

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Récidive de carcinome hépatocellulaire au-delà de 5 ans après  
transplantation hépatique : fréquence, impact pronostique et  
facteurs associés – une étude multicentrique nationale**

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2024 à 18h  
au Pôle Recherche  
par **Mathurine LERAY**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Emmanuel BOLESLAWSKI**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN**

**Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY**

**Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Massih NINGARHARI**

---

# **AVERTISSEMENT**

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

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	3
ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	5
PATIENTS ET METHODES.....	8
Déroulement de l'étude.....	8
Patients .....	8
Variables recueillies .....	9
Critères de jugement.....	11
Analyses statistiques .....	11
RESULTATS .....	14
Caractéristiques générales des patients avant récurrence.....	14
Fréquence de la récurrence tardive et caractéristiques à la récurrence .....	20
Facteurs associés à la récurrence tardive .....	23
Impact pronostique du délai à la récurrence.....	27
DISCUSSION.....	31
LISTE DES TABLEAUX .....	39
LISTE DES FIGURES .....	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	41
ANNEXES .....	44

## ABREVIATIONS

<b>ABM</b>	Agence nationale de biomédecine
<b>αFP</b>	Alpha-foetoprotéine
<b>CHC</b>	Carcinome hépatocellulaire
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CNI</b>	Inhibiteur de calcineurines
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>ILTS</b>	International Liver Transplantation Society
<b>IC95%</b>	Intervalle de confiance à 95%
<b>IQR</b>	Intervalle interquartile
<b>MMF</b>	Mycophénolate mofétil
<b>mTOR</b>	Mammalian target of rapamycin
<b>TH</b>	Transplantation hépatique
<b>TKI</b>	Inhibiteur de tyrosine kinase
<b>VHB</b>	Virus de l'hépatite B
<b>VHC</b>	Virus de l'hépatite C

## INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le 5<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde et représente la 2<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer (1,2). La transplantation hépatique est actuellement le traitement curatif de choix, en tant que traitement définitif du CHC et de l'hépatopathie sous-jacente. Aujourd'hui, le CHC est la 2<sup>ème</sup> cause de transplantation hépatique en Europe (3). En France, cela représente environ 400 greffes par an, avec une survie globale de 70% à 5 ans et 55% à 10 ans (4).

Avant 1996, le taux de récurrence du CHC après transplantation était d'environ 50% avec une survie post-transplantation entre 20 et 40%, imposant une réflexion sur l'équilibre entre bénéfice individuel et collectif (5). Cette réflexion a conduit à l'instauration des critères de Milan en 1996 (6). Dans les suites, des critères élargis ont vu le jour, avec notamment le « modèle AFP » en France (7) prenant en compte, en plus du nombre de nodules et de la taille du nodule principal, le taux circulant d'alpha-foetoprotéine ( $\alpha$ FP). Ce dernier est le reflet de l'agressivité de la tumeur et à valeur pronostique après la réalisation de la plupart des modalités thérapeutiques du CHC dont la transplantation (8). Depuis le 1<sup>er</sup> mars 2013 en France, le « modèle AFP » a été implémenté par l'Agence de Biomédecine et détermine donc l'éligibilité à la transplantation hépatique d'un patient ayant un CHC. Le risque de récurrence de CHC n'a pas été modifié de façon significative après l'adoption de ce modèle, bien que la transplantation soit possible pour des patients au-delà des critères de Milan (9,10).

Traditionnellement, la récurrence de CHC post-greffe a été considérée comme une entité homogène de pronostic invariablement péjoratif. La médiane de survie post-récurrence varie entre 12 et 16 mois selon les études disponibles. De plus, chez les patients présentant une récurrence, 90% des décès sont attribuables à cette-dernière (11). Selon ce paradigme, la survenue d'une récurrence est considérée comme un échec de la greffe. Cependant, plusieurs études préliminaires suggèrent des différences de profil patient à la récurrence (12,13). Ces différences concernent l'extension anatomique, l'accessibilité à des stratégies thérapeutiques agressives dont chirurgicales, et possiblement le pronostic à la récurrence. Un des facteurs clés semble être le délai à la récurrence.

Actuellement, les récurrences les plus précoces font l'objet de l'attention de la plupart des études et recommandations. Les recommandations de l'*International Liver Transplantation Society* (ILTS) préconisent ainsi une surveillance de la récurrence du CHC jusqu'à 3 ans après la transplantation hépatique par scanner thoraco-abdomino-pelvien (14). Les scores prédictifs de la récurrence, comme le RETREAT ou le R3-AFP, basés principalement sur les caractéristiques de l'explant, modélisent le risque de récurrence durant les 5 premières années (15,16). Au-delà, les études manquent, alors que des données préliminaires monocentriques suggèrent que les récurrences plus de 5 ans après la greffe pourraient représenter plus de 10% des cas (11,17). La survenue de récurrences si tardives questionne sur le lien biologique avec le CHC initial transplanté, ainsi que sur leur impact sur les résultats à long terme de la greffe. Une meilleure connaissance du profil patient et du profil tumoral selon le délai à la récurrence apparaît donc comme un enjeu clé, pour améliorer à la fois les stratégies de surveillance et les résultats de la greffe malgré la récurrence.

L'objectif de cette étude était de décrire, dans une large étude multicentrique nationale, la fréquence des récurrences de CHC plus de 5 ans après greffe, et de comparer leur présentation clinique ainsi que leur impact pronostique aux récurrences classiques, qui sont précoces et surviennent dans les 5 premières années après greffe.

# PATIENTS ET METHODES

## ***Déroulement de l'étude***

La collection et l'analyse des données ont été déclarées à la CNIL, autorité française de protection des données, par déclaration au registre du DPO du CHU de Lille (n°DEC22-074), en accord avec la réglementation sur la recherche non interventionnelle rétrospective portant sur des données existantes. Les données ont été colligées dans une base de données pseudonymisée en ligne (RedCap), stockée sur un serveur sous la responsabilité du CHU de Lille, et protégée d'accès par identifiants nominatifs.

L'étude a été réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires (CHU) participant à l'activité de transplantation hépatique en France que sont les CHU de Lille, Bordeaux, Paul-Brousse, Beaujon, Mondor, La Pitié-Salpêtrière, Tours, Montpellier, Strasbourg, Toulouse, Rennes, Marseille, Grenoble, Lyon Croix-Rousse, et Lyon Edouard-Herriot. L'ensemble des variables recueillies est issu de soins courants, enregistrés dans les dossiers médicaux informatisés de chaque centre.

## ***Patients***

Les critères d'inclusion de l'étude étaient :

- Patient adulte,
- Transplantation hépatique pour ou avec carcinome hépatocellulaire entre le 01/01/2008 et le 31/12/2015,
- Récidive de carcinome hépatocellulaire post-greffe entre le 01/01/2008 et le 31/12/2021.

Les critères d'exclusion étaient :

- Mise en évidence sur l'explant ou à la récurrence d'une tumeur autre qu'un CHC (cholangiocarcinome, hépatocholangiocarcinome ou autre type histologique).
- Données manquantes sur la date de récurrence, le traitement appliqué et le statut vital.

Les patients transplantés ont été identifiés à l'aide du logiciel CRISTAL (Agence de Biomédecine, France), par leur indication de transplantation hépatique, avec « carcinome hépatocellulaire » déclaré comme maladie initiale 1, 2 ou 3.

Les patients ayant présenté une récurrence de CHC ont été identifiés par analyse individuelle des dossiers médicaux de tous les patients transplantés pour les centres de Lille, Bordeaux, Paul-Brousse, Beaujon, La Pitié-Salpêtrière, Montpellier, Toulouse et Grenoble, ou par extraction à partir de la déclaration de récurrence dans le logiciel CRISTAL pour les centres de Mondor, Tours, Strasbourg, Marseille, Rennes, Lyon Croix-Rousse, et Lyon Edouard-Herriot.

### ***Variables recueillies***

Les données suivantes ont été recueillies :

- Concernant la prise en charge avant transplantation hépatique : le sexe, la présence ou non d'une cirrhose et ses facteurs de risque, la date du diagnostic initial du CHC, le traitement d'attente le cas échéant (loco-régional ou systémique), l'évolution du taux d' $\alpha$ FP sur la liste de transplantation hépatique (à l'inscription,  $\alpha$ FP maximale sur liste et dernière  $\alpha$ FP avant la greffe), la date du dernier examen d'imagerie réalisé, le dernier score MELD avant la greffe.

- A la transplantation hépatique : l'âge, la date de la transplantation hépatique et l'analyse histologique de la pièce d'hépatectomie (nombre de nodules, taille du plus gros nodule, présence de nécrose, grade de différenciation et envahissement microvasculaire). Concernant le grade nucléaire, le grade de différenciation le plus élevé mis en évidence sur l'explant a été retenu. Un CHC bien différencié correspond à un grade I selon Edmonson ou OMS, un CHC moyennement différencié à un grade II selon Edmonson ou OMS, et un CHC peu différencié à un grade III selon OMS et III ou IV selon Edmonson.
- Lors du suivi post-greffe : les données de la biopsie du greffon hépatique réalisée au moment de la transplantation hépatique (à J0), la récurrence de l'hépatopathie sous-jacente (reprise d'une consommation d'alcool, récurrence de l'hépatite B ou C chronique), les facteurs de risque de CHC (persistance ou apparition d'une obésité), et le choix du traitement immunosuppresseur. Nous avons également recueilli les modalités de surveillance de la récurrence du CHC, en ne considérant que les imageries en coupe (scanner ou IRM) et uniquement chez les patients n'ayant pas encore présenté de récurrence dans les 6 premiers mois post-greffe.
- A la récurrence du CHC : la date de la récurrence, les organes atteints par la récurrence, le volume tumoral, le stade OMS, la modification ou non du schéma immunosuppresseur, et le type de 1<sup>er</sup> traitement appliqué, pouvant être à intention curative (résection ou thermodestruction), locorégionale (chimio-embolisation ou radiothérapie), systémique ou palliative. Les patients bénéficiant d'une combinaison de traitements curatif et non-curatif (par exemple, résection d'une lésion et radiothérapie d'une autre) étaient classés en traitement multimodal.

## ***Critères de jugement***

Le critère de jugement principal était la fréquence de la récurrence tardive, définie par une récurrence diagnostiquée plus de 5 ans après la date de réalisation de la transplantation hépatique, parmi l'ensemble des récurrences de carcinome hépatocellulaire.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le type de traitement appliqué au 1<sup>er</sup> diagnostic de récurrence ;
- La survie globale (SG), définie comme le temps entre la date de diagnostic de la récurrence et la date de décès toute cause, ou date de dernière nouvelle ;
- Le schéma immunosuppresseur :
  - Emploi d'inhibiteurs mTOR avant la récurrence ou introduits lors de la récurrence,
  - Modification des CNI et du MMF (arrêt ou réduction de dose).

## ***Analyses statistiques***

Les patients ont été catégorisés concernant l'évolution de leur cinétique du taux d' $\alpha$ FP sur liste d'attente de greffe, prenant en compte l' $\alpha$ FP maximale sur liste et la dernière  $\alpha$ FP connue avant greffe. En l'absence de consensus dans la littérature sur l'amplitude de croissance ou de décroissance biologique considérée comme significative de l' $\alpha$ FP, nous avons pris en compte les variations appliquées dans l'évaluation radiologique selon les critères RECIST (18). Ainsi, nous avons considéré 5 catégories d'évolution de l' $\alpha$ FP sur liste, décrites dans le **tableau 1**, prenant en compte le taux et le pourcentage d'évolution.

**Tableau 1 : Catégories de la cinétique de l'αFP sur liste de transplantation hépatique**

CATEGORIES	DEFINITION
<b>Stabilité biologique &lt; 10 ng/mL</b>	αFP toujours < 10 ng/mL
<b>Réponse biologique</b>	Si αFP > 10 ng/mL avec décroissance entre l'αFP maximale et la dernière αFP > 30%
<b>Progression biologique</b>	Si αFP > 10 ng/mL et ascension entre l'inscription et l'αFP maximale > 20% et décroissance entre l'αFP maximale et la dernière αFP < 30%
<b>Stabilité biologique entre 10 et 100 ng/mL, sans réponse ou progression significative</b>	Stagne entre 10 et 100 ng/mL et ne rentrant pas dans les critères de réponse ou de progression biologique
<b>Stabilité biologique &gt; 100 ng/mL, sans réponse ou progression significative</b>	Stagne avec une αFP toujours > 100 ng/mL et ne rentrant pas dans les critères de réponse ou de progression biologique

Les patients ont été classés par catégories de score R3-AFP en fonction des paramètres histologiques sur l'explant (nombre de nodules actifs, taille du principal nodule actif, invasion vasculaire microscopique, grade de différenciation nucléaire) et du dernier taux d'αFP avant greffe, suivant les seuils définis dans la publication originale (16) (**annexe 1**), c'est-à-dire très faible risque (0 point), faible risque (1 à 2), risque élevé (3 à 6) ou risque très élevé de récurrence (7 ou plus).

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile (IQR) en raison de leur distribution non paramétrique, vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives et quantitatives ont été comparées entre les groupes « récurrence tardive » et « récurrence précoce » (suivant le seuil de 5 ans après greffe) à l'aide des tests Chi-square, Fisher et Wilcoxon de manière usuelle. La survie globale des patients a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier. La

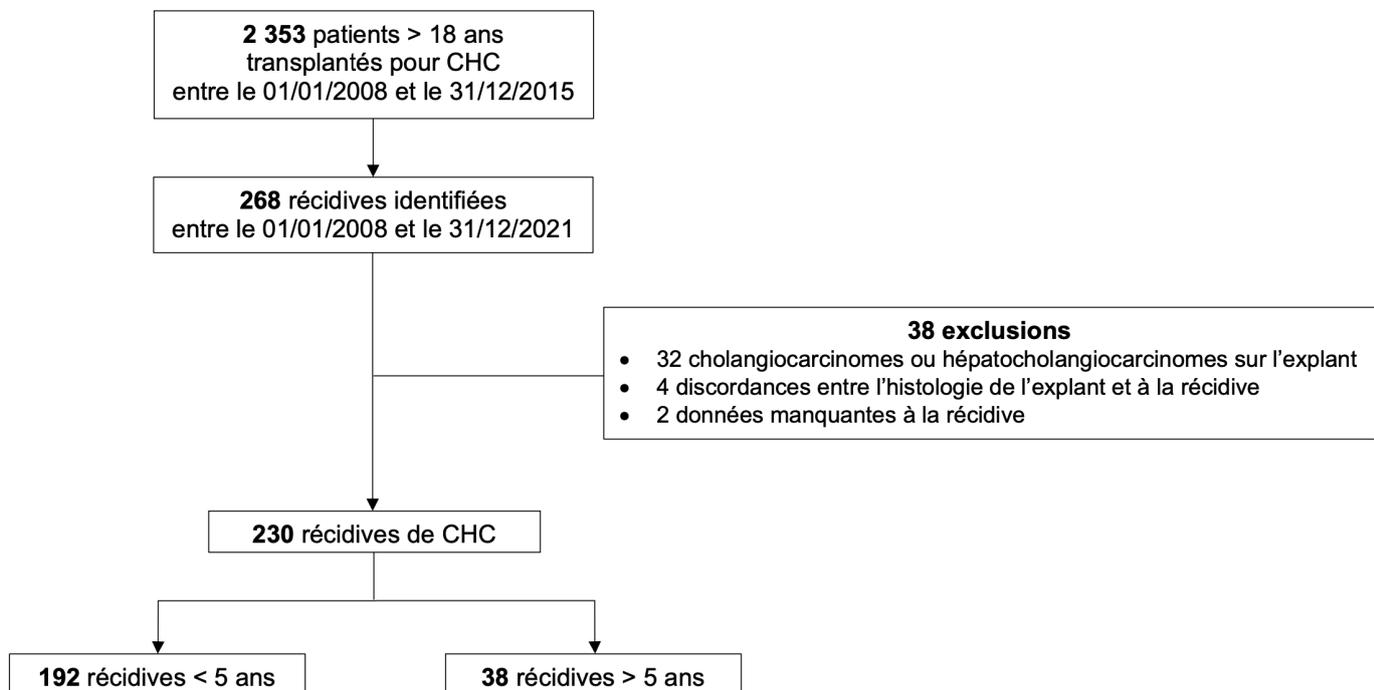
recherche des facteurs associés à la survie globale des patients a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox. Les variables numériques ont été catégorisées en fonction de la médiane. Parmi les facteurs significativement associés en analyse univariée (seuil  $p < 0,05$ ), les variables les plus pertinentes et présentant un faible taux de donnée manquante ( $< 10\%$ ) ont été introduites dans un modèle de Cox multivarié. Les Hazard Ratio (HR) et leur intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.6.1.

# RESULTATS

## ***Caractéristiques générales des patients avant récurrence***

Dans les 15 CHU ayant participé à l'étude, 2 353 patients majeurs ont été transplantés pour un CHC entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2015. Parmi ces patients, 268 ont présenté une récurrence identifiée entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2021. Après analyse des données individuelles, 36 patients présentaient un type histologique autre qu'un CHC sur la pièce d'hépatectomie ou à la récurrence et ont été exclus, tout comme 2 patients devant l'absence de données à la récurrence.

Au total, 230 patients ont été identifiés avec une récurrence de CHC post-greffe, correspondant à un taux de récurrence post-greffe de 9,8%. Le diagramme de flux est présenté en **Figure 1**.



**Figure 1 : Diagramme de flux**

Concernant les caractéristiques de ces patients avant la greffe (**tableau 2**), il s'agissait majoritairement d'hommes (87% des cas), présentant un CHC sur cirrhose pour 95% d'entre eux. Les facteurs de risque principaux étaient une consommation excessive d'alcool dans 54% des cas, et une hépatite chronique virale B ou C dans 52% des cas (les deux pouvant être présents simultanément). Soixante-trois patients (28%) présentaient un diabète avant la transplantation et l'IMC médian sur liste était à 26,1 kg/m<sup>2</sup> [IQR 23 – 29,9]. Le délai médian entre le premier diagnostic de CHC et la transplantation hépatique était de 19,3 mois [IQR 12 – 29]. Un traitement d'attente a été réalisé chez 178 patients (80%). Dans 40% des cas, l' $\alpha$ FP est toujours restée inférieure à 10 ng/mL.

Concernant les caractéristiques à la greffe (**tableau 3**), 117 patients (51%) ont été greffés après le 1<sup>er</sup> mars 2013 et donc sélectionnés pour la greffe dans le cadre du modèle AFP. L'âge médian lors de la transplantation était de 60 ans [IQR 54 – 63]. Sur l'analyse anatomopathologique de l'explant, il ne restait aucun nodule actif dans 8% des cas (réponse pathologique complète). Lorsque des nodules actifs étaient mis en évidence, 76% d'entre eux présentaient une nécrose partielle. Une invasion vasculaire microscopique était retrouvée chez 54% des patients. Nous avons pu classer 155 patients en termes de score R3-AFP, 55% avaient un risque prédit élevé ou très élevé de récurrence de CHC, et 45% avaient un risque prédit très faible ou faible. Concernant le greffon à J0, une biopsie a été réalisée chez 159 patients. Une stéatose a été décrite sur 33% des greffons, et une fibrose sur 57% des greffons (non classée 40%, F1-F2 15%, F3-F4 2%).

**Tableau 2 : Caractéristiques avant transplantation hépatique**

<b>CARACTERISTIQUES DU PATIENT SUR LISTE DE TRANSPLANTATION</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%) ou médiane [IQR]</b>
<b>Sexe masculin :</b>	230	199 (87)
<b>Présence d'une cirrhose :</b>	230	218 (95)
<b>Facteurs de risque de CHC :</b>		
Alcool	227	123 (54)
VHB	230	21 (9)
VHC	230	100 (43)
Diabète	225	63 (28)
IMC pré-transplantation	203	26,1 [23 - 29,8]
Obésité pré-transplantation	203	45 (22)
Hémochromatose	230	6 (3)
Autre	230	4 (2)
<b>CARACTERISTIQUES DU CHC SUR LISTE DE TRANSPLANTATION</b>		
<b>Délai entre le diagnostic de CHC et la TH :</b> (en mois)	161	19,3 [12 - 29]
<b>Délai entre la dernière imagerie et la TH :</b> (en jours)	195	58 [27 - 87]
<b>Traitements d'attente :</b>	223	
Aucun		45 (20)
Chimio-embolisation		161 (72)
Radiothérapie		2 (1)
Thermodestruction		30 (4)
TKI		10 (4)
<b>MELD avant TH :</b>	217	10 [8 - 13]
<b>αFP sur liste de TH (en ng/mL) :</b>		
αFP à l'inscription	202	9,2 [4,2 - 30]
αFP maximale sur liste	198	19,1 [5,9 - 85]
Dernière αFP avant TH	201	11,1 [5 - 59]
<b>Cinétique de l'αFP sur liste :</b>		
	198	
Stabilité biologique < 10 ng/mL		79 (40)
Réponse biologique		34 (17)
Progression biologique		60 (30)
Stabilité biologique entre 10 et 100 ng/mL		14 (7)
Stabilité biologique > 100 ng/mL		11 (6)

N = nombre de patients pour lequel la donnée était disponible

n = nombre de patients présentant le critère

**Tableau 3 : Caractéristiques à la transplantation hépatique**

<b>CARACTERISTIQUES TUMORALES A LA TRANSPLANTATION</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%) ou médiane [IQR]</b>
<b>Ère de transplantation :</b>	230	
Avant implémentation du modèle AFP		117 (51)
Après implémentation du modèle AFP		113 (49)
<b>Age à la TH (en années) :</b>	230	60 [54 - 63]
<b>Nombre de nodules :</b>	221	
Aucun		18 (8)
1 à 3		112 (51)
≥ 4		91 (41)
<b>Nécrose partielle</b>	168	128 (76)
<b>Taille du plus gros nodule actif (en mm) :</b>	214	30 [15 - 40]
<b>Présence d'une invasion microvasculaire :</b>	209	112 (54)
<b>Grade nucléaire :</b>	117	
Grade I ou II		61 (52)
≥ Grade III		56 (48)
<b>Score R3-AFP :</b>	155	
0 (très faible risque)		11 (7)
1 à 2 (faible risque)		59 (38)
3 à 6 (risque élevé)		73 (47)
> 6 (risque très élevé)		12 (8)

N = nombre de patients pour lequel la donnée était disponible

n = nombre de patients présentant le critère

Après greffe (**tableau 4**), une obésité était déclarée chez 45 patients soit 25% d'entre eux. La récurrence de l'hépatite B était déclarée chez 1 patient (sur 21 en pré-greffe), et la récurrence de l'hépatite C chez 44 patients (sur 100 en pré-greffe). La reprise d'une consommation quotidienne d'alcool était déclarée chez 9 patients, bien que cette dernière donnée n'ait été renseignée au cours du suivi que chez 60 patients sur 123 présentant une consommation excessive en pré-greffe. Au total, 51 patients (23%) étaient considérés en récurrence de l'hépatopathie pré-greffe. Une évaluation de la fibrose post-greffe a été réalisée chez 32 patients, la fibrose était classée F3-F4 chez 13 patients (41% des évalués). Les données concernant les

modalités de surveillance de la récurrence du CHC étaient disponibles pour 109 patients qui n'avaient pas encore récidivé dans les 6 premiers mois post-greffe. Parmi eux, 87 patients (80%) ont bénéficié d'une surveillance par imagerie en coupe, le plus souvent semestrielle (49%). Concernant l'immunosuppression, 62 patients, soit 28%, ont bénéficié d'une immunosuppression comportant un inhibiteur de mTOR avant le diagnostic de récurrence. Le traitement par CNI et/ou MMF était interrompu avant la survenue de la récurrence chez 15% et/ou 21% des patients, respectivement.

**Tableau 4 : Caractéristiques après transplantation hépatique**

<b>CARACTERISTIQUES DU FOIE POST-TRANSPLANTATION</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b>Présence d'une stéatose à la biopsie J0 :</b>	159	52 (33)
<b>Fibrose biopsie J0 :</b>	159	
Absence de fibrose		69 (43)
Fibrose non classée		63 (40)
F1-F2		24 (15)
F3-F4		3 (2)
<b>Récidive de l'hépatopathie :</b>	218	51 (23)
<b>Évaluation de la fibrose en cas de récidive de l'hépatopathie :</b>	32	
F0 à F2		19 (59)
F3 à F4		13 (41)
<b>Alcool post-TH :</b>	101	
Abstinent ou occasionnel		90 (89)
Quotidien		11 (11)
<b>Obésité post-TH :</b>	183	45 (25)
<b>Immunosuppression post-TH :</b>		
mTOR avant récidive sans arrêt précoce	221	62 (28)
Arrêt CNI avant récidive	169	26 (15)
Arrêt MMF avant récidive	162	34 (21)
<b>Rejet avant récidive :</b>	165	26 (16)
<b>SURVEILLANCE DE LA RÉCIDIVE DU CHC POST-TRANSPLANTATION</b>		
<b>Rythme appliqué :</b>	109	
Aucune		22 (20)
Trimestrielle		5 (5)
Semestrielle		53 (49)
Annuelle		29 (27)
<b>Imagerie réalisée :</b>		
TDM thoracique	84	79 (94)
TDM ou IRM abdominale	88	87 (99)
TEP-TDM	86	4 (5)

N = nombre de patients pour lequel la donnée était disponible

n = nombre de patients présentant le critère

## ***Fréquence de la récurrence tardive et caractéristiques à la récurrence***

Le délai médian entre la transplantation et la récurrence était de 23,2 mois [IQR 11,7 – 50,7]. Le diagnostic de récurrence du CHC a été posé au-delà de trois ans après la transplantation hépatique (c'est-à-dire la période de surveillance recommandée par l'ILTS) chez 87 patients, soit 37,8%. Chez 16,5% des patients, la récurrence survenait plus de 5 ans après la date de la transplantation hépatique, définie comme tardive dans notre étude.

Les caractéristiques de la population au moment du diagnostic de récurrence sont résumées dans le **tableau 5**. L'âge médian à la récurrence était de 62 ans [IQR 56 – 66]. Dans 65% des cas, il n'y avait qu'un seul organe touché par la récurrence. Les sites les plus fréquemment touchés étaient hépatique (41%), suivi par les récurrences pulmonaires (32%), et osseuses (25%). Le taux médian d'αFP à la récurrence était de 14 ng/mL [IQR 4 – 178].

Concernant la stratégie thérapeutique mise en place à la récurrence (**tableau 6**), 56 patients (24%) ont bénéficié d'un traitement à intention curative, très majoritairement chirurgical. Dans 30% des cas, les inhibiteurs de calcineurines ont été arrêtés en raison de la récurrence, et les inhibiteurs de mTOR ont été introduits pour 45% de la population étudiée (en addition aux patients déjà sous inhibiteurs de mTOR avant récurrence).

**Tableau 5 : Caractéristiques à la récurrence**

<b>CARACTERISTIQUES A LA RECURRENCE</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%) ou médian [IQR]</b>
<b>Age à la récurrence (en années) :</b>	230	62 [56 - 66]
<b>Délai entre la TH et la récurrence (en mois) :</b>	230	23,2 [11,7 – 50,7]
<b>Nombre de sites :</b>	230	
1		149 (65)
2		56 (24)
3		19 (8)
≥ 4		6 (3)
<b>Localisation :</b>	230	
Hépatique		95 (41)
Pulmonaire		73 (32)
Osseuse		57 (25)
Ganglionnaire		48 (21)
Péritonéale		38 (17)
Surrénalienne		14 (6)
Autre		17 (7)
<b>αFP au diagnostic de récurrence (en ng/mL) :</b>	191	14 [4 - 178]
<b>Stade OMS :</b>	203	
0		130 (64)
1		50 (25)
2		18 (9)
≥ 3		5 (2)

N = nombre de patients pour lequel la donnée était disponible  
n = nombre de patients présentant le critère

**Tableau 6 : Premier traitement appliqué à la récurrence et gestion de l'immunosuppression**

<b>PRISE EN CHARGE INITIALE A LA RECIDIVE</b>		
	<b>N</b>	<b>n (%)</b>
<b>1<sup>er</sup> traitement appliqué :</b>	<b>229</b>	
Curatif		56 (24)
Locorégional		20 (9)
Systémique		115 (50)
Multimodal		13 (6)
Soins de support		25 (11)
<b>Gestion des CNI :</b>	<b>168</b>	
Arrêt avant la récurrence		20 (12)
Arrêt car récurrence		50 (30)
Baisse de la posologie		51 (30)
Poursuite sans modification		47 (28)
<b>Gestion du MMF :</b>	<b>159</b>	
Arrêt avant la récurrence		33 (21)
Arrêt car récurrence		52 (33)
Poursuite sans modification		74 (47)
<b>Gestion des mTOR :</b>	<b>216</b>	
Introduit avant récurrence		53 (25)
Introduit car récurrence		98 (45)
Non introduit malgré récurrence		65 (30)

N = nombre de patients pour lequel la donnée était disponible

n = nombre de patients présentant le critère

## ***Facteurs associés à la récurrence tardive***

Nous avons comparé les caractéristiques des patients selon le caractère précoce ou tardif de la récurrence. Plusieurs différences significatives ont été observées concernant les caractéristiques avant transplantation (**tableau 7**). Les patients avec récurrence tardive (vs. précoce) présentaient plus fréquemment un diabète (43% vs 25%,  $p=0,04$ ) et une obésité pré-greffe (38% vs 20%,  $p=0,05$ ). On observait également un taux maximal d'AFP sur liste plus élevé ( $p=0,03$ ), ainsi qu'un dernier taux d'AFP avant greffe plus élevé ( $p=0,04$ ), tandis que le recours au traitement d'attente était moins fréquent (66% vs 83%,  $p=0,02$ ). Néanmoins, il n'y avait pas d'association entre la cinétique d'AFP sur liste et le caractère précoce ou tardif de la récurrence.

Les caractéristiques anatomopathologiques sur l'explant différaient également (**tableau 8**). Les patients avec récurrence tardive (vs. précoce) présentaient plus fréquemment une réponse pathologique complète (17% vs 6%,  $p=0,006$ ), et moins fréquemment un grade de différenciation nucléaire  $\geq$  III (20% vs 50%,  $p=0,03$ ). De fait, il y avait une différence statistiquement significative en termes de score R3-AFP, avec un score à très faible/faible risque chez 81% des patients avec récurrence tardive, *versus* 41% des patients avec récurrence précoce ( $p=0,005$ ). Lorsque la récurrence avait lieu chez un patient avec risque très faible/faible selon le score R3-AFP, elle était tardive dans 19% des cas, alors qu'en cas de risque élevé/très élevé, elle n'était tardive que dans 3% des cas. Il n'y avait pas de différence significative de qualité de greffon en termes de stéatose ou de fibrose. On observait néanmoins plus fréquemment une récurrence de l'hépatopathie pré-greffe, concernant 44% des patients avec récurrence tardive contre 19% en cas de récurrence précoce ( $p=0,003$ ).

**Tableau 7 : Caractéristiques avant transplantation selon délai à la récurrence**

<b>CARACTERISTIQUES SUR LISTE DE TRANSPLANTATION</b>			
	<b>PRECOCE &lt; 5 ans N = 192</b>	<b>TARDIVE &gt; 5 ans N = 38</b>	<b>p</b>
Sexe masculin :	86%	87%	1
Présence d'une cirrhose :	94%	100%	0,2
<b>Facteurs de risque de CHC :</b>			
Alcool	53%	61%	0,5
VHB	10%	3%	0,2
VHC	42%	53%	0,3
<b>Diabète</b>	<b>25%</b>	<b>43%</b>	<b>0,04</b>
IMC pré-transplantation	26 [23 - 29]	28 [24 - 32]	0,1
<b>IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>20%</b>	<b>38%</b>	<b>0,05</b>
<b>IMC &gt; 35 kg/m<sup>2</sup></b>	<b>3%</b>	<b>17%</b>	<b>0,009</b>
Délai entre le diagnostic de CHC et la TH : (en mois)	19,6 [12,1 – 28,3]	18,8 [11 – 33,7]	0,8
<b>Traitements d'attente :</b>			
<b>Aucun</b>	<b>17%</b>	<b>34%</b>	<b>0,02</b>
<b>Chimio-embolisation</b>	<b>74%</b>	<b>50%</b>	<b>0,006</b>
TKI	13%	13%	1
MELD avant TH :	9 [7 - 13]	11 [9 - 18]	0,002
<b>αFP sur liste de TH (en ng/mL) :</b>			
αFP à l'inscription	9 [4 - 36]	8 [4 - 16]	0,3
<b>αFP maximale sur liste</b>	<b>22 [6 - 100]</b>	<b>10 [5 - 40]</b>	<b>0,03</b>
<b>Dernière αFP avant TH</b>	<b>21 [5 - 114]</b>	<b>7 [4 - 38]</b>	<b>0,04</b>
<b>Cinétique de l'αFP sur liste :</b>			0,29
Stabilité biologique < 10 ng/mL	38%	52%	
Réponse biologique	17%	21%	
Progression biologique	32%	21%	
Stabilité biologique entre 10 et 100 ng/mL	8%	0%	
Stabilité biologique > 100 ng/mL	5%	7%	

Les modalités de surveillance post-greffe étaient également différentes ( $p=0,003$ ), avec une surveillance plus fréquemment semestrielle (57%) chez les patients en récurrence précoce et plus fréquemment annuelle (41%) chez les patients en récurrence tardive.

**Tableau 8 : Caractéristiques à la transplantation et après transplantation selon délai à la récurrence**

<b>CARACTERISTIQUES TUMORALES A LA TRANSPLANTATION</b>			
	<b>PRECOCE &lt; 5 ans</b>	<b>TARDIVE &gt; 5 ans</b>	<b>p</b>
	N = 192	N = 38	
Age à la TH :	60 [54 - 63]	60 [55 - 63]	0,86
<b>TH à l'ère du modèle AFP :</b>	<b>53%</b>	<b>29%</b>	<b>0,01</b>
<b>Nombre de nodules :</b>			<b>0,006</b>
Réponse complète	6%	17%	
1 à 3	48%	64%	
≥ 4	45%	19%	
Nécrose tumorale partielle :	78%	67%	0,4
<u>Taille maximale du nodule :</u>			0,13
< 3 cm	41%	61%	
Entre 3 et 6 cm	50%	36%	
> 6 cm	9%	4%	
Invasion microvasculaire :	56%	38%	0,07
<b>Grade nucléaire ≥ III :</b>	<b>50%</b>	<b>20%</b>	<b>0,03</b>
<b>Score R3-AFP :</b>			<b>0,005</b>
0 à 2 (risque très faible/faible)	<b>41%</b>	<b>81%</b>	
≥ 3 (risque élevé/très élevé)	<b>59%</b>	<b>19%</b>	
<b>CARACTERISTIQUES DU FOIE POST-TRANSPLANTATION</b>			
Présence d'une stéatose à la biopsie J0 :	33%	44%	0,99
<u>Fibrose biopsie J0 :</u>			0,34
Absence de fibrose	46%	31%	
Fibrose non classée	37%	54%	
F1-F2	15%	15%	
F3-F4	2%	0%	
<b>Récidive de l'hépatopathie :</b>	<b>19%</b>	<b>44%</b>	<b>0,003</b>
Reprise quotidienne de l'alcool :	12%	18%	0,77
Obésité post-TH :	22%	38%	0,1
<u>Immunosuppression post-TH :</u>			
mTOR avant récurrence	30%	14%	0,2
Arrêt CNI avant récurrence	16%	29%	1
Arrêt MMF avant récurrence	19%	21%	0,4
Rejet avant récurrence :	15%	21%	0,6
<b>Surveillance récurrence :</b>			<b>0,003</b>
Aucune	16%	36%	
Trimestrielle	5%	0%	
Semestrielle	57%	23%	
Annuelle	21%	41%	

Enfin, le profil anatomique de la récurrence différait selon le délai de survenue (**tableau 9**). Les localisations hépatiques étaient plus fréquentes en cas de récurrence tardive (55% vs 39%, p=0,08), tandis que les localisations pulmonaires (16% vs 35%, p=0,03) et osseuses (13% vs 27%, p=0,07) étaient moins fréquentes. Plus spécifiquement, 34% des récurrences tardives se manifestaient par une atteinte hépatique isolée (contre 19% en cas de récurrence précoce, p=0,07). Il n'y avait pas de différence en termes de nombre d'organes touchés par la récurrence (p=0,3), ni concernant le taux d'αFP ou le stade OMS.

**Tableau 9 : Caractéristiques à la récurrence selon délai à la récurrence**

<b>CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE A LA RECURRENCE</b>			
	<b>PRECOCE &lt; 5 ans</b>	<b>TARDIVE &gt; 5 ans</b>	<b>p</b>
	N = 192	N = 38	
<b>Age à la récurrence (en années) :</b>	<b>62 [55 – 65]</b>	<b>67 [62 – 70]</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<u>Nombre de sites :</u>			0,3
1	64%	71%	
2	25%	26%	
3	8%	3%	
≥ 4	3%	0%	
<u>Localisation :</u>			
Hépatique	39%	55%	0,08
<i>Dont hépatique isolée</i>	19%	34%	0,07
<b>Pulmonaire</b>	<b>35%</b>	<b>16%</b>	<b>0,03</b>
Osseuse	27%	13%	0,1
Ganglionnaire	22%	16%	0,5
Péritonéale	17%	16%	1
Surrénalienne	6%	5%	1
αFP à la récurrence (en ng/mL) :	15 [4 - 197]	14 [3 - 130]	0,4
Stade OMS ≥ 2 :	11%	12%	1

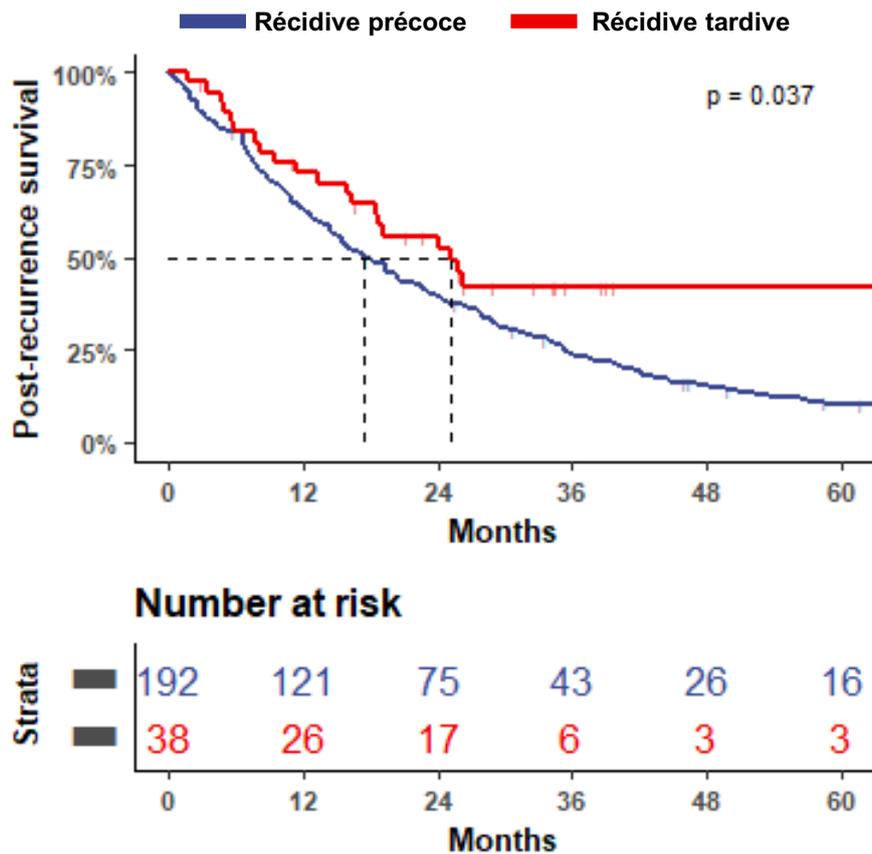
### ***Impact pronostique du délai à la récurrence***

Enfin, nous avons évalué l'impact du délai à la récurrence sur le pronostic de la récurrence. Il y avait une tendance, non statistiquement significative, à une différence de 1<sup>er</sup> traitement appliqué ( $p=0,06$ , **tableau 10**). En particulier, on observait une application de traitement à visée curative chez 32% des patients en récurrence tardive contre 23% en cas de récurrence précoce, ainsi que 13% de traitements multimodaux (comprenant donc au moins une modalité dite curative) contre 4%. Aucune différence statistiquement significative n'était mise en évidence concernant la gestion des anti-calcineurines. L'utilisation d'un schéma comprenant un inhibiteur mTOR était cependant moins fréquente en cas de récurrence tardive (53% vs 73%,  $p=0,02$ ).

**Tableau 10 : Traitement appliqué selon délai de récurrence**

<b>CARACTERISTIQUES ET PRISE EN CHARGE A LA RECURRENCE</b>			
	<b>PRECOCE &lt; 5 ans</b>	<b>TARDIVE &gt; 5 ans</b>	<b>p</b>
	<b>N = 192</b>	<b>N = 38</b>	
<b>1<sup>er</sup> traitement appliqué :</b>			<b>0,06</b>
Curatif	23%	32%	
Locorégional	8%	11%	
Systémique	54%	32%	
Multimodal	4%	13%	
Soins de support	10%	13%	
<b>Poursuite ou introduction de mTOR :</b>	<b>73%</b>	<b>53%</b>	<b>0,02</b>
<b>Gestion des CNI :</b>			<b>0,3</b>
Arrêt avant la récurrence	24%	45%	
Arrêt car récurrence	32%	21%	
Poursuite sans modification	43%	34%	
<b>MMF maintenu :</b>	<b>47%</b>	<b>45%</b>	<b>1</b>

La médiane de survie globale à partir du diagnostic de la récurrence était de 18,9 mois [IC95% 15,8 – 23,2]. En cas de récurrence tardive, la médiane était de 25,2 mois [IC95% 18,5 – non atteinte] *versus* 17,5 mois [IC95% 14,6 – 22,5] après récurrence précoce (Figure 2).



**Figure 2 : Survie post-récidive selon délai à la récurrence**

Les résultats de la régression de Cox sont présentés en **tableau 11**.

En analyse univariée, une récurrence tardive était associée à une meilleure survie globale post-récidive (HR 0,62 ; IC95% 0,39-0,98 ;  $p < 0,04$ ), tout comme l'application d'un traitement à visée curative (HR 0,36 ; IC95% 0,25-0,52 ;  $p < 0,001$ ). A l'inverse, le taux d'αFP à la récurrence (HR 1,75 ; IC95% 1,28-2,4 ;  $p < 0,001$ ), la présence d'au moins 2 sites de récurrence (HR 2 ; IC95% 1,49-2,69 ;  $p < 0,001$ ) et un stade OMS > 1

(HR 4,1 ; IC95% 2,59-6,48 ; p < 0,001) étaient associés à une moins bonne survie post-récidive. On notait une association non statistiquement significative entre le score R3-AFP (catégorisé en risque élevé/très élevé *versus* très faible/faible risque) et la mortalité (HR 1,36 ; IC95% 0,96-1,91 ; p=0,08). Il n'y avait pas d'association entre la survie post-récidive et le schéma immunosuppresseur, que ce soit un schéma sans CNI (HR 0,98 *versus* avec CNI, p=0,9), un schéma avec inhibiteur de mTOR (HR 0,76 *versus* sans inhibiteur mTOR, p=0,1), ou un schéma sans MMF (HR 0,83 *versus* avec MMF, p=0,3). Enfin, il n'y avait pas de différence de pronostic à la récurrence selon que la greffe ait été réalisée avant ou après l'instauration du modèle AFP.

En analyse multivariée, le caractère tardif de la récurrence (HR 0,55 ; IC95% 0,33-0,95 ; p=0,03) restait associé à une meilleure survie post-récidive, de manière indépendante du taux d'αFP, du nombre d'organes touchés par la récurrence, de la stratégie thérapeutique appliquée et du stade OMS.

**Tableau 11 : Analyse par régression de Cox des facteurs associés à la mortalité post-récidive**

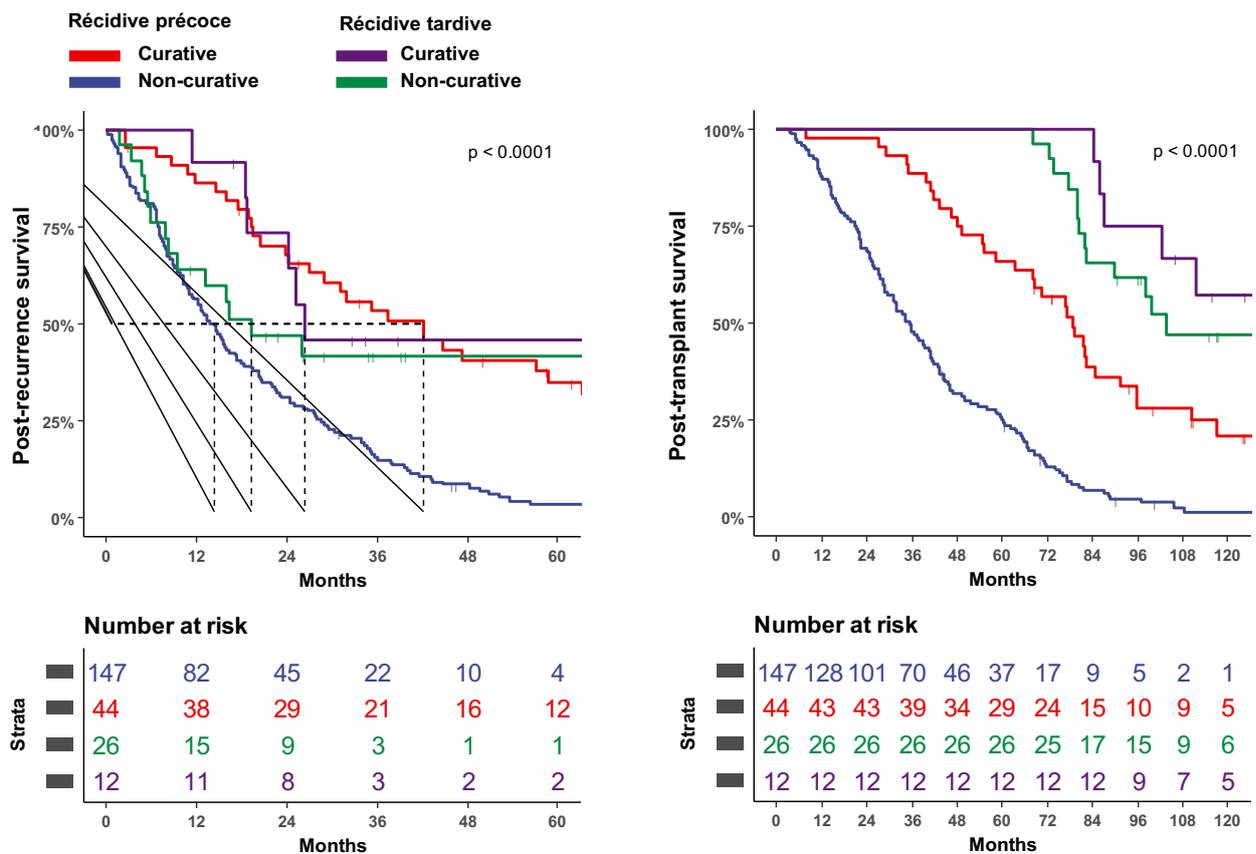
VARIABLES	ANALYSE UNIVARIEE			ANALYSE MULTIVARIEE		
	HR	CI 95%	p	HR	CI 95%	p
Récurrence tardive > 5 ans	0,62	0,39 – 0,98	<b>0,04</b>	0,55	0,33 – 0,95	<b>0,03</b>
Age à la récurrence	0,99	0,97 – 1,01	0,2			
Nombre de sites de récurrence > 1	2	1,49 – 2,69	<b>&lt; 0,001</b>	1,49	1,04 – 2,15	<b>0,03</b>
αFP à la récurrence (en ng/mL)*	1,75	1,28 – 2,4	<b>&lt; 0,001</b>	1,82	1,28 – 2,59	<b>&lt; 0,001</b>
OMS > 1	4,1	2,59 – 6,48	<b>&lt; 0,001</b>	3,67	2,16 – 6,22	<b>&lt; 0,001</b>
Traitement curatif à la récurrence	0,36	0,25 – 0,52	<b>&lt; 0,001</b>	0,52	0,33 – 0,81	<b>0,004</b>
Schéma avec mTOR	0,76	0,56 – 1,05	0,1			
Schéma sans CNI	0,98	0,70 – 1,36	0,9			
Schéma sans MMF	0,83	0,59 – 1,17	0,3			
TH après instauration du modèle AFP	1,17	0,88 – 1,55	0,3			
Score R3-AFP ≥ 3	1,36	0,96 – 1,91	0,08			
Récurrence de l'hépatopathie post-TH	0,77	0,54 – 1,1	0,2			

\*Les variables numériques ont été testées par rapport à leur médiane

La survie globale à 5 et 10 ans post-transplantation était de 45,6% (IC95% 39,6-52,5) et de 13,6% (IC95% 9,5-19,3%) pour l'ensemble des patients. La survie à 10 ans post-transplantation était de 50,3% (IC95% 36,2-70) en cas de récurrence tardive contre 5,9% (IC95% 3,1–11,3) en cas de récurrence précoce.

En cas de récurrence tardive, la survie à 10 ans post-greffe était de 57,1% (IC95% 34,6-94,4%) avec traitement à visée curative, contre 46,9% (IC95% 30,3-72,4%) avec traitement à visée non-curative.

En cas de récurrence précoce, la survie à 10 ans post-greffe était de 20,7% (IC95% 10,7-40%) avec traitement à visée curative, contre 1,2% (IC95% 0,2-7,5%) avec traitement à visée non-curative (**Figure 3**).



**Figure 3 : Impact du type de traitement sur la survie selon délai de récurrence**

## DISCUSSION

Cette étude d'échelle nationale, dans un système homogène de sélection des patients et d'attribution des greffons, couvrant deux ères de sélection, représente la première série évaluant spécifiquement la problématique des récurrences tardives de carcinome hépatocellulaire après transplantation hépatique. Définies par une survenue plus de 5 ans après la greffe, elles correspondent à 1 récurrence sur 6, une fréquence suggérant une sous-estimation du problème dans la littérature et dans l'évaluation du risque de récurrence post-greffe. Les patients avec ce mode de récurrence très tardive présentaient plus souvent des items du syndrome métabolique comme l'obésité et le diabète, ainsi qu'une récurrence plus fréquente de l'hépatopathie pré-greffe sous-jacente. Ces associations questionnent quant au risque d'incidence de CHC *de novo* à distance de la greffe, dans une période où le CHC, en particulier en contexte dysmétabolique, devient une indication dominante de transplantation dans la plupart des pays occidentaux. Ces récurrences tardives étaient associées à un meilleur pronostic intrinsèque, quelles que soient les modalités thérapeutiques choisies ou l'ampleur anatomique de la récurrence, et reflètent probablement une biologie tumorale spécifique. Malgré cela, ces récurrences tardives pénalisent tout de même significativement les résultats de survie à 10 ans de la greffe.

Bien que le délai médian d'environ 2 ans entre greffe et récurrence était comparable dans notre étude à celle des séries de CHC post-greffe disponibles dans la littérature (11,12), nous avons observé que plus d'un tiers des récurrences survenaient plus de 3 ans après la greffe (au-delà de la période de surveillance recommandée par l'ILTS, questionnant donc la pertinence de ce seuil), et que 1 récurrence sur 6 survenait

plus de 5 ans après la greffe, un seuil définissant pourtant habituellement la rémission oncologique. Ce dernier seuil est même consacré dans la loi n° 2022-270 du 28 février 2022, régissant le « droit à l'oubli », correspondant à la possibilité de ne pas déclarer lors d'une demande d'assurance-emprunteur la réalisation d'un protocole thérapeutique pour cancer plus de 5 ans après sa fin. De plus, il ne peut être exclu que cette proportion constitue même une sous-estimation de la fréquence réelle, certaines récurrences plus tardives ayant pu survenir depuis décembre 2021 parmi les patients greffés les plus récents encore exposés au risque. Il est à noter que la période de greffe pré-2013 est logiquement surreprésentée parmi les récurrences tardives, mais il n'y a pas assez d'arguments à ce stade pour suggérer que l'implémentation du modèle AFP soit associée à une survenue plus fréquente de récurrences précoces. Ces données devraient permettre aux praticiens prenant en charge les patients transplantés pour CHC d'adapter leur discours sur le risque résiduel de récurrence à long terme.

La connaissance de l'histoire naturelle du CHC récidivant post-greffe est indispensable à la mise en place d'études sur les modalités et le bénéfice de la surveillance post-greffe. La validation d'une stratégie de surveillance de cancer peut reposer sur plusieurs critères : caractère fréquent de l'évènement, applicabilité et acceptabilité de la modalité de surveillance, démonstration d'une réduction de mortalité spécifique ou de mortalité globale par son emploi, coût-efficacité. Par ailleurs, l'utilisation d'un critère intermédiaire, tel que le taux d'accès au traitement curatif, est conditionnée à la démonstration du lien entre type de traitement et bénéfice de survie. Actuellement, les données sur le bénéfice d'une surveillance post-greffe sont très limitées, représentées par une unique étude n'évaluant qu'une période précoce de 2 ans post-greffe (19). Bien que suggérant une meilleure survie post-greffe en cas

d'applicabilité d'une stratégie curative, notre étude ne constitue cependant pas une démonstration du bénéfice de la surveillance post-greffe. La réalisation d'une étude randomisée, à l'instar de l'étude CHC2000 comparant le dépistage trimestriel *versus* semestriel du CHC chez les patients cirrhotiques (20), paraît nécessaire et faisable. Notre série fournit des données importantes sur l'histoire naturelle du CHC post-greffe, pouvant notamment servir de base aux calculs des effectifs nécessaires à une telle étude. Le profil de la récurrence varie en fonction du délai post-greffe, et la relation entre surveillance et bénéfice apparaît complexe. Cette étude et d'autres dégagent ainsi 3 profils de récurrences : les récurrences très précoces, survenant chez de probables mauvais candidats à la greffe, chez qui les stratégies thérapeutiques à intention curative sont moins souvent applicables (plus de récurrence osseuse, plus de récurrence multi-organes, etc...) et pour lesquelles le bénéfice d'une surveillance apparaît paradoxalement peu probable ; les récurrences intermédiaires (au-delà de la 1<sup>e</sup> année, jusqu'à 3-5 ans après la greffe), pour lesquelles l'application de stratégies agressives pourrait permettre une survie à 10 ans post-greffe acceptable, et un bénéfice potentiel de la surveillance ; les récurrences très tardives, pour lesquelles la personnalisation de la surveillance semblerait être une stratégie pertinente.

Nous avons mis en évidence l'existence plus fréquente d'un diabète et d'une obésité chez les patients présentant une récurrence tardive, ainsi qu'une récurrence plus fréquente des hépatopathies virales B, C et liée à l'alcool dans cette population. Considérant que le diabète et l'obésité constituent des facteurs de risque indépendants de CHC, et que la récurrence de stéatopathie sur le greffon est quasi-constante chez les patients transplantés avec stéatopathie dysmétabolique (avec ou sans CHC, risque cumulé de stéatose sur le greffon à 5 ans de 80% et de stéatohépatite de 60,3% dans

un travail multicentrique français récent (21)), il faut s'interroger sur le risque d'incidence de CHC *de novo* à distance de la greffe. Ce risque est d'autant plus important à clarifier qu'il est probable que la prévalence de greffons « métaboliques » continue d'augmenter pour des facteurs liés aux receveurs, étant donné que les indications de greffe pour CHC sur foie métabolique sont en ascension dans la plupart des pays occidentaux (22) ; comme pour des facteurs liés au donneur, en raison des greffes d'organes à critères élargis (plus âgés, plus stéatosiques, parfois fibrosés) plus fréquentes. De plus, chez les patients greffés avec syndrome métabolique, les récurrences de CHC constituent une cause fréquente de décès. En effet, 30% des décès survenant après les 6 premiers mois post-greffe pour cirrhose dysmétabolique (avec ou sans CHC) sont liés à une récurrence de CHC dans une étude multicentrique française (23). La plus grande fréquence de récurrences hépatiques (associées ou non à d'autres localisations) en cas de récurrence tardive constitue également un argument indirect pour l'hypothèse de CHC survenant *de novo*. Le fait que la récurrence d'un stade de cirrhose ne soit pas plus fréquente n'est pas suffisante pour remettre en cause cette hypothèse, car le CHC peut fréquemment se développer sans cirrhose constituée en cas de syndrome métabolique. Nous admettons que la plus grande fréquence de récurrence d'hépatopathie puisse être liée au biais du survivant, mais il est à souligner que l'importante majorité de ces récurrences d'hépatopathie étaient des réinfections au virus de l'hépatite C à l'ère pré-antiviraux directs, identifiées habituellement précocement en post-greffe (24). En défaveur de l'hypothèse de CHC sur cirrhose virale C récidivante, on remarque que, chez ces patients, le taux de cirrhose à 5 ans post-greffe est d'environ 30% (25,26), bien supérieur à celui retrouvé chez nos patients en récurrence tardive, bien qu'une sous-déclaration de cette récurrence de cirrhose ne puisse être exclue. Notre étude permet donc d'émettre l'hypothèse de survenue de CHC *de novo*

sur récurrence de maladie dysmétabolique du foie post-greffe. Cette hypothèse devrait être idéalement testée dans des études intégratives cliniques et génomiques, incluant la recherche d'un *mismatch* entre le génome constitutionnel du receveur et celui de la tumeur en récurrence, qui permettrait d'établir avec certitude l'existence de ces CHC *de novo* post-greffe.

Bien que l'existence de ces CHC *de novo* soit plausible, certaines récurrences tardives sont vraisemblablement des récurrences du CHC initial transplanté. Le fait que des patients exposés à des immunosuppresseurs puissent développer des récurrences du cancer initial si tardivement souligne la complexité de l'équilibre entre immunosurveillance et dormance tumorale. Ces récurrences très tardives pourraient être celles de tumeurs plus indolentes en pré-greffe, sans forcément de nécessité de traitement d'attente, avec des taux d' $\alpha$ FP plus faibles. La survenue de cancer post-greffe est un événement fréquent, constituant la première cause de mortalité des patients transplantés au-delà de la première année post-greffe (27,28). Par ailleurs, l'impact différentiel des différentes classes d'immunosuppresseurs est une question irrésolue. Une analyse *post hoc* de l'étude négative SILVER, randomisée contre placebo, évaluant l'intérêt du sirolimus, un inhibiteur mTOR, pour la prévention de la récurrence de CHC post-greffe, avait suggéré que le sirolimus pourrait tout de même participer à retarder la survenue d'une récurrence post-greffe. Toutefois, l'absence de différence significative entre l'exposition aux inhibiteurs mTOR selon le délai à la récurrence est un argument en défaveur de cette hypothèse. De même, si l'association entre risque de récurrence de CHC et exposition aux anticalcineurines est reproduite dans plusieurs études de cohortes prospectives, nous n'avons pas observé de différence d'exposition aux CNI entre les récurrences précoces ou tardives. Enfin, le rôle de

l'immunosénescence, liée au vieillissement du receveur, serait également intéressant à évaluer, les patients avec récurrences tardives étant plus âgés.

Notre étude a permis de tester la polyvalence du score R3-AFP comme score prédictif et pronostique. Ce score composite, prenant en compte les caractéristiques de la tumeur sur l'explant et le dernier taux d' $\alpha$ FP dosé, a été développé dans une étude multicentrique récente portant sur 2 444 patients transplantés pour CHC, afin d'affiner en post-greffe l'estimation du risque de récurrence de CHC (16). Ce score catégorisait les patients transplantés en 4 classes, variant de 5,5% à 5 ans pour le groupe à très faible risque, à 74% pour le groupe avec un risque très élevé. De manière attendue, on observait une surreprésentation des classes à risque élevé et très élevé parmi les patients en récurrence post-greffe (55% dans notre étude contre 30% parmi l'ensemble des transplantés pour CHC dans l'étude princeps). Cependant, il semblerait que ce score prédise non seulement la survenue d'une récurrence mais également la précocité de sa survenue, paramètre dont l'impact pronostique sur les résultats de la greffe a été observé dans notre étude comme dans plusieurs séries antérieures rétrospectives de plus faible effectif. De plus, l'observation d'une tendance à une plus faible survie post-récurrence en cas de score R3-AFP plus élevé mériterait l'évaluation plus spécifique de sa performance pronostique dans des études dédiées. On notera néanmoins comme réserve que 45% des patients en récurrence étaient catégorisés par l'analyse de l'explant comme à très faible ou faible risque de récurrence, suggérant de rester prudent sur la dénomination de « faible risque ».

Il existe plusieurs limites dans notre étude. Tout d'abord, le fait qu'il s'agisse d'un recueil rétrospectif, réalisé à partir des dossiers médicaux et donc avec des données manquantes. Ce taux de données manquantes a limité la puissance statistique de l'étude, en particulier pour l'analyse de l'impact sur la survie. De plus, le taux de récurrence identifié de 9,8% apparaît plus faible que dans d'autres études (16,29), possiblement lié à une sous-déclaration des récurrences dans CRISTAL dans certains centres. Le design rétrospectif a surtout été une limite pour l'analyse de l'impact de la reprise de consommation d'alcool. Celle-ci n'était décrite (présente ou non) que pour une minorité des patients transplantés, et, plus problématique, seulement chez deux tiers des patients transplantés après consommation excessive d'alcool. Cela suggère la nécessité d'une standardisation de l'évaluation de la consommation d'alcool dans les suites de la transplantation, et ce quelle que soit l'indication de greffe. De plus, l'évaluation de la qualité du greffon à J0 et surtout en cours de suivi post-greffe n'est pas systématique, ne permettant pas d'exclure la survenue de CHC tardifs sur cirrhose récidivante. Une autre limite est l'absence de groupe comparatif sans récurrence de CHC et vivant à 5 ans. Un tel groupe contrôle sera indispensable pour confirmer si la présence d'éléments du syndrome métabolique est associée ou non à un risque majoré de récurrence tardive. Enfin, nous n'avons pas pu analyser l'impact des résiduels de tacrolémie/ciclosporinémie et évérolémie. Nous ne pouvons ainsi exclure formellement un impact du taux résiduel sur le pronostic de la récurrence.

En conclusion, la récurrence tardive du CHC post-greffe semble être une problématique spécifique et différente de la récurrence précoce. Cette dernière apparaît uniquement liée aux caractéristiques tumorales pré-greffe, tandis que la récurrence tardive semble être aussi associée à des problématiques métaboliques post-greffe. Bien que de meilleur pronostic et accessible à des stratégies plus agressives, la récurrence tardive influence tout de même les résultats de la greffe à 10 ans. Cette entité constitue un champ d'investigation futur jusqu'à présent sous-estimé.

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1 : Catégories de la cinétique de l'<math>\alpha</math>FP sur liste de transplantation hépatique .....</b>	<b>12</b>
<b>Tableau 2 : Caractéristiques avant transplantation hépatique .....</b>	<b>16</b>
<b>Tableau 3 : Caractéristiques à la transplantation hépatique .....</b>	<b>17</b>
<b>Tableau 4 : Caractéristiques après transplantation hépatique.....</b>	<b>19</b>
<b>Tableau 5 : Caractéristiques à la récurrence.....</b>	<b>21</b>
<b>Tableau 6 : Premier traitement appliqué à la récurrence et gestion de l'immunosuppression.....</b>	<b>22</b>
<b>Tableau 7 : Caractéristiques avant transplantation selon délai à la récurrence.....</b>	<b>24</b>
<b>Tableau 8 : Caractéristiques à la transplantation et après transplantation selon délai à la récurrence .....</b>	<b>25</b>
<b>Tableau 9 : Caractéristiques à la récurrence selon délai à la récurrence .....</b>	<b>26</b>
<b>Tableau 10 : Traitement appliqué selon délai de récurrence .....</b>	<b>27</b>
<b>Tableau 11 : Analyse par régression de Cox des facteurs associés à la mortalité post-récurrence.....</b>	<b>29</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 : Diagramme de flux.....</b>	<b>14</b>
<b>Figure 2 : Survie post-récidive selon délai à la récidence .....</b>	<b>28</b>
<b>Figure 3 : Impact du type de traitement sur la survie selon délai de récidence ...</b>	<b>30</b>

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* juill 2018;69(1):182-236.
2. Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, Harvey JD, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019. *JAMA Oncol.* mars 2022;8(3):420-44.
3. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* déc 2018;31(12):1293-317.
4. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cité 17 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/05-foie/synthese.htm#t5>
5. Ishizaki Y, Kawasaki S. The evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma (past, present, and future). *J Gastroenterol.* 2008;43(1):18-26.
6. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 14 mars 1996;334(11):693-9.
7. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
8. Giard JM, Mehta N, Dodge JL, Roberts JP, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Slope  $>7.5$  ng/mL per Month Predicts Microvascular Invasion and Tumor Recurrence After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Transplantation.* mai 2018;102(5):816-22.
9. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, Gambato M, Colledan M, Magini G, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol.* mars 2017;66(3):552-9.
10. Brusset B, Dumortier J, Cherqui D, Pageaux GP, Boleslawski E, Chapron L, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Real-Life Comparison of Milan Criteria and AFP Model. *Cancers.* 19 mai 2021;13(10):2480.

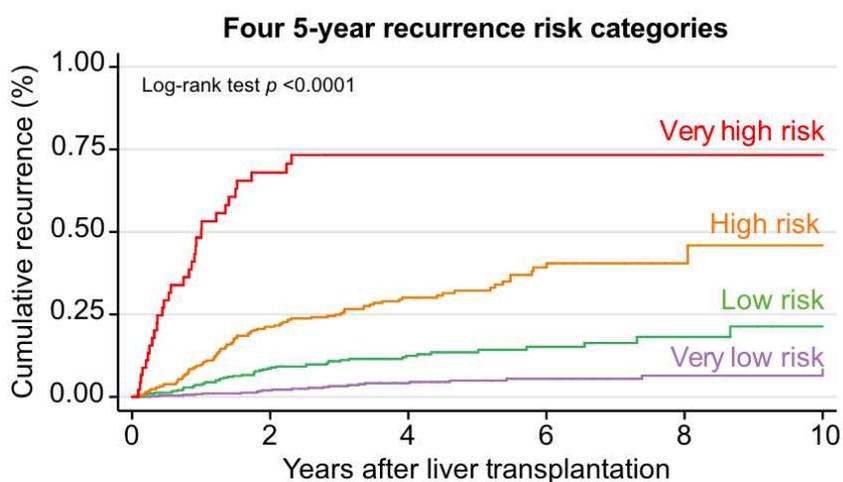
11. Foerster F, Hoppe-Lotichius M, Vollmar J, Marquardt JU, Weinmann A, Wörns MA, et al. Long-term observation of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation at a European transplantation centre. *United Eur Gastroenterol J.* juill 2019;7(6):838-49.
12. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol.* juill 2015;22(7):2286-94.
13. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, Halazun K, Agopian VG, Yao F, et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg.* 1 sept 2022;157(9):779-88.
14. Berenguer M, Burra P, Ghobrial M, Hibi T, Metselaar H, Sapisochin G, et al. Posttransplant Management of Recipients Undergoing Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* juin 2020;104(6):1143-9.
15. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 1 avr 2017;3(4):493-500.
16. Costentin C, Piñero F, Degroote H, Notarapalo A, Boin IF, Boudjema K, et al. R3-AFP score is a new composite tool to refine prediction of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *JHEP Rep Innov Hepatol.* mai 2022;4(5):100445.
17. 2022ULILM402.pdf [Internet]. [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: [https://pepitedpot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Medecine/2022/2022ULILM402.pdf](https://pepitedpot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2022/2022ULILM402.pdf)
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2009;45(2):228-47.
19. Lee DD, Sapisochin G, Mehta N, Gorgen A, Musto KR, Hajda H, et al. Surveillance for HCC After Liver Transplantation: Increased Monitoring May Yield Aggressive Treatment Options and Improved Postrecurrence Survival. *Transplantation.* oct 2020;104(10):2105-12.
20. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatol Baltim Md.* déc 2011;54(6):1987-97.
21. Villeret F, Dharancy S, Erard D, Abergel A, Barbier L, Besch C, et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Rep Innov Hepatol.* mars 2023;5(3):100668.

22. Wong RJ, Singal AK. Trends in Liver Disease Etiology Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States, 2014-2019. *JAMA Netw Open*. 5 févr 2020;3(2):e1920294.
23. Villeret F, Dharancy S, Erard D, Abergel A, Barbier L, Besch C, et al. Liver transplantation for NAFLD cirrhosis: Age and recent coronary angioplasty are major determinants of survival. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. nov 2022;42(11):2428-41.
24. König V, Bauditz J, Lobeck H, Lüsebrink R, Neuhaus P, Blumhardt G, et al. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology Baltim Md*. nov 1992;16(5):1137-43.
25. Gane Edward J., Portmann Bernard C., Naoumov Nikolai V., Smith Heather M., Underhill James A., Donaldson Peter T., et al. Long-Term Outcome of Hepatitis C Infection after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334(13):815-21.
26. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol*. 1 nov 2001;35(5):666-78.
27. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. nov 2012;18(11):1277-89.
28. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. déc 2009;137(6):2010-7.
29. El-Domiatty N, Saliba F, Vibert E, Karam V, Sobesky R, Ibrahim W, et al. Early Versus Late Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Transplantation: Predictive Factors, Patterns, and Long-term Outcome. *Transplantation*. 1 août 2021;105(8):1778-90.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Calcul du score R3-AFP (16)

- $\geq 4$  nodules : 1 point
- Taille du plus gros nodule :
  - 3 à 6 cm : 1 point
  - $> 6$  cm : 5 points
- Présence d'une invasion microvasculaire : 2 points
- Grade nucléaire  $> II$  : 1 point
- Dernière  $\alpha$ FP :
  - 101-1000 ng/mL : 1 point
  - $> 1000$  ng/mL : 2 points



N° at risk						
Very low risk	532	403	268	153	88	50
Low risk	415	317	187	88	35	11
High risk	361	225	119	49	11	4
Very high risk	46	12	7	5	1	1

Level of risk	5-year recurrence (95% CI)	$p$
Very low (R3-AFP = 0; n = 532)	5.5 (95% CI 3.5-8.7)	
Low (R3-AFP = 1-2; n = 415)	15.1 (95% CI 11.3-20.1)	$< 0.0001$
High (R3-AFP = 3-6; n = 361)	39.1 (95% CI 32.4-46.7)	$< 0.0001$
Very High (R3-AFP $> 6$ ; n = 46)	73.9 (95% CI 59.7-86.3)	$< 0.0001$

**AUTEUR : Nom : LERAY**

**Prénom : Mathurine**

**Date de soutenance : 25 juin 2024**

**Titre de la thèse :** Récidive de carcinome hépatocellulaire au-delà de 5 ans après transplantation hépatique : fréquence, impact pronostique et facteurs associés – une étude multicentrique nationale.

**Thèse - Médecine - Lille 2024**

**Cadre de classement :** Médecine

**DES + FST/option :** Hépto-gastro-entérologie

**Mots-clés :** carcinome hépatocellulaire – transplantation – récidence

**Résumé :**

**Introduction :** Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 1<sup>ère</sup> cause de transplantation hépatique (TH) en France. Le risque de récidence du CHC après greffe est habituellement considéré comme précoce, en lien avec les facteurs tumoraux pré-greffe et sur l'explant. La surveillance du CHC post-greffe n'est recommandée que dans les 3 premières années par l'ILTS, les modèles prédictifs évaluent la récidence dans les 5 premières années. Les récidentes tardives (RT) sont peu décrites.

**Patients et méthodes :** Étude observationnelle, rétrospective, multicentrique dans 15 centres de TH, incluant tous les patients présentant une récidence de CHC, après TH entre janvier 2008 et décembre 2015. Les caractéristiques avant, au moment et après la TH ainsi qu'à la récidence ont été recueillies. Les patients ont été comparés selon le délai à la récidence (<5 ans versus RT >5 ans). L'impact pronostique des récidentes tardives a été évalué par régression de Cox.

**Résultats :** Parmi 2353 transplantés pour CHC entre 2008 et 2015, 230 récidentes ont été identifiées (9,7%). La RT concernait 38 patients (16,5%). Comparés aux patients avec récidence <5 ans, les patients avec RT présentaient plus souvent un profil métabolique pré-greffe (diabète 43% vs 25%, p=0,04 ; obésité 38% vs 20%, p=0,05). Une récidence de l'hépatopathie (hors syndrome métabolique) était plus souvent associée en cas de RT (44% vs 19%, p=0,003). Les patients avec RT avaient sur l'explant plus de réponses pathologiques complètes (17% vs 6%, p=0,006), une plus faible  $\alpha$ FP maximale sur liste (p=0,03), et un plus faible score R3-AFP (risque très faible/faible 81% vs 41%, p=0,005). Les RT étaient souvent intra-hépatiques isolées (34% vs 19%, p=0,07). Les RT avaient tendance à un meilleur accès aux traitements curatifs (45% vs 27%, p=0,06), et étaient associées en analyse multivariée à une meilleure survie post-récidence (HR 0,55 ; IC95% 1,04-2,15 ; p=0,03).

**Conclusion :** La RT du CHC post-TH est associée aux items du syndrome métabolique et à la récidence de l'hépatopathie initiale, interrogeant sur la contribution de CHC *de novo*, et soulignant l'importance de l'optimisation du contrôle métabolique avant et après greffe. Elles sont de meilleur pronostic à la récidence.

**Composition du Jury :**

**Président :** Pr Emmanuel BOLESLAWSKI

**Assesseurs :** Pr Philippe MATHURIN, Pr Sébastien DHARANCY, Dr Guillaume LASSAILLY

**Directeur de thèse :** Dr Massih NINGARHARI