



HAL
open science

Impact du syndrome métabolique et de la MAFLD dans le traitement par radiofréquence percutanée du carcinome hépatocellulaire

Thi Thu Nga Nguyen

► **To cite this version:**

Thi Thu Nga Nguyen. Impact du syndrome métabolique et de la MAFLD dans le traitement par radiofréquence percutanée du carcinome hépatocellulaire. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03197685

HAL Id: dumas-03197685

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03197685>

Submitted on 14 Apr 2021

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 CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019 - 2020

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2020

par

Madame NGUYEN Thi Thu Nga

Née le 24/11/1986 à Hung Yen, Vietnam

TITRE DE LA THÈSE :

**IMPACT DU SYNDROME MÉTABOLIQUE ET DE LA MAFLD DANS LE
TRAITEMENT PAR RADIOFRÉQUENCE PERCUTANÉE DU
CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE**

Président : Monsieur le Professeur DAO Manh Thong

Membres : Madame le Professeur PIQUET Marie-Astrid

Madame le Professeur GANNE CARRIE Nathalie

Monsieur le Professeur PELAGE Jean-Pierre

Directeur de thèse : Docteur NAULT Jean-Charles



UNIVERSITÉ DE CAEN ·
NORMANDIE

**UFR SANTÉ - FACULTE
DE MEDECINE**

Année Universitaire 2019/2020

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie

M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option
Radiothérapie	
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine
péri-opératoire	
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et
traumatologique	
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-
vasculaire	
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la
santé et prévention	
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine
nucléaire	
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie

M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino- Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie



UNIVERSITÉ DE CAEN ·
NORMANDIE

**UFR SANTÉ - FACULTE
DE MEDECINE**

Année Universitaire 2019/2020

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS

HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire

M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico- faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale

Mme NOEL DE JAEGHER Sophie

Médecine générale

M. PITHON Anni

Médecine générale

M. SAINMONT Nicolas

Médecine générale

Mme SCHONBRODT Laure

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle

Pharmacologie fondamentale

Mme DERLON-BOREL Annie

Hématologie

Mme LEPORRIER Nathalie

Génétique

Remerciements

En préambule à cette thèse, je souhaiterais adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes qui m'ont apporté leur aide pendant toutes ces années et qui ont contribué à l'élaboration de ce travail.

Je tiens à remercier de tout mon cœur mon directeur de thèse, le Docteur Jean-Charles NAULT, pour toute son aide, pour son écoute, pour son enthousiasme et pour sa disponibilité permanente tout au long de la réalisation de ce travail et sans qui cette thèse n'aurait jamais vu le jour. C'est à ses côtés que j'ai appris ce que rigueur et précision voulaient dire. Ce fut vraiment un grand plaisir de travailler avec lui.

Je tiens à remercier profondément le Professeur Manh Thông DAO qui a guidé avec bienveillance mes premiers pas de l'internat et qui a réveillé en moi la curiosité pour l'hépatologie. Sans son soutien et ses encouragements, je n'aurais pas eu l'opportunité d'enrichir mon parcours par des stages de qualité et n'aurais pas eu le courage d'aller au bout de mes rêves.

Je n'oublie pas d'exprimer ma profonde gratitude au Professeur Nathalie GANNE CARRIE de m'avoir accueillie au sein de son service lors de mon stage inter-CHU à l'hôpital Jean Verdier et de m'avoir proposé ce travail. Ses conseils ainsi que ses encouragements m'ont été d'une aide précieuse.

J'adresse tous mes remerciements au Professeur Marie-Astrid PIQUET qui m'a prodigué de nombreux conseils pendant l'internat et qui m'a aidé à corriger mes fautes de français à mes tout débuts avec bienveillance.

J'exprime ma gratitude au Professeur Jean-Pierre PELAGE de l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'être membre du jury de ma thèse.

Je n'oublierai pas le soutien du Docteur Isabelle OLLIVIER qui, de près comme de loin, m'a toujours encouragée et a fait de son mieux pour m'offrir des opportunités d'aller plus loin.

Je remercie également les équipes de recherche clinique de l'hôpital Jean Verdier, du CHU de Lyon, d'Angers et de Bordeaux pour leurs aides pendant mon recueil de données.

Merci du plus profond de mon cœur les Wondergirls de m'avoir accompagnée tout au long de l'internat, pour le meilleur et pour le pire. J'espère que notre amitié durera toujours.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes collègues pour leur aide et pour tous ces moments de partage pendant l'internat.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma chère famille, à Sébastien, à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenue et encouragée tout au long de l'internat. J'espère qu'ils trouveront dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.

ABRÉVIATIONS

AFP : Alphafœtoprotéine

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

CHC : Carcinome hépatocellulaire

EASL : European Association for the Study of the Liver

GGT : Gammaglutamyl transférase

HR : Hazard Ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IMC : Index de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MAFLD : Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

NASH : Non alcoholic steatohepatitis

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAL : Phosphatase alcaline

RF : Radiofréquence percutanée

TP : Taux de prothrombine

VHB : Hépatite virale B

VHC : Hépatite virale C

VO : Varices œsophagiennes

Figures et tableaux

Figure 1	Survie globale chez les patients atteints de CHC en France
Figure 2	Algorithme thérapeutique en fonction de la classification BCLC (Guideline EASL 2018)
Figure 3	Différentes méthodes d'ablation percutanée du carcinome hépatocellulaire
Figure 4	Caractéristiques histologiques de la MAFLD
Figure 5	Nouvelle définition de la MAFLD par un consensus d'experts
Figure 6	Survies et récurrences tumorales des patients avec CHC sur MAFLD
Figure 7	Distribution des éléments du syndrome métabolique en fonction de l'étiologie
Figure 8	Récidive tumorale globale en fonction de l'étiologie et des éléments du syndrome métabolique
Figure 9	Survie globale en fonction de l'étiologie et des éléments du syndrome métabolique
Tableau 1	Classification de Clavien Dindo
Tableau 2	Caractéristiques de la cohorte globale
Tableau 3	Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie
Tableau 4	Éléments du syndrome métabolique dans la population générale
Tableau 5	Comparaison des patients sans ou avec au moins un élément du syndrome métabolique pour les étiologies virales et alcooliques
Tableau 6	Analyse univariée par régression logistique de la survenue de complications post-ablation en fonction des éléments du syndrome métabolique
Tableau 7	Analyse univariée et multivariée des variables associées à la récurrence globale selon le modèle de Cox
Tableau 8	Analyse univariée et multivariée des variables associées à la récurrence à distance selon le modèle de Cox
Tableau 9	Analyse univariée des variables associées à la récurrence locale selon le modèle de Cox
Tableau 10	Analyse univariée et multivariée des variables associées à la survie sans récurrence selon le modèle de Cox
Tableau 11	Analyse univariée et multivariée des variables associées à la survie globale selon le modèle de Cox

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. Généralités sur le carcinome hépatocellulaire	1
2. Généralités sur la radiofréquence percutanée	4
3. MAFLD et carcinome hépatocellulaire	7
3.1. Incidence du carcinome hépatocellulaire sur MAFLD	7
3.2. Caractéristiques histologiques de la MAFLD	8
3.3. Impact de la MAFLD et du syndrome métabolique sur les traitements curatifs du CHC	9
4. Rationnel de l'étude	12
PATIENTS ET MÉTHODES	13
1. Patients et type d'étude	13
2. Critères diagnostiques positifs de CHC	13
3. Données cliniques, biologiques et radiologiques	14
4. Critères diagnostiques étiologiques	14
5. Modalité de la radiofréquence percutanée	16
6. Modalité de suivi des patients et classification des récives	17
7. Méthode d'évaluation des effets indésirables	17
8. Analyses statistiques	18
RÉSULTATS	20
1. Description de la série générale	21
2. Caractéristiques des patients ayant une MAFLD pure	22
3. Caractéristiques des patients en fonction des étiologies et prévalence du syndrome métabolique	25
4. Impact du syndrome métabolique sur les complications et le nombre de séance de radiofréquence	31
5. Impact de la MAFLD et du syndrome métabolique sur la récive locale, à distance et globale	33
6. Impact de la MAFLD et du syndrome métabolique sur la survie globale et la survie sans récive	39
DISCUSSION	44
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	50
BIBLIOGRAPHIE	51

Introduction

1) Généralités sur le carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 6ème cancer en termes d'incidence et la 4ème cause de décès par cancer dans le monde [1]. En France, l'incidence annuelle en 2018 était de 10580 cas, avec une nette prédominance masculine (77%) et un âge moyen au diagnostic de 69 ans chez l'homme et 73 ans chez la femme [2]. Il a été constaté une augmentation constante d'incidence de CHC en France depuis 20 ans avec une variation annuelle moyenne d'incidence depuis 1990 de 1,6 % chez l'homme et 3,5 % chez la femme. Cette augmentation d'incidence est également observée dans d'autres pays industrialisés [3,4,5]. Les projections pour 2030 prévoient une augmentation globale de 35 % par rapport à 2005 [5]. Selon l'estimation de l'OMS, plus d'un million de personnes mourraient de cancer primitif du foie dont le CHC en 2030 [6].

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques ces dernières années, le CHC reste un cancer de mauvais pronostic. Avec une survie à 5 ans de 18 %, le CHC est le 2ème cancer le plus mortel après le cancer du pancréas [7]. En France, l'analyse du PMSI basée sur plus de 33 000 cas incidents de CHC diagnostiqués entre 2009 et 2012 montre une médiane de survie globale tous stades évolutifs confondus de 9,4 mois (IC 95 % 9,2-9,8) [8] (Figure 1).

Figure 1 : Survie globale chez les patients atteints de CHC en France
[Goutté N, et al. J Hepatol 2017]

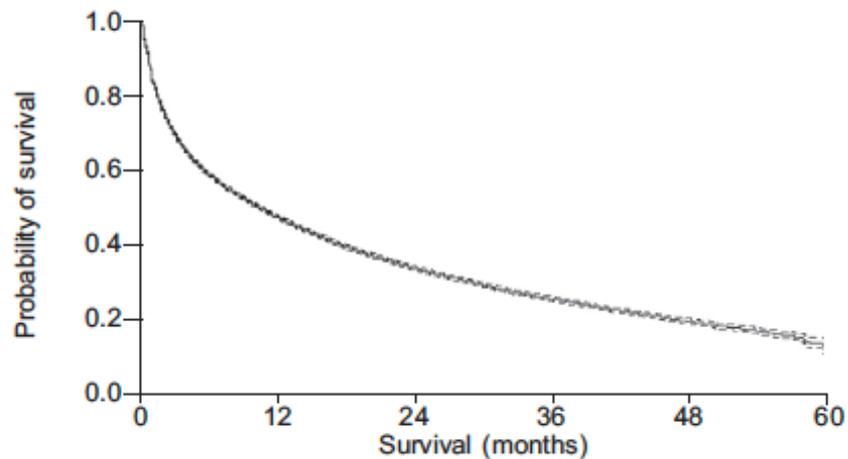


Figure 1 : Survie globale des patients atteints de CHC tous stades évolutifs confondus diagnostiqués entre 2009 et 2012 en France avec une médiane de survie à 9,4 mois [IC 95 % 9,2-9,8].

Le CHC survient majoritairement sur une hépatopathie chronique, le plus souvent parvenue au stade de cirrhose (> 70 %). Les hépatites virales B, C (VHB, VHC) et l'alcool sont les premières causes d'hépatopathie sous-jacente au CHC. On observe cependant un changement de tendance avec une diminution d'incidence de CHC liée au VHB et au VHC grâce au programme de vaccination et aux antiviraux d'action directe ; alors que la MAFLD, parallèlement à l'augmentation de prévalence d'obésité et du syndrome métabolique, pourrait devenir la première cause de CHC dans le monde, surtout en Occident [1]. Le terme « MAFLD » (« metabolic dysfunction-associated fatty liver disease » en anglais) désigne l'ensemble de stéatopathies hépatiques associées aux dysfonctions métaboliques, proposé par un consensus d'experts en 2020 [9] et largement accepté pour remplacer l'ancien terme « NAFLD » (« non alcoholic fatty liver disease » en anglais)

dont l'inconvénient est de limiter le diagnostic de cette pathologie à un diagnostic d'élimination mais pas un diagnostic positif.

Le CHC est souvent diagnostiqué à un stade avancé, limitant l'accès à un traitement curatif qui comprend la transplantation hépatique, la résection chirurgicale et la radiofréquence. L'ensemble de ces traitements curatifs permettent une survie globale à 5 ans jusqu'à 75 %. Or seulement moins de 20 % de patients sont éligibles à un traitement curatif au moment du diagnostic, compromettant ainsi le pronostic du cancer [10]. Une surveillance échographique semestrielle pour dépister précocement le CHC est recommandée en cas de cirrhose ou de fibrose avancée pour améliorer le pronostic global du CHC. L'amélioration du pronostic du CHC passe en premier lieu par la généralisation du dépistage par échographie hépatique chez les patients cirrhotiques afin d'identifier des CHC précoces et un accès à des méthodes de traitements curatifs. L'algorithme de prise en charge du CHC est guidé par la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) liant le stade tumoral (0 à D) au traitement reçu (divisé en traitement curatif, traitement endoartériel et traitement systémique) (Figure 2) [11].

Figure 2 : Algorithme thérapeutique en fonction de la classification BCLC (Guideline EASL 2018)

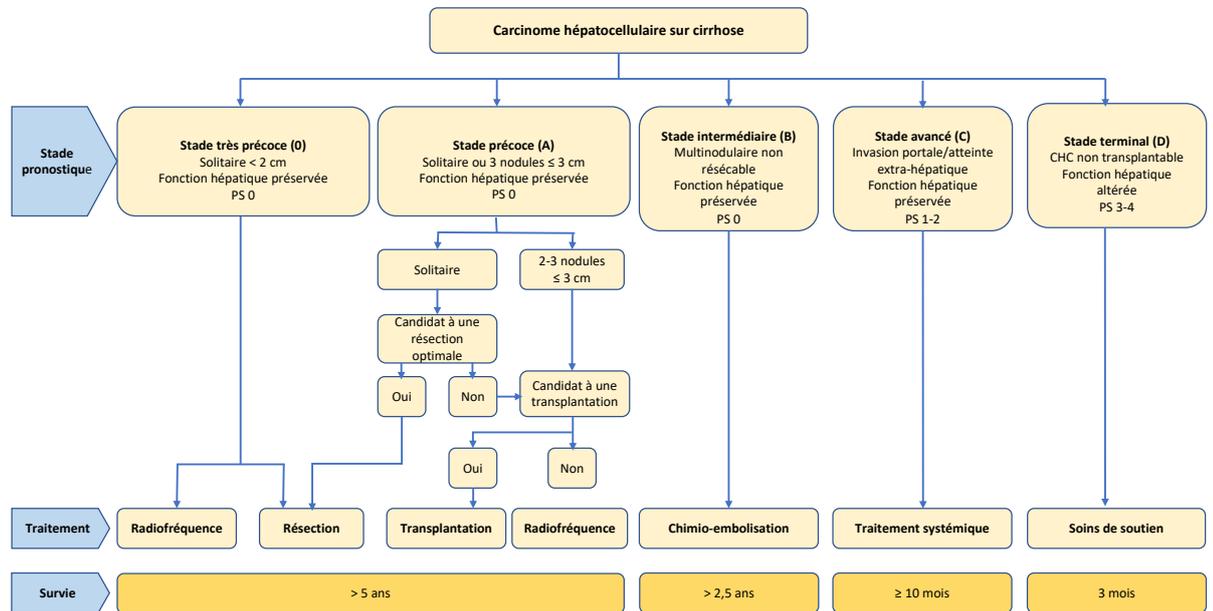


Figure 2 : Algorithme thérapeutique en fonction de la classification BCLC (Guideline EASL 2018) : Fonction hépatique préservée correspondant à un score Child Pugh A qui est la condition nécessaire pour tout traitement sauf la transplantation hépatique ; **PS** (« performance status » en anglais) : échelle de performance physique allant de 0 à 4 ; **Conditions à une résection optimale** : Child Pugh A, score de Meld < 10, pas d'hypertension portale, volume du parenchyme restant acceptable après résection. La radiofréquence, la résection et la transplantation sont des traitements curatifs du CHC. La chimio-embolisation et le traitement systémique font partie des traitements palliatifs. CHC : carcinome hépatocellulaire, BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer.

2) Généralités sur la radiofréquence percutanée

La radiofréquence percutanée (RF) fait partie des traitements curatifs du CHC. Il s'agit d'une méthode d'ablation percutanée thermique dont le principe est l'application d'un courant alternatif délivré par un générateur de

radiofréquence connecté à une aiguille-électrode, avec création d'un circuit électrique entre cette électrode positionnée dans la tumeur et de larges plaques de dispersion sur le patient. La chaleur générée par ce circuit électrique entraîne une nécrose tumorale.

La RF est utilisée comme une alternative à la chirurgie quand celle-ci est contre-indiquée (hypertension portale, tumeurs multiples nécessitant une résection trop large, fonction hépatique altérée, lourdes comorbidités). En effet, la RF présente de nombreux avantages par rapport à la chirurgie : traitement moins invasif avec meilleure préservation du parenchyme non tumoral, moins de morbidités [12], possibilité de répéter les séances. Dans une étude italienne multicentrique comparant les résultats oncologiques des patients traités par RF et résection chirurgicale pour un CHC unique ≤ 3 cm, malgré un taux de récurrence locale plus élevé chez les patients traités par RF (20,5 % versus 0,4%), il n'y avait pas de différence de survie globale entre les deux types de traitement, probablement lié à la possibilité de répéter les séances en cas de récurrence [13]. Dans une série prospective comparant la résection chirurgicale et la RF dans le traitement de nodule unique entre 2 et 5 cm, la RF présente plus de récurrence globale sans majoration de risque de récurrence locale, avec une survie globale similaire entre les deux groupes (86,7 % et 91,4 % à trois ans pour la radiofréquence et la résection chirurgicale, respectivement) [12]. Au total, plusieurs travaux [12,13,14] ont montré que la RF obtenait des résultats en termes de survie globale identiques à la résection hépatique pour les tumeurs de petite taille (moins de 20-30 mm) en faisant une alternative à la résection hépatique pour les stades très précoces dans les

recommandations européennes de prise en charge du CHC [11]. De plus, la RF constitue aussi un traitement d'attente validé avant la transplantation hépatique [15].

L'évolution technique des traitements percutanés (radiofréquence multibipolaire, microonde, électroporation) a permis d'élargir le champ d'application de l'ablation chez un plus grand nombre de malades qui paraissaient auparavant non accessibles à la radiofréquence monopolaire classique (Figure 3) [16]. L'électroporation irréversible permet de traiter les CHC situés dans des localisations à risque, les microondes d'avoir un traitement plus rapide avec potentiellement une marge d'ablation plus grande et la radiofréquence multibipolaire d'atteindre des volumes d'ablation plus élevés permettant de traiter des tumeurs de plus de 3 cm efficacement avec des marges de sécurité [16,17,18]. Ainsi une étude rétrospective a montré que la radiofréquence multibipolaire No Touch était associée à un taux de récurrence locale plus bas que la radiofréquence monopolaire classique [19].

Figure 3 : Différentes méthodes d'ablation percutanée du carcinome hépatocellulaire [Nault JC et al, J Hepatol 2018]

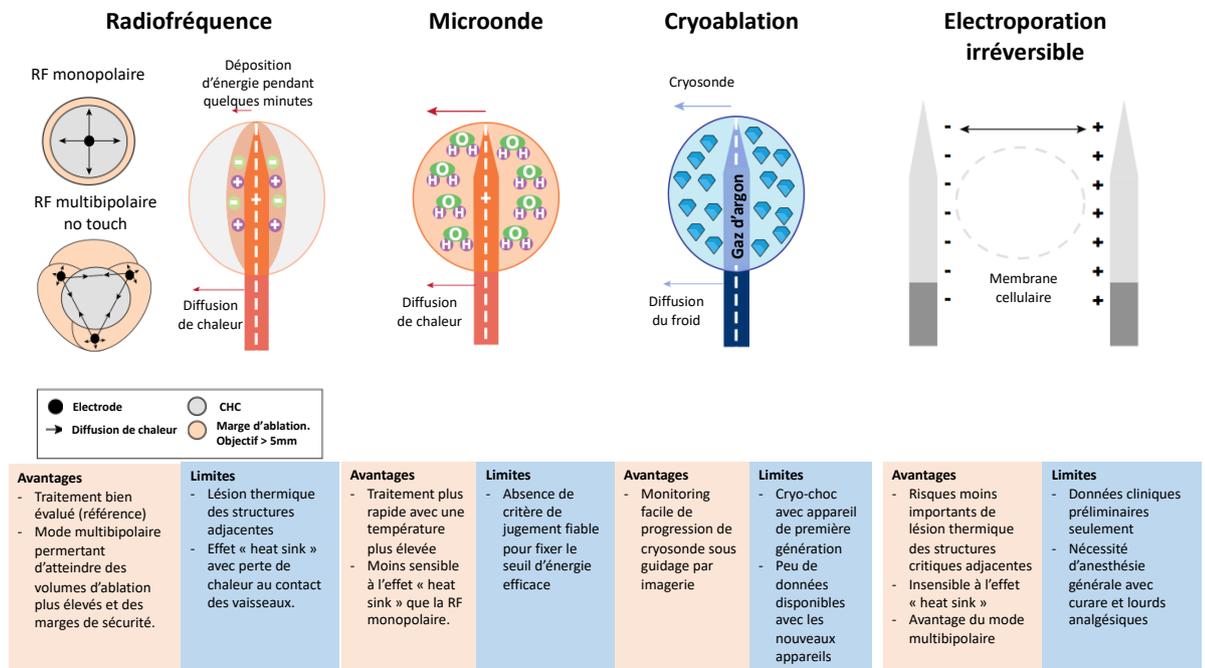


Figure 3 : Différentes méthodes d'ablation percutanée du carcinome hépatocellulaire. Mécanismes d'action, avantages et limites de différentes techniques d'ablation percutanée du carcinome hépatocellulaire. CHC : carcinome hépatocellulaire ; RF : radiofréquence.

3) MAFLD et carcinome hépatocellulaire

3.1. Incidence du carcinome hépatocellulaire sur MAFLD

Comme mentionné ci-dessus, parallèlement à une diminution d'incidence de CHC lié au VHB et au VHC liée à l'utilisation d'antiviraux efficaces, la MAFLD occupe une proportion de plus en plus importante parmi les premières causes d'hépatopathie chronique et de CHC. La prévalence de CHC sur MAFLD varie de 14,1 % à 21,5 % dans plusieurs études de population, avec une augmentation constante constatée dans

plusieurs parties du monde (9 % d'augmentation annuelle aux États-Unis, augmentation de dix fois entre 2000 et 2010 en Angleterre ainsi qu'un accroissement de 3,8 % à 12,2 % entre 2001 et 2010 en Corée du Sud) [20]. Elle présente la 2ème cause de transplantation hépatique et 3ème cause de CHC aux États-Unis [1]. En France, une personne sur six souffrait de MAFLD, ce qui constitue un véritable challenge de la santé publique [21].

3.2. Caractéristiques histologiques de la MAFLD

À l'échelle histologique, la MAFLD est caractérisée par une accumulation excessive de gras dans le foie et regroupe un large spectre de lésions hépatiques (Figure 4) [22]. En effet, elles peuvent aller d'une simple stéatose réversible (Figure 4a) à une stéatohépatite définie par la présence de stéatose, d'inflammation et de ballonnement hépatocytaire d'intensité variable (Figure 4b). La stéatohépatite peut progresser vers une fibrose hépatique avancée (Figure 4c) voire une cirrhose constituée avec souvent une disparition de lésions actives rendant parfois difficile le diagnostic étiologique (« burn-out NASH » en ancien terme) (Figure 4d). La cirrhose sur MAFLD expose à un risque élevé de CHC avec une incidence annuelle d'environ 2,6 % justifiant d'un dépistage semestriel systématique [23].

Figure 4 : Caractéristiques histologiques de la MAFLD

[Brunt EM, et al. Nature disease primers 2015]

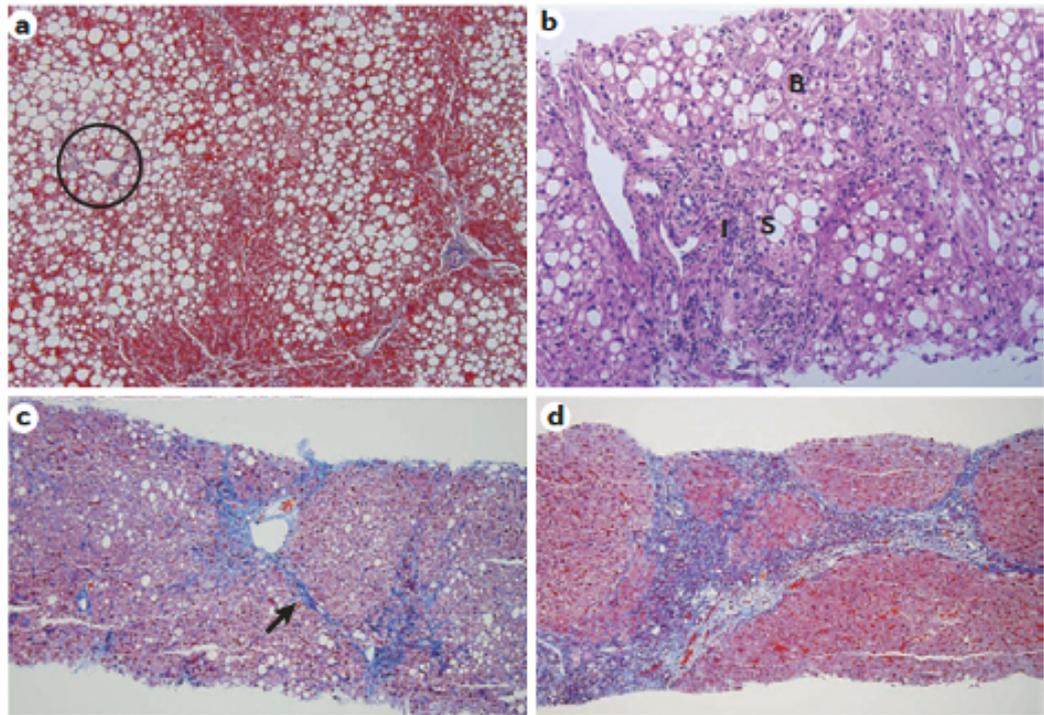


Figure 4 : **Caractéristiques histologiques de la MAFLD.** a) Stéatose marquée sans inflammation, sans ballonnement hépatocytaire ni fibrose. b) Stéatohépatite avec stéatose marquée (S), ballonnement (B), inflammation lobulaire et portale (I) et fibrose en pont. c) Fibrose avancée dans les espaces périnusoidales et fibrose en pont entre deux veines centrolobulaires. d) Cirrhose constituée avec fibrose annulaire sans lésion active.

3.3. Impact de la MAFLD et du syndrome métabolique sur les traitements curatifs du CHC

Dans la littérature, le CHC sur MAFLD présente des particularités par rapport à d'autres étiologies : patients plus âgés, sexe féminin prédominant, proportion plus importante du syndrome métabolique et de cardiopathie ischémique, plus lourdes co-morbidités, moins de cirrhose, score de Meld moins élevé, tumeur mieux différenciée [24,25,26,27].

Tous ces facteurs pourraient avoir un impact sur le choix thérapeutique, sur l'efficacité et sur la tolérance des traitements.

À ce jour, il existe peu d'études évaluant l'impact de la MAFLD sur les traitements curatifs de CHC. Les études publiées sont issues surtout de séries chirurgicales rétrospectives avec peu de données sur la radiofréquence. Dans l'étude de Yang et al [26], il n'y avait pas de différence de survie globale et de survie sans récurrence après résection chirurgicale de CHC sur MAFLD versus sur hépatite virale B. Selon l'étude de Wong et al [25], le CHC sur MAFLD avait une moindre survie globale après transplantation mais une meilleure survie globale après résection chirurgicale par rapport aux autres groupes (VHB, VHC et alcool). Il n'y avait pas dans cette étude de différence de survie globale entre les groupes après radiofréquence percutanée. Dans une étude multicentrique américaine (mais mixant plusieurs types de traitements curatifs), le CHC sur MAFLD avait une meilleure survie globale après traitement curatif par rapport au CHC sur VHC et/ou alcool [28]. Au total, le CHC sur MAFLD semble avoir une survie globale égale voire meilleure que les autres étiologies après un traitement curatif par résection chirurgicale ou radiofréquence percutanée. Les études étaient moins concordantes concernant la survie globale après transplantation du CHC sur MAFLD.

Concernant l'impact du syndrome métabolique et de ses éléments sur le pronostic des traitements curatifs de CHC, plusieurs études ont suggéré

une augmentation de morbidité péri-procédure et parfois de mortalité après résection ou transplantation chez les patients avec syndrome métabolique [29,30]. Dans une série rétrospective de 3973 patients ayant une résection hépatique toutes indications confondues [29], le risque de complications péri-opératoires était de 40 % plus élevé chez les patients avec syndrome métabolique (défini dans cette étude comme une présence concomitante d'un IMC > 30 kg/m², d'un diabète de type 2 et d'une hypertension artérielle). La mortalité à 30 jours était également plus importante (odds ratio à 2,7) chez ces patients en comparaison avec ceux sans syndrome métabolique. De façon intéressante, l'obésité seule n'était pas associée à une mortalité péri-opératoire dans cette étude, soulignant un rôle probablement synergique des éléments du syndrome métabolique dans la mortalité des traitements curatifs de CHC.

Bien que la morbidité et la mortalité péri-procédures sont plus importantes chez les patients avec syndrome métabolique, ces facteurs ne semblent pas associés à la survie globale et la survie sans récurrence après un traitement curatif de CHC. L'étude de Cauchy et al. évaluant le résultat oncologique après une résection chirurgicale de CHC uniquement chez les patients avec syndrome métabolique sans autre cause a montré une survie globale et sans récurrence à un an et à 3 ans comparables à celles d'autres étiologies rapportées dans la littérature [31]. Dans l'étude de Nair et al, un IMC supérieur à 40 kg/m² était associé à un risque plus important de non fonction primaire du greffon et à une moindre survie à 30 jours, à un an, à deux ans et à 5 ans chez les patients

transplantés toutes indications confondues [32]. Une étude monocentrique seulement est disponible montrant l'absence d'influence de l'IMC sur la survie et récurrence après ablation percutanée du CHC mais cette étude est monocentrique, mixant différents types de traitements percutanés (radiofréquence, injection d'éthanol, etc...), n'étudiant pas les complications post ablations et ne prenant pas en compte les autres éléments du syndrome métabolique ainsi que le sous-groupe spécifique des CHC développés sur MAFLD [33].

4) Rationnel de l'étude :

Comme cité ci-dessus, le CHC sur MAFLD semble survenir plus souvent chez les patients plus âgés avec davantage de comorbidités surtout cardiovasculaires et d'obésité. Or de tels facteurs peuvent limiter l'accès à un traitement curatif de CHC par chirurgie ou transplantation. La radiofréquence percutanée, moins morbide, pourrait être un bon choix dans le traitement curatif de CHC sur MAFLD. Actuellement il n'existe pas d'études spécifiquement dédiées à l'analyse de la survie et récurrence tumorale après radiofréquence percutanée chez les patients avec CHC développés sur MAFLD et à l'analyse de l'impact du syndrome métabolique sur les complications post RF chez les patients avec CHC quelque soit l'étiologie de l'hépatopathie. C'est dans ce contexte que nous avons réalisé cette étude dont l'objectif est de comparer l'efficacité et le profil de tolérance de la radiofréquence percutanée multibipolaire dans le traitement du CHC sur MAFLD en comparaison avec d'autres étiologies (alcool, VHB et VHC) et l'influence des éléments du syndrome métabolique chez ces patients.

Patients et méthodes

1) Patients et type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant les patients de quatre centres hospitalo-universitaires : CHU d'Angers, CHU de Bordeaux, CHU de Lyon et hôpital Jean Verdier de l'APHP. La période d'inclusion était entre janvier 2008 et décembre 2018.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : 1) Patient de plus de 18 ans, 2) CHC prouvé histologiquement ou ayant des critères radiologiques typiques au scanner et/ou à l'IRM selon les critères EASL 2018 [11], 3) CHC répondant aux critères de Milan : nodule unique de moins de 5 cm ou jusqu'à 3 nodules de maximum de 3 cm, 4) Premier traitement par radiofréquence percutanée multibipolaire (soit intratumoral soit en technique No Touch), décidé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, 5) Naïf de tout traitement antérieur, 6) Pour lesquels les éléments du syndrome métabolique étaient disponibles.

2) Critère diagnostique positif de CHC

La méthode de référence pour le diagnostic positif de CHC était une analyse histologique d'un fragment tumoral obtenu par ponction dirigée sous échographie ou scanner, comparé, chaque fois que c'est possible, à un fragment de foie non tumoral.

Quand la biopsie n'était pas réalisable, le diagnostic de CHC était retenu, seulement validé en cas de cirrhose, pour les nodules de plus d'un centimètre de diamètre quand il présente des caractéristiques typiques de CHC au

scanner et/ou à l'IRM avec injection de produit de contraste et acquisition en 4 phases (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec wash-out à la phase portale ou tardive) (recommandation EASL 2018) [11].

3) Données cliniques, biologiques et radiologiques

Les données démographiques classiques, antécédents médicaux, éléments du syndrome métabolique, causes de l'hépatopathie sous-jacente, score de Child Pugh, taux de plaquettes, nombre et taille de tumeur à l'imagerie, taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP) sérique et présence d'hypertension portale endoscopique ont été recueillies. Les données étaient recueillies avant le traitement percutané du CHC.

4) Critères diagnostiques étiologiques :

Le CHC était attribué à l'alcool quand la consommation éthylique était significative (au moins 21 verres par semaine chez l'homme et au moins 14 verres par semaine chez la femme) sans infection virale B et/ou C ou hémochromatose et quelque soit la présence d'éléments du syndrome métabolique. Le groupe de CHC sur hépatite B était constitué de patients dont l'antigène HBs était positif, sans VHD sans VHC associé, quelque soit le niveau de consommation d'alcool ou quelque soit la présence d'éléments du syndrome métabolique. Le groupe de CHC sur hépatite C comprenait les patients avec anticorps anti-VHC positif, sans co-infection avec le VHB et quelque soit la quantité de consommation d'alcool ou quelque soit la présence d'éléments du syndrome métabolique. Le groupe de CHC sur MAFLD pure était constitué de patients qui ne consommaient pas d'alcool, n'avaient pas

d'hépatite virale B et C chronique ni d'autres causes d'hépatopathies rares (hémochromatose, hépatite auto-immune...) et qui avaient au moins un élément du syndrome métabolique.

Les critères pour le syndrome métabolique étaient extrapolés à partir de la définition proposée par Alberti et Grundy en 2009 combinant les critères de l'IDF (International Diabetes Federation) et de l'AHA/NHLBI 2005 (American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute) [34]. Le syndrome métabolique était défini par la présence concomitante d'au moins trois des critères suivants : 1) glycémie à jeun > 5,6 mmol/L et/ou prise de traitement antidiabétique, 2) HDL-cholestérol < 1 mmol/L et/ou prise de traitement hypocholestérolémiant, 3) triglycéridémie > 1,7 mmol/L et/ou prise de traitement hypotriglycéridémiant, 4) hypertension artérielle systolique > 130 mmHg et/ou diastolique > 85 mmHg et/ou prise de traitement antihypertenseur et 5) obésité avec IMC \geq 30 kg/m² qui est suggéré par plusieurs études comme bon indicateur pour remplacer le tour de taille [35,36].

À noter que même si nous avons utilisé le nouveau terme « MAFLD » pour remplacer l'ancien terme NAFLD par souci de conformité avec les nouvelles recommandations, nous n'avons pas pu appliquer la totalité de nouveaux critères proposés pour la définition de la MAFLD par manque de données du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

Figure 5 : Nouvelle définition de la MAFLD par un consensus d'experts
[Eslam et al, J Hepatol 2020].

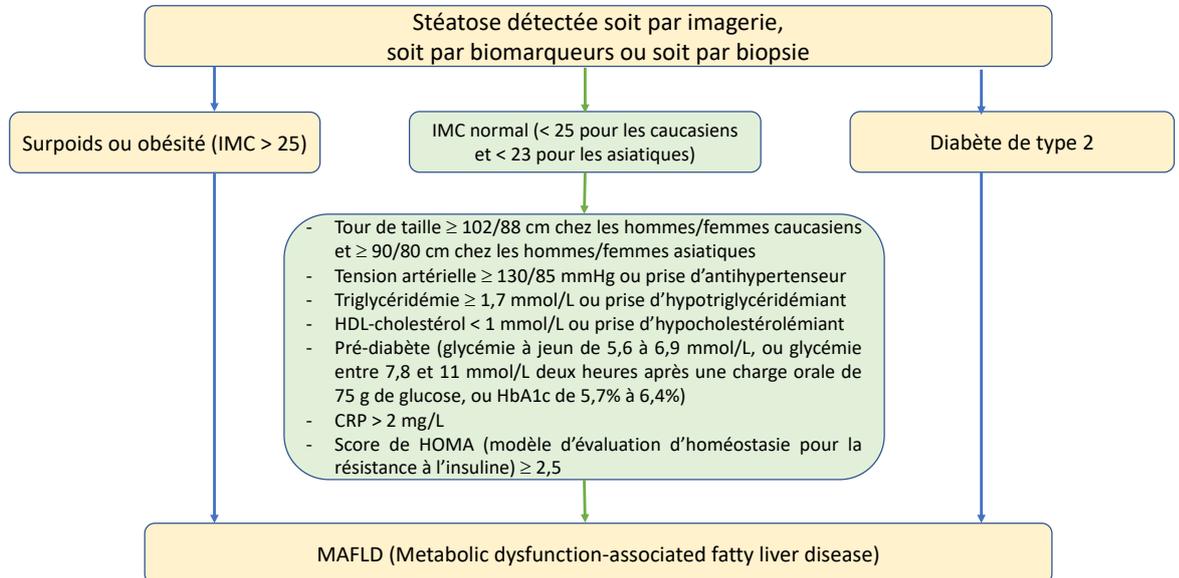


Figure 5 : Nouvelle définition de la MAFLD proposée par un consensus d'experts. La MAFLD est définie par la présence de stéatose décelée soit par imagerie, soit par biomarqueurs, soit par biopsie, associée à un surpoids/obésité (IMC > 25 kg/m²) et/ou un diabète de type 2. En cas d'IMC normal (< 25 pour les Caucasiens et < 23 pour les Asiatiques), la nouvelle définition exige la présence d'au moins deux des facteurs de risque métaboliques mentionnés dans la figure 5.

5) Modalité de la radiofréquence percutanée

Tous les patients inclus dans cette étude ont été traités sous anesthésie générale par radiofréquence percutanée multibipolaire que ce soit par positionnement intratumoral des électrodes soit par méthode extratumorale multibipolaire No Touch. L'efficacité de la radiofréquence percutanée était évaluée à un mois par une imagerie hépatique injectée. Une ablation complète était définie par l'absence de prise de contraste artérielle dans la zone

d'ablation au contrôle par imagerie. Des séances supplémentaires d'ablation percutanée étaient possibles en cas de reliquat tumoral. Un échec de traitement était défini par l'impossibilité d'obtenir une ablation complète malgré des séances itératives de radiofréquence percutanée.

6) Modalité de suivi des patients et classification des récurrences

L'efficacité de RF percutanée était évaluée à un mois du traitement par scanner hépatique et/ou IRM comme détaillé ci-dessus. En cas d'absence de récurrence, une imagerie en coupe était réalisée tous les 3 mois pendant deux ans puis tous les 6 mois associée à un bilan biologique comportant une AFP et à un examen clinique.

La récurrence globale était définie comme une première récurrence de CHC après la RF quel que soit le type de récurrence.

La récurrence locale était définie comme une récurrence dans ou au contact de la zone d'ablation, les échecs de traitement percutané malgré ablation itérative ont été inclus comme une récurrence locale dans l'analyse.

La récurrence à distance était définie comme une récurrence de CHC soit dans le foie à distance de la zone d'ablation, soit en extra-hépatique. Les patients étaient suivis jusqu'à la date de point juin 2020.

7) Méthode d'évaluation des effets indésirables

La gravité des effets secondaires post-procédure était classée selon la classification Clavien Dindo : grade 0 (absence de complication), complication mineure (grade 1 - 2) et complication majeure (grade \geq 3) (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de Clavien Dindo

Classification de Clavien Dindo	
Grade 0	Absence de complication
Grade I	Tout écart par rapport à une évolution postopératoire normale, sans aucun besoin de traitement chirurgical, endoscopique, radiologique ou médical, débridement d'abcès de paroi au lit du malade. Traitements autorisés : antiémétiques, antipyrétiques, analgésiques, diurétiques, électrolytes et kinésithérapie.
Grade II	Nécessité de traitements pharmacologiques autres que ceux autorisés ci-dessus ; indication de transfusion ou de nutrition parentérale totale.
Grade III	Complication nécessitant un traitement chirurgical, endoscopique ou radiologique. Grade IIIa : sous anesthésie locale, grade IIIb : sous anesthésie générale.
Grade IV	Complications menaçantes, y compris neurologiques centrales ; indication d'USI (unité de soins intensifs). GradeIV a : défaillance d'un organe (y compris dialyse). GradeIV b : défaillance multi-viscérale.
Grade V	Décès

8) Analyses statistiques

Les caractéristiques des patients de chaque groupe étaient exprimées en nombre et en pourcentage pour les variables qualitatives et en médiane avec écart interquartile pour les variables quantitatives. Le test de Fisher exact a été utilisé pour comparer les proportions entre deux groupes. Le test χ^2 a été utilisé pour comparer les proportions quand il y avait plus de 2 groupes. La comparaison de médianes a été réalisée par le test Mann Whitney entre deux groupes et par le test Kruskal-Wallis entre plus de deux groupes. Tous les tests étaient bilatéraux avec une valeur p significative fixée à $< 0,05$.

La survie sans récurrence était définie par le temps entre la date du traitement et la date de la première récurrence ou la date du décès chez les patients n'ayant pas récidivé. Les patients sans récurrence pendant le suivi ont été censurés à la date de la dernière nouvelle. La survie globale était la durée de temps entre la

date du traitement et la date de la dernière nouvelle ou de décès. Dans ces différentes analyses, les patients ayant une transplantation hépatique ont été censurés à la date de transplantation hépatique.

Une analyse univariée puis multivariée selon le modèle de Cox a été effectuée pour déterminer les variables associées à la survie globale, la survie sans récurrence et les différents types de récurrences tumorales. Une analyse par régression logistique uni puis multivariée a été effectuée pour étudier les variables associées aux nombres de séances percutanées et aux complications post-procédures. Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et la différence entre les courbes de survie évaluée selon le test du log-rank. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Résultats

1) Description de la série générale

520 patients ont été inclus dans l'étude dont la répartition selon les centres était la suivante : 22 patients d'Angers, 40 patients de Bordeaux, 259 patients de Jean Verdier et 199 patients de Lyon. La durée médiane de suivi était de 36,7 mois (23,3 – 57,5).

L'âge médian était de 66,2 ans avec une prédominance masculine (427 soit 82,1 %). 286 patients (55%) consommaient de l'alcool activement ou avaient un antécédent de consommation excessive d'alcool. 40 patients (7,7 %) avaient une infection par le virus de l'hépatite B et 174 patients (33,5 %) par le virus de l'hépatite C (Tableau 2).

La cirrhose était présente dans la majorité des cas (95%) dont la plupart étaient au stade Child Pugh A (89,4 %) (Tableau 2). Concernant les caractéristiques de tumeur, la plupart des patients avaient un nodule unique (421 soit 80,9 %) avec une taille médiane du plus grand nodule de 25 mm (IQR 20 - 30). Deux tiers de CHC étaient bien différenciés avec Edmonson grade I-II parmi les 286 patients pour qui les données histologiques étaient disponibles (biopsie tumorale en pré ou per procédure, données non détaillées).

Le nombre de séances de RF percutanée pour atteindre une ablation complète était de 1 chez 468 patients (90 %), de 2 chez 45 patients (8,6 %), de 3 chez 5 patients (1 %) et de 4 chez 2 patients (0,4 %). 5 patients (1%) ont un échec répété de procédures percutanées ne permettant pas une ablation totale de la tumeur

Tableau 2 : Caractéristiques de la cohorte globale (n=520)

	Données disponibles	Cohorte globale
Âge (années)	520	66,2 (58,5 - 73,8)
Sexe Homme	520	427 (82,1)
Consommation d'alcool	520	286/520 (55)
Hépatite C chronique	520	174 (33,5)
Hépatite B chronique	520	40 (7,7)
MAFLD pure	520	62 (11,9)
Hémochromatose	520	12 (2,3)
Cirrhose	520	494 (95)
Child Pugh A	518	463 (89,4)
VO de Grade I	471	89 (18,9)
VO de Grade II-III	471	128 (27,2)
ASAT (X normale)	513	1,2 (0,9 - 1,7)
ALAT (X normale)	514	1 (0,7 - 1,5)
PAL (X normale)	511	0,9 (0,7 - 1,2)
GGT (X normale)	513	1,9 (1 - 4)
Albumine (g/L)	464	37 (34 - 40)
Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)	518	14 (10 - 23)
TP (%)	518	80 (70 - 90)
Plaquettes ($10^3/\text{mm}^3$)	519	117 (85 - 160)
Caractéristiques de carcinome hépatocellulaire		
AFP (ng/mL)	514	7 (4 - 18,7)
1 CHC	520	421 (80,9)
2 CHC	520	81 (15,6)
3 CHC	520	18 (3,5)
Plus grand nodule (mm)	520	25 (20 - 30)

AFP = alpha-fœtoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL= phosphatase alcaline, TP = taux de prothrombine, VO = varices œsophagiennes

2) Caractéristiques des patients ayant une MAFLD pure

62 patients sur 520 appartenait au groupe MAFLD pure (Tableau 3 pour les caractéristiques détaillées). L'âge médian de ces patients était de 72,6 années avec 74 % d'homme. 91,9 % avaient une cirrhose sous-jacente, Child Pugh A dans 87 % des cas avec 39 % de VO grade II/III. 17,7 % des patients avaient une cardiopathie ischémique. Une histologie du foie non tumorale avec une évaluation du score SAF était disponible chez 42 patients (67,7 % des cas). Le score SAF (acronyme de Stéatose, Activité et Fibrose) est un outil proposé par Bedossa et al. en 2012 pour décrire et grader les lésions de la MAFLD [37]. Parmi ces 42 patients, la stéatose était présente chez 31 patients (73,8 % dont la proportion de S1/S2/S3 était de 45,2/23,8/4,8 %, respectivement), l'inflammation et/ou ballonnement hépatocytaire chez 34 patients (80,9 % dont la proportion de A1/A2/A3/A4 était de 35,7/42,8/0/2,4 %, respectivement) et la fibrose chez 41 patients (97,6 % dont la proportion de F1/F2/F3/F4 était de 2,4/2,4/9,5/83,3 %, respectivement).

La médiane de survie globale des patients ayant une MAFLD pure était de 79 mois avec un taux de survie à 1 an de 90%, 3 ans de 71% et 5 ans de 59% (Figure 6). Le temps médian à la récurrence tumorale locale était de 22 mois avec un taux de récurrence locale à 1, 3 et 5 ans était de 2%, 20% et 20% et le taux de récurrence à distance était de 21%, 55% et 67% à 1,3 et 5 ans (Figure 6).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie

	MAFLD pure (n = 62)	Alcool (sans VHB et sans VHC) (n = 225)	VHB (n = 36)	VHC (n = 171)	p
Âge (années)	72,6 (66,2 - 76,6)	66,6 (59,9 - 73,3)	61,5 (54,3 - 67,7)	62,3 (54,6 - 72,8)	< 0,0001
Homme (%)	46 (74,2)	208 (92,5)	33 (91,7)	120 (70,2)	< 0,0001
Diabète type 2 (%)	45 (72,6)	116 (51,8)	11 (30,6)	59 (34,5)	< 0,0001
Hypertension artérielle (%)	47 (75,8)	120 (53,6)	13 (36,1)	69 (40,4)	< 0,0001
Dyslipidémie (%)	33 (53,2)	71 (31,7)	8 (22,2)	32 (18,7)	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	30,3 (27,7 - 33,1)	27,7 (24,8 - 31,2)	27,3 (23,6 - 30,3)	25,9 (23,4 - 29,3)	< 0,0001
0 élément du SM	0 (0)	44 (19,6)	15 (41,7)	61 (35,7)	< 0,0001
1 élément du SM	10 (16,1)	56 (25)	8 (22,2)	50 (29,2)	
2 éléments du SM	21 (33,9)	63 (28,1)	5 (13,9)	40 (23,4)	
3 éléments du SM	15 (24,2)	44 (19,6)	7 (19,4)	15 (8,8)	
4 ou 5 éléments	16 (25,8)	17 (7,6)	1 (2,8)	5 (2,9)	
Consommation d'alcool (%)	0 (0)	225 (100)	8 (22,2)	49 (28,7)	< 0,0001
Cardiopathie ischémique (%)	11 (17,7)	22 (9,8)	4 (11,1)	8 (4,7)	0,017
Cirrhose	57 (91,9)	220 (97,8)	35 (97,2)	157 (91,8)	0,022
Child Pugh A	54 (87,1)	203 (90,2)	32 (88,9)	152 (89,4)	0,874
Absence de VO	27 (48,2)	104 (50,7)	26 (76,5)	85 (55,6)	0,001
VO Grade I	7 (12,5)	37 (18,1)	2 (5,9)	40 (26,1)	
VO Grade II-III	22 (39,3)	64 (31,2)	6 (17,7)	28 (18,3)	
ASAT (X normale)	1,2 (0,9 - 1,6)	1,1 (0,9 - 1,5)	1,1 (0,8 - 1,5)	1,5 (1 - 2,5)	< 0,0001
ALAT (X normale)	1 (1 - 1,4)	1 (0,7 - 1,2)	1,2 (0,8 - 1,7)	1,3 (0,8 - 2,2)	< 0,0001
PAL (X normale)	1 (0,7 - 1,3)	0,9 (0,7 - 1,1)	0,8 (0,6 - 1)	0,9 (0,7 - 1,2)	0,171
GGT (X normale)	2,2 (2,1 - 2,2)	2,1 (1,2 - 4,3)	1,5 (0,9 - 3,5)	1,6 (0,9 - 3,4)	0,008
Albumine (g/L)	37 (34 - 41)	37 (33,7 - 40)	39 (36,8 - 40,7)	37 (34 - 40)	0,160
Bilirubine (µmol/L)	13 (9 - 19)	16,5 (11 - 25)	11,5 (9,8 - 17,5)	13 (10 - 21)	0,005
TP (%)	81,5 (72,5 - 91,8)	76 (68 - 86)	84 (71 - 96)	83 (70 - 91)	0,005
Plaquettes (/mm ³)	123 (94 - 174)	116 (89 - 156)	137 (102 - 157)	110 (78 - 152)	0,082
Caractéristiques des CHC					
AFP (ng/mL)	5 (3 - 9)	6 (4 - 12,7)	6,5 (4 - 28,3)	9 (4,15 - 29,5)	0,002
1 CHC	50 (80,6)	184 (81,8)	33 (91,7)	133 (77,8)	0,490
2 CHC	10 (16,1)	32 (14,2)	2 (5,6)	33 (19,3)	
3 CHC	2 (3,2)	9 (4)	1 (2,8)	5 (2,9)	
Taille du plus grand nodule	24,5 (20 - 30)	25 (20 - 30)	25 (16,8 - 30)	25 (20 - 30)	0,902

AFP = alpha-fœtoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL = phosphatase alcaline, TP = taux de prothrombine, SM = syndrome métabolique, VHB = virus de l'hépatite B, VHC = virus de l'hépatite C, VO = varices œsophagiennes

Figure 6

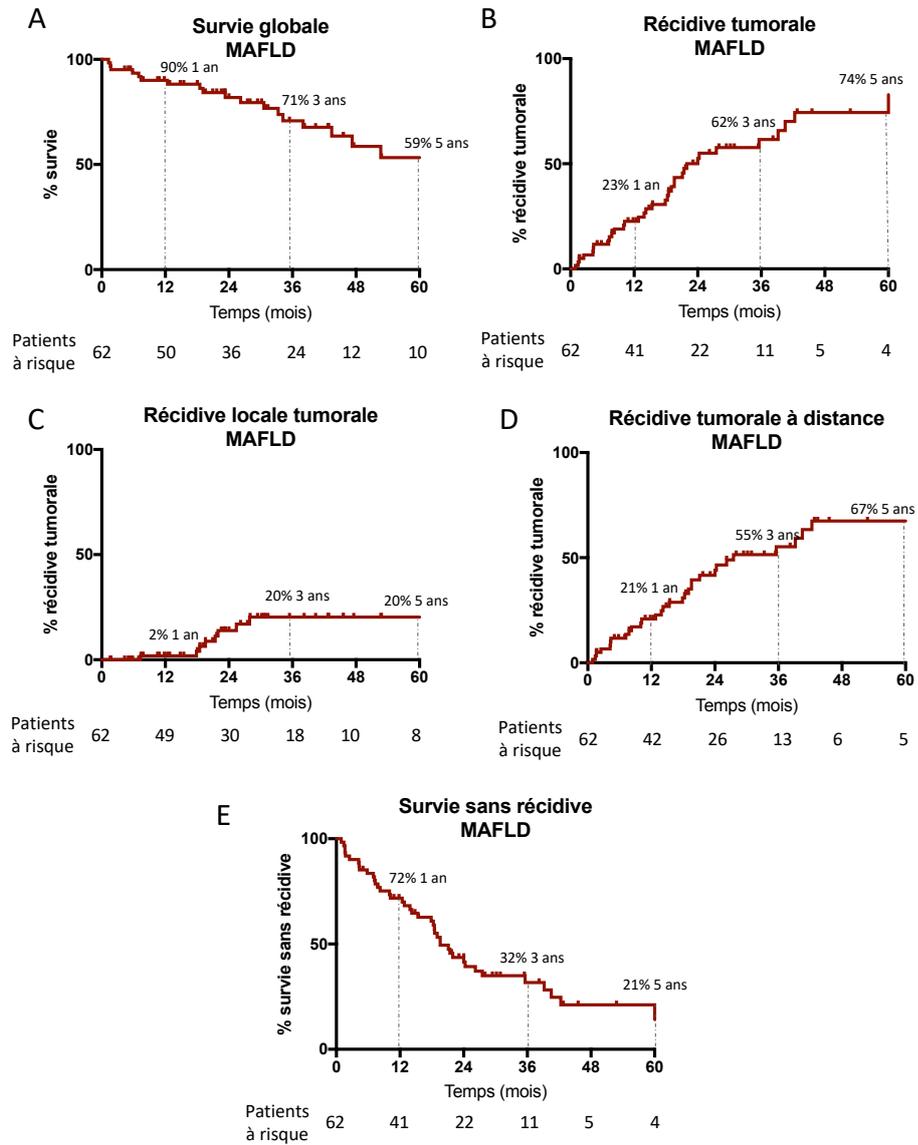


Figure 6 : Survies et récurrences tumorales des patients avec CHC sur MAFLD. Survie globale (A), récurrence tumorale globale (B), récurrence tumorale locale (C), récurrence tumorale à distance (D) et survie sans récurrence (E) chez les patients ayant une MAFLD pure (n=62). Les courbes ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier. MAFLD : metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

3) Caractéristiques des patients en fonction des étiologies et prévalence du syndrome métabolique

Parmi les 520 patients de la série globale, 23,3 % de patients (121) présentaient un syndrome métabolique défini par la présence d'au moins 3 parmi les cinq éléments du syndrome métabolique, 239 (46 %) patients avaient un diabète de type 2, 259 (49,9 %) une hypertension artérielle et 147 (28,3 %) une dyslipidémie. L'IMC médian était de 27,2 kg/m² incluant 39,2 % de patients en surpoids et 29,8 % de patients obèses et 9,6 % avec un BMI à plus de 35 (Tableau 4 et Figure 7).

Les 62 patients (12,6 %) avec MAFLD pure ont été ensuite comparés à 225 patients (45,5 %) avec une consommation chronique d'alcool (sans infection virale mais pouvant avoir des éléments du syndrome métabolique), 36 patients (7,3 %) avec une hépatite B chronique et 171 patients (34,6 %) avec une hépatite C chronique, soit 494 patients au total (Tableau 3). Les autres patients (26/520) n'étaient pas classés dans ces groupes car ils présentaient d'autres co-facteurs tels que le VHD, une hémochromatose ou une hépatite auto-immune.

Les patients du groupe MAFLD pure et du groupe de consommation d'alcool chronique avaient un âge médian significativement plus élevé (72,6 et 66,6 ans respectivement) par rapport à celui des autres groupes (61,5 ans et 62,3 ans pour le VHB et VHC, $p < 0,0001$) (Tableau 3).

Le sexe masculin était plus fréquent dans le groupe alcool (92,5 %) et VHB (91,7%) que dans les groupes MAFLD et VHC (74 et 70 % respectivement, $p < 0,0001$). La proportion de cirrhose était significativement plus faible dans le groupe MAFLD et VHC (91.9% et 91.8%) comparé au groupe alcool et VHB (97,8% et 97,2% respectivement, $p = 0,022$). Comparée aux autres groupes, la cirrhose sur MAFLD avait une hypertension portale plus importante avec 39,3 % de varices œsophagiennes de grade II et III ($p = 0,004$) et plus de patients avec une cardiopathie ischémique (17,7%, $p = 0,017$). Les caractéristiques tumorales n'étaient pas significativement différentes entre les groupes à l'exception d'une médiane d'AFP légèrement plus élevée dans le groupe VHC (Tableau 3).

En termes d'éléments du syndrome métabolique, l'IMC du groupe MAFLD pure était de 30,3 kg/m² et significativement plus élevé par rapport aux autres groupes ($p < 0,0001$) (Tableau 3, Figure 7). Les autres éléments du syndrome métabolique étaient également plus présents dans le groupe MAFLD de façon significative (72,6 % de diabète de type 2, $p < 0,0001$; 75,8 % d'hypertension artérielle, $p < 0,0001$ et 53,2 % de dyslipidémie, $p < 0,0001$) (Tableau 3, Figure 7). À noter qu'il y avait plus d'éléments du syndrome métabolique dans le groupe MAFLD mais aussi dans le groupe consommation d'alcool chronique comparé au groupe VHB et VHC (Tableau 3, $p < 0,0001$).

Une comparaison entre les patients n'ayant pas d'éléments du syndrome métabolique et les patients ayant au moins un élément du syndrome métabolique a été effectuée pour les étiologies suivantes : consommation

chronique d'alcool, VHB et VHC (Tableau 5). Les patients avec consommation d'alcool sans éléments du syndrome métabolique avaient plus d'hypertension portale ($p = 0,03$) et plus d'insuffisance hépatique (bilirubine totale, $p = 0,0003$ et TP, $p = 0,046$) que les patients avec consommation d'alcool et éléments du syndrome métabolique (Tableau 5). Les patients atteints d'hépatite C avec syndrome métabolique étaient plus âgés et avec plus souvent des nodules uniques comparés aux patients avec VHC sans syndrome métabolique (Tableau 5).

Table 4 : Éléments du syndrome métabolique dans la population générale

	Données disponibles	Cohorte globale
Diabète type 2	519	239 (46)
Hypertension artérielle	519	259 (49,9)
Dyslipidémie	519	147 (28,3)
IMC (kg/m ²)	520	27,2 (24,3 - 30,9)
IMC < 25	520	161 (31)
25 ≤ IMC < 30	520	204 (39,2)
30 ≤ IMC < 35	520	105 (20,2)
35 ≤ IMC < 40	520	38 (7,3)
IMC ≥ 40	520	12 (2,3)
Éléments du syndrome métabolique		
0 élément	519	129 (24,9)
1 élément	519	136 (26,2)
2 éléments	519	133 (25,6)
3 éléments	519	81 (15,6)
4 éléments	519	39 (7,5)
5 éléments	519	1 (0,2)

IMC= indice de masse corporelle

Tableau 5 : Comparaison des patients sans ou avec au moins un élément du syndrome métabolique pour les étiologies virales et alcooliques

	ALCOOL (sans VHC/VHB)			Hépatite C chronique			Hépatite B chronique		
	Alcool sans élément du SM (n = 44)	Alcool + au moins un élément du SM (n = 180)	p	VHC sans élément du SM (n = 61)	VHC + au moins un élément du SM (n = 110)	p	VHB sans élément du SM (n = 15)	VHB + au moins un élément du SM (n = 21)	p
Âge (années)	63,9 (58,9 - 70,5)	67,2 (60,5-73,6)	0,154	57,8 (53,6 -65)	65,6 (56,9 -74,6)	0,001	54,4 (52,1 -63,5)	64,2 (58,6 -71,2)	0,028
Homme (%)	39 (88,6)	168 (93,3)	0,338	46 (75,4)	74 (67,3)	0,299	14 (93,3)	19 (90,5)	1
Diabète (%)	0 (0)	116 (64,4)	< 0,0001	0 (0)	59 (53,6)	< 0,0001	0 (0)	11 (52,4)	0,001
Hypertension (%)	0 (0)	120 (66,7)	< 0,0001	0 (0)	69 (62,7)	< 0,0001	0 (0)	13 (61,9)	< 0,0001
Dyslipidémie (%)	0 (0)	71 (39,4)	< 0,0001	0 (0)	32 (29,1)	< 0,0001	0 (0)	8 (38,1)	0,011
IMC (kg/m ²)	24,9 (23,8-26,6)	28,7 (25,6-31,8)	< 0,0001	24,7 (22,726,5)	26,3 (23,8-31,1)	0,0001	25,7 (22,9-26,6)	29,5 (25,7-33,1)	0,006
Consommation d'alcool	44 (100)	180 (100)	NA	23 (37,7)	26 (23,6)	0,055	3 (20)	5 (23,8)	1
Cirrhose	44 (100)	175 (97,2)	0,586	54 (88,5)	103 (93,6)	0,257	15 (100)	20 (95,2)	1
Child Pugh A	39 (88,6)	163 (90,6)	0,777	51 (85)	101 (91,8)	0,128	13 (86,7)	19 (90,5)	1
Absence de VO	14 (33,3)	89 (54,9)		27 (49,1)	58 (59,2)		9 (62,3)	17 (85)	
VO Grade I	12 (28,6)	25 (15,4)	0,03	17 (30,9)	23 (23,5)	0,466	0 (0)	2 (10)	0,046
VO Grade II-III	16 (38,1)	48 (29,6)		11 (20)	17 (17,4)		5 (35,7)	1 (5)	
ASAT (X normale)	1,1 (0,9 - 1,4)	1,1 (0,9 - 1,5)	0,917	1,6 (1 - 2,5)	1,3 (1 - 2,2)	0,083	1 (0,8 - 1,6)	1,2 (0,9 - 1,5)	0,733
ALAT (X normale)	0,8 (0,6 - 1)	1 (0,7 - 1,2)	0,054	1,5 (0,9 - 2,5)	1,2 (0,8 - 2,1)	0,169	1,2 (0,8 - 1,5)	1,1 (0,7 - 1,7)	0,700
PAL (X normale)	0,9 (0,7 - 1,0)	0,9 (0,7 - 1,1)	0,601	0,9 (0,7 - 1,3)	1 (0,7 - 1,2)	0,827	0,9 (0,8 - 1,1)	0,7 (0,6 - 1)	0,229
GGT (X normale)	2,1 (1,1 - 3,2)	2,1 (1,2 - 4,5)	0,325	1,6 (0,9 - 3)	1,6 (0,9 - 3,6)	0,648	1,5 (0,8 - 2,6)	1,5 (1 - 4)	0,465
Albumine (g/L)	37 (35,1 - 39,6)	37 (33,5 - 39,9)	0,290	37 (34 - 39,4)	37 (34,1 - 41)	0,229	40 (36,5 - 43,4)	39 (36,9 - 40,1)	0,677
Bilirubine (µmol/L)	23,5 (15 - 27,3)	15 (11 - 22,1)	0,0003	17 (11 - 24)	12 (9 - 19)	0,007	13 (10 - 18)	11 (9 - 17)	0,501
TP (%)	70,5 (63,5 -81,3)	78 (68,5 - 86)	0,046	75 (65 - 86)	84 (75 - 92)	0,009	85 (80 - 100)	83 (68 - 92)	0,166
Plaquettes (/mm ³)	116 (92 - 151)	115 (86 - 156)	0,975	101 (71- 139)	112 (79 - 163)	0,193	124 (85 - 140)	145 (107 -165)	0,217
Caractéristiques de carcinome hépatocellulaire									
AFP (ng/mL)	6,5 (4 - 9,3)	6 (4 - 13)	0,989	10 (5 - 35)	8,5 (4 - 28,3)	0,552	14 (4,5 - 29)	6 (3 - 25)	0,421
1 CHC	36 (81,8)	147 (81,7)		41 (67,2)	92 (83,6)		13 (86,7)	20 (95,2)	
2 CHC	7 (15,9)	25 (13,9)	0,883	19 (31,2)	14 (12,7)	0,014	1 (6,7)	1 (4,8)	0,706
3 CHC	1 (2,3)	8 (4,4)		1 (1,6)	4 (3,6)		1 (6,7)	0 (0)	
Plus grand nodule (mm)	20 (19 - 30)	25 (20 - 30)	0,106	23 (17 - 30)	25 (20 - 30)	0,040	25 (17 - 30)	20 (15 - 30)	0,894

AFP =alpha-foetoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC= indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL = phosphatase alcaline, TP = taux de prothrombine, SM = syndrome métabolique, VHB = virus de l'hépatite B, VHC = virus de l'hépatite C, VO = varices œsophagiennes

Figure 7

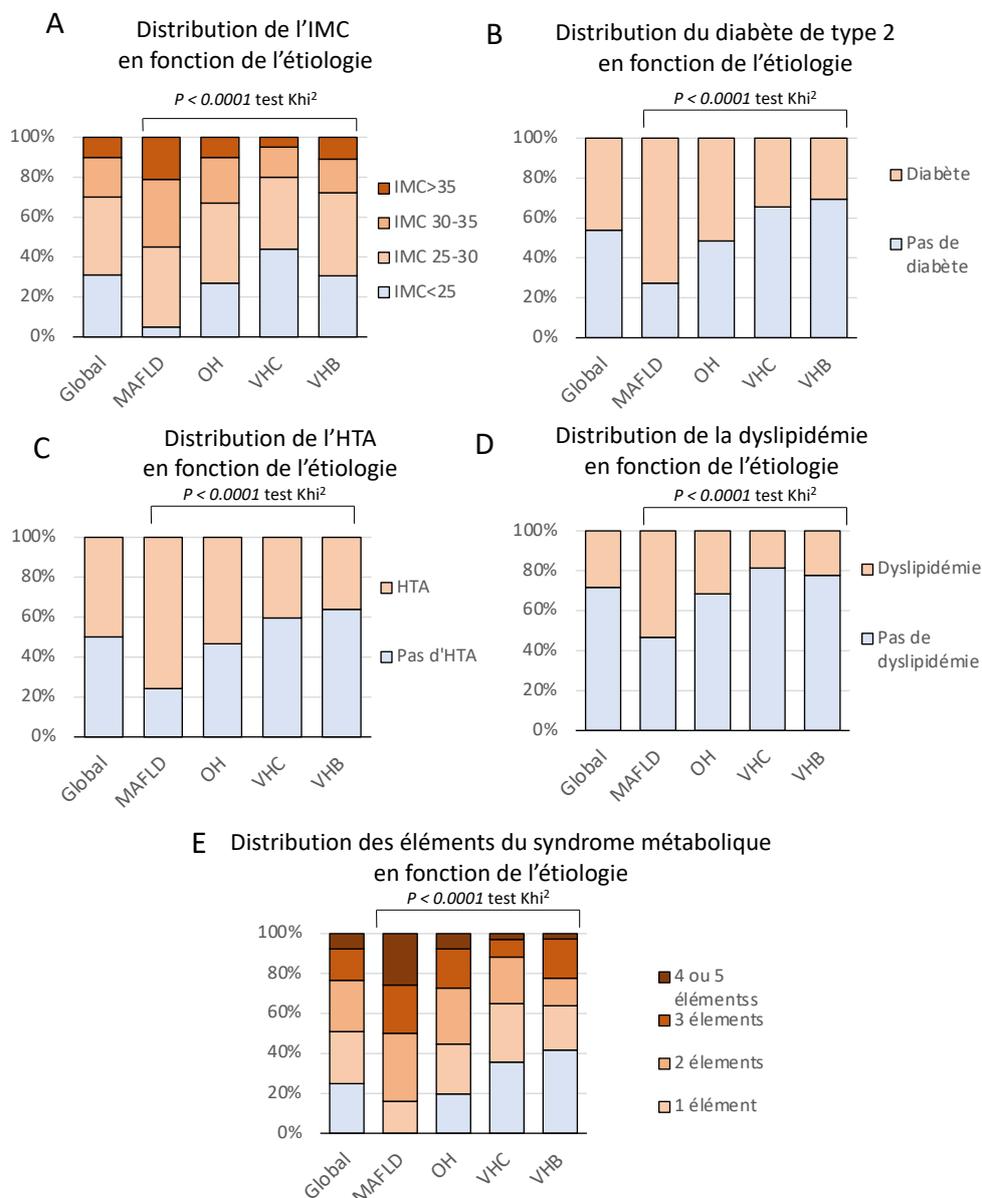


Figure 7 : Distribution des éléments du syndrome métabolique en fonction de l'étiologie. Distribution de l'indice de masse corporelle (A), du diabète de type 2 (B), de l'hypertension artérielle (C), de la présence d'une dyslipidémie (D) et du nombre des éléments du syndrome métabolique (E) en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente. Les analyses statistiques ont été faites en utilisant un test du χ^2 .

MAFLD : metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, OH : alcool, VHC : hépatite virale C, VHB : hépatite virale B, HTA : hypertension artérielle, IMC : indice de masse corporelle.

4) Impact du syndrome métabolique sur les complications et le nombre de séances de RF

112 patients ont présenté une complication liée à la RF incluant 54 complications de grade I, 39 de grade II, 12 de grade III, 6 de grade IV et 1 de grade V (décès liés au traitement) selon la classification de Clavien Dindo. La durée médiane d'hospitalisation était de 3 jours (IQR 3 - 5). Il n'y avait pas d'association significative entre l'IMC, le nombre d'éléments du syndrome métabolique et le risque de complications (Tableau 6). Le risque de complications chez les patients atteints de MAFLD pure n'était pas différent de celui des patients ayant une autre étiologie d'hépatopathie (28% de complications dans le groupe MAFLD versus 21% dans les autres groupes $p = 0,22$ et 7% de complications majeures grade 3/4/5 dans le groupe MAFLD contre 3% dans les autres groupes $p = 0,2$, test Khi^2). Le résultat était aussi non significatif pour le nombre de séances de RF percutanée avec une absence de relation entre l'IMC, la présence d'un syndrome métabolique et le nombre de séances de RF nécessaire pour obtenir une ablation complète (données non détaillées).

Tableau 6 : Analyse univariée par régression logistique de la survenue de complications post ablation en fonction des éléments du syndrome métabolique

Présence de complications tout grade (grade I à V de Clavien Dindo)	Analyse univariée		
	HR	IC 95%	p
IMC linéaire	0,99	0,95 - 1,03	0,62
IMC > 25	0,98	0,64 - 1,53	0,73
IMC > 30	0,94	0,59 - 1,47	0,79
IMC > 35	0,76	0,45 - 1,88	0,9
Nombre d'éléments du syndrome métabolique (linéaire)	1,01	0,86 - 1,19	0,88
Au moins 1 élément du SM vs absence	1,48	0,91 - 2,51	0,13
Au moins 2 éléments du SM vs autres	1,01	0,67 - 1,52	0,96
Au moins 3 éléments du SM vs autres	0,98	0,59 - 1,58	0,74
Au moins 4 éléments du SM vs autres	0,46	0,16 - 1,11	0,12
Présence de complication sévères (grade III/IV/V de Clavien Dindo)	Analyse univariée		
	HR	IC 95%	p
IMC linéaire	0,97	0,89 - 1,05	0,5
IMC > 25	0,79	0,35 - 1,89	0,58
IMC > 30	0,92	0,35 - 2,14	0,84
IMC > 35	0,81	0,13 - 2,85	0,78
Nombre d'éléments du syndrome métabolique (linéaire)	0,95	0,68 - 1,31	0,76
Au moins 1 élément du SM vs absence	1,05	0,43 - 2,93	0,92
Au moins 2 éléments du SM vs autres	0,81	0,35 - 1,81	0,61
Au moins 3 éléments du SM vs autres	1,05	0,38 - 2,56	0,91
Au moins 4 éléments du SM vs autres	0,49	0,03 - 2,4	0,48

IMC = indice de masse corporelle, OR = Odds ratio : IC95% = intervalle de confiance à 95%, SM = syndrome métabolique

5) Impact de la MALFD et du syndrome métabolique sur la récurrence locale, à distance et globale

Dans la série globale, le temps médian de récurrence tumorale globale était de 25,3 mois avec 25 % de récurrence tumorale à 1 an, 61% à 3 ans et 77% à 5 ans. La plupart des récurrences répondaient aux critères de Milan (81 % pour les récurrences locales et 75 % pour les récurrences à distance).

Concernant la récurrence globale, en analyse univariée, la présence d'une cirrhose, un taux d'ASAT et de GGT augmentés étaient associés à une récurrence globale plus importante (Tableau 7). En analyse multivariée, seule la cirrhose restait indépendamment associée au risque de récurrence tumorale globale (HR = 2,63 ; IC 95% = 1,28-5,38 ; p = 0,008).

Dans la série globale, le temps médian de récurrence tumorale à distance était de 31,7 mois avec 21 % de récurrence tumorale à distance à 1 an, 55 % à 3 ans et 69 % à 5 ans. La présence d'une cirrhose, le taux de GGT élevé et le nombre de CHC supérieur à 1 étaient associés à la récurrence à distance en analyse uni et multivariée (Tableau 8).

Dans la série globale, il a été observé 7% de récurrence tumorale locale à 1 an, 17% à 3 ans et 21% à 5 ans. Aucun facteur n'était identifié comme étant lié à la récurrence tumorale locale (Tableau 9).

La MAFLD pure, le nombre et de type des éléments du syndrome métabolique n'avaient pas d'influence significative sur la récurrence globale, à distance ou locale (Tableaux 7,8,9 ; Figure 8). De plus, dans les sous-groupes de patients avec consommation d'alcool, avec hépatite B chronique ou avec hépatite C chronique, la présence des éléments du syndrome métabolique (quelque soit le nombre d'éléments du syndrome métabolique inclus dans l'analyse) n'était pas associée à la récurrence locale, à distance et globale (données non détaillées).

Tableau 7 : Analyse univariée et multivariée des variables associées à la récurrence globale selon le modèle de Cox

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Age	1,001	0,99 - 1,01	0,89			
Sexe masculin	1,11	0,84 - 1,48	0,45			
Cirrhose	2,95	1,46 - 5,96	0,0025	2,63	1,28 - 5,38	0,008
Child Pugh B/C	1,09	0,75 - 1,59	0,639			
MAFLD pure	1,12	0,79 - 1,58	0,536			
Hépatite B chronique	0,96	0,64 - 1,45	0,858			
Hépatite C chronique	0,99	0,79 - 1,25	0,959			
Consommation excessive d'alcool (sans VHB/VHC)	1,001	0,80 - 1,25	0,99			
Taille de nodule plus de 30 mm	1,14	0,87 - 1,50	0,34			
CHC multiples	1,30	0,99 - 1,71	0,058			
AFP > 200 ng/mL	1,38	0,91 - 2,09	0,127			
ALAT augmentées	1,12	0,89 - 1,39	0,323			
ASAT augmentées	1,31	1,05 - 1,64	0,018	1,24	0,98 - 1,58	0,08
GGT augmentées	1,34	1,04 - 1,72	0,0248	1,11	0,84 - 1,45	0,47
PAL augmentées	1,25	0,99 - 1,58	0,064			
Plaquettes < 150 000/mm ³	1,24	0,97 - 1,58	0,08			
Hypertension artérielle	1,21	0,97 - 1,51	0,087			
Diabète type 2	0,86	0,69 - 1,07	0,167			
IMC linéaire	1,007	0,99 - 1,03	0,503			
Dyslipidémie	0,93	0,73 - 1,19	0,562			
Syndrome métabolique (linéaire)	0,99	0,91 - 1,09	0,965			

AFP = alpha-foetoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PA = phosphatase alcaline

Tableau 8 : Analyse univariée et multivariée des variables associées à la récidence à distance selon le modèle de Cox

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age	0,99	0,98 - 1,07	0,442			
Sexe masculin	1,21	0,89 - 1,64	0,225			
Cirrhose	4,44	1,3 - 10,76	0,0009	3,76	1,53 - 9,23	0,0038
Child Pugh B/C	1,22	0,82 - 1,80	0,32			
MAFLD pure	1,141	0,79 - 1,64	0,48			
Hépatite B chronique	0,92	0,59 - 1,44	0,73			
Hépatite C chronique	0,98	0,77 - 1,25	0,88			
Consommation excessive d'alcool (sans VHB/VHC)	0,99	0,79 - 1,26	0,99			
Taille de nodule plus de 30 mm	1,1	0,83 - 1,47	0,5			
CHC multiples	1,36	1,02 - 1,82	0,03	1,38	1,33 - 1,84	0,03
AFP > 200 ng/mL	1,33	0,87 - 2,08	0,19			
ALAT augmentées	1,15	0,91 - 1,45	0,23			
ASAT augmentées	1,02	0,97 - 1,07	0,37			
GGT augmentées	1,56	1,18 - 2,05	0,001	1,37	1,04 - 1,81	0,025
PAL augmentées	1,35	0,86 - 2,11	0,2			
Plaquettes < 150 000/mm ³	1,24	0,96 - 1,60	0,1			
Hypertension artérielle	1,14	0,91 - 1,44	0,25			
Diabète type 2	0,89	0,70 - 1,12	0,32			
IMC linéaire	1,004	0,98 - 1,03	0,72			
Dyslipidémie	0,9	0,70 - 1,17	0,43			
Syndrome métabolique (linéaire)	0,99	0,90 - 1,08	0,81			

AFP = alpha-foetoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL = phosphatase alcaline

Tableau 9 : Analyse univariée des variables associées à la récurrence locale selon le modèle de Cox

Variables	Analyse univariée		
	HR	IC 95%	p
Age	1,006	0,98 - 1,03	0,6
Sexe masculin	1,38	0,43 - 1,21	0,22
Cirrhose	1,13	0,41 - 3,08	0,82
Child Pugh B/C	0,92	0,40 - 2,11	0,84
MAFLD pure	1,08	0,54 - 2,17	0,82
Hépatite B chronique	1,23	0,61 - 2,65	0,51
Hépatite C chronique	0,99	0,62 - 1,58	0,97
Consommation excessive d'alcool (sans VHB/VHC)	0,96	0,51 - 1,51	0,87
Taille de nodule plus de 30 mm	1,28	0,76 - 2,17	0,35
CHC multiples	1,11	0,63 - 1,95	0,72
AFP > 200 ng/mL	1,28	0,55 - 2,94	0,56
ALAT augmentées	0,96	0,61 - 1,52	0,87
ASAT augmentées	0,85	0,54 - 1,33	0,47
GGT augmentées	0,81	0,5 - 1,31	0,39
PAL augmentées	1,05	0,64 - 1,71	0,85
Plaquettes < 150 000/mm ³	0,16	0,72 - 1,88	0,54
Hypertension artérielle	1,17	0,75 - 1,83	0,48
Diabète type 2	0,68	0,43 - 1,07	0,09
IMC linéaire	1,004	0,96 - 1,05	0,84
Dyslipidémie	1,22	0,73 - 1,96	0,41
Syndrome métabolique (linéaire)	1,01	0,85 - 1,2	0,91

AFP = alpha-foetoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL = phosphatase alcaline

Figure 8

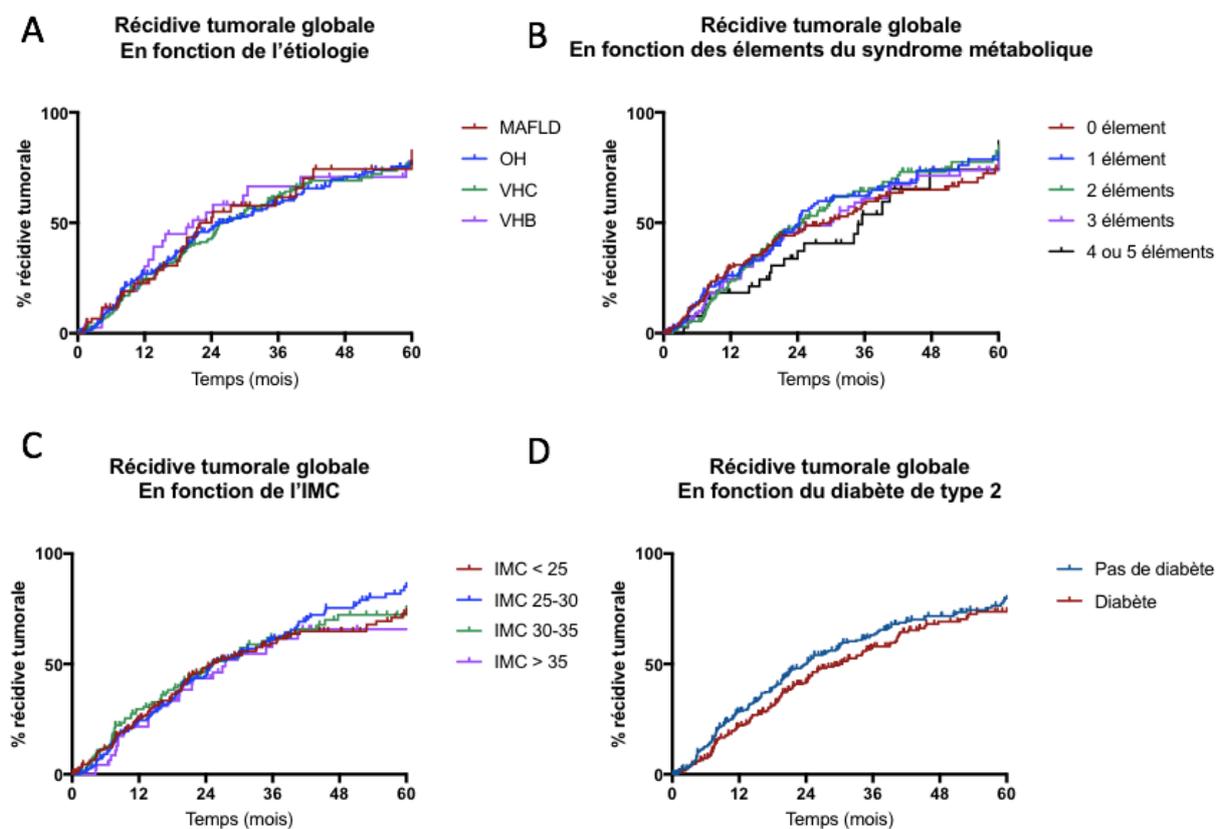


Figure 8 : Récidive tumorale globale en fonction de l'étiologie et des éléments du syndrome métabolique.

Récidive tumorale globale en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente (A), du nombre d'éléments du syndrome métabolique (B), de l'indice de masse corporelle (C) et de la présence d'un diabète de type 2. Les courbes ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier et l'analyse statistique a été faite en utilisant le test du log rank. MAFLD : metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, OH : alcool, VHC : hépatite virale C, VHB : hépatite virale B, IMC : indice de masse corporelle.

6) Impact de la MALFD et du syndrome métabolique sur la survie globale et la survie sans récurrence

La médiane de survie sans récurrence dans la série globale était de 22,4 mois. Un taux de phosphatase alcaline, de gamma-GT et d'ASAT élevé, la présence d'une cirrhose et une thrombopénie $< 150\ 000/\text{mm}^3$ étaient associés à une survie sans récurrence plus basse en analyse univariée. En analyse multivariée, la cirrhose (HR = 3,2 ; IC 95% = 1,27-7,75 ; $p = 0,013$) et le taux d'ASAT élevé (HR = 1,3, IC 95% = 1,02-1,65, $p = 0,035$) étaient indépendamment associés à une survie sans récurrence plus courte (Tableau 10).

Dans la série globale, la médiane de survie globale était de 66.5 mois avec une survie à 1 an de 94 %, 3 ans de 74 % et 5 ans de 56 %. 64 patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique pendant le suivi et étaient censurés à la date de transplantation.

Plusieurs facteurs ont été identifiés en analyse univariée comme étant significativement liés à la survie globale : phosphatase alcaline augmentée, gamma-GT augmentée, ASAT augmentée, âge avancé, Child Pugh B et C et taille de nodule > 30 mm. En analyse multivariée, l'augmentation des phosphatases alcalines (HR = 1,5 ; IC 95% = 1,09 - 2,08 ; $p = 0,01$), l'augmentation des gamma-GT (HR = 1,71 ; IC 95% = 1,13-2,6 ; $p = 0,01$), un âge élevé (HR = 1,03 ; IC 95% = 1,02-1,05 ; $p = 0,0008$) et les Child Pugh B et C (HR = 2,2 ; IC 95% = 1,39-3,53 ; $p = 0,0008$) restaient indépendamment associés à un risque plus élevé de décès (Tableau 11).

La MAFLD pure, le syndrome métabolique et ses éléments n'avaient, en aucun cas, d'influence sur la survie globale et la survie sans récurrence (Tableaux 10 et 11 et figure 9). De plus, la présence d'éléments du syndrome métabolique dans les sous-groupes de patients avec consommation d'alcool, avec hépatite B chronique ou avec hépatite C chronique n'était pas associée à la survie sans récurrence ni la survie globale (données non détaillées).

Tableau 10 : Analyse univariée et multivariée des variables associées à la survie sans récurrence selon le modèle de Cox

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age	1,005	0,99 - 1,02	0,35			
Sexe masculin	1,07	0,83 - 1,39	0,59			
Cirrhose	2,78	1,48 - 5,22	0,0014	3,2	1,27 - 7,75	0,013
Child Pugh B/C	1,28	0,92 - 1,77	0,15			
MAFLD pure	1,14	0,83 - 1,57	0,41			
Hépatite B chronique	0,94	0,65 - 1,38	0,77			
Hépatite C chronique	0,92	0,74 - 1,14	0,43			
Consommation excessive d'alcool (sans VHB/VHC)	1,08	0,88 - 1,33	0,45			
Taille de nodule plus de 30 mm	1,19	0,94 - 1,53	0,15			
CHC multiples	1,19	0,92 - 1,54	0,19			
AFP > 200 ng/mL	1,28	0,86 - 1,9	0,23			
ALAT augmentées	1,006	0,96 - 1,05	0,81			
ASAT augmentées	1,38	1,12 - 1,69	0,0024	1,3	1,02 - 1,65	0,035
GGT augmentées	1,46	1,15 - 1,85	0,002	1,18	0,89 - 1,56	0,235
PAL augmentées	1,45	1,17 - 1,79	0,0007	1,19	0,94 - 1,5	0,153
Plaquettes < 150 000/mm ³	1,26	1,01 - 1,58	0,041	1,2	0,89 - 1,49	0,279
Hypertension artérielle	1,21	0,99 - 1,49	0,06			
Diabète type 2	0,89	0,73 - 1,09	0,27			
IMC linéaire	1,009	0,99 - 1,03	0,37			
Dyslipidémie	0,94	0,75 - 1,18	0,57			
Syndrome métabolique (linéaire)	1,008	0,93 - 1,09	0,84			

AFP = alpha-foetoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL = phosphatase alcaline

Tableau 11 : Analyse univariée et multivariée des variables associées à la survie globale selon le modèle de Cox

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age	1,03	1,01-1,05	0,00037	1,03	1,02 - 1,05	0,00008
Sexe masculin	0,93	0,65-1,32	0,68			
Cirrhose	2,11	0,87 - 5,15	0,09			
Child Pugh B/C	1,94	1,25 - 3,01	0,0032	2,2	1,39 - 3,53	0,0008
MAFLD pure	1,19	0,75-1,88	0,45			
Hépatite B chronique	1,17	0,71-1,92	0,54			
Hépatite C chronique	0,78	0,57,-1,07	0,12			
Consommation excessive d'alcool (sans VHB/VHC)	1,28	0,95-1,71	0,1			
Taille de nodule plus de 30 mm	1,42	1,02 - 1,97	0,038	1,37	0,98 - 1,93	0,07
CHC multiples	0,86	0,58 - 1,29	0,47			
AFP > 200 ng/mL	1,61	0,98 - 1,47	0,06			
ALAT augmentées	0,87	0,65-1,16	0,34			
ASAT augmentées	1,48	1,09- 2	0,01	1,32	0,95 - 1,83	0,098
GGT augmentées	2,12	1,43 - 3,14	0,00018	1,71	1,13 - 2,6	0,01
PAL augmentées	1,84	1,36 - 2,49	0,00008	1,5	1,09 - 2,08	0,01
Plaquettes < 150 000/mm ³	1,26	0,91-1,74	0,16			
Hypertension artérielle	0,98	0,73 - 1,31	0,89			
Diabète type 2	0,99	0,74 - 1,33	0,94			
IMC linéaire	1,02	0,99-1,05	0,29			
Dyslipidémie	0,88	0,63 - 1,22	0,45			
Syndrome métabolique linéaire	0,99	0,89 - 1,12	0,98			

AFP = alpha-foetoprotéine, ALAT = alanine aminotransférase, ASAT = aspartate aminotransférase, CHC = carcinome hépatocellulaire, IMC = indice de masse corporelle, GGT = gammaglutamyl transférase, MAFLD = metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, PAL = phosphatase alcaline

Figure 9

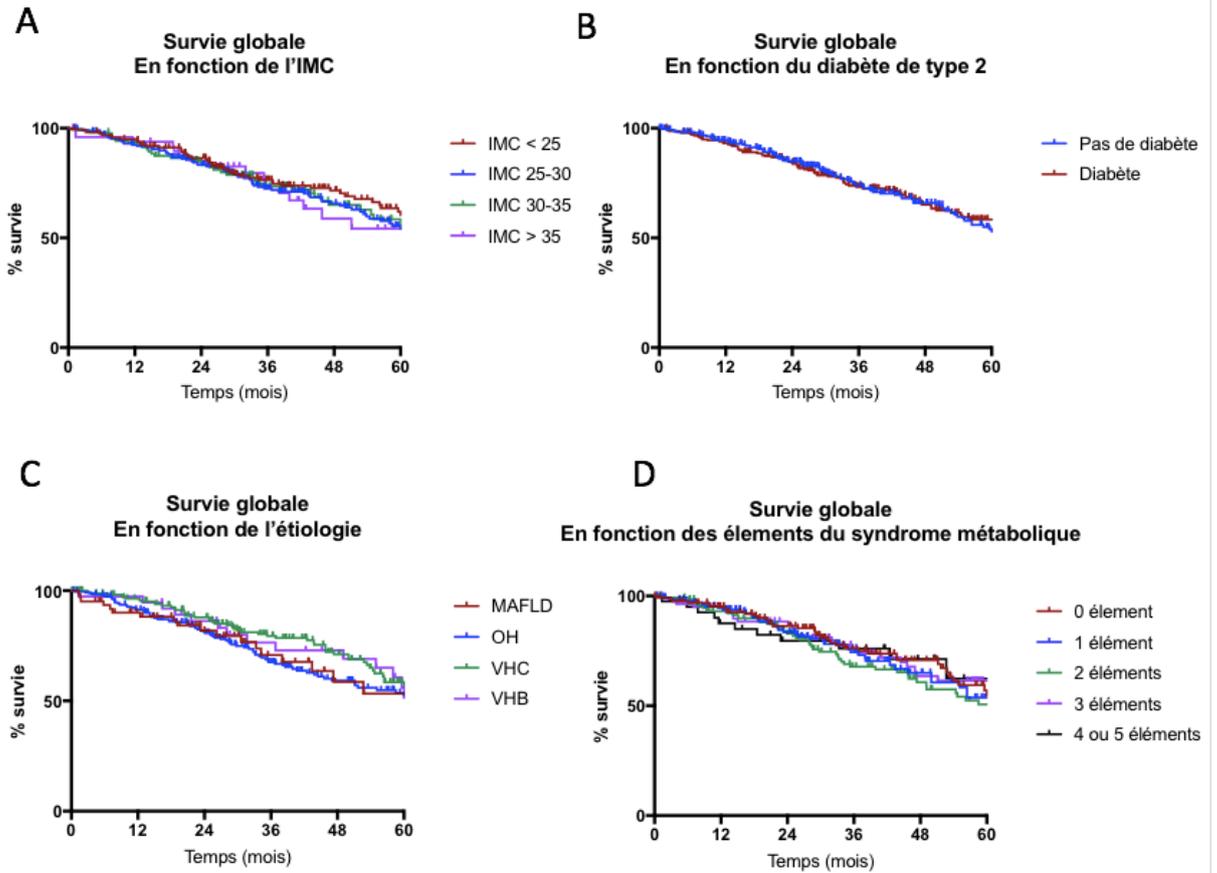


Figure 9 : Survie globale en fonction de l'étiologie et des éléments du syndrome métabolique. Survie globale en fonction de l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente (A), du nombre d'éléments du syndrome métabolique (B), de l'indice de masse corporelle (C) et de la présence d'un diabète de type 2. Les courbes ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier et l'analyse statistique a été faite en utilisant le test du log rank. MAFLD : metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, OH : alcool, VHC : hépatite virale C, VHB : hépatite virale B, IMC : indice de masse corporelle.

Discussion

Avec l'augmentation de l'obésité et du diabète, la MAFLD est devenue ces dernières années une des premières causes de CHC en France et dans le monde. Malgré un intérêt croissant porté sur cette pathologie, plusieurs questions concernant le CHC sur MAFLD restent à élucider, surtout en ce qui concerne le pronostic des traitements curatifs (résection hépatique, transplantation hépatique et ablation percutanée). De plus, plusieurs études suggèrent un impact négatif du syndrome métabolique et de la MAFLD sur les complications post-opératoires des CHC et parfois sur le pronostic à long terme après traitement curatif.

Néanmoins, les études s'intéressant à cette question dans la littérature sont majoritairement constituées de séries chirurgicales avec des données très limitées sur la radiofréquence percutanée. Pour répondre à cette problématique, nous avons réalisé cette étude rétrospective multicentrique de 520 patients avec CHC traités par RF percutanée et naïfs de tout traitement antérieur.

Dans notre étude, la MAFLD (12,6 % des patients) représentait la troisième étiologie après l'alcool (45,6 %) et le VHC (34,6 %) alors que l'hépatite B ne représentait que 7,3 % des patients. La proportion de CHC sur MAFLD était similaire à celle décrite dans plusieurs études [25,27,38]. Cette répartition concorde avec le fait que l'alcool reste la première cause de CHC en France [39], contrairement à d'autres séries américaines où la MAFLD dépasse l'alcool en termes de pourcentage (VHC 56,3 % ; MAFLD 17,4 % ; alcool 12,3

% et VHB 14 % parmi les patients traités par RF dans l'étude de Wong et al [25]). Il est potentiellement prévisible que la MALFD devienne la deuxième cause de CHC en France suite à l'utilisation large des antiviraux contre le virus de l'hépatite C entraînant une diminution de l'incidence du CHC chez ces patients et en parallèle avec l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique. De ce fait, l'étude des CHC développés sur MAFLD et l'impact des éléments du syndrome métabolique dans les autres étiologies est une question majeure pour la prise en charge des futurs patients atteints de CHC.

En comparaison avec les autres étiologies, dans notre série, les patients avec CHC sur MAFLD étaient significativement plus âgés (âge médian à 72,6 ans) avec une proportion plus grande de femme (25,8 %), un IMC significativement plus élevé à 30,3 kg/m² et un taux plus important de cardiopathie ischémique (17,7 %). Les éléments du syndrome métabolique étaient également plus présents avec un pourcentage marqué de diabète de type 2 (72,6 %), d'hypertension artérielle (75,8 %) et de dyslipidémie (52,2 %). Le syndrome métabolique défini par la présence concomitante d'au moins trois éléments était significativement plus fréquent dans le groupe MAFLD (49,9 %). Ces résultats sont conformes à ceux observés dans la littérature [25,26,28]. Néanmoins, dans les études de la littérature, le CHC sur MAFLD survenait plus fréquemment sur un foie non cirrhotique comparé à d'autres étiologies (taux de cirrhose à 43,6 % dans l'étude de Wong et al [25], 73 % dans l'étude de Reddy et al [28] et 27,5 % dans l'étude de Yang et al [26]). Dans notre série, bien que le taux de cirrhose dans le groupe MAFLD était moins élevé que dans d'autres groupes, il reste important à 91,9 %. Cette différence

pourrait être expliquée par le fait que les patients avec foie non cirrhotique sont plus souvent opérés, ce qui était le cas pour les études mentionnées ci-dessus qui portaient majoritairement sur les patients traités par résection chirurgicale avec un nombre très limité de patients traités par RF.

De façon intéressante, il a été observé un plus grand nombre de patients avec des varices de grade II et III dans le groupe MAFLD avec une différence significative par rapport aux groupes VHC. Cette constatation n'a pas été évoquée dans la littérature à notre connaissance, probablement liée au fait que la plupart des études portaient sur les séries chirurgicales avec exclusion de patients avec hypertension portale significative. Bien que cette dernière soit le plus souvent une contre-indication à la chirurgie, la présence de VO grade II et III n'est pas une contre-indication à la radiofréquence percutanée.

Quelque que soit l'étiologie, la présence d'éléments du syndrome métabolique était importante chez tous les patients en accord avec les études de la littérature montrant un rôle du syndrome métabolique dans la survenue du CHC chez les patients cirrhotiques. De manière intéressante, les patients ayant une consommation d'alcool excessive avaient plus d'éléments du syndrome métabolique que les patients avec une hépatite B ou C chronique suggérant un effet synergique de la consommation d'alcool et du syndrome métabolique dans la progression de l'hépatopathie.

Nos résultats n'ont pas montré de différence en termes de complications post-procédures, du syndrome post-ablation et de la durée d'hospitalisation entre les groupes. La RF était globalement bien tolérée avec l'absence d'effets

secondaires (Clavien Dindo 0) dans 83,3 % de l'ensemble de la cohorte. Les effets secondaires majeurs sont survenus dans seulement 1,7 % des cas. Des données de la littérature suggèrent un lien entre le syndrome métabolique ou la MAFLD avec des complications post opératoires chez les patients atteints de CHC et traités par résection chirurgicale ou transplantation hépatique. L'étude de Koh et al [38] a montré une morbidité post-résection chirurgicale plus importante quel que soit le grade de sévérité chez les patients MAFLD avec une plus longue durée d'hospitalisation à 8 jours (6 - 13) vs 6 jours (5 - 9) par rapport à d'autres étiologies. Dans une série américaine de 3973 patients ayant eu une résection hépatique toutes indications confondues [29], le risque de complications péri-opératoires était de 40 % plus élevé avec 2,7 fois plus de risque de mortalité à 30 jours chez les patients avec syndrome métabolique. À l'inverse, notre série suggère que ni la MAFLD ni les éléments du syndrome métabolique n'étaient associés à un risque plus élevé de complications après ablation percutanée pour CHC suggérant que cette technique pourrait être utilisée de manière sûre chez ses patients.

De plus, la prévalence de l'obésité chez ces patients aurait pu faire suggérer la possibilité de difficulté technique avec un plus grand nombre de séances pour obtenir une ablation complète du fait d'une paroi abdominale épaisse et de la graisse intraabdominale. Dans notre série, il a été observé une proportion importante de patients avec l'IMC supérieur à 30 kg/m² (29,8 % de la cohorte globale et 54,9 % des patients MAFLD). Cependant, nous n'avons pas montré d'association entre le nombre de séances et l'IMC, la MAFLD, ainsi que le nombre d'éléments du syndrome métabolique, avec un taux de succès après

une seule séance élevé à 90 % pour l'ensemble des patients. Le taux important de patients obèses dans le groupe MAFLD pourrait constituer une barrière pour l'accessibilité à un traitement percutané du fait des difficultés techniques même si notre étude n'a pas montré de différence de nombre de séances pour obtenir une ablation complète. Il serait intéressant d'évaluer quel pourcentage de patients avec une MAFLD ou une obésité sont récusés d'un traitement par ablation percutanée du fait de difficulté technique.

Notre étude n'a pas montré de différence concernant le taux de récurrence globale, locale et à distance chez les patients avec une MAFLD ou ayant des éléments du syndrome métabolique comparés aux patients ayant une autre étiologie d'hépatopathie ou sans éléments du syndrome métabolique. À notre connaissance, il n'y a pas de données claires dans la littérature sur le risque de récurrence de CHC sur MAFLD après la RF par rapport à d'autres étiologies.

De précédentes études ont suggéré que les patients avec CHC sur MAFLD à tous stades évolutifs confondus avaient une survie globale plus courte que d'autres étiologies mais cette différence n'est pas confirmée en cas de traitement curatif [24]. Dans notre étude, les patients avec CHC sur MAFLD avaient une médiane de survie globale de 79 mois avec 59 % de patients survivants à 5 ans, comparable à la survie des patients des autres groupes. Les principaux déterminants de la survie globale chez ces patients étaient l'âge et la sévérité/activité de l'hépatopathie sous-jacente (les gamma-GT, les PAL et le score de Child Pugh) sans influence évidente des caractéristiques tumorales (AFP, nombre de tumeurs et taille de la tumeur). Nos résultats sont

concordants avec ceux montrés par l'étude de Wong et al [25] évaluant le résultat oncologique de plusieurs traitements curatifs de CHC en utilisant des bases de données de codage aux États-Unis. Le CHC sur MAFLD dans cette série avait une survie médiane plus faible après transplantation hépatique mais une meilleure survie après la résection chirurgicale et une survie comparable après RF percutanée par rapport à d'autres étiologies [25].

Notre étude présente plusieurs points forts : large série multicentrique de patients naïfs avec une longue durée de suivi avec des critères d'inclusion homogènes (premier CHC dans les critères de Milan traités par RF percutanée multibipolaire), données complètes sur l'IMC et les éléments du syndrome métabolique avec une proportion importante de CHC sur MAFLD. Selon nos résultats, la radiofréquence percutanée est un traitement efficace pour le CHC sur MAFLD sans complication supplémentaire par rapport à d'autres étiologies alors que beaucoup de séries chirurgicales retrouvent une association entre l'IMC, le syndrome métabolique et les complications post-opératoires. C'est donc le traitement curatif à considérer pour les patients avec CHC sur MAFLD chez qui la transplantation hépatique et la chirurgie pourraient être contre-indiquées en raison de l'âge et des co-morbidités. De plus, l'excellente survie globale fait suggérer que la RF percutanée multibipolaire pourrait aussi constituer un traitement de première ligne chez les patients opérables ou transplantables.

Notre étude présente néanmoins quelques limites. Il s'agit d'une étude rétrospective avec certaines données manquantes. La difficulté d'évaluer de

manière claire la consommation d'alcool dans les études rétrospectives pourrait entraîner des erreurs de classements des patients. La nouvelle définition de la MAFLD [9] n'était pas applicable dans notre étude par manque de données difficiles à obtenir dans une étude rétrospective. Le déséquilibre du nombre de patients entre les centres pourrait entraîner un effet centre sur les résultats.

Conclusion et perspectives

En conclusion, la radiofréquence percutanée chez les patients avec un CHC sur MAFLD ou ayant un syndrome métabolique est associée à une excellente survie globale à long terme sans augmentation du risque de complications post traitements ou du risque de récurrence tumorale en faisant un traitement de choix chez ces patients. Cependant plus de données comparatives entre les différents types de traitements curatifs (résection, ablation, transplantation) sont nécessaires chez les patients avec MAFLD pour affiner notre démarche thérapeutique.

Il est également intéressant d'établir des critères rigoureux pour identifier les patients à risque de développer un CHC sur MAFLD afin d'accroître leur chance d'accéder à un traitement curatif à un stade précoce de la maladie. Les études prospectives respectant la nouvelle définition de la MAFLD seront nécessaires dans le futur pour approfondir nos connaissances non seulement sur le rôle de la MAFLD et du syndrome métabolique sur le pronostic de CHC mais également sur leur implication lors de l'association avec d'autres étiologies de CHC.

BIBLIOGRAPHIE

1. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(15):1450-1462.
2. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Zoé, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladiesettraumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapportsynthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-parcancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurssolides-etud>.
3. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Cai N, Suo, Chen X. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies : results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol* 2019;70(4):674-683.
4. Kulik L, El-Serag H. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019;156(2): 477-491.
5. Valery P, Laversanne M, Clark P, Petrick J, McGlynn K, Bray F. Projections of Primary Liver Cancer to 2030 in 30 Countries Worldwide. *Hepatology* 2018;67(2):600-11.
6. World Health Organization, Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/).
7. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2014, featuring survival. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9).
8. Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol* 2017;66(3):537-544.

9. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease : An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-209.
10. Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Liver Cancer*.2012;1(3-4):144-158.
11. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018; 69(1):182-236.
12. Mohkam K, Dumont PN, Manichon AF, et al. No-touch multibipolar radiofrequency ablation vs. surgical resection for solitary hepatocellular carcinoma ranging from 2 to 5 cm. *J Hepatol* 2018;68(6):1172-1180.
13. Pompili M, Saviano A, De Matthaeis N et al. Long-term effectiveness of resection and radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm. Results of a multicenter Italian survey. *J Hepatol* 2013;59(1):89-97.
14. Xu XL, Liu XD, Liang M, Luo BM. Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Radiology* 2018;287(2):461-72.
15. Pompili M, Francia G, Ponziani F, et al. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013 November 21;19(43):7515-7530.
16. Nault JC, Sutter O, Nahon P, Ganne Carrie N, Seror O. Percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma: State of the art and innovations. *J Hepatol* 2018;68(4):783-797.

17. Seror O, N'Kontchou G, Nault JC, et al. Hepatocellular Carcinoma within Milan Criteria : No-Touch Multibipolar Radiofrequency Ablation for Treatment - Long-term Results. *Radiology* 2016;280(2):611-621.
18. Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, et al. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology* 2017;284(3):877-886.
19. Hocquelet A, Aubé C, Rode A, et al. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. *J Hepatol* 2017;66(1):67-74.
20. Pocha C, Xie C. Hepatocellular carcinoma in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: One of a kind or two different enemies? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:72.
21. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, De Ledinghen V, Goldberg M, Zins M, Serfaty L. Epidemiology of NAFLD and advanced fibrosis in the French general population : A population-based Cohort Study in 118 554 subjects (NASH-CO study). *J Hepatol* 2019;70(1s):e309-e310. doi : 10.1016/S0618-8278(19)30603-6
22. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1(1):15080.
23. Anstee Q, Reeves H, Kotsiliti E, Govaere, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(7): 411-428.
24. Campani C, Bensi C, Milani S, Glli A, Tarocchi M. Resection of NAFLD-Associated HCC: Patient Selection and Reported Outcomes. *J Hepatocell Carcinoma* 2020;7:107-116.

25. Wong CR, Njei B, Nguyen MH, Nguyen A, Lim JK. Survival after treatment with curative intent for hepatocellular carcinoma among patients with vs without non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(11-12):1061-1069.
26. Yang T, Hu LY, Li ZL, et al. Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Multicenter Propensity Matching Analysis with HBV-HCC. *J Gastrointest Surg* 2020;24(2):320-329.
27. Pais R, Fartoux L, Goumand C, et al. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(9):856-863.
28. Reddy SK, Steel JL, Chen HW et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012;55(6):1809-1819.
29. Bhayani NH, Hyder O, Frederick W, et al. Effect of metabolic syndrome on perioperative outcomes after liver surgery: a National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) analysis. *Surgery* 2012;152(2):218-226.
30. Balzan S, Nagarajan G, Farges O, et al. Safety of liver resection in obese and overweight patients. *World J Surg* 2010; 34: 2960–2968.
31. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg* 2013;100(1):113-121.
32. Nair S, Verma S, Thuluvath P. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *J Hepatol* 2020;35(1):105-109.

33. Ohki T, Tateishi R, Shiina S, et al. Obesity did not diminish the efficacy of percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2007;27(3):360-367.
34. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
35. Seo DC, Choe S, Torabi MR. Is waist circumference $\geq 102/88$ cm better than body mass index ≥ 30 to predict hypertension and diabetes development regardless of gender, age group, and race/ethnicity? Meta-analysis. *J Prev Med* 2017;97:100-108.
36. Cheong KC, Ghazali SM, Hock LK, et al. The discriminative ability of waist circumference, body mass index and waist-to-hip ratio in identifying metabolic syndrome: Variations by age, sex and race. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2015;9(2):74-78.
37. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidity obese patients. *J Hepatol* 2012;56(5):1751-1759.
38. Koh YX, Tan HJ, Liew YX, et al. Liver Resection for Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Associated Hepatocellular Carcinoma. *J Am Coll Surg* 2019;229(5):467-478.

39. Ganne Carrié N, Chauffaut S, Bourcier V, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2018 ;69(6) :1274-1283.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNÉE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRÉNOM DE L'AUTEUR : **NGUYEN Thi Thu Nga**

TITRE DE LA THÈSE : Impact du syndrome métabolique et de la MAFLD dans le traitement par radiofréquence percutanée du carcinome hépatocellulaire

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN FRANÇAIS :

Introduction : La stéatopathie dysmétabolique (MAFLD) est devenue ces dernières années une des premières causes du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde. Les données concernant le pronostic de la radiofréquence percutanée (RF) comme traitement curatif chez ces patients sont limitées. L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité et la tolérance de la RF multibipolaire dans le traitement du CHC sur MAFLD en comparaison avec d'autres étiologies et l'influence des éléments du syndrome métabolique chez ces patients. **Patients et méthodes** : Les patients ayant eu un CHC dans les critères de Milan traité par RF multibipolaire entre 2008 et 2018 et naïfs de tout traitement antérieur ont été inclus dans cette étude rétrospective multicentrique. Une comparaison a été réalisée entre les patients avec CHC sur MAFLD versus autres causes (alcool, hépatite virale B, hépatite virale C). **Résultats** : Parmi les 520 patients inclus, 390 patients avaient au moins un élément du syndrome métabolique incluant une obésité chez 155 patients. 62 patients (12,6%) avaient un CHC sur MAFLD pure, 225 patients (45,5 %) avaient une consommation chronique d'alcool, 36 patients (7,3%) une hépatite B chronique et 171 patients (34,6 %) une hépatite C chronique. Les patients du groupe MAFLD étaient significativement plus âgés (72,6 ans, $p < 0,0001$), plus souvent obèses (IMC médian à 30,3 kg/m², $p < 0,0001$) avec une proportion plus élevée des éléments du syndrome métabolique, de cardiopathie ischémique (17,7%, $p = 0,017$) et de varices grade II-III (39,3 % ; $p = 0,004$). Il n'y avait pas de différence significative entre les différentes étiologies en termes de morbidité, de récurrences tumorales et de survie globale (médiane de survie globale à 79 mois avec une survie à 1 an de 90 %, 3 ans de 71 % et 5 ans de 59 % dans le groupe MAFLD). Les éléments du syndrome métabolique n'avaient pas d'influence pronostique. **Conclusion** : La radiofréquence percutanée chez les patients avec un CHC sur MAFLD ou ayant un syndrome métabolique est associée à une survie globale prolongée sans augmentation du risque de complications post traitements ou du risque de récurrence tumorale.

MOTS CLÉS : carcinome hépatocellulaire, MAFLD, syndrome métabolique, radiofréquence percutanée, traitement curatif

TITRE DE LA THÈSE EN ANGLAIS : Impact of metabolic syndrome and MAFLD on long-term outcomes of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma

RÉSUMÉ DE LA THÈSE EN ANGLAIS :

Background : Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the leading causes of hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. Long-term outcomes after percutaneous radiofrequency ablation (RFA) in these patients have been poorly studied. We aim to determine tolerance profile and long-term survival after multibipolar RFA in patients with MAFLD-HCC compared to other etiologies as well as the prognostic impact of metabolic syndrome. **Patients and methods** : Patients who underwent multibipolar RFA as first curative treatment for HCC within Milan criteria between 2008 and 2018 were enrolled in this multicenter retrospective cohort study. Patients with MAFLD-HCC were compared to those with alcoholic liver disease (ALD), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). **Results** : Among 520 patients enrolled, 390 patients had at least one component of metabolic syndrome including obesity in 155 patients. 62 patients (12,6 %) had MAFLD-HCC, 225 (45,5 %) had ALD-HCC, 36 (7,3 %) had HBV-HCC and 171 (34,6 %) had HCV-HCC. Patients with MAFLD-HCC were significantly older (median age 72,6 years, $p < 0,0001$), more often obese (median BMI 30,3 kg/m², $p < 0,0001$), more often to have components of metabolic syndrome, had more ischemic heart disease (17,7 %, $p = 0,017$) and more grade II-III esophageal varices (39,3 %, $p = 0,004$). There were no differences in morbidity, tumor recurrence and overall survival among patients with MAFLD-HCC versus other etiologies (median overall survival of 79 months and 1-year, 3-year and 5-year overall survival of 90 %, 71 % and 59 % in patients with MAFLD-HCC, respectively). There was no prognostic impact of metabolic syndrome components on adverse events and oncologic outcomes of RFA for HCC. **Conclusion** : Patients with MAFLD-HCC or metabolic syndrome have a prolonged overall survival after multibipolar RFA without increased risks of morbidity or tumor recurrence.

KEY WORDS : hepatocellular carcinoma, MAFLD, metabolic syndrome, percutaneous radiofrequency ablation, curative treatment