

Impact oncologique du TIPS chez les patients transplantés pour CHC

Jean-Baptiste Moreau

▶ **To cite this version:**

Jean-Baptiste Moreau. Impact oncologique du TIPS chez les patients transplantés pour CHC. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624843

HAL Id: dumas-01624843

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624843

Submitted on 26 Oct 2017

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 de BORDEAUX

Collège Sciences de la santé

Année 2016 Thèse n°

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 septembre 2017

Par MOREAU Jean-Baptiste

Né le 30/05/1988 à Ancenis

IMPACT ONCOLOGIQUE DU TIPS CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES POUR CHC

Directeur de thèse

M le Pr Christophe LAURENT

Jury

Mme le Pr Laurence CHICHE	Présidente
M. le Pr Jean-Frédéric BLANC	Juge
Mme le Dr Alice QUINART	Juge
M. le Dr Bruno LAPUYADE	Juge

Rapporteur

M. le Pr Fabrice MUSCARI

IMPACT ONCOLOGIQUE DU TIPS CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTES POUR CHC

OBJECTIF :

La mise en place d'un TIPS chez les patients présentant une HTP sévère est considérée comme une contre-indication relative à la TH, en particulier chez les patients transplantés pour CHC. Le but de cette étude était de déterminer si les patients greffés pour CHC avec TIPS présentaient plus de lésions de CHC lors de l'analyse de l'explant, et si leur survie globale et sans récidive différaient de celles des patients greffés sans TIPS.

PATIENTS ET METHODE :

84 patients transplantés du foie entre janvier 2007 et décembre 2014 dans 4 centres de transplantation hépatique ont été inclus. Un groupe contrôle de 204 patients sans TIPS transplantés consécutivement pour les mêmes indications au CHU de Bordeaux a été constitué. Les données du bilan pré-transplantation, ainsi que les données per et post-opératoires de la transplantation ont été comparées. La morbi-mortalité de chaque groupe était rapportée. La découverte à l'analyse anatomopathologique de CHC non connus était recherchée dans les deux groupes. La survenue d'une récidive du CHC après transplantation était rapportée.

RESULTATS :

Dans le groupe TIPS, 23 patients ont été transplantés pour une indication de CHC, contre 104 dans le groupe Non-TIPS. Après analyse anatomopathologique de l'explant, il a été découvert chez 8 patients du groupe TIPS (9,5%) la présence d'au moins un CHC non connu, contre 13 patients dans le groupe Non-TIPS (6,4%). Cette différence n'était pas significative (p=0,3). La survie sans récidive ne différait pas dans les deux groupes, de 69,6 mois dans le groupe TIPS contre 100,8 mois en moyenne dans le groupe Non-TIPS, p=0,501. En analyse multivariée, la présence de TIPS avant transplantation n'était pas retrouvée comme facteur de risque de récidive du CHC.

CONCLUSION :

Notre étude suggère qu'un patient en attente de TH pour CHC et présentant une hypertension portale sévère peut bénéficier de la mise en place d'un TIPS, puisqu'il ne semble pas y avoir d'impact oncologique de celui-ci à court, moyen et long terme.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 3
ABREVIATIONS 5
INTRODUCTION 6
1. DEVELOPPEMENT DU CHC SUR SOCLE HEPATIQUE CIRRHOTIQUE 6
2. INDICATION DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR CHC 8
3. RISQUE DE RECIDIVE DU CHC APRES TRANSPLANTATION 10
4. RISQUE DE RECIDIVE SELON LES CRITERES HISTOLOGIQUES DE LA LESION INITIALE 12
5. LE SHUNT PORTO-CAVE INTRAHEPATIQUE PAR VOIE TRANSJUGULAIRE : TIPS 13
6. CONSEQUENCES DU TIPS SUR L'APPARITION DE DYSPLASIE HEPATIQUE ET DE CHC 14
MATERIEL ET METHODE 19
1. POPULATION 19
2. BILAN ET SUIVI PRE-TRANSPLANTATION 20
2.1 Bilan morphologique 20
2.2 Bilan du socle hépatique 21
2.3 Bilan du CHC 22
3. INDICATION DU TIPS : 23
4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE 25
5. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE 25
6. SUIVI DES PATIENTS APRES TRANSPLANTATION 26
7. ANALYSE STATISTIQUE 27
RESULTATS 28
1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION 28
2. BILAN ET SUIVI PRE-TRANSPLANTATION 29
2.1 Evaluation de l'état général du patient 30
2.2 Evaluation du Socle Hépatique 30
2.3 Evaluation pré-opératoire du CHC 32
3. INDICATION DU TIPS 34
4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE 36
5. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE 38
6. SUIVI DES PATIENTS APRES TRANSPLANTATION 39
6.1 Analyse de survie globale 39
6.2 Analyse de la survie globale dans chacun des groupes en fonction de la présence d'un CHC 41
6.3 Analyse de la survie sans récidive chez les patients présentant au moins un CHC sur l'explant 42

6.4 Analyse uni-multivariée du TIPS comme facteur de récidive de CHC après transplantation hépatique 44
DISCUSSION 47
Le TIPS ne favorise pas la survenue de lésion de CHC avant la TH 47
Le TIPS n'est pas un facteur de risque de récidive de CHC après TH 49
Le TIPS ne grève pas le geste opératoire et ne modifie pas les suites post-opératoires 51
Le TIPS ne modifie pas la survie globale après TH 51
Effet du TIPS sur la dysplasie hépatique 52
Complications de la pose du TIPS 53
CONCLUSION 54
BIBLIOGRAPHIE 56
ANNEXES 62

ABREVIATIONS

ABM : Agence de BioMédecine

AFP : Alpha-Foeto Protéine

ASA: American Society of Anestaesiology

CHC: Carcinome Hépato-Cellulaire

DGC : Dysplasie à Grandes Cellules

DPC : Dysplasie à Petites Cellules

HR : Hazard Ratio

IMC Indice de Masse Corporelle

MELD: Model for End-stage Liver Disease

NASH : Non Alcoolic Stéato-Hépatitis : stéato-hépatite non alcoolique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

TH : Transplantation Hépatique

TIPS : Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : shunt intra-hépatique porto-systémique trans-jugulaire

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

INTRODUCTION

1. DEVELOPPEMENT DU CHC SUR SOCLE HEPATIQUE CIRRHOTIQUE

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cinquième cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme dans le monde mais le deuxième plus fréquent en termes de mort par cancer. Chez la femme, il occupe respectivement la septième et la sixième place (1).

Son incidence est forte dans les pays en voie de développement et est en progression rapide depuis quelques années dans les pays développés (2). Cette augmentation est largement attribuée au virus de l'hépatite C (VHC) et à l'augmentation des cas de stéatohépatites chroniques, en particulier d'origine métabolique.

Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic : si un traitement curateur n'est pas possible, on observe moins de 3 % de survie à 5 ans (3). La gravité de ce cancer est aussi largement liée au terrain cirrhotique, associé dans plus de 80 % des cas. Les facteurs de risque de ce cancer sont ceux de la cirrhose dont les causes les plus fréquentes sont l'alcool, le virus de l'hépatite B (VHB) et le VHC, l'hémochromatose génétique ou la stéatohépatite (NASH).

La cirrhose est le résultat d'agressions répétées du tissu hépatique survenant au cours de l'évolution d'une maladie chronique. C'est un processus lent, qui se déroule le plus souvent sur plusieurs années.

Au cours de la cirrhose, l'architecture hépatique lobulaire normale a disparu. Progressivement vont se constituer des septa fibreux reliant entre eux espaces portes voisins ou espaces portes et veines centrolobulaires.

La cirrhose est un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire, dont le processus de développement est séquentiel, et nécessite l'accumulation de nombreuses altérations moléculaires. (4)

Plusieurs lésions sont considérées comme prénéoplasiques : (5)

La dysplasie à grande cellule (DGC) est une lésion fréquente, mais sa signification reste débattue. Elle est plutôt considérée comme une lésion réactionnelle que réellement précancéreuse. Sa présence a cependant une forte valeur prédictive de développement d'un carcinome hépatocellulaire. (6)

La dysplasie à petite cellule (DPC), de diagnostic plus difficile, (il peut être parfois difficile de différencier un foyer de DPC d'un foyer de carcinome hépatocellulaire bien différencié). À l'inverse de la DGC, elle semble constituer une authentique lésion précancéreuse.

Macronodules de Régénération : réponse du foie à une agression quelconque, les nodules sont habituellement harmonieusement répartis dans le foie, leur volume varie de 1 à 1 000 mm3 et leur taille est en règle inférieure à 2 cm. Histologiquement, ils sont proches du foie sain, conservant une trame réticulinique, une vascularisation porte, une fonction hépatocytaire et phagocytaire normale. Il existe un polymorphisme nucléaire des hépatocytes, mais sans activité mitotique. Les hépatocytes ne sont pas atypiques. (7)

Macronodules dysplasiques : ces nodules ne sont pas différents macroscopiquement des nodules de régénération. Ils sont plus rarement observés et seulement 15 % à 28 % des foies explantés présentent ce type de nodule. Ils sont composés d'hépatocytes présentant des anomalies de croissance liées à des mutations génétiques. Ils sont classifiés selon leur degré de différenciation en bas et haut grade, et selon leur taille en nodule dysplasique (1 mm de diamètre ou plus) et en foyer dysplasique (moins de 1 mm). Histologiquement, ils se caractérisent par des atypies franchement marquées : atypies nucléaires, néovascularisation débutante, polymorphisme nucléaire. Les formes bien différenciées sont très proches des nodules de régénération et le risque d'évolution vers un CHC est considéré comme faible, avec une évolution lente. Les formes mal différenciées présentent des anomalies architecturales et des atypies cellulaires plus marquées. Proches d'un CHC bien différencié, leur diagnostic est parfois difficile en histologie. Leur risque évolutif vers un CHC est considéré comme élevé et la séquence nodules dysplasiques-cancer semble démontrée (8). Néanmoins, l'évolution temporelle des

nodules dysplasiques reste mal connue et, s'ils peuvent se transformer en authentique CHC, cette transformation est probablement inconstante et lente.

Le CHC est une lésion épithéliale dérivée des hépatocytes dont l'aspect macroscopique peut être nodulaire, infiltrant, unique, ou multifocal. Alors que le CHC infiltrant n'a pas de limite nette, la forme nodulaire est aisément séparable du foie adjacent. Une capsule est plus fréquente autour des CHC nodulaires de taille moyenne et de bas grade, et absente autour des CHC de petite taille. La lésion est homogène ou hétérogène, en particulier pour les grosses lésions des contingents nécrotiques, hémorragiques ou/et des plages de fibrose. L'extension vasculaire se fait fréquemment vers les vaisseaux portes, avec un bourgeon tumoral endoluminal, rarement vers les veines hépatiques. L'extension endobiliaire est possible, avec alors une fréquente hémobilie. La vascularisation est abondante et majoritairement artérielle.

2. INDICATION DE TRANSPLANTATION HEPATIQUE POUR CHC

Bien que la majorité des patients se présente avec des stades localement avancés ou métastatiques, certains d'entre eux, diagnostiqués à un stade précoce peuvent bénéficier d'un traitement curatif du CHC comme la résection chirurgicale, ou encore la transplantation hépatique (TH).

Initialement grevés de forts taux de récidive, les résultats de la TH ont bénéficié à partir de 1996 de l'application des critères de Milan pour la sélection des patients éligibles à la greffe (9), faisant chuter le taux de récidive de la maladie initiale autour de 20% (10–12) . Ces critères basés sur le nombre et la taille des lésions hépatiques (une lésion ≤ 5 cm ou trois lésions ≤ 3 cm) ont permis de placer la TH comme traitement de référence des CHC de petite taille développés sur terrain cirrhotique. L'objectif de ces critères était de déterminer un sous-groupe de patients éligibles à la TH présentant des taux de survie à 5 ans optimaux, autour de 65-80% (ce qui correspond à la survie à cinq ans des patients greffés hors CHC)

(13). Depuis, de nombreuses études ont montré des résultats similaires chez des patients transplantés avec des lésions au-delà des critères de Milan, suggérant que ceux-ci étaient trop restrictifs (14–17). D'autres scores (UCSF : lésion unique ≤ 6,5 cm ou ≤ lésions dont la plus grande mesure ≤ 4,5 cm et diamètre tumoral total ≤ 8 cm) ont été établis afin d'élargir le nombre de patients pouvant entrer en liste d'attente de transplantation hépatique (18). Parallèlement, l'instauration en 2002 du score MELD pour l'attribution des greffons s'est accompagnée d'une multiplication par 6 du nombre de transplantation pour CHC (19–21).

Il apparait depuis quelques années que l'αFP, qui est un biomarqueur fréquemment utilisé pour la détection du CHC, possède également une valeur pronostique sur le risque de récidive de la maladie après transplantation, en particulier lorsque sa valeur pré-greffe est associée en combinaison avec d'autres critères morphologiques.

En 2012, dans Gastroenterology, le groupe français d'étude pour la transplantation hépatique a publié une étude validant un nouvel outil prédictif de récidive : le score AFP (22). Dans une étude rétrospective portant sur 537 patients greffés pour CHC analysés rétrospectivement un score prédictif de récidive associant les critères morphologiques et le taux pré-opératoire d'α-foetoprotéine a été comparé aux critères de Milan pour l'évaluation de la récidive post-transplantation. Ce score a été validé sur une cohorte prospective de 435 patients. Sur une étude multivariée, le niveau d'αFP préopératoire est indépendamment associé aux facteurs histopronostics suivants : invasion tumorale macrovasculaire, différenciation tumorale, plus gros diamètre tumoral. Les auteurs concluent à une forte traduction par l'αFP des caractéristiques tumorales de la lésion, que ne peuvent prédire les données de l'imagerie. Ce score est utilisé en routine pour la sélection des patients français candidats à une transplantation pour CHC, particulièrement chez ceux ne rentrant pas dans les critères de Milan. (22)

Le modèle AFP a été validé sur d'autres études rétrospectives, comme celle parue en 2015 par Varona et al. dans Transplantation Proceedings (23). Sur une série rétrospective de 109 patients greffés pour CHC, avec un taux de récidive de 7%, les auteurs ont montré une meilleure efficacité de ce modèle en comparaison

aux critères de Milan pour le la prédiction du risque de récidive post-transplantation. Par ailleurs ils retrouvent eux-aussi une association significative péjorative des critères histologiques suivants : grade pTNM, degré de différenciation, invasion micro- et macro-vasculaire, infiltration, marges de résection microscopiquement envahies, et risque de récidive. La pertinence du dosage de l'αFP avant transplantation a aussi été validé la même année dans une étude parue dans clinical transplantation (24), où sur une analyse rétrospective de 1074 patients greffés pour CHC, le niveau d'αFP pré-opératoire est le facteur préopératoire le plus prédictif de récidive en analyse multivariée (OR= 1,17 ; IC95 (1,08-1,29) p < 0,001). (Voir annexe)

3. RISQUE DE RECIDIVE DU CHC APRES TRANSPLANTATION

Le problème de la récidive de la maladie initiale après TH pour CHC reste un problème patent : il existe chaque année de plus en plus de patients greffés pour CHC, la récidive affecte actuellement environ un patient greffé pour CHC sur cinq, il existe donc mécaniquement un nombre croissant de patient présentant une récidive, ce qui augmente la mortalité post-transplantation et le nombre de greffons perdus.

De nombreuses études rétrospectives ont étudié les facteurs de risque de récidive après transplantation pour CHC dans le but de réserver la greffe aux patients présentant le moins de risque de récidive de la maladie (25).

Risque de récidive selon les critères morphologiques de la lésion initiale

En 1996 , Mazzaferro dans le NEJM publie une étude princeps proposant de réserver la TH pour CHC selon des critères morphologiques d'imagerie (une lésion ≤ 5 cm ou trois lésions ≤ 3 cm) (9). Le taux de récidive décrit est de 8%. Il propose alors de réserver la TH pour les CHC de petite taille non résécables chez le patient cirrhotique.

En 2001, Yao publie dans Hepatology de nouveaux résultats portant sur 75 patients greffés pour CHC (18): Avec un taux de récidive de 11,5% pour une durée moyenne de suivi de deux ans, la survie à cinq ans reste excellente (75,2%) pour des patients greffés avec des critères plus larges que ceux précédemment cités (critères UCSF : lésion unique ≤ 6,5 cm ou ≤ lésions dont la plus grande mesure ≤ 4,5 cm et diamètre tumoral total ≤ 8 cm). Pour des lésions excédant ces critères de taille, la survie à 1 an chute à 50%.

En 2011, une méta-analyse parue dans Liver transplantation par Germani étudie l'association entre dimensions de la tumeur initiale et récidive post-transplantation (26). Celle-ci est statistiquement augmentée chez les patients greffés en dehors des critères de Milan (HR= 2,79 IC95 (1,71-4,54)) et chez les patients greffés en dehors des critères UCSF (HR= 6,11 IC95 (2,45-15,23)). La taille, le nombre de lésions et plus globalement le volume tumoral initial semblent donc être corrélés au taux de récurrence après transplantation.

Cependant, malgré une réduction drastique des taux de récidive, il apparait de plus en plus évident que des critères morphologiques d'imagerie seuls ne peuvent rendre compte du comportement plus ou moins agressif de la lésion tumorale.

Ainsi, dans une importante série monocentrique de 865 patients greffés pour CHC pendant 30 ans à Los Angeles parue en avril 2015 dans le Journal of American College of Surgeons (27) l'objectif était d'identifier les facteurs prédictifs de récidive de la maladie chez les patients greffés pour CHC (ou de découverte fortuite de CHC sur le foie explanté). 117 des 865 patients étudiés ont présenté une récidive de CHC (13,5%). La durée moyenne de récidive était de 15 mois après TH. En analyse multivariée, les facteurs suivants étaient statistiquement associés au risque de récidive :

- Tumeur peu différenciée, invasion macrovasculaire
- Absence de « dowstaging » préopératoire aux critères de Milan
- Diamètre radiologique maximum > 5 cm

- Tumeur moyennement à peu différenciée
- Invasion microvasculaire,
- Rapport Neutrophiles/Lymphocytes,
- AFP maximale > 22 ng/mL avant TH

En conclusion de cette étude, les auteurs proposaient l'utilisation d'un nouvel algorithme permettant la prédiction du risque de récidive en fonction de critères pré-opératoires d'imagerie, de biologie, mais également de critères anatomopathologiques obtenus après analyse du foie explanté.

4. RISQUE DE RECIDIVE SELON LES CRITERES HISTOLOGIQUES DE LA LESION INITIALE

En 2007, dans Annals of Surgery, Duffy montrait en effet que les facteurs histologiques de la tumeur initiale (lésions multifocales (HR=0,22, p< 0,001), invasion vasculaire et lymphatique (HR= 2,44, p< 0,001), faible degré de différenciation (HR=4,53, p= 0,002)) sont les seuls associés statistiquement en analyse multivariée avec la mortalité post TH pour CHC (28).

La même année, Parfitt publiait dans Liver Transplantation une étude rétrospective analysant les facteurs histologiques prédictifs de récidive après relecture des foies explantés chez 75 patients ayant secondairement présenté une récidive du CHC initial (29). En analyse univariée, le facteur le plus fortement prédictif de récidive était l'invasion microvasculaire (OR=14,10 IC95 (3,90-50,95) p < 0,001). Après ajustement sur ce facteur en analyse multivariée, les facteurs histologiques prédictifs de récidive retrouvés par les auteurs étaient une taille tumorale ≥3cm (OR= 7,42 IC95 (1,93-28,56) p= 0,004), présence de lésions microsatelllites (OR= 4,82 IC95 (1,28-18,19) p= 0,02), la présence de cellules géantes dans > 25% de la tumeur (OR= 4,78 IC95 (1,19-19,17) p= 0,028), enfin un grade histologique d'Edmonson et Steiner élevé (OR= 3,25 IC95 (1,03-10,20) p= 0,044).

Enfin, une méta-analyse, étudiant les caractéristiques tumorales et le risque de récidive après transplantation est parue dans le European Journal of medical Research (30). 9 études rétrospectives, portant sur 1198 patients ayant présenté une récidive de CHC après TH ont été analysées. La taille > 5 cm (OR=13,32), l'invasion vasculaire (OR=8,727), l'exclusion des critères de Milan (OR=4,205) et le caractère peu différencié de la lésion (OR=2,82), étaient significativement associés au risque de récidive post-TH.

Malheureusement, ces informations importantes ne sont pas disponibles avant la transplantation, la rentabilité des biopsies percutanées n'étant pas suffisantes comme l'a montré Pawlik en 2007 (31). Les facteurs prédictifs de récidive de CHC après TH les plus déterminants ne sont donc pas accessibles avant l'intervention, et les critères radiologiques et biologiques sont donc les seuls disponibles aux équipes de transplantation pour discriminer les patients pouvant bénéficier de la greffe.

Tous les facteurs de risque de récidive tumorale après transplantation sus-cités sont en rapport avec les caractéristiques intrinsèques de la tumeur et reflètent son caractère agressif ou indolent. A côté de ceux-ci, des doutes existent quant à l'implication de facteurs iatrogènes instrumentaux, en particulier chez les patients porteurs d'un shunt porto-cave intra-hépatique mis en place avant la transplantation.

5. LE SHUNT PORTO-CAVE INTRAHEPATIQUE PAR VOIE TRANSJUGULAIRE : TIPS

Il s'agit de la réalisation artificielle d'un shunt entre la circulation porte et la circulation cave inférieure, en déployant un stent métallique couvert au sein du parenchyme hépatique, permettant de réduire le gradient de pression porto-cave. Il s'agit d'une procédure réalisée sous anesthésie locale, moins invasive que la confection d'une anastomose porto-cave chirurgicale, dont les indications ont depuis, quasiment disparues.

Depuis maintenant plus de 25 ans, cette procédure a été largement utilisée dans le traitement des complications de l'hypertension portale secondaire à la cirrhose. De nombreuses données de la littérature ont permis de valider les indications suivantes (32,33):

- Prévention secondaire de l'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes, (diminution significative du re-saignement, sans toutefois améliorer la survie, et au prix du risque d'encéphalopathie hépatique et de dysfonctions du shunt).
- Traitement de sauvetage d'une hémorragie digestive non contrôlée par le traitement médical/endoscopique (amélioration significative de la survie chez ces patients dans le cas où le TIPS est déployé dans les 72h) (34).
- Traitement de l'ascite réfractaire chez les patients ne répondant plus à des paracentèses rapprochées (diminution de la mortalité (35), augmentation de la durée d'attente avant transplantation (36)).

Il existe également des données ayant permis de valider la procédure comme traitement efficace de l'hémorragie digestive secondaire à un saignement de varice gastrique (37), de l'hydrothorax, du syndrome hépato-rénal (38).

L'utilisation de shunt couverts en polytétrafluoroethylène a permis la diminution du taux d'échec par thrombose ou prolifération néo-intimale. Depuis, la technique a été validée par plusieurs études rétrospectives comme un traitement efficace et sûr d'attente avant TH (39–41).

6. CONSEQUENCES DU TIPS SUR L'APPARITION DE DYSPLASIE HEPATIQUE ET DE CHC

Sur le plan physiologique, la mise en place du TIPS diminue le flux porte arrivant au foie, favorisant en balance la vascularisation artérielle hépatique. C'est en réponse à l'hypoxémie que se produit une synthèse de VEGF par les cellules étoilées du foie (42). Or, cette synthèse hypoxique du VEGF fait le lit de

l'hépatocarcinogénèse, sur socle cirrhotique, parfois dans un contexte inflammatoire.

En 1985, Bjørnboe dans le scandinavian journal of gastroenterology a publié une série rétrospective autopsique de 579 patients porteurs d'une cirrhose (43). Parmi eux 201 étaient porteur d'un shunt porto-cave chirurgical. Après autopsie, 55 individus présentaient des lésions de CHC. Il existait une relation statistiquement significative entre la présence d'un shunt porto-cave et la survenue d'un CHC dans le sous-groupe des patients de sexe masculin avec présence d'un shunt depuis plus de 6 mois (RR = 3,28 ; IC95 (1,52-7,45)).

Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé sur une étude de cohorte issue de 3 essais contrôlés-randomisés prospectifs, publiée en 1996 portant sur 232 patients analysés (44). Les auteurs ne retrouvaient pas de risque de survenue de CHC statistiquement augmenté chez les patients cirrhotiques dont l'hypertension portale était traitée par shunt chirurgical (anastomose porto-cave ou anastomose spléno-rénale) comparés à un groupe de patients-contrôles ayant simplement bénéficié de la ligature / sclérose de VO, et ce après un suivi moyen de 50 mois. Pour eux, la réalisation d'un shunt porto-systémique n'augmentait pas le risque de développer un CHC chez les patients cirrhotiques.

C'est à partir des résultats de l'étude de Bjørnboe que des études ont été menées chez les patients porteurs de TIPS, afin de vérifier si les résultats observés étaient transposables chez les patients porteurs d'un shunt radiologique.

Depuis l'avènement et le développement du shunt radiologique, d'autres études ont étudié la relation entre la mise en place du TIPS et la survenue plus fréquente de CHC chez le patient cirrhotique. Ces études s'appuient sur l'hypothèse suivant laquelle même si la technique est différente, les modifications hémodynamiques et histologiques intra-hépatiques provoquées par la dérivation porto-systémique sont identiques. Les deux techniques provoquent des modifications hémodynamiques, microcirculatoires et physiologiques identiques menant l'apparition de lésion de dysplasie hépatique pouvant faire le lit de lésions

précancéreuses (45). De plus, la diminution du flux portal engendrée par le shunt veineux favorise la vascularisation artérielle hépatique à partir de laquelle se développent les lésions de CHC (46).

Les résultats de ces études sont toutefois discordants. En 1996, dans Hepatology, Perarneau et al. publient les données préliminaires d'une étude dans laquelle ils retrouvent une incidence augmentée de CHC chez les patients porteurs de TIPS (47); En 1997, dans le même journal Riggio et al. obtiennent des résultats contradictoires (48).

En 2005, Banares et al publient dans Hepatology leurs recommandations concernant la surveillance des patients porteurs de TIPS (49). Dans une étude rétrospective de cohorte, analysant les résultats du suivi clinique, biologique et radiologique de 138 patients porteurs d'un shunt radiologique avec une durée moyenne de suivi de 30 mois, le risque de développer un CHC apparaissait significatif lorsqu'on comparait ces patients avec 138 autre patients appariés par sexe, âge score de Child-Pugh et cause de cirrhose soignés à la même période. Le Hazard Ratio retrouvé était de 1,52 ; IC95(1,06-2,19) p = 0,02. Les probabilités cumulées de développer un CHC après TIPS retrouvées par les auteurs s'élevaient à 3%, 24% et 34% à 1, 3 et 5 ans. La surveillance de ce groupe de patient devrait donc être plus étroite selon eux.

Au cours de la même année, une équipe d'anatomopathologie de Louvain publie en réponse à l'article précédent une correspondance (45) dans laquelle elle livre les résultats d'une étude ancillaire d'une série prospective d'analyse d'explants cirrhotique. Le but de cette étude était de corréler les arguments clinico-radiologiques de CHC avant la transplantation, aux données histologiques retrouvées sur l'explant (50). Parmi ces patients, les auteurs en ont extrait 76 qui ne présentaient pas de CHC avant la transplantation selon les données d'imagerie. 9% étaient porteurs de CHC lors de l'analyse anatomopathologique. 14% avaient bénéficié de la mise en place d'un TIPS, au minimum 3 mois avant la transplantation (moyenne = 8 mois [3-21 mois]). Ni la présence de CHC

incidentaux ni la présence de nodules dysplasiques n'étaient significativement associées à la présence d'un TIPS. De plus, aucun des patients ayant bénéficié de la pose d'un TIPS ne présentait de CHC incidental, la proportion de nodules dysplasiques y étant même 2,5 fois moins élevée. Pour les auteurs, le bénéfice attendu du TIPS chez les patients cirrhotiques surpasse un éventuel et discutable sur-risque de carcinogénèse.

En 2014, une étude présentant le même design que celle de Bañares est publiée dans Digestive and Liver Disease par une équipe romaine (51). 101 patients porteurs de TIPS étaient appariés selon le sexe, l'âge, le score de Child-Pugh et l'étiologie de la cirrhose avec des patients non-traités par TIPS. Après une durée moyenne de surveillance de 5 ans, un diagnostic de CHC a été réalisé chez respectivement 20% et 18% des patients. La différence n'était pas significative. Les patients porteurs de CHC après TIPS avaient statistiquement plus de CHC développé dans le lobe droit.

En 2015, l'équipe marseillaise de Borentain a publié les résultats d'une étude rétrospective sur 214 foies explantés parmi lesquels 68 avaient eu une pose de TIPS pré-transplantation (52) . Entre 1993 et 2008, 214 patients transplantés pour cirrhose sans CHC ont été inclus. L'examen anatomopathologique recherchait la présence de lésions de dysplasie, de lésions pré-cancéreuses et de CHC constitués de découverte fortuite. La durée moyenne entre mise en place du shunt et la greffe était de 12,1 mois. Leurs conclusions étaient que la mise en place du TIPS n'était pas associée avec la survenue de CHC de découverte fortuite, mais statistiquement pourvoyeuse de lésions de dysplasie hépatique (HR 2.15, IC_{95}(1.02–4.49) p = 0,042). Dans leur discussion, les auteurs insistent toutefois sur le continuum histologique entre lésions de dysplasie hépatique et carcinogénèse.

Le risque de survenue de CHC chez le patient porteur de TIPS pour cirrhose compliquée de d'hypertension portale avec ascite réfractaire ou hémorragie digestive par rupture de varice œsophagienne n'a pas été démontré formellement dans la littérature, et les rares résultats semblent hétérogènes. Or le TIPS est un

traitement d'attente avant la greffe pour certains patients et permet également de faciliter le geste chirurgical en diminuant le risque hémorragique per-opératoire, en diminuant la pression portale et les le nombre de varices péri-gastriques et péri-hépatiques.

Le but de ce travail était de déterminer si les patients greffés pour CHC avec TIPS présentaient plus de lésions de CHC lors de l'analyse de l'explant, comparativement à ce qui était retrouvé au bilan pré-transplantation, et si leur survie globale et sans récidive différaient de celles des patients greffés sans TIPS.

MATERIEL ET METHODE

1. POPULATION

Les données concernaient les patients transplantés consécutivement entre janvier 2007 et décembre 2014 avec un TIPS mis en place antérieurement.

Les critères d'inclusion étaient les patients transplantés pour raison carcinologique (CHC) ou d'insuffisance hépatocellulaire en raison d'une cirrhose.

Les critères de non inclusion étaient les patients dont les résultats anatomopathologiques n'étaient pas disponibles, les patients transplantés pour amylose portugaise, polykystose hépatique, hépatite fulminante, ainsi que les re-transplantations en urgence pour non-fonction primaire, ces patients ne pouvant être comparés aux patients porteurs d'un TIPS du fait de l'absence de risque de dégénérescence carcinomateuse.

Les centres de transplantation hépatique incluant des patients dans cette étude de cohorte rétrospective multicentrique étaient les centres hospitaliers universitaires de Rennes, Lyon, Bordeaux et Toulouse.

La liste des patients éligibles était fournie par l'agence de biomédecine (ABM), après autorisation de la part des centres de transplantation, selon que l'antécédent TIPS apparaissait sur sa base de données. Après réception de la liste anonyme de patients fournie par l'ABM, chaque centre remplissait la liste des données recherchées.

Afin de pouvoir comparer les résultats, un groupe « contrôle » a été établi en incluant des patients transplantés consécutivement au cours de la même période au CHU de Bordeaux.

Des données démographiques étaient collectées, comprenant le sexe, l'âge lors de la transplantation, le BMI (body Mass Index ou indice de masse corporelle), le score ASA (American Society of Anesthaesiology) lors de la transplantation. (voir annexe)

2. BILAN ET SUIVI PRE-TRANSPLANTATION

2.1 Bilan morphologique

Les patients éligibles à la transplantation hépatique étaient représentés par deux groupes de patients :

- Ceux inscrits pour cause de cirrhose à un stade avancé, si la survie en l'absence de transplantation était de 1 an ou moins, ou si le patient avait une qualité de vie inacceptable.

- Ceux inscrits pour cause de carcinome hépatocellulaire, la transplantation étant alors considérée comme le traitement « idéal » traitant à la fois la tumeur et sa cause.

L'inscription en liste de greffe était validée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

- Dans le cas des transplantations pour cirrhose compliquée, l'attribution des greffons se faisait selon une liste d'attente de greffe nationale, organisée par l'agence de biomédecine, basée sur le score de MELD (voir annexe), donnant priorité aux patients dont le risque de mortalité à court terme est le plus élevé.
- Dans le cas des transplantations hépatiques pour CHC, l'indication consensuelle de transplantation hépatique portait sur les patients répondant aux critères de Milan. Plus rarement chez des patients sélectionnés, l'indication était posée chez des patients dépassant ces critères, avec application de limites moins restrictives (critères UCSF, critères « up-to-seven »). L'inscription et le maintien en liste de greffe se faisait selon le score alpha-foetoprotéine, réévalué tous les 3 mois (voir annexe).

Dans tous les cas, après inscription en liste de transplantation un bilan pré-greffe exhaustif et standardisé était réalisé (voir annexe).

Il n'existait pas de limite d'âge formelle pouvant contre-indiquer la transplantation, l'évaluation se faisant sur un âge physiologique.

Le score OMS avant transplantation était déterminé. Les antécédents chirurgicaux abdominaux étaient rapportés.

L'évaluation de l'opérabilité du receveur comprenait un bilan cardio-vasculaire (ECG, échocardiographie, scintigraphie myocardique), pulmonaire (gaz du sang, épreuves fonctionnelles respiratoires), rénal (clairance de la créatinine), nutritionnel, anesthésique (détermination du score ASA), mais également anatomique par le chirurgien, après réalisation d'une tomodensitométrie, ou d'une IRM, avec temps vasculaires.

Une contre-indication à la prise d'immunosuppresseurs était recherchée : infections chroniques, néoplasies, ou addictions.

Pour tous les patients tabagiques et donc à risque de développer un cancer bronchique ou ORL, une consultation pulmonaire avec imagerie thoracique plus ou moins associée à une fibroscopie bronchique, ainsi qu'une consultation ORL avec pan-endoscopie, étaient organisées.

2.2 Bilan du socle hépatique

Le bilan de la cirrhose comprenait un bilan étiologique (recherche d'infection virale par les virus de l'hépatite B et C, origine alcoolique, stéatohépatite non alcoolique, causes mixtes), un bilan clinique, biologique (Taux de Prothrombine, bilirubinémie, albuminémie, transaminases), détermination du score de Child-Pugh, détermination du score de MELD, recherche de signes d'hypertension portale (endoscopie œsogastrique, écho-doppler hépatique, numération plaquettaire). (53)

Une surveillance au minimum trimestrielle, en l'absence de complication intercurrente, était proposée après inscription et en attente de transplantation, comprenant : un examen clinique, un examen biologique avec calcul du score de

Child-Pugh et du MELD, dosage de l'alpha-foetoprotéine, échographie-doppler hépatique, endoscopie digestive haute. (54)

2.3 Bilan du CHC

Le bilan du CHC comprenait une imagerie hépatique : scanner ou IRM avec injection de produit de contraste et séquences aux temps artériel et portal ou échographie de contraste « sonovue » (ne permettant cependant pas d'étudier le foie dans sa totalité). Une confirmation d'une hyperartérialisation et lavage au temps portal était recherchée. Le nombre de lésion était précisément rapporté.

Une ponction-biopsie hépatique en foie tumoral et non tumoral était l'examen de référence du diagnostic, mais également pronostic avec la détermination du grade de différentiation histologique, mais pouvait ne pas être réalisée en cas d'images typiques sur foie cirrhotique après validation en RCP spécialisée.

Le bilan d'extension de la lésion comprenait la réalisation d'une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, plus ou moins associée une imagerie cérébrale à la recherche de lésions secondaires selon point d'appel. (55)

Là encore, l'évaluation du foie non tumoral était réalisée dans le but d'affirmer ou d'infirmer un socle cirrhotique hépatique, avec les examens cités ci-dessus.

Au terme du bilan, il était nécessaire d'avoir évalué l'état du foie non tumoral, d'avoir la certitude ou au moins une forte probabilité du diagnostic de CHC d'avoir évalué l'extension tumorale, d'avoir recherché des signes de mauvais pronostic (« agressivité de la tumeur »), c'est-à-dire une extension vasculaire, le caractère infiltrant de la tumeur, une AFP > 1 000 µg/L, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ ou l'augmentation de l'AFP.

Des données spécifiques d'imagerie pré-transplantation étaient demandées pour les patients greffés pour CHC : le nombre de lésions connues, leur localisation, la taille de la lésion la plus importante, des antécédents de traitements par radio-fréquence per-cutanée ou de chimio-embolisation intra-artérielle. Enfin, l'apparition de nodules suspects entre la pose de TIPS et la transplantation était notifiée.

3. INDICATION DU TIPS :

Les indications de pose de TIPS regroupaient les indications hémorragiques et les complications de l'ascite récidivante ou réfractaire.

Les indications hémorragiques comprenaient les indications urgentes au cours d'hémorragie par rupture de varices œsophagiennes cataclysmique après échec des manœuvres endoscopiques, et la prophylaxie secondaire du saignement chez les patients traités endoscopiquement. Les patients ayant présenté des hémorragies par rupture de varices gastriques sont éligibles à la pose de TIPS en prophylaxie secondaire du saignement.

Les contre-indications absolues étaient : l'encéphalopathie hépatique non contrôlée, l'insuffisance cardiaque congestive, l'insuffisance tricuspide sévère, l'hypertension artérielle pulmonaire sévère, une bilirubinémie > 50 micromoles par litre d'origine non obstructive, enfin une insuffisance hépatique sévère (Child ≥12, Meld > 18).

Les contre-indications relatives relevant de difficultés techniques anatomiques étaient représentées par l'existence d'un cavernome portal, une tumeur hépatique centrale, localisée dans l'angle de la jonction hépatico-cave de la veine sus-hépatique droite ou veine sus-hépatique médiane, enfin la polykystose hépatique.

Le shunt porto-systémique intra-hépatique trans-jugulaire était mis en place au cours d'une procédure réalisée par un radiologue ou gastro-entérologue

interventionnel. Hors contexte d'urgence, le geste était pratiqué en dehors d'une poussée d'encéphalopathie hépatique, et après examen doppler portal et artériel hépatique. Chez les patients présentant des antécédents cardiologiques, une échographie cardiaque permettait de rechercher une dysfonction systolique ou diastolique.

Le geste était réalisé sous anesthésie générale avec intubation oro-trachéale, rarement sous sédation vigile. La procédure était standardisée était réalisée selon la technique habituelle. (56)

Les complications précoces comprenant l'occlusion du TIPS, l'infarctus hépatique, la dysfonction cardiaque, l'infection (rare) du TIPS était recherchées.

Les complications tardives, pouvant être la dysfonction du shunt, définie par des critères doppler, et surtout l'encéphalopathie hépatique, et l'aggravation de la fonction hépatique étaient également identifiées.

Le suivi du TIPS comprenait un examen clinique à la recherche de signes d'hypertension portale ou d'encéphalopathie, une échographie doppler hépatique à la recherche des vélocités portales et du TIPS, recherche d'une thrombose ou d'une diminution de calibre de celui-ci.

Des données spécifiques au TIPS était colligées : présence d'un TIPS avant la greffe, indication et date de la pose, son diamètre, son revêtement (stent nu ou stent couvert), des paramètres d'efficacité du TIPS : le gradient porto-cave post-procédure, les vitesses systoliques intra-stent et les vitesses portales en fin de geste. Les paramètres de tolérance clinique étaient demandés : insuffisance hépato-cellulaire secondaire, épisode d'encéphalopathie hépatique, la nécessité d'une nouvelle ligature de varies oesophagiennes après mise en place du TIPS. Enfin, les complications éventuelles comme la nécessité d'un changement, d'un recalibrage, ou d'un re-stenting du TIPS au cours du suivi, ou encore la notion de thrombose du shunt étaient recherchées.

4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Concernant les données générales de la transplantation, étaient recueillis la date, la durée opératoire, les pertes sanguines et le nombre de culots globulaires transfusés, la notion de difficultés opératoires dues au TIPS, et de difficultés dues à l'hypertension portale. Le délai d'attente entre l'inscription et la transplantation était calculé.

Les complications post-opératoires étaient recherchées : réintervention chirurgicale précoce, morbidité post-opératoire mesurée selon le score de Dindo-Clavien, durée d'hospitalisation, présence de complication sur l'anastomose artérielle, portale et biliaire. (Voir Annexe).

5. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Après explantation le foie natif était envoyé systématiquement au laboratoire pour analyse anatomopathologique.

Le conditionnement et la découpe étaient pratiquées selon une procédure standardisée ; par ailleurs, le compte-rendu médical était établi selon un modèle standardisé, reproduit en annexe.

Les données anatomopathologiques du foie explanté étaient étudiées : présence de plages de dysplasie au sein du parenchyme hépatique, présence de dysplasie à grandes cellules, présence de dysplasie à petites cellules, découverte de CHC non connus sur l'explant. Le nombre total de CHC après analyse anatomopathologique était recherché, ainsi que le stade de différenciation le plus élevé, selon la classification d'Edmonson et Steiner. La différence entre le nombre de CHC au bilan pré-transplantation et celui retrouvé à l'analyse était calculé.

6. SUIVI DES PATIENTS APRES TRANSPLANTATION

Une fois la période post-opératoire immédiate et ses complications spécifiques dépassées, les patients ayant été transplantés pour CHC ont été astreints à un suivi rapproché.

Un examen clinique était effectué tous les six mois pendant 5 ans puis annuellement par la suite. Il comportait un interrogatoire recherchant des conduites addictives, une mauvaise observance du traitement immunosuppresseurs et des symptômes de récidive de la maladie initiale, associé à la mesure du poids et un examen clinique recherchant des signes d'insuffisance hépato-cellulaire et d'hypertension portale.

Des examens paracliniques étaient menés tous les six mois. Sur le plan biologique, un dosage de la tacrolémie, un bilan hépatique et un dosage de l'alphafoetoprotéine étaient demandés. Sur le plan radiologique, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne tous les six mois pendant 5 ans est réalisée.

Au-delà de 5 ans, le bilan ne comportait plus qu'une imagerie hépatique annuelle, soit écho-doppler soit TDM, et un dosage de l'alphafoetoprotéine.

Chez les patients tabagiques actif, une TDM thoracique était réalisée tous les ans.

Concernant le traitement immunosuppresseur, on recherchait sa composition, des éventuelles modifications au cours du suivi ou l'arrêt de celui-ci.

Une éventuelle récidive d'un CHC était précisée, ainsi que la date du diagnostic, le délai de survenue après transplantation, la présence d'une preuve anatomopathologique, et le site de récidive, hépatique, pulmonaire, ganglionnaire, osseuse. Un traitement de la récidive était notifié, ainsi que sa nature : chirurgie, radiofréquence percutanée, chimiothérapie.

Enfin, la date des dernières nouvelles, la date du décès ainsi que sa cause étaient retranscrites. Le délai moyen de suivi était calculé.

7. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives étaient décrites par la moyenne (déviation standard) ou la médiane (1-3 quartile) en fonction de la distribution normé ou non de celles-ci. Les variables qualitatives étaient décrites en pourcentages. Les comparaisons des variables étaient faites par t-test ou Wilcoxon-test pour les quantitatives et par Chi-deux ou Fisher-test pour les variables qualitatives.

Les courbes de survie ont été calculés par Kaplan-meier et comparées par Log-Rank test. Afin d'identifier les facteurs associés à la récidive tumorale, un modèle de cox univarié a été réalisé dans un premier temps, puis un model multivarié ascendant retenant uniquement les variables avec un $p<0.05$, a été réalisé en introduisant les variables avec un $p<0.1$ en univarié.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur STATA 1" (StataCorp®).

RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DE LA POPULATION

Entre janvier 2007 et décembre 2014, sur une période de 8 années, 84 patients ont été transplantés du foie sur les centres de Rennes, Lyon, Bordeaux et Toulouse, alors qu'ils avaient déjà un TIPS en place (groupe TIPS).

Tableau 1 : Répartition des patients du groupe TIPS selon le centre de transplantation.

CENTRE DE TRANSPLANTATION	EFFECTIF	%
RENNES	36	43%
BORDEAUX	18	21,5%
TOULOUSE	18	21,5%
LYON	12	14%

Au cours de la même période, 204 patients ont été inclus parmi les patients transplantés au CHU de Bordeaux, pour cirrhose évoluée ou CHC, après élimination des patients transplantés pour hépatite fulminante, pour amylose portugaise, pour polykystose et pour non fonction-primaire du greffon (groupe Non-TIPS).

L'âge médian dans les deux groupes était de 57 ans non différent statistiquement, l'indice de masse corporelle (IMC) était moins élevé dans le groupe TIPS, avec un IMC médian à 24,1 kg/m2 dans le groupe TIPS contre 27 kg/m2 dans le groupe Non-TIPS.

Tableau 2 : répartition des patients dans les deux groupes selon les caractéristiques démographiques principales

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	médiane	range	médiane	range	
AGE A LA GREFFE	57	26-68	57	18-69	0.598
IMC	24,1	19-43	27	18-41	<0.001
SEXE M	57	68	173	85	0,001
SEXE F	27	32	31	15	

Concernant le score ASA, la répartition selon le score anesthésique se faisait différemment entre les différentes classes du score, à la limite toutefois de la significativité. On notait une large part (60%) de patients évalués ASA 3 dans le groupe TIPS, c'est à dire présentant une pathologie systémique sévère contre 42% dans le groupe non-TIPS, alors que la proportion de patients classés ASA2 était plus importante dans le groupe Non-TIPS (25% contre 9%).

Tableau 3 : répartition des patients dans les deux groupes selon leur score ASA

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	Effectif	%	Effectif	%	0.007
ASA1	0	0	2	1	
ASA2	8	9	50	25	
ASA3	51	60	87	42	
ASA4	9	12	15	7	
NC	16	19	50	25	

2. BILAN ET SUIVI PRE-TRANSPLANTATION

2.1 Evaluation de l'état général du patient

Les patients du groupe TIPS avaient un score OMS plus évolué, majoritairement 1 ou 2, que les patients du groupe Non-TIPS, majoritairement classés OMS 0 ou 1.

Tableau 4 : répartition des patients selon leur score OMS dans chacun des deux groupes.

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	Effectif	%	Effectif	%	<0.001
OMS 0	7	8	84	41	
OMS 1	29	34	57	28	
OMS 2	19	22	24	12	
OMS 3	5	6	20	10	
OMS 4	7	8	9	4	
NC	17	20	10	5	

Les patients des deux groupes n'étaient pas différents en ce qui concernait la présence d'antécédents chirurgicaux abdominaux (36% dans le groupe TIPS contre 39% dans le groupe non-TIPS).

Tableau 5 : antécédents chirurgicaux dans les deux groupes.

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	Effectif	%	Effectif	%	0.597
ABSENCE	53	63	118	58	
PRESENCE	31	36	79	39	
NC	0	0	7	3	

2.2 Evaluation du Socle Hépatique

Concernant l'évaluation du socle hépatique, le calcul du score de Child le jour de la transplantation retrouvait la distribution suivante :

Tableau 6 : répartition des patients dans les deux groupes selon le score de Child-Pugh.

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	Effectif	%	Effectif	%	0,002
CHILD A	5	6	68	33	
CHILD B	38	45	52	25	
CHILD C	40	48	77	38	
NC	1	1	7	4	

Le score de MELD médian le jour de la greffe n'était pas différent statistiquement dans les deux groupes : 16 (4-40) dans le groupe TIPS et 14 (4-40) dans le groupe non TIPS, p =0,467

La principale étiologie de cirrhose dans les deux groupes était l'alcool, pour une part comparable dans les deux groupes : 65% dans le groupe TIPS versus 56% dans le groupe Non-TIPS, p=0.150. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les principales causes de cirrhose entre les deux groupes sauf pour l'hépatite virale C, qui était une cause retrouvée 2 fois plus souvent chez les patients du groupe Non-TIPS (31% vs 14%, p=0,002).

Tableau 7 : Répartition des principales causes de cirrhose dans les deux groupes.

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	Effectif	%	Effectif	%	
ALCOOL	55	65	115	56	0.150
VHC	12	14	64	31	0.002
VHB	3	4	13	6	0.785
NASH	7	8	24	12	0.531

2.3 Evaluation pré-opératoire du CHC

Parmi les 84 patients du groupe TIPS, 23 patients ont été greffés en traitement d'un ou plusieurs CHC, tandis que 61 l'ont été pour cause de cirrhose évoluée.

Dans le groupe Non-TIPS, la répartition des patients était observée comme telle : 104 patients greffés pour CHC, 100 pour cirrhose évoluée.

.

Tableau 8 : répartition des patients dans les deux groupes selon l'indication de la transplantation hépatique :

	TIPS (84)	Non TIPS (204)	Total (288)
CHC	23	104	127
Non CHC	61	100	161

Les patients étaient transplantés pour une ou plusieurs lésions de CHC révélées au bilan d'imagerie pré-opératoire : Le nombre de lésions ne différait pas dans les deux groupes TIPS et Non-TIPS :

Tableau 9 : répartition des patients selon le nombre de lésions au bilan pré-transplantation dans les deux groupes :

	TIPS (23)		NON TIPS (104)		P
	Effectif	%	Effectif	%	0.453
1	12	54	33	32	
2	7	29	29	28	
3	3	13	25	24	
>3	1	4	17	16	

La taille du CHC évaluée en préopératoire était statistiquement un peu plus grande dans le groupe non TIPS que dans le groupe TIPS, de 20 mm (11-50) contre 25mm (3-60) dans le groupe Non-TIPS, p=0,003.

Pour ces mêmes patients, la proportion de patients greffés hors critères de Milan n'était pas statistiquement différente.

Tableau 10 : proportion de patients greffés dans et en dehors des critères de Milan dans les deux groupes :

	TIPS (23)		NON TIPS (104)		P
	Effectif	%	Effectif	%	0.117
EXCLUSION DES CRITERES DE MILAN	2	9	27	26	
INCLUSION DES CRITERES DE MILAN	21	91	77	74	
NC	0	0	0	0	

La localisation des lésions dans le foie était comparable dans les deux groupes.

Tableau 11 : localisation des lésions de CHC au bilan pré-transplantation dans les deux groupes.

	TIPS (23)		NON TIPS (104)		P
	Effectif	%	Effectif	%	
LOBE DT	16	71	64	61	
BILAT	3	13	36	35	0.074
LOBE GCHE	2	8	4	4	0.281
NC	2	8	0	0	

Certains des patients transplantés pour CHC avaient bénéficié de traitements d'attente au cours du délai inscription-transplantation.

Tableau 12 : Traitement d'attente avant la transplantation chez les patients transplantés pour CHC dans les deux groupes.

	TIPS (23)		NON TIPS (104)		P
	Effectif	%	Effectif	%	0,002
RF SEULE	6	25	35	33	
CEL SEULE	5	25	28	27	
LES DEUX	2	8	30	29	
AUCUN	9	38	11	11	
NC	1	4	0	0	

3. INDICATION DU TIPS

Entre janvier 2007 et décembre 2014, sur les quatre centres investigués, 84 patients avaient pu bénéficier d'une pose de TIPS avant transplantation. Les indications étaient réparties comme indiquées dans le tableau suivant :

Tableau 13 : répartitions des patients selon l'indication de pose de TIPS.

	EFFECTIF (84)	%
ASCITE REFRACTAIRE	44	53
HEMORRAGIE DIGETIVE	27	32
HYDROTHORAX	6	7
NC	7	8

62% des patients ayant bénéficié de la pose d'un TIPS ont présenté au moins une complication après la pose de celui-ci, ces complications sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 14 : complications secondaires à la mise en place du Shunt porto-cave dans le groupe TIPS.

	EFFECTIF	%
ENCEPHALOPATIE HEPATIQUE POST TIPS	35	42
INSUFFISANCE HEPATIQUE POST-TIPS	25	30
RECALIBRAGE	14	16
THROMBOSE DE TIPS	9	11
RESTENTING	8	9
LIGATURE DE VARICE POST TIPS	9	9
CHANGEMENT DE TIPS	1	1

Le délai médian entre l'implantation du TIPS et la transplantation hépatique était de 329 jours (1-3045).

Le délai médian d'attente sur liste nationale de transplantation hépatique ne différait pas dans les deux groupes, de 101 jours dans le groupe TIPS (0-701) contre 94 jours dans le groupe Non-TIPS (0-803), p=0,902.

4. TRANSPLANTATION HEPATIQUE

Les données opératoires de l'intervention étaient collectées dans chacun des deux groupes. Il n'existait pas de différence statistiquement significative pour chacun des paramètres mesurés.

Tableau 15 : données opératoires lors de la transplantation dans chacun des deux groupes.

	TIPS (84)	NON TIPS (204)	P
DUREE MEDIANE (MIN)	360	360	0,956
PERTES MEDIANES (ML)	3000	4000	0,235
MOYENNE DE CGR TRANSFUSES	6	6	0.954

Dans le groupe TIPS, il était notifié des difficultés opératoires dues à la présence du TIPS pour 12 patients (10%).

Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant les complications chirurgicales sur les anastomoses artérielles, biliaires et portales.

Tableau 16 : complications anastomotiques post-opératoires dans chacun des deux groupes.

	TIPS (84)		NON TIPS (204)		P
	Effectif	%	Effectif	%	
COMPLICATIONS ARTERIELLES	11	13	23	11	0.692

COMPLICATIONS BILIAIRES	9	11	21	10	0.772
COMPLICATIONS PORTALES	5	6	3	1	0,039

La morbidité post-opératoire, mesurée selon l'échelle de Dindo-Clavien, était répartie selon la répartition suivante : absence de complication (Dindo 0), complications médicales ou chirurgicales ne nécessitant qu'une modification du traitement médical, sans nécessité de recourir à un geste invasif ou de réanimation (Dindo 1 ou 2) ; les complications graves nécessitant un geste invasif ou un transfert en réanimation (Dindo 3 ou 4). Le score Dindo 5 correspondait à un décès survenu au cours de l'hospitalisation pour la greffe.

Tableau 17 : répartition des patients selon le score de Dindo-Clavien post-opératoire dans les deux groupes.

	TIPS (84)		**NON TIPS (204)**		**P**
	Effectif	%	Effectif	%	0,09
ABSENCE DE COMPLICATION	14	16	66	32	
COMPLICATIONS MINEURES	34	40	67	33	
COMPLICATIONS MAJEURES	23	27	53	26	
MORTALITE PERIOPERATOIRE	5	6	16	8	
NC	8	10	2	1	

La durée médiane d'hospitalisation était comparable dans les deux groupes, mesurée à 26,5 jours dans le groupe TIPS (1-307) contre 27 jours dans le groupe non-TIPS (1-184), p=0,629.

5. ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Finalement, après analyse anatomopathologique, 31 patients du groupe TIPS (soit 8 de plus qu'au bilan pré-greffe représentant 9,5% de l'effectif) présentaient au moins un CHC. Dans le groupe non TIPS 117 patients (soit 13 de plus qu'au bilan pré-opératoire, correspondant à 6,4% de l'effectif) étaient porteurs d'au moins un CHC sur l'explant. La comparaison de ces différences n'était pas significative (p=0,3).

L'analyse des CHC sur l'explant ne retrouvait pas de différence de taille médiane des CHC entre les deux groupes : 18 mm (8-58) dans le groupe TIPS contre 23 mm (3,5-35) dans le groupe Non-TIPS, p=0,096.

Le nombre médian de CHC retrouvés sur l'explant différait dans les deux groupes : 2 dans le groupe TIPS (0-13) contre 3 (0-50) dans le groupe Non-TIPS, p=0,044.

Concernant les critères d'agressivité de la tumeur, il était noté d'avantage d'envahissement lymphatique ou vasculaire chez les patients du groupe non TIPS, à la limite de la significativité.

Tableau 18 : présence d'invasion lymphatique ou vasculaire à l'analyse tumorale dans chacun des deux groupes.

	TIPS (31)		**NON TIPS (117)**		**P**
INVASION LYMPHATIQUE OU VASCULAIRE	Effectif	%	Effectif	%	0,08
PRESENCE	4	13	29	25	
ABSENCE	21	68	88	75	
NON PRECISE	6	19	0	0	

Enfin, le grade de différenciation tumoral n'était pas équivalent dans les deux groupes, avec une prévalence de lésions peu à pas différenciées (grade 4 d'Edmonson et Steiner) plus importante dans le groupe non-TIPS.

Tableau 19 : répartition des grades de différenciation tumoraux dans chacun des deux groupes.

	TIPS (31)		NON TIPS (117)		P
GRADE HISTOLOGIQUE D'EDMONSON ET STEINER	Effectif	%	Effectif	%	0,001
0	2	6	9	8	
1	0	0	3	3	
2	10	32	21	18	
3	14	46	61	52	
4	0	0	16	14	
NC	5	16	7	5	

6. SUIVI DES PATIENTS APRES TRANSPLANTATION

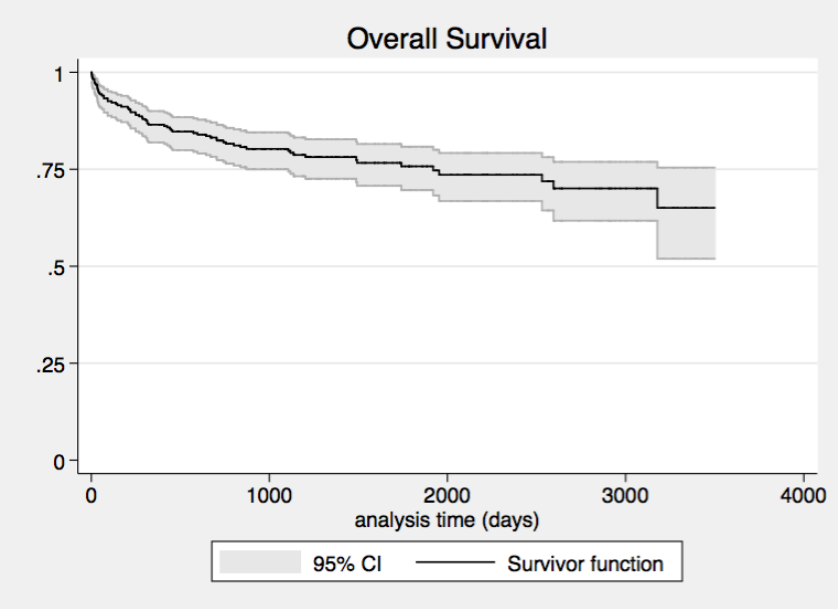
6.1 Analyse de survie globale

Le délai médian de suivi était comparable dans chacun des deux groupes, de 32 mois (0-111 mois) dans le groupe TIPS, contre 40 mois (0-115 mois) dans le groupe Non-TIPS, p=0,457.

A la fin de la période de recueil, le taux de mortalité toutes causes confondues dans chacun des deux groupes était comparable : 20% dans le groupe TIPS, contre 26 % dans le groupe Non-TIPS, p=0, 619.

Le délai médian de décès dans le groupe TIPS était de 210 jours, contre 314 dans le groupe non TIPS.

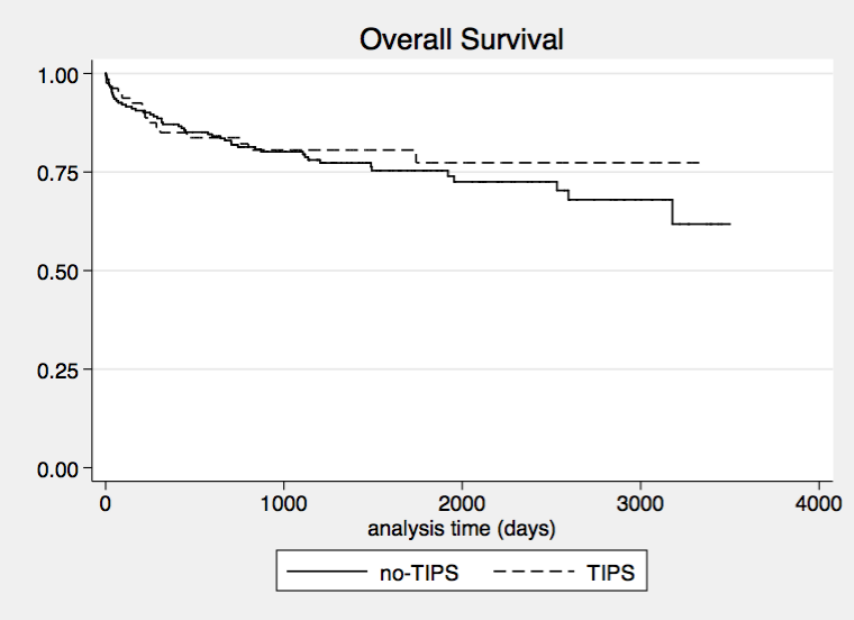
Figure 1 : Courbe de survie globale de la population totale de l'étude.



Les survies globales de la population à 1, 3 et 5 ans étaient mesurées à 88%, 81% et 76% de l'effectif initial.

Il n'y avait pas de différence de survie globale entre les deux groupes à 5 ans, p= 0,549.

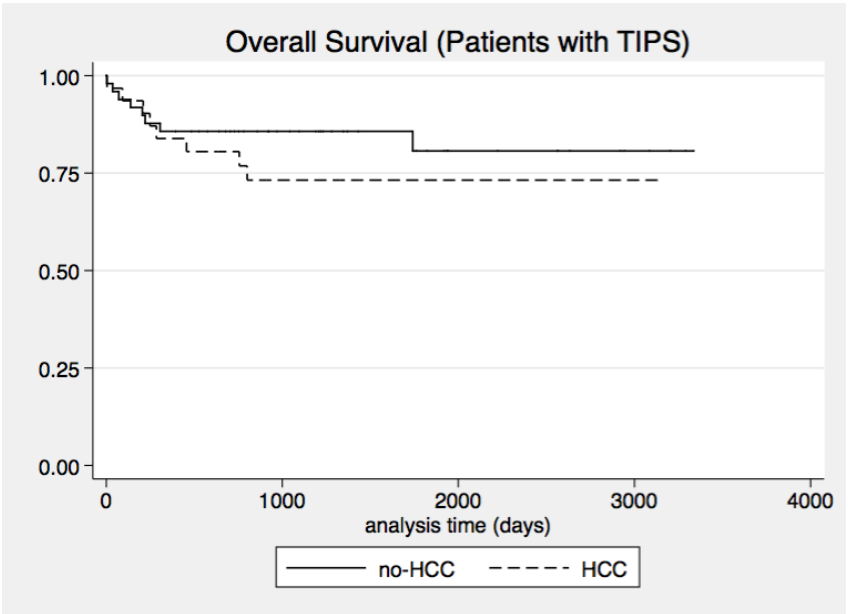
Figure 2 : Courbes de survie globale dans chacun des groupes.



6.2 Analyse de la survie globale dans chacun des groupes en fonction de la présence d'un CHC

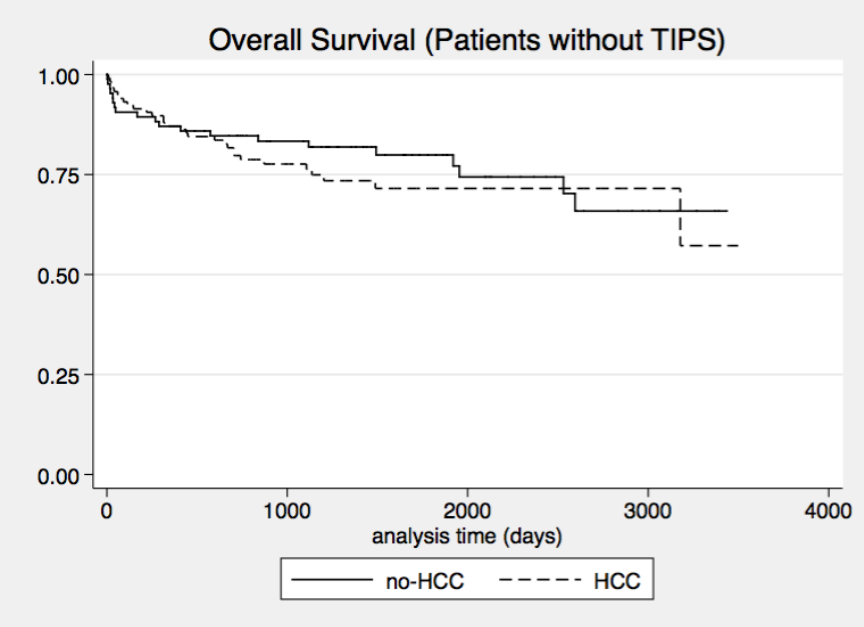
Dans le groupe TIPS, la survie globale ne différait selon la présence ou non d'un CHC sur l'explant (p=0,349).

Figure 3 : survie globale en fonction de la présence d'un CHC sur l'explant dans le groupe TIPS.



Par ailleurs, la survie globale ne différait pas non plus dans le groupe non TIPS selon l'absence ou la présence de CHC sur l'explant lors de la transplantation (p= 0,404).

Figure 4 : survie globale selon la présence d'un CHC sur l'explant dans le groupe non TIPS.



6.3 Analyse de la survie sans récidive chez les patients présentant au moins un CHC sur l'explant

Au total, dans l'étude 12 patients ont récidivé, représentant 8% des patients présentant au moins un CHC à l'analyse anatomopathologique. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes : il n'y avait qu'une seule récidive de CHC dans le groupe TIPS (3%) contre 11 dans le groupe non TIPS (9%) sur la période étudiée (p=0,463).

Dans le groupe TIPS, un seul patient a récidivé, sous la forme d'une récidive ganglionnaire survenant à 1694 jours de la transplantation. Il a été traité par

chimiothérapie par NEXAVAR. Le patient était toujours vivant à la fin de la période de suivi.

Dans le groupe Non-TIPS, 11 patients ont récidivé. Le délai médian de récidive pour ces 11 patients était de 332 jours (128-1600).

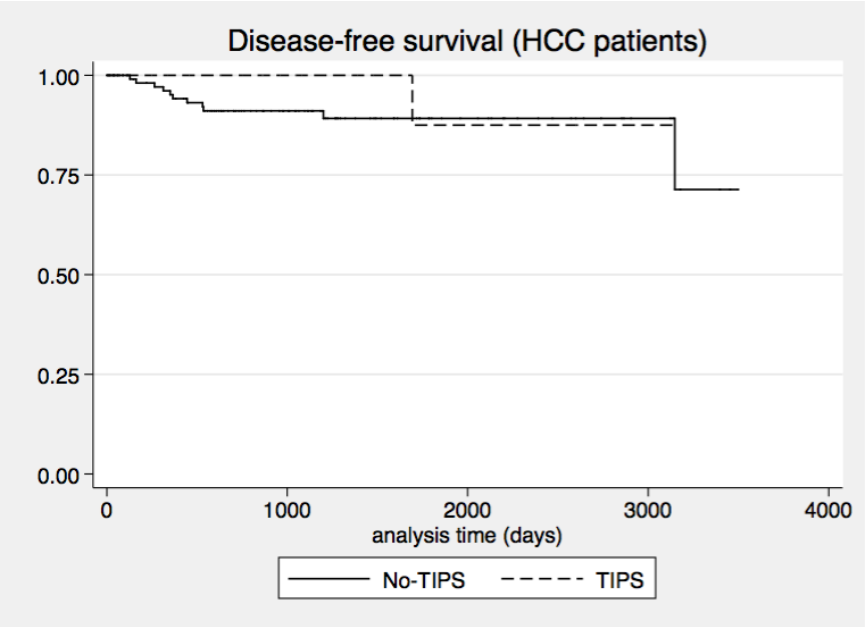
Tableau 20 : détail de la récidive du CHC dans chacun des deux groupes.

	TIPS	NON TIPS	%
RECIDIVE HEPATIQUE	0	7	58
RECIDIVE OSSEUSE	0	6	50
RECIDIVE PULMONAIRE	0	4	33
RECIDIVE GANGLIONNAIRE	1	4	42

Parmi les 11 patients du groupe TIPS ayant présenté une récidive, 9 ont bénéficié d'un traitement de cette récidive, 6 patients ont reçu du NEXAVAR, 3 ont été opérés, 1 a été traité par radiofréquence. Finalement, 8 des 11 patients ayant récidivé (73%) étaient décédés des complications de cette récidive à la fin du suivi.

Au final, pour les patients présentant un CHC sur l'explant (148 patients), la survie sans récidive à 5 ans ne différait pas statistiquement en fonction de la présence ou de l'absence de TIPS (p=0,345).

Figure 5 : Comparaison de la survie sans récidive chez les patients présentant au moins un CHC sur l'explant, dans chacun des deux groupes.



6.4 Analyse uni-multivariée du TIPS comme facteur de récidive de CHC après transplantation hépatique

En analyse univariée, la présence d'un TIPS n'était pas retrouvée comme étant un facteur de risque de récidive du CHC chez les patients présentant un CHC à l'analyse anatomopathologique de l'explant, HR=0,385 IC95(0.049-3.013), p=0,364. La taille > 5 cm, la présence d'invasion microvasculaire ou lymphatique péri-tumorale, l'exclusion des critères de Milan, l'âge et le score de Child A étaient retrouvés statistiquement associés à une récidive. La totalité des récidives survenaient chez des hommes.

Tableau 21 : analyse univariée des facteurs de risque de récidive tumorale après TH.

	ANALYSE UNIVARIEE		
	P	**HR**	**95%CI**
TAILLE > 5 cm	0,029	1,036	1.003-1.070
LESIONS MULTIFOCALES	0,148	4,554	0.528-35.6
INVASION LYMPHATIQUE OU VASCULAIRE	0,039	3,505	1.06-11.5
CARACTERE PEU DIFFERENCIE	0,084	2,959	0.865-10.12
RESPECT DES CRITERES DE MILAN	0,009	0,21	0.065-0.673
PRESENCE D'UN TIPS	0,364	0,385	0.049-3.013
AGE	0,037	1,123	1.007-1.253
BMI	0,21	0,906	0.776-1.051
CIRRHOSE ALCOOLIQUE	0,056	0,276	0.736-1.033
ETOLOGIE VIRALE B	0,846	1,226	0.157-9.582
ETIOLOGIE VIRALE C	0,381	1,669	0.529-5.265
ETIOLOGIE STEATO-HEPATITE	0,329	1,937	0.513-7.315
SEXE	RECIDIVE UNIQUEMENT CHEZ DES HOMMES		
CHILD-PUGH A	0,024	5,958	1.268-28

Dans notre population, la taille de la lésion > 5 cm, l'exclusion des critères de Milan et l'âge du patient et le sexe masculin étaient associés à une récidive tumorale en analyse multivariée.

Tableau 22 : analyse multivariée des facteurs de récidive tumorale après TH.

	ANALYSE MULTIVARIEE		
	P	**HR**	**95%CI**
TAILLE > 5cm	0,016	9,207	1.506-56.3
RESPECT DES CRITERES DE MILAN	0,011	0,194	0.055-0.683
AGE	0,008	1,198	1.048-1.370
SEXE	RECIDIVE UNIQUEMENT CHEZ LES HOMMES		

DISCUSSION

Notre étude était une analyse rétrospective d'une série multicentrique de patients transplantés du foie entre janvier 2007 et décembre 2014 chez des patients ayant préalablement bénéficié de la mise en place d'un shunt porto-systémique intrahépatique trans-jugulaire (TIPS). Les quatre centres concernés étaient Rennes, Bordeaux, Lyon et Toulouse. Pendant les 8 années concernées, 84 patients ont été inclus. 23 patients ont été transplanté en traitement d'un ou plusieurs CHC.

L'objectif principal était d'analyser l'impact oncologique du TIPS sur la survenue de lésions de CHC pendant le délai entre la mise en place du shunt vasculaire radiologique et la transplantation hépatique. L'objectif secondaire était d'analyser l'impact de la présence d'un TIPS avant la transplantation sur la récidive de la maladie après la greffe.

La cohorte de patients a été comparée à 204 patients transplantés au cours de la même période au CHU de Bordeaux, sans présence de TIPS.

Après analyse anatomopathologique de l'explant, il a été découvert chez 8 patients du groupe TIPS (9,5%) la présence d'au moins un CHC non connu, contre 13 patients dans le groupe Non-TIPS (6,4%). Cette différence n'était pas significative (p=0,3).

La survie sans récidive ne différait pas dans les deux groupes, de 69,6 mois dans le groupe TIPS contre 100,8 mois en moyenne dans le groupe Non-TIPS, p=0,501. En analyse uni-multivariée, la présence de TIPS avant transplantation ne retrouvait pas le TIPS comme facteur de risque de récidive du CHC.

Le TIPS ne favorise pas la survenue de lésion de CHC avant la TH

Avant même la mise au point de la technique actuellement utilisée de shunt porto-systémique radiologique, avait été évoqué l'idée qu'un tel shunt pouvait favoriser la survenue de lésions de CHC sur un socle hépatique cirrhotique. C'est

depuis la publication en 1985 d'une série autopsique scandinave chez des patients cirrhotiques ayant bénéficié d'une anastomose spléno-rénale ou porto-cave, montrant une relation significative entre la présence d'un shunt porto-systémique et la survenue de CHC, que la question a été posée et n'a toujours pas été tranchée (43). D'une part le détournement du débit sanguin porte pourrait profiter à une hyperartérialisation hépatique compensatrice, d'autre part la diminution du flux sanguin arrivant au foie favoriserait la production de VEGF en réponse à l'hypoxémie hépatique. Ces deux facteurs sont connus comme favorisant l'hépatocarcinogénèse sur socle cirrhotique(42)(45)(46). Depuis la littérature médicale sur le sujet est contradictoire, et si certains auteurs ont proposé une surveillance plus rapprochée des patients porteurs de TIPS, il n'existe actuellement aucune recommandation des sociétés savantes allant dans ce sens.

Dans notre étude, sur les 84 patients transplantés avec TIPS, 23 l'avaient été pour traiter un CHC sur socle cirrhotique. Après analyse anatomopathologique de l'explant, il a été découvert la présence d'au moins un CHC chez 8 patients supplémentaires, représentant 9,5% de l'effectif. En comparaison, il a été découvert chez 13 patients du groupe Non-TIPS initialement greffés pour cirrhose évoluée sans CHC, la présence de lésions carcinomateuses après la transplantation. Ce chiffre représentait 6,4% de l'effectif total du groupe Non-TIPS. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes en termes de découverte de CHC non connus à l'analyse de l'explant. Le délai médian d'implantation du TIPS était de 326 jours (1-3045). En 1985, dans son étude, Bjørnboe caractérisait le shunt porto-systémique comme un facteur de risque de CHC chez les hommes de plus de 50 ans porteurs d'un shunt depuis plus de 6 mois. Le délai médian dans notre étude était donc supérieur à ce délai de 6 mois, apportant le recul nécessaire pour juger d'un potentiel facteur de risque.

En 2015, l'équipe de transplantation hépatique de Marseille a publié des résultats similaires à notre étude, ne retrouvant pas plus de découverte de CHC incidentaux chez une série de patients transplantés avec TIPS, par rapport aux patients transplantés sans TIPS (52).

Les résultats de notre étude sont donc en accord avec la plupart des études récentes publiées, ne retrouvant pas de risque majoré de présence de CHC à distance de l'implantation d'un TIPS. Si les mécanismes physiopathologiques évoqués plus haut, secondaires au détournement du flux sanguin portal au profit d'une hyperartérialisation hépatique, d'une réaction inflammatoire au contact du stent, et d'une hypoxémie hépatique relative pouvant mener à la production de facteurs de croissance microvasculaire, sont établis , il paraît difficile de les confirmer et d'apprécier leur impact précis dans l'hépatocarcinogénèse sur socle cirrhotique, leur effet semblant être plus théorique qu'effectif. Il est toutefois intéressant de noter qu'aucune approche expérimentale n'a été entreprise, en particulier animale, qui pourrait donner une idée de l'impact du TIPS sur l'apparition de lésions pré-néoplasiques de dysplasie ou encore de CHC, sur des durées d'observation plus importantes.

Il nous apparaît en conclusion licite de proposer la pose d'un TIPS chez les patients présentant une hypertension portale sévère compliquée puisque le bénéfice de cette pose pour le patient surpasse de loin le risque oncologique à moyen et long terme.

Le TIPS n'est pas un facteur de risque de récidive de CHC après TH

Il n'existe pas à notre connaissance de données dans la littérature médicale évaluant le risque de récidive de CHC après transplantation chez les patients transplantés avec TIPS en place. Les facteurs de risque de récidive de la maladie initiale sont désormais bien connus et dépendent en premier lieu des caractéristiques anatomopathologiques de la lésion, et du respect des critères de nombre et de taille de CHC au bilan pré-transplantation. Du fait du petit nombre de patients transplantés pour CHC avec TIPS en place, il n'avait pas été réalisé à ce jour d'analyse de l'impact oncologique de la présence du TIPS sur la récidive de CHC.

Dans notre étude, la comparaison des deux groupes de patients selon la présence d'un TIPS ne retrouvait pas de risque de récidive supplémentaire dans le groupe des patients transplantés avec TIPS en place. Sur la totalité des 31 patients du groupe TIPS qui présentaient au moins un CHC sur l'explant, un seul a récidivé au cours du suivi (3%), contre 11 dans le groupe Non-TIPS (9%), avec un délai médian de suivi de 32 et 40 mois. Par ailleurs, l'analyse de la survie sans récidive à 5 ans était comparable dans les deux groupes (p=0,345). Enfin, en analyse uni-multivariée, le TIPS n'était pas retrouvé comme facteur de risque de récidive du CHC dans notre population. Tous ces éléments confirment que les patients ayant bénéficié d'un traitement pré-transplantation de leur hypertension portale, conséquence de la cirrhose conduisant elle-même au processus carcinologique, peuvent être considérés comme des patients ayant le même pronostic oncologique que les patients greffés pour CHC sans TIPS.

Dans notre série, la seule récidive survenue dans le groupe TIPS a été diagnostiquée à 4 ans-et-demi de la transplantation, chez un patient transplanté pour deux lésions de CHC dont la plus importante mesurait 25 mm, moyennement différenciée, associée à des lésions de dysplasie à grande cellule. Cette récidive, exclusivement ganglionnaire a été traitée par chimiothérapie par NEXAVAR.

La survenue d'une récidive dans le groupe Non-TIPS était fatale dans presque trois-quarts des cas, malgré un traitement pour 80% d'entre eux. Le traitement de cette récidive était majoritairement médical par chimiothérapie, 3 patients avaient pu être opérés de récidive pulmonaire, hépatique (ces deux patients étaient vivants à la fin du suivi) et ganglionnaire (patient décédé, atteinte osseuse associée). Enfin un patient avait pu bénéficier d'une radiofréquence d'une récidive hépatique.

Le TIPS ne grève pas le geste opératoire et ne modifie pas les suites post-opératoires

Notre étude tend à montrer que la présence d'un TIPS avant transplantation n'est pas associée à un taux de complications péri-opératoire plus important, il n'était pas retrouvé de durée opératoire plus importante dans le groupe TIPS, pas plus de pertes sanguines ni de transfusions supplémentaires. Il était noté des difficultés opératoires secondaires à la présence du shunt chez 10% des patients transplantés. On ne retrouvait pas plus de complications anastomotiques. Par ailleurs, la comparaison du taux de complications médicales et chirurgicales était comparable entre les deux groupes, la durée d'hospitalisation équivalente. En conclusion, la présence du shunt porto-systémique ne péjorait pas le geste opératoire ni la période post-opératoire précoce. La présence d'un TIPS permet de faire chuter les pressions veineuses portales et de fermer les shunt porto-systémiques développés par le patient et facilite le geste au cours de la transplantation.

Le TIPS ne modifie pas la survie globale après TH

La mortalité post-opératoire précoce était équivalente, 6% dans le groupe TIPS contre 8% dans le groupe Non-TIPS. La survie globale à 5 ans des deux groupes était comparable (p=0,549). Par ailleurs, la survie globale dans le groupe TIPS ne différait pas statistiquement selon la présence ou non d'un CHC à l'analyse de l'explant ; elle ne différait pas non plus dans le groupe Non TIPS. Le taux de mortalité à la fin du suivi était équivalent, 20% dans le groupe TIPS contre 26% dans le groupe Non TIPS. Ces résultats étaient inattendus. En effet, chez des malades présentant un score ASA (p=0,007) et un score OMS (p< 0,001) statistiquement plus grave, malgré une maladie cirrhotique plus avancée, avec un score de Child-Pugh statistiquement plus important (p=0,002), menant à une hypertension portale nécessitant la mise en place d'une dérivation artificielle, il est intéressant de noter qu'une fois traités par le shunt puis transplantés, la

cohorte de patient du groupe TIPS devient comparable à celle du groupe Non-Tips en termes de survie globale. La présence d'un TIPS, loin d'induire des résultats péjoratifs à long terme de la transplantation hépatique, permet aux patients les plus graves de bénéficier de celle-ci avec des résultats comparables à la population de patients transplantés.

Effet du TIPS sur la dysplasie hépatique

Notre étude n'a pas permis d'analyser l'effet du TIPS sur la présence de dysplasie hépatique sur l'explant, et en particulier sur la présence de dysplasie à grandes ou petites cellules. En effet, du fait du caractère multicentrique rétrospectif de l'étude, il existait une trop grande hétérogénéité dans le recueil de ces données. La recherche de dysplasie sur l'explant, et la caractérisation de celle-ci n'était pas toujours mentionnée sur le compte-rendu d'analyse anatomopathologique. La relecture rétrospective d'un grand nombre de foies explantés dans plusieurs centres n'a pas été possible. Afin de garantir la fiabilité des résultats présentés, il a donc été décidé de ne pas rapporter ces résultats. Toutefois, sur le faible nombre des patients bordelais, dont les données anatomopathologiques avaient pu être exhaustives sur la recherche de dysplasie, il n'a pas été trouvé d'association statistique enter la présence d'un TIPS et la présence de dysplasie, la présence de dysplasie à grande ni à petite cellule. Du fait d'un effectif trop restreint, ces résultats n'ont pas été présentés.

L'étude marseillaise publiée par Borentain en 2015 est la seule à avoir cherché et trouvé une association entre la présence d'un TIPS et l'observation de dysplasie hépatique. Les auteurs faisant toutefois remarquer que les lésions de dysplasie hépatique, en particulier la présence de dysplasie à petites cellules, faisaient le lit de la carcinogénèse, avec un continuum histologique menant progressivement à une authentique lésion de CHC.

Il ne nous a pas été possible trouver une telle association. Une étude prospective recherchant spécifiquement la présence de dysplasie et la

caractérisation de celle-ci par des pathologistes sensibilisés, au moyen d'un compte-rendu standardisé pour tous les centres de transplantation est nécessaire afin de pouvoir corroborer les résultats marseillais concernant l'association statistique entre la présence d'un TIPS et l'observation de dysplasie hépatique.

Complications de la pose du TIPS

La mise en place d'un TIPS est décidée chez des patients dont l'état clinique secondaire à l'hypertension portale majeure est précaire. Il s'agit d'une indication discutée au cas par cas. En effet l'implantation du shunt n'est pas dénuée de complication, dont la principale est l'apparition d'une encéphalopathie hépatique. Celle-ci est survenue dans 42% des cas dans notre série de patients avec TIPS. La prévalence dans la littérature est plutôt rapportée autour de 20-30%. Un taux important de décompensation post-procédure de la fonction hépatique a été retrouvé dans notre série, de l'ordre de 30%. Une des complications classiques était la thrombose du TIPS, chez un patient sur 10, nécessitant une nouvelle procédure radiologique de recanalisation +/- re-stenting. Il n'a pas été rapporté d'infection de la prothèse vasculaire.

Il persiste toutefois une contre-indication oncologique à la mise en place du TIPS, constituée par la présence d'une lésion de CHC au sein du trajet parenchymateux du shunt. La très grande majorité des TIPS étant implantés entre la veine sus-hépatique droite et la branche portale droite, une tumeur occupant l'aisselle de la Veine sus-hépatique droite constitue une contre-indication à une dérivation radiologique standard, sous peine de disséminer des cellules tumorales par effraction capsulaire.

CONCLUSION

Il est classique dans les équipes de transplantation hépatique de ne pas proposer la mise en place d'un TIPS chez les patients pouvant relever d'une greffe de foie pour cirrhose évoluée et particulièrement chez les patients présentant des critères de transplantation pour CHC. Les arguments développés dans la littérature, bien que discordants, laissaient supposer un effet à moyen et long terme du shunt radiologique sur le développement de lésions de dysplasie hépatique pouvant mener à l'apparition secondaire de CHC favorisés par le détournement du flux sanguin portal au profit d'une hyperartérialisation hépatique, de production de facteurs microangiogénèse tumorale en réaction à l'hypoxémie hépatique. Certaines données rapportent en outre une prévalence plus importante de CHC chez les patients porteurs de TIPS. Toutefois, ces articles sont peu nombreux et la plupart des études publiées ont échouées à démontrer une telle association. Il n'a jamais été publié d'études sur la récidive tumorale après transplantation sur la population des patients transplantés avec TIPS en place avant la greffe.

Les résultats de notre étude rétrospective multicentrique sur une population importante de patients transplantés avec TIPS démontrent d'une part une absence de risque de développer plus de CHC au cours de la période entre l'implantation du TIPS et la transplantation, malgré un recul médian suffisant d'environ un an, par rapport à une population témoin de patients transplantés successivement au cours de la même période de recueil. D'autre part, la survie globale des patients porteurs de TIPS est équivalente à celle de la population des patients transplantés sans TIPS, de même que la survie sans récidive. Il n'a pas été montré de récidive plus importante dans le groupe TIPS. Enfin, en analyse multivariée, le TIPS n'était pas retrouvé comme un facteur de risque de récidive tumorale après transplantation hépatique. Tous ces résultats confirment l'absence d'impact sur la survie globale ainsi que sur le pronostic oncologique à moyen et long terme des patients transplantés avec TIPS. Pour ces raisons, les résultats de notre étude suggèrent qu'il n'y a pas de raison objective de contre-indiquer la mise en place d'un TIPS chez les patients présentant une hypertension portale grave et pouvant

bénéficier d'une transplantation hépatique, même chez les patients présentant un CHC sur socle cirrhotique.

L'utilisation du TIPS permettrait chez ces patients de leur donner le temps nécessaire d'inscription sur liste de transplantation hépatique. Il nous paraît licite de proposer plus largement la mise en place d'un TIPS, dans un concept de « bridging therapy » pour accompagner ces patients vers le traitement curatif que représente la transplantation hépatique. Ces résultats devront cependant être confirmés par une étude plus large multicentrique prospective.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1 mars 2011;61(2):69‑90.

2. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El–Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based study. Gastroenterology. nov 2004;127(5):1372‑80.

3. Sala M, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic Prediction in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Semin Liver Dis. mai 2005;25(2):171‑80.

4. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2010. 417 p. (World Health Organization classification of tumours, 4th edition).

5. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. Arch Pathol Lab Med. juin 2011;135(6):704‑15.

6. Park YN, Roncalli M. Large liver cell dysplasia: a controversial entity. J Hepatol. nov 2006;45(5):734‑43.

7. International Consensus Group for Hepatocellular NeoplasiaThe International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. Hepatol Baltim Md. févr 2009;49(2):658‑64.

8. Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, Sezaki H, Someya T, Akuta N, et al. Dysplastic nodules frequently develop into hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. Cancer. 1 févr 2006;106(3):636‑47.

9. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 14 mars 1996;334(11):693‑9.

10. Zimmerman MA, Ghobrial RM, Tong MJ, Hiatt JR, Cameron AM, Hong J, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation: a review of preoperative and postoperative prognostic indicators. Arch Surg Chic Ill 1960. févr 2008;143(2):182‑188; discussion 188.

11. Moray G, Kirnap M, Akdur A, Soy E, Tezcaner T, Boyvat F, et al. Outcomes of Patients With Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplant.

Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant. nov 2015;13 Suppl 3:30‑2.

12. Rubin J, Ayoub N, Kaldas F, Saab S. Management of recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: a systematic review. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant. déc 2012;10(6):531‑43.

13. Yoo HY, Patt CH, Geschwind J-F, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 déc 2003;21(23):4329‑35.

14. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. mars 2007;13(3):391‑9.

15. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. déc 2007;13(12):1637‑44.

16. Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. mars 2008;14(3):272‑8.

17. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. Lancet Oncol. janv 2009;10(1):35‑43.

18. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatol Baltim Md. juin 2001;33(6):1394‑403.

19. Kim WR, Stock PG, Smith JM, Heimbach JK, Skeans MA, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: liver. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. janv 2013;13 Suppl 1:73‑102.

20. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver

Transplant Soc. janv 2004;10(1):36‑41.

21. Zarrinpar A, Kaldas F, Busuttil RW. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an update. Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT. juin 2011;10(3):234‑42.

22. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Gastroenterology. oct 2012;143(4):986-994-15.

23. Varona MA, Soriano A, Aguirre-Jaime A, Garrido S, Oton E, Diaz D, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: accuracy of the alpha-fetoprotein model in a single-center experience. Transplant Proc. févr 2015;47(1):84‑9.

24. Macdonald B, Sewell JL, Harper AM, Roberts JP, Yao FY. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of factors predicting outcome in 1074 patients in OPTN Region 5. Clin Transplant. juin 2015;29(6):506‑12.

25. Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Dittmar Y, Settmacher U, Rauchfuß F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma - factors influencing outcome and disease-free survival. World J Gastroenterol. 14 nov 2015;21(42):12071‑82.

26. Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. oct 2011;17 Suppl 2:S58-66.

27. Agopian VG, Harlander-Locke M, Zarrinpar A, Kaldas FM, Farmer DG, Yersiz H, et al. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients. J Am Coll Surg. avr 2015;220(4):416‑27.

28. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. Ann Surg. sept 2007;246(3):502-509-511.

29. Parfitt JR, Marotta P, Alghamdi M, Wall W, Khakhar A, Suskin NG, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after transplantation: use of a pathological score on explanted livers to predict recurrence. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. avr 2007;13(4):543‑51.

30. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lösch C, Beckebaum S, Broelsch CE, Lang H. Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1,198 cases. Eur J Med Res. 30 oct 2007;12(10):527‑34.

31. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, Assumpcao L, Maley W, Choti MA. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. Ann Surg. mars 2007;245(3):435‑42.

32. Qi X-S, Bai M, Yang Z-P, Fan D-M. Selection of a TIPS stent for management of portal hypertension in liver cirrhosis: An evidence-based review. World J Gastroenterol WJG. 7 juin 2014;20(21):6470‑80.

33. Boyer TD, Haskal ZJ, American Association for the Study of Liver Diseases. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. Hepatol Baltim Md. févr 2005;41(2):386‑400.

34. García-Pagán JC, Caca K, Bureau C, Laleman W, Appenrodt B, Luca A, et al. Early use of TIPS in patients with cirrhosis and variceal bleeding. N Engl J Med. 24 juin 2010;362(25):2370‑9.

35. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. Gastroenterology. sept 2007;133(3):825‑34.

36. Albillos A, Bañares R, González M, Catalina M-V, Molinero L-M. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. J Hepatol. déc 2005;43(6):990‑6.

37. Lo G-H, Liang H-L, Chen W-C, Chen M-H, Lai K-H, Hsu P-I, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. Endoscopy. août 2007;39(8):679‑85.

38. Rössle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. Gut. juill 2010;59(7):988‑1000.

39. Levi Sandri GB, Lai Q, Lucatelli P, Melandro F, Guglielmo N, Mennini G, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for a wait list patient is not a contraindication for orthotopic liver transplant outcomes. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant. oct 2013;11(5):426‑8.

40. Hidajat N, Vogl T, Stobbe H, Schmidt J, Wex C, Lenzen R, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Experiences at a liver transplantation center. Acta Radiol Stockh Swed 1987. sept 2000;41(5):474‑8.

41. Tripathi D, Therapondos G, Redhead DN, Madhavan KK, Hayes PC. Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt and its effects on orthotopic liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol. août 2002;14(8):827‑32.

42. Ankoma-Sey V, Wang Y, Dai Z. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells. Hepatol Baltim Md. janv 2000;31(1):141‑8.

43. Bjørneboe M, Andersen JR, Christensen U, Skinhøj P, Jensen OM. Does a portal-systemic shunt increase the risk of primary hepatic carcinoma in cirrhosis of the liver? Scand J Gastroenterol. janv 1985;20(1):59‑64.

44. Elizalde JI, Castells A, Planas R, Rodríguez-Iglesias MP, Bruix J, Brú C, et al. [Prevalence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with with portosystemic shunt. Cohort analysis]. Gastroenterol Hepatol. avr 1996;19(4):189‑93.

45. Libbrecht L, Maleux G, Verslype C, Nevens F, Roskams T. Influence of TIPS on development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatol Baltim Md. juill 2005;42(1):236; author reply 236-237.

46. Patel NH, Sasadeusz KJ, Seshadri R, Chalasani N, Shah H, Johnson MS, et al. Increase in hepatic arterial blood flow after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation and its potential predictive value of postprocedural encephalopathy and mortality. J Vasc Interv Radiol JVIR. nov 2001;12(11):1279‑84.

47. Perarnau JM, Sunyach H, Watelet J, Raabe JJ. Epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC) in transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) patients. In: Hepatology. WB SAUNDERS CO INDEPENDENCE SQUARE WEST CURTIS CENTER, STE 300, PHILADELPHIA, PA 19106-3399; 1996. p. 1390–1390.

48. Riggio O, Bosch J, Cabrera J, Jalan R, Merli M, Rossle M, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): Cumulative analysis of six randomized controlled trials. HEPATOLOGY. oct 1997;26(4):179‑179.

49. Bañares R, Núñez O, Escudero M, Fernández C, Vaquero J, Beceiro I, et al. Patients with cirrhosis and bare-stent TIPS may have increased risk of hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. mars 2005;41(3):566‑71.

50. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. sept 2002;8(9):749‑61.

51. De Santis A, Iegri C, Kondili L, Riggio O, Salvatori FM, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a retrospective case-control study. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. août 2014;46(8):726‑30.

52. Borentain P. Transjugular intrahepatic porto-systemic shunt is a risk factor for liver dysplasia but not hepatocellular carcinoma: A retrospective study of explanted livers. Digestive and Liver Disease.

53. Cirrhose et transplantation : quand faut-il y penser ? – FMC-HGE [Internet]. [cité 8 juill 2017]. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/cirrhose-et-transplantation-quand-faut-il-y-penser/

54. Surveillance de la cirrhose non compliquée – FMC-HGE [Internet]. [cité 8 juill 2017]. Disponible sur: http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2008-paris/surveillance-de-la-cirrhose-non-compliquee/

55. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». Thésaurus Natl Cancérologie Dig Juin 2015 En Ligne.

56. P. Otal, V. Chabbert, S. Lagarde, F. Zohra-Mokrane, C. Bureau, J.-P. Vinel, H. Rousseau. Anastomose portosystémique intrahépatique par voie transjugulaire (TIPS). EMC - RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE : Abdominale - Digestive 2013;8(3):1-12 [Article 33-665-A-40].

ANNEXES

Annexe 1: score ASA (American Society of Anestaesiology)

CATEGORIE ASA	ETAT DE SANTE PEROPERATOIRE
ASA 1	PATIENT N'AYANT PAS D'AUTRE AFFECTION QUE CELLE NECESSITANT L'ACTE CHIRURGICAL
ASA 2	PATIENT AYANT UNE PERTURBATION MODEREE D'UNE GRANDE FONCTION
ASA 3	PATIENT AYANT UNE PERTURBATION GRAVE D'UNE GRANDE FONCTION
ASA 4	PATIENT AYANT UN RISQUEVITAL IMMINENT
ASA 5	PATIENT MORIBOND

Annexe 2 : score de performance OMS

SCORE OMS	DESCRIPTION
OMS 0	CAPABLE D'UNE ACTIVITE IDENTIQUE A CELLE PRECEDANT LA MALADIE, SANS AUCUNE RESTRICTION
OMS 1	ACTIVITE PHYSIQUE DIMINUEE MAIS AMBULATOIRE ET CAPABLE DE MENER UN TRAVAIL
OMS 2	AMBULATOIRE, ET CAPABLE DE PRENDRE SOIN DE SOI, INCAPABLE DE TRAVAILLER. ALITE MOINS DE 50% DE SON TEMPS
OMS 3	CAPABLE SEULEMENT DE QUELQUES SOINS PERSONNELS. ALITE OU EN CHAISE PLUS DE 50% DU TEMPS
OMS 4	INCAPABLE DE PRENDRE SOIN DE SOIALITE OU EN CHAISE EN PERMANENCE

Annexe 3 : Score de Child-Pugh

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
ENCEPHALOPATHIE	ABSENTE	CONFUSION	COMA
ASCITE	ABSENTE	MINIME	ABONDANTE
BILIRUBINEMIE (µMOL/L)	<35	35 à 50	>50
ALBUMINEMIE (G/L)	> 35	28 à 35	< 28
TP (%)	> 50	40 à 50	< 40

SCORE TOTAL	CLASSE
5 ET 6	A
7 A 9	B
10 A 15	C

Annexe 4: Score de MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

MELD = (3,8 x ln [bilirubine mg/dL]) + (11,2 x ln [INR])
+ (9,6 x ln [créatinine mg/dL] + (6,4 x étiologie)*
**[0 si cholestatique ou alcoolique, 1 dans le cas contraire]*

Score développé initialement pour déterminer le pronostic à court terme des patients candidats à un TIPS.

Score pronostic puissant de la mortalité à court terme.

Permet de poser l'indication de la TH :

Les patients ayant un MELD inférieur ou égal à 14 ont une mortalité liée à la transplantation supérieure à celle de la cirrhose, par conséquent seuls les patients ayant un MELD supérieur ou égal à 15 sont candidats à la TH en dehors de quelques exceptions et du carcinome hépatocellulaire.

Annexe 5 : Score alpha-foeto-protéine

PARAMETRE	CLASSE	SCORE
AFP (NG/ML)	≤ 100	0
	100-1000	2
	> 1000	3
TAILLE	≤ 3 cm	0
	3-6 cm	1
	> 6 cm	4
NOMBRE DE NODULES	≤ 3	4
	> 4	2

Score réévalué tous les 3 mois par le centres de transplantation pour les lésions de CHC de plus de 2 cm

Annexe 6 : Score de Dindo-Clavien

GRADE	DEFINITION
GRADE I	TOUT EVENEMENT POST-OPERATOIRE INDESIRABLE NE NECESSITANT PAS DE TRAITEMENT MEDICAL, CHIRURGICAL, ENDOSCOPIQUE OU RADIOLOGIQUE. LES SEULS TRAITEMENT AUTORISES SONT LES ANTIEMETIQUES, ANTIPYRETIQUES, ANTALGIQUES, DIURETIQUES, ELECTRLYTE ET PHYSIOTHERAPIE.
GRADE II	COMPLICATION NECESSITANT UN TRAITEMENT MEDICAL N'ETANT PAS AUTORISE DANS LE GRADE I.
GRADE III	COMPLICATION NECESSITANT UN TRAITEMENT CHIRURGICAL, ENDOSCOPIQUE OU RADIOLOGIQUE.
IIIA	SANS ANESTHESIE GENERALE
IIIB	SOUS ANESTHESIE GENERALE
GRADE IV	COMPLICATION ENGAGEANT LE PRONOSTIC VITAL ET NECESSITANT DES SOINS INTENSIFS.
IVA	DEFAILLANCE D4UN ORGANE
IV B	DEFAILLANCE MULTI-VISCERALE
GRADE V	DECES

Annexe 7 : Compte-rendu anatomopathologique type pour Carcinome hépatocellulaire (CHU de Bordeaux)

Pièce opératoire (n°#)
Le prélèvement a intéressé une # mesurant # x # x # cm (#g).
Elle est le siège d'une tumeur # de # x # x # mm avec une marge saine de résection de # mm.
Un fragment de foie tumoral (Tm représentatif, #% tumoral) et de foie non tumoral a été congelé en tumorothèque et pour le CRB.
Le prélèvement a été échantillonné sur # blocs.

Histologiquement, la tumeur correspond à une formation nodulaire # encapsulée (# effraction capsulaire) constituée d'une ***prolifération carcinomateuse hépatocellulaire,*** # différenciée, d'architecture #, de cellules éosinophiles avec un effacement du réseau réticulinique. Il existe une capillarisation diffuse des sinusoïdes sur le CD34. Les cellules tumorales ont des atypies nucléaires # et des noyaux légèrement irréguliers pourvus d'un volumineux nucléole.
Ces cellules tumorales sont # pour le Glypican 3 et la Glutamine Synthétase.
L'indice de prolifération Ki67 est évalué à # %.

Extension tumorale :
Nodules multiples : #
Emboles vasculaires microscopiques : #
Engainement périnerveux : #
Envahissement des voies biliaires : #
Envahissement des grosses branches de la veine porte ou des veines sus hépatiques : #
Envahissement de la capsule de Glisson : #
Envahissement extra hépatique : #
Limite d'exérèse : les limites d'exérèse parenchymateuse sont # (marge chirurgicale saine minimale : # mm (bloc #)).

Foie non tumoral :
L'architecture hépatique est #conservée/#cirrhotique.
L'étude de la fibrose en colorations HES et Trichrome de Masson montre #.
A l'étage portal, la triade porte est conservée et il existe une inflammation #, #avec/sans altération de la lame bordante.
A l'étage lobulaire, les travées hépatocytaires sont régulièrement agencées. La stéatose est #, mixte à large prédominance macrovacuolaire, concernant #% des hépatocytes, #lobulaire, #avec/sans lésions de stéato-hépatite # (# foyers inflammatoires par champs, # cellules en dégénérescence ballonisante).
#Absence/présence de corps de Mallory.
#Présence/Absence de foyers de dysplasie # à grandes cellules/#à petites cellules.
#Absence/Présence de surcharge en fer en coloration de Perls.

CONCLUSION :
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE, # différencié, de # mm, du segment #, d'architecture #, de grade # d'Edmondson et Steiner.
 # microemboles vasculaires.
Les limites de résection sont #saines (marge chirurgicale minimale # mm).
Stade pTNM (8ème édition, 2016) : p# (#).

Foie non tumoral : #