



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **08 Novembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur Mohamed MOURAD**

Titre de la thèse : « **Le devenir des patients transplantés hépatiques dans le cadre du carcinome hépatocellulaire au sein et au-delà des critères de Milan** ».



## **Introduction :**

Le cancer du foie représente la quatrième cause de mortalité liée au cancer dans le monde. Bien qu'il s'agisse d'un traitement curatif, seuls 20% des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire bénéficient d'un traitement chirurgical. Des critères de sélection dépendant des caractéristiques morphologiques tumorales ont déjà été mis en place pour sélectionner les patients ayant le meilleur résultat oncologique suite à une greffe de foie. Nous savons aujourd'hui que le CHC est une tumeur d'évolution insidieuse sur le long terme, son comportement biologique étant tout aussi difficile à prévoir que son évolution lésionnelle. De plus, en oncologie, se baser uniquement sur la morphologie tumorale peut être trompeur. Le CHC est une tumeur qui se développe dans la très grande majorité des cas sur un terrain cellulaire hépatique « pré-malin », ce qui représente, en plus de la lésion tumorale en elle-même, un deuxième facteur pronostic. Par la suite, l'évaluation du résultat oncologique est multifactorielle.

## **Objectifs du projet de recherche :**

Ce travail de thèse a eu pour objectifs : i) Evaluer le rôle du « downstaging » des patients en dehors des critères de Milan en utilisant la radiothérapie conformationnelle, ii) Evaluer la valeur prédictive de la récurrence tumorale des modèles pronostiques traditionnels chez les patients atteints de CHC non induits par le VHC, iii) Evaluer le rôle des profils génétiques des tissus tumoraux et non tumoraux dans la prévision de la récurrence tumorale du CHC post-transplant, iv) Evaluer les critères élargis de sélection des patients atteints de CHC pour la transplantation hépatique.

## **Matériel et méthodes :**

Dans ce travail, i) En utilisant un score de propension, nous avons comparé le résultat oncologique et la morbidité post-greffe entre patients atteints de CHC traités par radiothérapie conformationnelle avant transplantation hépatique et patients n'ayant pas reçu de traitement locorégional ou ayant reçu un traitement autre que la radiothérapie, ii) Entre 2005 et 2018, nous avons analysé l'impact des principaux facteurs pronostiques (taille de la tumeur, nombre de nodules, taux d'alpha-fœtoprotéine) sur le devenir oncologique de la transplantation hépatique pour les patients porteurs de CHC avec et sans cirrhose VHC induite, iii) De plus, en utilisant un score de propension, nous avons comparé les profils génétiques d'échantillons de tissu tumoral et non tumoral entre des patients greffés avec et sans récurrence précoce du CHC après la transplantation, iv) Enfin, nous avons analysé la prédiction de la récurrence post-transplantation par différents modèles pronostiques chez des patients transplantés dans 2 hôpitaux universitaires à des stades différents de présentation des patients et selon des critères anatomopathologiques des explants.

## **Résultats :**

Nous avons trouvé que i) le taux de morbidité sévère pour le groupe traité par radiothérapie conformationnelle était de 34,8% contre 24,2% dans l'autre groupe ( $p = 0,289$ ). Une réponse pathologique complète a été observée dans 47,8% des nodules ciblés par la radiothérapie conformationnelle. La survie sans maladie à cinq ans était de 68,7% dans le groupe radiothérapie conformationnelle contre 61,7% dans l'autre groupe ( $p = 0,829$ ), ii) La régression univariée dans la cohorte VHC a montré que le nombre de nodules ( $p = 0,002$ ) avait un impact significatif sur le taux de récurrence, tandis que la taille du plus grand nodule ( $p = 0,834$ ) et le taux d'alpha-fœtoprotéine ( $p = 0,826$ ) n'en avaient pas. Inversement, dans la cohorte non-VHC, la taille du plus grand nodule ( $p < 0,001$ ) et le taux d'alpha-fœtoprotéine ( $p = 0,001$ ) étaient associés à de mauvais résultats, alors que le nombre de nodules ( $p = 0,262$ ) n'avait pas d'impact significatif. iii) Notre étude a révélé des différences significatives dans les profils d'expression des gènes entre les échantillons de tissu hépatique tumoral et non tumoral de patients présentant ou non une récurrence précoce du CHC après transplantation hépatique permettant l'identification de facteurs de risque de récurrence tumorale précoce après transplantation hépatique. iv) Les modèles pronostiques contenant le taux d'AFP comme les scores AFP et Metroticket 2.0 avaient une meilleure valeur prédictive du résultat oncologique post-transplantation (NRI = 0,024 & 0,12,  $P = < 0,005$  & 0,013 respectivement), par rapport aux critères de Milan ; alors que les scores développés sur les critères anatomopathologiques de l'explant, comme le score RETREAT, présentaient une AUC plus élevée pour la prédiction de la récurrence tumorale.

## **Conclusions et perspectives :**

La radiothérapie conformationnelle représente un traitement néoadjuvant satisfaisant pour les candidats à la transplantation hépatique ne pouvant pas bénéficier de thérapies locorégionales classiques du CHC. Les facteurs pronostiques pour le résultat oncologique post transplantation pour CHC diffèrent entre les patients VHC et les patients non VHC. Ces résultats doivent être pris en compte pour construire de meilleurs modèles pronostiques à l'avenir. L'élargissement des critères de sélection en vue d'une transplantation pour un CHC donne des résultats oncologiques satisfaisants. Le pronostic du CHC étant multifactoriel, des critères comme la morphologie tumorale, la génétique, et la cirrhose sous-jacente doivent tous être pris en compte dans la décision thérapeutique finale.