec environ 85% des cas dans des pays en voie de développement, notamment en Asie du Sud-Est et plus particulièrement en Chine. En France, son incidence est d'environ 11 pour 100 000 hommes et 2 pour 100 000 femmes [1, 2]. Cette dernière est actuellement en cours d'augmentation.

Dans la très grande majorité des cas (85 à 95%), le CHC se développe à partir de lésions précancéreuses secondaires à une hépatopathie chronique pouvant être une hépatite, une stéatose, une fibrose ou une cirrhose [3-5]. En France, les principaux facteurs de risque de CHC sont : la consommation excessive d'alcool, les infections chroniques par les virus des hépatites C ou B et les stéato-hépatites non alcooliques (NASH). D'autres étiologies, telles que l'hémochromatose ou les maladies de surcharge, sont plus rares. Seulement 5 à 15% des CHC se développent sur foie a priori sain [5].

Le diagnostic de CHC se fait principalement de façon radiologique, sans recours systématique au dosage d'AFP ou nécessité d'une preuve histologique. En imagerie, les caractéristiques typiques du CHC sont :

- Une lésion hypervasculaire au temps artériel
- Présence d'un lavage portal

En 2012, l'European Association for the Study of Liver (EASL) a publié une nouvelle version de l'algorithme des critères morphologiques pour poser le diagnostic de CHC [6] :

- Nodule supérieur à 2 cm : 1 seul examen morphologique est nécessaire si la lésion présente les caractéristiques typiques du CHC
- Nodule entre 1 et 2 cm : 1 seul examen peut être suffisant dans les centres experts. Dans les autres centres, il devra être confirmé par un second examen.
- Nodule inférieur à 1 cm : nécessité de surveillance échographique à 4 mois à la recherche d'augmentation de taille.

Une des particularités du CHC est son important taux de récidive quel que soit le traitement envisagé. Ces dernières sont classiquement séparées en 2 catégories en fonction de leur délai d'apparition [7, 8] :

- Les récidives précoces qui se développent dans les 2 premières années et qui, selon Imamura et d'autres auteurs, correspondraient, la plupart du temps, à une dissémination à partir de la tumeur principale [5, 7, 8].
- Les récidives tardives correspondraient à l'apparition de lésions de-novo

Il existe 3 principaux traitements curatifs du carcinome hépatocellulaire : la transplantation hépatique, la résection et la destruction percutanée. Leur indication dépend du patient (âge physiologique, comorbidités, statut OMS,…) de la tumeur (taille, nombre, localisation, envahissement,…) et de l'hépatopathie sous-jacente (étiologie, sévérité de la cirrhose, sevrage éthylique ou traitement d'une hépatite virale,…).

La greffe hépatique a l'avantage théorique de traiter à la fois le carcinome hépatocellulaire et l'hépatopathie responsable d'un état précancéreux. Malgré les échecs des premières tentatives de transplantation, Mazzaferro [9], en 1996, a été le premier à obtenir de bons résultats en proposant une sélection des candidats à la greffe en fonction des caractéristiques morphologiques de la tumeur. En définissant les « critères de Milan » (une lésion de moins de 5 cm ou 3 nodules ne dépassant pas les 3 cm), il a montré qu'on augmentait significativement les survies globale et sans récidive. D'autres critères sont venus par la suite élargir ceux de Milan qui sont jugés trop restrictifs : « critères de San Francisco » décrits par Yao en 2001 [10, 11], extension de Milan par Mazzaferro en 2009 avec la règle « Up to Seven »[12]. En 2012, Duvoux et son équipe ont défini le « score Alpha [13] » qui, en plus de tenir compte des données morphologiques des lésions, tente d'appréhender leur agressivité grâce au dosage de l'alpha-foeto protéine. Le score Alpha est celui qui régit actuellement en France l'accessibilité à la transplantation. L'ensemble de ces critères est représenté en annexe.

Au final, quels que soient les critères de sélection des candidats à la transplantation, ce traitement donne de très bons résultats en terme de survie globale et de survie sans récidive à 5 ans (de 45 à 75% et de 40 à 70% respectivement) [14-17] avec une mortalité post-opératoire de 5 à 15% selon les équipes.

Malheureusement, il existe plusieurs limites à ce traitement. D'une part, du fait de sa morbi-mortalité non nulle, la greffe hépatique ne peut pas être proposée à tous les patients [18-20]. L'âge, l'état général, les comorbidités, l'absence de sevrage alcoolique peuvent en être des contre-indications. De plus, il existe une pénurie

croissante de greffons. Cela entraine un allongement des délais d'attente. Pour certains patients, la maladie cancéreuse peut progresser pendant cette période entrainant un non-respect des critères de sélection et donc une sortie de liste des malades (évaluée à 20% à 2 ans [18-21]) ou encore un décès sur liste.

Une alternative efficace est la résection hépatique. Il s'agit du traitement de référence des CHC sur foie non cirrhotique [6, 14, 22]. Sa mortalité post-opératoire immédiate est inférieure à 5% [6]. Une de ces limites est le risque d'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire chez les patients cirrhotiques estimé à 2% [23]. Pour cette raison, elle est en général contre-indiquée chez des patients ayant une atteinte hépatique majeure [24, 25] : stade C de Child-Pugh et stade B non compensé (présence de signes cliniques manifestes de cirrhose : hypertension portale, varices œsophagiennes, ascite,…).

L'exérèse chirurgicale permet de bons résultats en terme de survie globale à 5 ans (40 à 75% selon les équipes) [14, 16, 26]. En revanche, son taux de récidive est plus important qu'après une transplantation (entre 40 et 89%) et la survie sans récidive à 5 ans varie entre 20 et 50% [14]. Ces résultats sont encore moins bons lorsque le CHC se développe sur un foie cirrhotique (à 5 ans, survie globale de 23 à 48% et survie sans récidive de 22 à 36%) [27].

D'après la littérature, plusieurs facteurs chirurgicaux semblent influencer ce taux de récidive.

Certaines études [26, 28, 29] préconisent la réalisation d'une résection « anatomique » emportant l'ensemble du segment hépatique dans lequel se développe la tumeur et réalisant donc un « curage » de la branche portale segmentaire qui est classiquement décrite comme étant une voie de dissémination

tumorale du CHC. Mais cette volonté d'exérèse de la branche portale peut forcer le chirurgien à réaliser un important sacrifice de parenchyme hépatique en cas de lésion centrale (ex : une petite tumeur de 2 cm située en profondeur à la convergence des segments V-VIII relèverait dans ce cas d'une indication d'hépatectomie droite). Pour cette raison, des résections « non-anatomiques » peuvent également être réalisées.

L'autre élément important à prendre en compte, comme pour toute exérèse carcinologique, est la notion des marges de résection. Une méta-analyse [30] et un essai contrôlé randomisé [31] montrent une supériorité des résultats pour des marges ≥ 2 cm. En revanche, cette méta-analyse ne met pas en évidence de différence entre des marges inférieures ou supérieures à 1 cm.

La destruction locale percutanée par radiofréquence ou par d'autres procédés (microondes, cryothérapie,…) constitue également un traitement efficace du CHC [32]. Selon les auteurs d'un essai contrôlé randomisé [33], la radiofréquence offre des résultats similaires à ceux de la résection hépatique pour les lésions de petites tailles.

La destruction percutanée présente néanmoins plusieurs limites. La principale est l'absence de pièce opératoire pouvant être analysée en anatomo-pathologie et il faut en général se contenter d'une simple biopsie pour essayer d'évaluer les facteurs de risques histologiques de récidive.

De plus, la localisation de la lésion peut limiter la possibilité d'un geste percutané. Par exemple, celui-ci ne peut pas être réalisable en cas de nodule proche ou adhérent à un organe de voisinage (colon droit, duodénum, diaphragme,…). En cas de lésion proche d'un gros vaisseau, à cause d'un effet de flux, la température

obtenue au sein de la tumeur peut ne pas être suffisamment élevée pour permettre une nécrose tumorale complète.

L'enjeu principal de la prise en charge du carcinome hépatocellulaire va donc être de pouvoir proposer à un patient donné le traitement qui lui offrira, en théorie, les meilleurs résultats carcinologiques tout en étant adapté à ses comorbidités.

En 2012, l'EASL [6] a proposé un algorithme thérapeutique (en annexe) basé sur la nouvelle version de la classification des CHC dite de « Barcelone » (Barcelona Clinic Liver Cancer : BCLC) [34]. Malheureusement, cet algorithme semble difficilement applicable dans certains cas.

En effet, si l'on respecte à la lettre ces recommandations, la résection ne devrait être réservée qu'aux patients sans comorbidité, ayant une cirrhose Child A et porteurs d'une lésion unique de moins de 2 cm (BCLC 0). Au-delà de 2 cm (BCLC A), les traitements recommandés sont la transplantation ou la radiofréquence.

De plus, l'EASL recommande la transplantation uniquement pour les patients ayant un stade BCLC A, c'est-à-dire une Child A ou B avec des lésions entrant dans les « critères de Milan ». Il n'y aurait donc pas de place pour une greffe chez un patient Child C ou dépassant Milan.

Néanmoins, d'après la littérature, certaines situations sont simples :

- Chez les patients non cirrhotiques, la résection hépatique est le traitement de choix [35] car le risque d'insuffisance hépatocellulaire est peu important. En cas d'exérèse élargie, la réalisation d'un test au vert d'indocyanine peut permettre d'évaluer ce risque d'insuffisance hépatocellulaire [22]. Une volumétrie hépatique pré-opératoire permet éventuellement de calculer le ratio entre le volume de foie restant et le poids total du patient. Sur foie non cirrhotique, ce ratio doit être supérieur à 0,5 [36].
- Pour les patients présentant une cirrhose bien compensée et porteurs de lésions plurilobaires mais restant éligibles pour une transplantation, la résection expose au risque d'insuffisance hépatocellulaire et le traitement à envisager est la greffe hépatique [37].
- En cas de cirrhose associée à des tumeurs dépassant les critères d'éligibilité pour une transplantation, une chimio-embolisation peut être proposée en espérant un down stagging lésionnel qui permettrait, dans un second temps et en cas de réponse tumorale, une greffe hépatique [38].

Mais la stratégie thérapeutique peut néanmoins être moins évidente dans d'autres situations. Depuis les années 1990, le débat sur la prise en charge des lésions uniques, ou en petit nombre, et de faibles tailles développées chez un patient atteint d'une cirrhose peu évoluée et bien compensée est constant.

La littérature n'apporte pas de réponse claire. Une méta-analyse récente de la Cochrane Collaboration conclue que le manque d'essais randomisés ne permet pas de recommander ou réfuter une intervention [39]. Turcotte a récemment publié un éditorial dans Annals of Surgery intitulé : « Resection Versus Transplantation for early hepatocellular carcinoma : more art than science » [40].
En effet, dans ce cas, on peut proposer soit une résection chirurgicale qui présente une faible morbi-mortalité post-opératoire mais qui expose le patient à taux de récidive plus important soit une transplantation hépatique qui offre de meilleurs résultats carcinologiques au prix de complications plus fréquentes et d'un coût socio-économique plus important (pénurie de greffons, durée d'hospitalisation, réintervention,…).

Pour tenter de résoudre ce problème, Llovet en 1998 [41] puis Majno en 2000 [42] ont été les premiers à décrire une stratégie thérapeutique en deux temps : la « transplantation de sauvetage ». Il s'agit d'une résection suivie, en cas de récidive tumorale ou de décompensation hépatique, d'une transplantation hépatique secondaire.
En 2003, deux équipes françaises ont publié dans la même revue des résultats contradictoires sur les suites de la transplantation de sauvetage. Adam [43] a mis en évidence une augmentation de la mortalité et du taux de récidive par rapport à une transplantation en première intention. De son côté, Belghiti [44] a obtenu des taux de complications similaires entre les transplantations de première intention et les transplantations de sauvetage. Par la suite, plusieurs études [45-49] ont confirmé les résultats de Belghiti en termes de faisabilité et de bons résultats globaux de la résection en tant que pont vers la transplantation.

Mais deux études récentes, en intention de traiter et comparant les patients réséqués et transplantables aux patients transplantés, ont récemment porté une critique à cette attitude thérapeutique.

Tout d'abord, Fuks [50] a montré que la transplantation de sauvetage ne peut être proposée qu'à environ 20 à 40% des patients présentant une récidive. Les autres patients n'étant plus éligibles à la transplantation au moment de la récidive du fait de lésions dépassant les critères de sélection, d'un âge trop avancé ou d'un état général contre-indiquant la greffe.

Ensuite, Adam [51] a montré que la transplantation en première intention offrait un taux de survie globale supérieur à celui de la résection éventuellement suivie d'une transplantation de sauvetage. Il conclut dans son étude que la « primary liver transplantation is the best curative strategy on an intention-to-treat basis in solitary HCC-cir of 5 cm or smaller size ».

Mais, on pourrait reprocher à ces deux études rétrospectives un biais de sélection des patients. En effet, elles ont comparé les survies globale et sans récidive entre un groupe de patients réséqués (et éligibles pour une transplantation) et un groupe témoin constitué de patients transplantés mais pas systématiquement résécables.

Le groupe de patients transplantés de l'étude de Fuks comprend l'ensemble des patients greffés pour CHC (quel que soit le nombre de lésions, la gravité de la cirrhose, la présence ou non d'une thrombose vasculaire…). Au sein de ce groupe, probablement peu de patients auraient pu être réséqués.

Dans son étude, Adam n'a étudié que les patients transplantés présentant une seule lésion de moins de 5 cm et donc potentiellement résécables. Néanmoins, on retrouve une forte proportion de patients non résécables (36,6% de Child C). Une

analyse de la sous population de patients Child A a également été réalisée dans cette étude mais ne concerne seulement que 19 patients transplantés. Son interprétation est donc difficile. Enfin, dans cette étude, l'âge moyen des patients réséqués est de 62 ans +/- 10,8. La totalité de ses patients réséqués n'était pas éligible à une transplantation.

Margarit [52] et Bigourdan [53] ont comparé des patients à la fois éligibles à une transplantation et à une résection. Mais dans leurs études rétrospectives, ils se sont uniquement intéressés aux patients Child A, âgés de moins de 70 ans et porteurs d'une lésion unique de moins de 5 cm. On peut donc se demander si leurs critères d'inclusions n'étaient pas trop restrictifs et si certains patients résécables et transplantables n'ont pas été exclus. En effet, la présence de plusieurs lésions ne représente pas forcément une contre-indication à la résection. De plus, certains patients Child B, en cas de lésions uniques ou localisées dans le même segment, peuvent également bénéficier d'une exérèse si celle-ci n'entraine pas un sacrifice parenchymateux important [22, 54]. Enfin, les effectifs de ces études sont relativement faibles : 20 résections Vs 17 transplantations chez Bigourdan et 37 résections Vs 36 transplantations chez Margarit.

A notre connaissance, aucune étude n'a cherché à comparer **l'ensemble des patients éligibles à une résection et à une transplantation**, quels que soient le nombre de lésions et la sévérité de l'atteinte hépatique.

L’objectif principal de notre étude était d’analyser de façon rétrospective, au sein d’une population de patients théoriquement éligibles à la fois à une transplantation et à une résection, les survies globale et sans récidive. Secondairement, nous nous sommes également intéressés aux différents facteurs de risque de récidive et aux taux de complications pour chaque modalité thérapeutique.

MATERIELS ET METHODES :

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Entre janvier 1998 et décembre 2010, dans le service de Chirurgie Digestive et de l'Urgence du Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, 187 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical à priori curatif pour un carcinome hépatocellulaire diagnostiqué ou fortement suspecté en pré-opératoire : 110 patients ont été réséqués et 77 transplantés.

Parmi tous ces patients, nous avons exclus de cette étude :

- Ceux qui ont été pris en charge sans hypothèse étiologique de la tumeur
- Ceux chez qui l'analyse anatomo-pathologique de la pièce n'a pas confirmé le diagnostic de CHC (nodules de régénération, tumeurs bénignes…)
- Ceux qui présentaient un carcinome hépatocellulaire fibrolamellaire qui est une entité histologique à part avec une évolutivité très différente du CHC classique [55].
- Ceux pour qui l'analyse rétrospective des données n'a pu être réalisée du fait de dossiers médicaux très incomplets voire égarés.

Au total, les cas de 98 patients traités par résection et 77 par transplantation ont pu être analysés pour cette étude.

Les données générales de cette population, les paramètres des lésions et des hépatopathies, les prises en charge pré et per-opératoires, les complications post-opératoires, les résultats anatomo-pathologiques ainsi que le suivi post-opératoire sont présentés en annexes.

Nous avons ensuite défini un sous-groupe de patients éligibles soit à une résection soit à une transplantation. Pour cela, nous avons utilisé les critères d'inclusion suivants (**Figure 1**):

- Tumeur respectant la règle du « Up to Seven »
- Age inférieur à 70 ans lors de la prise en charge
- Cirrhose Child A (ou B en cas de lésions de petite taille et périphériques pouvant être traitées par résection).

Au total, 97 patients ont constitué la sous population « résécable-transplantable » : 50 d'entre eux ont bénéficié d'une résection et 47 d'une transplantation hépatique.

Le projet thérapeutique pour chaque patient avait été préalablement discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en présence de chirurgiens, hépatologues, oncologues et radiologues. Les meilleurs candidats à une résection étaient des patients présentant une lésion unique (ou en petit nombre), localisée en périphérique hépatique et à distance du hile et développée dans les suites d'une cirrhose peu évoluée en l'absence d'hypertension portale majeure. Ont été préférentiellement proposés à la transplantation des patients qui présentaient plus de lésions ou une atteinte hépatique plus sévère, même si la résection pouvait être chez eux discutée également.

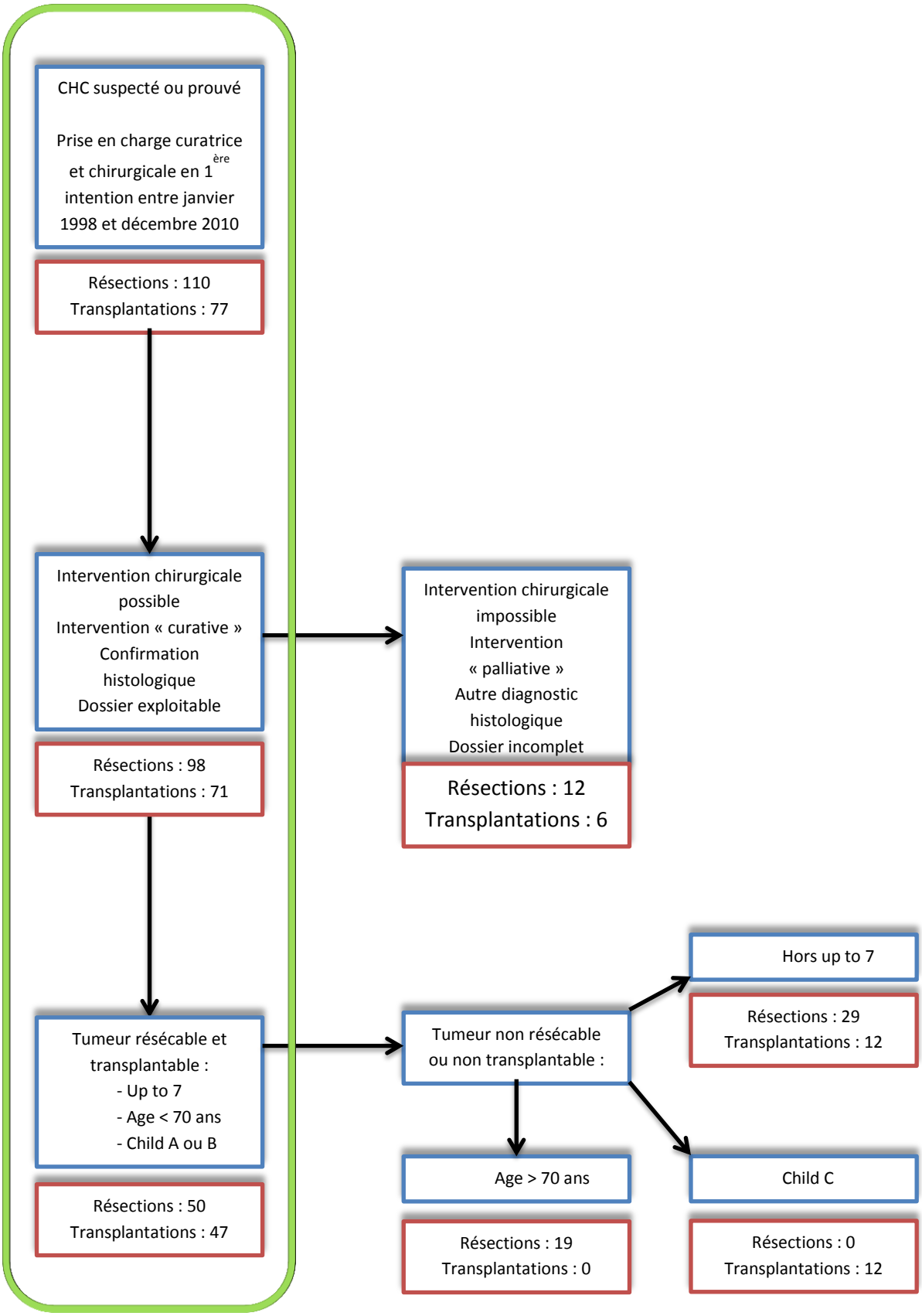


Figure 1 :
« Flow chart » des 187 patients pris en charge pour CHC entre 1998 et 2010

Analyses pré-opératoires :

Pour l'ensemble des patients, nous avons étudié des critères démographiques et généraux (âge au moment du diagnostic de CHC, sexe, poids, taille, BMI, évaluation du risque anesthésique grâce au score ASA, antécédents chirurgicaux abdominaux et antécédents médicaux notables tels qu'un diabète, une hypertension artérielle, une insuffisance rénale, un syndrome métabolique).

Le diagnostic pré-opératoire de carcinome hépatocellulaire a été posé, grâce à l'imagerie (échographie, tomodensitométrie, imagerie par résonnance magnétique, échographie de contraste) avec un éventuel recours à une biopsie percutanée, selon les recommandations de l'EASL [6].

Pour l'évaluation de la tumeur, nous avons étudié le nombre et la taille des lésions, leur localisation, leur classification TNM selon lUICC [56], leur stadification BCLC [57]. Le taux sérique d'α-fœtoprotein (AFP) a également été analysé.

La fonction hépatique des patients a été évaluée par l'analyse de l'étiologie et la durée d'évolution de la cirrhose, par le calcul du score de Child-Turcotte-Pugh (mesure de l'albuminémie, de la bilirubinémie, du taux de prothrombine, quantification de l'ascite et recherche d'encéphalopathie) [58, 59] et par le calcul du MELD [60]. La recherche d'une hypertension portale se traduisant par la présence de varices œsophagiennes ou gastriques, d'une splénomégalie, d'une thrombopénie a également été effectuée. L'activité inflammatoire pré-opératoire de l'hépatopathie a été évaluée grâce aux taux de transaminases.

Lorsqu'un traitement néo-adjuvant a été réalisé, la nature, l'indication et le délai pré-opératoire de celui-ci ont été notés.

Procédures chirurgicales :

Les paramètres per-opératoires tels que la voie d'abord, le recours à une échographie per-opératoire, la nature de la résection, son caractère anatomique ou non, son étendue (hépatectomie mineure ou majeure), la durée opératoire, la durée et le nombre d'éventuels clampages pédiculaires ou sélectifs, la nature et le nombre des transfusions sanguines, lorsque celles-ci ont été nécessaires, ont été analysés.

La nomenclature des hépatectomies a reposé sur la classification de Brisbane modifiée en 2000 [61].

Une exérèse a été décrite comme anatomique lorsque l'ensemble du segment au sein duquel se développait la tumeur a été réséqué. A l'opposé, les exérèses non anatomiques ont consisté en des tumorectomies ou sous-segmentectomies. En cas de lésions multiples au sein de différents segments, le caractère, anatomique ou non de la résection, a été défini en fonction du traitement de la lésion principale. En cas de segmentectomie élargie pour des raisons carcinologiques au segment adjacent, le geste a été considéré comme non anatomique.

Pour les transplantations, une anastomose porto-cave (APC) transitoire était réalisée de principe avant 2005. Puis après cette date, celle-ci a été uniquement pratiquée en cas de nécessité opératoire. Les anastomoses cavo-caves étaient généralement des anastomoses latéro-latérales dites en « piggy bag ». Les greffons étaient tous d'origine cadavérique. Aucune transplantation n'a été réalisée à partir d'un greffon partagé ou à partir d'un donneur vivant.

Suites Post-opératoires :

Les durées d'hospitalisation en réanimation puis en chirurgie digestive ont été calculées. Nous avons également étudié les marqueurs de la fonction hépatique (bilirubine totale, TP) à J1, J3 et J5 afin d'établir le score « 50-50 » pronostic de complications post-opératoires [62]. La nécessité d'une transfusion post-opératoire a été observée.

La nature, le délai post-opératoire, la gravité et le traitement des éventuelles complications ont été analysés selon la classification de Dindo-Clavien [63, 64]. Ces complications ont été décrites comme précoces lorsqu'elles se sont développées dans les 3 premiers mois post-opératoires et comme tardives lorsqu'elles sont apparues au-delà de ce délai. Les complications graves ont été définies comme étant de grade ≥3.

Les décès post-opératoires ont été définis comme ceux survenant pendant l'hospitalisation.

Analyses anatomo-pathologiques :

L'ensemble des pièces opératoires a bénéficié d'une analyse macroscopique à l'état frais (tranches de section étagées d'environ 1 cm d'épaisseur afin de repérer le maximum de formations tumorales) puis d'une fixation dans du formol tamponné à 4% pendant 24 à 48 heures, suivie d'une inclusion en paraffine. Des coupes tissulaires de 3-4 microns d'épaisseur ont été réalisées puis colorées de manière usuelle à l'hématoxyline éosine safran (HES) pour la caractérisation histologique du parenchyme hépatique tumoral et non tumoral.

Afin d'homogénéiser le recueil des données histo-pathologiques, la totalité des lames a été relue avec un médecin anatomo-pathologiste spécialisé dans la

pathologie hépatique et travaillant dans le Département d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques au CHU de Grenoble (Dr Nathalie Sturm).

Pour chaque pièce opératoire, les données suivantes ont été collectées :

- Au plan macroscopique : le nombre et la taille de chaque tumeur, l'extension aux gros vaisseaux, les marges de résection
- Au plan microscopique : le degré de différenciation de chaque tumeur (bien, moyennement et peu différencié selon la classification de l'OMS), leur caractère homogène ou hétérogène en précisant le pourcentage du contingent prédominant et du contingent le moins différencié et le pourcentage de nécrose tumorale, la présence d'une capsule péri-tumorale et son envahissement éventuel, l'extension à la capsule de Glisson, l'invasion canalaire, péri-nerveuse et vasculaire microscopique ainsi que la présence de nodules satellites définis comme des foyers carcinomateux < 2 cm de diamètre développés à moins de 2 cm de la tumeur principale [65].

Un score histologique était établi en réalisant la somme des facteurs anatomopathologiques de risque de récidive décrits dans la littérature (taille de la tumeur > 5 cm, tumeurs multiples , marge de résection < 2 cm, tumeur peu différenciée, rupture de la capsule péritumorale, infiltration ou franchissement de la capsule de Glisson, présence de nodules satellites), chaque facteur cotant pour 1 point.

Le parenchyme non tumoral à distance des tumeurs a également été analysé afin d'évaluer le stade de fibrose selon la classification de Métavir et notamment d'objectiver la présence d'une cirrhose après réalisation d'une coloration par le

Rouge Sirius. Le degré d'activité nécrotico-inflammatoire (score de Métavir ou équivalent Métavir selon l'étiologie de l'hépatopathie), la présence de stéatose (évaluée en pourcentage d'hépatocytes stéatosiques) ou de surcharge en fer (score 0 à 4 selon Searle après coloration de Perls), la présence de foyers de dysplasie hépatocytaire à petites et à grandes cellules et de macronodules régénératifs ou dysplasiques ont été précisés.

Suivi post-opératoire :

Le suivi post-opératoire a été effectué régulièrement avec des examens cliniques et paracliniques (contrôles échographiques ou scannographiques et dosage AFP). En cas de perdus de vue, les médecins traitants ont été contactés. En dernier recours, les mairies de naissance ont été appelées pour rechercher une date de décès éventuel.

Les récidives ont été confirmées sur plusieurs examens d'imagerie (TDM et IRM). Une récidive a été définie comme précoce lorsqu'elle est survenue dans les 2 ans suivant la chirurgie et comme tardive passé ce délai [7]. Pour chaque récidive, le délai d'apparition a été étudié ainsi que la localisation des lésions, leur nombre, leur taille. Un dosage de l'AFP au moment de la récidive a été réalisé. Enfin les traitements des récidives et leur efficacité ont été analysés.

Recueil des données et analyses statistiques :

L'ensemble des paramètres a été recueilli de façon rétrospective. Une base de données a été créée grâce au logiciel Microsoft® Excel 2010®.

Tout d'abord, une analyse univariée a été réalisée à la recherche de facteurs de risque de récidive.

Pour comparer des variables qualitatives entre elles, nous avons réalisé un test de Khi-2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 et un test exact de Fischer lorsqu'ils étaient inférieurs à 5. Les variables quantitatives ont été analysées grâce au test t de Student et au test non paramétrique de Mann-Whitney. Les seuils de significativité (p) ont été fixés à 0,05.

Puis une analyse multivariée a été réalisée. Pour cela, nous avons utilisé une régression logistique binaire en définissant comme variable dépendante la « récidive » et comme « covariables » l'ensemble des variables dont le p était supérieur à 0,2 en analyse univariée.

Les survies globale et sans récidive ont été réalisées grâce à l'estimateur de Kaplan Meier. L'ensemble des tests a été effectué avec le logiciel IBM® SPSS Statistics® version 21 pour Windows®.

ARTICLE

TRAITEMENT DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES ELIGIBLES A UNE TRANSPLANTATION ET A UNE RESECTION : RESULTATS CARCINOLOGIQUES ET COMPLICATIONS DES DEUX STRATEGIES

A propos d'une série rétrospective de 187 cas opérés

Treatment of hepatocellular carcinoma eligible to transplantation and resection : carcinologic results and complications of both strategy.

Based on a retrospective study of 187 operated patients

P.A. Waroquet[1], V. Leroy[2], N. Sturm[3], C. Létoublon[1]

[1] Service de chirurgie digestive et de l'urgence, CHU de Grenoble, [2] Clinique d'hépato-gastro-entérologie, CHU de Grenoble, [3] Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Grenoble

Mots clés : carcinome hépatocellulaire, cirrhose, résection hépatique, transplantation hépatique

Key words : early hepatocellular carcinoma, cirrhosis, liver resection, liver transplantation

Introduction :

Le carcinome hépatocellulaire représente le 6ème cancer le plus fréquent dans le monde [1]. Son traitement curatif repose principalement sur 3 procédés : la transplantation, la résection et la destruction percutanée. Dans certaines situations, le choix du traitement est relativement simple. Les patients non cirrhotiques sont d'excellents candidats à la résection [35]. En cas de cirrhose et de lésions multiples et situées dans plusieurs lobes, chez des patients éligibles à une transplantation, cette dernière est en général proposée [37]. En cas de lésions dépassant les critères d'éligibilité à une greffe, une chimio-embolisation est souvent proposée [38].

Mais le débat est encore ouvert pour savoir quel devrait être le traitement de première intention en cas de patients cirrhotiques porteurs de lésions accessibles à une résection et éligibles à une transplantation. En effet, la transplantation offre une meilleure survie sans récidive [14, 27, 66] (sans forcément améliorer la survie globale). Mais elle est limitée par la pénurie actuelle de greffons disponibles [67].

De nombreux auteurs [68-71] ont comparé les survies globale et sans récidive entre la résection et la transplantation. Mais les patients inclus n'étaient pas éligibles aux 2 interventions et donc peu comparables. Quelques auteurs n'ont inclus que des patients transplantables mais pas forcément résécables [50, 51]. Là encore, il existe une différence au niveau des populations de patients analysés, principalement en termes de sévérité de maladie hépatique. Enfin, 2 études ont spécifiquement étudié le devenir de patients présentant une lésion de moins de 5 cm développée dans un contexte de cirrhose Child A [52, 53]. Ces patients étaient donc, à priori, à la fois éligibles à une transplantation et à une résection. Mais ces

2 travaux, à cause de leurs critères d'inclusions restrictifs, ont donc exclu tous les patients Child B ou présentant plusieurs lésions qui auraient quand même pu bénéficier d'une résection (et donc à fortiori d'une transplantation). A notre connaissance, aucune étude n'a comparé le devenir de l'ensemble des patients éligibles à une résection et à une transplantation.

L'objectif principal de notre travail a donc été d'analyser de façon rétrospective les taux de survie globale et sans récidive de patients réséqués et /ou transplantés éligibles à la fois à une résection et à une transplantation quels que soient le nombre de lésions et la sévérité de la maladie hépatique. Secondairement, nous nous sommes également intéressés aux facteurs de risques de récidive et aux complications après chaque thérapeutique.

Matériels et méthodes :

Critères d'inclusion et d'exclusion :

Entre janvier 1998 et décembre 2010, 187 patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale dans notre service pour un carcinome hépatocellulaire : 110 résections et 77 transplantations. Pour définir l'éligibilité à une transplantation, nous avons utilisé les critères dits « up to seven » (somme du nombre de lésions et de la taille du plus gros nodule en cm inférieure à 7) [12]. L'âge maximal pour une transplantation a été fixé à 70 ans. Pour apprécier le caractère résécable des lésions, nous avons tenu compte de leur nombre et de la sévérité de l'hépatopathie. Tous les patients Child C ont été exclus. Les Child B étaient inclus si les lésions pouvaient être traitées par une résection limitée (segmentectomie ou sous-segmentectomie).

Au total, la population « résécable-transplantable » regroupait 97 patients : 50 résections et 47 transplantations.

Diagnostic et choix thérapeutique :

Pour chaque patient, le diagnostic de CHC avait été posé en pré-opératoire selon les recommandations de l'EASL [6]. Le choix de traitement entre résection et transplantation avait été discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. Ce choix reposait sur plusieurs catégories d'arguments : les facteurs propres à la tumeur (taille, nombre, localisation, rapports vasculaires,…), les facteurs secondaires à l'hépatopathie (étiologie et sévérité de la cirrhose, présence d'hypertension portale, …) et les facteurs spécifiques à l'état général du patient (âge, comorbidités, statut OMS, souhaits du patient,…).

Au total, les meilleurs candidats à une résection étaient des patients présentant une lésion unique (ou en petit nombre), localisée en périphérique hépatique et à distance du hile et développée dans les suites d'une cirrhose peu évoluée en l'absence d'hypertension portale majeure. Ont été préférentiellement proposés à la transplantation des patients qui présentaient plus de lésions ou une atteinte hépatique plus sévère, même si la résection pouvait être chez eux discutée également.

Procédures chirurgicales :

Les résections ont été effectués soit par laparotomie soit, dans de plus rares cas, par cœlioscopie. La nomenclature des hépatectomies a reposé sur la classification de Brisbane 2000 [61]. Les résections ont été définies comme anatomiques lorsqu'elles emportaient l'ensemble du segment contenant la tumeur (permettant ainsi un curage portal segmentaire). A l'opposé, les tumorectomies et les sous-segmentectomies étaient définies comme non anatomiques.

L'ensemble des greffons provenait de donneurs cadavériques. Il s'agissait toujours de foies non partagés. L'anastomose cavo-cave était une anastomose latéro-latérale.

Suivi post-opératoire :

Les complications post-opératoires immédiates ont été définies comme survenant dans les 3 mois après la chirurgie. Leur sévérité a été évaluée selon la classification de Dindo-Clavien [63]. Les complications sévères étaient définies

comme ayant un stade supérieur à 3. La mortalité post-opératoire a été définie comme la mortalité survenant lors de l'hospitalisation.

Le suivi a été effectué de façon régulière (tous les 3 mois initialement) grâce à des examens cliniques et radiographiques. En cas de suspicion de récidive, celle-ci a été confirmée par un scanner ou une IRM. Un dosage de l'AFP était systématique au moment de la récidive.

Analyse statistique :

Pour comparer des variables qualitatives entre elles, nous avons réalisé un test de Khi-2 lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs à 5 et un test exact de Fischer lorsqu'ils étaient inférieurs à 5. Les variables quantitatives ont été analysées grâce au test t de Student et au test non paramétrique de Mann-Whitney. Les seuils de significativité (p) ont été fixés à 0,05. Une analyse multivariée a ensuite été réalisée. Pour cela, nous avons utilisé une régression logistique binaire en utilisant comme variable dépendante la « récidive » et comme « covariables » l'ensemble des variables dont le p était supérieur à 0,2 en analyse univariée. Les survies globale et sans récidive ont été calculées grâce à l'estimateur de Kaplan Meier. L'ensemble des tests a été effectué avec le logiciel IBM® SPSS Statistics® version 21 pour Windows®.

Résultats :

Caractéristiques générales de la population, des tumeurs et des hépatopathies :

Les caractéristiques cliniques des patients et des nodules sont résumées dans le **Tableau 1**.

	Résection n=50	**Transplantation** n=47	**p**
Sexe (H/F)	41/9	38/9	ns
Age moyen (min-max)	60,5 (37-70)	54,5 (19-67)	0,01
IMC	25,5 (16,8-36,6)	24,6 (16,4-38,8)	ns
Diabète	20 (40%)	8 (17%)	0,01
Insuffisance rénale	28 (56%)	14 (30%)	0,01
Nombre de lésions			
1 lésion	42 (84%)	20 (43%)	< 0,001
2 lésions	5 (10%)	18 (38%)	
≥ 3 lésions	3 (6%)	9 (19%)	
taille plus volumineuse (mm) moyenne (min-max)	36,3 (10-60)	27,3 (14-50)	< 0,01
somme des tailles (mm) moyenne (min-max)	39,8 (10-73)	40,6 (16-74)	ns
Circonstances de diagnostic			
Dépistage	22 (44%)	41 (87%)	<0,001
Fortuite	15 (30%)	4 (9%)	
Symptomatique	13 (26%)	1 (2%)	
α fœtoprotein	788 (1-15390)	53 (2-409)	0,06

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients résécables-transplantables et de leurs tumeurs

On observe un âge statiquement plus élevé au sein du groupe de patients ayant bénéficié d'une résection (médiane : 60,5 Vs 54,5). Ces patients réséqués présentent également plus souvent des antécédents de diabète (40% Vs 17%) et d'insuffisance rénale (56% Vs 30%). En revanche, il n'est pas montré de différence au niveau de la répartition des sexes, de l'indice de masse corporelle

(IMC), de la présence d'antécédents d'hypertension artérielle ou chirurgicaux (données non montrées).

Les patients transplantés présentent statistiquement plus de tumeurs (en moyenne 2 nodules Vs 1 en cas de résection) mais de plus petite taille : 27,3 mm Vs 36,3 ($p<0,01$). Le taux d'AFP est plus élevé dans le groupe résection mais sans différence significative.

Enfin, ces tumeurs sont majoritairement découvertes lors d'un programme de dépistage pour les patients transplantés (87%) alors qu'elles le sont de manière fortuite (30%) ou devant la survenue d'un symptôme (26%) chez les patients réséqués.

Les caractéristiques des hépatopathies sont précisées dans le **Tableau 2**. On observe une plus grande fréquence de cirrhose clinique dans le groupe de patients transplantés (100% Vs 87%, $p<0,001$) avec maladie hépatique significativement plus sévère (30% de Child B Vs 6%, $p<0,01$).

Secondairement à cette atteinte hépatique plus sévère, on note dans le groupe transplantation :

- Un score de MELD supérieur : 10,2 contre 8,7 en cas de résection ($p=0,02$)
- Une thrombopénie plus fréquente : 53% Vs 32% ($p=0,03$)
- Un taux de bilirubine totale plus élevé : 25,1 contre 14,8 ($p<0,001$)
- Un taux plus faible d'albumine : 35,3 Vs 39,3 ($p=0,01$)
- Un TP plus bas : 75% Vs 80% ($p<0,01$)
- Une splénomégalie plus fréquente 58% contre 32% ($p<0,01$)

En revanche, il n'y a pas de différence sur la présence d'ascite ou d'encéphalopathie.

On n'observe pas de différence significative au niveau des étiologies mais on note une plus forte proportion de patients présentant une hépatite virale C dans le groupe transplantation que dans le groupe résection (51% et 32% respectivement).

	Résection n=50	**Transplantation** n=47	**p**
Cirrhose clinique	42 (84%)	47 (100%)	< 0,001
Etiologie de la cirrhose :			
Alcool	18 (36%)	14 (30%)	
Hépatite C	16 (32%)	24 (51%)	
Hépatite B	7 (14%)	5 (11%)	
NASH	2 (4%)	0	
Autre	3 (6%)	3 (6%)	
Child :			
A	47 (94%)	33 (70%)	<0,01
B	3 (6%)	14 (30%)	
Plaquettes < 100 G/l	15 (32%)	25 (53,2%)	0,03
MELD	8,7 (4-16)	10,2 (6-17)	0,02

Tableau 2 : Caractéristiques des maladies hépatiques

La **Figure 2** montre que la grande majorité des patients pris en charge sont classés BCLC A sans différence significative entre les deux groupes. En revanche, on note que les recommandations de l'EASL ont plus souvent été suivies dans le groupe transplantation que dans le groupe résection (p<0,001).

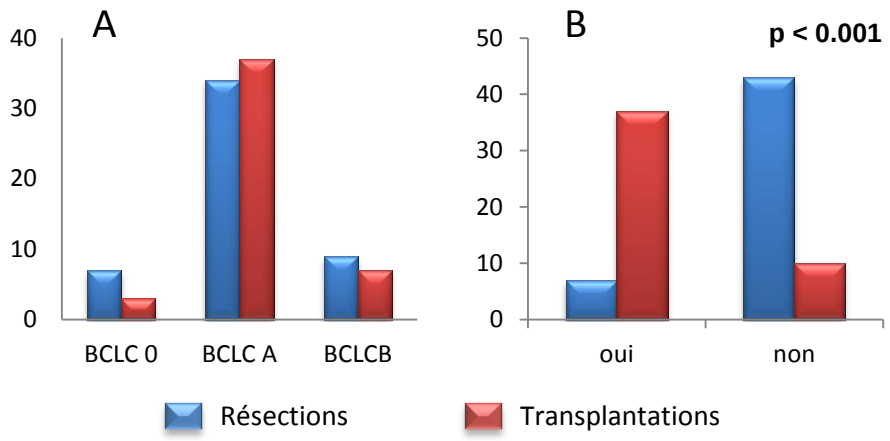


Figure 2 :
A. Répartition des patients en fonction de leur stade BCLC
B. Respect des recommandations de prise en charge de l'EASL en fonction du stade BCLC

Prise en charge pré-opératoire :

Un traitement néo-adjuvant a été réalisé dans 80% des cas dans le groupe transplantation et dans 6% dans le groupe résection (p<0,001). Les principaux traitements étaient : la chimio-embolisation lipiodolée (35 dans le groupe transplantation et 2 dans le groupe résection) et la radiofréquence percutanée (9 et 1 respectivement).

Les délais médians entre le traitement néoadjuvant et la chirurgie ne sont pas significativement différents entre les 2 groupes (152 jours dans le groupe résection et 190 jours dans le groupe transplantation).

Description des résections hépatiques :

La **Figure 3** montre la répartition des différentes natures d'intervention réalisées ainsi que le caractère anatomique ou non de celles-ci. La différence entre le pourcentage de sous-segmentectomies et celui de résections non anatomiques provient du fait que certaines segmentectomies étaient associées à une résection atypique d'un segment adjacent et ont donc été considérées comme non anatomiques.

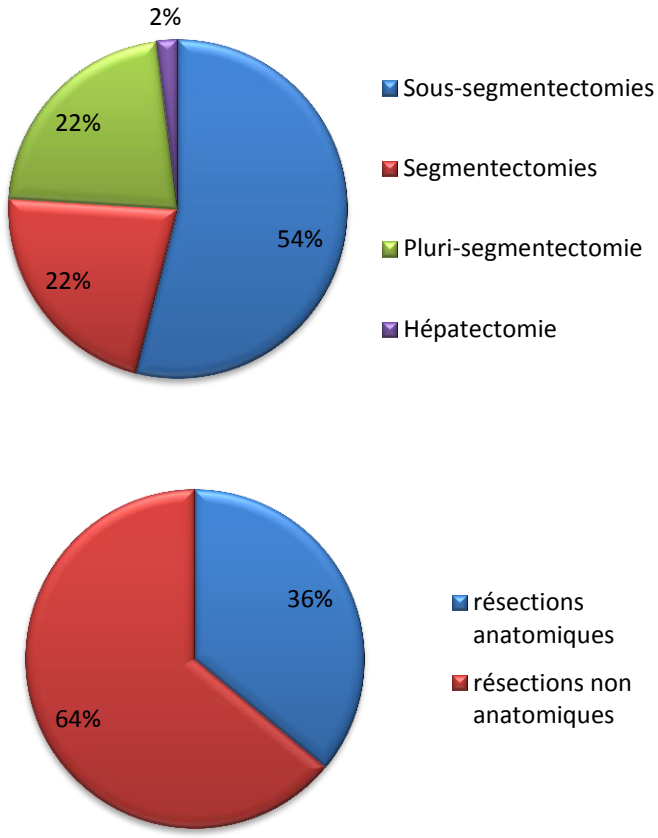


Figure 3 :
A. Répartition des différents types de résections effectuées
B. Caractère anatomique des résections

Le délai médian entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale est de 110 jours avec des valeurs allant de 12 à 711 jours. Le délai médian entre l'intervention et le dernier examen d'imagerie est de 50 jours (min : 1 – max : 278).

La médiane des durées des procédures est de 195 minutes (100-515). Un clampage pédiculaire intermittent a été nécessaire pour 20 patients avec un nombre total de clampages par malade moyen de 2 (1-3) et une durée totale moyenne de 29 minutes (2-50). Une transfusion per-opératoire a été réalisée pour 5 patients.

Description des transplantations :

La médiane des délais entre le diagnostic et la transplantation était de 289 jours (min : 60, max : 1460). Le délai médian entre la dernière imagerie et la greffe était de 54 jours (3-170). Un traitement néo-adjuvant était réalisé 190 jours avant la TH (12,-704).

Les durées opératoires sont en moyenne de 430 minutes avec des valeurs allant de 270 à 720 minutes. Une anastomose porto-cave transitoire a été réalisée dans 15 cas, mais seulement 3 fois après 2005. Une transfusion a été nécessaire pour 29 patients.

Suites post-opératoires :

Les suites opératoires immédiates sont montrées dans le **Tableau 3.** Il existe des durées d'hospitalisation en réanimation et des durées d'hospitalisation totale supérieures dans le groupe des patients transplantés (respectivement 7,2 et 23,3 jours contre 0,4 et 11,8 chez les réséqués, $p=0,02$ et $p<0,001$).

On ne note pas de différence de mortalité post-opératoire immédiate entre les groupes transplantation et résection. En revanche, il existe un taux de complications graves, défini par un stade de Dindo-Clavien supérieur ou égal à 3, significativement plus élevé après une transplantation hépatique (68% contre 14% en cas de résection, p<0,001). Les principales complications observées ainsi que leur fréquence sont représentées dans le **Tableau 4**.

	Résection n=50	**Transplantation** n=47	**p**
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours) moyenne (min-max)	0,4 (0-7)	7,2 (1-18)	0,02
Durée d'hospitalisation Totale (jours) moyenne (min-max)	11,8 (3-75)	23,3 (1-81)	<0,001
Mortalité	1 (2%)	3 (6%)	ns
Complications post-opératoires majeures	7 (14%)	30 (68%)	< 0,001
Dindo 3a	3 (6%)	7 (15%)	
Dindo 3b	2 (4%)	13 (28%)	
Dindo 4a	2 (4%)	4 (8,5%)	
Dindo 4b	0	6 (12,8%)	
Reprise postopératoire	1 (2%)	13 (28%)	<0,001
Transfusion postopératoire	3 (6%)	17 (36,2%)	<0,001

Tableau 3 :
Durées d'hospitalisation et complications

Dans le groupe résection, 1 seule reprise chirurgicale a été nécessaire (évacuation de collection) alors que 13 patients transplantés ont dû être opérés une seconde fois (p<0,001). Les gestes effectués étaient : une retransplantation pour dysfonction primaire (3 cas), une réfection d'anastomose (8 cas), un complément d'hémostase (1 cas) et une évacuation de collection (1 cas).

Dans le groupe des résections, le score « 50-50 » a pu être calculé pour 43 patients. Dans seulement 3 cas, celui-ci était de mauvais pronostic. L'évolution pour ces 3 patients a été compliquée d'encéphalopathie modérée et d'ascite. Aucun de ces patients n'a nécessité une reprise chirurgicale ou n'est décédé en post-opératoire immédiat.

Résection n=50		**Transplantation** n=47	
Sepsis	2	**Sténose biliaire**	14
Epanchement pleural	2	**Fuite biliaire**	4
IDM	1	**Sténose artérielle**	6
Collection hépatique infectée	1	**Thrombose artérielle**	5
Accident aux anticoagulants	1	**Sepsis**	5
		Dysfonction primaire	3
		TVP	1

Tableau 4 :
Principales complications observées

Analyse anatomo-pathologique :

On retrouve, sur les pièces histologiques, les mêmes différences que l'on a mis en évidence en imagerie entre le groupe résection et le groupe transplantation : des lésions le plus souvent uniques ($p<0,001$) mais plus volumineuses ($p=0,02$) chez les patients réséqués (**Tableau 5**).

	Résection n=50	**Transplantation** n=47	**p**
Nombre de lésions moyen (min-max)	1,1(1-3)	3(1-12)	<0,001
taille plus volumineuse (mm) moyenne (min-max)	36,9 (1-100)	28,7 (7-80)	0,02
somme des tailles (mm) moyenne (min-max)	37,9(1-100)	50,6(7-133)	0,02
Marges de résection			
≥ 20 mm	5 (10%)	NA	
< 20 mm	45(90%)	NA	
Degré de différenciation			
Bien différencié	18 (36%)	13 (27,7%)	
Moyennement	27 (54%)	14 (29,8%)	
Peu différencié	3 (6%)	1 (2,1%)	
Nécrosé	2 (4%)	18 (38,3%)	
Envahissement vasculaire microscopique	24 (48%)	17 (36,2%)	ns
Capsule péritumorale	34 (68%)	24 (51,1%)	ns
Rupture capsule	22 (64%)	8 (33%)	ns
Infiltration de la capsule de Glisson	11 (22%)	11 (23,4%)	ns
Rupture Glisson	2 (4%)	3 (6,4%)	ns
Nodules satellites	21 (42%)	20 (42,6%)	ns
Fibrose du foie péritumoral classée F4	33 (66%)	42 (89,4%)	<0,01
Dysplasies cellulaires	21 (42%)	36 (76,6%)	0,001
Score histologique pronostic			
moyenne	2,4 (0-7)	2 (0-7)	0,046
Score > 3	5 (10%)	8 (17%)	ns

Tableau 5 :
Caractéristiques anatomo-pathologiques des pièces opératoires

Il existe également une plus grande proportion de tumeurs nécrosées dans le groupe transplantation. En revanche, il n'existe pas de différence entre les deux groupes lorsque l'on s'intéresse à la présence d'une capsule péritumorale, à son franchissement, à l'infiltration de la capsule de Glisson, à l'envahissement vasculaire microscopique ou à la présence de nodules satellites.

En fonction de la présence ou non de facteurs histologiques prédictifs de récidive décrits dans la littérature, un score anatomopathologique a été défini. Le score moyen est de 2,4 dans le groupe résection et 2 dans le groupe transplantation (p=0,046). Cinq patients ont un score > 3 dans le groupe résection et 8 dans le groupe transplantation (p=0,197).

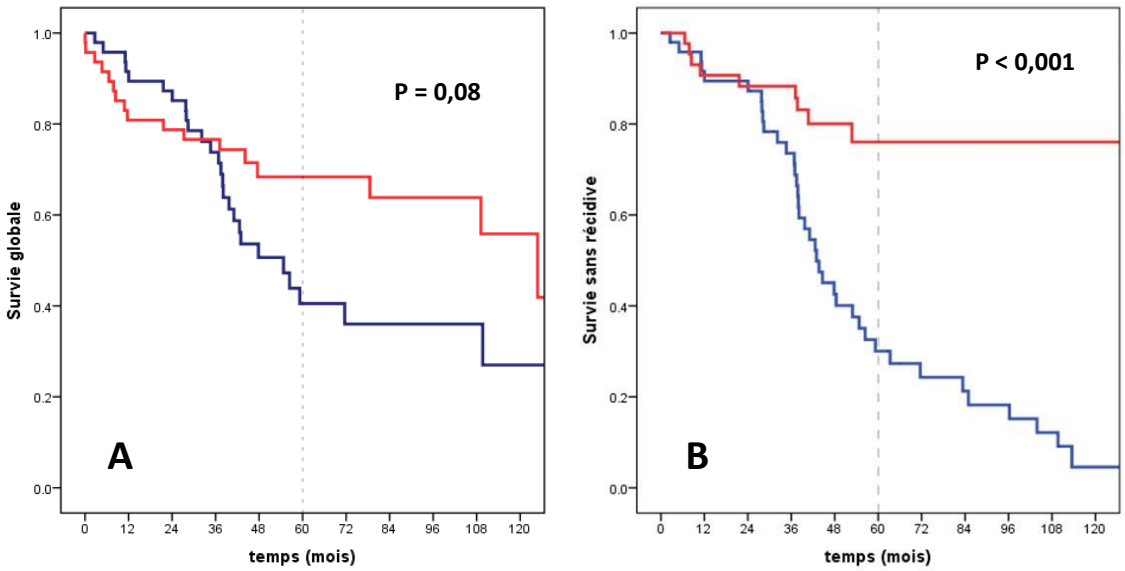
L'analyse du parenchyme non tumoral met en évidence un plus grand nombre de patients présentant une fibrose F4 dans le groupe transplantation (89% contre 66%, p<0,01). Il existe également plus de dysplasies cellulaires dans ce groupe (76,6% contre 42%, p=0,001).

Suivi post-opératoire :

Lors du suivi, il y a eu 4 perdus de vue dans le groupe résection et 0 dans le groupe transplantation.

Les suivis médians postopératoires sont de 38,9 mois dans le groupe résection (min : 0,2 – max : 148,7) et de 47,2 mois dans le groupe transplantation (0 – 176,3).

Les taux de survie globale, représentés sur la **Figure 4**, à 1 an, 3 ans et 5 ans sont de 80%, 76% et 67% pour les patients transplantés et de 89 %, 73 et 40% pour les patients réséqués. Cette différence de survie n'est pas significative (p=0,08).



Survie Globale	Mois	12	24	36	48	60
Résections	%	89 %	85 %	73 %	50 %	40%
	n	43	40	31	17	12
Transplantations	%	80 %	78%	76 %	67 %	67 %
	n	33	37	34	22	17

Survie sans Récidive	Mois	12	24	36	48	60
Résections	%	90 %	87 %	73 %	42,5 %	30 %
	n	43	40	31	17	12
Transplantations	%	90 %	89 %	88%	80 %	76 %
	n	39	37	34	22	17

Figure 4 :
A. Courbes de survie globale en fonction de l'intervention
B. Courbes de survie sans récidive

Au cours de ce suivi, 78% des patients ont présenté une récidive dans le groupe résection et 19,1% dans le groupe transplantation (p<0,001). Les survies sans récidive à 1 an, 3 ans et 5 ans sont de 90%, 88% et 76% dans le groupe transplantation contre 89%, 73% et 30% dans le groupe résection (p<0,001).

Les récidives précoces, définies comme survenant moins de deux ans après la prise en charge, représentaient 66% des cas de récidives en cas de résection et 77% en cas de transplantation (p>0,05).

	Résection n=50	**Transplantation** n=47	**P**
Récidive	39 (78%)	9 (19,1%)	<0,001
Récidive précoce	26 (66%)	7 (77%)	ns
Localisation des récidives			
Intra hépatique	33 (84,6%)	3 (33%)	
Extra hépatique	3 (7,6%)	2 (22%)	
Mixte	3 (7,6%)	4 (44%)	
Eligibilité up to 7 à TH	28 (71%)	-	

Tableau 6 :
Caractéristiques générales des récidives

Dans 84,6% des cas de récidive, celle-ci était uniquement intra-hépatique en cas de résection alors que les 2/3 des récidives après une transplantation étaient extra-hépatiques.

En ne s'intéressant qu'aux données morphologiques des récidives et sans tenir compte de l'état général des patients ni de leur âge, 28 patients présentant une récidive après résection répondaient à la règle « up to seven ». Ils auraient donc pu être éligibles à une transplantation de sauvetage.

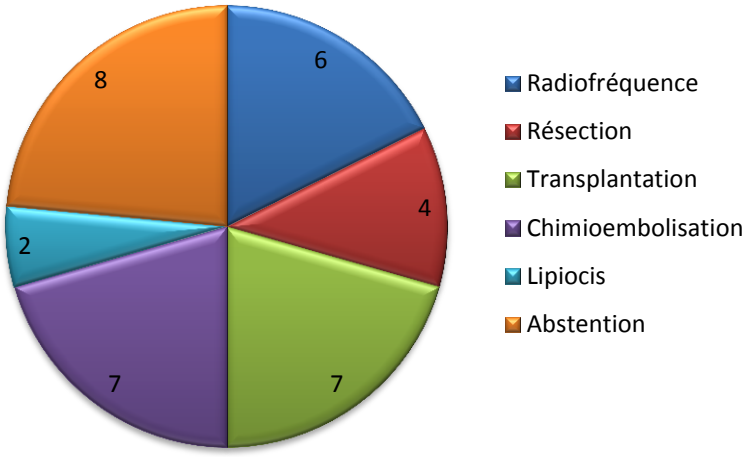


Figure 5 :
Traitement des récidives après résection

Malgré cela, seulement 7 SLT ont été réalisées (**Figure 5**). Pour 5 autres patients, une transplantation avait été envisagée mais celle-ci n'a pu être réalisée du fait d'une progression de la tumeur avant l'inscription sur liste d'attente (2 cas) ou d'une récidive d'une intoxication alcoolique (2 cas). Un patient est actuellement sur liste d'attente.

Dix patients ont pu bénéficier d'un autre traitement curatif de leur récidive : 6 radiofréquences et 4 résections. Les 6 autres patients éligibles à une SLT ont bénéficié d'une prise en charge palliative.

Analyse univariée des facteurs de risques de récidive :

La liste des facteurs semblant être significativement corrélés à la récidive en analyse univariée de l'ensemble de la population résécable-transplantable est présentée dans le **Tableau 7**.

Les principaux facteurs pertinents pour lesquels la significativité est inférieure au seuil de 0,05 sont la nature de l'intervention (résection Vs transplantation, $p<0,001$) et la présence d'un score histologique pronostic supérieur à 3.

D'autres facteurs semblent également significativement associés à plus fort taux de récidive dans cette population : le poids, les circonstances de diagnostic (découverte dans le cadre d'un dépistage ou de façon fortuite), un faible taux de bilirubine pré-opératoire, l'absence de varices œsophagiennes, l'absence de transfusion per ou post-opératoire, une longue durée d'hospitalisation en réanimation ou totale, l'absence de complication post-opératoire, des marges de résection faibles.

Mais cette corrélation correspond probablement à un biais de confusion de la population. En effet, ces facteurs sont plus souvent associés à la résection qu'à la transplantation. Or la résection étant plus souvent pourvoyeuse de récidive que la transplantation, les facteurs associés à la résection apparaissent comme faussement liés à la transplantation.

p	Résécables-Transplantables	Résection	Transplantation
Poids	**0,014**	0,388	0,157
Taille de lésion principale	**0,009**	0,687	0,249
Somme de tailles en imagerie	0,066	0,234	**0,015**
Circonstance de diagnostic	**0,003**	0,7	0,138
Bilirubine pré-op	**0,032**	0,879	0,864
Varices œsophagiennes	0,053	0,66	0,448
Procédure chirurgicale	**<0,001**	**-**	-
Transfusion per-opératoire	**<0,001**	1	0,168
Transfusion post-opératoire	**<0,001**	1	0,268
Durée de réanimation	**<0,001**	0,364	0,358
Durée d'hospitalisation	**<0,001**	0,945	0,373
TP J1	**0,002**	0,553	0,209
ASAT J3	0,104	**0,027**	**0,036**
ASAT J5	0,369	**0,004**	**0,020**
Complications post-opératoires	**0,021**	0,47	1
Somme de tailles en anapath	0,759	0,901	**0,032**
Marges de résection	**<0,001**	0,91	0,48
Envahissement vasculaire micro	0,302	0,329	0,08
Nodules satellites	**0,021**	0,119	**0,002**
score histologique > 3	**0,014**	0,055	0,186

Tableau 7 :
Valeurs des p lors des analyses univariées des facteurs de risque de récidive
Les valeurs en gras correspondent à un p<0.05

Pour essayer de s'amender de ce biais, nous avons recherché les facteurs de risque dans chaque sous-groupe : transplantation et résection.

Dans le groupe des patients transplantés, les facteurs associés à une récidive sont : la somme des diamètres des lésions en imagerie (p=0,015) et en anatomo-pathologie (p=0,032) et la présence de nodules satellites (p=0,002).

Après une analyse univariée, dans le groupe des patients réséqués, le seul paramètre apparaissant statistiquement associé à une récidive est la présence d'une cytolyse à J3 et J5 (p=0,029 et p=0,004) (t**ableau 7**).

Compte tenu du fort taux de récidive dans la population résection (78%), il nous a paru intéressant d'analyser les facteurs de risques de récidive précoce (**Tableau 8**). Ces facteurs sont : l'âge du patient (p=0,033), le taux d'alpha-fœtoprotein (p=0,021) et la présence de nodules satellites sur la pièce histologique (p=0,037). Certains autres critères ne sont pas statistiquement significatifs mais ont un p proche de 0,05 et sont représentées dans le **Tableau 8**. Les dosages de transaminases à J3 ou J5 ne sont pas corrélés à un risque accru de récidive précoce (p>0,5).

Résections	p
Aspect typique	0,066
aFP	**0,021**
Splénomégalie	0,051
ASAT J3	0,517
ASAT J5	0,544
Nodules Satellites	**0,037**

Tableau 8:
Analyse univariée des facteurs de risque de récidive précoce dans le groupe résection
Les valeurs en gras correspondent à un p<0.05

L'analyse multivariée des facteurs de risque de récidive

L'analyse multivariée au sein de la population « transplantable-résécable » à partir des paramètres ayant un p <0,2 en analyse univariée a permis de mettre en évidence deux facteurs de risque de récidive indépendants : la nature de l'intervention (p=0,009, OR=51 et IC_{95}=2,6-1023) et la présence de nodules satellites (p=0,031, OR=10,3 et IC_{95}=1,23-87,4) (T**ableau 9**).

	p	OR	IC_{95}
Poids	0,681	1,014	0,948-1,085
Taille de lésion principale	0,178	0,931	0,83-1,03
Somme de tailles en imagerie	0,079	1,070	0,99-1,15
Circonstance de diagnostic	0,3	0,222	0,014-3,569
Bilirubine pré-op	0,315	1,042	0,962-1,129
Procédure chirurgicale	**0,009**	**51**	**2,628-1023**
Transfusion per-opératoire	0,471	0,436	0,046-4,155
Transfusion post-opératoire	0,622	0,492	0,029-8,262
Durée d'hospitalisation	0,862	1,009	0,908-1,123
Complications post-opératoires	0,844	0,800	0,086-7,413
Somme de tailles en anapath	0,971	1,001	0,957-1,046
Marges de résection	0,677	0,972	0,849-1,112
Envahissement vasculaire micro	0,614	0,663	0,134-3,279
Nodules satellites	**0,031**	**10,396**	**1,236-87,418**

Tableau 9:
Analyse multivariée des facteurs de risque de récidive au sein de la population « résécable-transplantable »
Les valeurs en gras correspondent à un p<0.05

L’analyse multivariée après résection ne permet pas de mettre en évidence de facteur de risque indépendant. Le seul paramètre à tendre vers la significativité est la présence de nodules satellites (p=0,069, OR= 22,34 et IC 95= 0,8-632).

Discussion :

Comme l'atteste l'éditorial de Turcotte intitulé : « Resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: more art than science » [40], le débat pour savoir quel devrait être le traitement de première intention du carcinome hépatocellulaire peu avancé et développé dans un contexte de cirrhose non grave interroge la communauté médicale depuis plus de 20 ans.

En comparant le devenir de l'ensemble des patients réséqués à celui de l'ensemble des patients transplantés, sans tenir compte de la taille des lésions ou de la sévérité de la maladie hépatique, de nombreux auteurs ont mis en évidence une survie globale identique en cas de résection et de transplantation [68-72]. En effet, comme en témoigne les courbes de survie de ces deux populations qui se croisent, même si la transplantation est responsable d'une mortalité initiale plus importante, à terme, elle offre un taux de survie à 5 ans supérieur [51]. Dans ces études, la résection était associée à des taux de récidive plus importants [68-72]. Mais dans ces études, le groupe des patients transplantés est à notre avis trop différent de celui des réséqués, notamment en termes de sévérité de maladie hépatique et de taille de lésions, rendant les transplantés non résécables et les réséqués non transplantables.

Après la description de la « transplantation de sauvetage » en cas de récidive après résection par Llovet [41]puis Majno [42], plusieurs équipes [50, 51] ont voulu comparer le devenir des patients réséqués et éligibles à la transplantation avec l'ensemble des patients transplantés. Mais aucune de ces équipes n'a particulièrement étudié si les patients transplantés étaient résécables.

Quelques études [52, 53] ont comparé les patients Child A présentant une lésion unique de moins de 5 cm selon qu'ils étaient transplantés ou réséqués. Dans ces

travaux, les 2 populations sont donc en théorie éligibles à la résection et à la transplantation. Mais, du fait de cette sélection, les effectifs restent limités (37 RH Vs 36 TH chez Margarit et 20 RH Vs 17 TH chez Bigourdan). De plus, en ne s'intéressant qu'aux les patients porteurs de lésion unique de moins de 5 cm et Child A, les auteurs ont exclu des patients qui auraient pu bénéficier des 2 traitements. En effet, même si le nombre de lésions est fréquemment associé à une récidive plus fréquente [73], il ne constitue pas une contre-indication ni à la résection ni à la transplantation. Les patients Child B peuvent également, dans certains cas être traités par résection [22].

A notre connaissance, notre étude est la première à comparer l'ensemble des patients éligibles à la fois à la transplantation et à la résection.

Dans notre série, les survies globales à 1, 3 et 5 ans sont de 89%, 73% et 40% dans le groupe résection et de 80%, 76% et 67% dans le groupe transplantation. Même si l'on ne met pas en évidence de différence significative (p=0,08), il semble néanmoins exister une tendance vers une survie prolongée en cas de transplantation. Dans la littérature, l'impact du type d'intervention sur la survie globale est difficile à apprécier. De nombreuses études ne mettent pas en évidence de différence [14, 16, 27]. Pour Adam [43] et d'autres auteurs [53, 69], la transplantation permet une survie globale supérieure. Bigourdan [53] a mis en évidence une survie globale à 3 ans de 87% en cas de TH et de 67% en cas de RH pour les patients Child A avec une lésion unique de moins de 5 cm. Dans notre série aussi, en cas de lésion unique, la survie globale apparaît meilleure après transplantation (p=0,056).

Nous observons également une surmortalité initiale de la transplantation (taux de survie à 1 an de 80% en cas de transplantation et de 89% en cas de résection, p=0,07). Celle-ci est transitoire comme le montrent les courbes de survies qui se croisent. Plusieurs explications peuvent être données : une mortalité post-opératoire plus importante (non retrouvée dans notre série), des complications tardives plus fréquentes, des effets indésirables de l'immunosuppression nécessaire,… Plusieurs auteurs retrouvent cet aspect de croisement des courbes de survie [15, 50-52].

Dans notre travail, le taux de récidive est de 78% en cas de résection contre 19,1% en cas de transplantation (p<0,001). Les taux de survie sans récidive à 1, 3 et 5 ans sont de 89%, 73% et 30% dans le groupe résection et de 90%, 88% et 76% dans le groupe transplantation (p<0,001). Ces valeurs sont dans la limite haute de celles publiées dans la littérature [16, 27, 66, 72]. Margarit [52] dans son étude comparative des patients Child A avec lésion unique obtient un taux de récidive de 60% dans le groupe résection et de 11% dans le groupe transplantation. Dans notre série, le nombre de lésions ne semble pas être corrélé au taux de récidive : les survies sans récidive sont identiques dans les sous-groupes lésion unique et lésions multiples.

84,9% des récidives après résection avaient une localisation intra-hépatique. Dans le groupe transplantation, 66% des récidives étaient extra-hépatiques. Dans son étude, Fuks décrit seulement 6 récidives extra-hépatiques sur les 90 récidives après résection observées dans son étude. Dans l'étude de Margarit, 82% des récidives après résection et 25% après transplantation sont intra-hépatiques. Nos résultats sont également similaires à ceux décrits par d'autres auteurs [43, 51].

Parmi les 39 récidives observées après résection, 28 récidives répondaient aux critères « up to seven » et étaient de potentiels candidats à une transplantation de sauvetage. Ce taux d'éligibilité est comparable aux autres études [16, 47]. Dans notre travail, une SLT a été réalisée uniquement pour 7 patients. Le taux de mortalité de cette transplantation secondaire est de 28% (contre 6% en cas de transplantation en première intention). Nous retrouvons donc les résultats d'Adam sur l'augmentation de mortalité en cas de transplantation de sauvetage [43, 51]. Dix autres patients ont néanmoins pu profiter d'un traitement curatif (6 radiofréquences et 4 résections).

Si l'on essaye d'apprécier l'impact de la SLT sur la pénurie de donneurs dans notre étude, on voit qu'elle a permis d'économiser 11 greffons. En effet, les 11 patients qui n'ont pas récidivé après la résection n'auraient tiré aucun avantage à une transplantation en première intention. En revanche, en attendant la récidive, il existe une perte de chance pour les 11 patients qui ont récidivé au-delà des critères d'éligibilité et pour les 4 patients qui n'ont pu bénéficier de la transplantation (2 récidives d'intoxication éthylique et 2 progressions tumorales avant l'inscription sur liste).

L'analyse univariée des facteurs associés à la récidive au sein de la population « résécable-transplantable » est rendue difficile à cause d'un biais de confusion.

En effet, certains facteurs (tels que la bilirubine, la transfusion per-opératoire, la durée d'hospitalisation en réanimation,…) semblent corrélés à la récidive. En fait, ils sont liés à la transplantation qui offre de meilleurs résultats que la résection. L'analyse multivariée permet de corriger ce biais. Les seuls facteurs indépendants

de notre étude sont la nature de l'intervention (p=0,009, OR=51 et IC_{95}=2,6-1023) et la présence de nodules satellites(p=0,031, OR=10,3 et IC_{95}=1,23-87,4).
En analysant uniquement les patients ayant bénéficié d'une résection, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de facteurs de risque de récidive. Notre analyse statistique est certainement limitée par le faible effectif de notre cohorte et par le taux de récidive relativement élevé dans notre série.

Notre travail, comme plusieurs autres, ne montre pas de différence au niveau de la mortalité post-opératoire immédiate entre les deux groupes [14, 27]. En revanche, on note un taux de complications sévères plus élevé après transplantation (68% contre 14% dans le groupe résection) ce qui est comparable aux résultats d'autres études [14, 66].

Plusieurs limites méthodologiques existent dans notre étude. Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective sur douze ans. Pendant ce temps, les techniques chirurgicales, la gestion per-opératoire anesthésique des patients au cours d'une intervention hépatique, les modalités d'immunosuppresseurs, la connaissance sur les traitements anti-viraux ont énormément évolués. Nos résultats peuvent donc être perturbés par ces variables.
De plus, même si nous avons sélectionné du mieux possible nos patients inclus, il existe une différence statistique au niveau de la sévérité de l'atteinte hépatique entre les patients réséqués et les patients transplantés. Pour contrebalancer ce biais potentiel, il faudrait appareiller les patients des deux groupes.

Nous aurions également pu réaliser une analyse en intention de traiter afin de tenir compte du drop-out sur liste d'attente et donc comparer de façon plus pertinente les survies des deux populations.

Enfin, puisqu'il s'agit d'une étude unicentrique, les effectifs sont relativement faibles. Pour obtenir des résultats plus nets et précis, on pourrait envisager une étude multicentrique pour augmenter les effectifs.

Quoi qu'il en soit, ce travail permet de confirmer les données de la littérature sur les taux de survie après une résection et une transplantation. Il servira également de base clinique à différents projets d'étude des marqueurs tissulaires de l'inflammation.

Conclusion :

Notre étude est, à notre connaissance, la première à comparer l'ensemble des patients éligibles à une transplantation et à une résection. Elle confirme la possibilité d'obtenir de bons résultats carcinologiques après une résection ou une transplantation pour carcinome hépatocellulaire.

Nous avons également, comme beaucoup d'auteurs, mis en évidence une forte amélioration de la durée de vie sans récidive après une transplantation en terme de survie sans récidive.

Même s'il semble y avoir une tendance franche, les faibles effectifs de nos cohortes ne permettent pas d'affirmer que la résection est significativement associée à un plus faible taux de survie globale.

Malheureusement, nous n'avons pas réussi à identifier des facteurs de risque de récidive après résection.

Ce travail, servira de base clinique à plusieurs travaux d'immunohistochimie en cours dans notre équipe.

DISCUSSION:

Justification des critères d'inclusion :

Afin de déterminer quel devait être le traitement de choix pour le carcinome hépatocellulaire peu évolué et développé sur un foie de cirrhose, plusieurs méthodologies ont été utilisées.

Certains auteurs [68, 69, 71, 72] ont étudié les résultats globaux des résections et des transplantations. Ils ont donc analysé des groupes non comparables. La grande majorité des patients inclus n'étaient, du fait de leur maladie cancéreuse ou de leur atteinte hépatique, pas éligibles aux deux traitements.

D'autres études plus récentes [50, 51] ont uniquement étudié les patients éligibles à une transplantation. Mais elles ne se sont pas intéressées au caractère résécable ou non des patients transplantés. En effet, tous les patients candidats à une transplantation ne peuvent pas bénéficier d'une résection. Le principal facteur limitant une éventuelle exérèse est la gravité de l'atteinte hépatique (risque d'insuffisance hépatocellulaire post-opératoire en cas d'hépatopathie sévère).

Or, dans son étude Fuks [50] a inclus tous les patients rentrant dans les critères de Milan et les a répartis en un groupe transplantation et un groupe résection. Le score de MELD moyen dans le groupe transplantation est de 19,8 (contre 6,5 dans le groupe résection). Ceci témoigne donc d'une atteinte hépatique plus sévère contre-indiquant pour une grande partie des patients la résection.

Dans son travail, Adam [51] n'a inclus que des patients présentant une lésion unique de moins de 5 cm et donc en théorie éligibles à une transplantation et à une résection. En revanche, dans le groupe transplantation, 37% des patients

étaient Child C et donc non résécables. De plus, dans son groupe de résection, la moyenne d'âge des patients est supérieures à la limite généralement accpetée pour les candidats à la transplantation.

Certains auteurs [52, 53] ont analysé uniquement les lésions uniques de moins de 5 cm développées sur un foie de cirrhose Child A. Ils ont donc inclus des patients à la fois transplantables et résécables. En revanche, ils ont donc, de principe, exclu des candidats à ces deux traitements : les patients Child B, les cas de lésions multiples rentrant dans les critères d'éligibilité à une TH et pouvant être accessibles à une résection.

A notre connaissance, aucune étude n'a comparé l'ensemble des patients résécables et transplantables.

Dans cette étude, nous nous sommes donc intéressés à tous les patients qui auraient pu être traités soit par une résection, soit par une transplantation.

Pour apprécier le caractère transplantable d'une lésion, nous avons décidé d'utiliser la règle « Up to Seven » [12]. En effet, les « critères de Milan » [9], bien qu'étant souvent décrits comme étant la référence, sont trop restrictifs et ne sont plus ceux utilisés couramment dans notre centre. Bien que le « score Alpha » [13] régisse actuellement l'accessibilité à la transplantation en France, nous ne l'avons pas utilisé comme critère d'inclusion car il s'agit d'un score récent (décrit en 2012, soit 2 ans après la fin des inclusions pour cette étude).

La limite d'âge pour pouvoir en théorie bénéficier d'une transplantation a été fixée pour cette étude à 70 ans. Les recommandations actuelles décrivent en général

un âge limite à 65 ans [67]. Mais secondairement à l'allongement de la durée de vie et surtout à celui de la durée de vie sans pathologie, de plus en plus de patients de plus de 65 ans restent en forme et sont de potentiels candidats à une greffe. Pour cette raison, l'âge limite est en général repoussé. Certains auteurs ont même décrit de très bons résultats après transplantation chez les patients de plus de 75 ans [74]. Dans notre centre, la décision de transplantation se base plus sur l'âge physiologique que sur l'âge civil et nous dépassons régulièrement la barre des 65 ans. Malgré cela, nous ne proposons pas de transplantation aux patients de plus de 70 ans.

Enfin, les patients ayant été transplantés ont été décrits comme théoriquement non résécables lorsqu'ils étaient Child C. Un stade B de Child ne représentait pas forcément une contre-indication à la résection [25]. Parmi les patients Child B, n'ont été inclus que ceux qui présentaient peu de tumeurs localisées dans le même segment ou dans des segments adjacents et dont l'exérèse n'aurait pas entraîné de sacrifice de parenchyme non tumoral important afin de ne pas exposer au risque d'insuffisance hépatocellulaire. Les patients Child A transplantés ont tous étaient inclus dans cette étude même s'il est fort probable que peu d'entre eux auraient pu réellement être réséqués facilement. En effet, la plupart des lésions dans ce groupe étaient centrales et auraient imposé la réalisation d'une hépatectomie majeure. Mais dans la littérature, aucun lien entre la localisation anatomique de la tumeur et le risque de récidive n'est établi.

Malgré cette sélection, nos deux populations ne sont pas totalement comparables. En effet, même en appliquant ces critères d'inclusion, nous avons transplanté des patients dont l'atteinte hépatique était plus sévère. Ceci explique les différences

observées en termes de score de MELD, de taux de plaquettes, de bilirubine ou de TP. Pour s'amender totalement de ce biais, il faudrait réaliser une étude en appareillant les patients réséqués et transplantés.

Analyse du taux de survie globale :

Dans la littérature, la plupart des auteurs [16, 19, 50, 52, 75] ne retrouvent pas de différence en terme de survie globale entre la résection et la transplantation pour des CHC peu évolués développés sur foie de cirrhose. Néanmoins, une méta-analyse récente [76] ainsi que l'étude d'Adam [51] et de Bigourdan [53] mettent en évidence un taux de survie globale supérieur après une transplantation.

Dans notre série, les survies globales à 1, 3 et 5 ans sont de 89%, 73% et 40% dans le groupe résection et de 80%, 76% et 67% dans le groupe transplantation. Ces résultats sont comparables à ceux de nombreuses autres études [19, 77, 78]. Probablement du fait de nos relativement faibles effectifs, cette différence n'est pas significative (p=0,08). Comme le montre Rahman dans sa méta-analyse [15], on met en évidence une augmentation de la mortalité à 1 an après une transplantation (non significative dans notre travail, p=0,07). Secondairement, on assiste à un croisement des courbes de survie avec, à terne, une meilleure survie en cas de transplantation. Plusieurs explications peuvent être données pour expliquer ce phénomène: Même si la mortalité post-opératoire immédiate ne semble pas plus importante en cas de TH, de plus fréquentes complications précoces et tardives peuvent greffer le pronostic des patients. De plus, ces patients transplantés nécessitent un traitement immunosuppresseur qui peut être

à l'origine de complications ou de décès. Plusieurs auteurs retrouvent cet aspect de croisement des courbes de survie [15, 50-52]

Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux patients présentant une lésion unique, cette différence en terme de survie globale entre les patients réséqués et les patients transplantés tend encore plus vers la significativité (p=0,056). Même si là encore on est probablement gênés par de faibles effectifs pour conclure de façon formelle, on peut supposer que la transplantation offre réellement de meilleurs résultats en terme de survie globale que la résection et ceci est d'autant plus vrai que les patients ne sont porteurs que d'une lésion.

Analyses des taux de survie sans récidive :

Même si dans les études de Poon [79] et de Koniaris [72] la résection n'apparaît pas comme facteur significativement corrélé à la récidive, la plupart des études [14, 16, 53, 75] reconnaissent un taux de récidive inférieur après une transplantation.

Dans notre étude, la résection est significativement responsable d'un taux de récidive supérieur : 78% contre 19,1% en cas de transplantation (p<0,001). Les taux de survie sans récidive à 1, 3 et 5 ans sont de 89%, 73% et 30% dans le groupe résection et de 90%, 88% et 76% dans le groupe transplantation. Ces résultats sont tout à fait concordants avec ceux publiés dans la littérature [6, 14, 27, 52, 77, 80].

D’un point de vue strictement carcinologique, on peut conclure, d’après nos résultats et ceux publiés dans la littérature, que la transplantation est un meilleur traitement du CHC développé sur cirrhose que la résection.

Problèmes induits par la pénurie de greffons :

Malheureusement, l’aspect carcinologique n’est pas le seul entrant en compte dans la stratégie thérapeutique. Le coût économique et la pénurie de greffons limitent le recours à la greffe. Dans son rapport d’activités de 2011 [67], l’agence de biomédecine évalue à 2,1 le nombre de receveurs par greffon disponible. Afin de donner un ordre de priorité aux candidats en fonction de leur pathologie, plusieurs systèmes de classement ont été décrits. En France, depuis 2007, le score Foie régit la distribution des greffons. Ce score tient compte de la gravité de la cirrhose (évaluée par le score de MELD), de la durée d’attente sur liste et de la distance entre le lieu de prélèvement et de transplantation. En plus, des points supplémentaires peuvent également être attribués par une composante « experte » en fonction de certains paramètres cliniques (présence de CHC, ascite réfractaire, encéphalopathie hépatique,…).

Malgré cela, le système actuel d’attribution des greffons est peu favorable pour les patients porteurs de CHC et leur temps d’attente peut être très long avec un risque de sortie de liste, du fait d’une progression tumorale, estimé à 20% à deux ans [18, 81].

Plusieurs études [50, 51] ont montré que même en prenant en compte ce drop-out, la transplantation offrait les meilleurs résultats en terme de survie sans récidive. Notre série est uniquement une étude rétrospective et ne permet pas

d’appréhender ce paramètre. Pour apprécier l’impact de la sortie de liste, il aurait fallu réaliser une étude en intention de traiter et inclure tous les patients atteints de CHC.

La stratégie de la transplantation de sauvetage :

Pour ne pas accroître la pénurie de greffons en proposant une transplantation hépatique à tous les patients porteurs de CHC, Llovet [41] en 1998 puis Majno [42] en 2000 ont proposé le concept de transplantation de sauvetage (SLT). Cette stratégie en deux temps consiste à réaliser dans un premier temps une résection de la tumeur, si celle-ci est techniquement possible et raisonnable, suivie, en cas de récidive d’une transplantation.

Plusieurs études [44, 47-49, 52] ont confirmé que cette stratégie était techniquement possible sans augmentation importante de la mortalité ou des complications par rapport à une transplantation en première intention.

En termes de résultats carcinologiques, lorsqu’elle est possible, la transplantation de sauvetage offre les mêmes résultats carcinologiques que la transplantation en première intention [44, 52, 82]. En revanche, plusieurs auteurs ont montré que la SLT ne peut être proposée qu’à une faible proportion de patients présentant une récidive [47, 50, 52]. En effet, un nombre non négligeable de patients dépassent les critères d’éligibilité à une transplantation lors de la récidive. Dans son étude, Cucchetti [83] a essayé d’estimer le risque de dépasser l’âge limite d’éligibilité pour une transplantation en cas de récidive après résection. Il conclut que les patients dont l’âge, au moment de la résection, est de 2 ans inférieur à l’âge limite pour une transplantation ont entre 20 et 30% de risque d’être trop âgés au

moment de la récidive. Ce risque augmente en cas de lésions multiples ou d'hypertension portale.

Dans notre série, 28 des 39 patients (71%) ayant récidivé après une résection présentaient des tumeurs respectant en imagerie la règle des « up to seven » et étaient d'éventuels candidats à une transplantation de sauvetage. Néanmoins, seulement 7 SLT ont été réalisées dans notre série. Pour 5 autres patients, une greffe a été prévue. Quatre d'entre eux n'ont pu bénéficier de cette prise en charge du fait d'une non-inscription sur liste d'attente (2 patients ayant progressé pendant le bilan pré-TH et 2 patients ayant récidivé une intoxication éthylique). Un patient est actuellement sur liste d'attente.

Dix autres patients ont bénéficié d'une autre stratégie curative : 6 radiofréquences et 4 résections.

Deux des patients transplantés pour une récidive sont décédés dans les suites post-opératoires immédiates (28%). Devant un si faible effectif, il est impossible de conclure sur le fait que la SLT soit ou non responsable d'une mortalité post-opératoire immédiate supérieure à la transplantation en première intention dans notre expérience.

Recherche de facteurs de risques de récidive :

Pour une prise en charge idéale, il faudrait pouvoir identifier en pré-opératoire des facteurs cliniques, biologiques ou radiologiques permettant de proposer une transplantation en première intention en cas de risque de récidive élevé après résection.

De nombreuses études ont essayé d'identifier de tels facteurs de risque de récidive après résection mais les résultats sont peu concluants. Cucchetti [84] décrit un risque augmenté pour les hommes. L'âge apparait dans certaines séries [84, 85] comme un facteur prédictif. Dans certaines études, l'étiologie de la cirrhose semble être pronostique du risque de récidive. Okada [86] a décrit un risque de récidive plus important en cas de consommation abusive d'alcool. Pour d'autres [79, 87, 88], les récidives sont plus fréquentes en cas d'hépatites virales C. Bismuth [73] et d'autres [68, 84] ont montré que le nombre de lésions était également corrélé au risque de récidive. La taille de la tumeur est fréquemment décrite comme un facteur de risque de récidive après résection. Pour certains auteurs [89-91], le seuil est fixé à 5 cm. D'autres décrivent un risque de récidive accru dès 2 cm [80, 92]. Le taux d'alpha-fœtoprotein est classiquement décrit comme étant un reflet de l'agressivité de la tumeur et donc comme un facteur de risque de récidive. Plusieurs cut-off ont été décrits (>10 ng [93], >100ng [94], >400 ng [89], > 500 ng [85]).

Dans notre série, compte tenu d'un faible effectif (n=50) et d'un fort taux de récidive (78%), aucun paramètre pré-opératoire ne semble associé à la récidive après résection. En nous intéressant aux facteurs de risque de récidive précoce après RH, le taux d'alpha-fœtoprotein apparait comme un facteur prédictif (p=0,021). La présence d'une splénomégalie semble également associée à plus de récidive précoce (mais p=0,051).

A défaut de facteurs pré-opératoires, on pourrait rechercher des paramètres per ou post-opératoires prédictifs de récidive. Sala et Llovet [95] ont ainsi proposé de

greffer, « de principe » et sans attendre la récidive, les patients réséqués présentant des facteurs histologiques péjoratifs sur la pièce anatomopathologique. Dans la littérature, les facteurs per et post-opératoires classiquement décrits comme prédictifs du risque de récidive sont : une résection non anatomique [96-99], un saignement per-opératoire [100, 101], une transfusion per-opératoire [101, 102], la survenue d'une complication post-opératoire [85], une lésion peu différenciée [69, 103], un envahissement vasculaire microscopique [82, 101, 104], une rupture d'une capsule péri-tumorale [101], un envahissement de la capsule de Glisson, la présence de nodules satellites [88, 92].

L'analyse univariée, après résection, de l'ensemble de ces caractères est négative dans notre série. Même la présence de nodules satellites sur la pièce d'anatomo-pathologie n'est pas corrélée à un risque de récidive accru (p=0,069). En revanche, dans notre travail, on met en évidence un lien entre la présence de ces « lésions filles » et le risque de récidive précoce (p=0,037). Le score histologique que nous avons établi (somme de l'ensemble des éléments de mauvais pronostic) ne semble pas non plus être statistiquement associé à la récidive. Par contre, 100% des patients ayant un score > 3 ont présenté une récidive après résection. Il conviendrait donc de pouvoir vérifier, au sein d'une cohorte plus nombreuse, la validité de ce score pour proposer des transplantations de principe en cas risque élevé.

L'absence de résultat significatif dans cette étude peut être expliquée d'une part par un relativement faible effectif de patients réséqués (n=50) et d'autre part par un fort taux de récidive 78%. L'effectif des patients n'ayant pas présenté de récidive est donc trop faible pour pouvoir conclure de façon statistique.

Etonnamment, dans notre série le seul facteur prédictif de récidive après résection est la présence d'une cytolyse à J3 ou J5 (p=0,027 et p=0,004). Le taux de transaminases en post-opératoire est peu étudié dans la littérature et ne semble pas être décrit comme prédictif d'une récidive. Le mécanisme physiologique pouvant expliquer ce résultat n'apparaît pas évident. Ce lien entre cytolyse post-opératoire et récidive devra donc être vérifié dans une autre étude.

Ce travail ne permet donc pas de mettre en évidence de facteur de risque prédictif de récidive après résection qui ferait poser une indication de transplantation de principe.

La pertinence de nos résultats est limitée par l'absence d'étude de marqueurs immunohistochimiques, notamment au sein du tissu péritumoral. En effet, plusieurs travaux [105, 106] ont mis en évidence une forte communication entre la tumeur et le tissu hépatique péri-lésionnel.

Le système immunitaire joue notamment un rôle très important dans ce microenvironnement [107]. Plusieurs études [108, 109] montrent que le lymphocyte T régulateur est une cellule importante dans le développement du carcinome hépatocellulaire. Or notre équipe a déjà étudié le rôle de ce sous-type de lymphocyte dans l'hépatite C [110]. Nous pourrions donc facilement combiner notre expertise dans ce domaine et notre travail clinique pour étudier l'impact de cette cellule sur le risque de récidive après prise en charge chirurgicale.

Une autre piste de recherche envisageable pour apprécier l'importance du système immunitaire dans l'évolution du CHC est le ratio sérique « neutrophiles /

lymphocytes ». En effet, un ratio supérieur à 5 a été démontré comme étant associé à une diminution des survies après résection [111] et après transplantation [112, 113].

En dehors du rôle du système immunitaire, d'autres projets de recherche, dont l'expression intra et péri-tumorale de c-Met, sont possibles. En effet, ce récepteur de l'hepatocyte growth factor semble jouer un rôle important dans la carcinogénèse du CHC [114, 115] et son expression apparaît corrélée à un risque de récidive augmenté [116, 117]. Un autre intérêt de c-Met est la présence d'une thérapie ciblée le Tinvantinib [118, 119] qui pourrait, en cas de confirmation des études préliminaires prometteuses, devenir un traitement adjuvant voire néo-adjuvant du CHC.

La base de données et le suivi clinique de ce travail pourront servir ultérieurement aux projets de recherche en cours au sein de notre équipe.

En l'absence de facteurs prédictifs de récidive après résection, on peut rechercher des facteurs qui feraient contre-indiquer une transplantation. Après une greffe, les possibilités thérapeutiques sont très limitées en cas de récidive [120]. En effet, ces récidives sont fréquemment multiples et extra-hépatiques. Si l'on pouvait donc identifier en pré-opératoire les patients à fort risque de récidive, ceux-ci seraient probablement contre-indiqués à la greffe et orientés vers une autre thérapeutique (radiofréquence, chimio-embolisation,…).

Récemment, Duvoux [13] a montré que l'alpha-fœtoprotein influençait directement le pronostic des patients greffés. Dans son analyse des patients transplantés

rentrant dans les critères de Milan, il a observé une plus forte probabilité de récidive en cas d'aFP supérieure à 1000 ng/l (37,1% contre 13,3%).

En 2001, Yao [11] a montré que la survie sans récidive après transplantation était diminuée en cas d'âge supérieur à 55ans, de somme de diamètre de lésion > 8 cm, de lésion classée T4 et d'aFP > 1000 ng/l. En 2006, Decaens et al [121] ont publié une liste de facteurs de risque de récidive après transplantation. Parmi ceux-ci, les facteurs pré-opératoires étaient : le nombre de lésions, la taille de la lésion principale, la somme des tailles de lésions, le caractère bilobaire ou non des nodules, le taux d'aFP et la présence d'une thrombose portale.

Dans notre étude, compte tenu d'une sélection des patients inclus en fonction des critères « up to seven », le nombre et la taille des lésions n'apparaissent pas corrélés à la récidive. En revanche, on met en évidence un lien entre cette dernière et la somme des tailles des nodules (p=0,015). Au-delà d'un seuil fixé à 3 cm, on observe 28% de récidive alors qu'aucune récidive n'est observé si la somme des lésions est inférieure à 3 cm (p=0,045). Le taux d'aFP n'apparait pas comme facteur prédictif, quelle que soit la valeur du seuil fixé pour l'analyse statistique.

D'après ce travail et d'autres études publiées, on peut donc conclure que :

- La transplantation hépatique apparaît comme étant le meilleur traitement carcinologique du CHC même lorsque l'on tient compte du risque de sortie de liste pendant l'attente d'une greffe.
- La réalisation d'une transplantation de sauvetage après résection est une stratégie risquée car : la transplantation dans un second temps

semble être plus difficile techniquement et donc pourvoyeuse de plus de complications. De plus, elle ne peut être proposée qu'à une faible proportion de patients présentant une récidive.

- Il est très difficile voire impossible de prédire, pour un patient donné, la récidive après résection. Or on pourrait proposer une transplantation de principe si ce risque est élevé.

Avant de conclure que la greffe hépatique doit être proposée comme traitement de référence pour tous les patients éligibles, il faut s'assurer qu'elle n'est pas responsable d'un taux de morbi-mortalité inacceptable.

Evaluation des morbi-mortalités des 2 traitements :

Dans cette étude, nous avons un taux de mortalité postopératoire immédiate de 2% dans le groupe résection ce qui est comparable aux données de la littérature [14, 24, 45]. Dans le groupe transplantation, la mortalité est de 6,1% ce qui est également comparable aux résultats reportés par d'autres auteurs [6, 12, 14]. Cette différence de mortalité post-opératoire immédiate n'est pas significative.

En revanche, on observe des taux de complications sévères post-opératoires (Dindo-Clavien 3 ou 4) de 14% chez les patients réséqués. Ce taux est également similaire aux données de la littérature [101, 102]. Parmi les complications sévères, nous n'avons pas observé d'insuffisance hépatocellulaire majeure. Ceci est le reflet d'une sélection efficace en pré-opératoire des patients candidats à une résection.

Dans le groupe des transplantés, le taux de complications observées est de 68% ce qui est comparable au taux de complications dans la littérature [14, 22, 27]. Ces complications étaient d'origine biliaire dans 18 cas (14 sténoses et 4 fuites anastomotiques) et d'origine artérielle dans 15 cas (11 sténoses et 4 thromboses). Nous avons observé 3 épisodes de dysfonction primaire du greffon (6%) ayant nécessité une retransplantation. Le taux de réintervention est de 27%.

Dans la littérature, des complications biliaires surviennent dans 5 à 25% des transplantations hépatiques [122, 123]. Celles-ci sont plus fréquentes dans notre expérience. Dans notre expérience, la nature de l'anastomose (cholédoco-cholédocienne ou bilio-digestive) et l'intubation de cette anastomose ne semble pas liées au taux de complications biliaires.

Duffy [124] décrit dans son importante étude rétrospective unicentrique 203 thromboses artérielles sur 4200 transplantations hépatiques. Dans notre étude, le taux de thrombose artérielle est de 10,6%, ce qui est supérieur à celui décrit par Duffy.

Malgré le fait que la transplantation soit responsable d'un plus fort taux de complication que la résection, les mortalités post-opératoires immédiates de ces 2 traitements sont similaires dans notre étude.

La greffe hépatique est donc un traitement efficace du CHC et la sur-morbidité qu'elle entraîne par rapport à la résection n'est pas responsable d'une augmentation de la mortalité post-opératoire immédiate. La proposer en tant que traitement de première intention ne constitue donc pas une perte de chance pour les patients atteints de carcinome hépatocellulaire.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : WAROQUET Pierre-Alexandre

TITRE : Traitement des Carcinomes Hépatocellulaires éligibles à une Transplantation et à une Résection : Résultats Carcinologiques et Complications des deux stratégies
A propos d'une série rétrospective de 175 cas

La résection et la transplantation sont les deux traitements curatifs de référence du CHC de petite taille développé sur foie de cirrhose. A l'heure actuelle, le débat pour savoir quelle stratégie devrait être envisagée en première intention n'est pas clos car il se heurte à la pénurie de greffons.

A partir d'une série globale de 98 résections et 77 transplantations, nous avons étudié rétrospectivement les patients à la fois « résécables » et « transplantables » : à savoir 50 résections et 47 transplantations. L'analyse s'est focalisée sur la survie globale et la survie sans récidive.

Ce travail a montré que les taux de survie globale à 1,3 et 5 ans de ces deux traitements sont respectivement de 89%, 73% et 40% après résection et de 80%, 76% et 67% après transplantation (p=0,08). De plus, la greffe est le traitement responsable du plus faible taux de récidive (19,1% contre 78%, p<0,001) car les taux de survie sans récidive à 1, 3 et 5 ans sont de 89%, 73% et 30% après résection contre 90%, 88% et 76% après transplantation (p<0,001).

Dans le contexte actuel de pénurie de greffons, la stratégie de la transplantation de sauvetage permet de ne transplanter que les patients ayant présenté une récidive après résection. Dans notre série, 11 patients réséqués n'ont pas présenté de récidive et ont donc pu éviter de « consommer » un

greffon. Mais ce choix thérapeutique expose le patient réséqué au risque de récidive au-delà des critères d'éligibilité à la transplantation (11 dans notre série) et au risque de progression de la récidive sur liste d'attente, contre-indiquant ainsi la transplantation (6 dans cette étude). De plus, d'après notre expérience, la transplantation de sauvetage apparaît responsable d'une mortalité plus importante que la transplantation en 1ère intention (28% Vs 5%).

En dépit d'effectifs ne permettant pas toujours une analyse statistique exacte, les résultats de ce travail sont comparables aux données de la littérature. Notre étude est néanmoins à notre connaissance la seule qui sélectionne les patients théoriquement éligibles aux deux thérapeutiques. La recherche de critères les plus pertinents possibles de récidive après résection permettant donc de proposer une transplantation sans attendre la récidive, justifie les travaux actuellement menés, notamment au sein de l'équipe d'Hépatologie et de Chirurgie Hépato-Biliaire du CHU de Grenoble.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 9/10/2013

LE DOYEN

J.P. ROMAIN

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR C. LETOUBLON

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM; *Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010. **19**(8): p. 1893-907.
2. Fartoux L, Desbois-Mouthon C, Rosmorduc O; *Carcinome hépatocellulaire : épidémiologie, physiopathologie et diagnostic*. EMC , Paris (Elsevier Masson SAS), Hépatologie, 7-038-A-18, 2009.
3. Fattovich G, StroffoliniT, Zagni I, Donato F, *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors.* Gastroenterology, 2004. **127**(5): p. S35-S50.
4. Borie F, Bouvier AM, Herrero A, Faivre J, Launoy G, Delafosse P, Velten M, Buemi A, Peng J, Grosclaude P, Tretarre B, *Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France.* J Surg Oncol, 2008. **98**(7): p. 505-509.
5. Maillard E, *Epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatocellular carcinoma.* Cancer Radiother, 2011. **15**(1): p. 3-6.
6. European Association for the Study of the Liver, *EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines Management of hcc.* J Hepatol, 2012(56): p. 908-943.
7. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M., *Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy.* J hepatol., 2003. **38**(2): p. 200-207.
8. Poon RT, *Differentiating early and late recurrences after resection of HCC in cirrhotic patients: implications on surveillance, prevention, and treatment strategies.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**(4): p. 792-794.
9. 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**: p. 693-699.
10. Yao FY, Xiaoa L, Bassa NM, Kerlanc R, Ascherb NL, Roberts JP, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging.* Am J Transplant, 2007. **7**: p. 2587-2596.
11. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Aascher NL, Roberts JP, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival.* Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1394-1403.

12. Mazzaferro V, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling J, Van Hoek B, Majno PE on behalf of the Metroticket Investigator Study Group, *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis.* Lancet Oncol, 2009. **10**: p. 35-43.
13. Duvoux C, Roudot-Thorava F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouilleres O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay, D, Cherqui D for Liver Transplantation French Study, Group, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria.* Gastroenterology, 2012. **143**(4): p. 986-94 e3; quiz e14-5.
14. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J, *HCC current surgical treatment concepts.* Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**: p. 681-695.
15. Rahman A, Assifi MM, Pedroso FE, Maley WR, Sola JE, Lavu H, Winter JM, Yeo CJ, Koniaris LG, *Is resection equivalent to transplantation for early cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? A meta-analysis.* J Gastrointest Surg, 2012. **16**(10): p. 1897-909.
16. Cunningham SC, Tsai S, Marques HP, Mira P, Cameron A, Barroso E, Philosophe B, Pawlik TM, *Management of early hepatocellular carcinoma in patients with well-compensated cirrhosis.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**: p. 1820-1831.
17. Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, Cucchetti A, Bertuzzo V, Vetrone G, Del Gaudio M, Vivarelli M, D'Errico-Grigioni A, Dazzi A, Di Gioia P, Lauro A, Pinna AD, *Prognostic factors for tumor recurrence after a 12-year, single-center experience of liver transplantations in patients with hepatocellular carcinoma.* J Transplant, 2010. **2010**.
18. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, Ascher NL, Roberts JP, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list.* Liver Transpl, 2002. **8**(10): p. 873-883.

19. Facciuto ME, Rochon C, Pandey M, Rodriguez-Davalos M, Samaniego S, Wolf DC, Kim-Schluger L, Rozenblit G, Sheiner PA, *Surgical dilemma: liver resection or liver transplantation for hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Intention-to-treat analysis in patients within and outwith Milan criteria.* HPB (Oxford), 2009. **11**(5): p. 398-404.
20. Pelletier SJ, F.S., Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, Magee JC, Lok AS, Fontana RJ, Marrero JA, *An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data.* Liver Transpl, 2009. **15**(8): p. 859-68.
21. Sogawa H, S.B., Jibara G, Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz M, *Resection or transplant-listing for solitary hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma an intention-to-treat analysis.* HPB 2012. **15**: p. 134-141.
22. Mabrut JY, D.C., *Surgical management of hepatocellular carcinoma in 2010.* Cancer Radiother, 2011. **15**(1): p. 13-20.
23. Otsuka Y, D.J., Saab S, Farmer DG, Ghobrial RM, Hiatt JR, Busuttil RW, *Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation.* Liver Transpl, 2007. **13**(5): p. 672-9.
24. Belghiti J, R.J., Durand F, Kianmanesh AR, Dondero F, Terris B, Sauvanet A, Farges O, Degos F., *Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience on 328 cases.* Hepatogastroenterology., 2002. **49**(43): p. 41-46.
25. Nagasue N, K.H., Tachibana M, et al., *Prognostic factors after hepatic resection for hepatocellular carcinoma associated with Child-Turcotte class B and C cirrhosis.* Ann surg, 1999. **229**: p. 84-90.
26. Hasegawa K, K.N., Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, Sano K, Sugawara Y, Takayama T, Makuuchi M, *Prognostic Impact of Anatomic Resection for Hepatocellular Carcinoma.* Annals of Surgery, 2005. **242**(2): p. 252-259.
27. Rahbari NN, M.A., Mollberg NM, Muller SA, Koch M, Buchler MW, Weitz J, *Hepatocellular carcinoma: current management and perspectives for the future.* Ann Surg, 2011. **253**(3): p. 453-69.
28. Zhou Y, X.D., Wu L, Li B, *Meta-analysis of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma.* Langenbecks Arch Surg, 2011. **396**(7): p. 1109-17.
29. Kishi Y, S.A., Yamamoto J, Koga R, Seki M, Morimura R, Yoshioka R, Kokudo N, Yamaguchi T, *Significance of anatomic resection for early and advanced hepatocellular carcinoma.* Langenbecks Arch Surg, 2012. **397**(1): p. 85-92.

30. Tang YH, W.T., Chen X, *Resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review.* Hepatogastroenterology., 2012. **59**(117): p. 1393-1397.
31. Shi M, G.R., Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, Lau WY, Li JQ, *Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma a prospective randomized trial.* Ann Surg, 2007. **245**: p. 36-43.
32. Cho YK, K.J., Kim MY, Rhim H, Han JK, *Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies.* Hepatology., 2009. **49**(2): p. 453-459.
33. Feng K, Y.J., Li X, Xia F, Ma K, Wang S, Bie P, Dong J, *A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2012. **57**(4): p. 794-802.
34. Llovet JM, D.B.A., Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ, *Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma.* J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(10): p. 698-711.
35. Taieb J, B.J., Boussaha T, Cunha AS, Baere T, Rosmorduc O, Zucman-Rossi J, Franco D, *Management of hepatocellular carcinoma. Where are we now? What's next?* Bull Cancer, 2009. **96**(1): p. 19-34.
36. Truant S, O.O., Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O, Pruvot FR, *Remnant liver volume to body weight ratio > or =0.5%: A new cut-off to estimate postoperative risks after extended resection in noncirrhotic liver.* J Am Coll Surg, 2007. **204**(1): p. 22-33.
37. Vullierme MP, P.V., Chirica M, Castaing D, Belghiti J, Soubrane O, Barbare JC, Farges O, *What is new in the management of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis?* J Chir (Paris), 2009.
38. Majno PE, A.R., Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, Perrin H, Azoulay D, *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.* Ann Surg, 1997. **226**(6): p. 688-703.
39. Taefi A, A.A., Nasseri-Moghaddam S, Eghtesad B, Sherman M, *Surgical resection versus liver transplant for patients with hepatocellular carcinoma.* The Cochrane Library, 2013(6).
40. Turcotte S, D.R., *Resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: more art than science.* Ann Surg., 2012. **256**(6): p. 892-893.

41. Llovet JM, B.J., Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Franca A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J., *Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power.* Hepatology, 1998. **27**(6): p. 1572-1577.
42. Majno PE, S.F., Mentha G, Hadengue A, *Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis.* Hepatology, 2000. **31**(4): p. 899-906.
43. Adam R, A.D., Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, Samuel D, Bismuth H, *Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy?* Ann Surg, 2003. **238**(4): p. 508-18; discussion 518-9.
44. Belghiti J, C.A., Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, Sommacale D, Dondero F, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Kianmanesh R, *Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2003. **238**(6): p. 885-92; discussion 892-3.
45. Cherqui D, L.A., Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, Hurtova M, Memeo R, Mallat A, Duvoux C, *Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation.* Ann Surg, 2009. **250**(5): p. 738-46.
46. Del Gaudio M, E.G., Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, Zanello M, Cucchetti A, Vetrone G, Tuci F, Ramacciato G, Grazi GL, Pinna AD, *Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience.* Am J Transplant, 2008. **8**(6): p. 1177-85.
47. Hu RH, H.M., Wu YM, Yu SC, Lee PH, *Feasibility of salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma.* Clin Transplant, 2005. **19**: p. 175-180.
48. Hu Z, W.W., Li Z, Ye S, Zheng SS, *Recipient outcomes of salvage liver transplantation versus primary liver transplantation: a systematic review and meta-analysis.* Liver Transpl, 2012. **18**(11): p. 1316-1323.
49. Hu Z, Z.J., Xu X, Li Z, Zhou L, Wu J, Zhang M, Zheng S, *Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection.* PLoS One, 2012. **7**(5).

50. Fuks D, D.S., Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J, *Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis.* Hepatology, 2012. **55**(1): p. 132-40.
51. Adam R, B.P., Vibert E, Azoulay D, Pelletier G, Duclos-Vallée JC, Samuel D, Guettier C, Castaing D, *Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver does size define the best oncological strategy.* Ann Surg, 2012. **256**(6): p. 883-891.
52. Margarit C, E.A., Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I, *Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation.* Liver Transpl, 2005. **11**(10): p. 1242-51.
53. Bigourdan JM, J.D., Meyer N, Meyer C, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC, Audet M, Doffoel M, Wolf P, *Small hepatocellular carcinoma in Child A cirrhotic patients: hepatic resection versus transplantation.* Liver Transpl, 2003. **9**(5): p. 513-20.
54. Farges O, M.B., Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J, *Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease : a reappraisal.* Ann Surg, 1999. **229**(2): p. 210-215.
55. Malouf GG, B.L., Le Deley MC, Faivre S, Fabre M, Paradis V, Aerts I, Le Tourneau C, Dreyer C, Branchereau S, Belghiti J, Raymond E, *Pure and mixed fibrolamellar hepatocellular carcinomas differ in natural history and prognosis after complete surgical resection.* Cancer, 2012. **118**(20): p. 4981-90.
56. Sobin LH, G.M., Wittekind C, *TNM Classification of Malignicant Tumours.* 2009(John Wiley & Sons).
57. D'Avola D, I.M., Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Benito A, Alegre F, Mauleon E, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B, *Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages.* Ann Surg Oncol, 2011. **18**(7): p. 1964-71.
58. Child CG, T.J., *Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension.* Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders, 1964: p. 50-64.
59. Pugh RNH, M.-L.I., Dawson JL, Pietroni MC, Williams R., *Transection of the esophagus in bleeding oesophageal varices.* Br J Surg, 1973(60): p. 648-652.
60. Kamath PS, W.R., Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR., *A model to predict survival in patients with end-stage liver disease.* Hepatology, 2001. **33**(2): p. 464-470.

61. Strasberg, S.M., *Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**(5): p. 351-5.
62. Balzan S., B.J., Farges O. ,Ogata S., Sauvanet A., Delefosse D., Durand F., *The "50-50 Criteria" on Postoperative Day 5 : An Accurate Predictor of Liver Failure and Death After Hepatectomy.* Annals of Surgery, 2005. **242**(6): p. 824-829.
63. Dindo D, D.N., Clavien PA, *Classification of Surgical Complications.* Annals of Surgery, 2004. **240**(2): p. 205-213.
64. Clavien PA, B.J., De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, De Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M, *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-96.
65. Roayaie S, B.I., Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, Labow DM, Llovet JM, Schwartz ME, *A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma.* Gastroenterology, 2009. **137**(3): p. 850-5.
66. Merchant N, D.C., Cunningham SC, *Early Hepatocellular Carcinoma: Transplantation versus Resection: The Case for Liver Resection.* Int J Hepatol, 2011. **2011**: p. 142085.
67. Biomédecine, A.d.l., *Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe hépatique en France.* 2011.
68. Llovet JM, F.J., Bruix J for the barcelona clinic liver cancer (BCLC) group, *Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma resection versus transplantation.* Hepatology, 1999. **30**(6): p. 1434-1440.
69. Cillo U, V.A., Brolese A, Zanus G, Neri D, Valmasoni M, Bonsignore P, Grigoletto P, Burra P, Farinati F, D'amico FD, *Partial hepatectomy as first-line treatment for patients with hepatocellular carcinoma.* J Surg Oncol, 2007. **95**: p. 213-220.
70. Sapisochin G, C.L., Dopazo C, Bilbao I, Minguez B, Lazaro JL, Allende H, Balsells J, Caralt M, Charco R, *Single HCC in cirrhotic patients liver resection or liver transplantation Long-term outcome according to an intention-to-treat basis.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**: p. 1194-1202.
71. Zhou J, W.Z., Qiu SH, Huang XW, Sun J, Gu W, Fan J, *Surgical treatment for early hepatocellular carcinoma comparison of resection and liver transplantation.* J Cancer Res Clin Oncol, 2010. **136**(1453-1460).

72. Koniaris L, L.D., Pedroso FE, Franceschi D, Tzakis AG, Santamaria-Barria JA, Tang J, Anderson M, Misra S, Solomon NL, Jin X, DiPasco PJ, Byrne MM, Zimmers TA, *Is surgical resection superior to transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma ?* Ann Surg, 2011. **254**(3): p. 527-538.
73. Bismuth H, C.L., Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A, *Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients.* Ann Surg, 1993. **218**(2): p. 145-151.
74. Taner, C.B., Ung, R. L., Rosser, B. G., Aranda-Michel, J., *Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years.* Hepatol Int, 2011.
75. Shah SA, C.S., Tan JC, Wei AC, Gallinger S, Grant DR, Greig PD., *An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution.* Ann Surg Oncol., 2007. **14**(9): p. 2608-2614.
76. Dhir M, L.E., Smith LM, Are C, *Comparison of outcomes of transplantation and resection in patients with early hepatocellular carcinoma: a meta-analysis.* HPB (Oxford), 2012. **14**(9): p. 635-45.
77. Hemming AW, C.M., Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg., 2001. **233**(5): p. 652-659.
78. Lim KC, C.P., Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES, Tan SB, *Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria.* Br J Surg, 2012. **99**(12): p. 1622-9.
79. Poon RT, F.S., Lo CM, Liu CL, Wong J, *Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival.* Ann Surg, 2007. **245**(1): p. 51-8.
80. Nathan H, S.R., Choti MA, Pawlik TM, *Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2009. **249**(5): p. 799-805.
81. S, T., *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* World Journal of Gastroenterology, 2009. **15**(44): p. 5511.
82. Moon JI, K.C., Joh JW, Choi GS, Jung GO, Kim JM, Shin M, Choi SJ,. Kim SJ, Lee SK, *Primary Versus Salvage Living Donor Liver Transplantation for Patients With Hepatocellular Carcinoma: Impact of Microvascular Invasion on Survival.* Transplantation Proceedings, 2012. **44**(487-493).

83. Cucchetti A, C.M., Trevisani F, Morelli MC, Ercolani G, Pellegrini S, Erroi V, Bigonzi E, Pinna AD, *What is the probability of being too old for salvage transplantation after hepatocellular carcinoma resection?* Dig Liver Dis, 2012. **44**(6): p. 523-9.
84. Cucchetti A, P.F., Caturelli E, Benvegnu L, Vivarelli M, Ercolani G, Cescon M, Ravaioli M, Grazi GL, Bolondi L, Pinna AD, *Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population.* Ann Surg Oncol, 2009. **16**: p. 413-422.
85. Fan ST, Y.Z., Ho DW, Ng MN, Yu WC, Wong J, *Prediction of posthepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma by circulating cancer stem cells: a prospective study.* Ann Surg, 2011. **254**(4): p. 569-76.
86. Okada S, I.H., Nose H, Yoshimori M, Shimada K, Yamamoto J, Takayama T, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, et al., *Influence of alcohol abuse on recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma.* Hepatogastroenterology, 1995. **42**(6): p. 944-949.
87. Sasaki Y, Y.T., Tanaka H, Ohigashi H, Eguchi H, Yano M, Ishikawa O, Imaok . *Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis B- or hepatitis C-related hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2006. **244**(5): p. 771-80.
88. Muscari F, F.B., Carrere N, Kamar N, Peron JM, Suc B, *Resection of a transplantable single-nodule hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A cirrhosis: factors affecting survival and recurrence.* World J Surg, 2011. **35**: p. 1055-1062.
89. Park SK, J.Y.K., Chung DH, *Factors influencing hepatocellular carcinoma prognosis after hepatectomy a single-center experience.* Korean J Intern Med, 2013. **28**: p. 428-438.
90. Liu L, M.R., Yang H, Lu X, Zhao Y, Mao Y, Zhong S, Huang J, Sang X, Zhao H, *Prognostic factors after liver resection for hepatocellular carcinoma: a single-center experience from China.* Am J Surg, 2012. **203**(6): p. 741-50.
91. Regimbeau JM, A.E., Vauthey JN, Lauwers GY, Durand F, Nagorney DM, Ikai I, Yamaoka Y, Belghiti J, *Risk factors for early death due to recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study.* J Surg Oncol, 2004. **85**(1): p. 36-41.
92. Yeh CN, C.M., Lee WC, Jeng LB, *Prognostic factors of hepatic resection for hepatocellular carcinoma with cirrhosis univariate and multivariate analysis.* Journal of surgical Oncology, 2002. **81**: p. 195-202.

93. Leung JY, Z.A., Gordon FD, Pratt DS, Mithoefer A, Garrigan K, Terella A, Hertl M, Cosimi AB, Chung RT, *Liver transplantation outcomes for early-stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study.* Liver Transpl, 2004. **10**(11): p. 1343-54.
94. Chong CC, L.K., Ip PC, Wong JS, Cheung SY, Wong J, Ho SC, Lai PB, *Pre-operative predictors of post-hepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma: can we predict earlier?* Surgeon, 2012. **10**(5): p. 260-6.
95. Sala M, F.J., Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, Pons F, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, Bru C, Bruix J, *High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation.* Liver Transpl, 2004. **10**(10): p. 1294-300.
96. Tanaka K, S.H., Matsumoto C, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Togo S, *Anatomic versus limited nonanatomic resection for solitary hepatocellular carcinoma.* Surgery, 2008. **143**(5): p. 607-15.
97. Cucchetti A, C.M., Ercolani G, Bigonzi E, Torzilli G, Pinna AD, *A comprehensive meta-regression analysis on outcome of anatomic resection versus nonanatomic resection for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg Oncol, 2012. **19**(12): p. 3697-705.
98. Ueno S, K.F., Sakoda M, Hiwatashi K, Tateno T, Mataki Y, Maemura K, Shinchi H, Natsugoe S, Aikou T, *Efficacy of anatomic resection vs nonanatomic resection for small nodular hepatocellular carcinoma based on gross classification.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008. **15**(5): p. 493-500.
99. Imamura H, M.Y., Miyagawa Y, Ishida K, Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, *Prognostic significance of anatomical resection and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma.* Br J Surg, 1999. **86**: p. 1032-1038.
100. Katz SC, S.J., Liau KH, Gonen M, Ruo L, Jarnagin WR, Fong Y, D'Angelica MI, Blumgart LH, Dematteo RP, *Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2009. **249**(4): p. 617-23.
101. Abdel-Wahab M, E.-H.T., El Hanafy E, El Shobary M, Hamdy E, *Prognostic factors affecting survival and recurrence after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver.* Langenbecks Arch Surg, 2010. **395**(6): p. 625-32.

102. Giuliante F, A.F., Pinna AD, Sarno G, Giulini SM, Ercolani G, Portolani N, Torzilli G, Donadon M, Aldrighetti L, Pulitano C, Guglielmi A, Ruzzenente A, Capussotti L, Ferrero A, Calise F, Scuderi V, Federico B, Nuzzo G, *Liver resection for hepatocellular carcinoma </=3 cm: results of an Italian multicenter study on 588 patients.* J Am Coll Surg, 2012. **215**(2): p. 244-54.
103. Eguchi S, K.T., Arii S, Omata M, Kudo M, Sakamoto M, Takayasu K, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, *Recurrence-free survival more than 10 years after liver resection for hepatocellular carcinoma.* Br J Surg, 2011. **98**(4): p. 552-7.
104. Shah SA, C.S., Wei AC, Yang I, Taylor BR, Hemming AW, Langer B, Grant DR, Greig PD, Gallinger S, *Recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: risk factors, treatment, and outcomes.* Surgery, 2007. **141**(3): p. 330-9.
105. Yang JD, N.I., Roberts LR, *The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets.* Semin Cancer Biol, 2011. **21**(1): p. 35-43.
106. Wu SD, M.Y., Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ, *Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression.* Cancer Treat Rev, 2012. **38**(3): p. 218-25.
107. Wada Y, N.O., Kutami R, Yamamoto O, Kojiro M, *Clinicopathological study on hepatocellular carcinoma with lymphocytic infiltration.* Hepatology, 1998. **27**(2): p. 407-414.
108. Gao Q, Q.S., Fan J, Zhou J, Wang XY, Xiao YS, Xu Y, Li YW, Tang ZY, *Intratumoral balance of regulatory and cytotoxic T cells is associated with prognosis of hepatocellular carcinoma after resection.* J Clin Oncol, 2007. **25**(18): p. 2586-93.
109. Fu J, X.D., Liu Z, Shi M, Zhao P, Fu B, Zhang Z, Yang H, Zhang H, Zhou C, Yao J, Jin L, Wang H, Yang Y, Fu YX, Wang FS, *Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients.* Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2328-2339.
110. Sturm N, T.M., Camous X, Dimitrov G, Ramzan M, Dufeu-Duchesne T, Bonorino P, Guillermet C, Brambilla E, Arvers P, Pernollet M, Leroy V, Zarski JP, Marche PN, Jouvin-Marche E, *Characterization and role of intra-hepatic regulatory T cells in chronic hepatitis C pathogenesis.* J Hepatol, 2010. **53**(1): p. 25-35.
111. Gomez D, F.S., Malik HZ, Young L, Toogood GJ, Lodge JPA, Prasad KR, *Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma.* World J Surg, 2008. **32**(8): p. 1757-1762.

112. Halazun KJ, H.M., Rana AA, Woodland DC, Luyten EJ, Mahadev S, Witkowski P, Siegel AB, Brown RS, Emond JC, *Negative impact of neutrophil-lymphocyte ratio on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma.* Ann Surg, 2009. **250**(1): p. 141-51.
113. Bertuzzo, V.R., Cescon, M., Ravaioli, M., Grazi, G. L., Ercolani, G., Del Gaudio, M., Cucchetti, A., D'Errico-Grigioni, A., Golfieri, R., Pinna, A. D., *Analysis of factors affecting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation with a special focus on inflammation markers.* Transplantation, 2011. **91**(11): p. 1279-85.
114. Gao J, I.Y., Song P, Qu X, Kokudo N, Tang W, *Targeting c-Met as a promising strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma.* Pharmacol Res, 2012. **65**(1): p. 23-30.
115. Bozkaya G, K.P., Cokakli M, Erdal E, Sagol O, Karademir S, Korch C, Atabey N, *Cooperative interaction of MUC1 with the HGF/c-Met pathway during hepatocarcinogenesis.* Mol Cancer, 2012. **11**: p. 64.
116. J, G., *Des-γ-carboxy prothrombin and c-Met were concurrently and extensively expressed in hepatocellular carcinoma and associated with tumor recurrence.* BioScience Trends, 2012. **6**(4): p. 153-159.
117. Kondo S, O.H., Tsuda H, Hashimoto J, Morizane C, Ikeda M, Ueno H, Tamura K, Shimada K, Kanai Y, Okusaka T, *Clinical impact of c-Met expression and its gene amplification in hepatocellular carcinoma.* Int J Clin Oncol, 2013. **18**(2): p. 207-13.
118. Santoro A, R.L., Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, Van Vlierberghe H, Trojan J, Kolligs FT, Weiss A, Miles S, Gasbarrini A, Lencioni M, Cicalese L, Sherman M, Gridelli C, Buggisch P, Gerken G, Schmid RM, Boni C, Personeni N, Hassoun Z, Abbadessa G, Schwartz B, Von Roemeling R, Lamar ME, Chen Y, Porta C., *Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study.* Lancet Oncol., 2013. **14**(1): p. 55-63.
119. Chen X, D.G., Gao Q, Sun J, Zhang Q, Du L, Qiu Z, Wang C, Zheng F, Sun B, Ni J, Feng Z, Zhu J, *A human anti-c-Met Fab fragment conjugated with doxorubicin as targeted chemotherapy for hepatocellular carcinoma.* PLoS One, 2013. **8**(5): p. e63093.
120. Zimmerman MA, G.R., Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, Busuttil RW, *Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation : a review of preoperative and postoperative prognostic indicators.* Arch Surg, 2008. **143**(2): p. 182-188.

121. Decaens T, R.-T.F., Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, Bernard PH, Boillot O, Compagnon P, Calmus Y, Hardwigsen J, Ducerf C, Pageaux GP, S Dharancy, Chazouillères O, Cherqui D, Duvoux C, *Role of immunosuppression and tumor differentiation in predicting recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma a multicenter study of 412 patients.* World J Gastroenterol, 2006. **12**(45): p. 7319-7325.
122. Verdonk RC, B.C., Porte RJ, Haagsma EB, *Biliary complications after liver transplantation: a review.* Scand J Gastroenterol Suppl, 2006(243): p. 89-101.
123. M, G., *Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors.* Transplant Proc, 2012. **44**(6): p. 1545-9.
124. Duffy JP, H.J., Farmer DG, Ghobrial RM, Yersiz H, Hiatt JR, Busuttil RW, *Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patient.* J Am Coll Surg, 2009. **208**: p. 896-903.

ANNEXES :

Critères d'éligibilité à une transplantation :

Milan	**1 nodule de moins de 5 cm** **Ou** **Moins de 3 lésions mesurant moins de 3 cm chacune**
UCSF	1 lésion de moins de 6,5 cm Ou Moins de 3 lésions mesurant moins de 4,5 cm chacune avec un diamètre cumulé inférieur à 8,5
Up to seven	Somme du nombre de tumeurs et de la taille de la plus volumineuse lésion (cm) inférieure à 7

Tableau 8 :
Principaux critères d'éligibilté à une TH décrits

Variables	β coefficient	Hazard ratio	Points
Largest diameter, *cm*			
≤3	0	1	0
3–6	0.272	1.31	1
>6	1.347	3.84	4
Number of nodules			
1–3	0	1	0
≥4	0.696	2.01	2
AFP level, *ng/mL*			
≤100	0	1	0
100–1000	0.668	1.95	2
>1000	0.945	2.57	3

NOTE. The score is calculated by adding the individual points for each obtained variable. A cut-off value of 2 separates between patients at high and low risk of recurrence. In this simplified version, a cut-off value of 2 selected exactly the same patients as the original Cox score cut-off value of 0.7.

Tableau 9 :
Version simplifiée du score Alpha

Recommandations de l'EASL :

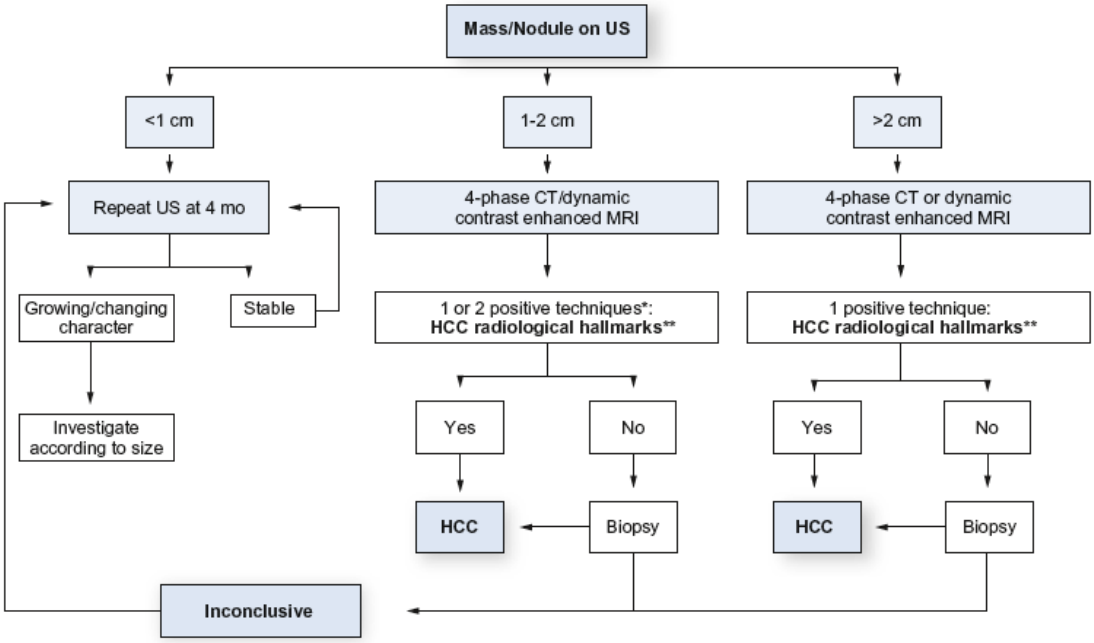


Figure 7 :
Critères diagnostiques du CHC selon l'EASL

BCLC stage	*Tumour stage*	*CP class*	*ECOG PS*
Very early (0)	1 HCC < 2 cm	A	0
Early (A)	1 HCC < 5 cm or 3 nodules < 3 cm	A or B	0
Intermediate (B)	Multinodular	A or B	0
Advanced (C)	Portal invasion, N1, M1	A or B	1–2
End-stage (D)	Any	C	>2

Tableau 10 :
Classification BCLC

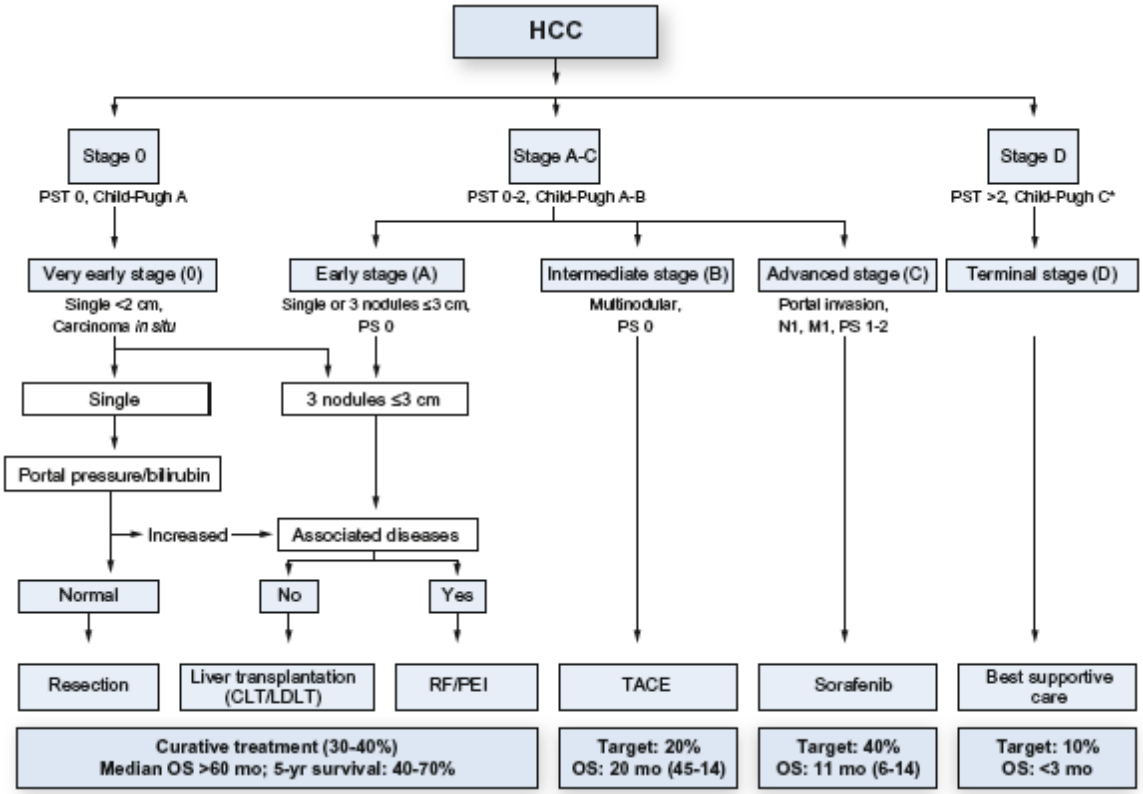


Figure 8 :
Recommandations thérapeutiques en fonction du stade BCLC (EASL)

Description de l'ensemble des 169 patients pris en charge au CHU de Grenoble entre 1998 et 2010 :

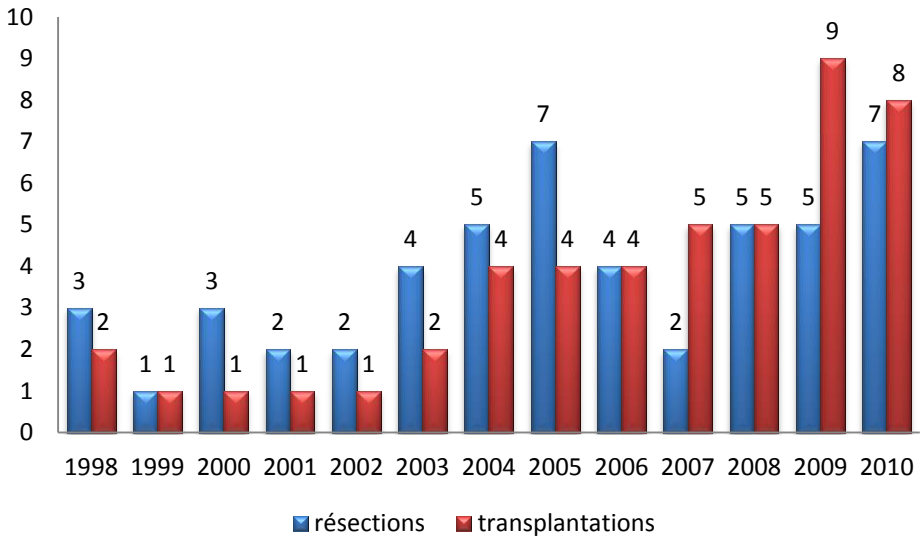


Figure 9:
Répartition des patients en fonction de l'année de prise en charge et de l'intervention

	Réséqués	Transplantés
	(n=98)	(n=71)
Ratio H/F	78/20	59/12
Age	63,7 (13.0-86)	54,8 (19-67)
BMI	25,5 (16.8-36,6)	25,2 (16,4-39,5)
Diabète	34	14
HTA	43	18
Insuffisance rénale	56	23
Syndrome métabolique	11	3

Tableau 11:
Caractéristiques générales des patients
Age et BMI : moyenne (min-max)

	Réséqués	Transplantés
	(n=98)	(n=71)
Cirrhose clinique	68	70
Etiologie de la cirrhose		
OH	30	30
HCV	24	30
HBV	10	8
NASH	2	0
autre	3	3
Child A	91	37
Child B	5	21
Child C	0	13
MELD	8,4(4-16)	12.8 (6-38)
bilirubine	14,5 (2-53)	44,1 (7-400)
albumine	39,2(4,2-69)	32,9 (18-66)
TP	84,2 (44-100)	68 (25-100)
ASAT	73,6 (15-524)	120,4 (13-3538)
plaquettes	179,4(30-404)	100 (21-219)
gGT	189,1(16-2559)	179,2 (20-1351)

Tableau 12:
Description des maladies hépatiques
effectifs totaux ou moyenne (min-max) selon les variables

	Réséqués	Transplantés
	(n=98)	(n=71)
1 lésion	82	30
2 lésions	9	20
≥ 3 lésions	6	21
taille plus volumineuse	57,3 (10-200)	29,5 (10-90)
somme des tailles	61,6 (10-200)	47,1 (16-134)
T1	7	5
T2	52	38
T3a	38	4
Lésions dans Milan	57	47
UCSF	68	53
Up to 7	69	59
Alpha ≤ 2	58	62
Circonstances de diagnostic		
Dépistage	35	50
Fortuite	28	12
Lésion symptomatique	34	8

Tableau 13:
Description des tumeurs en imagerie
Effectifs totaux ou moyenne (min-max) selon les variables

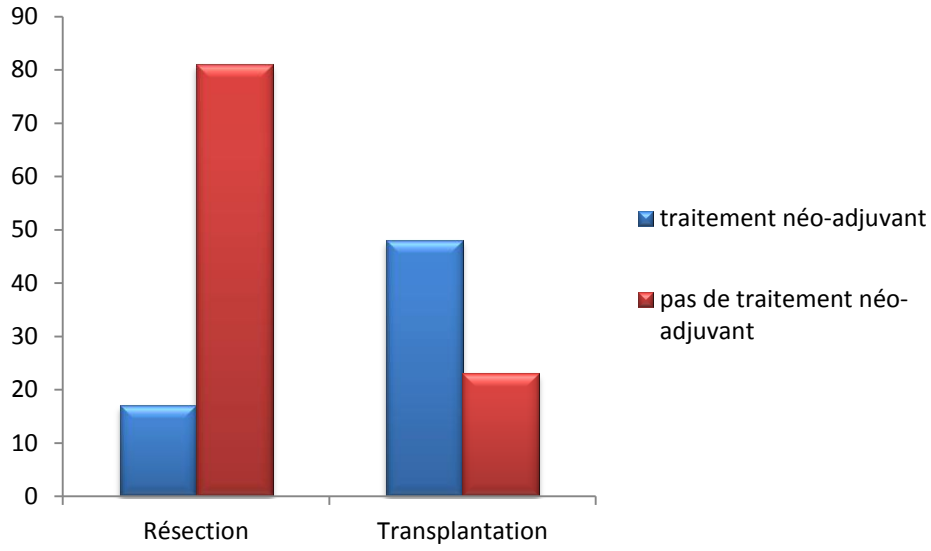


Figure 10:
Répartition des traitements néo-adjuvants (effectifs totaux)

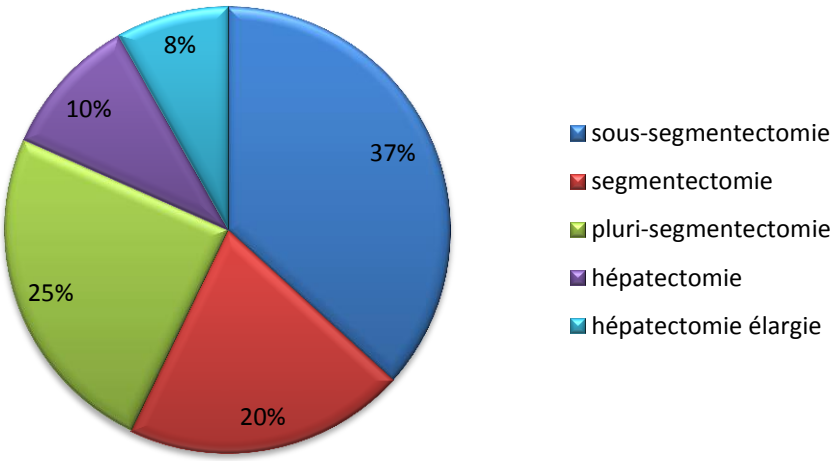


Figure 11:
Description des résections réalisées (%)

	Réséqués	Transplantés
	(n=98)	(n = 71)
Délai entre diagnostique et chirurgie	156,6 (12-1320)	357,7 (66-1460)
Délai entre décision de prise en charge et la chirurgie	43 (3-182)	187,6 (1-399)
Délai entre dernier examen d'imagerie et la chirurgie	57,1 (1-278)	64,4 (2-214)
Délai entre un tratement néo-adjuvant et la chirurgie	143,9 (11-1085)	271,8 (9-1019)
Durée d'attente sur liste	-	101 (1-380)
Durée opératoire	226 (60-490)	428 (225-810)
Transfusion	13	51

Tableau 14 :
Données opératoires
Délais et durées : valeur médiane (min-max)

	Réséqués	Transplantés
	(n = 98)	(n = 71)
Durée d'hospitalisation	11,9 (2-75)	25,4 (1-105)
Nombre d'hospitalisation en réanimation	38	71
Durée d'hospitalisation en réanimation	1,4 (1-7)	8,1 (1-40)
Décès post-op	5	5
Nombre de complications	55	65
Nombre de complications chirurgicales	27	55
Nombre de complications médicales	38	46
Stadification des complications :		
Dindo 1	22	9
Dindo 2	21	10
Dindo 3a	6	12
Dindo 3b	3	15
Dindo 4a	2	5
Dindo 4b	1	9
Nombre de reprises chirurgicales	1	18
Nombre de transfusions post-opératoires	7	29

Tableau 15 :
Suites post-opératoires
Durées : valeur médiane (min-max)

	Réséqués	Transplantés
	(n = 98)	(n = 71)
Nombre de lésions :		
1 lésion	87	22
2 lésions	6	17
≥ 3 lésions	5	32
Taille de la plus volumineuse tumeur	**60 (1-220)**	**30 (7-85)**
Somme des tailles des nodules	**62,2 (1-220)**	**58,5 (7-220)**
Marges de résection :		
marges R0	87	70
marges R1	8	1
marges R2	1	0
Marges de résection :		
marges <1mm	12	1
marges <5mm	17	1
marges <10mm	25	0
marges <20mm	30	0
marges >20mm	10	67
Tumeur hétérogène	72	54
Degré de différenciation tumorale :		
Bien différenciée	32	17
Moyennement différenciée	53	32
Peu différenciée	3	1
Nécrosée	9	20
envahissement vasculaire microscopique	53	26
Capsule tumorale :		
pas de capsule	28	32
tumeur partiellement encapsulée	11	6
tumeur encapsulée	58	33
Rupture capsule péri-tumorale	50	25
Infiltration capsule de Glisson	26	11
Rupture de capsule de Glisson	13	4
Nodules satellites	36	31

Tableau 16 :
Données anatomo-pathologiques : description des tumeurs

	Réséqués	Transplantés
	(n = 98)	(n = 71)
Parenchyme extra-tumoral sain	**15**	**0**
Cirrhose histologique	**59**	**71**
Score METAVIR		
A0	22	8
A1	37	26
A2	18	23
A3	11	8
A4	0	0
F0	16	0
F1	7	1
F2	10	1
F3	8	5
F4	54	64
Dysplasies cellulaires	38	53

Tableau 17 :
Données anatomo-pathologiques (suite) : description du tissu péritumoral

	Réséqués	Transplantés
	(n=98)	(n=71)
Suivi post-opératoire (mois)	44,5 (0,2-148,7)	55,6 (0-176,3)
Perdu de vue	9	0
Récidive	66	12
Délai entre la chirurgie et la récidive	21,3 (0,5-99,3)	19 (2,8-63,8)

Tableau 18 :
Suivi post-opératoire et récidive
Délais : médian (min-max)

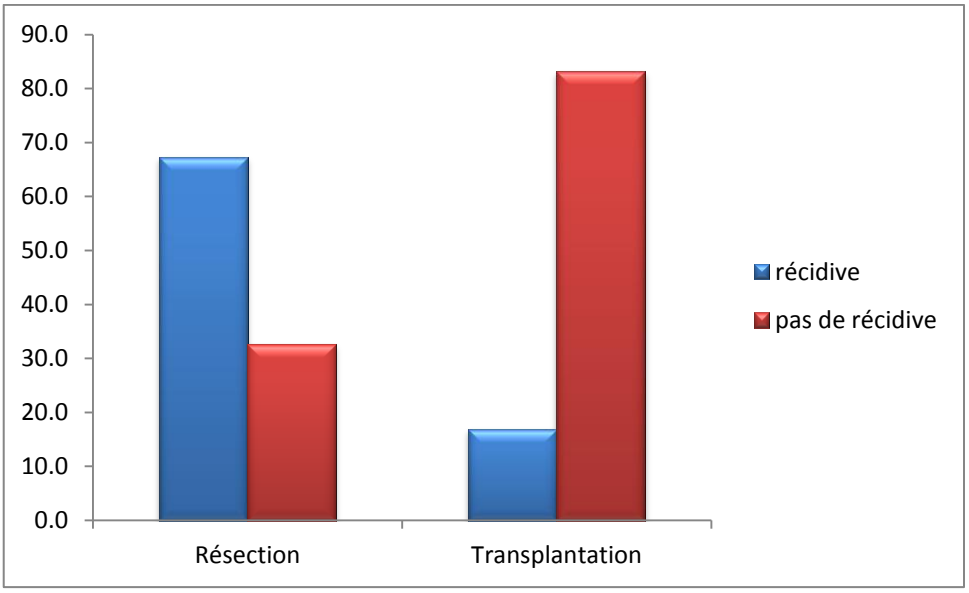
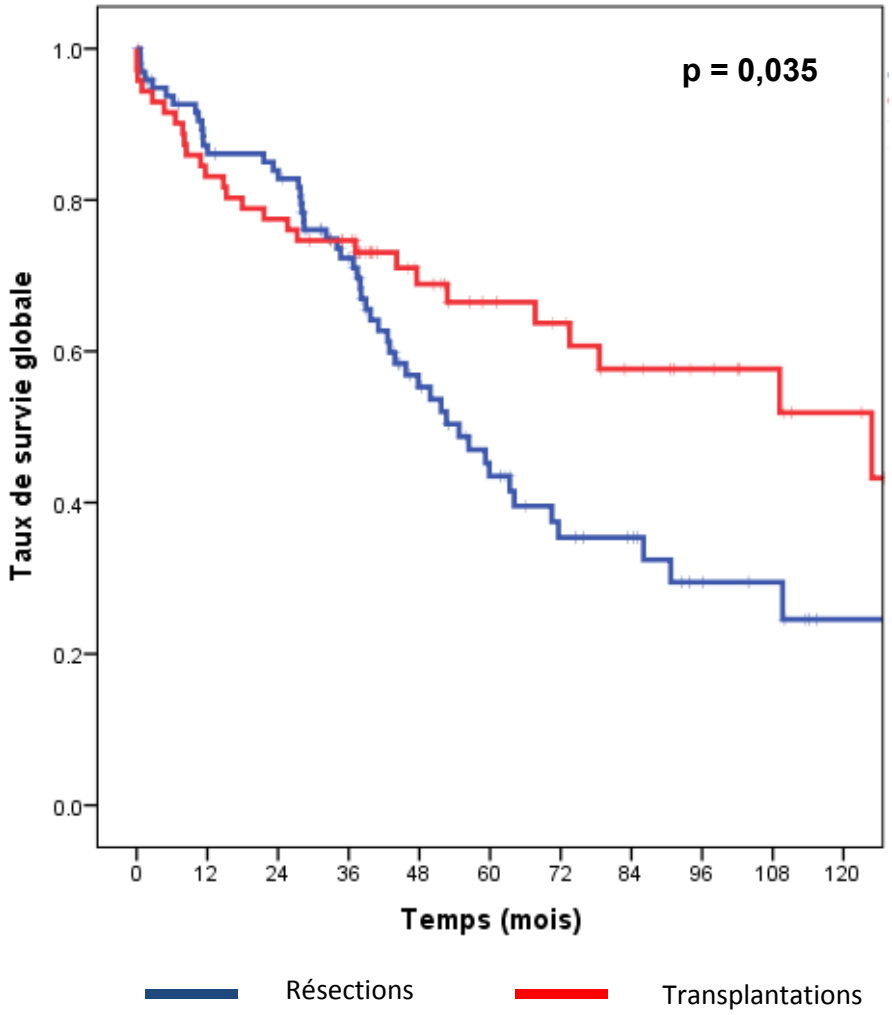
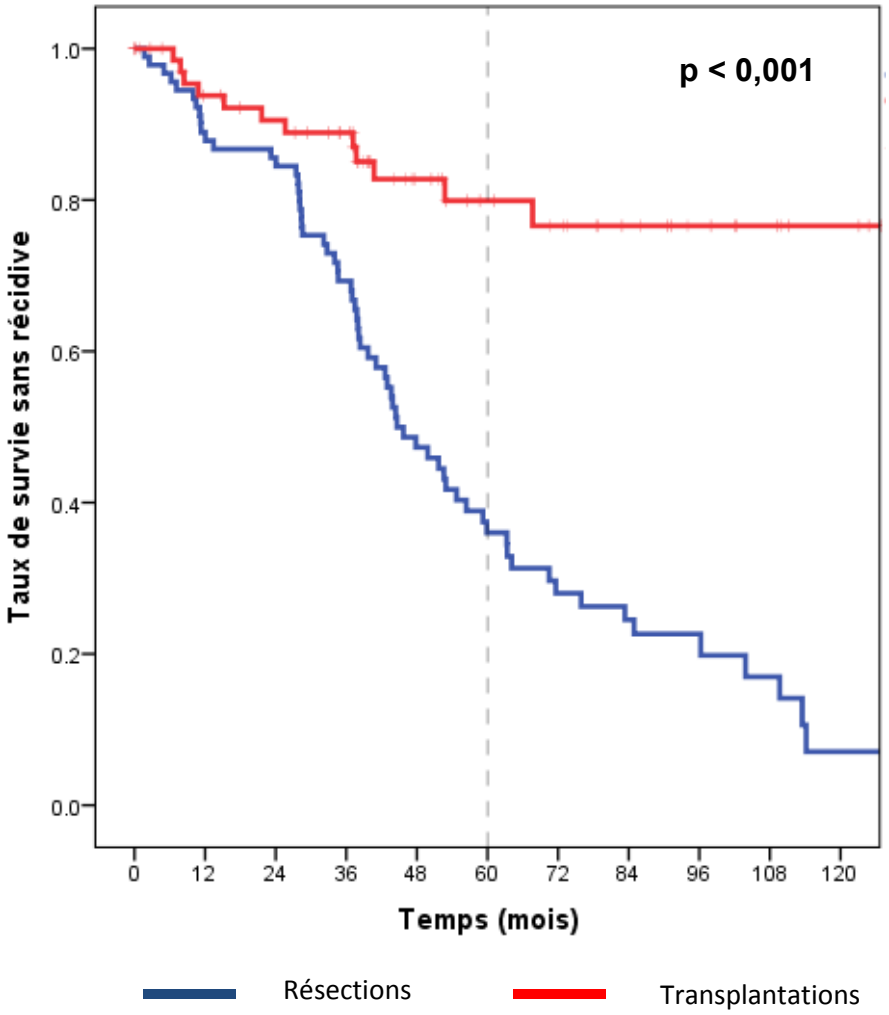


Figure 12:
Taux de récidive en fonction du traitement (%)



Mois		12	24	36	48	60
Résections	%	87 %	84 %	72 %	55 %	43 %
	n	80	76	57	35	25
Transplantations	%	83 %	77 %	75 %	69 %	66 %
	n	59	55	48	32	25

Figure 13:
Courbes de survie globale en fonction du traitement



Mois		12	24	36	48	60
Résections	%	89 %	85 %	69 %	47 %	36 %
	n	80	76	57	35	25
Transplantations	%	93 %	90 %	89 %	82 %	80 %
	n	59	55	48	32	25

Figure 14:
Courbes de survie sans récidive en fonction du traitement

nom	prénom	date de naissance	Age diagnostic	nombre	taille (plus grande)	taille (somme)	child	Intervention R/T	ANNEE	récidive
Aba	Abd	02/08/1940	68	1	34	34	A	R	2009	non
Anc	Pat	21/07/1964	38	1	25	25	A	R	2003	oui
Bar	Arm	15/05/1953	56	1	45	45	A	R	2009	oui
Ben	Mir	26/01/1944	63	1	53	53	A	R	2007	non
Ben	Abd	01/05/1938	61	2	22	42	B	R	2000	oui
Cal	Jea	14/09/1950	51	1	25	25	A	R	2002	oui
Car	Cla	13/08/1950	57	1	22	22	A	R	2008	non
Cev	Ero	01/01/1960	45	1	29	29	A	R	2006	oui
Cha	Phi	02/05/1937	64	3	35	65	A	R	2002	oui
Cha	Jea	01/12/1941	63	1	53	53	A	R	2005	oui
Dav	Ala	27/11/1950	53	1	50	50	A	R	2004	oui
Di B	Dom	12/12/1937	62	3	28	58	A	R	2001	oui
Di N	Pas	01/11/1932	66	1	10	10	A	R	2000	oui
Duf	Jea	19/06/1940	69	1	50	50	A	R	2010	oui
Dus	Emi	09/11/1936	64	2	37	67	A	R	2001	oui
Fal	Ray	01/03/1939	69	3	30	59	A	R	2009	oui
Far	Ray	30/10/1947	62	1	40	40	A	R	2010	non
Fou	Ver	05/02/1966	37	1	15	15	A	R	2003	oui
Ger	Chr	26/08/1943	67	1	27	27	A	R	2010	oui
Gir	Fra	31/10/1937	70	1	48	48	A	R	2008	oui
Hau	Mic	03/05/1960	49	2	24	34	A	R	2009	oui
Her	Hen	12/07/1932	66	1	40	40	A	R	1999	oui
Hoc	Oli	24/06/1968	40	1	44	44	A	R	2009	oui
Ian	Jos	15/06/1948	57	1	18	18	A	R	2006	oui
Jul	Mar	31/01/1936	62	1	33	33	A	R	1998	non
Lef	Cla	29/11/1939	63	1	30	30	A	R	2004	non
Lo	Giu	13/06/1936	68	1	12	12	A	R	2005	oui
Mar	Jea	29/03/1942	65	1	45	45	A	R	2008	oui
Mar	Mar	03/10/1939	58	1	15	15	A	R	1998	oui
Mel	Die	30/04/1936	66	1	17	17	A	R	2003	oui
Mey	Bor	13/03/1951	58	2	50	60	A	R	2010	
Nan	Emi	31/12/1930	67	1	30	30	A	R	1998	
Nau	Khi	03/06/1944	60	1	43	43	A	R	2005	oui
Oze	Bir	01/03/1970	39	1	49	49	A	R	2010	oui
Pas	Jos	06/06/1939	70	1	24	24	A	R	2010	non
Pel	Lui	13/07/1942	60	1	24	24	B	R	2005	oui
Pet	And	29/06/1955	48	1	50	50	A	R	2004	oui
Pil	Cla	07/01/1936	68	1	60	60	A	R	2004	oui
Pou	Rob	10/09/1943	63	1	40	40	A	R	2007	oui
Rag	Dan	28/10/1935	69	2	53	73	A	R	2005	oui
Rep	Jea	13/12/1945	61	1	35	35	A	R	2008	oui
Rev	Leo	02/01/1939	69	1	40	40	A	R	2008	oui
Rol	Ber	05/05/1947	57	1	45	45	A	R	2004	oui
Sau	Edm	18/06/1932	70	1	60	60	A	R	2003	oui
Sil	Ray	30/08/1935	70	1	40	40	A	R	2006	non
Sim	El B	10/04/1931	69	1	50	50	A	R	2000	
Tet	Pas	10/06/1936	69	1	40	40	A	R	2005	oui
Zou	Abd	19/04/1934	70	1	60	60	A	R	2005	oui
Wak	Lah	01/07/1940	61	1	20	20	B	R	2006	oui
Del	Syl	06/11/1962	47	1	44	44	A	R	2010	oui
All	Mar	22/04/1955	51	2	26	48	A	T	2008	oui
Amp	Chr	19/12/1954	55	1	42	42	B	T	2010	non
Bea	Rol	14/12/1951	51	4	20	70	A	T	2004	oui
Bec	Phi	15/06/1957	51	1	24	24	A	T	2010	non
Ben	Car	24/01/1945	60	1	20	20	A	T	2007	non
Ber	Pau	27/12/1948	59	2	26	50	B	T	2009	oui
Bes	Cla	29/06/1946	53	1	32	32	B	T	2001	non
Bou	Jea	11/10/1940	67	2	44	72	A	T	2009	non
Bra	Rob	20/02/1947	59	2	18	36	B	T	2006	non
Cam	Jea	04/09/1941	57	3	22	50	A	T	1999	non

nom	prénom	date de naissance	Age diagnostic	nombre	taille (plus grande)	taille (somme)	child	Intervention R/T	ANNEE	récidive
Car	Fré	02/06/1962	42	3	18	36	A	T	2005	non
Cha	Gab	07/07/1944	59	1	50	50	A	T	2004	oui
Cha	Bru	03/07/1956	50	1	38	38	A	T	2007	non
Cho	Abd	09/05/1942	66	1	25	25	A	T	2010	non
Coy	Gil	10/03/1946	51	2	15	25	B	T	1998	non
Cuq	Gil	15/12/1959	44	1	35	35	A	T	2005	non
D'as	Ant	12/09/1939	67	2	30	50	A	T	2007	
Dec	Dan	11/07/1949	58	1	17	17	A	T	2009	non
Eme	An	01/12/1948	60	2	22	39	B	T	2010	oui
Fab	Bén	10/07/1961	43	3	40	74	B	T	2005	oui
Fav	Mon	13/01/1948	61	2	31	60	A	T	2010	non
Fra	Ala	31/10/1943	62	1	16	16	B	T	2006	non
Geo	Rol	14/11/1951	55	2	20	35	A	T	2010	non
Gri	Ber	15/11/1955	47	5	18	52	A	T	2004	non
Ina	Ali	03/07/1941	66	2	43	63	A	T	2009	non
Lib	Den	11/02/1959	48	2	24	41	A	T	2009	non
Lop	Ago	17/11/1950	58	2	22	32.5	B	T	2009	non
Mal	Fau	28/08/1963	43	3	23	63	A	T	2008	non
Mar	Hen	05/05/1944	63	1	50	50	A	T	2008	non
Mey	Pat	04/07/1960	49	2	14	26	B	T	2010	non
Mir	Mar	14/03/1941	55	1	35	35	B	T	2000	non
Mor	Mar	13/12/1962	46	2	24	42	A	T	2009	oui
Ond	Lau	23/06/1961	42	1	29	29	A	T	2004	non
Pon	Ber	27/10/1950	59	1	37	37	A	T	2010	
Por	Ber	11/09/1959	45	3	25	59	A	T	2006	oui
Ric	Hen	25/10/1951	56	1	30	30	A	T	2009	
Rob	Jea	08/03/1949	59	1	28	28	A	T	2009	non
Rou	Joe	20/08/1953	53	4	18	42	A	T	2007	non
Sai	Ama	24/02/1978	19	1	20	20	A	T	1998	non
Sap	Vic	15/11/1937	64	2	30	48	B	T	2002	non
Sca	Ber	22/07/1941	63	2	46	55	A	T	2006	non
Str	Ann	08/09/1948	57	2	20	32	B	T	2007	non
Stra	Bru	06/10/1941	62	4	23	74	B	T	2005	non
Stra	Sal	22/07/1949	56	1	24	24	A	T	2008	non
Ui	Mas	01/07/1947	54	2	17	32	A	T	2003	
Zan	Gil	26/07/1943	59	1	22	22	A	T	2003	non
Mic	Giu	13/08/1948	57	1	30	30	A	T	2008	non

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

PUPH 2012-2013

Nom - Prénom	Discipline
ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BOUILLET Laurence	Médecine interne
BRAMBILLA CHRISTIAN	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CHIROSSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN Olivier	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Eric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVASSI Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LABARERE José	Département de veille sanitaire
LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
LETOUBLON Christian	chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
MORO Elena	Neurologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
RAMBEAUD Jacques	Urologie
REYT Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET J. Paul	Ophtalmologie

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
SERGENT Fabrice	Gynécologie obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Faculté de Médecine Postes MCU-PH 2012-2013

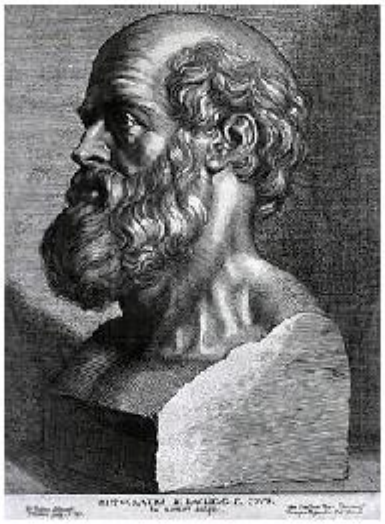
MCU-PH 2012/2013

Nom - Prénom	Discipline
APTEL Florent	Ophtalmologie
BOISSET Sandrine	Agents infectieux
BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et histologie
BOUZAT Pierre	Réanimation
BRENIER-PINCHART M.Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

Faculté de Médecine **Postes MCU-PH 2012-2013**

PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication
ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie

SERMENT D'HIPPOCRATE



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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.