



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Histoire naturelle et prise en charge du carcinome hépato cellulaire
sur foie non cirrhotique à partir de la base de données RaPiDo**

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 2021

A 18h au Pôle Recherche

Par Sarra BENKHELIL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Christophe DESAUW

Monsieur le Docteur Henri LUBRET

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celle- ci sont propres à leurs auteurs.

Abréviations

AFP : Alpha-Foeto-Protéine

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHCnc : Carcinome Hépatocellulaire en foie non cirrhotique.

CT : chimiothérapie

HTA : HyperTension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IT : Immunothérapie

IMC : Indice de Masse Corporelle

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic Steato Hepatitis

NPdC : Nord-Pas-de-Calais

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RaPiDo : RAccourcissement Personnalisé des Investigations en vue d'une Décision

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RR : Risque Relatif

SG : Survie Globale

SGP : Survie Sans Progression

TH : Transplantation Hépatique

TP : Taux de Prothrombine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

TABLE DES MATIERES

RESUME	5
SUMMARY	6
Introduction.....	7
Patients et Méthodes	14
Résultats	16
I) Description de la cohorte	16
1) Caractéristiques de la population	16
2) Caractéristiques tumorales et biologiques.....	18
3) Traitements	21
4) Suivi	22
II) Facteurs prédictifs de la survie globale	22
1) Analyse univariée des facteurs prédictifs la survie globale.....	22
2) Analyse multivariée : facteurs indépendants prédictifs de la survie globale.....	26
III) Comparaison des groupes de patients selon le type de traitement (palliatif ou curatif) .	27
1) Suivi	27
2) Analyse univariée : facteurs prédictifs du type de traitement.....	27
3) Analyse multivariée : facteurs prédictifs indépendants du type de traitement	31
IV) Comparaison des patients selon la récurrence après traitement curatif	32
1) Survie.....	32
2) Analyse univariée : facteurs prédictifs de récurrence après traitement curatif	33
3) Analyse multivariée : facteurs prédictifs indépendants de récurrence après traitement curatif	37
Discussion	38
REFERENCES	41

RESUME

Contexte : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe dans 20 à 30 % des cas sur foie non cirrhotique, le plus souvent dans les pays occidentaux, sur hépatopathie chronique d'origine métabolique. Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique (CHCnc) constitue une entité particulière. Il touche des sujets plus âgés avec une prédominance masculine moins marquée, est découvert sur symptômes cliniques à un stade plus tardif qu'en cas de cirrhose. Son diagnostic est histologique et son traitement curatif de référence est la résection chirurgicale. Sa découverte tardive constitue une difficulté dans l'évaluation pronostique comparativement au CHC développé sur cirrhose. Le but de notre travail était de détailler l'histoire naturelle et la prise en charge des CHCnc dans notre population du CHU de Lille.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective incluant des patients du CHU de Lille via une extraction de la base de données RaPiDo de janvier 2011 à décembre 2015.

Résultats : L'étiologie des CHCnc était principalement métabolique : isolé dans 39% des cas et mixte (métabolique et alcool) dans 34% des cas. L'âge médian était de 67 ans [64-70] et le sexe ratio H/F de 4. Le CHCnc se présentait principalement sous la forme d'un nodule unique de grande taille. La médiane de survie globale était de 47 mois [40-56]. Les facteurs prédictifs indépendants de survie étaient la présence de nodule satellite, le degré de différenciation de tumeur et le type de traitement. Le stade de la fibrose et l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente n'influençaient pas la survie globale. La stratégie thérapeutique était initialement curative dans 72% des cas. Le traitement curatif de référence était la résection chirurgicale réalisée dans 66% des cas. Les facteurs indépendamment associés au type de traitement étaient le stade OMS (2/3), la présence de nodules satellites et de métastases. En cas de traitement curatif par chirurgie ou ablation percutanée, le taux de récurrence était de 65%. Les facteurs prédictifs indépendants de récurrence après traitement curatif étaient le degré de différenciation de la tumeur, l'obésité et le diabète.

Conclusion : Notre étude confirme les données de la littérature des CHCnc en population occidentale appliquée à notre population du Nord-Pas-de-Calais (NPdC). L'étiologie principalement métabolique du CHCnc dans notre population soulève la question du dépistage avant l'apparition de la cirrhose chez la population à risque.

SUMMARY

Background : Hepatocellular carcinoma develops in 20 to 30% of cases in non-cirrhotic liver, most often in Western countries on metabolic-related chronic liver disease. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver (ncHCC) constitutes a particular entity. It affects older subjects with a less marked male predominance, is discovered on clinical symptoms at a later stage than in cirrhosis. Its diagnosis is histological and its standard curative treatment is surgical resection. Its late discovery constitutes a difficulty in the prognostic evaluation compared to hepatocellular carcinoma developed on cirrhosis. The aim of this study was to describe the natural history and treatments of ncHCC in our population of Lille University Hospital.

Patients and methods : We conducted a retrospective observational study including patients from the Lille University Hospital via an extraction of the RaPiDo database between January 2011 and December 2015.

Results : The main etiology of ncHCC was metabolic, pure in 39% of cases and combined (metabolic and due to excessive alcohol use) in 34% of cases. Median age was 67 years old [64-70] and sexe ratio M/F was 4. ncHCC presents mostly with a large size and unique nodule. Median overall survival was 47 month [40-56]. Independent poor prognostic factors were the presence of satellite's nodules, differentiation degree and the type of treatment. Fibrosis stage and the etiology of liver disease didn't influence overall survival. Treatment strategy was initially curative in 72 % of cases. Curative baseline treatment was surgical resection in 66% of cases. Factors independently associated with palliative care strategy were WHO stage, presence of satellite nodules and metastasis. In the event of curative treatment by surgery or percutaneous ablation, recurrence rate was 65%. Independent predictive factors of tumor recurrence were the differentiation degree, obesity and diabetes.

Conclusion : Our study confirms literature data of ncHCC in western population on our population of Haut-de-France. Main ncHCC's etiolgy was metabolic in our population which underlines the question of HCC screening before cirrhosis appears in population at risk.

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) constitue le cancer primitif hépatique le plus fréquent. Selon le Centre International de Recherche sur les Cancers, l'incidence des cancers du foie et des voies biliaires augmente régulièrement et représente actuellement le 7^{ème} cancer par ordre de fréquence et la 3^{ème} cause de mortalité par cancer dans le monde (1). Cette augmentation est multifactorielle et dépend de la zone géographique. Sont impliqués entre autres, en Afrique et en Asie, les effets de la croissance démographique et, en Occident, l'allongement de la durée de vie des patients atteints de cirrhose, les exposant au risque de cancer. En termes de facteurs étiologiques, la part contributive de la consommation excessive d'alcool et des stéatopathies métaboliques est en augmentation dans les pays occidentaux alors que celle du virus de l'hépatite C se réduit progressivement.

En France, le CHC complique une cirrhose dans 70 à 80% des cas, il se développe dans 20-30% sur une hépatopathie chronique avec ou sans fibrose et, dans de rares cas, il survient en l'absence totale de pathologie hépatique sous-jacente (2). Les études mettent en évidence une répartition similaire entre CHC développés sur foie cirrhotique et non cirrhotique dans les pays occidentaux, mais la proportion de CHC sur foie non cirrhotique (CHCnc) semble augmenter (3-6).

Les études récentes soulignent le rôle majeur du syndrome métabolique et de ses déterminants comme étiologie principale du CHCnc et en termes d'indication de transplantation hépatique (TH) dans les pays occidentaux. Ainsi, la stéatopathie métabolique est devenue la seconde cause de TH pour CHC quel que soit le sexe aux USA (7). Différents travaux de modélisation prédisent une augmentation de l'ordre de 150% des cas de CHC secondaire à la stéatopathie métabolique dans les quinze prochaines années (8).

Épidémiologie

Il n'existe pas de d'études épidémiologiques dédiées déterminant l'incidence et la prévalence des CHCnc. Seules des extrapolations et estimations sont possibles à partir de données consolidées. En France, entre 2009 et 2012, 31 927 cas de CHC ont été comptabilisés en utilisant les données du PSMI (parmi lesquels 27% (8 496 cas) se développaient en l'absence de cirrhose, permettant une estimation rétrospective de l'incidence annuelle du CHCnc de 4,4/10⁵ habitants (2).

D'une façon générale, l'âge médian des patients qui développent un CHCnc est plus élevé qu'en présence d'une cirrhose : en France, 66 ans versus 64 ans (9) ; en Suède, 74 ans versus 70 ans (4) ; Aux USA, 64 ans versus 60 ans (3). D'une manière générale, le sexe ratio H/F semble plus équilibré en cas de fibrose absente ou débutante (10). Néanmoins, les données restent hétérogènes avec un sexe ratio H/F variant selon les études entre 1,9 et 5,1 (3-4,9,11) en cas de CHCnc, et le sexe ratio reste déséquilibré spécifiquement dans le cadre de la stéatopathie métabolique (4).

Étiologies

Le CHC survenant sur infection ou hépatite chronique B a longtemps été décrit comme le modèle typique de CHCnc, et représente toujours sa première cause au niveau mondial (12). L'incidence annuelle dans cette situation est estimée à 0,1 à 0,4% par an dans les pays occidentaux (13,14). Le niveau de risque est sous la dépendance de l'âge, de l'origine (africaine - asiatique), de la présence d'une hypertension artérielle, des antécédents familiaux de CHC et du degré de fibrose (15). Ce risque est estimé par plusieurs scores dont la validation en population occidentale reste encore incomplète.

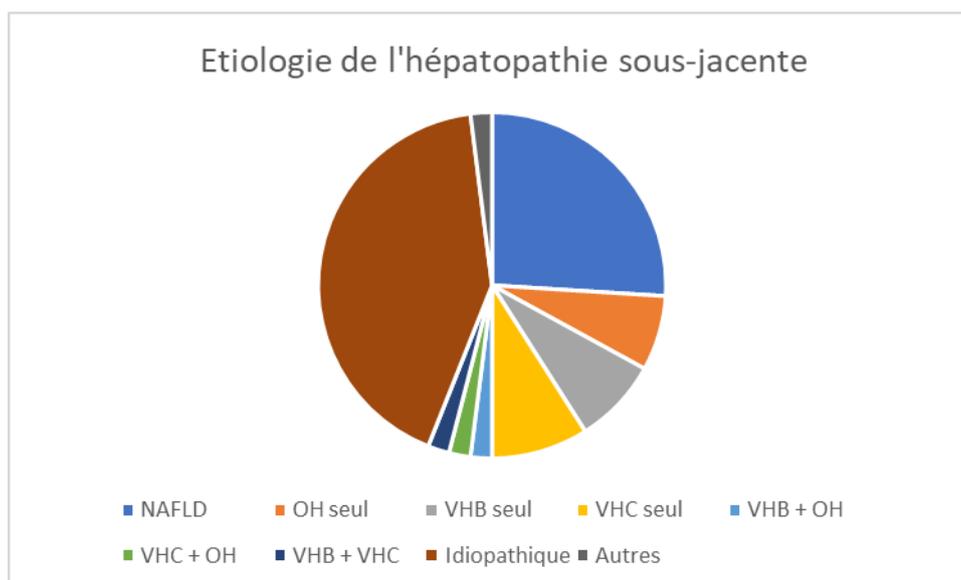
Dans les pays occidentaux, l'impact des facteurs de risque métabolique soit par le biais d'une authentique stéatopathie, soit comme facteur de risque additionnel d'une autre hépatopathie, a fait l'objet de nombreuses études :

- La stéatopathie métabolique (NAFLD de la terminologie anglo-saxonne) apparaît comme être la principale étiologie des CHCnc. En effet, dans une étude américaine, la NAFLD était la principale hépatopathie chronique mise en évidence chez 26% des patients présentant un CHCnc alors qu'elle n'était identifiée que chez 13% des patients cirrhotiques (3). Dans une série chirurgicale française, les CHCnc (F0-F2) s'associait à un syndrome métabolique dans près de 65% des cas (16). Dans une méta-analyse, la prévalence du CHCnc lié à une stéato-hépatite non alcoolique était de 38% contre 14% en cas de CHC lié à d'autres étiologies sans cirrhose. (5). Des résultats similaires ont été rapportés en comparant des patients présentant une NAFLD qui avait 5 fois plus de risque de développer un CHCnc que les patients présentant une infection chronique au VHC (6).
- Le diabète et l'obésité sont des facteurs de risques indépendants bien identifiés de développement de CHC que ce soit sur foie de cirrhose ou non (17,18). Le diabète a

également été associé à une augmentation indépendante du risque de développer un CHC en cas de maladie du foie liée à l'alcool (OR de 9.9; 95% CI, 2.5-39.3) (19) et en cas d'infection par le virus de l'hépatite C (RR de 3.52; 95% CI, 1.29–9.24). De la même façon, l'obésité est associée au risque de CHC en cas d'infection au VHC avec un RR de 4.13; 95% CI, 1.38–12.4 (20).

Enfin, la transformation d'adénome hépatocytaire en CHC est un évènement bien documenté dont le risque annuel est mal connu. Plusieurs facteurs de risque clinique ont été identifiés dont le principal indépendamment de la taille est l'exposition aux androgènes soit par le statut sexe masculin soit par iatrogénie (21).

Figure 1. Etiologie de l'hépatopathie sous-jacente en cas de CHCnc selon Gawrieh et al. (3)



Légende : OH, consommation excessive alcool ; VHC, virus de l'hépatite C ; VHB, virus de l'hépatite B ; NAFLD, stéatopathie métabolique

Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du CHCnc varient selon l'étiologie lorsqu'elle est identifiée.

En cas d'infection par le virus de l'hépatite B, plusieurs voies de carcinogénèse spécifiques ont été documentées :

- La mutagenèse insertionnelle : en tant que virus à ADN double brin, le VHB est capable d'intégrer l'ADN cellulaire de l'hôte provoquant ainsi des réarrangements chromosomiques et une instabilité génomique (22), conduisant à une activation d'oncogènes. L'insertion du génome du virus de l'hépatite B se fait dans des régions génomiques spécifiques. En particulier, le gène *TERT* est le plus fréquemment touché par ces insertions, conduisant à un mécanisme d'activation différent de celui classiquement observé dans l'hépatite C ou la maladie du foie liée à l'alcool par mutation du promoteur (23).
- La transactivation de gènes par la protéine HBx pouvant entraîner un dysfonctionnement des systèmes de réparation de l'ADN et de l'apoptose (22).
- L'aflatoxine B1, en provoquant spécifiquement une mutation TP53 est un facteur de risque de CHC sur VHB en particulier chez les patients africains.

Dans le cadre de la NAFLD, plusieurs voies de carcinogenèse indépendantes de la fibrose ont été évoquées :

- L'inflammation chronique, associée au syndrome métabolique et ses déterminants entraînent des perturbations endocriniennes, une activation de facteurs pro-inflammatoires ainsi qu'un stress oxydatif (24).
- Le rôle des polymorphismes de PNPLA3, TM6SF2 et HSD17B13 sur la survenue de CHC sans cirrhose reste à clarifier, même si l'utilisation de scores génétiques combinés est prometteuse (25).
- Aucune altération moléculaire somatique spécifique n'a été associée aux CHC sur NAFLD pour le moment.

Enfin, concernant les transformations d'adénome hépatocellulaire, l'altération moléculaire la plus fréquemment associée est l'altération du domaine de phosphorylation de la bêta-caténine (exon 3), dont le diagnostic peut être posé par immuno-histochimie (24).

Présentation clinique, biologique et tumorale

En l'absence de recommandations de dépistage, la découverte d'un CHCnc survient dans 60% des cas suite à des symptômes cliniques (douleur abdominale, distension abdominale, anorexie, perte de poids, palpation d'une masse abdominale, nausée, ictère, fièvre) et de manière fortuite dans 19% des cas (3,4,6,11,26). En conséquence, les CHCnc diagnostiqués sont le plus souvent de grande taille et généralement découverts à un stade

plus avancé. Les extensions extra-hépatiques sont ainsi plus fréquentes (3,4,11). En revanche, les thromboses vasculaires tumorales semblent moins fréquentes qu'en présence d'une cirrhose (6,11). Cette découverte tardive constitue une difficulté dans l'évaluation pronostique des CHCnc, avec des données contradictoires. Certaines études mettent en avant un meilleur pronostic (3), tandis que d'autres suggèrent un caractère aussi agressif que les CHC sur foie cirrhotique (4,11). D'une manière générale, on se semble distinguer 2 profils de tumeurs, confirmés par plusieurs analyses génomiques: des tumeurs plutôt indolentes, peu sécrétrices d'AFP et de bon pronostic ou à l'inverse, des tumeurs avec des taux très élevés d'AFP, associées à des marqueurs cliniques et histologiques de mauvais pronostic. Les CHCnc constituent donc un défi concernant le diagnostic plus précoce. Il n'y a à l'heure actuelle pas de recommandation de dépistage en dehors d'un portage chronique du virus de l'hépatite B.

Sur le plan diagnostique, la réalisation d'une biopsie hépatique en foie tumoral et en foie non-tumoral est nécessaire en l'absence d'applicabilité des critères radiologiques validés en population cirrhotique (3).

Prise en charge thérapeutique et pronostic

Compte tenu d'un volume tumoral souvent important mais d'une fonction hépatique préservée et de l'absence d'hypertension portale, la résection chirurgicale constitue le traitement de choix du CHCnc. Ce traitement était effectivement réalisé dans 43% des cas versus 8% en cas de cirrhose dans une étude américaine (3), 35% versus 8% en cas de CHC secondaire à une NAFLD dans une étude suédoise (4).

Dans une série chirurgicale française incluant 108 patients, la taille moyenne du CHCnc était de 9,5 cm (1-25), la mortalité et la morbidité post-opératoires étaient respectivement de 6,5% (sepsis, insuffisance cardiaque, AVC) et de 23% (complications chirurgicales, insuffisance hépatique) (27). Une méta-analyse publiée en 2014 regroupant 33 séries chirurgicales dont 19 occidentales mettait en évidence une morbidité post-opératoire de 29% et une mortalité post-opératoire de 2,7% en l'absence de cirrhose. Une hépatectomie majeure était plus fréquemment réalisée qu'en présence de cirrhose (58% des patients) (28). Par ailleurs, il peut s'agir d'hépatectomies complexes, pouvant nécessiter une embolisation portale préparatoire préopératoire, une exclusion vasculaire totale du foie et/ou des reconstructions vasculaires et biliaires, en cas de tumeur de très grande taille ou

de localisation anatomique difficile. L'intérêt d'un curage ganglionnaire systématique est débattu. Il est indiqué dans le carcinome fibrolamellaire, particulièrement lymphophile (29-30). Après résection chirurgicale, la médiane de survie globale était de 29 mois (9). Les facteurs de mauvais pronostics étaient l'âge, la résection 'non-R0', la taille de la tumeur \geq 8cm, l'invasion vasculaire, la présence de nodules filles, la transfusion de culot globulaire, l'absence ou la rupture de capsule tumorale (9,27,31). Le rôle pronostic de la fibrose est controversé. La récurrence du CHCnc après résection survenait dans 43 à 53% (pas de différence significative avec les patients cirrhotiques). La médiane de survie sans récurrence était comprise entre 7 et 17 mois. La récurrence était intra-hépatique dans 67 à 87% des cas et le traitement était curatif dans 30% des cas (ré-hépatectomie ou radiofréquence). L'accès à une seconde résection chirurgicale ne différait pas entre les cirrhotiques et les non cirrhotiques (9,27,31).

L'ablation percutanée du CHCnc est un traitement curatif conduisant à une survie sans récurrence locale et à une survie globale similaire aux patients cirrhotiques (32).

Le CHCnc constitue une indication marginale de TH (3). La conférence de consensus de Zürich en 2010 recommandait cette stratégie thérapeutique en cas de : 1) CHCnc non résécable sans invasion macro-vasculaire ni extension extra-hépatique 2) Récurrence de CHCnc après traitement par résection chirurgicale sans envahissement ganglionnaire ni invasion macro-vasculaire (33). Dans tous les cas, les critères de Milan (notamment la taille) ne sont pas prédictifs de la survie post-TH. La survie globale après TH était de 50% à 5 ans, les facteurs de mauvais pronostic étaient l'invasion macrovasculaire, l'invasion lymphatique et le délai entre hépatectomie première et TH < 12 mois en cas de TH après récurrence (34).

A un stade intermédiaire ou avancé, les traitements loco-régionaux palliatifs ainsi que les traitements systémiques du CHC sont indiqués selon les mêmes recommandations qu'en cas de cirrhose. En cas d'utilisation d'inhibiteurs de tyrosine kinase ou d'anticorps anti-VEGF, le dépistage ainsi que le traitement des varices œsophagiennes et gastriques est recommandé devant un risque accru de saignement. Chez les patients non cirrhotiques, en l'absence de signe d'hypertension portale, cette pratique ne semble pas nécessaire. Compte tenu de la meilleure fonction hépatique, de l'absence d'hypertension portale et du meilleur état général en l'absence de cirrhose, ces patients pourraient être orientés vers des essais thérapeutiques.

Sur le plan pronostic, les facteurs associés à une meilleure survie globale étaient, une

albuminémie élevée, un taux d'alpha-foeto-protéine faible, le stade de la maladie et le type de traitement (résection chirurgicale, transplantation hépatique). L'étiologie de la maladie hépatique sous-jacente n'influçait pas le pronostic (3). En cas de CHCnc sur NAFLD, la présence d'un diabète de type II était un facteur de mauvais pronostic (4).

Tableau 1. Principales caractéristiques comparatives entre CHCnc par rapport au CHC sur cirrhose

Epidémiologie et facteurs de risques	
Fréquence	20-30% des CHC
Age	Plus âgés
Sexe	Prédominance masculine moins marquée
Etiologie	NAFLD Virus (VHB) Alcool Adénome
Caractéristiques clinico-radio-biologiques	
<i>Présentation clinique</i>	Découverte tardive sur symptômes
<i>AFP</i>	Moins élevée
<i>Taille</i>	Grande taille
<i>Nombre</i>	Tumeur unique
<i>Extension extra-hépatique</i>	Plus fréquente
<i>Thrombose</i>	Moins fréquente
<i>Différenciation</i>	Idem
Traitements	
<i>Résection</i>	Traitement de référence
<i>Transplantation</i>	Si résection non réalisable
<i>Radiofréquence</i>	Si petite tumeur
<i>TTT locaux/CT/IT palliatives</i>	Mêmes indications qu'en cas de cirrhose
Pronostic	
<i>Survie globale</i>	Environ 20 mois
<i>Survie sans récidence après résection</i>	De 7 à 17 mois
<i>Récidence après résection</i>	40 à 50 %

Les objectifs de ce travail étaient de décrire le profil patient, l'histoire naturelle et la prise en charge du CHCnc à partir de la base de données de la RCP régionale des tumeurs du foie RaPiDo (RAccourcissement Personnalisé des Investigations en vue d'une Décision Oncologique).

Patients et Méthodes

Il s'agissait d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective monocentrique non interventionnelle réalisée au centre hospitalier et universitaire (CHU) de Lille entre le 01 janvier 2011 et le 31 décembre 2015.

L'étude incluait les patients dont le dossier a été présenté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) des tumeurs hépatiques du CHU de Lille sur la période d'étude (du 01 janvier 2011 au 31 décembre 2015). Etaient inclus les patients incidents (première présentation en RCP lors de la découverte de la maladie) et les patients prévalents (nouvelle présentation pour récurrence et/ou changement de ligne thérapeutique). Les dossiers présentés en RCP correspondaient à des patients suivis au CHU de Lille ou suivis dans les hôpitaux généraux régionaux de la région du Nord-Pas-de-Calais (NPdC). Les données de la RCP ont été recueillies grâce à notre base de données locale, RaPiDo en réalisant une extraction avec pour mot clef « carcinome hépatocellulaire » et « pas de cirrhose ».

Les critères d'inclusion étaient les suivants : adulte >18 ans, CHCnc prouvé par histologie ou confirmé par un examen anatomo-pathologique antérieur. Les critères de non-inclusions étaient les suivants : fibrose hépatique histologique ou estimée par des tests non invasifs supérieur à F3, signes clinico-radio-biologiques de cirrhose, anatomopathologie retrouvant un diagnostic autre de carcinome hépatocellulaire ou d'hépatocholangiocarcinome.

Données recueillies

Les données ont été recueillies sur la base des dossiers médicaux des patients pour les patients suivis au CHU de Lille, et par demande des dossiers médicaux auprès des praticiens hospitaliers pour les patients suivis dans les hôpitaux généraux de la région. Les données recueillies étaient :

- Clinique : l'âge au moment de la première RCP, le sexe, le stade OMS, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC) avant la survenue du CHCnc, la présence d'une dyslipidémie, d'un diabète (insulino-réquant ou non, complications du diabète présentes ou non), d'une hypertension artérielle (HTA), la consommation de tabac ou d'alcool en excès (actuelle ou sevrée), la présence d'une infection par le virus de l'hépatite B ainsi que de l'hépatite C, la présence d'une hémochromatose génétique.
- Radiologique : le nombre de nodule, la taille du plus gros nodule, la taille cumulée des nodules, la présence de nodules satellites, la présence de thrombose veineuse (segmentaire ou tronculaire), la présence de métastases, la présence de stéatose hépatique radiologique.
- Histologique : le degré de fibrose hépatique selon la classification de METAVIR, le degré de différenciation du CHCnc, la présence de stéatose histologique, la présence d'un envahissement lymphatique et microvasculaire, la présence d'une capsule tumorale.
- Biologique : le taux de bilirubine, d'albumine, le taux de prothrombine (TP), les plaquettes, le taux d'alpha-protéine.
- A partir de ces données étaient calculés le score Alpha-foeto-protéine, les critères de Milan ainsi que la classification d'Okuda. Les autres classifications usuellement utilisées pour la prise en charge du CHC notamment la classification de Barcelone ne sont pas détaillées dans cette étude compte tenu de l'absence de cirrhose.
- La stratégie thérapeutique : palliative ou curative.
- La décision thérapeutique : la résection, l'ablation percutanée, la chimio-embolisation, les thérapies systémiques (chimiothérapie et thérapies ciblées), la prise en charge symptomatique. Si une résection était réalisée, on renseignait son caractère R0 (résection complète), R1 (résidu microscopique), R2 (résidu macroscopique) ainsi que la récurrence après traitement si elle survenait.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées en médiane (IC95%) ou par des moyennes +/- déviation standard. Les analyses statistiques suivantes étaient réalisées : test du Chi2 pour les variables qualitatives et le T-test de Student et le test de Mann-Whitney

pour les variables quantitatives (de distribution gaussienne ou non, respectivement). Les variables significatives en analyse univariée ($p < 0.05$) ou cliniquement pertinentes ont été intégrées dans un modèle de régression logistique pour les analyses multivariées sur le type de traitement (curatif versus palliatif) et sur la récurrence après traitement curatif. Ces modèles ont été ajustés sur l'âge. Pour l'analyse de la survie faite à la date des dernières nouvelles, l'analyse multivariée reposait sur un modèle de Cox.

Résultats

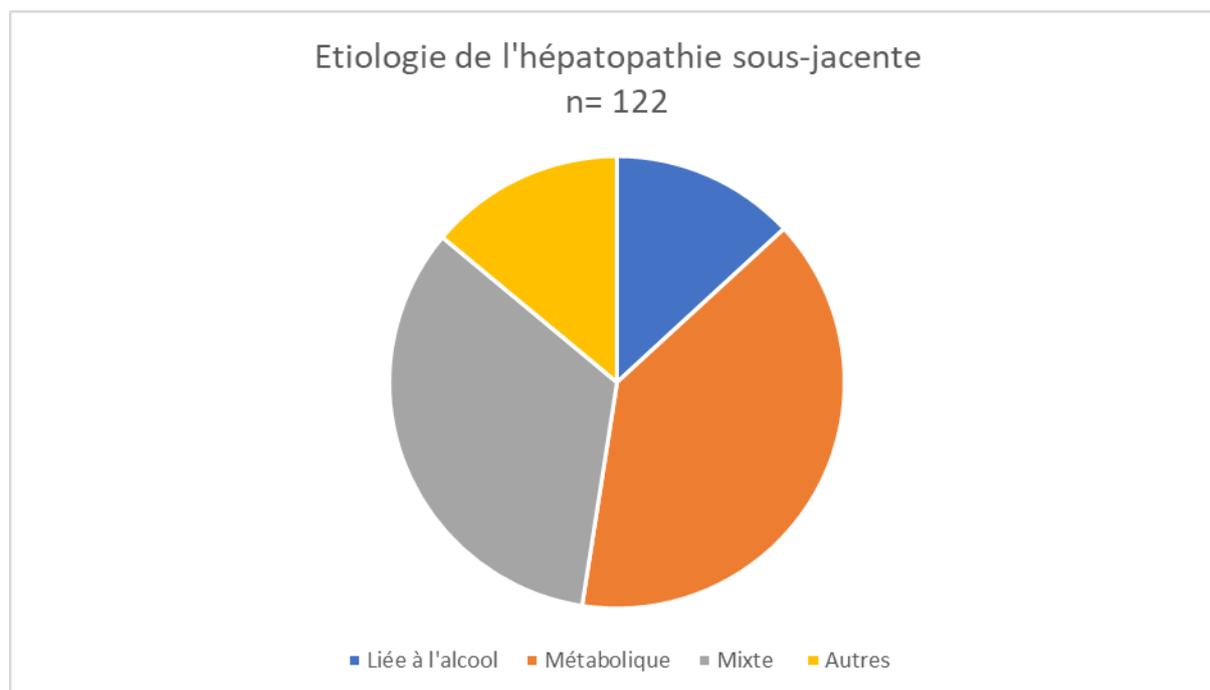
I) Description de la cohorte

1) Caractéristiques de la population

Entre 2011 et 2016, 122 patients issus de la base de données RaPiDo présentaient un CHCnc. Les caractéristiques des patients étaient résumées dans le Tableau 2. Brièvement, l'âge médian était de 67 ans [64-70] avec un sexe ratio H/F de 4/1. Les déterminants du syndrome métabolique étaient une HTA chez 66% des patients, une obésité chez 44% des patients, une dyslipidémie chez 40% des patients, un diabète de type II chez 34% des patients. Près de la moitié des patients avaient une consommation excessive d'alcool. Les étiologies de la maladie hépatique sous-jacente étaient résumées dans la figure 2.

Tableau 2. Caractéristiques de la population

	N	Médiane [IC95%]	Nb (%)
Age	122	67 [64-70]	-
Sexe :	122		
- Femme		-	25 (20,5)
- Homme			97 (79,5)
OMS :	122		
- 0		-	84 (68,9)
- 1		-	32 (26,2)
- 2		-	5 (4,1)
- 3		-	1 (0,8)
- 4		-	0 (0)
IMC avant la maladie :	118		
- IMC <30		-	66 (56)
- IMC ≥30		-	52 (44)
Diabète :	122		
- Présence		-	42 (34,4)
. Insulino-réquérance		-	15 (36,6)
. Complication du diabète		-	17 (40,5)
HTA	122	-	81 (66,4)
Dyslipidémie	122	-	49 (40,2)
Tabac :	122		
- Non		-	61 (50)
- Ancien fumeur		-	41 (33,6)
- Tabagisme actif		-	20 (16,4)
Consommation d'alcool :	122		
- Non excessive		-	62 (50,8)
- Excessive		-	60 (49,2)
Infection VHB	122	-	2 (1,64)
Infection VHC	122	-	2 (1,64)
Hémochromatose	122	-	3 (2,46)
Etiologie principale :	122		
- Liée à l'alcool		-	16 (13,1)
- Métabolique		-	48 (39,4)
- Mixte (alcool et métabolique)		-	41 (33,6)
- Autres		-	17 (13,9)

Figure 2. Etiologie de l'hépatopathie sous-jacente

Mixte : lié à l'alcool et métabolique, autres : Infection au virus de l'hépatite B et C, hémochromatose.

2) Caractéristiques tumorales et biologiques

Les caractéristiques tumorales radiologiques étaient résumées dans le tableau 3. Le CHCnc se présentait principalement sous la forme d'une tumeur unique et de grande taille avec une taille médiane de 70 mm [62-75]. Une thrombose portale tumorale était mise en évidence dans 10,7% des cas (segmentaire ou tronculaire) et des métastases dans 10,7% des cas. Une stéatose radiologique n'était décrite que dans 23,5% des cas. Chez 16 patients sur 122, une élastométrie hépatique par technique fibroscan était réalisée avec une médiane de 7,8 kPa.

Tableau 3. Caractéristiques radiologiques

	n	Médiane [IC95%]	Nb (%)
Nombre de nodule	122	1 [1-1]	-
Nodule unique	122	-	96 (78,7)
Multinodulaire	122	-	26 (21,3)
Taille tumorale :			
- Taille du plus gros nodule (mm)	122	70 [62-75]	-
- Taille cumulée des nodules (mm)	121	71 [70-88]	-
Thrombose macroscopique :	122		13 (10,7)
- Aucune		-	109 (89,3)
- Segmentaire		-	6 (4,9)
- Tronculaire		-	7 (5,8)
Nodules satellites	122	-	24 (19,7)
Métastase	122	-	13 (10,7)
Stéatose radiologique	119	-	28 (23,5)
Fibrose au fibroscan (en kPa)	16	7,8 [5-10.9]	-

Une biopsie tumorale pré-thérapeutique était pratiquée dans 82% des cas. Dans les autres cas, la résection était réalisée d'emblée. Les caractéristiques histologiques étaient résumées dans le tableau 4. La tumeur était bien différenciée dans 58% des cas. Il était mis en évidence une invasion micro-vasculaire dans 17,7% des cas. Dans 44% des cas, la maladie se développait sur un foie F0. Une stéatose histologique était présente dans près de 60% des cas.

Tableau 4. Caractéristiques histologiques

	N	Nb (%)
Degré de différenciation :	112	
- Bien différencié		46 (41,1)
- Moyennement à faiblement différencié		66 (58,9)
Invasion micro-vasculaire	113	20 (17,7)
Envahissement lymphatique	113	2 (1,8)
Capsule	112	6 (5,4)
Stade de fibrose :	114	
- F0		50 (43,9)
- F1		29 (25,4)
- F2		17 (14,9)
- F3		18 (15,8)
Stéatose histologique :	111	66 (59,5)

Chez ces patients non cirrhotiques, les paramètres du bilan hépatique étaient peu perturbés (cf tableau 5). Le taux d'AFP était majoritairement inférieur à 200 ng/ml dans 81% des cas mais était supérieur à 400 ng/ml dans 15% des cas.

Tableau 5. Paramètres biologiques

	n	Médiane [IC95%]	Nb (%)
Bilirubine (mg/l)	79	6 [5-7]	-
TP (%)	87	99 [95-100]	-
Plaquettes (G/l)	81	246 [231-278]	-
Albumine (g/l)	68	40 [39-42]	-
Alfa-foeto-protéine (ng/ml)	106	5,2 [33-7]	-
Alfa-foeto-protéine (ng/ml) :	106		
- < 200	-	-	86 (81,1)
- 200-400	-	-	4 (3,8)
- >400	-	-	16 (15,1)

Les CHCnc étaient découverts à un stade intermédiaire ou avancé avec un score AFP > 2 dans 70% des cas et un stade II et III de la classification d'Okuda dans 100% des cas. Les critères de Milan n'étaient réunis que dans 21% des cas. (cf Tableau 6)

Tableau 6. Scores AFP, critère de Milan, classification d'Okuda

	n	Nb (%)
Score AFP :	106	
- Score \leq 2	-	31 (29,2)
- Score >2	-	75 (70,8)
Critères de Milan presents	122	26 (21,3)
Classification d'Okuda :	62	
- Stade I	-	0 (0)
- Stade II	-	39 (62,9)
- Stade III	-	23 (37,1)

3) Traitements

La première stratégie thérapeutique était curative dans 72.1% et palliative dans 27.9% des cas. Les choix thérapeutiques selon la ligne de traitement étaient résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Séquençage des différents traitements

	N	Symptomatique n (%)	Médicamenteux n (%)	CE et radiothérapie n (%)	Ablation n (%)	Résection n (%)	TH n (%)	Autres n (%)
1 ^e ligne	122	6 (4,9)	22 (18)	6 (4,9)	5 (4,1)	81 (66,4)	2 (1,6)	0 (0)
2 ^e ligne	70	2 (2,9)	36 (51,3)	7 (10)	9 (12,9)	14 (20)	2(2,8)	0 (0)
3 ^e ligne	48	6 (12,5)	24 (50)	8 (16,7)	2 (4,2)	4 (8,3)	3 (6,3)	1 (2,1)
4 ^e ligne	23	17 (73,7)	4 (17,5)	1 (4,4)	1 (4,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5 ^e ligne	13	3 (23,1)	8 (61.5)	1 (7,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)
6 ^e ligne	3	0 (33,3)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

En première ligne, en cas de stratégie curative, la résection chirurgicale était le traitement le plus utilisé dans 92% des cas suivi par l'ablation percutanée dans 5,7% des cas et la TH dans 2,3% des cas. En cas de stratégie palliative, le traitement systémique était le plus utilisé dans 64,6% des cas suivi par le traitement symptomatique dans 17,7% des cas et la chimio-embolisation dans 17,7% des cas (Tableau 8).

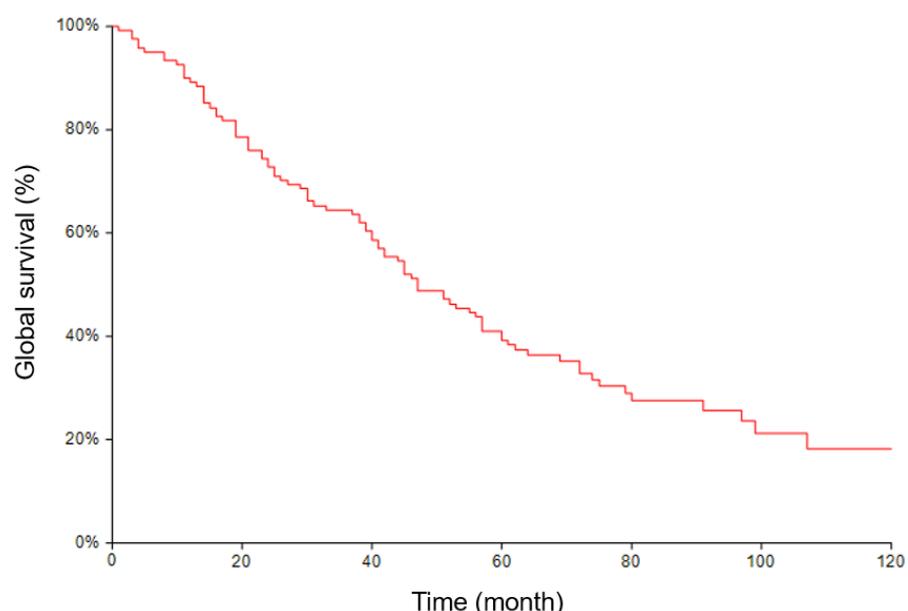
Tableau 8. Choix thérapeutique en première ligne selon le traitement curatif ou palliatif.

n= 122	Palliatif n = 34	Curatif n = 88
Symptomatique	6 (17,7)	0 (0)
Traitement médicamenteux	22 (64,6)	0 (0)
Chimio-embolisation	6 (17,7)	0 (0)
Ablation	0 (0)	5 (5,7)
Résection	0 (0)	81 (92)
Transplantation	0 (0)	2 (2,3)
Autres	0 (0)	0 (0)

4) Suivi

La médiane de survie globale était de 47 mois IC95% [40-56] (Figure 3). La survie à 1 an était de 89%, à 3 ans de 64%, à 5 ans de 30%.

Figure 3. Survie globale (n=122), T0 : découverte de la maladie.



Time	0	2	6	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120
No. at risk	122	120	115	109	99	90	78	59	37	29	17	12	6	4

II) Facteurs prédictifs de survie globale

1) Analyse univariée : facteurs prédictifs la survie globale

Les caractéristiques des patients selon la survie globale sont détaillées dans le tableau 9. Le type de traitement palliatif ou curatif était un facteur prédictif de survie globale.

Tableau 9. Caractéristiques de la population selon la survie globale.

	n	Vivants n = 34	Décédés n = 88	P
Age, médiane [IC95%]	122	63 [60-72]	67,5 [65-71]	0,37
Sexe (%) :	122			
- Femme		10 (29,4)	15 (17,1)	0,21
- Homme		24 (70,6)	73 (82,9)	
OMS (%) :	122			
- 0		27 (79,5)	57 (64,7)	0,45
- 1		6 (17,6)	26 (29,6)	
- 2		1 (2,9)	4 (4,6)	
- 3		0 (0)	1 (1,1)	
IMC avant la maladie (%) :	117			
- <30		15 (44,2)	51 (60)	0,20
- ≥ 30		19 (55,8)	34 (40)	
Bilan lipidique (%) :	122			
- Normal		22 (64,7)	51 (57,9)	0,57
- Perturbé		12 (36,3)	37 (42,1)	
Diabète (%) :	122			
- Absence		22 (64,7)	58 (65,9)	0,82
- Diabète de type 2		12 (35,3)	30 (34,1)	
Complication du diabète :	42			
- Absence		8 (66,7)	17 (56,7)	0,55
- Présence		4 (33,3)	13 (43,3)	
Insulino-réquérance (%) :	41			
- Absence		7 (58,3)	19 (65,5)	0,66
- Présence		5 (41,7)	10 (34,5)	
Hypertension artérielle (%) :	122			
- Absence		15 (44,1)	27 (30,7)	0,22
- Présence		19 (55,9)	61 (69,3)	
Tabac (%) :	122			
- Absent		18 (52,9)	43 (48,9)	0,96
- En excès, sevré		11 (32,4)	30 (34,1)	
- En excès, actif		5 (14,7)	15 (17)	
Consommation d'alcool (%) :	122			
- Non excessive		19 (55,9)	43 (39,3)	0,58
- Excessive		15 (44,1)	45 (51,1)	
Infection par le VHB (%) :	122			
- Absence		34 (100)	86 (97,7)	0,46
- Présence		0 (0)	2 (2,3)	
Infection par le VHC (%) :	122			
- Absence		34 (100)	86 (97,7)	0,46
- Présence		0 (0)	2 (2,3)	
Hémochromatose (%) :	122			
- Absence		32 (94,1)	87 (98,9)	0,95
- Présence		2 (5,9)	1 (1,1)	
Etiologie principale, nb (%) :	122			
- Liée à l'alcool		4 (11,8)	12 (21,4)	0,99
- Métabolique		14 (41,2)	34 (30,4)	
- Mixte		11 (32,3)	30 (33,9)	
- Autres		5 (14,7)	12 (14,3)	
Stratégie thérapeutique, nb (%) :	122			
- Palliatif		1 (3)	33 (37,5)	< 0,001
- Curatif		33 (97)	55 (62,5)	

Les caractéristiques radiologiques et histologiques des CHCnc selon la survie globale sont présentées détaillées dans les tableaux 10 et 11. Le nombre de nodule, la présence de nodules satellites, la présence d'une thrombose veineuse et le degré de différenciation (moyen ou faible) étaient des facteurs prédictifs de moins bonne survie globale.

Tableau 10. Caractéristiques radiologiques selon la survie globale.

	n	Vivants, n = 34	Décédés, n = 88	P
Nombre de nodules, médiane [IC95%]	122	1 [1-1]	1 [1-1]	0,037
Taille du plus gros nodule, médiane [IC95%]	122	70 [45-80]	70 [62-80]	0,68
Taille cumulée des nodules, médiane [IC95%]	121	70 [55-90]	75 [70-92]	0,37
Nodule satellite, nb (%) :	122			0,005
- Aucun		33 (97)	65 (74)	
- Présent		1 (3)	23 (26)	
Thrombose, nb (%) :	122			0,06
- Absente		34 (100)	75 (85,2)	
- Segmentaire		0 (0)	6 (6,8)	
- Tronculaire		0 (0)	7 (8)	
Métastases, nb (%) :	122			0,09
- Non		33 (97)	76 (86,4)	
- Oui		1 (3)	12 (13,6)	
Stéatose radiologique, nb (%) :	118			0,29
- Absente		24 (70,6)	67 (78,8)	
- Présente		10 (29,4)	18 (21,2)	
Fibroscan, kPa, médiane [IC95%]	16	14,1	7,6 [5-10,9]	0,19

Tableau 11. Caractéristiques histologiques selon la survie globale.

	n	Vivants, n = 34	Décédés, n = 88	p
Stade de la fibrose, nb (%) :	114			
- F0		18 (52,9)	32 (40)	
- F1		8 (23,5)	21 (26,3)	0,60
- F2		3 (8,8)	14 (17,5)	
- F3		5 (14,8)	13 (16,2)	
Stéatose histologique, nb (%) :	111			0,07
- Absente		10 (29,4)	35 (45,5)	
- Présente		24 (70,6)	42 (54,5)	
Degré de différenciation, nb (%) :	112			0,05
- Bien différencié		19 (55,9)	15 (34,6)	
- Moyen à peu différencié		15 (44,1)	51 (65,4)	

Les caractéristiques biologiques en fonction du traitement palliatif ou curatif sont détaillées dans les tableaux 12 et 13. Un taux élevé de plaquettes était un facteur prédictif de survie globale.

Tableau 12. Caractéristiques biologiques selon la survie globale

	n	Vivants, médiane [IC95%], n = 34	Décédés, médiane [IC95%], n = 88	p
Bilirubine (mg/l)	79	6 [4-7,9]	6 [5-7]	0,82
TP (%)	86	96 [88-100]	99 [95-100]	0,33
Plaquettes (G/l)	81	215 [206-246]	255 [238-321]	0,026
Albumine (g/l)	68	41 [38-45]	40 [39-42]	0,58
Alfa-foeto-protéine (ng/ml)	106	4 [2-6]	6 [4-10]	0,08

Tableau 13. Scores selon la survie globale

	n	Vivants, n = 34	Décédés, n = 88	p
Score AFP, nb (%) :	106			
- 0		6 (20,7)	6 (7,8)	
- 1		6 (20,7)	12 (15,6)	
- 2		0 (0)	1 (1,3)	
- 3		0 (0)	1 (1,3)	
- 4		14 (48,3)	35 (45,4)	0,55
- 5		0 (0)	1 (1,3)	
- 6		1 (3,4)	9 (11,7)	
- 7		2 (6,9)	8 (10,4)	
- 8		0 (0)	2 (2,6)	
- 9		0 (0)	2 (2,6)	
Critères de Milan, nb (%) :	122			
- Non regroupés		24 (70,6)	72 (81,8)	0,15
- Regroupés		10 (29,4)	16 (18,2)	
Classification d'Okuda, nb (%) :	62			
- Stade I		0 (0)	0 (0)	0,44
- Stade II		12 (70,6)	27 (60)	
- Stade III		5 (29,4)	18 (40)	

2) Analyse multivariée : facteurs indépendants prédictifs de la survie globale

Nous avons intégré dans le modèle de régression logistique les variables significatives en analyse univariée sans données manquantes (n=122). Le modèle a été ajusté sur l'âge. La présence de nodules satellites, le degré de différenciation de la tumeur (moyen ou faible) ainsi que le type de traitement (curatif ou palliatif) étaient des facteurs prédictifs indépendants de survie globale (Tableau 14).

Tableau 14. Facteurs indépendants prédictifs de la survie globale. Analyse multivariée (modèle de Cox).

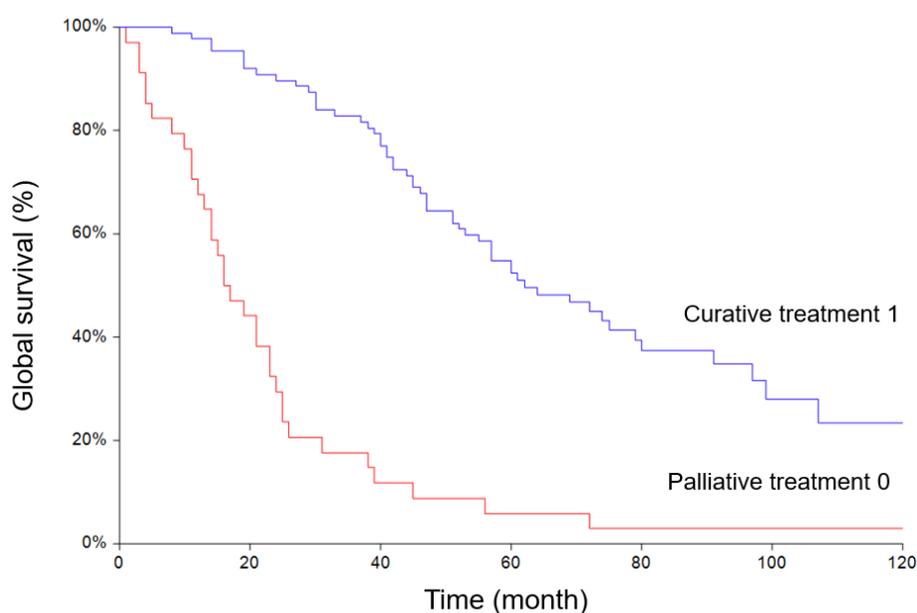
	Coefficient de régression	Odds Ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Age	0,01	1,01	[0,99-1,03]	0,35
Nombre de nodule	-0,08	0,92	[0,79-1,07]	0,26
Nodule satellite	0,98	2,66	[1,42-4,95]	0,004
Degré de différenciation : moyen/faible	0,70	2,01	[1,23-3,28]	0,004
Traitement curatif	-1,60	0,20	[0,11-0,36]	<0,001

III) Comparaison des groupes de patients selon le type de traitement (palliatif ou curatif)

1) Suivi

Après traitement curatif, la médiane de survie globale était de 62 mois IC95% [53-79] contre 16 mois IC95% [13-21] en cas de traitement palliatif, $p < 0,0001$ (Figure 4).

Figure 4. Survie globale selon le type de traitement. T0 : date de la première RCP



Time	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	112	120
No. at risk 0	34	28	19	11	6	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1
No.at risk 1	88	87	83	79	73	69	56	48	35	27	19	14	11	7	4	3

2) Analyse univariée des facteurs prédictifs du type de traitement

Les caractéristiques de la population selon le type de traitement sont présentées dans le Tableau 15. Dans le groupe curatif, seuls 5 patients sur 88 ont été traités par ablation percutanée rendant futile la comparaison entre ces 2 stratégies curatives. L'origine métabolique de l'hépatopathie sous-jacente (et ses déterminants tels que le diabète et l'HTA), isolée ou associée à une consommation excessive d'alcool était plus fréquemment retrouvée chez les patients traités à visée palliative d'emblée. La consommation excessive d'alcool était plus fréquente en cas de traitement curatif.

Tableau 15. Comparaison des patients ayant reçu un traitement palliatif ou curatif.

	n	Palliatif, n = 34	Curatif, n = 88	P
Age, médiane [IC95%]	122	68 [63-71]	67 [63-70]	0,99
Sexe, nb (%) :	122			
- Femme		5 (14,7)	20 (22,7)	0,32
- Homme		29 (85,3)	68 (77,3)	
OMS, nb (%) :	122			
- 0		17 (50)	67 (76,2)	0,017
- 1		13 (38,3)	19 (21,6)	
- 2		3 (8,8)	2 (2,2)	
- 3		1 (2,9)	0 (0)	
- 4		0	0 (0)	
IMC avant la maladie, nb (%) :	118			
- <30		13 (39,4)	53 (62,3)	0,24
- ≥ 30		20 (60,6)	32 (37,7)	
Obésité sévère, nb (%) :	118			
- <35		31 (93,9)	82 (96,5)	0,54
- ≥ 35		2 (6,1)	3 (3,5)	
Bilan lipidique, nb (%) :	118			
- Normal		21 (61,8)	53 (59,1)	0,79
- Perturbé		13 (38,2)	36 (40,9)	
Diabète, nb (%) :	122			
- Absence		17 (50)	63 (70,6)	0,024
- Diabète de type 2		17 (50)	25 (28,4)	
Complication du diabète, nb (%) :	42			
- Absence		12 (70,6)	13 (52)	0,23
- Présence		5 (29,4)	12 (48)	
Insulino-réquérance, nb (%) :	41			
- Absence		12 (75)	14 (56)	0,22
- Présence		4 (25)	11 (44)	
Hypertension artérielle, nb (%) :	122			
- Absence		7 (20,6)	34 (38,6)	0,058
- Présence		27 (79,4)	54 (61,4)	
Tabac, nb (%) :	122			
- Absent		22 (64,7)	39 (44,3)	0,11
- En excès, sevré		9 (26,5)	32 (36,4)	
- En excès, actif		3 (8,8)	17 (19,3)	
Consommation d'alcool, nb (%) :	122			
- Non excessive		23 (67,7)	39 (44,3)	0,021
- Excessive		11 (32,3)	49 (55,7)	
Infection par le VHB, nb (%) :	122			
- Absence		33 (97,1)	87 (98,9)	0,48
- Présence		1 (2,9)	1 (1,1)	
Infection par le VHC, nb (%) :	122			
- Absence		33 (97,1)	87 (98,9)	0,48
- Présence		1 (2,9)	1 (1,1)	
Hémochromatose, nb (%) :	122			
- Absence		34 (100)	85 (96,6)	0,28
- Présence		0 (0)	3 (3,4)	
Étiologie, nb (%) :	122			
- Liée à l'alcool		0 (0)	16 (18,2)	0,038
- Métabolique		18 (52,9)	30 (34,1)	
- Mixte		11 (32,4)	30 (34,1)	
- Autres		5 (14,7)	12 (13,6)	

Les caractéristiques radiologiques des tumeurs selon le type de traitement sont présentées détaillées dans le tableau 16. En cas de traitement palliatif, les tumeurs étaient plus nombreuses et leur taille cumulée plus importante. La présence de nodules satellite, de thrombose ainsi que de métastase étaient plus fréquentes.

Tableau 16. Caractéristiques radiologiques selon le traitement curatif ou palliatif.

	n	Palliatif, n = 34	Curatif, n = 88	P
Nombre de nodules, médiane [IC95%]	122	1 [1-2]	1 [1-1]	0,002
Taille du plus gros nodule, médiane [IC95%]	122	73 [60-100]	70 [60-75]	0,10
Taille cumulée des nodules, médiane [IC95%]	122	95 [70-130]	70 [62-80]	0,021
Nodule satellite, nb (%) :	122			
- Aucun		19 (55,9)	79 (89,8)	< 0,001
- Présent		15 (44,1)	9 (10,2)	
Thrombose, nb (%) :	122			
- Absente		23 (67,7)	86 (97,7)	< 0,001
- Segmentaire		4 (11,8)	2 (2,3)	
- Tronculaire		7 (20,6)	0 (0)	
Métastases, nb (%) :	122			
- Non		27 (79,4)	82 (93,2)	0,027
- Oui		7 (20,6)	6 (6,8)	
Stéatose radiologique, nb (%) :	119			
- Absente		24 (77,4)	67 (76,1)	0,89
- Présente		7 (22,6)	21 (23,9)	
Fibroscan, kPa, médiane [IC95%]	16	14,1	7,6 [5-10,9]	0,19

Les caractéristiques histologiques des CHCnc selon le type de traitement sont détaillées dans le tableau 17. En cas de traitement palliatif, les tumeurs étaient moins bien différenciées.

Tableau 17. Caractéristiques histologiques selon le traitement curatif ou palliatif.

	n	Palliatif, nb (%) n = 34	Curatif, Nb (%) n = 88	p
Stade de la fibrose, nb (%) :	144			
- F0		13 (48,2)	37 (42,5)	0,78
- F1		6 (22,2)	23 (26,4)	
- F2		5 (18,5)	12 (13,8)	
- F3		3 (11,1)	15 (17,2)	
Stéatose histologique, nb (%) :	111			
- Absente		7 (29,2)	38 (43,7)	0.20
- Présente		17 (70,8)	49 (56,3)	
Degré de différenciation, nb (%) :	112			
- Bien différencié		6 (24)	40 (46)	0.049
- Moyen à peu différencié		19 (76)	47 (54)	

Les caractéristiques biologiques selon le type de traitement sont détaillées dans les tableaux 18 et 19. L'alpha-foeto-protéine ainsi que le score alpha-foeto-protéine étaient significativement plus élevés en cas de traitement palliatif. Le taux d'albumine était plus faible en cas de traitement palliatif.

Tableau 18. Caractéristiques biologiques selon le traitement curatif ou palliatif.

	n	Palliatif Médiane [IC95%], n = 34	Curatif Médiane [IC95%], n = 88	P
Bilirubine (mg/l)	79	6 [4-7,5]	6,5 [5-8]	0,64
TP (%)	87	100 [94-100]	98 [94-100]	0,25
Plaquettes (G/l)	81	257 [238-317]	234 [212-278]	0,07
Albumine (g/l)	68	38,5 [37-40]	42 [39-43]	0,025
Alfa-foeto-protéine (ng/ml)	106	22,5 [5-304]	4 [3-6]	0,005

Tableau 19. Scores selon le traitement curatif ou palliatif.

	n	Palliatif n = 34	Curatif n = 88	p
Score AFP, nb (%) :	106			
- 0		1 (3,3)	11 (14,5)	
- 1		4 (13,3)	14 (18,4)	
- 2		0 (0)	1 (1,3)	
- 3		1 (3,3)	0 (0)	
- 4		10 (33,3)	39 (51,3)	0,006
- 5		0 (0)	1 (1,3)	
- 6		6 (20)	4 (5,3)	
- 7		4 (13,3)	6 (7,9)	
- 8		2 (6,7)	0 (0)	
- 9		2 (6,7)	0 (0)	
Critères de Milan, nb (%) :	122			
- Non regroupés		30 (88,2)	66 (75)	0,11
- Regroupés		4(11,8)	22 (25)	
Classification d'Okuda, nb (%) :	62			
- Stade I		0 (0)	0 (0)	0,044
- Stade II		9 (45)	30 (71,4)	
- Stade III		11 (55)	12 (28,6)	

3) Analyse multivariée : facteurs prédictifs indépendants du type de traitement

Nous avons intégré dans le modèle de régression logistique les variables significatives en analyse univariée sans données manquantes (n=122). Le modèle a été ajusté sur l'âge. Les facteurs prédictifs indépendants de traitement palliatif étaient le score OMS 1, 2 et 3 par rapport à 0, la présence de métastase et de nodules satellites tandis que la consommation excessive d'alcool était un facteur prédictif indépendant de traitement curatif avec un OR de 4,21. (cf Tableau 20)

Tableau 20. Facteurs prédictifs indépendants du type de traitement. Analyse multivariée (modèle de Cox).

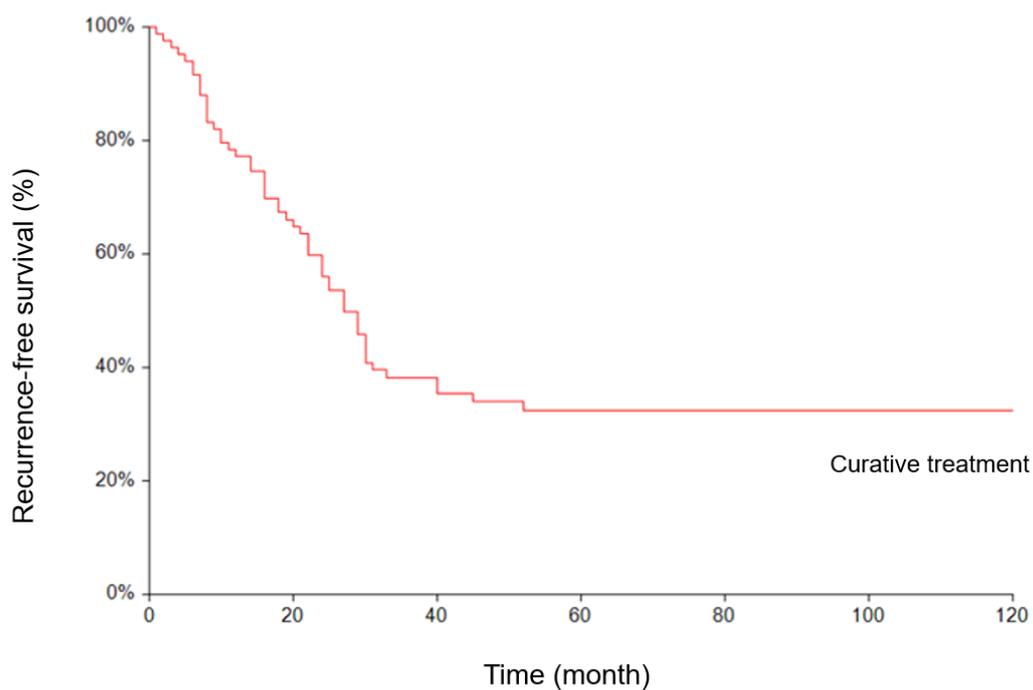
	Coefficient de régression	Odds Ratio	Intervalle de confiance 95%	p
Age	-0,008	0,99	[0,94-1,04]	0,76
Diabète	-0,501	0,61	[0,19-1,95]	0,40
Origine métabolique	-0,662	0,52	[0,13-1,97]	0,33
Consommation excessive d'alcool	1,437	4,21	[1,35-13,1]	0,013
Score OMS :				
- 1	-1,252	0,29	[0,09-0,92]	0,036
- 2/3	-3,135	0,04	[0,005-0,38]	0,004
Métastase	-1,948	0,14	[0,03-0,67]	0,013
Nodules satellites	-1,497	0,22	[0,06-0,79]	0,020
Nombre de nodule	-0,293	0,75	[0,50-1,11]	0,15
Taille cumulée	-0,003	1	[0,98-1,01]	0,66

IV) Comparaison des patients selon la récurrence après traitement curatif

1) Survie

Après traitement curatif (chirurgical et par ablation), le taux de récurrence était de 65,1%. La médiane de survie sans récurrence était de 27 mois [22-31]. Le taux de survie sans récurrence était de 76% à 1 an, de 34% à 3 ans et de 15% à 5 ans. (Cf figure 5)

Figure 5. Survie sans récurrence après traitement curatif. T0 : date de la résection ou de l'ablation percutanée.



Time	0	8	16	24	32	40	48	56	64	72	80	88	96	104	112	120
No. at risk	84	73	61	47	31	27	22	18	11	8	8	4	2	2	2	1

2) Analyse univariée : facteurs prédictifs de récurrence après traitement curatif

Les caractéristiques des patients selon la récurrence après traitement curatif étaient détaillées dans le tableau 21. L'IMC élevé et la présence de complication du diabète étaient des facteurs protecteurs de récurrence du CHCnc après traitement curatif.

Tableau 21. Caractéristiques de la population selon la récurrence après traitement curatif

	n	Pas de récurrence n = 30	Récurrence n = 56	P
Age, médiane [IC95%]	86	70 [62-74]	65 [61-70]	0,43
Sexe (%) :	86			
- Femme		8 (26,7)	12 (21,4)	0,58
- Homme		22 (73,3)	44 (78,6)	
OMS (%) :	86			
- 0		21 (70)	44 (78,6)	0,14
- 1		7 (23,3)	12 (21,4)	
- 2		2 (6,7)	0 (0)	
IMC avant la maladie (%) :	83			
- <30		12 (42,9)	40 (73,7)	0,008
- ≥ 30		16 (57,1)	15 (27,3)	
Bilan lipidique (%) :	86			
- Normal		16 (53,3)	34 (60,7)	0,51
- Perturbé		14 (46,7)	22 (39,3)	
Diabète (%) :	86			
- Absence		18 (60)	44 (78,6)	0,07
- Diabète de type 2		12 (40)	12 (21,4)	
Complication du diabète :	42			
- Absence		3 (25)	9 (75)	0,014
- Présence		9 (75)	3 (25)	
Insulino-réquérance (%) :	42			
- Absence		6 (50)	7 (58,3)	0,68
- Présence		6 (50)	5 (41,7)	
Hypertension artérielle (%) :	86			
- Absence		13 (43,3)	20 (35,7)	0,49
- Présence		17 (56,7)	36 (64,3)	
Tabac (%) :	86			
- Absent		14 (46,7)	23 (41,1)	0,83
- En excès, sévré		11 (36,7)	21 (37,5)	
- En excès, actif		5 (16,6)	12 (21,4)	
Consommation d'alcool (%) :	86			
- Non excessive		15 (50)	22 (39,3)	0,34
- Excessive		15 (50)	34 (60,7)	
Infection par le VHB (%) :	86			
- Absence		30 (100)	55 (98,2)	0,46
- Présence		0 (0)	1 (1,8)	
Infection par le VHC (%) :	86			
- Absence		30 (100)	55 (98,2)	0,46
- Présence		0 (0)	0 (1,8)	
Hémochromatose (%) :	86			
- Absence		29 (96,7)	54 (96,4)	0,95
- Présence		1 (3,3)	2 (3,6)	
Etiologie principale, nb (%) :	86			
- Liée à l'alcool		4 (13,3)	12 (21,4)	0,67
- Métabolique		12 (40)	17 (30,4)	
- Mixte		11 (36,7)	19 (33,9)	
- Autres		3 (10)	8 (14,3)	

Les caractéristiques radiologiques et histologiques des tumeurs en fonction de la récurrence après traitement curatif, sont présentées dans les tableaux 22 et 23. Le facteur prédictif de récurrence après traitement curatif était le degré de différenciation du CHCnc.

Tableau 22. Caractéristiques radiologiques selon la récurrence après traitement curatif

	n	Pas de récurrence n = 30	Récurrence n = 56	p
Nombre de nodules, médiane [IC95%]	86	1[1-1]	1 [1-1]	0,15
Taille du plus gros nodule, médiane [IC95%]	86	71 [52-90]	70 [55-80]	0,53
Taille cumulée des nodules, médiane [IC95%]	86	72,5 [60-95]	70 [60-80]	0,85
Nodule satellite (%) :	86			
- Aucun		29 (96,7)	48 (85,7)	0,11
- Présent		1 (3,3)	8 (14,3)	
Thrombose (%) :	86			
- Absente		30 (100)	54 (96,4)	0,29
- Segmentaire		0 (0)	2 (3,6)	
- Tronculaire		0 (0)	0 (0)	
Métastases (%) :	86			
- Absente		29 (96,7)	51 (91,1)	0,33
- Présente		1 (3,3)	5 (8,9)	
Stéatose radiologique (%) :	86			
- Absent		22 (73,3)	43 (76,8)	0,72
- Présente		8 (26,7)	13 (23,2)	
Fibrose au fibroskan	15	7,4 [0-13]	7,9 [3,6-12,2]	0,86

Tableau 23. Caractéristiques histologiques selon la récurrence après traitement curatif

	n	Pas de récurrence n = 30	Récurrence n = 56	P
Biopsie de la tumeur (%) :	86			
- Réalisée		6 (20)	14 (25)	0,60
- Non réalisée		24 (80)	42 (75)	
Stade de la fibrose (%) :	85			
- F0		17 (56,7)	20 (36,4)	0,11
- F1		8 (26,7)	14 (25,5)	
- F2		1 (3,3)	11 (20)	
- F3		4 (13,3)	10 (18,1)	
Stéatose histologique (%) :	85			
- Absente		11 (36,7)	27 (49,1)	0,27
- Présente		19 (63,3)	28 (50,9)	
Degré de différenciation (%) :	85			
- Bien différencié		19 (63,3)	19 (34,5)	0.011
- Moyen à peu différencié		11 (36,7)	36 (65,5)	
Marge de résection	82			
- R0		25 (89,3)	48 (88,9)	0,96
- R1/R2		3 (10,7)	6 (11,1)	

Les paramètres biologiques et les scores du CHCnc selon la récurrence après traitement curatif sont présentés dans les tableaux 24 et 25.

Tableau 24. Caractéristiques biologiques selon la récurrence après traitement curatif

	n	Pas de récurrence Médiane [IC95%] n = 30	Récurrence Médiane [IC95%] n = 56	p
Bilirubine (mg/l)	51	7 [4,7-8]	6 [4-8]	0,62
TP (%)	60	95 [90-100]	100 [98-100]	0,16
Plaquettes (G/l)	54	277 [200-327]	232,5 [208-246]	0,48
Albumine (g/l)	45	40[38-44]	42 [39-45]	0,14
Alpha-foeto-protéine (ng/ml)	74	3 [2-6]	5 [3-7]	0,058
Alpha-foeto-protéine (ng/ml)	74			
- < 200		24 (96)	40 (81,6)	
- 200-400		0 (0)	3 (6,1)	0,21
- > 400		1 (4)	6 (12,2)	

Tableau 25. Scores selon la récurrence après traitement curatif

	n	Récurrence n = 30	Pas de récurrence n = 56	P
Score AFP (%) :	74			
- 0		6 (24)	5 (10,2)	
- 1		2 (8)	11 (22,5)	
- 2		0 (0)	1 (2)	
- 3		0 (0)	0 (0)	
- 4		16 (64)	22 (44,9)	0,17
- 5		0 (0)	1 (2)	
- 6		0 (0)	4 (8,2)	
- 7		1 (4)	5 (10,2)	
- 8		0 (0)	0 (0)	
- 9		0 (0)	0 (0)	
Score AFP (%)	74			
- 2		8 (32)	17 (34,7)	0,82
- >2		17 (68)	32 (65,3)	
Critères de Milan (%) :	86			
- Regroupés		23 (76,7)	41 (73,2)	0,73
- Non regroupés		7 (23,3)	15 (26,8)	
Classification d'Okuda (%) :	41			
- Stade II		12 (70,6)	17 (70,8)	0,99
- Stade III		5 (29,4)	7 (29,2)	

3) Analyse multivariée : facteurs prédictifs indépendants de récurrence après traitement curatif

Nous avons intégré dans le modèle de régression logistique les variables significatives en analyse univariée sans données manquantes (n=122). Le modèle a été ajusté sur l'âge. Seul le degré de différenciation de la tumeur (moyen ou faible) était un facteur de risque indépendant de récurrence après traitement curatif avec un OR à 4,99 tandis que l'obésité et la présence d'un diabète étaient des facteurs protecteurs indépendants de récurrence avec des OR respectivement de 0,13 et 0,24 (Tableau 26).

Tableau 26. Facteurs prédictifs indépendants de récurrence après traitement curatif. Analyse multivariée (modèle de Cox).

	Coefficient de régression	Odds Ratio	Intervalle de confiance 95%	P
Age	-0,004	0,99	[0,94-1,06]	0,78
Diabète	-1,407	0,24	[0,07-0,90]	0,033
Obésité	-2,062	0,13	[0,03-0,48]	0,002
AFP	0,0001	1	[0,99-1]	0,21
Tumeur moyennement ou faiblement différencié	1,608	4,99	[1,41-17,7]	0,013

Discussion

Cette étude avait pour objectif de décrire l'histoire naturelle et la prise en charge des CHCnc chez une série de patients issus de la RCP des tumeurs hépatiques du CHU de Lille. Les principaux résultats de notre travail sont représentés par : 1) la contribution majeure des déterminants du syndrome métabolique (HTA, obésité, dyslipidémie, diabète de type II) à l'origine du CHCnc ; 2) les CHCnc étaient préférentiellement des tumeurs uniques de grande taille ; 3) la présence de nodule satellite, le degré de différenciation du CHCnc et le type de prise en charge thérapeutique étaient associés à la survie globale ; 4) la prise en charge thérapeutique était curative dans plus de deux tiers des cas ; 5) le stade OMS, la présence de nodule satellite et de métastase ainsi que la consommation d'alcool constituent des facteurs prédictifs indépendants du type de prise en charge thérapeutique (palliative ou curative) ; 6) la récurrence survenait dans 65% des cas et les facteurs indépendants associés à la récurrence étaient le degré de différenciation du CHCnc, le diabète et l'obésité.

Les caractéristiques de notre population étaient similaires aux populations présentant un CHCnc décrites dans les études occidentales en termes d'âge, de genre et de sexe ratio (3-6,11). Dans notre région du NPdC particulièrement touchée par le syndrome métabolique, l'étiologie principale des CHCnc était métabolique dans 39% des cas et mixte (métabolique et liée à l'alcool) dans 34% des cas. De la même façon, la consommation excessive d'alcool était plus fréquente que dans d'autres études occidentales (3,6,9). Notre étude confirmait également que le CHCnc était majoritairement unique et de grande taille, moyennement ou peu différencié. De façon surprenante, le CHCnc survenait en foie F0 dans près de 44% des cas ce qui suggère des mécanismes de carcinogénèse très différents qu'en cas de cirrhose. Une stéatose histologique était présente dans près de 60% des cas alors qu'elle n'était décrite sur les imageries que dans 23% des cas témoignant de la faible sensibilité du scanner pour le dépistage de la stéatose hépatique (35).

La médiane de survie globale, quel que soit le traitement reçu, était de 47 mois [40-56] versus 21 à 30 mois dans la littérature (3-4). Dans notre étude, les facteurs prédictifs indépendants de survie globale étaient la présence de nodule satellite, le degré de différenciation du CHCnc et le type de traitement (palliatif ou curatif) concordant avec les données de la littérature qui décrivait l'albuminémie, l'AFP, le stade de la maladie et le type de traitement comme facteurs prédictifs de survie globale (3). Dans notre travail, l'étiologie

de l'hépatopathie sous-jacente et le stade de fibrose n'influençaient pas la survie globale. Dans une étude américaine, l'étiologie du CHCnc n'influençait pas le pronostic (3). Cependant, dans une étude suédoise (4) étudiant spécifiquement le CHCnc d'étiologie métabolique, la présence d'un diabète était un facteur pronostic défavorable de survie globale. Le rôle pronostic de la fibrose était controversé (9,27,31).

Chez ces patients non cirrhotiques, avec une fonction hépatique le plus souvent conservée et en bon état général, le traitement était principalement curatif dans 72% des cas, soit plus fréquemment que dans la littérature (3-4,11). Les stades OMS 2 et 3, la présence de nodule satellite et de métastase étaient des facteurs prédictifs indépendants de traitement palliatif. A l'opposé, la consommation excessive d'alcool était un facteur prédictif indépendant de traitement curatif traduisant l'accès plus aisé au traitement chirurgical chez ces patients non obèses et moins comorbides. Malgré ce pronostic identique aux autres étiologies voire plus sombre en cas de CHCnc d'origine métabolique, en France, il n'existe pas de recommandation (hors hépatite virale B) sur le dépistage du CHCnc chez les patients à risque. Il paraîtrait donc intéressant d'étudier une stratégie de dépistage du CHCnc avant l'apparition de la cirrhose, quelle qu'en soit l'étiologie et en particulier en cas de syndrome métabolique a fortiori chez les patients âgés de plus de 60-65 ans.

En cas de traitement curatif (chirurgical ou par ablation percutanée), la médiane de survie globale était de 62 mois [53-79]. Le traitement curatif de référence était la résection chirurgicale effectuée en première ligne dans 66% des cas soit plus fréquemment que dans d'autres études occidentales (3-4,11). Le taux de récurrence était de 65% versus 43 à 53 % dans les séries chirurgicales (9, 27, 31). La médiane de survie sans récurrence était 27 mois [22-31] versus 7 à 17 mois dans la littérature (9,27,31). Les facteurs prédictifs indépendants de récurrence après traitement curatif mis en évidence dans notre étude étaient le degré de différenciation (facteur de risque) ainsi que l'obésité et le diabète (facteurs protecteurs). Dans les études occidentales, les facteurs pronostic de récurrence après traitement chirurgical étaient l'invasion microvasculaire, la présence de nodules satellites, l'absence ou la rupture capsulaire, la nécessité de transfusion per-opératoire, les marges de résection (9,27,31).

La majorité des tumeurs étaient hors critères de transplantation hépatique avec près de 70% des patients présentant un score AFP supérieur à 2 et seulement 21% des patients remplissant les critères de Milan. En effet, le CHCnc constitue une indication marginale de TH (33).

Conclusion

En conclusion, cette étude était à notre connaissance la plus large cohorte française non chirurgicale étudiant les CHCnc dans une population française du NPdC et confirmait les données de la littérature actuelle en population occidentale. L'étiologie principale de cette entité était métabolique ce qui soulignait l'importance d'étude de stratégie de dépistage des patients à risque de CHCnc bien avant l'apparition d'une cirrhose.

REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* [Internet]. [cité 7 avr 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.33588>
2. Goulté 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*. 1 mars 2017;66(3):537-44.
3. Gawrieh S, Dakhoul L, Miller E, Scanga A, deLemos A, Kettler C, et al. Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: a United States multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2019;50(7):809-21.
4. Bengtsson B, Stål P, Wahlin S, Björkström NK, Hagström H. Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. juin 2019;39(6):1098-108.
5. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2018;48(7):696-703.
6. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in US Veterans is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2016;14(1):124-131.e1.
7. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim I, Alkhouri N, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. nov 2018;113(11):1649-59.
8. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. oct 2018;69(4):896-904.

9. Golse N, El Bouyouf A, Marques F, Bancel B, Mohkam K, Ducerf C, et al. Large hepatocellular carcinoma: Does fibrosis really impact prognosis after resection? *J Visc Surg.* sept 2018;155(4):265-73.
10. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology.* août 2000;32(2):200-4.
11. Sigurdsson B, Sigurdardottir R, Arnardottir MB, Lund SH, Jonasson JG, Björnsson ES. A nationwide study on hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol.* déc 2020;69:101835.
12. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma from Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* nov 2015;13(12):2140-51.
13. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* févr 2008;48(2):335-52.
14. Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology.* déc 2002;123(6):1848-56.
15. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* févr 2017;66(2):355-62.
16. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* mars 2009;49(3):851-9.
17. Calle EE. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2003;14.
18. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* févr 2004;126(2):460-8.

19. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*. 2002;36(5):1206-13.
20. Chen C, Yang H, Yang W, Liu C, Chen P, You S, et al. Metabolic Factors and Risk of Hepatocellular Carcinoma by Chronic Hepatitis B/C Infection: A Follow-up Study in Taiwan. *Gastroenterology*. 1 juill 2008;135(1):111-21.
21. Nault J-C, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc J-F, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. 1 mars 2017;152(4):880-894.e6.
22. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. avr 2016;64(1 Suppl):S84-101.
23. Ningarhari M, Caruso S, Hirsch TZ, Bayard Q, Franconi A, Védie A-L, et al. Telomere length is key to hepatocellular carcinoma diversity and telomerase addiction is an actionable therapeutic target. *J Hepatol*. 15 déc 2020;
24. Nahon P, Allaire M, Nault J-C, Paradis V. Characterizing the mechanism behind the progression of NAFLD to hepatocellular carcinoma. *Hepatic Oncol [Internet]*. [cité 7 avr 2021];7(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7907968/>
25. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Smith GD, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*. 2020;72(3):845-56.
26. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. mai 2010;42(5):341-7.
27. Laurent C, Blanc JF, Nobili S, Cunha AS, Bail B le, Bioulac-Sage P, et al. Prognostic Factors and Longterm Survival after Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma Originating from Noncirrhotic Liver. *J Am Coll Surg*. 1 nov 2005;201(5):656-62.

28. Zhou Y, Lei X, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg Oncol.* déc 2014;23(4):236-42.
29. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Grigioni WF, Cescon M, Gardini A, et al. The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy. *Ann Surg.* févr 2004;239(2):202-9.
30. Xiaohong S, Huikai L, Feng W, Ti Z, Yunlong C, Qiang L. Clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* mai 2010;34(5):1028-33.
31. Truant S, Boleslawski E, Duhamel A, Bouras A-F, Louvet A, Febvay C, et al. Tumor size of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a controversial predictive factor for outcome after resection. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(12):1189-96.
32. Salmi A, Turrini R, Lanzani G, Savio A, Anglani L. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with and without cirrhosis. *J Ultrasound.* sept 2009;12(3):118-24.
33. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* janv 2012;13(1):e11-22.
34. Mergental H, Adam R, Ericzon B-G, Kalicinski P, Mühlbacher F, Höckerstedt K, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol.* août 2012;57(2):297-305.
35. Johnson NA, Walton DW, Sachinwalla T, Thompson CH, Smith K, Ruell PA, et al. Noninvasive assessment of hepatic lipid composition: Advancing understanding and management of fatty liver disorders. *Hepatol Baltim Md.* mai 2008;47(5):1513-23.

AUTEUR : Nom : BENKHELIL

Prénom : Sarra

Date de soutenance : 29/06/2021

Titre de la thèse : Histoire naturelle et prise en charge du carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique à partir de la base de données RaPiDo.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : hépatologie, oncologie

DES + spécialité : DES hépato-gastro-entérologie – FST cancérologie

Mots-clés : Carcinome hépatocellulaire, foie non cirrhotique

Résumé :

Contexte : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) se développe dans 20 à 30 % des cas sur foie non cirrhotique, le plus souvent dans les pays occidentaux, sur hépatopathie chronique d'origine métabolique. Le carcinome hépatocellulaire sur foie non cirrhotique (CHCnc) constitue une entité particulière. Il touche des sujets plus âgés avec une prédominance masculine moins marquée, est découvert sur symptômes cliniques à un stade plus tardif qu'en cas de cirrhose. Son diagnostic est histologique et son traitement curatif de référence est la résection chirurgicale. Sa découverte tardive constitue une difficulté dans l'évaluation pronostique comparativement au CHC développé sur cirrhose. Le but de notre travail était de détailler l'histoire naturelle et la prise en charge des CHCnc dans notre population du CHU de Lille.

Patients et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective incluant des patients du CHU de Lille via une extraction de la base de données RaPiDo de janvier 2011 à décembre 2015.

Résultats : L'étiologie des CHCnc était principalement métabolique : pure dans 39% des cas et mixte (liée à l'alcool) dans 34% des cas. L'âge médian était de 67 ans [64-70] et le sexe ratio H/F de 4. Le CHCnc se présentait principalement sous la forme d'un nodule unique de grande taille. La médiane de survie globale était de 47 mois [40-56]. Les facteurs prédictifs indépendants de survie globale étaient la présence de nodule satellite, le degré de différenciation de tumeur et le type de traitement. Le stade de la fibrose et l'étiologie de l'hépatopathie sous-jacente n'influençaient pas la survie globale. La stratégie thérapeutique était initialement curative dans 72% des cas. Le traitement curatif de référence était la résection chirurgicale réalisée dans 66% des cas. Les facteurs indépendamment associés au traitement palliatif étaient les stades OMS 2 et 3, la présence de nodule satellite et de métastase. En cas de traitement curatif par chirurgie ou ablation percutanée, le taux de récurrence de 65%. Les facteurs prédictifs indépendants de récurrence après traitement curatif étaient le degré de différenciation de la tumeur, l'obésité et le diabète.

Conclusion : Notre étude confirme les données de la littérature des CHCnc en population occidentale appliquée à notre population du Nord-Pas-de-Calais (NPdC). L'étiologie principalement métabolique du CHCnc dans notre population soulève la question du dépistage avant l'apparition de la cirrhose chez la population à risque.

Composition du Jury :

Président : Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI

Assesseurs : Docteur Christophe DESAUW, Docteur Henri LUBRET

Directeur de thèse : Professeur Sébastien DHARANCY