

# Immunothérapie et Carcinome hépatocellulaire: on repousse encore les limites

Hélène Castel  
Service d'hépatologie et transplantation hépatique, CHUM



SERVICE  
D'HÉPATOLOGIE  
DU CHUM

| Nature des relations                                                                                                                                                                    | Nom de l'organisation à but lucratif ou sans but lucratif |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Les paiements directs incluant les honoraires                                                                                                                                           | AstraZeneca, BMS, Eisai, Hoffman La Roche, IPSEN.         |
| La participation à des comités consultatifs ou des bureaux de conférenciers                                                                                                             | Eisai, IPSEN, Hoffman La Roche.                           |
| Le financement de subventions ou d'essais cliniques                                                                                                                                     |                                                           |
| Les brevets sur un médicament, un produit ou un appareil                                                                                                                                |                                                           |
| Tout autre investissement ou toute autre relation qu'un participant raisonnable et bien informé pourrait considérer comme un facteur d'influence sur le contenu de l'activité éducative |                                                           |

|   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ✓ | <b>Expert médical</b> (En tant qu'experts médicaux, les médecins assument tous les rôles CanMEDS et s'appuient sur leur savoir médical, leurs compétences cliniques et leurs attitudes professionnelles pour dispenser des soins de grande qualité et sécuritaires centrés sur les besoins du patient. Pivot du référentiel CanMEDS, le rôle d'expert médical définit le champ de pratique clinique des médecins .)                                                                                                                 |
|   | <b>Communicateur</b> (En tant que communicateurs, les médecins développent des relations professionnelles avec le patient et ses proches ce qui permet l'échange d'informations essentielles à la prestation de soins de qualité.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| ✓ | <b>Collaborateur</b> (En tant que collaborateurs, les médecins travaillent efficacement avec d'autres professionnels de la santé pour prodiguer des soins sécuritaires et de grande qualité centrés sur les besoins du patient.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ✓ | <b>Leader</b> (En tant que leaders, les médecins veillent à assurer l'excellence des soins, à titre de cliniciens, d'administrateurs, d'érudits ou d'enseignants et contribuent ainsi, avec d'autres intervenants, à l'évolution d'un système de santé de grande qualité.)                                                                                                                                                                                                                                                          |
|   | <b>Promoteur de santé</b> (En tant que promoteurs de la santé, les médecins mettent à profit leur expertise et leur influence en oeuvrant avec des collectivités ou des populations de patients en vue d'améliorer la santé. Ils collaborent avec ceux qu'ils servent afin d'établir et de comprendre leurs besoins, d'être si nécessaire leur porte-parole, et de soutenir l'allocation des ressources permettant de procéder à un changement.)                                                                                    |
| ✓ | <b>Érudit</b> (En tant qu'érudits, les médecins font preuve d'un engagement constant envers l'excellence dans la pratique médicale par un processus de formation continue, en enseignant à des tiers, en évaluant les données probantes et en contribuant à l'avancement de la science.)                                                                                                                                                                                                                                            |
|   | <b>Professionnel</b> (En tant que professionnels, les médecins ont le devoir de promouvoir et de protéger la santé et le bien-être d'autrui, tant sur le plan individuel que collectif. Ils doivent exercer leur profession selon les normes médicales actuelles, en respectant les codes de conduite quant aux comportements qui sont exigés d'eux, tout en étant responsables envers la profession et la société. De plus, les médecins contribuent à l'autoréglementation de la profession et voient au maintien de leur santé.) |

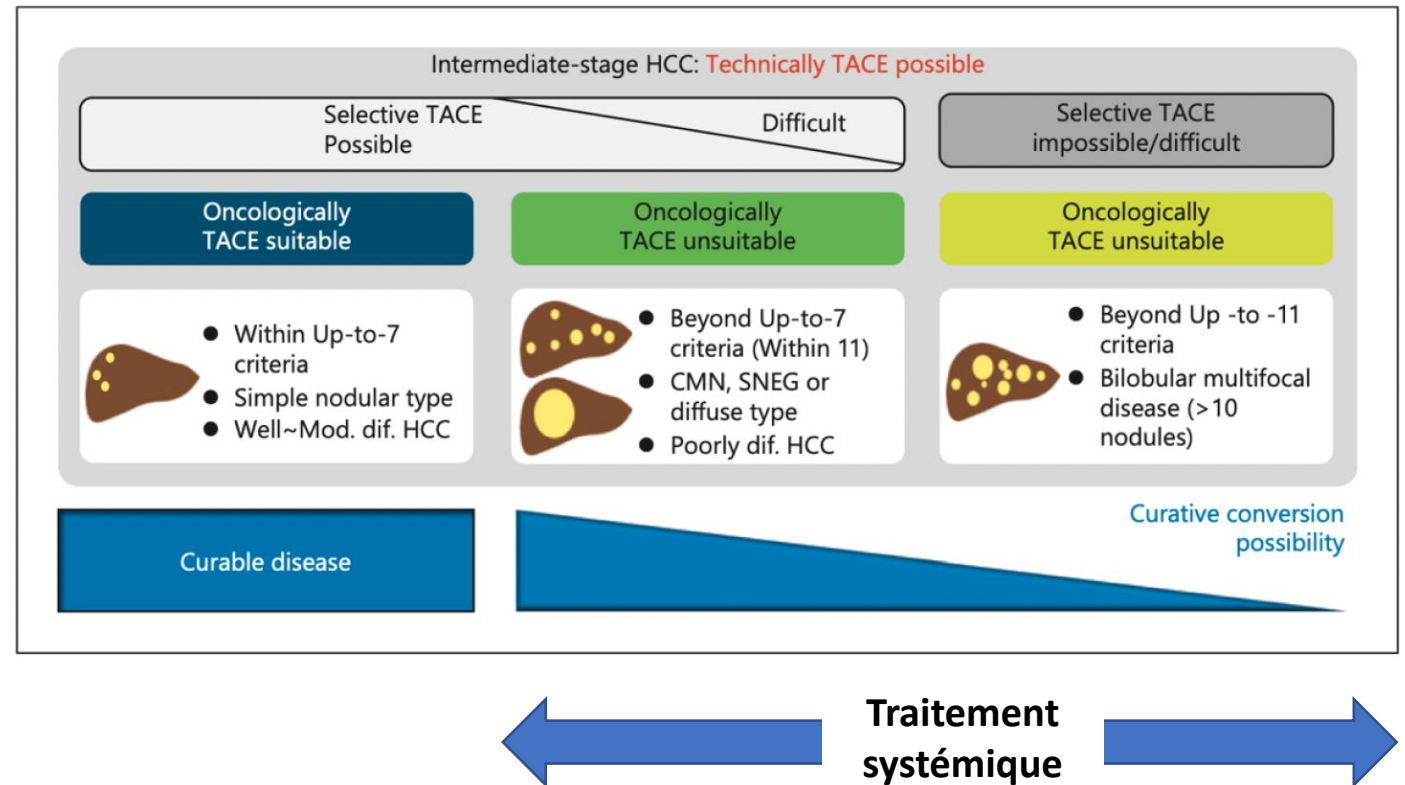
# Objectifs

1. Distinguer les nouveaux traitements d'immunothérapie offerts aux patients.
2. Discuter de l'impact de ces molécules sur la « transplantabilité » des patients.
3. Sélectionner les patients à référer en centre tertiaire pour prise en charge.

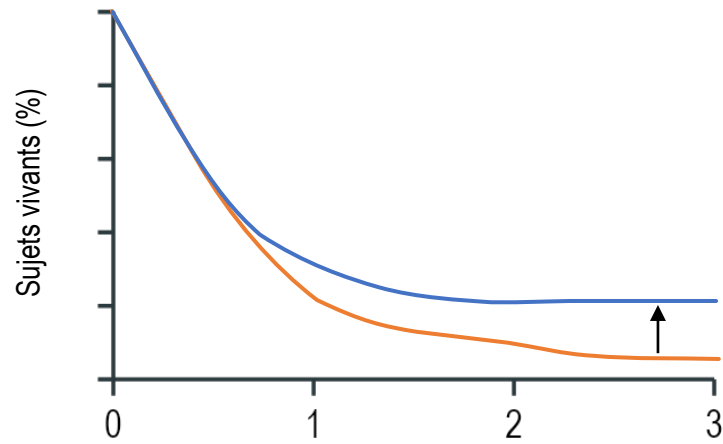
# État des lieux du traitement systémique du carcinome hépatocellulaire

## Indications actuelles de traitement systémique:

- BCLC C
- BCLC B: traitement systémique en cas d'échec probable de TACE

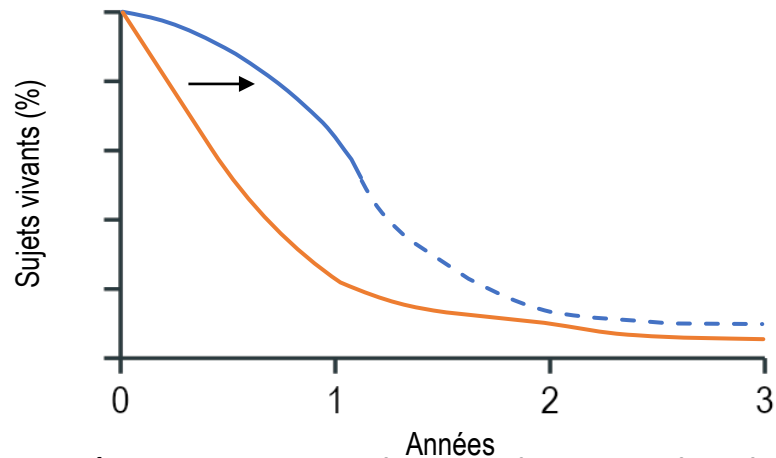


## Immunothérapie

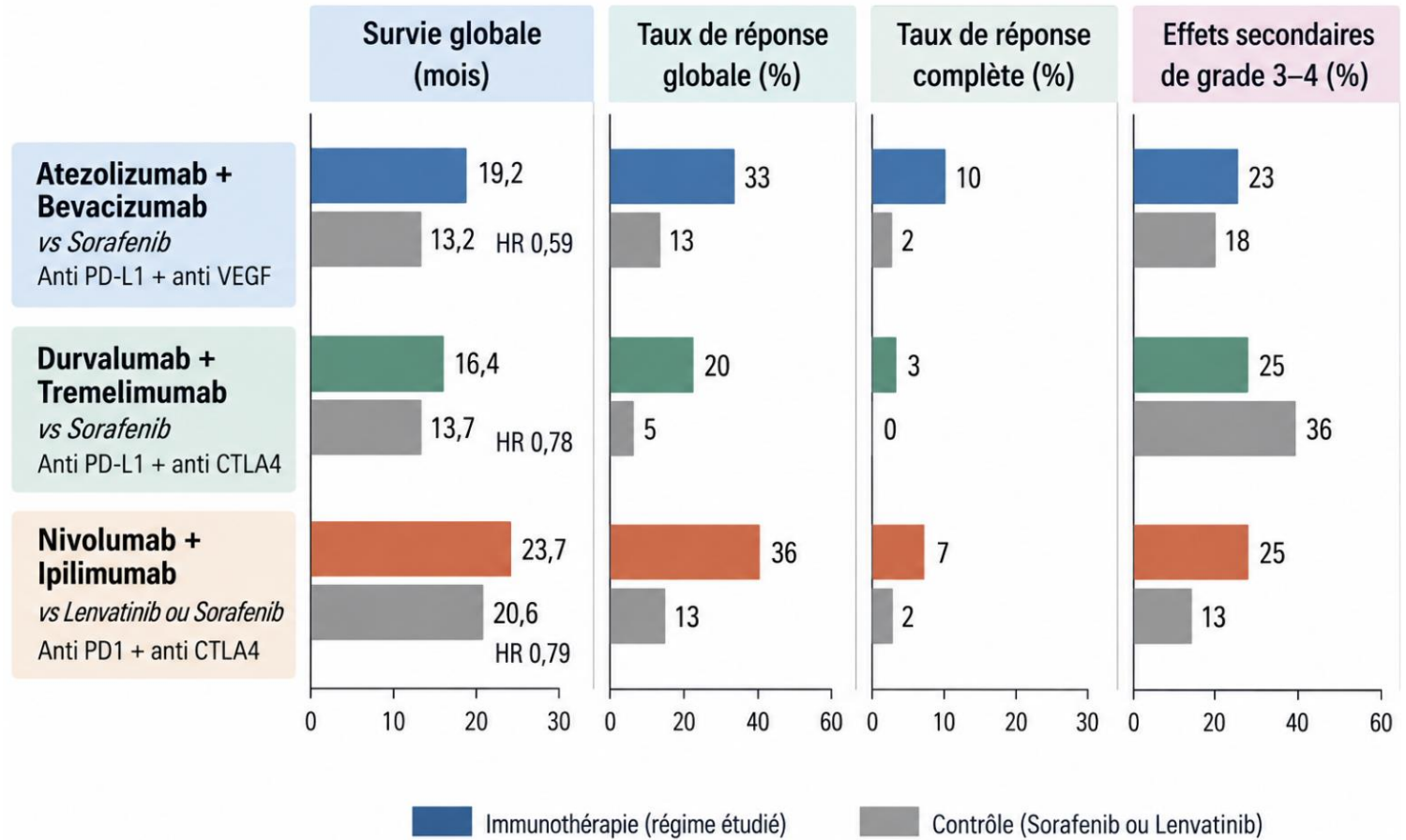


taux de réponse tumorale faible,  
mais hautement durable.

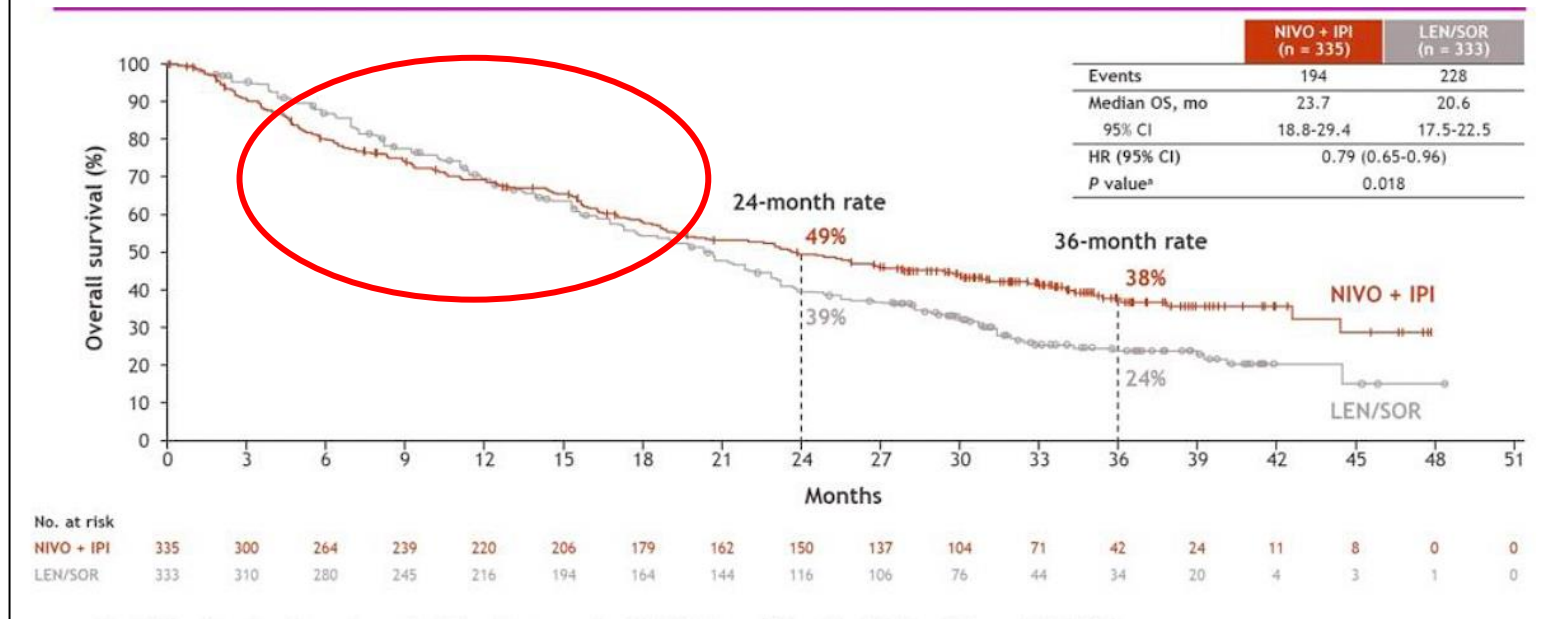
## Traitement ciblé



réponse tumorale rapide, mais le plus  
souvent peu durable; la queue de la  
courbe indique des effets bénéfiques

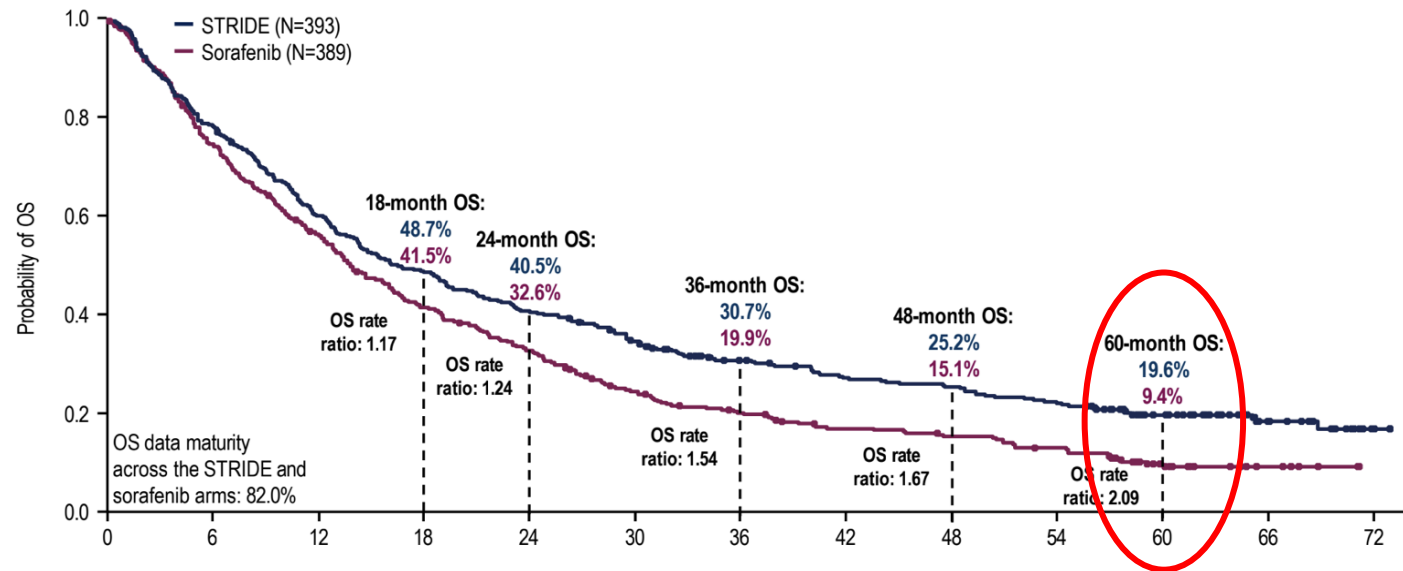


## Nivolumab + ipilimumab

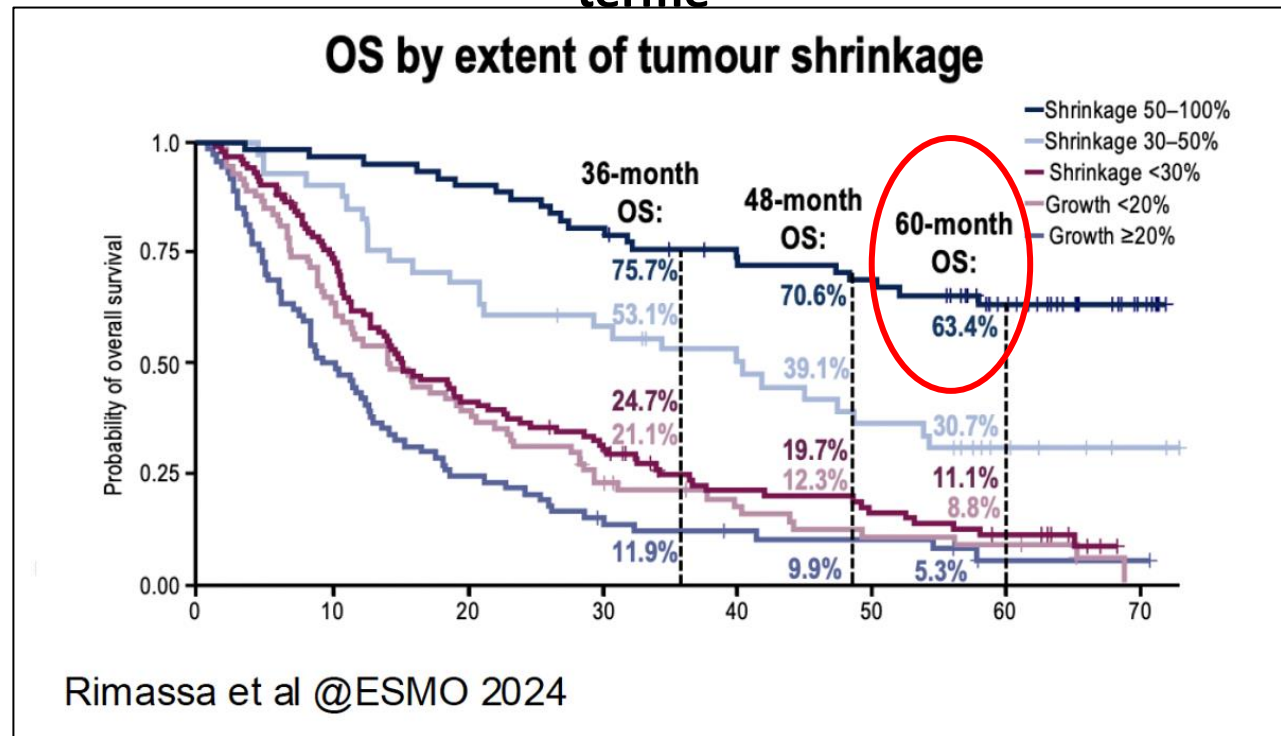


## Le bénéfice de survie est durable

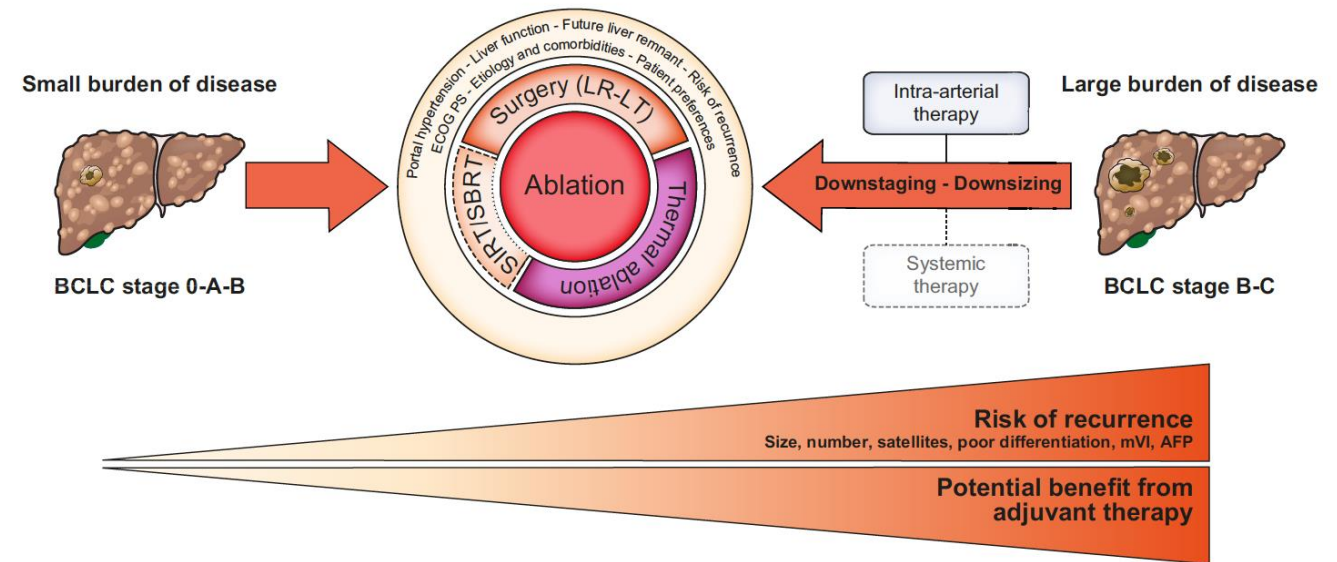
### Survie à 5 ans STRIDE (Durvalumab-Tremelimumab)



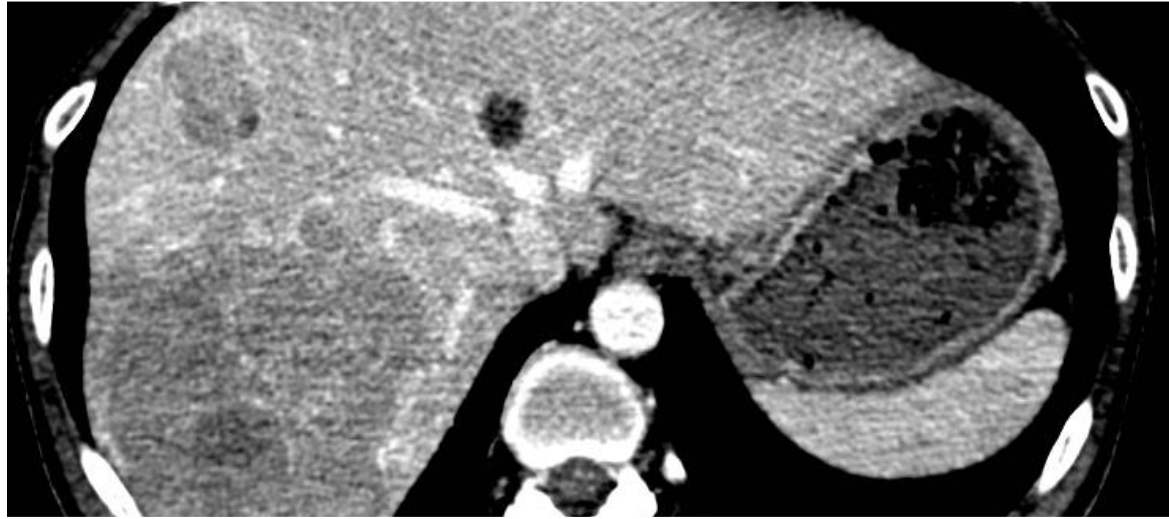
## L'intensité de la réponse module la survie à long terme



- Les réponses sont plus fréquentes.
- Certaines réponses sont extrêmement durables.



L'immunothérapie commence à modifier la frontière entre maladie oncologiquement avancée et maladie potentiellement curable.



Si mon patient répond à l'immunothérapie, peut-il devenir transplantable ?

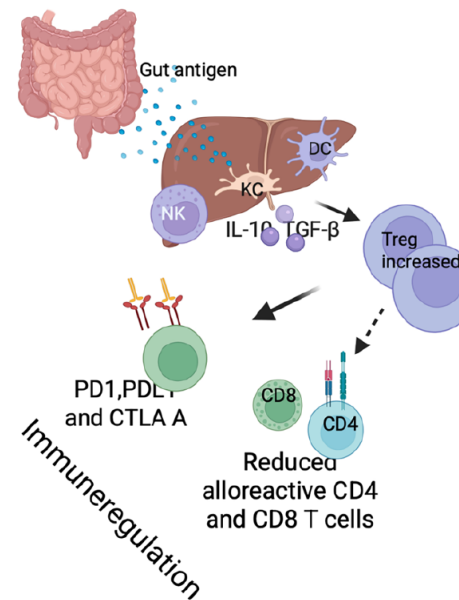




- Blocage de PD1/PDL1 = le plus à risque d'impact immunologique sur le greffon.
- L'effet immunologique persiste à distance de l'arrêt de l'immunothérapie
  - 70% des Récepteurs PD1 sur les lymphocytes T circulants sont encore inhibés 2 mois post infusion.
- Rapports initiaux de cas de rejets sévères.

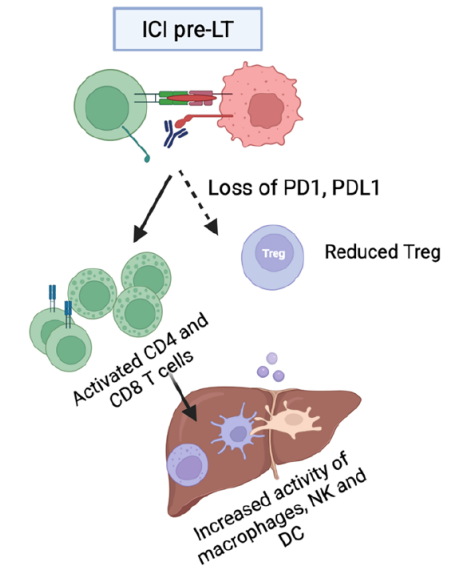
Bénéfice oncologique au prix  
d'un risque immunologique

Antigènes d'origine intestinale -  
> Cellules à propriétés  
tolérogènes -> Induction des  
Tregs



Le foie favorise la  
tolérance immunitaire

Blocage PD-1/PD-L1 = perte  
de la tolérance immunitaire



Risque de rejet cellulaire aigu

Quel est le risque de rejet après immunothérapie pré greffe ?

> 30 publications

3 RCT ou cohortes prospectives



**19%**

Taux de rejet aigu



Rejet souvent  
plus précoce

**< 10 jours**



de réponse  
complète au  
traitement du rejet



**4%**

de perte  
du greffon

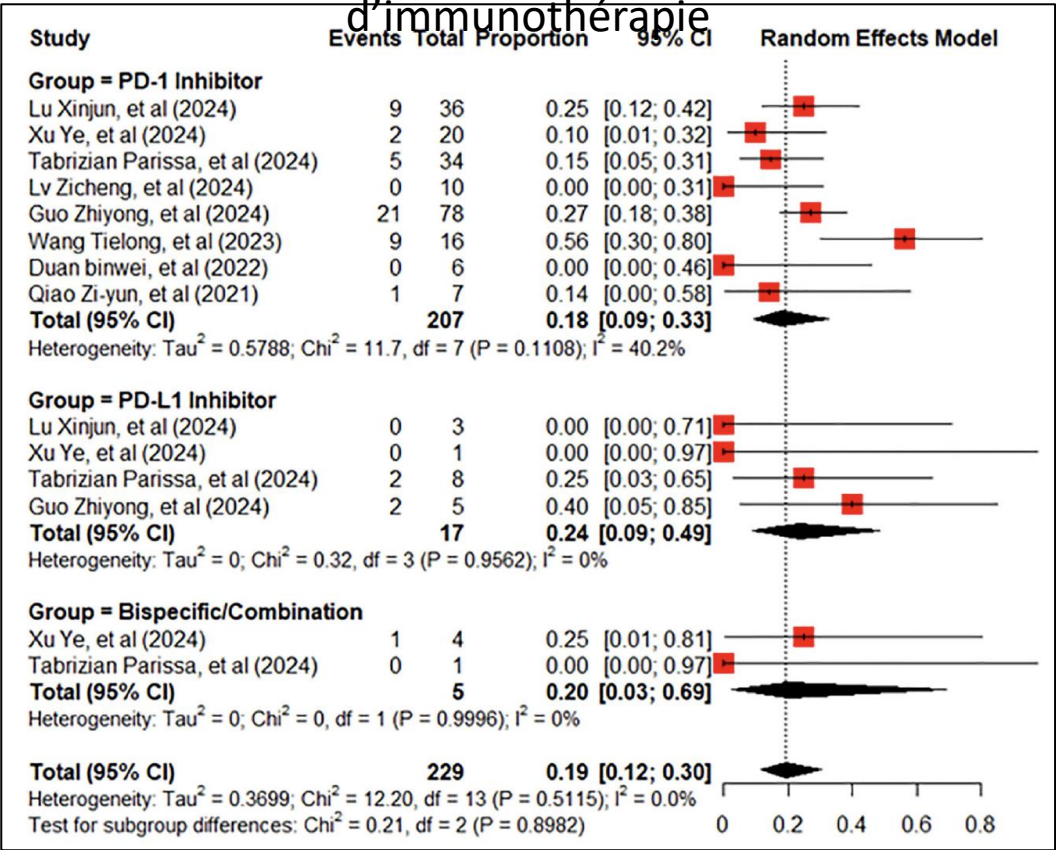


**2%**

de mortalité  
liée au rejet

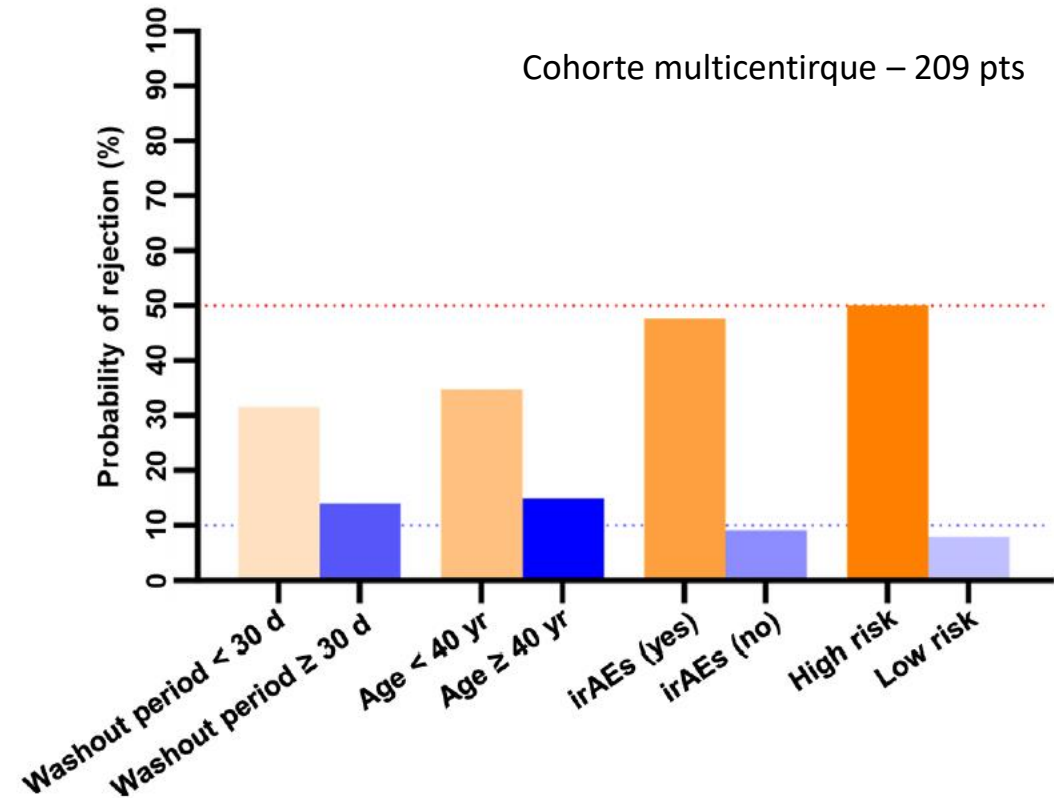
Y a-t-il une immunothérapie moins à risque de rejet avant la greffe ?

Taux poolé de rejet aigu selon le type



Quels facteurs mettent à risque de rejet post greffe?

- Possible association avec les effets secondaires immunologiques de l'immunothérapie (OR 9.17).
- Association claire avec la durée de la période d'arrêt de l'immunothérapie avant la greffe.

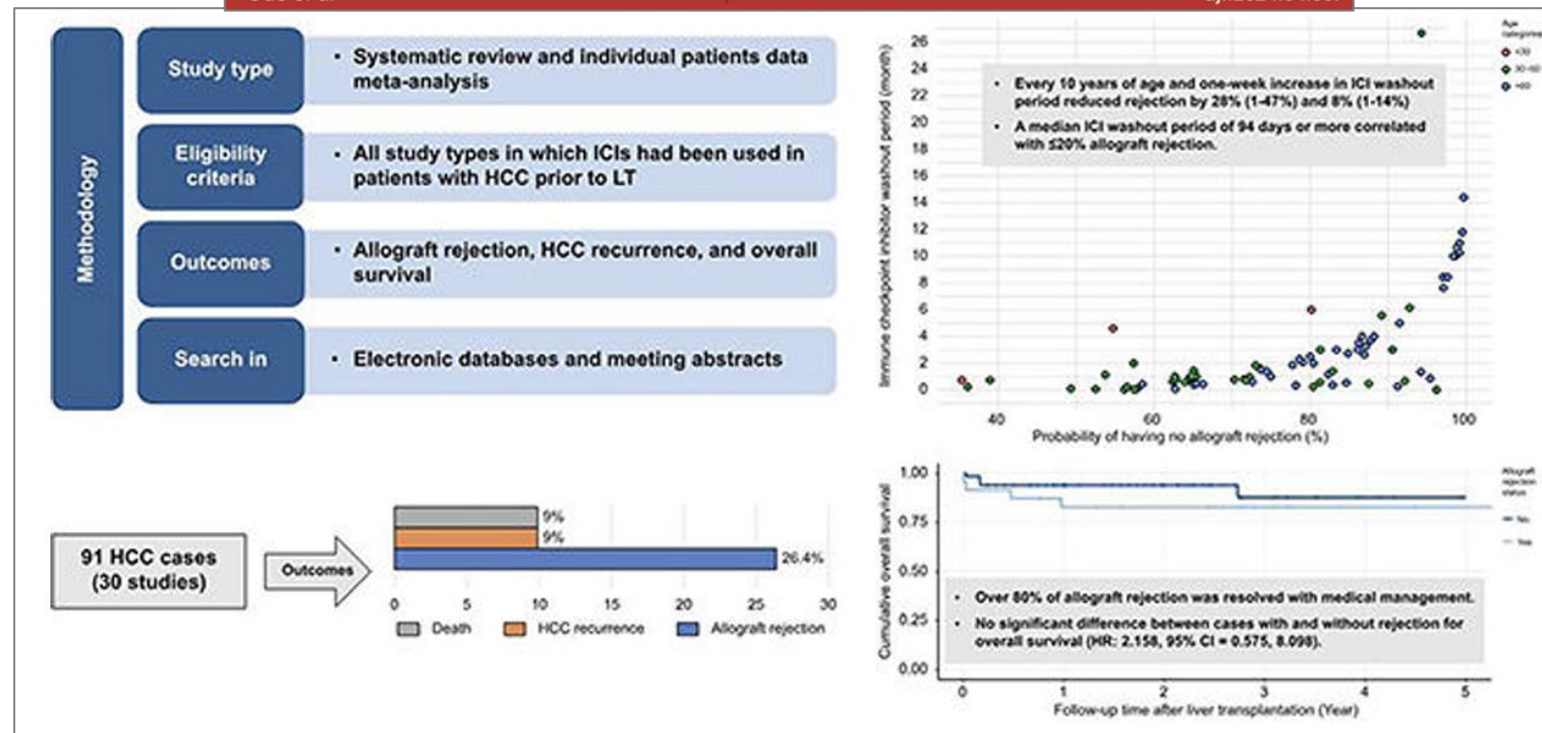
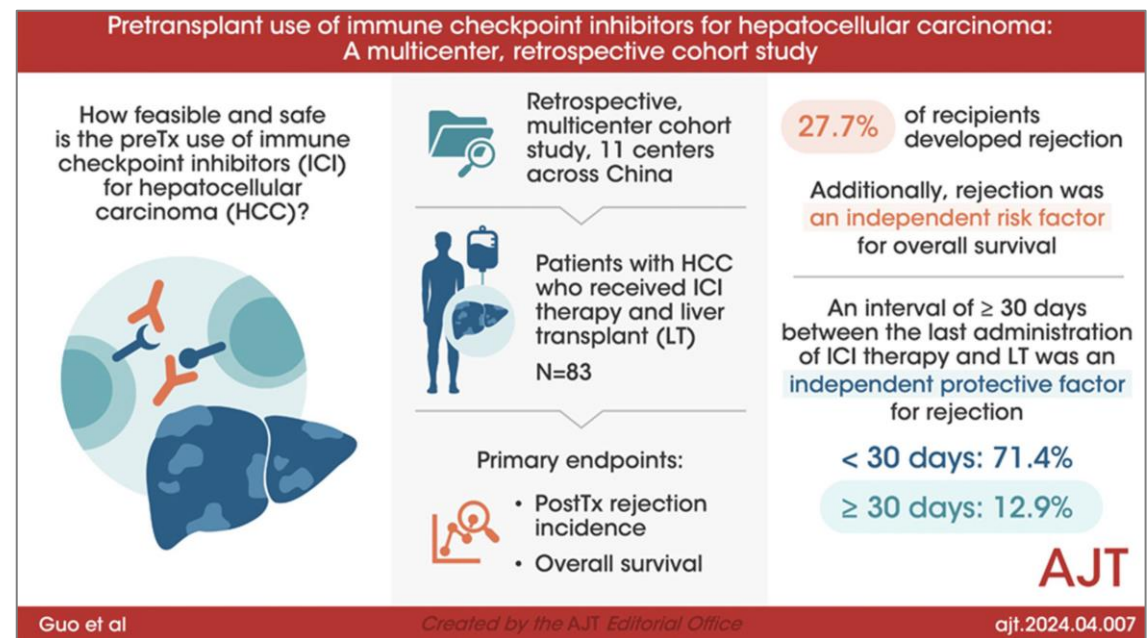


# L'impact de la période d'arrêt du traitement d'immunothérapie avant transplantation



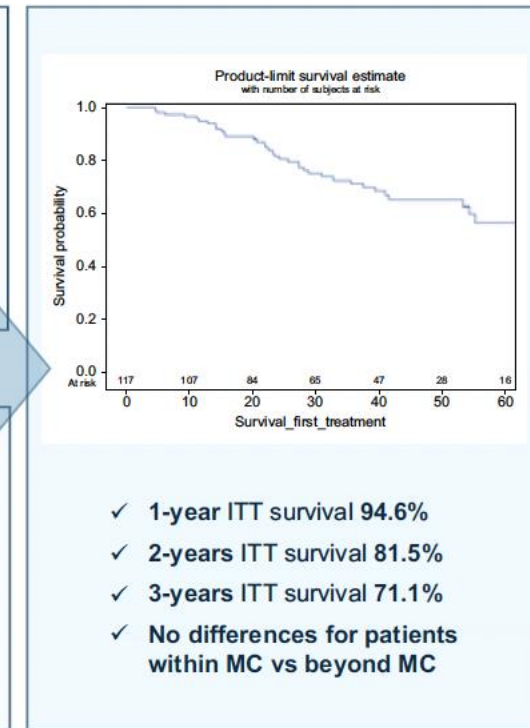
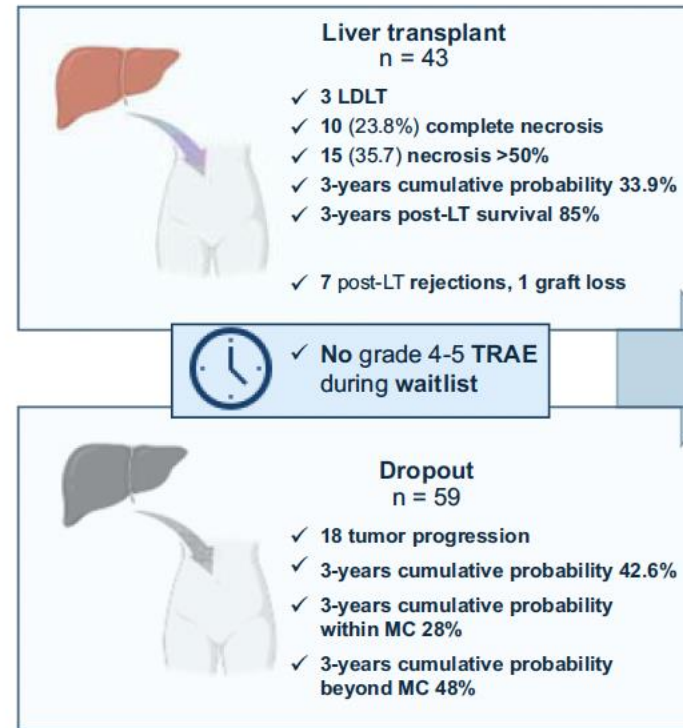
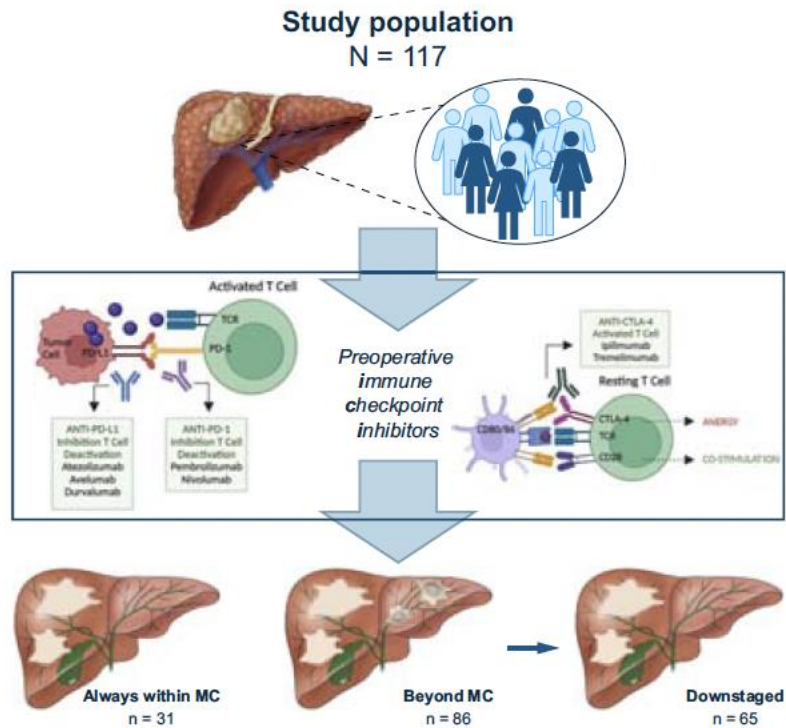
| Society/<br>Organization | Recommended<br>Washout Period                                              | Key Recommendations                                                                                                                          | Monitoring/<br>Surveillance                                                                            | Immunosuppression<br>Guidance                                                                             |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AASLD [33]               | Minimum washout recommended (no specific duration mandated)                | Neoadjuvant ICI therapy acceptable for HCC exceeding transplant criteria; multidisciplinary evaluation required                              | Enhanced post-transplant surveillance recommended                                                      | Not specified                                                                                             |
| EASL [14,34]             | At least 4–6 weeks; preferably longer                                      | ICIs valuable as bridging and downstaging option                                                                                             | Protocol biopsies suggested for enhanced rejection surveillance                                        | Not specified                                                                                             |
| ILTS [31]                | 6–12 weeks minimum; longer intervals preferred when oncologically feasible | Risk stratification should consider ICI class, cycle number, and tumor response; intensified induction may be considered for high-risk cases | Enhanced monitoring with low threshold for protocol biopsy; early transplant referral when appropriate | Intensified induction (antithymocyte globulin) for high-risk patients (short washout, LDLT, irAE history) |

Le rejet après  
immunothérapie pré greffe a-  
t-il un impact sur la  
mortalité?



Les résultats oncologiques de la greffe après immunothérapie  
sont-ils acceptables ?

# Étude VITALY



C'est un traitement de  
réduction tumorale efficace

- Dans l'étude VITALY, 75.6% de réduction tumorale dans les critères de Milan.
- Entre 35 et 88% de nécrose de la tumeur à l'explant.
- **24-40%** de réponse pathologique complète.

## Quels sont les résultats oncologiques post greffe?

- **85% de survie à 3 ans** post transplantation.
- Taux poolé de récurrence du CHC estimé à **24%** après downstaging par immunothérapie,
- La récurrence a surtout lieu dans les 2 ans post greffe.
- Les facteurs prédictifs de récurrence du CHC post greffe sont les mêmes que ceux pour la greffe sans immunothérapie, plus:
  - Moins de cycles d'immunothérapie
  - Maladie extra Milan après immunothérapie.
- Quand la réponse histologique est complète, les taux de récurrence sont comparables aux résultats de la greffe dans les critères de Milan.

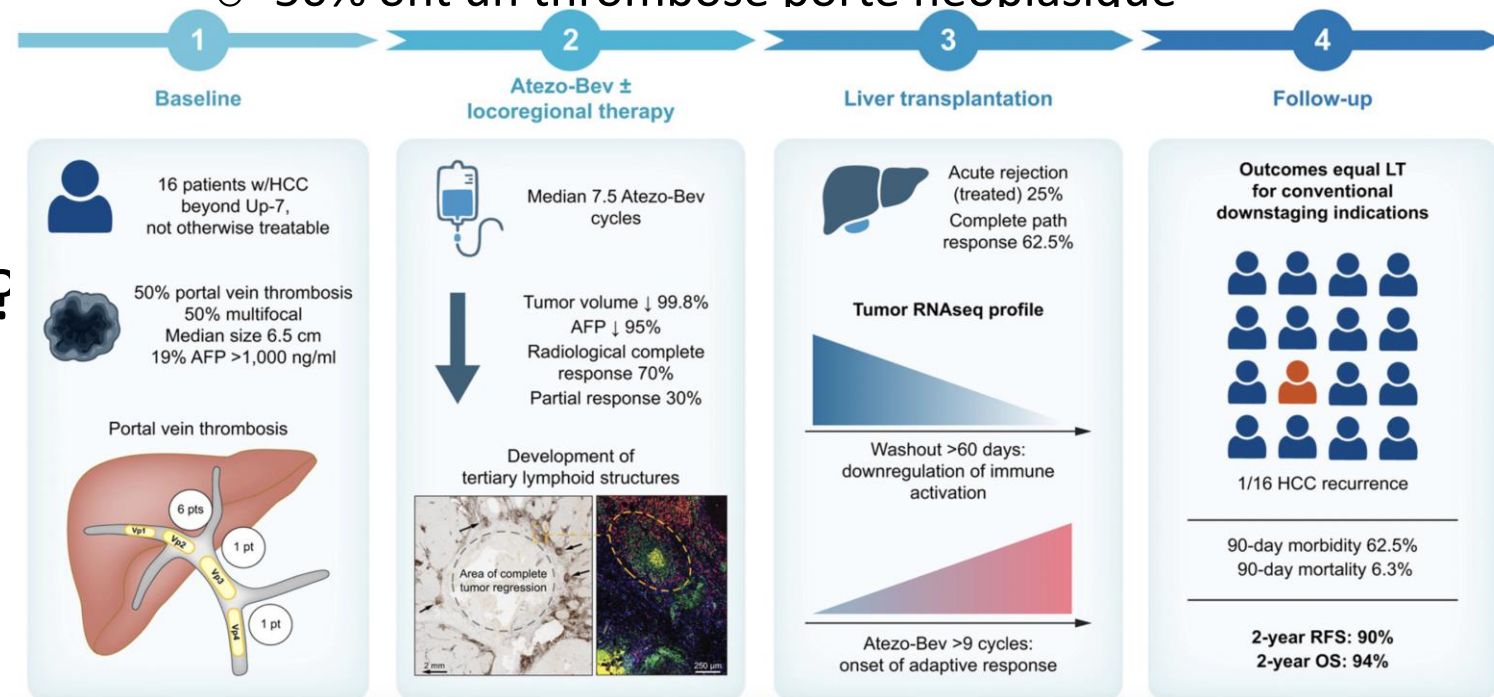
- Très peu de données. PAS UN STANDARD ACTUELLEMENT.

- Étude de phase II – IMMUNO XXL

- 16 patients

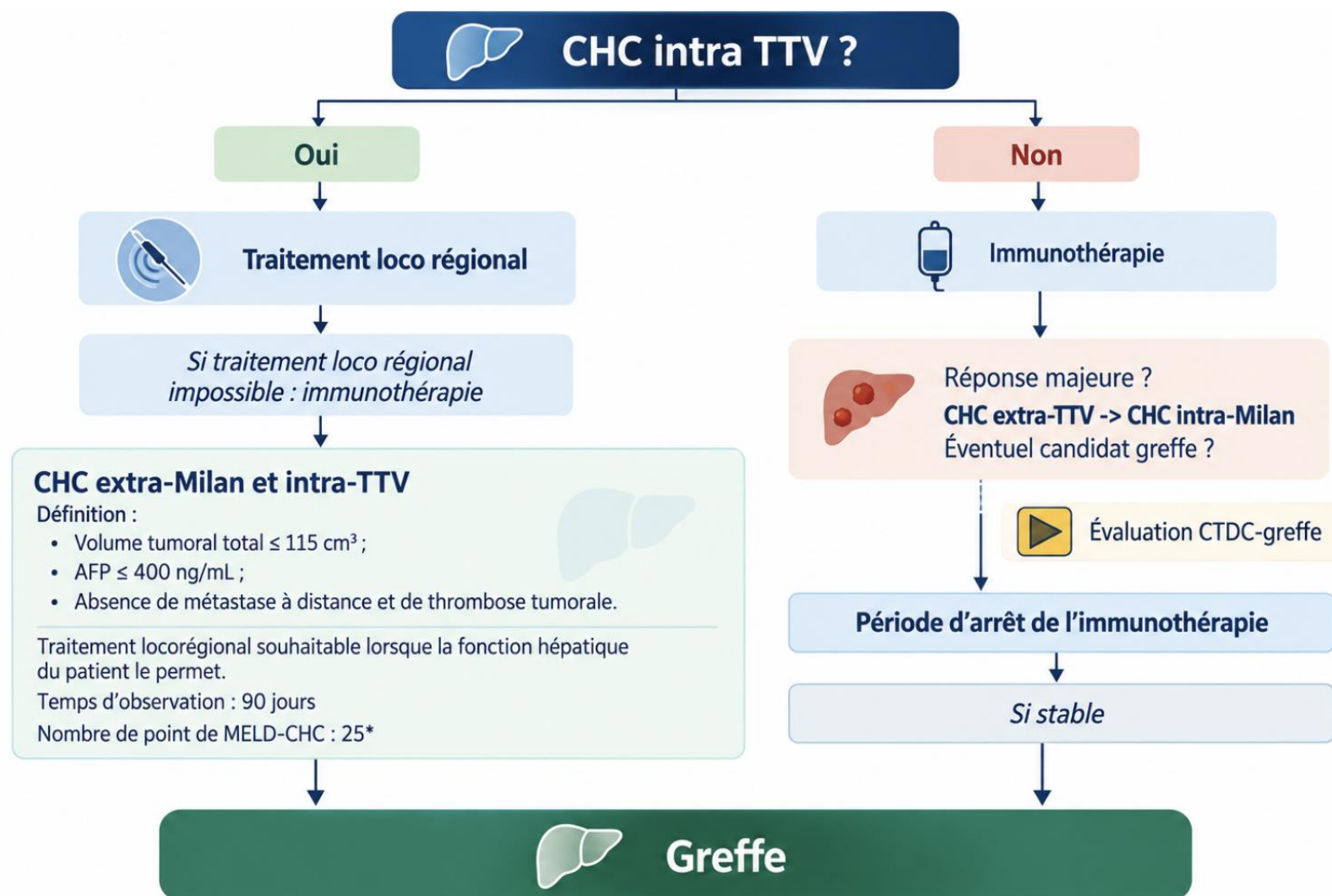
- 50% ont un thrombose porte néoplasique

La transplantation est-elle possible en cas de CHC avec invasion vasculaire macroscopique, si réponse majeure post immunothérapie ?

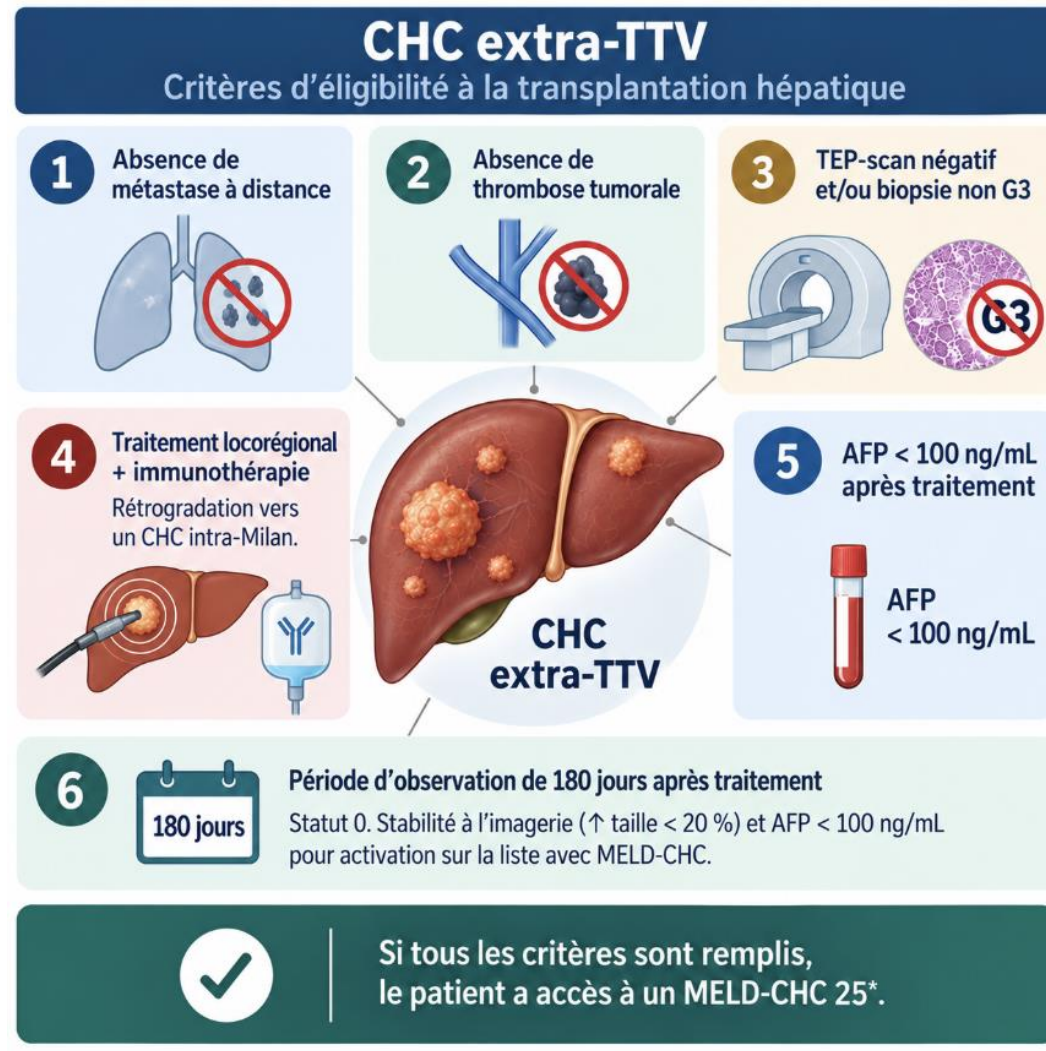


Que dois-je faire si le patient répond à l'immunothérapie ?

# Gestion du CHC en vue d'une transplantation au Québec en 2026



# Gestion du CHC en vue d'une transplantation au Québec en 2026

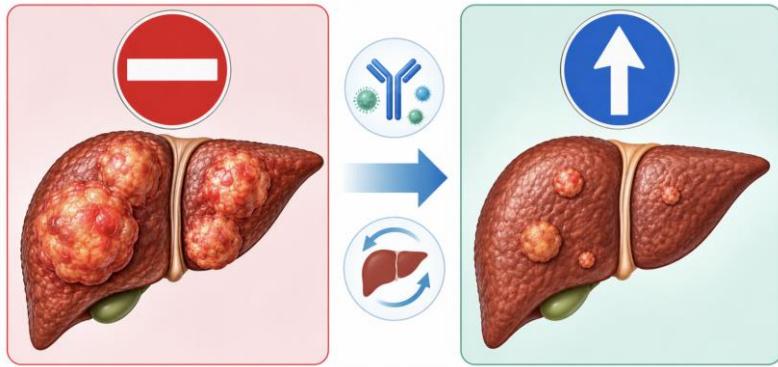


Peut-on prendre le risque de l'immunothérapie après  
transplantation?

## Risque de rejet chez le transplanté sous immunothérapie

- 26 études, 117 patients
- Case report et petites séries.
- Population, type d'immunothérapie, délai par rapport à la greffe hétérogènes.
- Globalement 19% de rejet aigu cellulaire.
- Intensifier l'immunosuppression – garder les anti calcineurines (pas de protocole uniforme).

## En conclusion



- **L'immunothérapie change la notion de maladie avancée**
  - Une réponse majeure peut rendre certains patients candidats à la greffe.
  - L'accès à la transplantation reste cependant sélectif sur le plan oncologique.
  - Les patients métastatiques ou avec thrombose porte néoplasique ne sont actuellement pas candidats.
- L'immunothérapie peut compliquer la transplantation.
- La **référence précoce** des cas potentiels au le centre de greffe est importante pour minimiser les risques immunologiques et oncologiques.