HAL
open science

Étude de l'association entre la concentration plasmatique, la tolérance et l'efficacité du Sorafénib, chez les patients débutant un traitement palliatif pour carcinome hépatocellulaire

Caroline Toulouse

To cite this version:

Caroline Toulouse. Étude de l'association entre la concentration plasmatique, la tolérance et l'efficacité du Sorafénib, chez les patients débutant un traitement palliatif pour carcinome hépatocellulaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431960

HAL Id: dumas-02431960

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431960

Submitted on 8 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R des Sciences Médicales

Année 2019 Thèse n° 3071

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline : **Hépato-Gastro-entérologie et oncologie digestive**

Présentée et soutenue publiquement le 30 août 2019

Par **Caroline TOULOUSE**
Née le 1er mars 1990 à Bordeaux

A.C.T.E.S

Étude de l'**A**ssociation entre la **C**oncentration plasmatique, la **T**olérance et l'**E**fficacité du **S**orafénib, chez les patients débutant un traitement palliatif pour carcinome hépatocellulaire

---

Sous la direction de :

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC

Rapporteur : Monsieur le Professeur Alain RAVAUD

Membres du jury

Monsieur le Professeur David LAHARIE..... Président

Monsieur le Professeur Dominique BÉCHADE.....Juge

Monsieur le Professeur Frank ZERBIB.....Juge

Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD.....Juge

Madame le Docteur Audrey DEBAILLON-VESQUE.....Juge

Monsieur le Professeur Jean-Frédéric BLANC.....Juge

Remerciements

Aux membres du jury

À Monsieur le Professeur Blanc, merci de m'avoir confié ce beau projet en tant que travail de thèse. Votre enseignement et votre force tranquille m'ont accompagnée depuis mes premières armes d'interne à l'hôpital Saint-André jusqu'à cette fin d'internat et sont pour moi des exemples. Merci pour votre confiance et votre soutien au cours de ces différentes étapes. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Laharie, tu me fais l'honneur de juger ce travail, pourtant loin de ton domaine de prédilection et d'excellence. Ton savoir, ta rigueur et ton humanité sont pour moi des exemples. Merci pour ton soutien, ta confiance et nos différents échanges qui m'ont permis d'évoluer tout au cours de l'internat. Trouve ici le témoignage de mon sincère respect et de ma considération.

À monsieur le Professeur Béchade, merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Ta gentillesse a marqué mon passage à Bergonié durant lequel j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci de ta confiance. Trouve ici le témoignage de ma grande considération.

À monsieur le Professeur Zerbib, merci de me faire l'honneur de juger ce travail de thèse. Votre sens clinique et votre rigueur auront marqué mon internat et le jeune médecin en devenir que je suis. Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

À monsieur le Professeur Molimard, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et ainsi d'apporter vos connaissances et votre expertise en pharmacologie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

À madame la Docteur Debaillon-Vesque, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Tes connaissances, ta disponibilité et ta gentillesse sont des exemples. Je me réjouis de Ce début de post internat à tes côtés.

À monsieur le Professeur Ravaud, merci d'avoir accepté de rapporter ce travail et pour votre relecture attentive. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

Au Docteur Sarah Shili, un grand merci pour ta disponibilité et tes compétences statistiques sans lesquelles ce travail n'aurait pas vu le jour. Merci pour ces belles matinées d'endoscopies qui auront marquées ma dernière année. Reçois ici toute ma reconnaissance.

À l'équipe d'ARCs, À Marine, pour votre aide dans la préparation de ce travail de thèse.

Aux médecins et équipes médicales et paramédicales qui m'ont accompagnée

Au Dr Poullenot, Flo, pour ton humour, ton rire et ton déhanché incomparable sur la piste de danse... mais aussi pour ta simplicité, tes valeurs médicales, humaines et tes conseils précieux. Je suis ravie d'être future CCA à tes côtés.

Au Dr Édouard Chabrun, pour ta bonne humeur, ce semestre d'endoscopie intense, ces après-midis en musique... et la recette du Cointreau-Fizz.

À l'équipe médicale et paramédicale de 13, regretté service de Saint André, mon premier service. À Clémence pour ce démarrage dynamique et pour les CV Céline Dion.

Au service de gastro-entérologie de Bayonne. À Franck, Anne, Tam, Catherine et Christine, pour ce semestre estival inoubliable. À Clément, pour cette ancienne coupe de cheveux qui a bien fait de rester à Bayonne, les fous rires fatigués et tout le reste.

À l'équipe médicale et paramédicale de l'institut Bergonié, qui m'ont permis de confirmer mon attrait pour l'oncologie médicale. Aux équipes infirmières et aides-soignantes exceptionnelles.

Aux équipes du B3 et du C3 et de l'HDJ, pour ces deux semestres intenses et formateurs. Merci aux équipes paramédicales compétentes, soutien essentiel. Au Dr Bernard, merci pour vos histoires, votre sourire et vos conseils avisés. Faiza, merci pour ta bonne humeur et ton aide précieuse. JB, Juliette et Julien, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Au service de radiologie de Haut-Lévêque, à Nora, Cécile, Bruno et Padelis grâce à qui je suis un peu plus zen devant une imagerie de coupe.

À l'équipe de l'unité INSERM 1053, merci pour cette parenthèse nécessaire et formatrice.
À Fred, merci pour ton aide, ton soutien et tes conseils. À Anne-Aurélie, merci pour le temps pris à tenter de me faire comprendre la spectrométrie de masse... A Sylvaine, compagne de bureau idéale, merci pour ton temps et ta patience et pour cette année à tes côtés.
A Océane et Coriolan, pour nos afterwork chez Lionel.

À la formidable équipe d'endoscopie, merci pour votre soutien et vos conseils avisés. J'ai hâte de vous retrouver ! À Clément, merci pour ta bonne humeur et ton aide précieuse.

A mes co-internes de gastro-entérologie. À ma promotion, Marie, Lucie, Hélène, Thomas et Gauthier. À Margot, merci pour ce semestre d'endoscopie et pour ces moments extrahospitaliers rafraichissants. Tes blagues et ton cinquième degré manqueront à cette première année de CCA. À Cécile et Doriane, chouettes compagnes de petite taille.

À l'équipe de radiothérapie de l'institut Bergonié, merci pour votre bonne humeur qui ont rendu cette finalisation de thèse plus douce.

À mes proches

À mes amis et à ma grande famille de médecine, sans qui les dernières années n'auraient pas eu le même éclat.

À Manon, depuis et pour longtemps. À nos mille futurs souvenirs.

À Diego, ami et soutien essentiel. Au merveilleux couple que tu formes avec Clémence. Merci d'avoir accueilli mes escapades parisiennes et plus simplement, merci d'être là.

À mes compagnes essentielles d'aventures, citadines et plus lointaines.
Léa, pour ton sourire, ton rire, nos moments de collocs... et tous les autres. Marinou et Béné, mes nanas ensoleillées. Béné pour ta douceur et ta gentillesse, Marinou pour ta douce folie et ton amour de la vie.

À Laurette, mon soleil d'amie. Parce que tout le monde aurait besoin d'une Laure, Merci d'être toi et d'être là.

À ma joyeuse bande de nanas. Tiffany, pour ton cœur immense plus grand que toi et tes câlins réconfortants. Mathou, amour de colloc, pour ton rire communicatif. Carole, pour ton amitié, ta générosité et ton grand cœur. Camille, de nos débuts scotchés à aujourd'hui. À Julie et Claire et Marie, nos Wonder Womans et formidables mamans en devenir. Hortense, pour ta folie et la riste d'aubergine de révision. À Louise, petite boule d'énergie. Pour ta bonne humeur communicative. À Kelly, pour ta gentillesse et ta douceur.
À deux collocs en or, Camille T. et Pauline. Camille, merci pour cette dernière année d'externat qui aurait été bien différente sans toi. Pauline, pour ton smile et nos souvenirs basques.
À Laure-Anne, pour tous nos semestres partagés.

À JB, pour tous les verres, cinés, brossage de dents et autre moment de collocs inoubliables. Pour ton sourire avec les yeux. À Géo, compagnon de route et de sous colle. Pour nos heureux souvenirs. À Jé, pour ton amitié, ta folie, ta blague du requin coquin et tes expérimentations culinaires. À Raph, pour tes bons grands plats et ta générosité. Ségolène, merci de le rendre heureux. À Etienne, pour ton rire et tous nos souvenirs au ski et ailleurs. À Julia, je suis heureuse que tu l'ai rencontré. À Thibaud et Caza, pour votre bonne humeur et parce qu'un jour, promis, on ira au Pruneau Show. À Charly, parce que maintenant on peut dire qu'on connaît un peu un acteur canon. À Romain, pour tes pas de danse et nos souvenirs arcachonnais.

À Quentin et Sybille, pour votre douceur et tous ces beaux moments partagés. Je suis heureuse que vous soyez rentrés.

À Laura, petite femme forte, pour tes convictions et tes envies d'ailleurs. Pauline, pour ta douceur, ta gentillesse et ton amour de la bière. À nos futures ballades et aventures. À Cécile, parce que j'ai la pèche quand je te vois.

À mes gastro-girls vitaminées, compagnes de tous les instants
À Chacha et Jasmine, toujours partantes pour de nouvelles aventures. Pour tous nos cinés, verres, escapades biarrotes et béarnaises. Chacha, pour ta bonne humeur et ton sourire inéteignable. Jas, pour nos Jaqen, moment de vie essentiels.
À Laure, depuis cet été de l'externat jusqu'à aujourd'hui et pour longtemps encore j'espère.
À Audrey et Fatema, sœurs d'armes des premiers instants. Fatema pour ta bonne humeur, tes conseils avisés sur la gestion de l'hyperkaliémie et les sandwichs au curry. Audrey, pour tous ces chouettes moments, hospitaliers et autres. A notre beau futur voyage. À Margaux, pour ta douceur, ta générosité et ton accueil à la réunion. À Julie, pour ton énergie positive et ton déhanché.

À mes amies de lycée
À Céline, pour nos souvenirs anciens et nouveaux. Au merveilleux médecin que tu es devenue. Audrey, petit caribou, pour nos souvenirs en musique, vivement que tu nous reviennes. Flo, pour ta douceur. Margaux et Magali, les jumelles de rire et de bêtises.

***À ma famille**, sans qui le parcours aurait été bien difficile. Pour votre patience et votre soutien en toute circonstances*

À mes parents exceptionnels, pour votre soutien et votre amour inconditionnel.
Maman, pour ta force et ta tendresse. Ton empathie et ton courage dans ta pratique de la médecine sont pour moi un modèle. Merci pour tes conseils avisés et ton soutien précieux.
Papa, pour ta tendresse et ta force tranquille. Pour tes fossettes magiques qui rendent la vie plus jolie.

À mes sœurs,
Si différentes et inspirantes. Parce que le chiffre 4 n'est pas mon préféré par hasard.
À Elodie, pour ta force, ton empathie et ton sourire aux yeux qui brillent.
À Audrey, pour ta créativité, ta fougue, ta passion et tes idéaux.
À Laura, pour ta sensibilité, ta force tranquille, ta gentillesse et notre humour partagé.
À nos futurs souvenirs.

À Ludovic, Philippe et Christophe, merci de les rendre heureuses.
À mes nièces et neveux : Lily, Nathaniel, Paul et Marylou, pour les dimanches animés.

À Mireille, pour m'avoir transmis le virus de l'hépato-gastro-entérologie et pour m'avoir accueilli dans ce monde à bras grands ouverts. Merci pour tes conseils précieux et avisés. Avec Thomas, merci pour ces pauses ressourçantes dans votre joli Béarn.
À tes parents, tonton Bruno et Tata Kate, les préférés.

À Didier et Isabelle, pour votre soutien et votre présence chère à mes yeux.

À mes grands-parents,
À mamie Liliane et Papi Michel, pour votre amour et votre présence depuis toujours. Mamie pour ton cœur immense, ton rire et nos moments partagés. Papi, pour tes multiples histoires.
À mamie Janine et Papi Moustache, pour tous ces week-ends heureux et ces fabuleux noëls. Mamie, pour nos conversations enrichissantes et inspirantes. Papi, pour ton héritage scientifique inspirant.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.
Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Table des matières

Table des illustrations **10**
Lexique **11**
Introduction **12**
Partie 1 : Généralités **14**
I. Le carcinome hépatocellulaire **14**
A. Épidémiologie 14
B. Facteurs de risque et facteurs protecteurs du CHC 15
C. Prévention et dépistage des patients à risque 19
1. Prévention 19
2. Dépistage 19
D. Démarche diagnostique 20
1. Diagnostic non invasif de CHC sur foie cirrhotique 21
2. Diagnostic histologique : ponction-biopsie du foie tumoral 22
3. Bilan d'extension tumoral 23
E. Classifications pronostiques 23
F. Principes thérapeutiques 25
1. Traitements à visée curative 25
2. Les traitements palliatifs 27
3. Stratégie thérapeutique 31
II. Le sorafénib (NEXAVAR) **32**
A. Généralités 32
B. Indication du sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire 33
C. Modes d'action 34
D. Efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire 36
E. Tolérance du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire 40
F. Facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutique (Théranostique) 41
III. Pharmacocinétique, techniques de dosages et applications **45**
A. Pharmacocinétique 45
1. Absorption et distribution 45
2. Métabolisme et élimination 46
B. Dosage du sorafénib et applications cliniques 47
1. Dosage de la concentration plasmatique du sorafénib et tolérance 47
2. Dosage de la concentration plasmatique du sorafénib et efficacité 48

IV. État actuel des connaissances et justification scientifique de l'étude :.....49
Partie 2 : Étude 52
I. Hypothèse de recherche et objectifs de l'étude 52
II. Patients, matériels et méthodes 52
A. Patients.....52
B. Plan de traitement et recueil de données 54
C. Dosage de la concentration en sorafénib 55
D. Analyses statiques 56
III. Résultats 57
A. Patients : données à l'inclusion 59
B. Analyse des échantillons sanguins – évaluation de la concentration plasmatique en sorafénib à S4, S8 et S16. 63
C. Recueil des effets indésirables 64
D. Analyse principale : Association entre la concentration en sorafénib à S4 et la survenue d'effets secondaires de grade III ou IV 68
E. Analyse secondaire : Association entre la concentration en sorafénib à S4 et la survenue d'un syndrome main pied de grade III 70
F. Association entre la concentration en sorafénib à S4 et l'efficacité du traitement : Survie globale (SG), Survie sans progression (SSP), Temps à progression (TAP) 70
G. Analyse de sensibilité : Profil des patients ayant arrêté le traitement par sorafénib avant S8 et identification des causes d'arrêt du traitement. 72
IV. Discussion 74
V. Conclusion :.....82
Bibliographie 83
Annexe 1.....91
Annexe 2.....92

Table des illustrations

Tableau 1 : Facteurs de risque de CHC 15
Tableau 2 : Pharmacocinétique du sorafénib pris par voie orale 46
Tableau 3 : Caractéristiques à l'inclusion 61
Tableau 4 : Effets indésirables 66
Tableau 5: Effets indésirables en fonction du temps.....67
Tableau 6 : Régression logistique : Analyse univariée 69
Tableau 7 : Régression logistique : Analyse multivariée 70
Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients ayant arrêté le sorafénib avant S8 73

Figure 1 : Algorithme de diagnostic d'un nodule sur foie cirrhotique selon les recommandations EASL 21
Figure 2 : Score BCLC modifié (Barcelona Clinic Liver Cancer).. 24
Figure 3 : Score aFP 26
Figure 4 : Algorithme thérapeutique.....31
Figure 5 : Mécanismes d'action du sorafénib sur la cellule tumorale et endothéliale.....35
Figure 6: Diagramme de flux.....58
Figure 7 : Comparaison des concentrations plasmatiques en sorafénib 64
Figure 8 : Comparaison des moyennes de concentration plasmatique en sorafénib (S4) 68
Figure 9 : Probabilité de survie globale (Kaplan-Meyer).....71
Figure 10 : Probabilité de survie sans progression (Kaplan-Meyer) 72

Lexique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CRLCC : Centre régional de lutte contre le cancer

ERK : extracellular signal-regulated kinase

HAS : Haute autorité de santé

InVS : Institut national de veille sanitaire

INCa : Institut National du cancer

MAP : mitogen-activated protein

MEK : mitogen-extracellular signal- regulated kinase

PDGF β : Platelet Derived Growth Factor Receptor β

RAF : rapidly accelerated fibrosarcoma

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors

UGT1A9 : Uridine diphosphate Glucuronyl Transferase 1A9

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

AFP : Alpha-fœtoprotéine

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cancer primitif du foie le plus fréquent (plus de 90% des cas)(1). Il se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain(1) et il est estimé qu'un tiers des patients cirrhotiques vont développer un CHC dans leur vie(2). Le CHC est une tumeur dont l'incidence augmente actuellement en occident(3) et en France en particulier(4). Il représente la deuxième cause de décès par cancer dans le monde(5). Son pronostic est sombre avec une survie médiane de l'ordre de 9,4 mois et une survie à 5 ans de 10-15 %(6). Si les programmes de surveillance des cirrhoses permettent de détecter un grand nombre de CHC à un stade précoce de la maladie et donc accessible à un traitement potentiellement curatif (résection chirurgicale, destruction percutanée, transplantation hépatique) ; 2/3 des malades (soit plus de 5000 nouveaux cas par an en France) sont encore diagnostiqués tardivement et ne pourront recevoir qu'un traitement palliatif qu'il soit régional (chimioembolisation artérielle hépatique) ou systémique (sorafénib). Ces traitements nécessitent d'allier une activité anti tumorale et une tolérance satisfaisante chez des malades aux fonctions hépatocellulaires altérées.

Le sorafénib est le premier traitement médicamenteux ayant fait preuve de son efficacité dans le traitement palliatif du CHC. Le sorafénib est un inhibiteur multi-cible de protéines-kinases (Raf kinase, VEGF-R1/R2/R3, c-kit et RET) ciblant à fois les cellules tumorales (inhibition de la prolifération cellulaire) et les cellules endothéliales (inhibition de l'angiogenèse)(7).
Deux études de phase III internationales, contre placebo, ont permis de montrer son intérêt. L'essai international SHARP(4), essai contrôlé randomisé, a permis de montrer la supériorité du sorafénib par rapport au placebo en terme de survie globale (médiane : 10,7 mois vs 7,9 mois p = 0,00058) et en temps jusqu'à progression (5,5 mois vs 2,8 mois p= 0,000007). Cet essai, confirmé par un deuxième essai mené en Asie(2), a permis d'imposer le sorafénib en tant que traitement palliatif de référence en première ligne en monothérapie du CHC avancé. Le sorafénib est donc devenu le traitement palliatif de référence des carcinomes hépatocellulaires à un stade avancé (BCLC stade C) et a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication le 29/10/2007.

Le sorafénib est un traitement qui présente un faible impact sur la survie des patients et son effet est variable. Alors que certains malades présentent un bénéfice en termes de contrôle tumoral et de survie globale, chez d'autres patients, l'effet est minime voire inexistant. Un des enjeux actuels apparaît donc être l'identification et la description des profils de patients bons ou mauvais répondeurs avant administration du traitement ; ceci afin de permettre une sélection des patients qui seraient susceptibles d'en tirer un réel bénéfice.

A l'heure actuelle il n'a toujours pas été mis en évidence de facteurs prédictifs fiables de réponse ou de tolérance au sorafénib. De ce fait, il n'existe pas de sélection possible des malades avant mise sous traitement. D'autres facteurs font de la recherche de facteurs prédictifs un enjeu important, notamment l'aspect économique lié au coût important du médicament et l'association à des effets secondaires fréquents impactant de façon importante la qualité de vie. Enfin, l'arrivée progressive dans l'arsenal thérapeutique de nouveaux traitements ciblés(8), font de l'identification des critères prédictifs de réponse au traitement, un enjeu majeur en oncologie. S'il a été montré avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) que l'efficacité d'une thérapie ciblée dépend dans certains cas de facteurs biologiques (par exemple mutation k-Ras et anti- EGFR dans le cancer colique), de telles facteurs prédictifs n'ont pas pu être mis en évidence pour le sorafénib. Néanmoins, à côté des critères biologiques permettant parfois de prédire la réponse au traitement, la pharmacocinétique de la molécule apparaît également jouer un rôle prépondérant(9). Pour le sorafénib, des études pharmacologiques ont pu, d'ores et déjà, établir qu'il existe une grande variabilité interindividuelle de la cinétique, ceci pouvant se traduire par un retentissement sur le plan clinique et thérapeutique(10)(11).

En pratique clinique, la mise en évidence d'un lien entre concentration plasmatique du sorafénib et tolérance pourrait, à terme, avoir un impact majeur sur la prise en charge clinique en permettant de personnaliser au mieux les prescriptions et de limiter les effets indésirables qui impactent en général la qualité de vie de ces patients fragiles.

Partie 1 : Généralités

I. Le carcinome hépatocellulaire

A. Épidémiologie

Le cancer du foie est un des cancers les plus fréquents puisqu'il s'agit dans le monde de la cinquième cause de cancer chez les hommes (554 000 cas, 7,5% des cas) et de la neuvième cause chez les femmes (228 000 cas, 3,4%)(5). Chaque année, 782 000 nouveaux cas de CHC sont diagnostiqués dans le monde avec un taux de mortalité de 95 %. Il représente la deuxième cause de décès par cancer dans le monde avec un nombre estimé à près de 746 000 décès en 2012 (9,1% de tous les décès par cancer)(5). Il est cependant parfois difficile de distinguer la part des décès survenant dans les suites de l'évolution du cancer, de celle liée à l'insuffisance hépatocellulaire terminale dans le contexte d'aggravation de la cirrhose(12). Son pronostic est sombre avec une survie médiane de l'ordre de 9,4 mois et une survie à 5 ans de 10-15 %(6).

En France, l'incidence annuelle du CHC en 2012 était de 12,1/100000 chez l'homme et de 2,4/100000 chez la femme (rapport InVS 2013 www.invs.sante.fr) et elle est en constante augmentation. Ceci peut être rattaché à de multiples facteurs tels que l'accroissement des cas liés au VHC, une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose(12).

Dans le monde, L'épidémiologie du CHC est très contrastée. Il existe des zones géographiques de forte endémie, principalement l'Afrique et l'Asie et on estime que 80% des cas de CHC dans le monde y surviennent. Dans les régions de forte endémie, le CHC est principalement associé aux maladies chroniques du foie d'origine virale, en particulier le VHB et est potentialisé par l'aflatoxine B1, qui est aussi un carcinogène puissant. L'Europe occidentale et l'Amérique du Nord sont des zones d'endémie moyenne ou faible. Dans ces régions, le CHC est principalement associé aux maladies chroniques du foie liées à l'alcool, au VHC et à la stéatohépatite non alcoolique(12).

Contrairement à l'Europe et à l'Amérique du nord, où a été constatée une augmentation d'incidence sur les 20 dernières années, l'incidence du CHC semble en diminution dans les

zones de forte endémie du fait des progrès sanitaires (notamment la lutte contre la contamination alimentaire par l'aflatoxine B1) et de la mise en œuvre de la vaccination contre le VHB(13).

A l'échelle mondiale, l'organisation mondiale de la santé (OMS) prévoit la poursuite de l'augmentation de l'incidence du carcinome hépatocellulaire, estimée à 1 075 850 en 2025 et 1 209 252 en 2030(14).

B. Facteurs de risque et facteurs protecteurs du CHC

1. Facteurs de risque

Environ 90% des CHC sont associés à un facteur de risque sous-jacent connu. Les facteurs les plus fréquents sont l'hépatite virale chronique (types B et C), la consommation d'alcool, l'exposition aux aflatoxines(15) et la stéatohépatite non alcoolique. Les autres causes moins fréquentes incluent les causes génétiques telle que l'hémochromatose héréditaire, la déficience en alpha1-antitrypsine ou la maladie de Wilson ; certaines porphyries(16). La distribution des facteurs de risque chez les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire est très variable, selon la région géographique et le groupe ethnique(16).

La plupart des facteurs de risque conduisent à la formation et à la progression de la cirrhose et près de 90% des carcinomes hépatocellulaires se développent sur foie cirrhotique. La cirrhose correspond à un état précancéreux indépendamment de l'étiologie(15).

Tableau 1 : Facteurs de risque de CHC

- Cirrhose (toutes causes) : 75-80 % des cas

- âge, sexe masculin
- Sévérité (ancienneté) de la cirrhose
- Alcool (*consommation chronique régulière / binge drinking*)
- Génétique: Hémochromatose, Maladie de Wilson, Déficit en a1-antitrypsine
- Hépatite chronique virale B /C/ D
- Stéato-hépatite non alcoolique

- Facteurs de risque de CHC même en l'absence de cirrhose (20 à 25% des cas)

- Hépatite chronique virale B
- Syndrome Métabolique, Obésité , Diabète
- Aflatoxine B1
- Adénomes *(taille/sexe masculin, mutation exon 3 b-caténine,TERT)*
- Tabac
- Porphyrie aigüe intermittente
- Polymorphismes génétiques: rs738409 de *PNPLA3* ?
- Virus: adeno-associated virus de type 2 ?

1.1 Cirrhose

La cirrhose indépendamment de son étiologie est un facteur de risque majeur de développer un CHC. Chez les patients cirrhotiques, ce risque est estimé entre 1% et 8% par an(17).

En présence d'une cirrhose, le risque varie en fonction :

(i) de la cause avec un risque plus élevé en cas d'origine virale ;

(ii) de la région ou du groupe ethnique (plus élevé dans les pays asiatiques)(16), de l'âge au diagnostic avec un risque plus élevé au-delà de 50 ans ;

(iii) du stade de la cirrhose (risque plus élevé en cas de cirrhose décompensée)(18).

1.2 Hépatite virale chronique

En Afrique et en Asie de l'Est, la part imputable la plus importante est due à l'hépatite B (60% *vs* 20% en occident) alors que dans le monde occidental, l'hépatite C chronique semble être le principal facteur de risque, associée à l'origine éthylique. Si la co-infection VIH semble agir comme un cofacteur accélérant la progression de la maladie hépatique, le rôle de la co-infection VIH sur l'augmentation du risque de développer un CHC versus une mono-infection virale B ou C reste controversé(19).

Virus de l'hépatite B

Dans le monde entier, l'infection chronique par le VHB représente environ 50% de tous les cas de carcinome hépatocellulaires(20). Le risque relatif de développer un CHC est 100 fois supérieur en cas d'infection chronique par le VHB *versus* l'absence d'infection(18) et ce risque augmente encore en cas de cirrhose.

Le mécanisme physiopathologique de développement du CHC dans l'infection chronique par le VHB est mixte ; direct ou indirect. Le VHB participe à la carcinogenèse de manière indirecte via la constitution d'une cirrhose, et de manière directe *via* un mécanismes d'intégration génomique du virus, responsable d'une hépato-carcinogenèse par mutagenèse insertionelle (21) ou par transactivation de certains gènes cibles. Le CHC lié au VHB peut donc survenir sur un foie non cirrhotique mais la majorité (70 à 80%) des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire lié au VHB présentent une cirrhose.

En cas d'infection chronique, le risque de développer un CHC est augmenté avec la charge virale, la durée de l'infection et l'association à d'autre co-facteurs (alcool, surinfection virale D(22) ou co-infection C, augmentant le risque de 15 à 20 fois(16)). Le contrôle de la charge virale permet de limiter ce risque(23).

Virus de l'hépatite C

Le risque estimé de carcinome hépatocellulaire est 15 à 20 fois plus élevé chez les personnes infectées par le VHC (16) que chez celles qui ne sont pas infectées. Contrairement à l'infection par le VHB, ce sur-risque se limite essentiellement en cas de fibrose hépatique avancée ou de cirrhose associée. Le risque de CHC est accru en cas de persistance d'une virémie détectable et l'éradication, *via* l'obtention d'une réponse virale prolongée, semble limiter ce risque(24).

1.3 Consommation alcoolique excessive

La consommation excessive d'alcool est un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire. Néanmoins, la durée de la consommation et la quantité d'alcool nécessaire pour augmenter ce risque sont méconnues(25). Les mécanismes impliqués sont probablement doubles : directs via une toxicité directe de l'alcool sur le génome des hépatocytes et indirects, prédominants largement, via la constitution d'une stéatohépatite et d'une cirrhose d'origine éthylique. Dans ce contexte de consommation excessive d'alcool, la présence de co-facteurs tels qu'une co-infection virale B ou C, une obésité ou un diabète de type 2 semble par ailleurs accroître de manière synergique le risque de CHC(26).

1.4 Stéatopathie dysmétabolique non alcoolique (NASH) et syndrome métabolique

La stéatopathie non alcoolique ou NASH est un des principaux facteurs de risque de cirrhose, donc de CHC, et le risque est corrélé à la présence d'une fibrose significative ou cirrhose.

Néanmoins, la stéatopathie non alcoolique apparaît être un facteur de risque de CHC indépendamment de la présence d'une fibrose ou cirrhose hépatique(27) et jusqu'à 50 % des CHC sur stéatopathie pourraient survenir en l'absence de cirrhose(28).

1.5 Toxiques

Aflatoxine B1

L'aflatoxine B1 est une mycotoxine produite par des moisissures présentes sur certaines céréales dans les pays chauds et humides (en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est). Ce métabolique fongique secondaire d'origine alimentaire, dérivé des champignons *Aspergillus parasiticus* et *Aspergillus flavus,* possède des propriétés hépatotoxiques, hépato-carcinogènes et mutagènes. Il s'agit d'un facteur de risque important de développer un CHC ; principalement chez les sujets infectés par le VHB. Des études ont permis de montrer un lien entre aflatoxine B1 et la présence de mutations sur le gène suppresseur de tumeur p53(29).

CHC et tabac

La consommation de tabac est un facteur de risque de développer un CHC en présence ou en l'absence de cirrhose. La consommation d'alcool et l'obésité sont des facteurs synergiques augmentant encore ce risque(30).

1.6 Adénomes hépatiques

Certains adénomes hépatiques peuvent dégénérer en carcinome hépatocellulaire. Il se développe alors sur un foie non fibreux. Ce risque est variable et les facteurs de risque de dégénérescence mis en évidence sont le sexe masculin, la taille >5cm et le caractère muté β-catenine. Ces caractéristiques doivent conduire à une résection de l'adénome.

2. Facteurs protecteurs du CHC

2.1 Alimentation

La consommation de poisson, de légumes et d'acides gras oméga-3, pouvant s'intégrer dans le cadre du régime méditerranéen(31), a été associée à un risque plus faible de développer un CHC dans différentes études(25). La consommation de café pourrait également être associée à une diminution du risque de CHC. Cet effet étant d'autant plus marqué que la consommation est régulière et importante(32).

2.2 Traitement médicamenteux

La prise d'un traitement par statines pourrait être associé à un risque réduit de développement d'un CHC. Une méta analyse (33) regroupant 10 études portant sur 4298 cas de CHC retrouvait un risque diminué chez les consommateurs de statines. Les utilisateurs de statines avaient 37% de risque en moins de développer un CHC par rapport aux non-utilisateurs. D'autres études récentes ont également fait apparaître la metformine comme un facteur protecteur du CHC. Une méta analyse(34) retrouvait un rôle protecteur chez des patients diabétiques de type 2. Enfin, une étude observationnelle rétrospective suggérait que le traitement par Propranolol pourrait diminuer l'apparition de CHC chez les patients atteints de cirrhose virale C(35). Des essais cliniques prospectifs sont nécessaires pour confirmer ces différents résultats.

C. Prévention et dépistage des patients à risque.

1. Prévention

La prévention primaire du carcinome hépatocellulaire est essentiellement basée sur la vaccination contre l'hépatite B. La vaccination contre l'hépatite B est actuellement recommandée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) chez tous les nouveau-nés et patients appartenant aux groupes à risque (dialysés, en attente de transplantation d'organe solide, prisonniers, professionnels de santé, toxicomanes IV, et individus ayant de multiples partenaires sexuels).

En cas d'hépatopathie chronique virale B ou C, l'impact des traitements antiviraux sur la prévention du CHC apparait variable en fonction des études. En cas d'infection virale B, le contrôle de la charge virale par des agents antiviraux semble limiter la progression de la maladie hépatique et pourrait ainsi réduire le risque de CHC(36). En cas d'infection virale C, la persistance d'une virémie détectable est associée au risque de CHC, et l'éradication virale permet de réduire ce risque(24). En revanche, en cas de cirrhose constituée, l'éradication virale et la guérison ne supprime pas totalement le risque de développer un CHC(1). Le risque de CHC après traitement curatif par les antiviraux directs reste quant à lui méconnu et débattu. Il apparaît donc prudent de poursuivre la surveillance échographique chez les patients qui étaient éligibles avant le début du traitement.

2. Dépistage

Malgré l'amélioration récente et un meilleur accès aux traitements curatifs, le CHC reste une des principales causes de décès des patients cirrhotiques. L'échographie, qui permet de détecter des tumeurs de petite taille, asymptomatiques et accessibles à une résection chirurgicale, reste aujourd'hui l'élément central du dépistage. Le dépistage strictement réalisé entraine un bénéfice sur la survie globale des patients de façon significative.

Le dépistage périodique par échographie semestrielle est aujourd'hui recommandé en France et en Europe dans les cas suivants(1)(15):

- Cirrhose compensée quel que soit l'étiologie(1).
- Cirrhose Child C en attente de transplantation hépatique(15).
- Hépatite chronique C avec fibrose mutilante F3(1).
- Hépatite chronique B, sans cirrhose mais active, ou en en cas d'antécédent familiaux de CHC(15).

Les recommandations américaines(37) étendent l'indication aux patients présentant une infection virale B chronique sans cirrhose mais présentant les caractéristiques suivantes :

- Patients asiatiques de sexe masculin âgés de plus de 40 ans ou de sexe féminin âgés de plus de 50 ans
- Patients africains âgés de plus de 20ans.

Le dosage de l'alpha-fœtoprotéine associé à l'échographie n'est plus recommandé.

Les informations concernant la surveillance des patients atteints d'une hépatopathie chronique non virale (Stéatopathie métabolique, déficit en alpha1 antitrypsine, hémochromatose, maladie de Wilson...) et non cirrhotiques sont limitées et ne font pas l'objet de recommandations officielles. Chez ces patients, la surveillance se limite à celle de la cirrhose, lorsqu'elle est présente.

D. Démarche diagnostique

Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut se faire suite à l'investigation d'un nodule découvert de matière fortuite à l'échographie ou devant des symptômes évocateurs en cas de tumeur évoluée. Ces symptômes peuvent être relativement aspécifiques à type de douleurs ou de pesanteurs de l'hypochondre droit chroniques, mais aussi aiguë en cas de complications à type de nécrose ou rupture sous capsulaire. Le diagnostic peut également être évoqué dans un contexte d'altération de l'état général ou de décompensation de cirrhose (ascite, ictère, hémorragie digestive, encéphalopathie hépatique). Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut également plus rarement être posé suite à l'investigation d'un syndrome paranéoplasique (fièvre inflammatoire, polyglobulie, hypercalcémie) ou à un stade d'emblée métastatique (métastases osseuses douloureuses par exemple). Le diagnostic sera volontiers plus tardif chez un patient non cirrhotique en raison de l'absence de dépistage périodique systématique.

Le carcinome hépatocellulaire est un des rares cancers dont le diagnostic peut être réalisé en l'absence de preuve histologique. Le diagnostic reposera alors sur des critères non invasifs. L'utilisation des critères non invasifs ne peut se faire qu'en cas de cirrhose sous-jacente et doit reposer sur des critères rigoureux. Une validation au cours d'une RCP spécialisée est indispensable.

1. Diagnostic non invasif de CHC sur foie cirrhotique

Les critères de diagnostic non invasifs ne peuvent être appliqués qu'en cas de découverte d'un nodule sur cirrhose(15). La caractérisation du ou des nodule(s) repose sur l'examen de leur vascularisation et les deux examens de référence sont le scanner hélicoïdal et l'IRM multiphase avec quatre temps d'acquisition (sans injection, artérielle, portale et parenchymateuse). L'existence d'une hypervascularisation au temps artériel précoce avec lavage (wash-out : hypodensité ou hypo-intensité) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non tumoral permet de poser le diagnostic de CHC avec une spécificité proche de 100 %(15). Ces critères ne sont valables qu'en cas de cirrhose sous-jacente et de nodules de taille >1cm. Un seul examen au choix permet de poser le diagnostic. La conduite à tenr devant la découverte d'un nodule est présentée dans la figure 1. La découverte d'un nodule de taille <1cm devra faire l'objet d'une surveillance échographique rapprochée sur une période prolongée d'au moins 2 ans en cas de stabilité. En cas d'augmentation de taille, ce nodule devra être investigué selon les recommandations sus-citées.

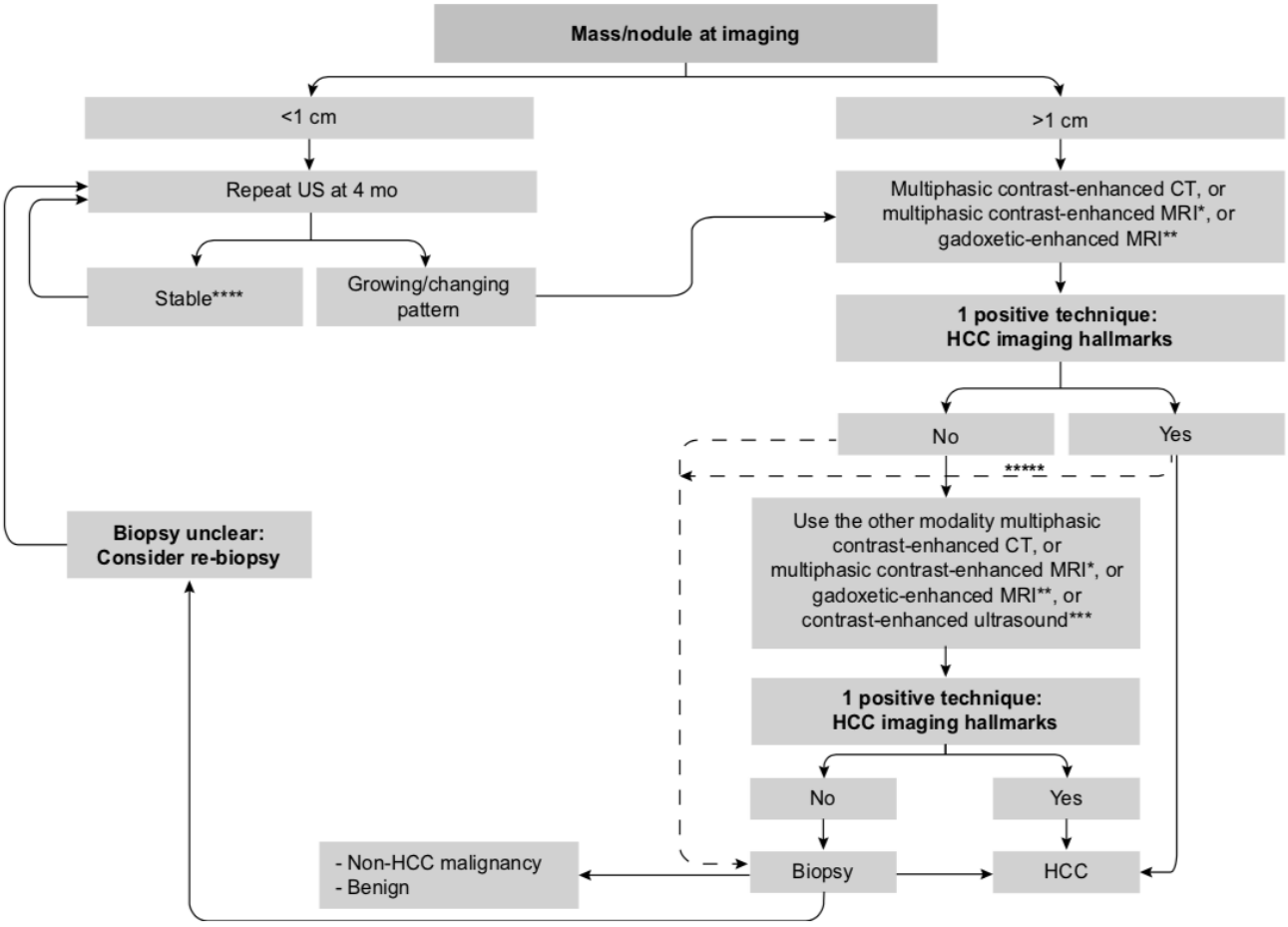

Figure 1 : Algorithme diagnostique d'un nodule sur foie cirrhotique selon les recommandations EASL(38)

L'échographie avec injection de produit de contraste et le TEP-scan n'ont actuellement pas de place dans l'algorithme de caractérisation d'un nodule sur foie cirrhotique en France et en Europe.

Le dosage du marqueur tumoral alpha-fœtoprotéine (aFP) ne fait pas partie de l'arbre diagnostique de caractérisation d'un nodule sur foie cirrhotique en raison d'une sensibilité et d'une spécificité insuffisantes. Certaines maladies chroniques du foie (alcool, virus) peuvent notamment s'accompagner d'élévations fluctuantes de l'aFP(39) rendant l'interprétation difficile. Si plusieurs études ont permis de montrer que le Cut-off de 400ng/ml est plus spécifique, une élévation d'aFP isolé même supérieure à 400ng/mL ne constitue pas un critère diagnostic suffisant permettant de poser le diagnostic de CHC, celle-ci pouvant par ailleurs être liée à des tumeurs germinales ou d'autres tumeurs digestives(1).

L'évaluation du foie non tumoral est indispensable et permet l'affirmation du diagnostic de cirrhose. Celui-ci peut être basé sur critères non invasifs cliniques, biologiques (TP, plaquettes, albuminémie, marqueurs de fibrose), endoscopiques (varices œsophagiennes), et morphologiques (dysmorphie hépatique et signes d'hypertension portale en échographie ou scanner)(1). En l'absence d'argument en faveur d'une cirrhose ou en l'absence des critères radiologiques permettant d'affirmer le diagnostic de CHC chez un patient cirrhotique, la ponction-biopsie en foie tumoral et non tumoral est indispensable.

2. Diagnostic histologique : ponction-biopsie du foie tumoral

La confirmation du diagnostic de carcinome hépatocellulaire est recommandée pour tous nodules suspects survenant sur foie non cirrhotique ou en cas de résultats d'imagerie atypiques ou ne permettant pas de conclure formellement au diagnostic de CHC. La biopsie doit être réalisée en foie tumoral et non tumoral.

La sensibilité de la biopsie varie en fonction de la localisation et de la taille du nodule et en fonction de l'expertise de l'opérateur. Le diagnostic de CHC est confirmé suite à la réalisation de la première biopsie dans 70 %(40) des cas et donc en pratique une biopsie négative n'exclut pas le diagnostic.

L'examen histologique reste le « gold standard » du diagnostic en oncologie et les recommandations françaises replacent aujourd'hui la ponction biopsie tumorale en tant

qu'examen de première intention pour le diagnostic du CHC tout terrain confondu. Le diagnostic non invasif étant une option à envisager uniquement chez un patient cirrhotique remplissant strictement les critères détaillés précédemment.

Si aujourd'hui le résultat de la biopsie n'influe pas encore directement la conduite thérapeutique, l'obtention de matériel anatomopathologique pourra être un préalable nécessaire à la prise en charge thérapeutique dans un futur proche. L'arrivée de nombreux traitements dans l'arsenal thérapeutique, associée aux différentes études sur la recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique feront probablement de l'analyse moléculaire des tumeurs un outil pré-thérapeutique indispensable. L'intérêt de la biopsie est utile à la constitution des banques de données tissulaires ou tumorothèque.

3. Bilan d'extension tumorale

Le bilan d'extension tumorale après confirmation diagostique doit comprendre un examen clinique complet avec évaluation du performans status (PS), un dosage sérique du marqueur tumoral alpha-foeto-protéine (aFP) et des examens d'imagerie complémentaires(1) permettant de dépister une éventuelle extension métastatique et d'évaluer la fonction hépatique sous jacente.

Un scanner thoracique sans injection de produit de contraste est indiqué à la recherche de métastases pulmonaires (scanner thoraco-abdomino-pelvien ou scanner thoracique + IRM abdomino-pelvienne). Un echo-doppler permettra de vérifier la perméabilité du tronc porte et des veines sus-hépatiques. Le TEP-scan n'est pas recommandé hors essai clinique(1).

E. Classifications pronostiques

Les classifications de cancers sont élaborées dans l'objectif d'établir un pronostic et de permettre le choix d'un traitement adapté. Elles permettent aussi de réaliser des essais thérapeutiques avec des critères comparables et facilitent les échanges d'informations entre professionnels de santé.

En ce qui concerne le CHC, l'évaluation pronostique est plus complexe que pour d'autres cancers, notamment en raison de l'existence le plus souvent d'une hépatopathie chronique sous-jacente.

Les facteurs pronostiques principaux qui participent à l'aide à la prise en charge thérapeutique sont le stade tumoral (taille, extension locale et métastatique), la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente et le performans status ou état général du patient (corrélé à la présence de symptômes (41). Ces différents facteurs constituent le plus souvent les variables des principaux scores pronostiques proposés.

Depuis la première classification établie par Okuda en 1984, de nombreuses autres équipes ont en effet développé leur propre classification pronostique mais aucune n'est réellement consensuelle.

La classification BCLC ou *Barcelona Clinic Liver Cancer*(42), est une des classifications pronostiques les plus utilisées(42). Elle prend en compte les principaux facteurs pronostiques sus-citées : le statut tumoral (nombre et taille des nodules, présence d'une invasion vasculaire et de lésions extra-hépatiques), la fonction hépatique évaluée par le score de Child-Pugh, et l'état général de l'individu défini selon l'échelle OMS.

Sous forme d'algorithme thérapeutique, cette classification s'est affinée avec l'étoffement de l'arsenal thérapeutique et est utilisée dans les recommandations européennes de l'EASL de 2018(38). Elle répartit les CHC en quatre catégories : stade A/0 (curateur), B (intermédiaire), C (avancé) et D (palliatif).

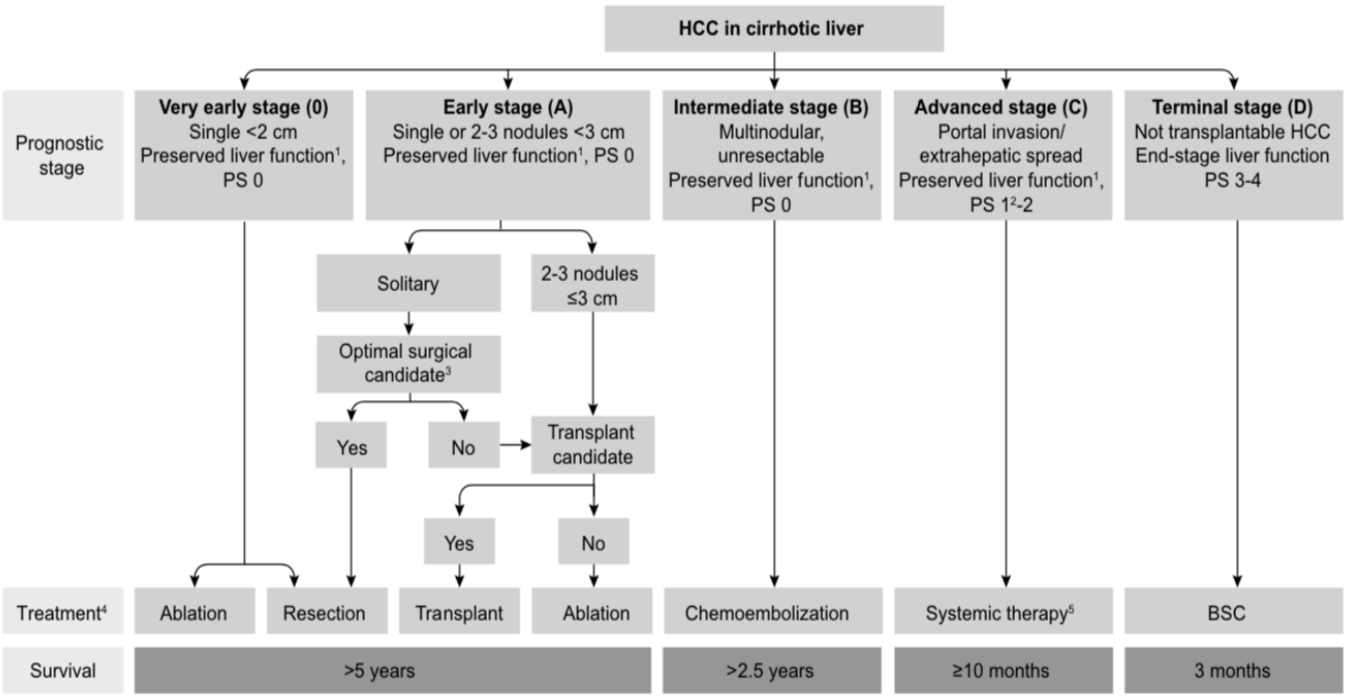

Figure 2 : Score BCLC modifié(38) (Barcelona Clinic Liver Cancer). PS=performance status.

F. Principes thérapeutiques

1. Traitements à visée curative

1.1 Transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH), en permettant la prise en charge de la tumeur et de l'hépatopathie sous-jacente, représente le traitement de choix des « petits CHC » sur cirrhose. Le CHC représente en France 30 % des 1000 transplantations réalisées chaque année. En pratique, une indication de TH est discutée chez 10% des patients atteints de CHC, et elle est réalisée chez 3 à 4% d'entre eux.

L'indication consensuelle au niveau international est le CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou hépatique, y compris segmentaire. Ces critères correspondent aux critères de Milan(43). Dans ces conditions, les taux de survie globale à 5ans sont de 65 à 78%, ce qui est équivalent aux résultats obtenus suite aux greffes pour d'autre indications.

Plusieurs équipes ont rapporté de bons résultats chez des malades rentrant dans des critères plus larges que ceux de Milan(1). En France, ceci a conduit à la modification des critères d'attributions des greffons avec l'adoption en 2013 par l'Agence de la BioMédecine du score aFP. Ce score intègre le paramètre biologique alpha-fœtoprotéine et il a été montré que jusqu'à un score de 2, les résultats de la greffe sont excellents dans cette indication.

En pratique, et compte-tenu de l'ensemble de ces données, l'inscription et le maintien sur la liste de transplantation en France se fait actuellement en fonction du « score alpha-fœtoprotéine », réévalué tous les 3 mois pour les patients en liste d'attente :

- Pour les tumeurs < 2 cm, l'évolution sur la liste de transplantation se fait selon le score de MELD sans tenir compte du CHC
- Pour les tumeurs > 2 cm le score aFP est calculé (tableau ci-dessous). Si le score est > 2, les points donnés par l'ancienneté d'inscription sur liste sont annulés.

Une des principales limitations de cette prise en charge est la pénurie de greffons faisant parfois discuter en cas de tumeur unique un traitement par résection ou destruction percutanée en première intention. On note également une majoration du délai d'attente

avant obtention d'un greffon (délai passé de 3 mois dans la période 2003-2005 à 12 à 18 mois en 2014) conduisant la plupart des centres à effectuer un « premier traitement curatif » par résection ou destruction percutanée ou un traitement d'attente par chimioembolisation artérielle. Un *down-staging* par ces traitements ramène parfois dans les critères de transplantation des tumeurs initialement au-delà de ces critères et conduisent à rediscuter une transplantation.

Score Alpha-fœtoprotéine		
Paramètre	Classe	Score
Taille	≤ 3cm	0
	3-6 cm	1
	> 6 cm	4
Nombre de nodules	≤ 3	0
	> 4	2
AFP (ng/ml)	≤ 100	0
	100-1 000	2
	> 1 000	3

Figure 3 : Score aFP(44)

1.2 Résection

La résection chirurgicale est le traitement de référence pour les CHC de petite taille, idéalement unique, dans un contexte de fonction hépatocellulaire conservée. En cas de cirrhose, la résection pourra être discutée en cas de fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et en l'absence d'hypertension portale(45). La nécessité d'un volume résiduel hépatique >40% peut nécessiter la réalisation d'une embolisation portale préalable, particulièrement lorsque la prise en charge consistera en une hépatectomie droite. En l'absence de fibrose du foie non tumoral, la résection est le traitement de référence et permet la prise en charge de plus grosses tumeurs qu'en cas de cirrhose.

1.3 Destruction percutanée

La destruction percutanée par radiofréquence constitue une alternative à la chirurgie pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, accessibles à la ponction sous échographie ou scanner, et se situant à distance du hile et des grosses voies biliaires. Cette méthode présente l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral. Elle est contre-indiquée en cas d'ascite et d'anastomose bilio-digestive.

Différentes études ont comparé radiofréquence et chirurgie et ne permettent pas de trancher de manière formelle. Pour les nodules de CHC < 3 cm, le choix doit se faire en tenant compte de la taille, de la localisation de la tumeur, du stade de l'hépatopathie sous-jacente, et du projet thérapeutique global (1).

1.4 Intérêt d'un traitement adjuvant

Il n'existe actuellement aucune preuve permettant de recommander un traitement adjuvant(12). En revanche, la prise en charge de l'hépatopathie chronique semble améliorer le pronostic et pourrait réduire le risque de récidive tumorale. Cette prise en charge concerne le traitement étiologique, les comorbidités et, en cas de cirrhose, la prévention des complications de l'hypertension portale.

1.5 Place de la radiothérapie

La sécurité et la faisabilité de la radiothérapie stéréotaxique (6 à 20Gy/séance) ou la radiothérapie conformationelle focalisée à haute dose (<5Gy/séance) ont été évaluées dans des essais de phase II. Dans les deux cas, il s'agit d'un traitement réservé aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire, non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence. Elles s'appliquent aux lésions < 5 cm, car au-delà il existe un risque important d'hépatite radique. La preuve de leur efficacité n'ayant pas été démontrée dans des essais prospectifs, leur emploi doit être réservé aux essais thérapeutiques, ou discuté en RCP de recours, dans des cas où aucun autre traitement validé n'est possible.

2. Les traitements palliatifs

2.1 Chimioembolisation artérielle

La chimioembolisation artérielle (CE) est le traitement de première ligne recommandé en cas de CHC non résécable chez le patient avec une fonction hépatique conservée (stade B selon BLCB)(38). Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle locorégionale associant l'injection intra-artérielle d'un agent anticancéreux à l'aide d'un vecteur (Lipiodol ou microsphères d'embolisation chargeables) suivie d'une embolisation artérielle par des agents résorbables (ex. : gélatine) ou non résorbables (ex. : particules calibrées lorsque le Lipiodol est utilisé comme vecteur). Dans ce dernier cas, on parle de CE conventionnelle (CEL).

Deux méta-analyses (46)(47) ont permis de montrer que la CE augmentait significativement la survie (+ 20% de survie à 2 ans) chez les malades traités. A l'issue de ces essais, l'indication consensuelle de la chimioembolisation est plus précisément le « traitement palliatif de

première ligne des CHC évolués (en pratique multinodulaires), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) »(48)(1). Les modalités de la CE et celles de la surveillance, après traitement, ne sont pas encore consensuelles.

2.2 Traitements médicamenteux de première ligne

Le sorafénib (cf. partie II)

Le sorafénib, un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinases (ITK) est le premier traitement systémique ayant montré, en première ligne, un effet bénéfique sur la survie des patients avec un CHC avancé. Il a été approuvé en 2008 pour le traitement des stades avancés du CHC, à la suite de deux études de phase III, menées contre placebo, chez des patients avec une fonction hépatique préservée (CHILD A)(4)(2) *(cf. partie II).*

Nouvelle alternative en première ligne de traitement : le Lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur multi-cible des tyrosines kinases à effet anti-angiogénique (VEGFR 1-3) et anti-prolifératif (PDGFRα, RET, and KIT).

Récemment, le Lenvatinib a montré une efficacité équivalente au sorafénib en première ligne de traitement dans l'étude REFLECT, étude de phase III de non-infériorité chez des patients avec un CHC au stade B ou C de la classification BCLC, un stade A de Child-Pugh, et un indice ECOG PS ≤ 1(8). Le critère principal de non-infériorité pour la survie globale a été atteint (13,6 mois avec le Lenvatinib et 12,3 mois avec sorafénib), tout en améliorant la survie sans progression (7,4 vs 3,7 mois), le temps à progression (8,9 vs 3,7 mois) et le taux de réponse globale (24 % contre 9 % selon les critères mRECIST). Le profil de sécurité du Lenvatinib était globalement similaire au sorafénib à l'exception notable d'un taux d'hypertension artérielle plus élevée sous Lenvatinib ((23 % contre 14 % de grades 3 à 4) et d'un taux plus faible de syndrome main-pied (3 % contre 11 % de grades 3 à 4).

2.3 Traitements médicamenteux de seconde ligne

En seconde ligne, deux études de phase III évaluant l'effet de traitement de seconde ligne après échec du sorafénib se sont révélés positives *vs* placebo : RESORCE(49) et CELESTIAL(50) ayant évalué l'efficacité du régorafenib et du cabozantinib, respectivement.

Le Regorafenib : Il s'agit d'un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase possédant une activité anti-angiogénique, anti-proliférative mais ayant aussi une action sur le micro-environnement tumoral (VEGFR1-3, c-KIT, TIE-2, PDGFR-β, FGFR-1, RET, RAF-1, BRAF and p38 MAP kinase). L'étude RESORCE(49), étude de phase III, randomisée, multicentrique, en double aveugle *vs* placebo a permis de montrer sa supériorité en terme de survie globale (10,7 mois *vs* 7,8mois ; HR 0.63; IC95% [0.50–0.79]). Cette étude menée chez des patients avec fonction hépatique préservée (CHILD A), OMS 0-1, avec une progression radiologique sous sorafénib mais tolérants au sorafénib a permis d'imposer le Regorafenib comme la première molécule approuvée et remboursée en France dans le traitement du CHC après échec du sorafénib. Le profil de tolérance est sensiblement identique à celui du sorafénib.

Le cabozantinib : Le cabozantinib est un inhibiteur de VEGFR 1-3, de c-met et AXL. L'essai randomisé de phase III CELESTIAL(50) a permis de montrer sa supériorité comparativement au placebo en termes de survie globale (10,2 *vs* 8 mois ; HR = 0,76 ; IC95% [0.63 - 0.92]; P=0.005). Les patients inclus étaient atteints de CHC avancé, CHILD A, OMS 0-1, préalablement traités par sorafénib. Le profil de tolérance est similaire au sorafénib et au régorafenib. A noter que dans cette étude, le cabozantinib était administré aux patients ayant présenté une intolérance au sorafénib. Ce cas particulier pourrait donc constituer l'indication privilégiée du traitement par cabozantinib.

2.4 Traitements en développement

La radioembolisation : La radioembolisation (RE) est une modalité de traitement par voie intra-artérielle hépatique du CHC. Le principe thérapeutique reposant essentiellement sur l'irradiation et non sur l'embolisation, il s'agit plutôt d'une radiothérapie interne sélective. La technique consiste en l'injection de microsphères de verre ou de résine marquées à l'Yttrium-90. Deux essais de phase III(51)(52), randomisés, dont les résultats ont d'ores et déjà été présentés ont tenté de démontrer la supériorité de la RE comparativement au sorafénib chez des patients porteurs d'un CHC avancé. Les trois essais étaient négatifs sur leur critère de jugement principal : la survie globale. En revanche, la qualité de vie semblait meilleure chez les patients traités par RE et le profil de sécurité était bon avec un pourcentage faible d'hépatite radique (2%). En France, l'HAS a donc autorisé, en 2018, l'utilisation de la RE dans « les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C, avec thrombose portale, chez des

patients ayant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou en échec au sorafénib ». Cette dernière recommandation est à mettre en perspective avec l'arrivée d'un nouvel arsenal thérapeutique médicamenteux en deuxième ligne thérapeutique.

Le ramucirumab : Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du VEGF. Le ramucirumab a été comparé au placebo dans l'étude REACH(53), essai de phase III, randomisé en double aveugle, mené chez 565 patients en échec ou intolérants au sorafénib. L'essai était négatif sur le critère de jugement principal, la survie globale (9,2 mois vs. 7,6 mois pour le bras placebo) mais une analyse de sous-groupes a suggéré un bénéfice en survie globale dans le sous-groupe de patients avec une aFP > 400 ng/ml. L'essai REACH-2(54) est en cours afin d'étudier l'efficacité du ramucirumab spécifiquement dans cette population.

L'immunothérapie : Les succès récents de l'immunothérapie dans différents types tumoraux ont conduit à la mise en place de nombreux essais thérapeutiques pour le CHC. La plupart de ces essais étudient l'effet des inhibiteurs de check-point, c'est à dire des anticorps dirigés contre PD1 (anti-PD1) ou son ligand PD-L1 (anti PD-L1). Les avancées les plus importantes dans le domaine de l'immunothérapie concernent le nivolumab, un anticorps monoclonal humanisé IgG4 anti-PD1. Le nivolumab a montré des résultats prometteurs dans la phase I/II CheckMate-040 avec cohorte d'expansion chez des patients déjà traités par sorafénib en termes de survie globale, de réponse objective et de survie sans progression. Ces résultats étaient indépendants du statut PDL-1 et le profil de sécurité était superposable à celui constaté pour les autres types tumoraux. Sur la base de ces résultats, la FDA a approuvé aux USA l'utilisation du nivolumab en seconde ligne après administration préalable de sorafénib indépendamment du statut PD-L1. Une étude de phase III comparant nivolumab et sorafénib en première ligne est en cours.

3. Stratégie thérapeutique

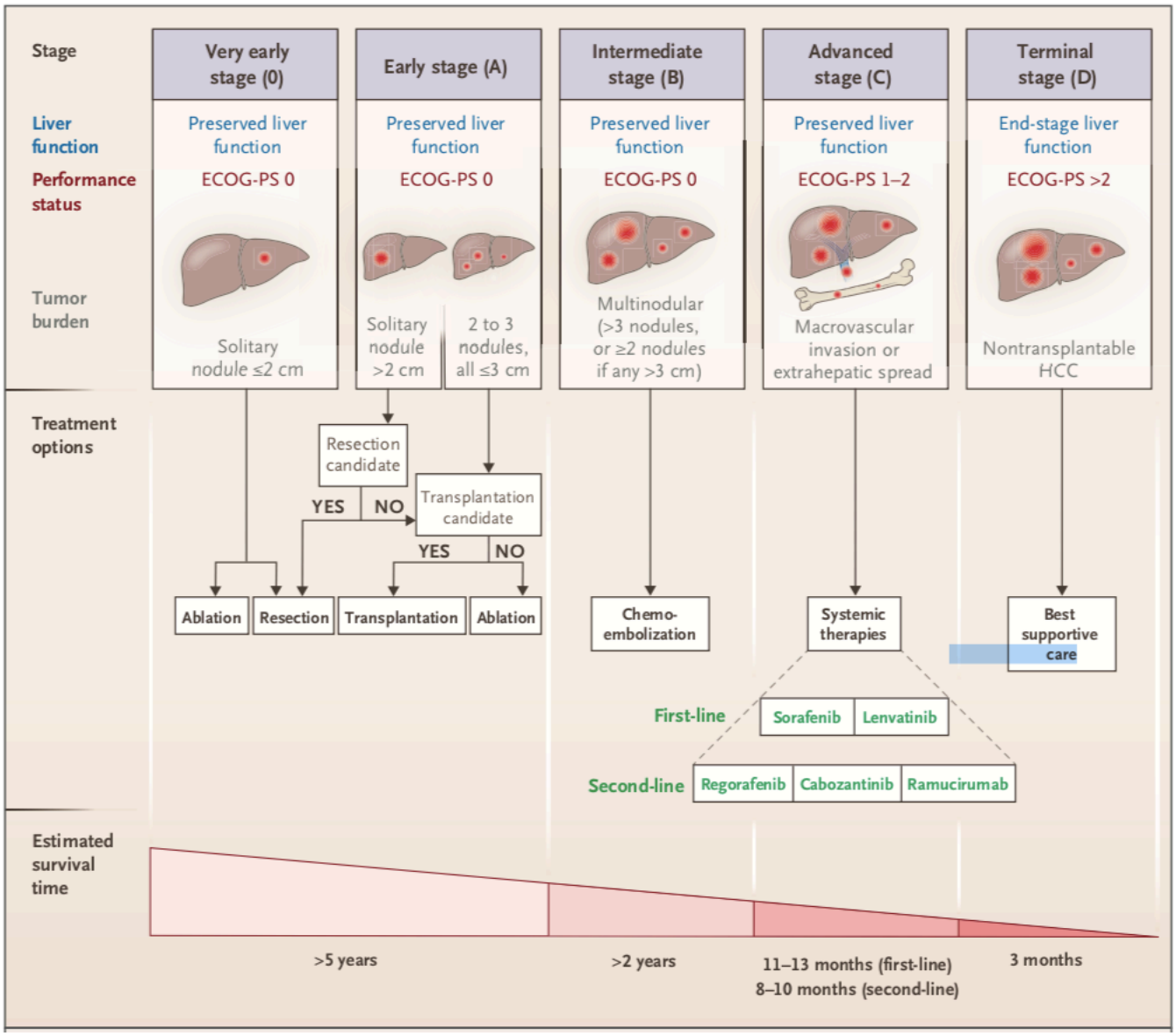

Figure 4 : Algorithme thérapeutique(55).
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status. HCC: Hepatocellular Carcinoma

Cet algorithme thérapeutique, issu des dernières recommandations européennes de l'EASL(38) repose sur la classification BCLC(42), classant les patients en cinq stades. Le temps de survie, précisé dans la partie inférieure du schéma, correspond au temps de survie estimé après administration du traitement correspondant.

Les recommandations françaises utilisent un algorithme thérapeutique similaire mais avec quelques adaptations, notamment au niveau des stades précoces, puisque les règles de transplantations hépatiques en France reposent sur le score alpha-fœtoprotéine et non sur les critères de Milan, utilisés dans les recommandations EASL.

II. Le sorafénib (NEXAVAR®)

A. Généralités

Le sorafénib est un inhibiteur de plusieurs protéines à activité serine/thréonine kinase et de récepteurs à activité tyrosine-kinase. Cet inhibiteur multi-cibles de tyrosines kinases (7) agit sur des voies de signalisation impliquées dans la prolifération des cellules tumorales (RAS/RAF/MEK/ERK) mais également sur les voies de signalisation intracellulaire de l'angiogenèse (VEGFR-2/3, PDGFR-β, Flt3 and c-Kit)(56). Le sorafénib est commercialisé sous sa forme orale par le laboratoire Bayer Schering Pharma sous le nom de Nexavar®.

Le sorafénib bénéficie d'une AMM pour les indications suivantes :

- Depuis juillet 2006, dans le « traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés ».
- Depuis octobre 2007, d'une extension d'AMM dans le « traitement du carcinome hépatocellulaire »
- Depuis juin 2015 dans le « traitement du carcinome thyroïdien progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif ».

Les indications du sorafénib dans le CHC sont détaillées dans le chapitre suivant.
La dose de sorafénib recommandée chez l'adulte est de 400 mg (2 comprimés de 200mg) deux fois par jour. Le prix d'une boite de 112 comprimés, soit un traitement de 28 jours aux doses usuelles, est de 2998,32 euros, ce qui correspond à un coût journalier de 107,08 euros(57).
Le sorafénib est principalement métabolisé dans le foie et la prise du sorafénib est recommandée en dehors des repas ou avec un repas pauvre ou modérément riche en graisse. Après un repas riche en graisses, l'absorption du sorafénib est réduite de 30 % par rapport à une administration à jeun(58).

Les contre-indications du sorafénib définies par le groupe de travail prodige-AFEF sont les suivantes (59):

- Age < 18 ans,
- Femme enceinte ou allaitante,
- Hémorragie digestive datant de moins d'un mois,
- Hypertension artérielle sévère ou trouble du rythme cardiaque non contrôlés par le traitement,
- Insuffisance coronarienne instable ou infarctus datant de moins de 6 mois,
- Insuffisance cardiaque de stade >II (selon la classification NYHA),
- Infection sévère,
- Hémoglobinémie < 8,5 g/dL, Thrombopénie < 60 G/L, Albuminémie < 28 g/L, Créatininémie > 1,5 fois la limite supérieure de la normale, Bilirubinémie totale > 50 µ mol/L, TP < 35%,
- Prise orale impossible.
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

B. Indication du sorafénib dans le carcinome hépatocellulaire

Considérant l'indication pour le carcinome hépatocellulaire, telle que définie dans l'extension d'AMM d'octobre 2007, insuffisamment précise, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu pour le sorafénib l'indication suivante : « Traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation), ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A »(59).

Cette recommandation a été reprise par la Commission de transparence de la HAS en 2008.

Précisément, le sorafénib est indiqué en monothérapie, en traitement palliatif de première intention (ou traitement de première ligne), lorsqu'il s'agit d'un CHC multi nodulaire ne relevant pas d'un traitement locorégional par chimioembolisation ou lorsque celui-ci est non réalisable (en raison de métastase ganglionnaire ou viscérale extra-hépatiques ou d'une anomalie du flux portal).

Le sorafénib est également indiqué, selon les mêmes modalités, en cas de récidive, d'échec ou d'inefficacité d'un nouveau traitement curatif ou de chimioembolisation.

Seuls les patients possédant un état général et une fonction hépatique préservés (OMS 0-2 et cirrhose Child-Pugh A) sont théoriquement éligibles à un traitement par sorafénib.

Les critères d'interruption du sorafénib tels que décrits dans l'essai SHARP sont une progression symptomatique ou la survenue d'une toxicité jugée inacceptable(4). Dans les recommandations du groupe de travail PRODIGE-AFEF(59), la progression ou la stabilité radiologique sans aggravation symptomatique n'étaient donc pas considérées comme des critères d'interruption du traitement. Ceci s'explique par le fait que jusqu'à très récemment, les seules alternatives thérapeutiques étaient les soins de support ou l'inclusion dans un essai thérapeutique. Néanmoins, devant l'arrivée dans l'arsenal thérapeutique de traitements de seconde ligne, la majorité des experts sont aujourd'hui en faveur d'un arrêt du sorafénib en cas de progression radiologique(1).

En cas de contre-indication au sorafénib en raison d'un état général ou d'une fonction hépatique altérés, seul le traitement symptomatique et les soins de support sont aujourd'hui recommandés.

Il n'existe, à ce jour, aucune donnée permettant d'associer le sorafénib à un autre traitement du CHC (chimio embolisation, destruction percutanée, chimiothérapie systémique ou intra-artérielle hépatique), ou de le prescrire en traitement adjuvant ou néoadjuvant d'un autre traitement.

C. Modes d'action

Le sorafénib est un inhibiteur multi-kinase possédant de nombreuses cibles identifiées dans des essais biochimiques et bio-cellulaires *in vitro*. Il inhibe les isoformes sérines-thréonines kinases de Raf, qui appartiennent à la voie de signalisation ubiquitaire MAP-kinase (Ras/Raf/MEK/ERK), ainsi que certains récepteurs tyrosines kinases (VEGF-R1,-R2 et -R3, PDGFR-b, Flt3, c-kit et RET)(60). En raison de la multiplicité des cibles, il est difficile de déterminer la contribution relative de chaque cible à l'activité anti tumorale. Néanmoins, les études précliniques ont permis de montrer que le sorafénib possédait un double mécanisme d'action en agissant à la fois sur la tumeur mais aussi sur le système vasculaire tumoral, inhibant la prolifération cellulaire et l'angiogenèse et / ou en induisant l'apoptose(61).

Le sorafénib possède un rôle antiprolifératif sur les cellules tumorales *via* l'inhibition de plusieurs kinases appartenant à la voie Ras/Raf/MEK /ERK également appelée voie de signalisation MAP kinase. Les kinases appartenant à cette voie déclenchent une cascade de phosphorylation qui conduit à la transcription de gènes favorisant la prolifération cellulaire. La famille Raf est composée d'A-Raf, de B-Raf et de Raf1 (ou C-Raf) et le sorafénib cible Raf1 et B-Raf (dans sa forme sauvage mais également dans sa forme mutée la plus fréquente B-RAF v600E). Il possède également un rôle anti-angiogénique *via* l'inhibition de trois récepteurs tyrosine kinase PDGFR-β, VEGFR-2, et VEGFR-3(62). Ces kinases en activant la protéines Ras, activent la cascade de phosphorylation de la voie MAP kinase aboutissant finalement à la transcription de gènes cibles promoteurs de l'angiogenèse. En diminuant l'angiogenèse, le sorafénib diminue l'apport sanguin à la tumeur. Il a également été démontré que le sorafénib permettait d'induire l'apoptose(60). En diminuant la phosphorylation du facteur de transcription eIf4E, il entraine une diminution des taux intra-cellulaires du facteur anti-apoptotique Mcl-1(63), membre de la famille Bcl-2. Cette diminution entraine ensuite une induction de l'apoptose par levée d'inhibition sur le facteur pro-apoptotique Bax. Ce rôle pro-apoptotique semble indépendant de la voie MAP-kinase(63). La plupart de ces niveaux d'action sont illustrés dans la figure 3.

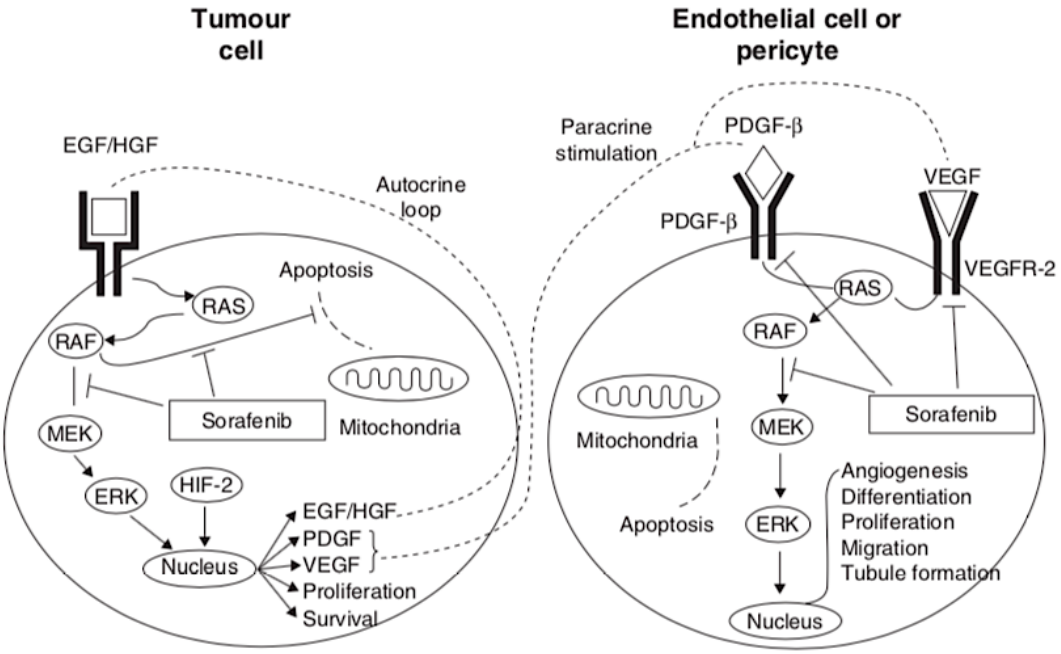

Figure 5 : Mécanismes d'action du sorafénib sur la cellule tumorale et endothéliale

ERK : Extracellular signal-regulated MAP-kinase ; HGF : Hepatocyte growth factor; HIF-2 : Hypoxia inducible factor-2; MEF : MAP kinase kinase; PDGF : Platelet-derived growth factor; PDGF-R : : Platelet-derived growth factor receptor; VEGFR-2 : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2

D. Efficacité du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

1. Deux études principales : les essais SHARP et ASIA-PACIFIC

Le sorafénib a fait la preuve de son efficacité dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire *via* deux études de phase III internationales *versus (vs)* placebo, et ce en termes d'efficacité et de tolérance. Ces deux études ont imposé le sorafénib en tant que traitement palliatif de référence, en monothérapie, en première ligne thérapeutique du CHC avancé.

La première étude est l'essai international SHARP *(sorafénib HCC Assessment Randomized Protocol)*(4), dont les résultats ont été publiés en 2008 dans le New England Journal of Medicine.

Cette étude prospective, randomisée, ayant inclus 602 malades a permis d'étudier l'efficacité et la tolérance du sorafénib *vs* placebo chez des patients atteints d'un CHC avancé, avec un état général conservé (OMS 0-2) et une cirrhose compensée (Child-Pugh A), naïfs de tout traitement systémique pour leur CHC. L'étude a été interrompue après la deuxième analyse intermédiaire en raison d'un bénéfice démontré pour le groupe sorafénib en termes de survie globale (médiane à 10,7 mois *vs* 7,9 mois soit 46,3 *vs* 34,4 semaines pour le groupe sorafénib et le groupe placebo respectivement, p=0,00058) et de survie sans progression radiologique (5,5 mois *vs* 2,8 mois, soit 24 vs 12,3 semaines respectivement, p=0,00007). La survie sans progression symptomatique ne différait pas entre les deux groupes.

Dans cette étude, le taux de réponse objective, tel que défini par les critères radiologiques RECIST, était de 2% dans le bras sorafénib et il n'y a eu aucune réponse complète.

Cet essai a été confirmé par une deuxième étude randomisée internationale menée en Asie: l'étude ASIA-PACIFIC(64). Il s'agissait d'une étude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle ayant inclus 226 patients avec un CHC avancé sur cirrhose, Child Pugh A. Comparativement à l'essai SHARP mené par Llovet, les patients étaient plus jeunes, en moins bon état général, et présentaient un CHC globalement plus avancé. Quatre- vingt pour cent des patients inclus avaient bénéficié précédemment de thérapies locorégionales telles que la chimioembolisation.

2. Efficacité du sorafénib en conditions de pratique réelle

Plusieurs études ont étudié l'efficacité du sorafénib en conditions de pratique réelle. Le registre international GIDEON *(Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafénib)*(65) a ainsi évalué l 'efficacité du sorafénib chez plus de 3000 patients parmi lesquels 61% présentaient une cirrhose Child-Pugh A et 21% Child-Pugh-B. Dans la population en intention de traiter (n = 3213), la survie globale médiane était de 13,6 mois [12,8-14,7(IC95%)] chez les patients Child-Pugh A et 5,2mois chez les patients Child-Pugh B [4.6–6.3(IC95%)]. La cohorte observationnelle INSIGHT(66), menée entre 2008 et 2014, a quant à elle permis de fournir des données en terme de survie globale et de survie sans progression en fonction de la classification BCLC (Survie globale : BCLC A: 29.2, B: 19.6, C:13.6, D: 3.1 mois et survie sans progression : A: 6.0, B: 5.5, C: 3.9, and D: 1.7 mois). Cette étude a permis de montrer que la survie globale et la survie sans progression étaient dépendantes du score de Child-Pugh, de la classification BCLC et du *performans status*. Ces registres ne comprenant pas de groupes de comparaison, il est cependant difficile dans cette étude d'évaluer le bénéfice réel du médicament en termes de survie mais ces résultats apparaissent cohérents avec ceux décrits dans l'essai randomisé SHARP(4). Ces différentes études de pratiques cliniques ont permis une meilleure connaissance du sorafénib, de ses résultats et effets indésirables en fonction des différents profils de population. Cette meilleure gestion globale du sorafénib a permis une amélioration de la survie des patients au cours des dernières années, atteignant entre 11,8-15,1 mois sur la période 2008- 2016 contre 10,7 mois sur la période 2005- 2007(67).

3. Efficacité du sorafénib en cas de cirrhose décompensée : Child-Pugh B ou C

Les données d'efficacité du sorafénib en cas de cirrhose décompensée sont moins nombreuses, la majorité des essais cliniques incluant essentiellement des patients Child-Pugh-A ou B sélectionnés. Néanmoins, le sorafénib ayant été le seul médicament approuvé pendant de nombreuses années, des données concernant la différence d'activité du sorafénib chez les patients Child-Pugh A ou B ont pu être recueillies. Les premières données proviennent notamment du registre international GIDEON(65) où la survie globale médiane était plus courte dans le sous-groupe de patients Child-Pugh B (5.2 mois [4.6–6.3]) que dans le groupe Child-Pugh A(13.6mois [12.8–14.7]). Ceci était en accord avec d'autres études précédemment

réalisées(68)(69). Plus récemment, une méta-analyse de 30 études incluant 1684 patients Child-Pugh B a rapporté une moins bonne survie que celle de la population Child-Pugh A, avec une médiane de seulement 4,6 mois, malgré un taux de réponse similaire(70).

Bien que la survie globale soit moins importante en cas de cirrhose Child-Pugh B, certaines études ont permis de montrer un bénéfice à l'administration du sorafénib chez des patients Child-Pugh B sélectionnés(71)(68). La grande cohorte GIDEON(65) a ainsi suggéré de meilleurs résultats dans la population Child-Pugh B7 que dans la population B8 ou B9 et l'étude de Chiu and al(71) a pu montrer, à effets secondaires égaux, un bénéfice en terme de survie sans progression et un bénéfice clinique plus important chez les patients Child-Pugh B7 que B8-9. Les patients Child-Pugh B constitue donc un groupe très hétérogène rendant difficile l'évaluation de l'efficacité du traitement chez ces patients et l'absence d'essai randomisé ne permet pas de conclure sur l'intérêt potentiel du sorafénib dans cette population. Récemment, la cohorte française Prodige 21 a tenté de répondre à cette question dans un essai randomisé incluant 160 patients Child-Pugh B randomisés en quatre bras de traitement (sorafénib seul ; pravastatine seul, la combinaison des deux traitements ou des soins de supports seuls)(72). Cette étude a permis de confirmer le mauvais pronostic des patients Child-Pugh B puisque la survie globale médiane allait de 3,1 à 4 mois au sein des quatre bras de traitements. Ni le sorafénib, ni la pravastatine n'ont montré une amélioration de la survie comparativement aux soins de support seuls. Cette étude suggère cependant un probable bénéfice à l'administration du sorafénib chez des patients sélectionnés Child-Pugh B7 (ou Albi 1/2), sous-groupe au sein duquel la survie était supérieure de 3 mois chez les patients traités par sorafénib. Pour les autres patients présentant une fonction hépatique plus altérée (Child-Pugh >B7 ou >ALBI 1/2), les soins symptomatiques seuls semblent le traitement le plus adapté. A noter que dans Prodige 21, comme précédemment dans l'étude de Chiu and al, la différence de survie ne semble pas liée à une sur-toxicité puisque la fréquence des effets indésirables étaient similaires entre les groupes Child-Pugh A et B.

4. Efficacité du sorafénib associé à la chimioembolisation (CE)

Le rationnel scientifique, en faveur de l'association de la CE et d'anti-angiogènes, est basé sur la démonstration que l'hypoxie locale résultant de la CE induirait une augmentation intra-tumorale de VEGF(73). Le blocage des récepteurs du VEGF *via* l'utilisation de traitements anti-angiogéniques pourrait donc potentiellement prévenir les effets d'une augmentation de ces

facteurs pro-angiogéniques lors de la CE. Cette association a donc fait l'objet d'étude cliniques de phase III(74)(75) mais aucune n'a montré d'allongement de la survie globale. Une telle association, avec le sorafénib, ne doit donc pas être utilisée en pratique actuellement.

5. Efficacité du sorafénib associé à un autre traitement systémique

Malgré l'amélioration de la survie globale et du délai avant progression dans toutes les études où le sorafénib a été comparé au placebo, le bras sorafénib n'était pas accompagné d'une réduction volumétrique significative. Ceci peut expliquer l'absence de réelle amélioration symptomatique. Par ailleurs, le bénéfice de survie obtenu avec le sorafénib reste modeste, de sorte que l'association du sorafénib à un autre traitement systémique afin d'améliorer l'activité anticancéreuse du sorafénib a été évalué dans plusieurs études.

Plusieurs études ont évalué l'association du sorafénib avec la doxorubicine. Après des études préliminaires prometteuses(76), le groupe Cancer et leucémie du groupe B (CALGB) a mené un essai de phase III randomisant le sorafénib associé à la doxorubicine par rapport au sorafénib seul. Cet essai s'est révélé négatif, l'association du sorafénib et de la doxorubicine étant associé à une survie globale (SG) plus courte que lors d'un traitement par sorafénib seul (SG médiane : 9,3 *vs* 10,5 mois respectivement) (77).

D'autres combinaisons de traitement ont été étudiées. L'étude SEARCH(78), étude randomisée de phase III, s'est intéressée à l'association sorafénib et erlotinib. Dans cette étude, comparativement à un traitement par sorafénib seul, il n'existait aucun bénéfice de l'association en termes de survie globale ou de temps à progression.

Plus récemment et après des études de phase II encourageantes, une étude randomisée de phase III (Kudo et al(79)), a comparé l'efficacité du traitement par sorafénib seul *vs* le sorafénib associé à une chimiothérapie intra-artérielle. L'association de la chimiothérapie intra-artérielle n'a montré aucun bénéfice en termes de survie globale et était pourvoyeuse d'une plus grande toxicité, notamment hématologique.

Au total, les différentes associations de traitements testées n'ont pas montré d'amélioration de survie ni d'amélioration symptomatique et étaient, de plus, associé à des problème de tolérance avec des effets indésirables souvent plus nombreux entrainant des durée de traitement plus courtes(78). Aucun traitement systémique n'est donc aujourd'hui recommandé en association au sorafénib.

E. Tolérance du sorafénib dans le traitement du carcinome hépatocellulaire

Dans l'étude SHARP(4), l'incidence totale des effets indésirables liés aux traitements était significativement plus élevée dans le groupe sorafénib que dans le groupe placebo (80% *versus* 52%). Les principaux effets secondaires étaient : la diarrhée, la perte de poids, le syndrome mains-pieds (ou érythrodysesthésie palmo-plantaire), l'hypertension artérielle, l'alopécie et l'anorexie. Tous ces effets secondaires sont survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe sorafénib que dans le groupe placebo (p <0,001)(4). Les effets secondaires étaient majoritairement peu graves (grade 1 et 2), survenaient précocement dans les 6 premières semaines de traitement et étaient réversibles à l'arrêt du traitement. L'incidence totale de l'ensemble des effets secondaires sévères grade 3 et 4 était similaire dans les deux groupes. Deux effets indésirables grade 3-4 ont été cependant plus fréquents chez les malades sous sorafénib que chez les malades sous placebo(4)(2) : la diarrhée (8% versus 2%) et le syndrome main-pied (8% versus 1%)(59). Le pourcentage d'interruptions du médicament, en raison d'effets indésirables, était similaire dans les deux groupes d'étude (38% *versus* 37%). Les événements indésirables les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient les événements gastro-intestinaux (6%), l'asthénie (5%) et les perturbations du bilan hépatique (5%). Dans l'essai ASIA-pacific, le profil de tolérance était comparable(2). En cas de toxicité, le groupe de travail PRODIGE recommande de procéder à une diminution de dose suivant des niveaux prédéfinis : (i) niveau de dose 0,5 = 400 mg (deux comprimés de 200 mg) une fois par jour ; (ii) niveau de dose 0,25 = 400 mg (deux comprimés de 200 mg) tous les deux jours.

Plusieurs études ont étudié la tolérance du sorafénib en conditions réelles de pratique clinique. L'étude italienne de Di Costanzo(80) et al a retrouvé des profils de tolérance similaires aux études princeps, cette étude portant également sur une majorité de patients Child-Pugh A. Dans le registre international GIDEON(65), le profil de tolérance était également comparable aux essais SHARP et ASIA-pacific pour le sous-groupe de patients comparables (Child-Pugh A).

Plusieurs études se sont attachées à évaluer le profil de tolérance en cas de cirrhose décompensée. Le registre GIDEON(81)(65) a ainsi montré que l'incidence des effets indésirables totaux et de ceux liés spécifiquement aux traitements étaient comparables entre les groupes Child-Pugh A et B, de même que la survenue d'effets indésirable de grade 3 et 4. En revanche, le taux d'effet indésirables sévères était plus élevé chez les patients Child-Pugh

B. On définit un effet indésirable sévère comme étant susceptible d'entrainer l'un des évènements suivants : décès ; hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation ; invalidité ou incapacité persistante ou significative ; anomalie congénitale et / ou tout événement médicalement important. Ce taux était plus important chez les patients Child-Pugh B8 ou B9 comparativement aux patients B7. Le nombre d'interruption du traitement pour causes d'effets indésirables liés au traitement était comparable entre les groupes Child-Pugh A, B et C (21, 15 et 17% respectivement).

L'étude d'Abou-alfa et al(82) avait auparavant montré une différence d'incidence des effets indésirables en fonction du score de Child-Pugh. Dans cette étude, le manque de randomisation entre les groupes (placebo et sorafénib) ne permettait cependant pas de déterminer si une telle différence était liée réellement aux effets indésirables, à la progression de la maladie, ou aux deux. Néanmoins l'étude de Wörns et al(83), prospective, réalisée chez 34 patients (44% Child-Pugh B et 12% Child-Pugh C) avait également retrouvé que les effets secondaires grade 3 et 4 étaient plus fréquents chez les patients Child-Pugh C (20%) et B (26%) que chez les patients Child-Pugh A (15%). Dans cette étude, il existait par ailleurs un risque d'aggravation de la fonction hépatique plus important chez les patients Child-Pugh B/C que chez les patients non cirrhotiques ou Child-Pugh A (P=0,036). Au total, les différentes études présentent des résultats divergents concernant la tolérance en cas de cirrhose décompensée. Ceci est en partie lié au caractère très hétérogène du groupe Child-Pugh B qui inclut des patients présentant des fonctions hépatiques variables. L'administration de sorafénib apparaît cependant réalisable chez des patients Child-Pugh B sélectionnés.

F. Facteurs pronostiques et prédictifs de la réponse thérapeutiques (Théranostiques)

Un facteur pronostique est une variable clinique, biologique ou moléculaire en corrélation avec l'évolution naturelle de la maladie, quel que soit le traitement. Un facteur prédictif est une variable utilisée pour identifier les sous-populations de patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement spécifique. Un marqueur pronostique ne guide pas nécessairement le traitement. À l'inverse, les marqueurs prédictifs, en identifiant les différences de résultats après administration d'un traitement, peuvent guider la prise en charge thérapeutique. Des études comparatives impliquant un groupe de traitement et un groupe de référence (Placebo

par exemple) sont nécessaires pour trouver un marqueur prédictif des bénéfices (en termes de survie ou de réponse objective) d'un traitement spécifique.

1. Facteurs pronostiques du CHC avancé

Le stade de la cirrhose (et plus globalement la fonction hépatique sous-jacente évaluable notamment par le score de Child-Pugh), le stade et l'extension tumorale (incluant la taille, la présence ou l'absence d'un envahissement veineux portal ou extra hépatique) et l'état général du patient (performans status ou stade OMS) sont autant de facteurs clinico-biologiques pronostiques du carcinome hépatocellulaire non spécifiques du sorafénib(84). Ces critères sont pris en compte dans la plupart des classifications pronostiques du CHC (Okuda, BCLC, CLIP, ALBI par exemple).

Des études réalisées plus particulièrement chez les patients traités par sorafénib ont permis de retrouver les mêmes facteurs de mauvais pronostic dans cette population(85)(86). D'autres facteurs ont été mis en évidence spécifiquement dans cette population : deux études ont ainsi montré qu'un taux basal pré-thérapeutique élevé d'ASAT était corrélé à une moins bonne survie globale chez les patients traités par sorafénib(68)(86). Dans l'essai SHARP(4), un taux élevé d'ALAT était corrélé à une moins bonne survie globale. D'autres études ont mis en évidence le rôle pronostique du marqueur tumoral aFP. Un taux basal pré-thérapeutique élevé du marqueur tumoral aFP (>200 ou 400ng/mL selon les essais) serait ainsi corrélé à une moins bonne survie globale(85).

Plusieurs études se sont attachées à la détermination d'un score ou d'une classification adaptée spécifiquement aux patients traités par sorafénib, mais aucune n'est aujourd'hui utilisée en pratique courante(87)(88). Récemment, l'étude de Edeline and al(89) a étudié la valeur pronostique du score SAP (Sorafenib Advanced HCC Prognosis) établi à partir des variables cliniques et biologiques associées de manière indépendante à la survie globale en analyse multivariée chez plus de 400 patients européens : performance status (PS) > 0, AFP > 400 ng/ml, taille de la tumeur > 7 cm, bilirubine > 17 µmol/l et albumine < 36 g/l. Dans cette étude, le score SAP était significativement corrélé à la survie globale et était plus discriminant que les scores pronostiques ALBI ou BCLC. Néanmoins, ce score était moins discriminant que le score pronostique HAP (hepatoma arterial embolisation prognostic)(90) qui repose sur des variables très similaires (n'incluant pas le PS), et qui était initialement conçu pour les patients traités par CEL. Chez les patients européens traités au sorafenib, le score HAP paraît donc être le score pronostique le plus discriminant.

2. Facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique au sorafénib (facteurs théranostiques)

Plusieurs études se sont consacrées à la recherche de facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique au sorafénib. Certaines de ces données posent des problèmes d'interprétation car elles sont issues d'études observationnelles à un seul bras et l'absence de groupe placebo rend difficile la différenciation correcte entre marqueurs pronostiques et théranostiques.

2.1 Paramètres cliniques

De nombreuses études ont évalué si la survenue d'effets indésirables au sorafénib permettait de prédire son efficacité. Par exemple, la toxicité cutanée, incluant le syndrome main-pieds et les rashs, est une toxicité fréquente lors du traitement par sorafénib. Plusieurs études ont pu établir un lien entre la survenue d'une toxicité cutanée et l'efficacité du traitement. L'équipe sud-coréenne de Lee et al(91) a ainsi montré que la survenue de toxicités cutanées pendant le traitement était associée à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression. Plus précisément, l'équipe de Vincenzi et al(92) s'est intéressée à l'association entre l'efficacité du traitement et les toxicités cutanées précoces survenues au cours du premier mois. Dans cette étude, la survenue de toxicités cutanées précoces était associée à une amélioration significative du contrôle tumoral, de la survie sans progression mais également de la survie globale. A noter que pour la survie globale, la significativité statistique était limite. Une autre étude(93) a permis d'établir un lien entre la survenue de diarrhées grade 2 ou 3 et une survie globale prolongée. Dans cette étude de petit effectif, le lien entre syndrome-main pieds et survie globale ou sans progression, n'a en revanche pas été mis en évidence. Enfin, le lien entre hypertension artérielle et efficacité du traitement apparaît plus controversé. Si la survenue d'effets indésirables apparait corrélée à l'efficacité du traitement, ceux-ci ne constituent pas pour autant des biomarqueurs idéaux permettant de guider la prise en charge thérapeutique car ils ne peuvent être anticipés avant la mise en place du traitement.

Les causes de l'hépatopathie chroniques sous-jacentes conduisent à différents processus de carcinogenèse et à différentes signatures biologiques des tumeurs(94)(95). Plusieurs études se sont donc intéressées au lien entre l'étiologie de l'hépatopathie chronique et la réponse au traitement. Dans une méta-analyse basée sur 4 essais cliniques de phase III randomisés, comparant le sorafénib à un placebo ou à d'autres traitements, Shao et al(96) ont permis de montrer que les patients infectés par le VHC avaient une meilleure survie globale

que les patients suivies pour d'autres pathologies. L'absence d'analyse multivariée dans cette étude est cependant un facteur limitant important. Plus récemment, l'étude de Bruix and al(84), analyse groupée de deux essais randomisés de phase III à deux bras (sorafénib *versus* placebo) a permis d'établir également que la présence d'une infection virale C, mais aussi l'absence d'envahissement extra hépatique étaient des marqueurs prédictifs d'une meilleure réponse au sorafénib.

2.2 Biomarqueurs sériques

L'alpha-fœtoprotéine (aFP) est une glycoprotéine exprimée par le CHC et sécrétée dans le sang chez environ 70% des patients. Alors qu'un taux élevé d'aFP pré-thérapeutique est relié à un moins bon pronostic(97), le lien entre ce taux et la réponse au sorafénib n'est pas démontré. En revanche, certaines études ont permis de montrer le rôle prédictif d'une diminution précoce du marqueur aFP. C'est le cas de l'étude de Shao et al(98) qui a montré que les patients présentant une diminution précoce (diminution de plus de >20% le premier mois) de l'aFP avaient un meilleur taux de contrôle tumoral et une amélioration de la survie sans progression radiologique et de la survie globale. Comme les effets secondaires imputables au traitement, la modification précoce du taux d'aFP ne peut être utilisé comme outil décisionnel avant la mise en route du traitement

Le rapport neutrophile sur lymphocytes a été étudié et proposé en tant que biomarqueur pronostique mais également prédictif de la réponse thérapeutique. L'analyse groupée de deux essais randomisés (sorafénib *versus* placebo)(84) a permis de montrer que les patients présentant un ratio neutrophiles sur lymphocytes pré-thérapeutique bas avait une meilleure réponse au traitement.

Enfin, plusieurs études se sont concentrées sur les marqueurs de l'angiogenèse et notamment le VEGF et l'angiopoïétine 2 (Ang2). L'étude de Mihayara and al(99) a permis la mise en évidence d'un lien entre des taux sériques élevés de neuf cytokines (dont l'angiopoiétine-2 et le VEGF) et une mauvaise réponse au traitement par sorafénib. Si l'étude menée par Llovet et al(97) dans les suites de l'essai SHARP a confirmé le rôle de ces biomarqueurs en tant que facteurs prédictifs indépendants de survie ; ils ne permettaient en revanche pas de prédire de manière significative la réponse au sorafénib.

III. Pharmacocinétique, techniques de dosages et applications

A. Pharmacocinétique

1. Absorption et distribution

Le sorafénib est un comprimé dont l'administration se fait par voie orale. Il est ensuite absorbé *via* le tractus gastro-intestinal puis atteint le foie par la veine porte. Il est très fortement lié (99,5%) aux protéines plasmatiques *in vitro* et principalement à l'albumine (100).
La biodisponibilité relative moyenne du sorafénib est de 38-49% pour la forme comprimé, comparée à celle d'une solution buvable(3). Après administration orale, le pic de concentration plasmatique du sorafénib est atteint en environ 3 heures. Étant absorbé par le tractus gastro-intestinal, sa biodisponibilité est influencée par l'activité des transporteurs excréteurs ABCB1 et ABCG2 dans la muqueuse de l'intestin grêle. Avec un repas riche en graisses, la biodisponibilité est réduite de 30% par rapport à une administration à jeun(58).

Plusieurs études ont évalué la pharmacocinétique de l'absorption du sorafénib chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé. Le tableau 2 présente le résultat de deux études concernant les données de pharmacocinétique après prise de sorafénib. L'équipe de Furuse and al(101) s'est intéressé aux données après la prise unique de sorafénib à 400 mg et après 28 jours de sorafénib à 400 mg deux fois par jour. L'équipe d'Abou-Alpha and al(102) a présenté des données après 28 jours de traitement selon les mêmes modalités.
Les différences de pharmacocinétique entre les patients de Child-Pugh A et B n'ont pas été jugées statistiquement significatives dans les deux essais.

Le sorafénib atteint un état stable dans les 7 à 10 jours suivant l'instauration de l'administration(103) et une administration répétée sur une durée de 7 jours *versus* une dose unique de sorafénib est associée à une accumulation de sorafénib d'un facteur 2,5 à 7(104).

Tableau 2 : Pharmacocinétique du sorafénib pris par voie orale à la posologie de 400mgx2 par jour(105)

Table I. Pharmacokinetics of oral sorafenib 400 mg twice daily in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Pharmacokinetics were assessed after a single dose and at day 28 in the phase I trial in Japanese patients,[12][a] and after ≥28 days of sorafenib therapy in the phase II trial.[11] Values are geometric means unless specified otherwise

Parameter	Furuse et al.[12]				Abou-Alfa et al.[11]	
	Child-Pugh A		Child-Pugh B		Child-Pugh A	Child-Pugh B
	single dose (n=6)	day 28 (n=6)	single dose (n=8)	day 28 (n=5)	(n=14)	(n=8)
C_{max} (mg/L)	0.55	3.32	0.53	4.01	4.9	6.0
t_{max} (h)	8[b]		24[b]		1.0[b]	5.0[b]
AUC (mg • h/L)[c]	3.82	28.91	3.11	20.71	25.4	30.3
$t_{1/2\beta}$ (h)	22.3		27.2			

a In this trial, patients initially received a single dose of sorafenib 400 mg, which was followed by a 7-day washout period. Patients then received sorafenib 400 mg twice daily for 28 days and pharmacokinetics were assessed after the first dose on day 28.[12]

b Median value.

c AUC from 0 to 8[11] or 12[12] hours.

AUC = area under the plasma concentration-time curve; $\mathbf{C_{max}}$ = maximum plasma concentration; $\mathbf{t_{1/2\beta}}$ = elimination half-life; $\mathbf{t_{max}}$ = time to C_{max}.

2. Métabolisme et élimination

Après son absorption, le sorafénib est métabolisé dans le foie *via* une réaction d'oxydation médié par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) suivi d'une glucuroconjugaison assurée par l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UGT1A9)(59). Les formes conjuguées du sorafénib peuvent ensuite être scindées au niveau du tractus gastro-intestinal par des bactéries à activité glucuronidase appartenant à la flore bactérienne de l'intestin(103). Ceci permet la réabsorption d'une partie du principe actif sous la forme non conjuguée dans la circulation entéro-hépatique tandis que la majeure partie du médicament sous forme inchangée est éliminée dans les fèces.

Une large variation interindividuelle dans l'activité hépatique du CYP3A4 a été observée chez des patients atteint de cancer (facteur 50)(106). Cela peut être attribué à de nombreux facteurs comme le stade de la maladie, les interactions médicamenteuses et les facteurs environnementaux.

A L'état d'équilibre, le sorafénib représente environ 70 à 85% des analytes circulants dans le plasma. Huit métabolites du sorafénib ont été identifiés, dont cinq ont été détectés dans le plasma. Le sorafénib N-oxyde, induit par le métabolisme oxydatif médié par le CYP3A4, est le principal métabolite circulant dans le plasma humain et a une puissance *in vitro* similaire à celle du sorafénib(105). Il représenterait environ 9 à 17% des analytes circulant à l'équilibre(104).

Chez les patients cancéreux, le délai médian pour atteindre la concentration maximale est d'environ 3 heures (intervalle 0-24 h)(3) et la demi-vie terminale varie entre 25 et 48 heures(104). Une grande variabilité interindividuelle des valeurs de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du sorafénib en fonction du temps (ASC_{0-12}) a été observée dans les différents essais de phase I du sorafénib en monothérapie(107)(100).

L'élimination du sorafénib a été étudié après administration orale de sorafénib marqué à des volontaires sains(105). Après administration orale d'une dose de 100 mg de sorafénib en solution, 96 % de la dose avait été éliminée en 14 jours : 77 % de la dose était excrétée dans les fèces et 19 % dans l'urine sous forme de métabolites glucuroconjugués. Le sorafénib sous forme inchangée, représentant 51 % de la dose, a été retrouvé dans les fèces mais pas dans l'urine, indiquant que l'excrétion biliaire du principe sous forme inchangée contribuerait à l'élimination du sorafénib.

B. Dosage du sorafénib et applications cliniques

La quantification du sorafénib dans le plasma humain est une approche permettant une meilleure compréhension du métabolisme du sorafénib induit par le CYP3A4 et de la contribution de son principal métabolite, le sorafénib N-oxyde, à la toxicité et à l'efficacité du médicament.

Plusieurs tests analytiques validés ont été décrits en détail permettant la quantification précise du sorafénib dans le plasma. Ces méthodes reposent sur la chromatographie en phase liquide à haute performance avec détection par rayons ultraviolets(108) ou la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)(109).

1. Dosage de la concentration plasmatique du sorafénib et tolérance

Plusieurs études se sont intéressées à l'association entre la concentration en sorafénib dans le plasma et la tolérance au traitement. Les différentes études réalisées ont ainsi permis de suggérer que les effets indésirables liés au sorafénib étaient en corrélation avec la concentration sérique du médicament.

L'étude de Blanchet et al (108) est la première étude ayant permis de montrer que la concentration résiduelle en sorafénib (mesure réalisée entre 6 et 12h après la prise) chez les

patients présentant un épisode de toxicité de grade 3 était environ 1,5 fois supérieure à celle observée chez les autres patients. Cette étude a ainsi permis de suggérer que la survenue d'une toxicité grave pourrait être liée à une exposition élevée au médicament. Dans cette étude, la variabilité interindividuelle de la concentration résiduelle était de 50%, ce qui était conforme aux résultats des essais de phase (110). Plusieurs facteurs pharmacocinétiques peuvent expliquer cette variabilité : La fréquence des diarrhées, l'absence de restriction d'apport en graisse avant administration, la variabilité pharmacogénétique de l'UGTA19(111), acteur de la glucuronidation, principale voie d'élimination du sorafénib.

L'étude de Boudou-rouquette et al(111) a, par la suite, permis de montrer une association entre la modélisation de l'aire sous la courbe de la concentration cumulée en sorafénib sur les 30 premiers jours (AUC_{J0-30}) et la survenue de n'importe quel effet secondaire de grade 3.

Enfin plus récemment, l'étude de Shimada et al(103) a permis de montrer que les patients ayant bénéficié d'une réduction de dose pour cause d'effets indésirables dans le premier mois après la mise en traitement présentaient une aire sous la courbe de concentration cumulée en sorafénib N-oxyde sur les 7 premiers jours (AUC sorafénib N-oxyde $_{J0-J7}$) significativement plus élevée que les patients n'ayant pas eu besoin d'adaptation de posologie. Cette différence n'était pas retrouvée si l'on considérait le sorafénib inchangé et non le sorafénib N-oxyde. Il existait néanmoins une bonne corrélation entre les courbes de concentrations en sorafénib et en sorafénib N-oxyde. Ceci suggère qu'un effectif supérieur aurait probablement permis la mise en évidence de l'association entre réductions de dose et concentration cumulée en sorafénib.

2. Dosage de la concentration plasmatique du sorafénib et efficacité

Aucune étude n'a, pour l'instant, permis d'établir un lien entre la concentration plasmatique en sorafénib et l'efficacité du traitement. Néanmoins, une étude récente(11) a permis de suggérer qu'une exposition sous optimale serait à l'origine d'une moindre efficacité.

Dans cette étude rétrospective, menée chez 30 patients suivi pour un mélanome avancé, lourdement prétraités, une plus forte exposition *versus* une exposition plus faible au traitement était associée à une amélioration du taux de contrôle de la maladie (80% vs 33%, p=0.02) et de la survie sans progression (21 *vs* 10 semaines, p=0.005 ; HR = 0.28 (95%IC [0.11–0.72]) respectivement).

IV. État actuel des connaissances et justification scientifique de l'étude :

Le sorafénib est le premier, et jusqu'à très récemment le seul, traitement médicamenteux systémique ayant obtenu l'AMM en monothérapie en première ligne palliative du CHC avancé. Le sorafénib a un faible impact sur la survie des patients, des effets indésirables parfois invalidants et son effet est variable. Un des enjeux actuels est l'identification des profils de patients bons ou mauvais répondeurs afin de permettre une sélection des patients susceptibles d'en tirer un réel bénéfice.

A l'heure actuelle, soit près de 11 ans après l'obtention de l'AMM, il n'a toujours pas été mis en évidence de facteurs prédictifs fiables de réponse au sorafénib. Il n'existe donc pas de sélection possible des malades, avant mise sous traitement, même s'il apparait clairement que certains malades présentent un bénéfice en termes de contrôle tumoral et de survie globale alors que chez d'autres patients l'effet est minime voire inexistant.
D'autres facteurs font de la recherche de facteurs prédictifs de réponse ou de tolérance au traitement un enjeu majeur en oncologie :
(i) l'aspect économique lié au coût important du médicament ;
(ii) l'arrivée progressive dans l'arsenal thérapeutique de nouveaux traitement ciblés et
(iii) l'association à des effets indésirables fréquents impactant de façon importante la qualité de vie. Pour le sorafénib, il existe des toxicités de grade > III dans plus de 25% des cas ; les toxicités connues pour être dose-dépendantes étant le syndrome main-pied, l'asthénie et l'hypertension artérielle.

S'il a été montré, avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase, que l'efficacité d'une thérapie ciblée dépend dans certains cas de facteurs biologiques (par exemple mutation k-Ras et anti-EGFR dans le cancer colique, expression de c-kit et imatinib dans la leucémie myéloïde chronique, etc.) ; à l'heure actuelle, il n'a toujours pas été mis en évidence de tels facteurs biologiques prédictifs fiables de réponse au sorafénib.
Néanmoins, à côté des critères biologiques permettant parfois de prédire la réponse au traitement, la pharmacocinétique de la molécule apparaît également jouer un rôle

prépondérant. Par exemple ; il a pu être montré que la réponse à l'imatinib dans la LMC était clairement corrélée aux taux sériques de la molécule(9).

Pour le sorafénib, des études pharmacologiques ont pu d'ores et déjà établir qu'il existe une grande variabilité interindividuelle de la cinétique du sorafénib (variation de l'aire sous la courbe [AUC] de plus de 50%)(3). Cette très grande variabilité pourrait avoir un retentissement sur le plan clinique et thérapeutique : une surexposition au sorafénib pourrait expliquer la survenue d'une toxicité sévère(10) alors qu'inversement, une exposition sous-optimale au sorafénib pourrait réduire son efficacité comme le suggère une étude récente(11). Chez les patients traités pour CHC, il apparaît vraisemblable que cette variabilité interindividuelle soit encore plus marquée étant donné la présence dans plus de 90% des cas d'une cirrhose sous-jacente.

La présence d'une cirrhose est susceptible d'altérer le métabolisme et la pharmacocinétique du sorafénib par différents mécanismes :

(i) Le métabolisme du sorafénib est essentiellement hépatique par le CYP3A4 et l'UGT1A9 et pourrait donc être modifié en cas d'altération des fonctions hépatiques

(ii) La pharmacocinétique du sorafénib pourrait également être modifiée par l'hypo-albuminémie et la constitution fréquente d'un troisième secteur (œdèmes, ascite)

Par ailleurs, le CYP3A4 et l'UGT1A9 étant impliqués dans son métabolisme, des interactions peuvent se produire et impacter encore la pharmacocinétique de la molécule. Des cas d'interactions pharmacocinétique ont ainsi été très récemment décrits avec la prednisone(112) (souvent utilisée dans les cancers avancés) et la félodipine (bloqueur des canaux calciques) utilisée pour le traitement de l'hypertension artérielle(113).

En pratique clinique, une toxicité aiguë conduit à une réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement dans 44% des cas chez les patients atteints de CHC. Une analyse récente a révèlé une survie accrue des patients ayant reçu une demi-dose de sorafénib par rapport aux patients traités à pleine dose(113). Ceci suggère que chez certains patients il pourrait exister un surdosage et qu'une diminution de dose serait bénéfique en limitant les effets indésirables (ce qui améliore la compliance au traitement) tout en restant probablement dans la fourchette thérapeutique. Néanmoins, des dosages sériques de sorafénib ne sont pas disponibles dans cette étude.

Ainsi, malgré différents indices suggérant un impact significatif de la pharmacocinétique du sorafénib sur la tolérance et l'efficacité du traitement, aucune étude prospective n'a porté sur l'analyse des taux sériques de sorafénib chez ces patients suivis pour un CHC sur cirrhose.

En pratique clinique, si l'association entre la concentration plasmatique du sorafénib et sa tolérance était vérifiée, elle pourrait à terme avoir un impact majeur sur la prise en charge clinique en permettant de personnaliser au mieux les prescriptions et de limiter les effets indésirables qui impactent en général la qualité de vie de ces patients fragiles.

De plus, la diminution de posologie pour une efficacité identique chez certains patients aurait également des conséquences en termes de dépenses de santé en diminuant le coût du traitement.

Partie 2 : Étude

I. Hypothèse de recherche et objectifs de l'étude

Nous formulons l'hypothèse d'une association entre la concentration plasmatique du sorafénib et sa tolérance. Un dosage plasmatique du sorafénib sera effectué à 4, 8 et 16 semaines du début du traitement par sorafénib (S4 ; S8 ; S16) et les évènements indésirables gradés seront recueillis sur les 16 premières semaines de traitement.

OBJECTIF PRINCIPAL

Évaluer l'association entre la concentration plasmatique en sorafénib à la 4ème semaine (S4) du début du traitement (ou avant toute modification de posologie survenue entre le 7ème et le 28ème jour de traitement) et les toxicités survenues tout au long de l'étude chez des patients atteints de carcinome hépatocellulaire.

OBJECTIFS SECONDAIRES

1. Évaluer l'association entre la concentration plasmatique en sorafénib et l'efficacité du traitement (jugée sur la survie sans progression et la survie globale) pour l'ensemble des patients.
2. Décrire le profil des patients ayant arrêté le sorafénib avant la première évaluation radiologique (S8) et identifier les causes d'arrêt du traitement.

II. Patients, matériels et méthodes

A. Patients

Cette étude est une étude observationnelle de cohorte prospective, multicentrique, interrégionale, menée dans les hôpitaux du centre hospitalier et universitaire (CHU) de Bordeaux, Toulouse, et du centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Montpellier. Les patients étaient sélectionnés lors de consultation ou de réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP) préalables à l'initiation d'un traitement par sorafénib. Tous les

patients consécutifs ayant débuté un traitement par sorafénib et répondant aux critères d'inclusion ci-après étaient éligibles pour cette étude prospective.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de plus de 18 ans
- Possibilité de suivi régulier
- Hépatocarcinome histologiquement prouvé ou, en cas d'impossibilité de réalisation d'une biopsie, diagnostiqué sur les critères radiologiques non invasifs établis par les sociétés savantes (AASLD/EASL) comportant :
    - Présence d'une cirrhose
    - Et identification d'une lésion focale hépatique mesurant au moins 1cm de diamètre avec une prise de contraste au temps artériel et un lavage au temps portal rapide ou tardif sur une ou deux techniques d'imagerie avec injection de produit de contraste (TDM ou IRM)
- Patient pour qui l'indication d'un premier traitement par sorafénib a été décidée en RCP et qui sera traité selon les recommandations de bon usage du médicament
- ECOG≤2
- Score de CHILD A ou B
- Score BCLC B ou C

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Toutes circonstances interférant avec la compliance du patient à l'étude
- Cirrhose CHILD C
- Score BCLC D
- ECOG>2
- Hémorragie digestive dans les 30 jours avant le début du traitement
- Patient transplanté hépatique ou en attente de transplantation hépatique
- Patient déjà traité par sorafénib
- Femmes enceintes ou allaitantes

Pour chaque patient a été recueilli un consentement éclairé et écrit.

B. Plans de traitement et recueil de données

Le traitement par sorafénib a été débuté pour chaque patient à la posologie de 800mg par jour répartie en deux prises (matin et soir). Une initiation à demi dose était cependant possible à la discrétion du médecin prescripteur. Par la suite, les doses étaient ajustées en fonction des événements indésirables par paliers de 400mg selon le schéma suivant :

Niveau de dose	**Posologie**
Pleine dose	400 mg matin et soir
1ère réduction de dose	400 mg le matin
2ème réduction de dose	400 mg un jour sur deux, le matin

Durant toute la période de traitement, chaque patient a bénéficié d'une évaluation clinique et biologique (NFS, plaquettes, TP, TCA, Urée, Créatinine, ASAT, ALAT, Bilirubine, GGT, PAL Albumine, aFP, CRP) au cours de consultations de suivi régulières (4ème, 8ème et 16ème semaine de traitement (S4-16) ; 6ème et 12ème mois (M6-12)). Un prélèvement sanguin en vue d'un dosage de la concentration plasmatique en sorafénib a été réalisé à S4 (ou antérieurement en cas de modifications de doses avant le 28ème jour), S8 et S16. Chaque patient a été suivi sur une période de 12 mois et le suivi a été réalisé jusqu'au 12ème mois après l'initiation du sorafénib du dernier patient inclus.

1. Évaluation de la tolérance

Le recueil des effets indésirables a été réalisé lors des différentes consultations au moyen d'un carnet de suivi complété par le patient tout au long de l'étude (Annexe 2). Dans le carnet étaient recueillis les prises de sorafénib (heure et nombre de comprimés) et les effets indésirables ressentis par le patient. La gradation des effets indésirables était ensuite réalisée par le médecin selon la classification National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0 lors de la consultation suivante.

2. Évaluation de l'efficacité

L'efficacité du traitement a été jugée sur la réponse radiologique, la survie sans progression et la survie globale pour l'ensemble des patients à S8, S16, 6 et 12 mois. L'évaluation tumorale radiologique a été réalisée par scanner et/ou IRM (réponse radiologique) selon les critères RECIST à S8, S16, M6 et M12. La progression tumorale radiologique était objectivée par l'apparition d'une nouvelle lésion typique de CHC >10mm, l'augmentation >20% de la somme

des diamètres des lésions cibles et / ou l'apparition d'une thrombose portale (à l'exception des thromboses segmentaires). La survie sans progression, c'est à dire le délai entre l'initiation du traitement et le 1er évènement de type progression (locorégionale ou à distance) ou le décès, a été jugée en fonction de la progression radiologique et du statut vital à M6 et M12. La survie globale, c'est à dire le délai entre l'initiation du traitement et la date de décès (toutes causes confondues) reposait sur une évaluation du statut vital à M6 et M12.

C. Dosage de la concentration en sorafénib

Les concentrations plasmatiques de sorafénib ont été déterminées par LC-MS/MS (liquid chromatography tandem- mass spectrometry), correspondant à une chromatographie liquide en phase inverse suivie d'une analyse par spectrométrie de masse. La chromatographie liquide est une technique d'analyse séparative permettant de séparer les mélanges complexes avec une excellente résolution. Couplée à la spectrométrie de masse, les composants individualisés peuvent ainsi être caractérisés et quantifiés précisément. L'ensemble des analyses ont été réalisées par le service de pharmacologie du CHU de Bordeaux(114).

1. Recueil des échantillons sanguins

Les échantillons de sang périphérique ont été collectés dans des tubes secs sans gélose. Les prélèvements pour les dosages ont été réalisés sur site en même temps que les bilans classiques de suivi, lors de la venue du patient en consultation à S4, S8 et S16. En cas d'adaptation de dose requise avant la 4ème semaine de traitement, un dosage de sorafénib supplémentaire devait être réalisé entre le 7ème et 28ème jour, avant l'adaptation de dose. Chaque prélèvement devait être réalisé avant la prise du sorafénib soit 12 h (+/-3h) après la dernière prise si le patient prenait son traitement deux fois par jour ou 24 h (+/- 3 h) si le patient prenait son traitement une fois par jour. Après centrifugation du tube collecté, le plasma était récolté et analysé selon le protocole décrit ci-après. Les échantillons étaient conservés à -20° jusqu'à analyse sur chaque site investigateur. Le transport des échantillons était ensuite réalisé en fin d'étude en carboglace par un transporteur spécialisé vers le CHU de Bordeaux. A chaque prélèvement devait être associé une fiche de demande de dosage indiquant la visite concernée (S4, 8 ou 16), la posologie du traitement en cours et l'heure de la dernière prise (Annexe 1).

2. Détermination de la concentration en sorafénib

2.1 Préparation des solutions stock, standard et étalonnage interne

Une solution stock (ou mère) de sorafénib était initialement préparée à la concentration de 1mg/mL. La dilution était réalisée dans un mélange ternaire : 1/3 acetonitrile, 1/3 méthanol et 1/3 DMSO). Cette solution était conservée à -20°C à l'abri de la lumière. Des solutions filles étaient ensuite quotidiennement préparées à partir de la solution mère pour l'étalonnage (points de gamme à 25, 62.5, 250, 625, 1250, 2500, 3750 and 5000 ng/ml) et les points de contrôle interne (25, 75, 1000 and 4000 ng/ml). Les dilutions étaient réalisées avec la solution ternaire précédemment décrite. Une solution étalon interne à la concentration de 30µg/mL était préparée par dilution de la solution stock dans une solution méthanol/acetonitrile (50 :50). L'utilisation d'un étalon interne lors de la quantification d'une molécule permet de corriger les variations induites par la méthode.

2.2 Préparation des échantillons et détermination de la concentration en sorafénib par LC-MS/MS

Les échantillons pour analyse étaient préparés de la façon suivante : 300 µL de plasma (plasma enrichi pour les étalons ou échantillon de plasma collecté) + 250 µL de solution étalon interne diluée dans du H3PO4 à 1%. Afin de rendre l'échantillon injecté compatible avec le système d'analyse chromatographique, une extraction en phase solide, permettant d'extraire les molécules du plasma, suivi d'une élution était ensuite réalisés. Le résidu obtenu était analysé par LC-MS/MS. Le système d'analyse utilisé était un système UHPLC couplé à un spectromètre de masse en tandem commercialisé par la société Waters®.

D. Analyses statiques

La population d'analyse principale a été décrite en termes de moyenne et écart-type.

La première étape de l'analyse principale a consisté en une comparaison de moyennes entre le groupe ayant présenté des effets indésirables de grade III/IV et le groupe n'en ayant pas présenté à l'aide du test de Student. Une régression logistique a ensuite été réalisée afin d'identifier les facteurs associés à la survenue d'un effet indésirable de grade III/IV.

Une analyse univariée a été réalisée pour sélectionner les facteurs associés au seuil de 0,25. Ces facteurs ont ensuite été intégrés dans un modèle multivarié et enfin une sélection pas à

pas descendante a été faite pour ne conserver que les facteurs indépendamment associés à la survenue d'un effet indésirable de grade III/IV au seuil de 0,05.
Les Odds ratios (OR) avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés.
L'analyse de survie a consisté en la réalisation d'une courbe de survie par la méthode de Kaplan-Meyer puis par l'estimation de la survie globale et de la survie sans progression à l'aide d'un modèle de Cox à risques proportionnels. La date d'origine était la date d'initiation du traitement par sorafénib. La date de fin était la date de décès ou la date des dernières nouvelles pour le calcul de la survie globale et la date de décès ou la date de progression radiologique pour le calcul de la survie sans progression.
Toutes les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel SAS version 9.4.

III. Résultats

114 patients ont initié un traitement par sorafénib et ont été inclus dans l'étude entre novembre 2016 et mars 2018 : 104 patients au CHU de Bordeaux, 5 patients au CHU de Toulouse et 5 patients au centre hospitalier régional et universitaire (CHRU) de Montpellier.

Parmi les 114 patients, 107 patients ont débuté le traitement à la posologie recommandée de 400mg*2 par jour. 6 patients ont débuté le traitement à dose adaptée (demi ou quart de dose) et un patient n'a finalement jamais initié le traitement. Durant les quatre premières semaines de traitement, 23 patients ont arrêté définitivement le traitement, 7 l'ont interrompu transitoirement et 16 patients ont bénéficié d'une adaptation posologique. La durée moyenne de traitement était de 14 semaines toutes posologies confondues et de 8 semaines à pleine dose.

Un peu plus de 20% des patients ont arrêté le traitement avant la semaine 8 et uniquement la moitié des patients étaient encore en traitement à la semaine 16. En considérant l'ensemble des patients ayant poursuivi le traitement à S4, S8 et S16, le pourcentage de patients ayant poursuivi le traitement à la pleine dose de 400mg*2 par jour était respectivement de 74, 65 et 44%.

Sur les 114 patients inclus dans l'étude, 90 patients ont eu au minimum un dosage plasmatique à la semaine 4, 8 ou 16. Parmi eux 76 patients ont eu un dosage à la semaine 4.

Parmi eux, 60 patients n'avaient pas bénéficié d'adaptation posologique avant le prélèvement plasmatique réalisé à la semaine 4. Ce sont ces 60 patients qui ont constitué notre population d'analyse principale (figure 6).

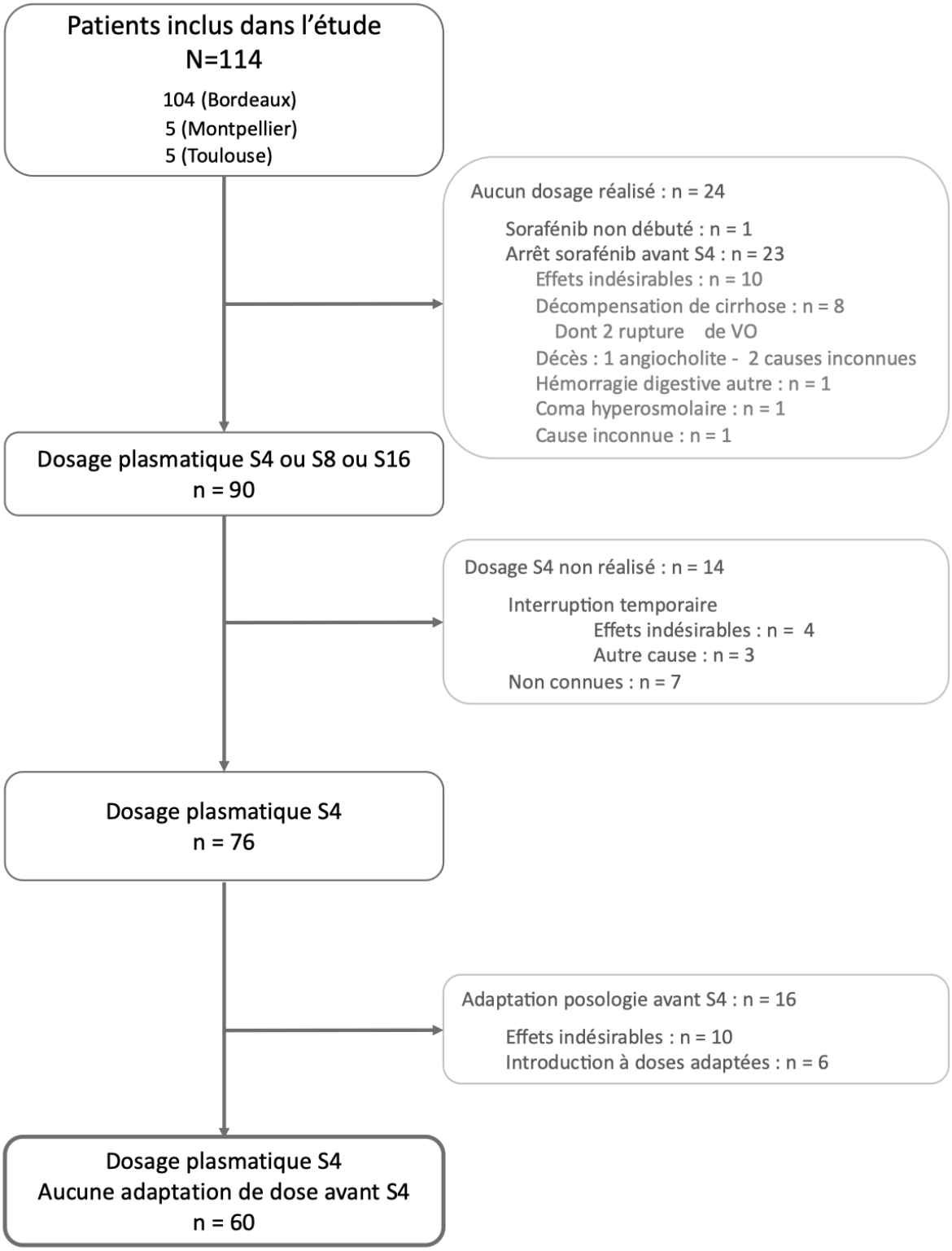

Figure 6: Diagramme de flux

A. Patients : données à l'inclusion

Ces résultats concernent les 60 patients ayant bénéficié d'un dosage à la semaine 4 sans adaptation posologique ou interruption préalable.
Les caractéristiques à l'inclusion de la population sont présentées dans le tableau n°3.

Dans notre étude et dans le groupe analysé, 82 % des patients étaient des hommes et l'âge moyen à l'initiation du traitement était 67 ans.

Dans la majorité des cas, le CHC était survenu sur un foie de cirrhose (82%) ou porteur d'une fibrose avancée. L'étiologie de la maladie hépatique était alcoolique dans 50% des cas puis le plus souvent d'origine virale (VHB ou VHC) ou métabolique (21 et 23% respectivement). La cause de l'hépatopathie chronique était mixte dans 40 % des cas. 73% des patients avait un score de Child-Pugh A5 ou 6 à l'initiation du traitement, 13 % étaient B7 et 7 % avait un score >7. Le score n'a pas été évalué pour les patients qui avaient un foie considéré comme sain (n=4).

Une biopsie de la tumeur avait été réalisée dans un peu plus de 50% des cas. Dans la moitié des cas il s'agissait d'un CHC à contingent majoritairement bien différencié, plus rarement moyennement à peu différencié.

Le stade de la classification BCLC le plus représenté était le stade C dans 83% des cas. 17% des patients étaient BCLC B. Il n'y avait aucun patient BCLC A ou D.

Dans 66% des cas, les patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur au sorafénib, le plus souvent de type loco-régional par chimio-embolisation (70% des cas). 35% des patients étaient primo-traité au sorafénib.

A l'initiation du traitement, les patients étaient le plus souvent en bon état général, OMS 0 ou 1 (52 et 45% respectivement) et il n'y avait aucun OMS3. Une ascite à l'inclusion n'était présente que chez 5% des patients, le plus souvent modérée et aucun patient n'avait de stigmate d'encéphalopathie à l'initiation du traitement.

La maladie était métastatique à l'initiation du traitement dans 24% des cas, le plus souvent au niveau ganglionnaire ou pulmonaire et dans un tiers des cas, il s'agissait d'une atteinte extra-hépatique multi-site. Il existait une thrombose portale dans 41 % des cas.

Sur le plan biologique, le taux d'alpha-fœtoprotéine moyen à l'initiation du traitement était de 12886 ng/mL et 38% des patients avait un taux >400ng/mL.

Dans cette population d'analyse principale, la durée moyenne de traitement était de 19 semaines toutes doses confondues (13semaines à pleine posologie 400mg*2).

Les causes d'arrêt du traitement ont été : la progression chez 55% des patients (n=33), la survenue d'un effet indésirable ou une altération de l'état général dans 13% des cas (n=8), le décès dans 11% des cas (n=7), la survenue d'un événement hémorragique (incluant la rupture de varices œsophagiennes) ou thrombotique chez 4 patients, les perturbations du bilan hépatique chez 2 patients et la compliance médiocre au traitement chez 1 patient. 5 patients étaient encore en traitement au moment de l'analyse.

Tableau 3 : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans l'analyse principale - n= 60

Caractéristiques	Variables	n = 60
Sexe, n (%)		
	Homme	49 (82)
	Femme	11 (18)
Age (années)		
	Moyenne (Écart-type)	67 (9,3)
	<70 ans n (%)	33 (55)
	>70 ans n (%)	27 (45)
OMS, n (%)		
	0	31 (52)
	1	27 (45)
	2	2 (3)
	3	0
Étiologie de la maladie hépatique, n (%)		
	Alcool	28 (47)
	Virus	12 (20)
	Métabolique	13 (22)
	Autre	3 (5)
	Non adapté	4 (7)
	Mixte*	24 (40)
Histologie, n (%)		
	F0 – F2	11 (18)
	F3 - F4	49 (82)
Child-Pugh score, n (%)		
	5-6	44 (73)
	7	8 (13)
	> 7	4 (7)
	Données manquantes	4 (7)
BCLC, n (%)		
	A	0
	B	10 (17)
	C	50 (83)
	D	0

NA : Non adapté
**Mixte : En cas de cause combinée alcoolique et virale, étiologie considérée comme alcoolique.*

Tableau 3 (suite) : Caractéristiques à l'inclusion des patients inclus dans l'analyse principale - n= 60

Caractéristiques	Variables	
Caractéristiques tumorales, n (%)		
	Macro-invasion vasculaire	29 (50)
	Thrombose porte	24 (41)
	Envahissement extra-hépatique	14 (24)
Ascite, n (%)		
	Absente	56 (93)
	Modérée	3 (5)
	Abondante	1 (2)
Encéphalopathie, n (%)		
	Absente	0
	Obnubilation	0
Traitement antérieur		
	Oui	38 (66,6)
	Non	19 (33,3)
PQ (G/L)		
	Moyenne (Écart-type)	174,02 (110,5)
TP (%)		
	Moyenne (Écart-type)	79,2 (18,8)
Albumine (g/L)		
	Moyenne (Écart-type)	34,9 (5,5)
Bilirubine totale (µmol/L)		
	Moyenne (Écart-type)	23,6 (27,2)
AFP (ng/mL)		
	Moyenne (Écart-type)	12918,1 (43357,7)
	> 400, n (%)	23 (38)
	< 400, n (%)	37 (62)

NA : Non adapté

B. Analyse des échantillons sanguins – évaluation de la concentration plasmatique en sorafénib à S4, S8 et S16.

Parmi les 114 patients inclus, 90 patients ont bénéficié d'au moins un dosage (semaine 4, semaine 8 ou semaine 16 confondues) dont 76 ont bénéficié d'au moins un dosage à la semaine 4 (S4). Au total, 197 échantillons plasmatiques ont été analysés.

38 patients parmi les 114 inclus initialement dans l'étude n'ont pas eu de dosage plasmatique à la semaine 4. Parmi ces patients, 23 ont arrêté le traitement définitivement avant cette échéance : 10 patients ont présenté un effet indésirable de grade III, 7 patients ont présenté une décompensation de leur cirrhose (Incluant deux ruptures de varices œsophagiennes), 1 patient a présenté une hémorragie digestive non cirrhotique, 3 patients sont décédés et un patient a présenté une décompensation de son diabète à type de coma hyperosmolaire. La raison de l'arrêt du traitement du dernier patient n'est pas connue. Concernant les décès, la cause était une complication infectieuse à type d'angiocholite pour un des patients. Elle n'a pas été retrouvé pour les deux autres.
Parmi les autres patients, 4 n'ont pas eu le dosage à la semaine 4 en raison de la survenue d'une toxicité de grade III ayant entrainé une interruption uniquement temporaire du traitement. Aucun dosage précoce de la concentration en sorafénib n'a été réalisé de manière anticipée en cas de modification de dose ou d'arrêt précoce du traitement entre S0 et S4.
En dehors de la survenue d'un effet indésirable, la cause principale de non réalisation du dosage était le plus souvent un non-respect du protocole (non-respect du délai entre la dernière prise du traitement et le prélèvement sanguin) ou une décompensation de l'hépatopathie sous-jacente incompatible avec la poursuite du traitement.

La valeur moyenne de la concentration plasmatique en sorafénib à la semaine 4 était de 4725,28ng/mL (écart-type 3667) et la valeur médiane de 3738,5 ng/mL (q1-q3 2383-5991) avec une forte variabilité interindividuelle (valeur minimale à 589 et maximale à 22340ng/mL). Le délai moyen de réalisation du dosage après la dernière prise de sorafénib était de 13h46 lorsque le traitement était pris à pleine dose (deux prises par jour).

17 patients ont poursuivi le traitement à pleine posologie (400mg*2 par jour) jusqu'à S16 et ont bénéficié des trois dosages à S4, S8 et S16. Chez ces patients, les valeurs moyennes de la concentration plasmatique en sorafénib à S4, S8 et S16 étaient de 3804 (ET1733), 3854 (ET1625) et 3083(ET1425) ng/mL respectivement (p=0,2785) (figure 7).

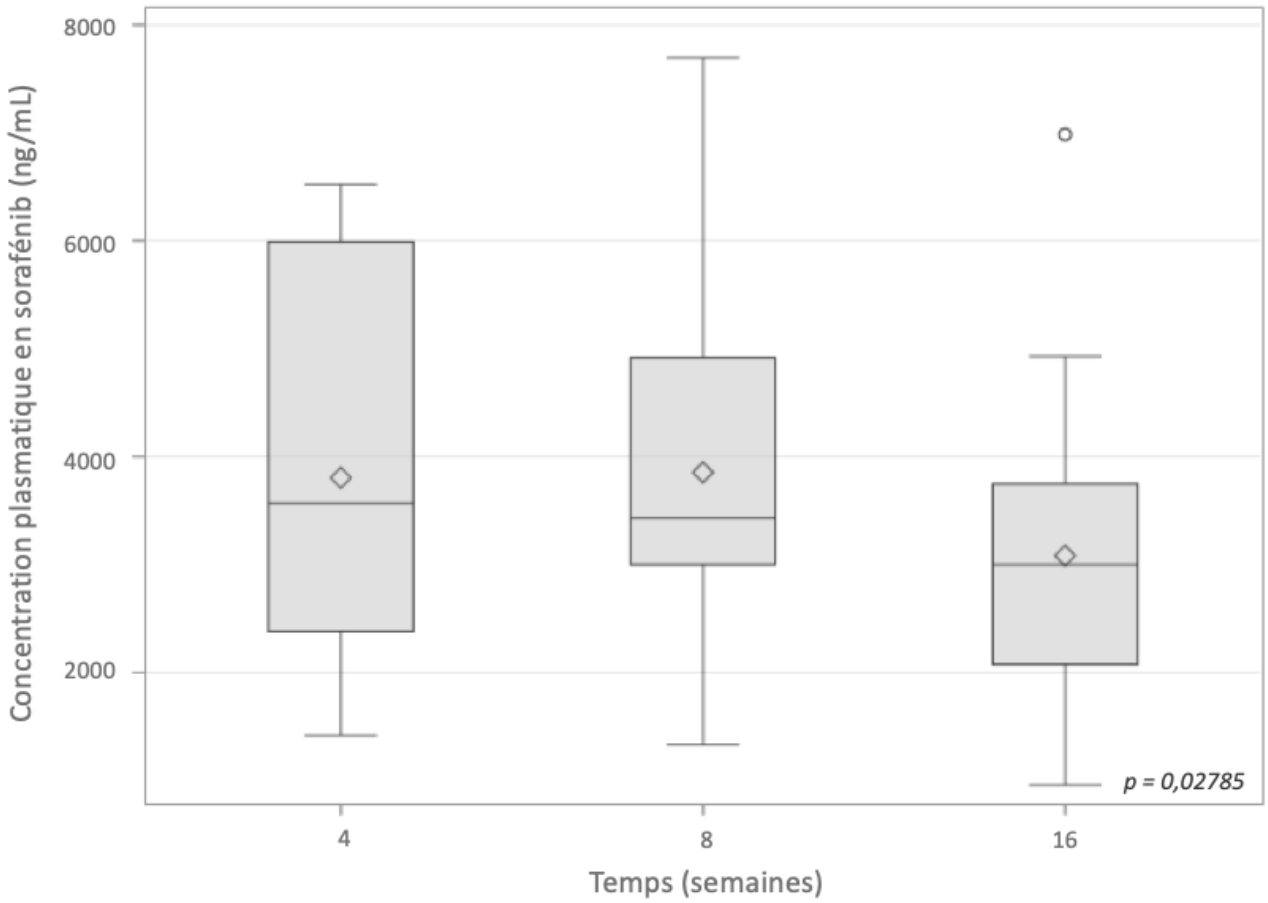

*Figure 7 : Comparaison des concentrations plasmatiques en sorafénib en fonction du temps chez 17 patients traités à la dose fixe de 400mg*2 par jour.*

Les losanges indiquent les valeurs moyennes. Les cases indiquent les valeurs médianes et les extrémités des lignes verticales indiquent les valeurs minimales et maximales. Le bas et le haut des cases représentent les premiers et troisièmes quartiles.

C. Recueil des effets indésirables

Le recueil des effets indésirables a été réalisé lors des différentes consultations au moyen d'un carnet de suivi complété par le patient tout au long de l'étude. Chaque effet secondaire était gradé selon la classification du National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0.

Sur les 114 patients inclus dans l'étude et sur l'ensemble du suivi, 92 (80%) ont présenté au moins un effet indésirable tout grade confondu ; 73 (65%) patients ont eu au moins un effet indésirable (EI) de grade égal ou supérieur à II et 28 (24%) patients ont au moins eu un effet indésirable de grade III. Les effets indésirables les plus fréquents (>5%) ont été l'asthénie, le syndrome main-pied, la diarrhée, l'hypertension artérielle, l'anorexie et la perte de poids. Les effets indésirables de grade III étaient représentés par le syndrome main-pied (10% des patients), la diarrhée (4%), l'asthénie (6%), l'HTA (2%) et les douleurs abdominales (2%).
49 patients (43%) ont présenté un effet indésirable nécessitant une adaptation de dose. Il n'y a pas eu d'effet indésirable de grade IV.

Sur la population d'analyse principale des 60 patients, 36 patients (60%) ont eu au moins un effet indésirable de grade égal ou supérieur à II et 9 patients (15%) ont au moins eu un effet indésirable de grade III. Les effets indésirables les plus fréquents étaient identiques à ceux constatés dans la population des 114 patients. Le détail est présenté dans le tableau 4.

Les effets secondaires de grade III ont été les suivants : Syndrome mains-pieds (n=3, 5%), diarrhées (n=3, 5%), asthénie et anorexie (n=2, 3%), perte de poids (n=1, 2%) et hypertension artérielle (n=1, 2%. La prévalence de ces effets indésirables de grade III était de 3, 5 et 5% respectivement aux 4ème, 8ème et 16ème semaine de traitement.

La répartition, le type et le grade des principaux effets secondaires à S4, S8 et S16 au sein de la population d'analyse principale sont détaillés dans le tableau 5.

Sur les 60 patients, 20 patients (33%) ont présenté un effet indésirable nécessitant une adaptation de dose (DLT) au cours du suivi (S8 ou S16). Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une adaptation de la posologie (DLT, n=20) ont été les suivants : Asthénie (17%), diarrhées (13%), syndrome main-pied (10%).

Parmi les 38 patients n'ayant pas bénéficié d'un dosage plasmatique à la semaine 4, 18 patients avaient dû arrêter le traitement en raison de la survenue d'un effet indésirable de

grade II ou III durant les 4 premières semaines (pour 12 patients il s'agissait d'un arrêt définitif et pour 6 patients, temporaire).

Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt précoce définitif du traitement avant S4 (n=12) ont été : Altération de l'état général avec asthénie et anorexie (n=4), syndrome mains – pieds (n=3), éruption cutanée (n=1), les deux en même temps (n=1), diarrhée (n=1) et douleurs abdominales (n=2).

Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt temporaire du traitement avant S4 (n=4) ont été : Asthénie et anorexie (n=2), syndrome main-pieds (n=2), survenue d'une éruption cutanée (n = 1) et nausée (n = 1).

Tableau 4 : Effets indésirables

Recueil des effets indésirables		
Effets indésirables	Grade I/II	Grade III
Asthénie, n (%)	22 (37)	1(2)
Perte de poids, n (%)	13 (22)	1 (2)
Anorexie, n (%)	13 (22)	2 (4)
HTA, n (%)	18 (30)	1 (2)
Diarrhée, n (%)	25 (42)	3 (5)
Syndrome main pieds, n (%)	23 (38)	3 (5)
Alopécie, n (%)	8 (13)	1 (2)
Mucite / Agueusie, n (%)	9 (15)	0
Douleurs abdominales, n (%)	4 (7)	0
Douleurs osseuses et des membres, n (%)	9 (15)	0
Eruption cutanée, n (%)	6 (10)	0
Nausée / vomissement, n (%)	3 (5%)	0

Tableau 5: Effets indésirables en fonction du temps

Recueil des effets indésirables	S0-S4	S4-S8	S8-S16
Sorafénib en cours, tout patient, n (%)	60	54	32
Pleine dose, n (%)	60 (100%)	42 (78)	14 (40)
Autre, n (%)	0	12 (22)	16 (50)

Effets indésirables n(%)*	Tous	GII	GIII	Tous	GII	GIII	Tous	GII	GIII
Aucun effet indésirable, n (%)*	12 (20)			16 (34)			8 (26)		
Effet indésirable de GIII n (%)*	3(4)			4 (5)			2(5)		
Asthénie, n (%)	20 (33)	10	0	14 (30)	7	2	6 (20)	4	0
Perte de poids, n (%)	10 (17)	5	0	4 (8)	1	1	4 (13)	2	0
Anorexie, n (%)	9 (15)	4	1	5 (11)	3	1	3 (10)	2	0
HTA, n (%)	17 (28)	4	1	5 (11)	2	0	0		
Diarrhée, n (%)	24 (40)	5	0	20 (43)	4	1	18 (60)	6	2
Syndrome main pieds, n (%)	15 (25)	4	1	16 (34)	5	2	10 (33)	7	0
Alopécie, n (%)	5 (8)	0	0	5 (11)	0	1	5 (17)	0	0
Mucite / Agueusie, n (%)	6 (10)	2	0	2 (4)	0	0	1 (3)	0	0
Douleurs abdominales, n (%)	4 (7)	2	0	4 (8)	0	0	0		
Douleurs osseuses et des membres, n (%)	6 (10)	1	0	2 (4)	2	0	3 (10)	0	0
Eruption cutanée, n (%)	3 (5)	1	0	2 (4)	0	0	2 (6)	0	0
Prurit / Brulure, n (%)	1 (2)	0	0	1 (2)	0	0	0		
Dysphonie / Enrouement, n (%)	2 (3)	0	0	2 (4)	0	0	1 (3)	0	0
Nausée / vomissement, n (%)	2 (3)	1	0	0			1 (3)	1	0
Paresthésie, n (%)	0			0			0		

*Parmi les patients traités à S4, S8, S16

D. Analyse principale : Association entre la concentration en sorafénib à S4 et la survenue d'effets secondaires de grade III ou IV

1. Association entre la concentration plasmatique en sorafénib à S4 et toute toxicité de grade III au cours du suivi.

Sur les 114 patients inclus dans l'étude, 76 ont bénéficié d'un dosage de la concentration en sorafenib à la semaine 4. Parmi eux, 60 patients étaient à pleine dose (400mg deux fois par jour) et n'avaient pas bénéficié d'adaptation de dose.

Chez ces 60 patients, la concentration plasmatique moyenne en sorafénib était de 4725,28ng/mL (écart-type 3667), 36 patients (60%) ont eu au moins un effet indésirable de grade égal ou supérieur à II et 11 patients (18%) ont eu un effet indésirable de grade III.

La concentration plasmatique moyenne en sorafénib à la semaine 4 chez les patients ayant présenté un effet secondaire de grade III était significativement supérieure à la concentration plasmatique moyenne chez les patients n'en ayant pas présenté (7166,8 ng/mL (E écart-type 2799,3) *vs* 4222,5 ng/mL (écart-type 6113,4) respectivement (p=0,0218)) (Figure 8).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative si l'on considérait les EI de grade ≧ II.

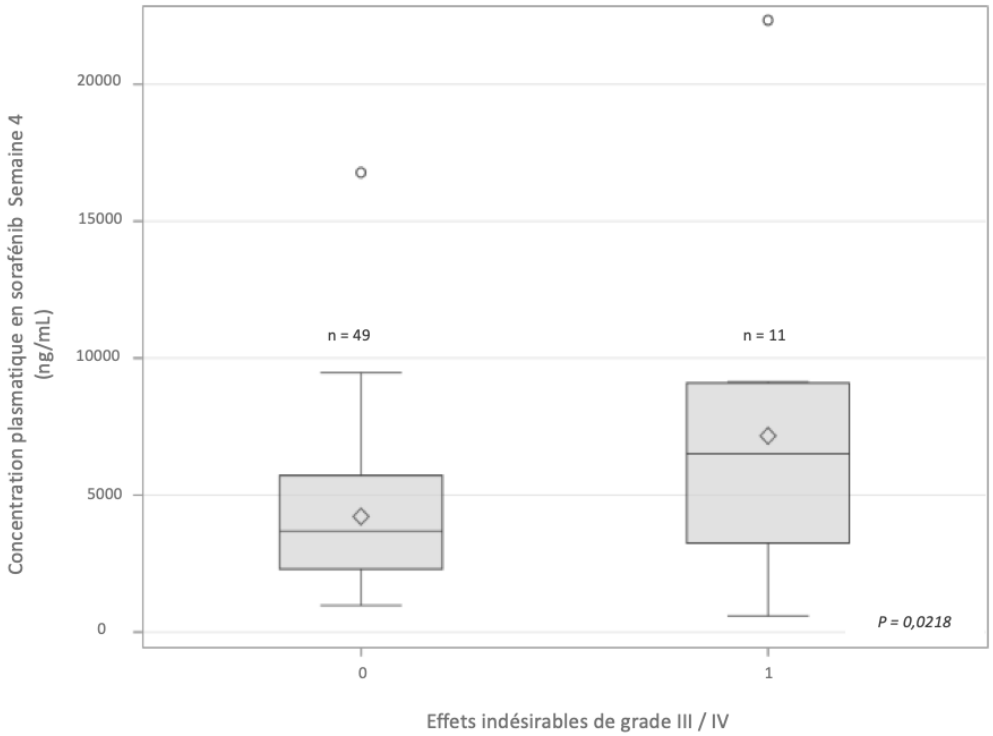

Figure 8 : Comparaison des moyennes de concentration plasmatique en sorafénib (S4)

Les losanges indiquent les valeurs moyennes. Les cases indiquent les valeurs médianes et les extrémités des lignes verticales indiquent les valeurs minimales et maximales. Le bas et le haut des cases représentent les premiers et troisièmes quartiles.

2. Régression logistique : facteurs associés à la survenue d'une toxicité de grade III/IV.

2.1 En analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 6.

En analyse univariée, les facteurs statistiquement associés à la survenue d'un effet secondaire de grade III (seuil 0,25) étaient le caractère compensé (Child Pugh 5 ou 6) ou non (Child Pugh > ou = à 7) de la cirrhose (OR 0,236 ; IC95% [0,027- 2,021] ; p = 0,19) et la valeur de la concentration plasmatique en sorafénib à S4 (OR 1,018 ; IC95% [1-1,036] ; p = 0,056).

Tableau 6 : Analyse univariée

	OR	IC 95%	p
Age (années)	0,992	(0,924-1,066)	1,066
Sexe	0,422	(0,048-3,736)	0,44
Fibrose hépatique (≧F3)	2,368	(0,268-20,956)	0,44
Étiologie de l'hépatopathie			0,95
Alcool	1	-	-
Virus	0,700	(0,119-4,104)	
Métabolique	0,700	(0,119-4,104)	
Autre	0,584	(0,058-5,838)	
OMS			0,3812
0	1	-	-
1	1.950	(0,484-7,852)	
2	6,5	(0,335-126,062)	
BCLC	2,368	(0,268-20,956)	0,44
Child-Pugh score	0,236	(0,027-2,021)	**0,18**
Traitement antérieur	1,167	(0,264-5,165)	0,8391
Valeur dosage S4 (100)	1,018	(1,00-1,036)	**0,06**

2.2 En analyse multivariée

En analyse multivariée, seule la valeur de la concentration plasmatique en sorafénib à la semaine 4 semblait associé à la survenue d'un effet secondaire de grade III (OR 1,018 ; IC95% [1-1,036] ; p = 0,056).

Tableau 7 : Analyse multivariée

	OR	IC 95%	p
Child-Pugh score	0,248	(0,028-2,227)	0,21
Valeur dosage S4 (100)	1,018	(1,00-1,036)	**0,06**

E. Analyse secondaire : Association entre la concentration en sorafénib à S4 et la survenue d'un syndrome main pied (SMP) de grade III

Parmi les 60 patients, 13 patients ont présenté un syndrome main pieds de grade >II au cours du suivi (S4 ou S8 ou S16) et 2 patients ont eu un SMP de grade III.

La concentration plasmatique en sorafénib à la semaine 4 était significativement plus élevée chez les patients ayant présenté un syndrome main pied de grade III au cours du suivi que chez ceux n'en ayant pas présenté (8875,3ng/mL (écart-type 11763,8) *vs* 4498,9ng/mL (écart-type 2840,1) respectivement (p=0,0431)).

F. Association entre la concentration en sorafénib à S4 et l'efficacité du traitement : Survie globale (SG), Survie sans progression (SSP)

1. Évaluation de la réponse

Sur les 60 patients, 3 (5%) étaient décédés à S8, 13 (21%) à S16 et 17 (28%) à M6.

Parmi la population d'analyse principale (n=60), 57(95%) patients ont réalisé le scanner de réévaluation à la semaine 8, 35 (58%) patients àS16 et 19 (31%) à M6. Parmi les patients ayant réalisé le scanner de réévaluation, la réponse radiologique était une stabilité dans 74% des cas (n=42) à S8, 60% des cas à M4 (n=21) et dans 68% des cas à M6.

25 % des patients avaient progressé sur le plan radiologique dès S8 (n=15) et 47% (n=28) avaient progressé à M6. 3 patients ont présenté une réponse partielle radiologique et il n'y a eu aucune réponse complète.

Concernant la réponse biologique, 37 patients avaient une aFP significativement élevé à l'initiation du traitement. Une diminution >50% à S8 a été constaté chez 4 patients. Parmi ces 4 patients, 2 présentaient une réponse partielle radiologique à S16 (persistante à M6 pour l'un des deux), 1 était toujours stable à M6 et un est décédé dans un contexte d'altération de l'état général et de perturbation du bilan hépatique.

2. Survie globale

Dans cette étude, la médiane de survie globale des 60 patients ayant bénéficié d'un dosage à la semaine 4 sans adaptation de dose préalable était de 35 semaines (28-35) (figure 9).
Il n'existait pas de corrélation entre la concentration plasmatique en sorafénib à la semaine 4 et la survie globale (modèle de Cox : Hazard ratio (HR) = 1,001, IC95% [0,99-1,01], p=0,82).

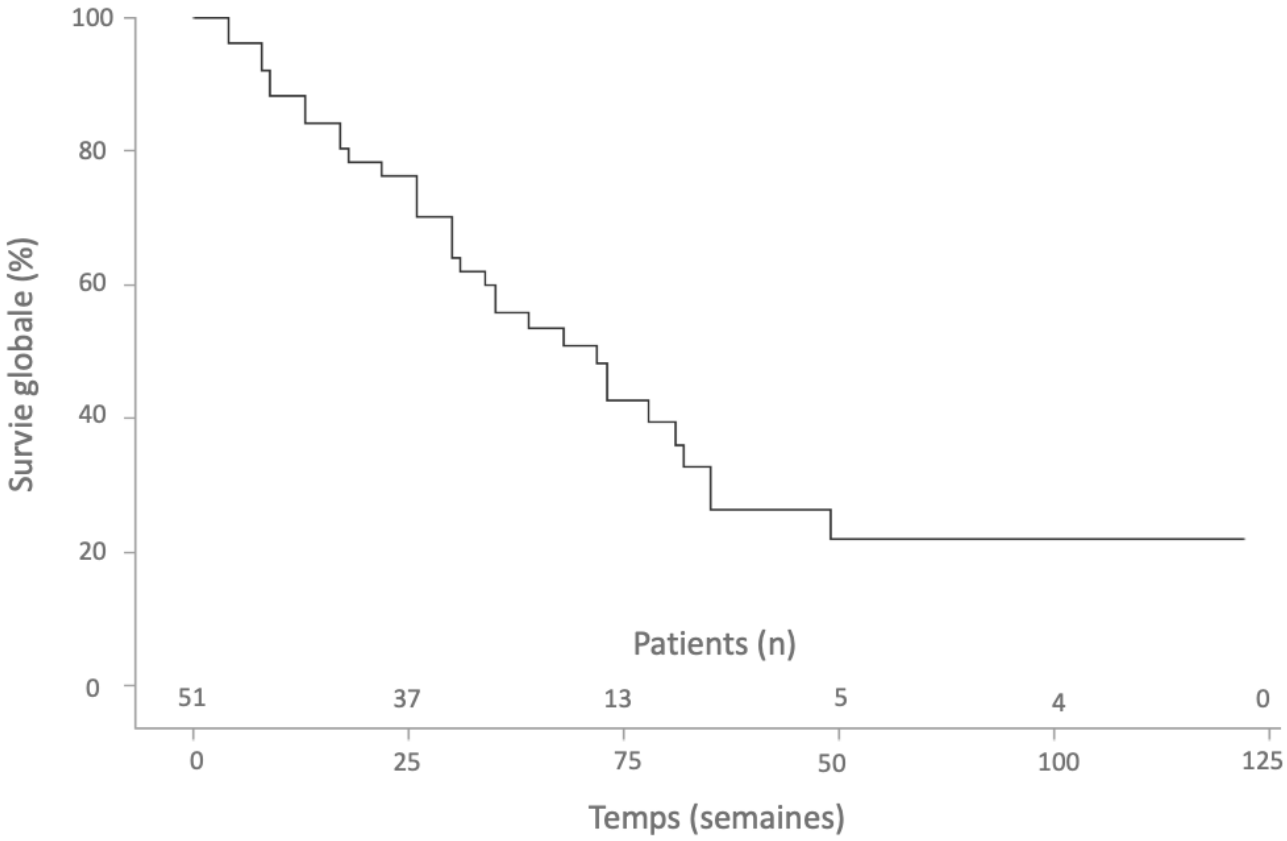

Figure 9 : Probabilité de survie globale (Kaplan-Meyer)

3. Survie sans progression

La médiane de survie globale des 60 patients ayant bénéficié d'un dosage à la semaine 4 sans adaptation de dose préalable était de 16 [8-34] semaines) (figure 10).

Il n'existait pas de corrélation entre la concentration plasmatique en sorafénib à la semaine 4 et la survie sans progression (modèle de Cox : HR 0,99, IC95% [0,98-1,00], p=0,43).

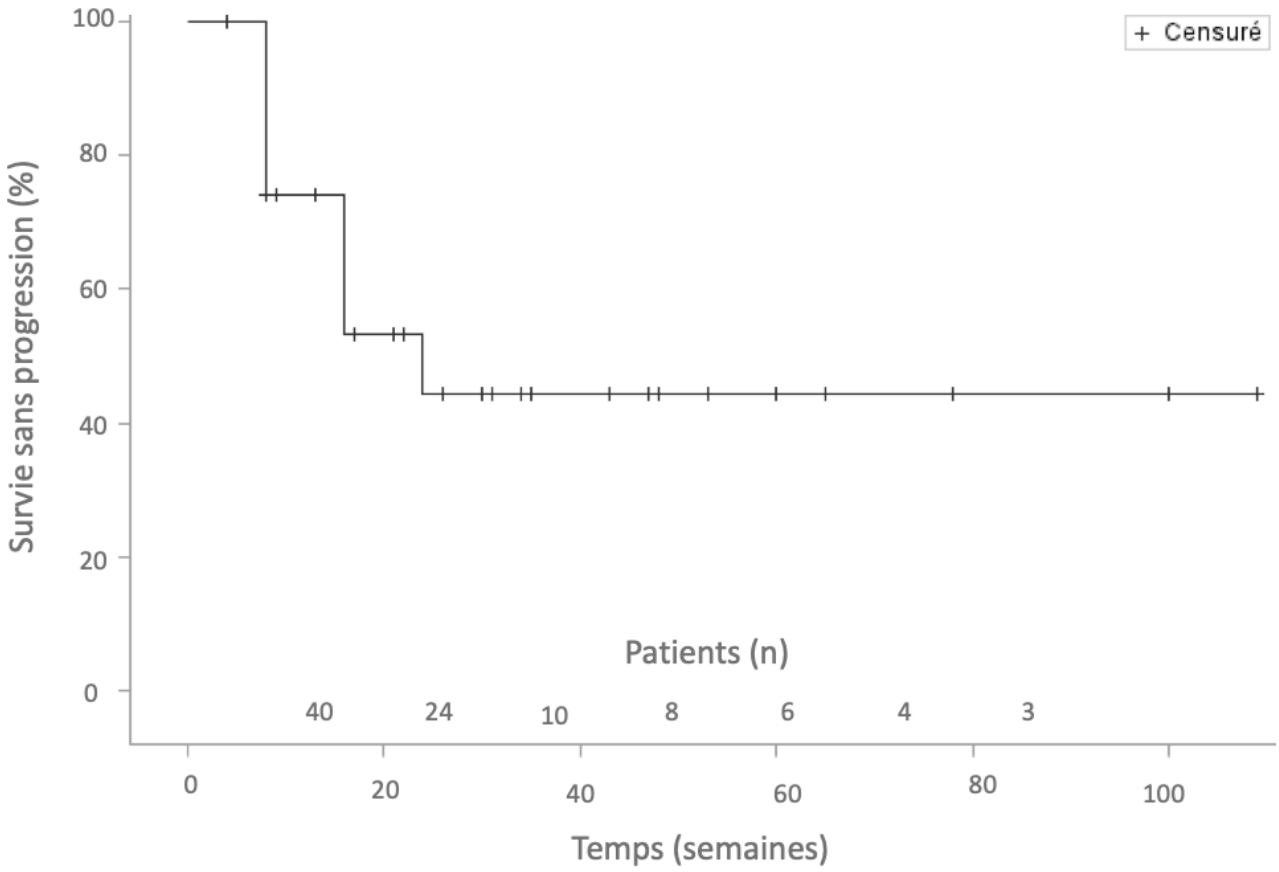

Figure 10 : Probabilité de survie sans progression (Kaplan-Meyer)

G. Analyse de sensibilité : Profil des patients ayant arrêté le traitement par sorafénib avant S8 et identification des causes d'arrêt du traitement.

Parmi les 114 patients, la durée moyenne de traitement toutes doses confondues était de 14,5 semaines (ET 13,2) et de 8,5semaines (ET9,6) à pleine dose avec un nombre minimum de 2 semaines de traitement et une durée maximum de 100 semaines au moment de l'interprétation des résultats.

Parmi les 114 patients inclus dans l'étude, 43 patients ont arrêté le traitement avant la 8ème semaine de traitement et donc avant la première évaluation scanographique.

L'analyse comparative des patients ayant poursuivi le traitement au-delà de la semaine 8 (n= 71) *vs* les patients ayant arrêté le traitement (n=43) est présenté dans le tableau 8.

Seul le statut OMS à l'inclusion et la valeur du marqueur alpha-fœtoprotéine avant l'initiation du traitement étaient significativement différents entre les deux groupes. Les patients ayant arrêté le traitement avant la semaine 8 présentaient un taux significativement plus élevé d'alpha-fœtoprotéine et un statut OMS moins bon que les patients ayant poursuivi le traitement.

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques des patients ayant arrêté le sorafénib avant S8 et des patients ayant poursuivi le traitement au-delà de S8

Caractéristiques	Durée du traitement > 8 semaines (n = 71)	Durée du traitement < 8 semaines (n = 43)	p
Sexe, n (%)			0,34
Homme	58 (82)	38 (88)	
Femme	13 (18)	5 (12)	
Age (années)			0,99
Moyenne (Écart-type)	66,8 (9,6)	66,8 (9,4)	
OMS, n (%)			0,04
0	39 (55)	18 (42)	
1	31 (44)	20 (28)	
2	1 (1)	5 (12)	
Étiologie de la maladie hépatique, n (%)			0,38
Alcool	28 (39)	21 (49)	
Virus	17 (24)	10 (23)	
Métabolique	15 (21)	8 (19)	
Autre	4 (6)	0	
Non adapté	6 (8)	4 (9)	
Fibrose, n (%)			0,87
F0 – F2	14 (20)	9 (21)	
F3 - F4	57 (80)	34 (79)	
Child-Pugh score, n (%)n			0,11
5-6	53 (75)	26 (60)	
≧ 7	18 (25)	17 (40)	
BCLC, n (%)			0,15
B	18 (25)	6 (14)	
C	53 (75)	37 (86)	

Tableau 8 : (Suite) Caractéristiques cliniques des patients ayant arrêté le sorafénib avant S8 et des patients ayant poursuivi le traitement au-delà de S8

Caractéristiques	Durée du traitement > 8 semaines (n = 71)	Durée du traitement < 8 semaines (n = 43)	p
Caractéristiques tumorales, n (%)			
Macro-invasion vasculaire	33 (46)	19 (44)	0,37
Thrombose porte	28 (40)	17 (40)	0,84
Envahissement extra-hépatique	19 (27)	15 (35)	0,35
Infiltrant	35 (49)	24 (56)	0,59
Ascite, n (%)			0,98
Absente	66 (93)	40 (93)	
Modérée	5 (7)	3 (7)	
Traitement antérieur, n (%)			0,71
Oui	22 (31)	15 (35)	
Non	41 (58)	24 (56)	
Données manquantes	8 (11)	4 (9)	
AFP pré-thérapeutique (ng/mL)			0,05
Moyenne (Écart-type)	10484 (39807)	35223 (92279)	
AFP S4 (ng/mL)			0,86
Moyenne (Écart-type)	12833 (71058)	15274 (33366)	
Valeur dosage sorafénib S4 (ng/mL)			0,12
Moyenne (Écart-type)	4363 (3404)	6037 (3698)	

IV. Discussion

A l'heure de l'arrivée des nouvelles alternatives thérapeutiques et afin d'optimiser l'administration et la poursuite au long cours d'un traitement palliatif comme le sorafénib, l'identification de facteurs prédictifs de toxicité apparaît aujourd'hui essentiel. Si plusieurs biomarqueurs et facteurs prédictifs précoces ont été proposés afin d'anticiper la toxicité au sorafénib, aucun facteur cliniquement pertinent n'a encore été validé. En revanche, plusieurs études ont suggéré un impact significatif de la pharmacocinétique et plus précisément que les

effets indésirables liés au sorafenib pourraient être corrélés à la concentration sérique du médicament(108) (10)(103).
Entre novembre 2016 et mars 2018, 114 patients ont été inclus dans notre étude prospective multicentrique qui avait pour objectif principal l'étude de l'association entre le dosage de la concentration plasmatique en sorafénib quatre semaines après le début du traitement et la survenue d'un effet indésirable de grade III-IV au cours du suivi. A notre connaissance, il s'agit de la première étude prospective multicentrique s'étant attaché à la recherche directe d'une corrélation entre la concentration plasmatique en sorafénib et la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par sorafénib pour un carcinome hépatocellulaire avancé.

Parmi les 114 patients inclus initialement dans notre étude, 60 patients ont poursuivi le traitement sans adaptation de dose préalable jusqu'à la semaine 4 et ont pu bénéficier d'un dosage de la concentration plasmatique en sorafénib à cette échéance. Ces 60 patients ont constitué la population d'étude principale. Cette population était marquée par un sex ratio à prédominance masculine (82% *vs* 18%) et une moyenne d'âge assez élevée (67 ans (9,3) dont 45% avec un âge > 70 ans). L'étiologie de la maladie hépatique était essentiellement alcoolique (50%), virale (21%), métabolique (23%) et dans 40% des cas mixte. 17% des patients était BCLC B et 82% BCLC C. Ces caractéristiques sont comparables à celle de l'essai de phase III SHARP à l'exception de l'étiologie qui était principalement virale (50%) dans l'essai SHARP.
38 patients n'ont pas eu de dosage à la semaine 4, les causes principales de non réalisation ont été le plus souvent la survenue d'un effet indésirable nécessitant une adaptation posologique définitive ou transitoire, la décompensation de l'hépatopathie sous-jacente ou un non-respect du protocole (non-respect du délai entre la dernière prise du traitement et le prélèvement sanguin). L'effet indésirable précoce le plus fréquent ayant nécessité une interruption de traitement était le syndrome main-pied. Ceci est compatible avec la méta-analyse de Zhang qui avait permis de montrer que le syndrome main-pied survenait le plus souvent précocement, dans les 6 premières semaines après initiation du traitement(115).

Les concentrations moyennes et médianes de sorafénib évaluées à la semaine 4 chez les patients traités à pleine dose étaient respectivement de 4725ng/mL (ET 3667) et 3738,5 ng/mL (2383-5991)). Il existait une forte variabilité interindividuelle (coefficient non calculé) avec une valeur minimale à 589 et une valeur maximale à 22340ng/mL. Ces résultats sont

concordants avec l'étude de Blanchet et al(108) qui retrouvait à posologie identique une valeur médiane autour de 4200 ng/mL (prélèvement réalisé entre 6 et 12heures après la dernière prise) avec également une importante variabilité interindividuelle (coefficient de variation évalué à 53,4 %). Cette importante variabilité interindividuelle est une donnée constante dans les études pharmacologiques s'étant intéressées au dosage du sorafénib (108)(10)(103). Plusieurs facteurs pharmacocinétiques ont déjà été avancés permettant d'expliquer cette variabilité tels que la survenue inconstante, mais fréquente, de diarrhées et l'absence de contrôle et de restriction concernant la prise d'aliments riches en graisses avant l'administration du médicament. Par ailleurs, une variabilité pharmacogénétique de l'UGT1A9 pourraient également expliquer cette variabilité interindividuelle, le sorafénib étant principalement éliminé par glucuronidation.

Dans notre étude, l'incidence totale des effets indésirables tous grades confondus parmi les 114 patients était de 80 % avec une majorité d'effets indésirables peu graves de grade I ou II. Les effets secondaires les plus fréquents ont été l'asthénie, l'anorexie, le syndrome main-pied, les diarrhées et l'hypertension artérielle. Les effets indésirables de grade III les plus fréquents ont été le syndrome main-pieds (10%), la diarrhée (4%) et l'asthénie (6%). Ces résultats sont cohérents avec les deux études princeps de phase III SHARP(4) et ASIA-PACIFIC(2), à l'exception d'une prévalence moins importante des diarrhées de grade III dans notre étude (4% vs 8 et 8% respectivement pour les deux essais princeps). Ceci peut être lié à la prescription systématique anticipée d'anti-diarrhéique de manière concomitante à l'initiation du traitement.

Concernant le groupe de 60 patients utilisé pour l'analyse principale, 80% des patients ont également présenté un effet indésirable (tous grades confondus, n = 48), 15% ont présenté un effet de grade III et 33% ont présenté un effet indésirable nécessitant une adaptation de dose. Les effets de grade III au sein de la population d'analyse principale ont été : Syndrome mains-pieds et diarrhées (5%), asthénie et anorexie (3%), perte de poids et hypertension artérielle (2%)). Le nombre décrit d'effets indésirables de grade III dans notre population d'analyse principale est donc plus faible que dans la population totale et dans les études princeps. Ceci s'explique par le choix de ne sélectionner pour l'analyse principale uniquement les patients ayant poursuivi le traitement jusqu'à S4 sans adaptation de dose. Ceci exclu par définition les patients ayant arrêté précocement le traitement ou diminué la posologie en

raison de la survenue d'un effet indésirable de grade III. De fait, parmi les 54 patients non inclus dans l'analyse principale, 24 patients avaient dû arrêter le traitement ou adapter la posologie avant la semaine 4 en raison de la survenue d'un effet indésirable précoce, le plus souvent de grade III. En dépit du protocole établi, aucun dosage précoce de la concentration en sorafénib n'a été réalisé de manière anticipée chez ces patients lors de l'adaptation posologique ou de l'arrêt précoce avant S4 et nous ne pouvons donc pas discuter de la valeur du dosage sérique chez ces patients particulièrement sensibles au traitement.

Dans notre étude, la valeur de la concentration plasmatique en sorafénib à la semaine 4 était associée de manière statistiquement significative à la survenue d'un effet secondaire de grade III au cours du suivi (p=0,02). En analyse multivariée, la valeur de ce dosage paraissait être le seul facteur effectivement corrélé de manière indépendante à la survenue d'un effet indésirable de grade III même si le p était à la limite de la significativité (p = 0,06). Ceci s'explique par un probable manque de puissance liée au faible nombre d'événements de grade III survenue au sein de la population sélectionnée. A noter également la présence parmi les patients ayant présenté un effet indésirable de grade III d'une valeur aberrante, très inférieure aux autres (589ng/mL) possiblement en lien avec un arrêt non signalé du traitement ayant précédé le prélèvement. Du fait du faible nombre d'événement, la détermination d'un seuil à partir duquel il existerait un risque plus important de présenter des effets indésirables de grade élevé n'a pas pu être réalisé.

Plusieurs études antérieures(91)(92) ont suggéré que l'intensité du syndrome main-pied (SMP) était corrélé avec la survie. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés plus précisément au lien entre concentration en sorafénib et survenue d'un SMP. Dans notre étude, les patients qui ont présenté un SMP de grade III présentait une concentration plasmatique en sorafénib significativement plus élevée (p=0,043) que ceux n'en ayant pas présenté. Ces résultats sont néanmoins à interpréter avec prudence en raison du très faible nombre d'évènements. Il n'y avait pas de lien si nous considérions les SMP de grade supérieur ou égale à II.

Parmi les patients inclus dans notre analyse principale, 17 ont poursuivi le traitement à pleine posologie (400mg*2 par jour) jusqu'à S16 et ont bénéficié des trois dosages à S4, S8 et S16.

Chez ces patients, la valeur moyenne de la concentration plasmatique en sorafénib à S16 était plus basse que la concentration plasmatique à S4 et S8 (3083ng/mL (ET1425) à S16 *vs* 3804 (ET1733) et 3854 (ET1625) ng/mL à S4 et S8 respectivement). Il existait donc une tendance à la décroissance de la concentration plasmatique au cours du temps même si le p n'est pas significatif, probablement par manque de puissance lié au faible nombre de patients. Ces données sont congruentes avec l'étude de Boudou-Rouquette et al(10) dans laquelle la valeur de la médiane de l'AUC0-12 (modélisation de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en sorafénib entre 0 et 12h00 après la prise) à S16 était significativement plus basse que la valeur médiane de l'AUC0-12 évaluée à S8.

Afin d'expliquer cette décroissance, plusieurs hypothèses ont déjà été évoquées comme :

(i) l'augmentation de la fréquence des diarrhées, le plus souvent de manière retardée, pouvant être responsable secondairement d'une diminution de l'absorption intestinale,

(ii) l'expression induite de pompes à efflux dans la paroi de l'intestin, telles que ABCG2 par analogie avec l'imatinib(116).

La possibilité d'une auto-induction du métabolisme du sorafénib peut être également discutée même si *in vitro* les activités du CYP1A2 et du CYP3A4 n'avaient pas été modifiées après traitement de cultures d'hépatocytes humains par le sorafénib, indiquant qu'il est improbable que le sorafénib soit un inducteur enzymatique du CYP1A2 et du CYP3A4.

La décroissance progressive de la concentration plasmatique en sorafénib pose la question de la pertinence d'une stratégie d'escalade de dose secondaire, d'autant plus qu'une telle stratégie a déjà montré des bénéfices dans le mélanome métastatique(11). Pour le CHC, une étude de phase II a déjà évalué l'efficacité d'une stratégie semblable au moment de la progression radiologique et n'a pas montré de bénéfice en termes de survie(68). Néanmoins, ces constatations pourraient faire discuter une majoration secondaire du traitement de manière ciblée et personnalisée en fonction des valeurs de concentrations sériques, de la tolérance et des données de progression.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés l'association entre la concentration en sorafénib et les données de survie sans progression et globale. Très peu d'études antérieures ont étudié cette corrélation mais il avait déjà été suggéré qu'une exposition sous optimale au traitement pourrait être associée à une réduction de la survie (11). Dans notre étude, la médiane de survie globale et de survie sans progression dans la population des 60 patients,

étaient respectivement de 35(28-5) et 16(8-34) semaines respectivement. Il n'existait pas de corrélation entre la valeur de la concentration plasmatique en sorafénib à S4 et la survie globale ou sans progression. L'absence de corrélation peut être, ici, liée à un manque de puissance mais également à l'absence de prise en compte dans l'analyse principale des patients ayant arrêté ou diminué précocement le traitement. Ceci constitue un très probable biais de sélection, néanmoins, les données de survie estimées pour la population globale des 114 patients sont similaires aux données issues du groupe d'analyse principale.

Les données de survie de notre population d'analyse principale sont inférieures à celle constatées dans les études princeps et les études de cohortes plus récentes. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats. Le premier est que 20% de la population d'analyse présentait à l'inclusion un score de Child-Pugh (CP) ≧B7 dont 7% >7 alors que les études princeps n'incluaient presque uniquement que des patients Child A (<5% de Child B dans les deux études princeps SHARP(4) et ASIA-PACIFIC(2)). Or, les patients CP B ont des survies bien inférieures aux patients CP A. C'est ce qu'a montré Le registre Gideon(65) qui s'est intéressé à l'efficacité du sorafénib en conditions de pratique réelles et en fonction du score de CP. Dans cette étude, les patients présentant un score ≧ 7 présentaient une survie nettement inférieure au CP A5-6 (5.2mois [4.6–6.3] vs 13.6mois [12.8–14.7] respectivement). Le deuxième facteur est celui d'un très probable effet centre puisque l'ensemble des patients ont été inclus dans des centres hospitalo-universitaires. Ceci conditionne un recrutement de patients avec des atteintes souvent plus sévères. De fait, comparativement aux études princeps, notre cohorte incluait un nombre important de patients précédemment traités, notamment par chimioembolisation parfois multiples (50%) et 50% des patients présentaient un envahissement vasculaire macroscopique à l'initiation du traitement (*vs* 30% et 30% respectivement dans l'étude SHARP).

En pratique clinique, beaucoup de patients arrêtent précocement le traitement par sorafénib avant même la première évaluation radiologique (S8). Dans notre étude, plus d'un tiers (n = 43) des patients avaient effectivement arrêtés le traitement avant cette échéance dont 20 (46%) pour cause de mauvaise tolérance du traitement. Afin de mieux cerner ce profil de patients, nous avons choisi de réaliser une analyse de sensibilité afin d'identifier les facteurs prédictifs d'arrêts précoces. Cette analyse a été réalisée sur la population totale des 114

patients et non sur la population d'analyse principale. En effet, une analyse uniquement sur les 60 patients aurait exclue la majorité des patients ayant arrêté le traitement précocement. Dans cette analyse, les patients ayant arrêtés le traitement avant la 8ème semaine avaient un état général plus altéré et un taux d'aFP plus élevé que ceux ayant poursuivis le traitement. Ces deux facteurs sont des facteurs de mauvais pronostiques décrit dans plusieurs études concernant le CHC avancé, indépendamment de la prise du traitement par sorafénib. La valeur du dosage de la concentration plasmatique à S4 ne semblait en revanche pas associée à un arrêt précoce mais il existait par définition un grand nombre de données manquantes (60 dosages / 114 patients) rendant difficile l'interprétation de ce résultat.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, le nombre d'évènements indésirables de grade III au sein de la population d'analyse principale est faible engendrant un très probable manque de puissance. Ce nombre faible d'événement est lié au choix d'avoir analysé la concentration en sorafénib à la quatrième semaine après le début du traitement, ce qui exclut par définition les patients ayant présenté un effet indésirable sévère avant cette échéance. Le choix de la quatrième semaine se justifiait par le fait qu'en pratique clinique, il s'agit classiquement de la première visite après l'initiation du traitement où la concentration résiduelle plasmatique a atteint l'équilibre. Néanmoins, cette analyse probablement trop tardive n'a donc pas permis pas de prendre en compte les données de ces patients particulièrement sensibles au traitement et potentiellement surdosés. La réalisation d'un dosage anticipé, en cas d'arrêt ou interruption précoce du traitement, était initialement prévu dans le protocole et aurait permis d'exploiter les données de ces patients. Malheureusement, aucun de ces dosages n'a été réalisé, ce qui constitue un écart au protocole. Par ailleurs, plusieurs patients d'un centre associé n'ont pas pu être inclus dans l'analyse principale en raison du choix de l'investigateur d'initier le traitement à posologie réduite avec augmentation secondaire.

L'ajout systématique d'un prélèvement sanguin et d'une analyse deux semaines après l'initiation du traitement aurait pu permettre une plus large population d'analyse et fournir des informations complémentaires, d'autant plus qu'il s'agit du délai nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre plasmatique de la molécule.

Une autre des limites pourrait être le mode de recueil des effets indésirables, c'est à dire par le patient lui-même à domicile, et l'absence de convocation systématique des patients lors de

la survenue d'un effet indésirable plus sévère. Ceci engendre un risque de sous ou surestimation des effets indésirables, ensuite gradé uniquement lors de la consultation suivante.

Notre étude a permis de montrer que les patients susceptibles de présenter un effet indésirable de grade III au cours du suivi avait une concentration plasmatique en sorafénib significativement plus élevée que les patients n'en présentant pas. A notre connaissance, il s'agit de la plus importante étude prospective multicentrique ayant porté sur l'analyse des taux sériques en sorafénib chez les patients porteurs d'un CHC avancé. La mise en évidence de cette association à la limite de la significativité statistique (p=0,06) malgré le faible nombre d'événement et l'absence d'identification d'autre facteurs indépendamment associés à la toxicité constitue des points forts de notre étude. La corrélation entre surexposition au traitement et toxicité, l'importante variabilité interindividuelle et l'absence d'autres biomarqueurs validés prédictifs de la tolérance sont autant d'arguments devant faire aujourd'hui discuter la nécessité de la mise en place d'un monitoring du traitement.
Ce monitoring pourrait permettre :
(i) de limiter et prévenir la survenue des effets indésirables responsables de nombreux arrêts et discontinuations, favorisant ainsi la poursuite du traitement sur une durée prolongée,
(ii) de préserver la qualité de vie de ces patients fragiles et
(iii) d'avoir des conséquences en termes de dépenses de santé en diminuant le coût du traitement.

D'autres études sont nécessaires avec un plus grand effectif afin de confirmer cette association et de permettre la détermination d'un seuil ou d'une fourchette thérapeutique permettant de guider le clinicien dans l'optimisation du traitement.
Dans un second temps, il apparaîtrait également important d'analyser l'association entre la valeur du dosage en sorafénib et les facteurs interférant avec son métabolisme, comme la prise de médicaments inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques et l'alimentation.

V. Conclusion :

La mise en évidence d'une association entre la concentration plasmatique du sorafénib et sa tolérance doit faire discuter la mise en place d'un monitoring du traitement chez les patients traités pour un carcinome hépatocellulaire avancé.

En pratique clinique, ceci pourrait avoir un impact majeur sur la prise en charge en permettant de personnaliser au mieux les prescriptions, de limiter les effets indésirables et les interruptions thérapeutiques, favorisant ainsi la poursuite du traitement sur le long terme.

D'autres études sont nécessaires afin de déterminer une fourchette thérapeutique et pour préciser l'association entre concentration plasmatique et efficacité du traitement.

Bibliographie

1. Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépato-gastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 14 août 2018]. Disponible sur: https://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie
2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. janv 2009;10(1):25-34.
3. Hornecker M, Blanchet B, Billemont B, Sassi H, Ropert S, Taieb F, et al. (1) (9) Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model. Invest New Drugs. 1 oct 2012;30(5):1991-2000.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. (6) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 24 juill 2008;359(4):378-90.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-386.
6. Ganne-Carrié N. Comment améliorer le dépistage de l'Hépatocarcinome ? :10.
7. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. (5) Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. oct 2006;5(10):835-44.
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 24 mars 2018;391(10126):1163-73.
9. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. (8) Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. Blood. 15 avr 2007;109(8):3496-9.
10. Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O, Coriat R, Billemont B, Tod M, et al. (2) (10) Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. The Oncologist. 2012;17(9):1204-12.
11. Pécuchet N, Lebbe C, Mir O, Billemont B, Blanchet B, Franck N, et al. (3) (11) Sorafenib in advanced melanoma: a critical role for pharmacokinetics? Br J Cancer. 24 juill 2012;107(3):455-61.
12. Trinchet J-C. [Hepatocellular carcinoma: increasing incidence and optimized management]. Gastroenterol Clin Biol. sept 2009;33(8-9):830-9.
13. Trinchet - 2009 - [Hepatocellular carcinoma increasing incidence an.pdf.
14. Güthle M, Dollinger MM. [Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma]. Radiol. juill 2014;54(7):654-9.
15. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. mars 2012;48(5):599-641.
16. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 22 sept 2011;365(12):1118-27.
17. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc. août 2007;5(8):938-45, 945.e1-4.
18. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis:

incidence and risk factors. Gastroenterology. nov 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
19. Macdonald DC, Nelson M, Bower M, Powles T. Hepatocellular carcinoma, human immunodeficiency virus and viral hepatitis in the HAART era. World J Gastroenterol WJG. 21 mars 2008;14(11):1657-63.
20. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. Semin Liver Dis. févr 2010;30(1):3-16.
21. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault J-C, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. oct 2015;149(5):1226-1239.e4.
22. Yurdaydın C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayi AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. J Viral Hepat. nov 2010;17(11):749-56.
23. Chen C-J, Yang H-I, Su J, Jen C-L, You S-L, Lu S-N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 4 janv 2006;295(1):65-73.
24. Nahon P, Bourcier V, Layese R, Audureau E, Cagnot C, Marcellin P, et al. Eradication of Hepatitis C Virus Infection in Patients With Cirrhosis Reduces Risk of Liver and Non-Liver Complications. Gastroenterology. 2017;152(1):142-156.e2.
25. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 28 mars 2016;8(9):421-38.
26. 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. Hepatol Baltim Md. nov 2002;36(5):1206-13.
27. Khan FZ, Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A. Advances in hepatocellular carcinoma: Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 28 août 2015;7(18):2155-61.
28. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. Hepatol Baltim Md. mars 2016;63(3):827-38.
29. Moudgil V, Redhu D, Dhanda S, Singh J. A review of molecular mechanisms in the development of hepatocellular carcinoma by aflatoxin and hepatitis B and C viruses. J Environ Pathol Toxicol Oncol Off Organ Int Soc Environ Toxicol Cancer. 2013;32(2):165-75.
30. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. févr 2005;42(2):218-24.
31. Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, Bravi F, Rossi M, Talamini R, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. J Hepatol. mars 2014;60(3):606-11.
32. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. 2017;26(5):368-77.
33. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. févr 2013;144(2):323-32.
34. Zhang Z-J, Zheng Z-J, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. juill 2012;97(7):2347-53.
35. Nkontchou G, Aout M, Mahmoudi A, Roulot D, Bourcier V, Grando-Lemaire V, et al. Effect of long-term propranolol treatment on hepatocellular carcinoma incidence in patients with HCV-associated cirrhosis. Cancer Prev Res Phila Pa. août 2012;5(8):1007-14.
36. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a

systematic review. J Hepatol. août 2010;53(2):348-56.
37. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatol Baltim Md. mars 2011;53(3):1020-2.
38. 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.
39. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. J Hepatol. sept 2005;43(3):434-41.
40. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. janv 2008;47(1):97-104.
41. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. The Lancet. 31 mars 2012;379(9822):1245-55.
42. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis. 1999;19(3):329-38.
43. 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.
44. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. Gastroenterology. oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
45. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatol Baltim Md. mars 2011;53(3):1020-2.
46. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003;37(2):429-42.
47. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials1. Radiology [Internet]. 1 juill 2002 [cité 16 avr 2019]; Disponible sur: https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2241011262
48. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatol Baltim Md. nov 2005;42(5):1208-36.
49. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 07 2017;389(10064):56-66.
50. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. J Clin Oncol. 1 févr 2018;36(4_suppl):207-207.
51. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(12):1624-36.
52. Chow PKH, Gandhi M, Tan S-B, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With

Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 juill 2018;36(19):1913-21.
53. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, Yen C-J, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. juill 2015;16(7):859-70.
54. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15_suppl):4003-4003.
55. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 11 2019;380(15):1450-62.
56. Cervello M, Bachvarov D, Lampiasi N, Cusimano A, Azzolina A, McCubrey JA, et al. Molecular mechanisms of sorafenib action in liver cancer cells. Cell Cycle Georget Tex. 1 août 2012;11(15):2843-55.
57. VIDAL - NEXAVAR 200 mg cp pellic - Prescription / délivrance / prise en charge [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/nexavar-73977-prescription_delivrance_prise_en_charge.htm
58. Blanchet B, Billemont B, Barete S, Garrigue H, Cabanes L, Coriat R, et al. Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. Expert Opin Drug Saf. mars 2010;9(2):275-87.
59. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar ®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodige Afef. /data/revues/03998320/00320001/07000073/ [Internet]. 6 mars 2008 [cité 4 déc 2017]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/164722
60. Gauthier A, Ho M. The Role of Sorafenib in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: An Update. Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol. févr 2013;43(2):147-54.
61. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. Mol Cancer Ther. 1 oct 2008;7(10):3129-40.
62. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. Methods Enzymol. 2006;407:597-612.
63. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib Blocks the RAF/MEK/ERK Pathway, Inhibits Tumor Angiogenesis, and Induces Tumor Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Model PLC/PRF/5. Cancer Res. 15 déc 2006;66(24):11851-8.
64. Cheng A, Kang Y, Chen Z, Tsao C, Qin S, Kim J, et al. (7) Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol. 20 mai 2008;26(15_suppl):4509-4509.
65. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. J Hepatol. déc 2016;65(6):1140-7.
66. Ganten TM, Stauber RE, Schott E, Malfertheiner P, Buder R, Galle PR, et al. Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma—Results of the Observational INSIGHT Study. Clin Cancer Res. 1 oct 2017;23(19):5720-8.
67. Faivre S, de Gramont A, Raymond E. Learning from 7 Years of Experience with Sorafenib in Advanced HCC: Sorafenib Better than Sorafenib? Target Oncol. 2016;11(4):565-7.
68. Pressiani T, Boni C, Rimassa L, Labianca R, Fagiuoli S, Salvagni S, et al. Sorafenib in patients with Child-Pugh class A and B advanced hepatocellular carcinoma: a prospective

feasibility analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. févr 2013;24(2):406-11.
69. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. Aliment Pharmacol Ther. nov 2011;34(10):1193-201.
70. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, Frizziero M, Pihlak R, Lamarca A, et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma-a meta-analysis. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. déc 2018;105:1-9.
71. Chiu J, Tang YF, Yao T-J, Wong A, Wong H, Leung R, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: a retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits. Cancer. 1 nov 2012;118(21):5293-301.
72. Blanc J-F, Khemissa F, Bronowicki J-P, Monterymard C, Perarnau J-M, Bourgeois V, et al. Results of the Phase II randomized French trial PRODIGE 21 comparing sorafenib vs pravastatin vs sorafenib and pravastatin vs best supportive care for the palliative treatment of HCC in CHILD B cirrhotic patients. J Hepatol. 1 avr 2018;68:S195.
73. Xiao E-H, Guo D, Bian D-J. Effect of preoperative transcatheter arterial chemoembolization on angiogenesis of hepatocellular carcinoma cells. World J Gastroenterol WJG. 28 sept 2009;15(36):4582-6.
74. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. J Hepatol. 2016;64(5):1090-8.
75. Park J-W, Kim YJ, Kim DY, Bae SH, Paik SW, Lee Y-J, et al. Sorafenib with versus without concurrent conventional transarterial chemoembolization (cTACE) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results from a multicenter, open-label, randomized, controlled phase III STAH trial. J Hepatol. 1 avr 2018;68:S2.
76. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. JAMA. 17 nov 2010;304(19):2154-60.
77. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, Kaubisch A, Posey J, Tan BR, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). J Clin Oncol. 1 févr 2016;34(4_suppl):192-192.
78. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 févr 2015;33(6):559-66.
79. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(6):424-32.
80. Di Costanzo GG, Tortora R, Iodice L, Lanza AG, Lampasi F, Tartaglione MT, et al. Safety and effectiveness of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma in clinical practice. Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. sept 2012;44(9):788-92.
81. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. Int J Clin Pract. mai 2014;68(5):609-17.
82. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. Gastrointest Cancer Res GCR. 2011;4(2):40-4.

83. Wörns MA, Weinmann A, Pfingst K, Schulte-Sasse C, Messow C-M, Schulze-Bergkamen H, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. J Clin Gastroenterol. juin 2009;43(5):489-95.
84. Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. J Hepatol. nov 2017;67(5):999-1008.
85. Baek KK, Kim J-H, Uhm JE, Park SH, Lee J, Park JO, et al. Prognostic Factors in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A Retrospective Comparison with Previously Known Prognostic Models. Oncology. 2011;80(3-4):167-74.
86. Pinter M, Sieghart W, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Aliment Pharmacol Ther. 1 oct 2011;34(8):949-59.
87. Choi GH, Han S, Shim JH, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Kang Y-K, et al. Prognostic Scoring Models for Patients Undergoing Sorafenib Treatment for Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma in Real-Life Practice. Am J Clin Oncol. avr 2017;40(2):167-74.
88. Takeda H, Nishikawa H, Osaki Y, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, et al. Proposal of Japan Red Cross score for sorafenib therapy in hepatocellular carcinoma. Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol. oct 2015;45(10):E130-140.
89. Edeline J, Blanc J-F, Campillo-Gimenez B, Ma Y-T, King J, Faluyi O, et al. Prognostic scores for sorafenib-treated hepatocellular carcinoma patients: A new application for the hepatoma arterial embolisation prognostic score. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2017;86:135-42.
90. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, O'Beirne J, Marelli L, Yu D, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. oct 2013;24(10):2565-70.
91. Lee S, Kim BK, Kim SU, Park SY, Kim JK, Lee HW, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29(7):1463-9.
92. Vincenzi B, Santini D, Russo A, Addeo R, Giuliani F, Montella L, et al. Early Skin Toxicity as a Predictive Factor for Tumor Control in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib. The Oncologist. janv 2010;15(1):85-92.
93. Koschny R, Gotthardt D, Koehler C, Jaeger D, Stremmel W, Ganten TM. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Oncology. 2013;84(1):6-13.
94. Laurent-Puig P, Legoix P, Bluteau O, Belghiti J, Franco D, Binot F, et al. Genetic alterations associated with hepatocellular carcinomas define distinct pathways of hepatocarcinogenesis. Gastroenterology. juin 2001;120(7):1763-73.
95. Lambert M-P, Paliwal A, Vaissière T, Chemin I, Zoulim F, Tommasino M, et al. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake. J Hepatol. avr 2011;54(4):705-15.
96. Shao Y-Y, Shau W-Y, Chan S-Y, Lu L-C, Hsu C-H, Cheng A-L. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. Oncology. 2015;88(6):345-52.
97. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J. Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clin Cancer Res. 15 avr 2012;18(8):2290-300.
98. Shao Y-Y, Lin Z-Z, Hsu C, Shen Y-C, Hsu C-H, Cheng A-L. Early alpha-fetoprotein response predicts treatment efficacy of antiangiogenic systemic therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer. 1 oct 2010;116(19):4590-6.

99. Miyahara K, Nouso K, Tomoda T, Kobayashi S, Hagihara H, Kuwaki K, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma: Biomarkers of sorafenib treatment. J Gastroenterol Hepatol. nov 2011;26(11):1604-11.
100. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Schleucher N, Korfee S, Tewes M, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 févr 2005;23(5):965-72.
101. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Sci. 1 janv 2008;99(1):159-65.
102. Abou-Alfa GK, Blanc J, Miles S, Ganten T, Trojan J, Cebon J, et al. Phase II Study of First-Line Trebananib Plus Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. The Oncologist. juill 2017;22(7):780-e65.
103. Shimada M, Okawa H, Kondo Y, Maejima T, Kataoka Y, Hisamichi K, et al. Monitoring Serum Levels of Sorafenib and Its N-Oxide Is Essential for Long-Term Sorafenib Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. Tohoku J Exp Med. 2015;237(3):173-82.
104. European Medicines Agency - Find medicine - Nexavar [Internet]. [cité 22 août 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000690/human_med_000929.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
105. Keating GM, Santoro A. Sorafenib: a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. Drugs. 2009;69(2):223-40.
106. Li L, Zhao M, Navid F, Pratz K, Smith BD, Rudek MA, et al. Quantitation of sorafenib and its active metabolite sorafenib N-oxide in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 1 nov 2010;878(29):3033-8.
107. Clark JW, Eder JP, Ryan D, Lathia C, Lenz H-J. Safety and Pharmacokinetics of the Dual Action Raf Kinase and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, BAY 43-9006, in Patients with Advanced, Refractory Solid Tumors. Clin Cancer Res. 1 août 2005;11(15):5472-80.
108. Blanchet B, Billemont B, Cramard J, Benichou AS, Chhun S, Harcouet L, et al. Validation of an HPLC-UV method for sorafenib determination in human plasma and application to cancer patients in routine clinical practice. J Pharm Biomed Anal. 1 mai 2009;49(4):1109-14.
109. Jain L, Gardner ER, Venitz J, Dahut W, Figg WD. Development of a rapid and sensitive LC-MS/MS assay for the determination of sorafenib in human plasma. J Pharm Biomed Anal. 22 janv 2008;46(2):362-7.
110. Strumberg D, Clark JW, Awada A, Moore MJ, Richly H, Hendlisz A, et al. Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of Sorafenib: A Review of Four Phase I Trials in Patients with Advanced Refractory Solid Tumors. The Oncologist. 1 avr 2007;12(4):426-37.
111. Boudou-Rouquette P, Narjoz C, Golmard JL, Thomas-Schoemann A, Mir O, Taieb F, et al. Early Sorafenib-Induced Toxicity Is Associated with Drug Exposure and UGTIA9 Genetic Polymorphism in Patients with Solid Tumors: A Preliminary Study. PLoS ONE [Internet]. 13 août 2012 [cité 22 août 2018];7(8). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418266/
112. Noda S, Shioya M, Hira D, Fujiyama Y, Morita S, Terada T. (12) Pharmacokinetic interaction between sorafenib and prednisolone in a patient with hepatocellular carcinoma.

Cancer Chemother Pharmacol. 1 juill 2013;72(1):269-72.
113. Gomo C, Coriat R, Faivre L, Mir O, Ropert S, Billemont B, et al. (13) (14) Pharmacokinetic interaction involving sorafenib and the calcium-channel blocker felodipine in a patient with hepatocellular carcinoma. Invest New Drugs. 1 déc 2011;29(6):1511-4.
114. Merienne C, Rousset M, Ducint D, Castaing N, Titier K, Molimard M, et al. High throughput routine determination of 17 tyrosine kinase inhibitors by LC–MS/MS. J Pharm Biomed Anal. févr 2018;150:112-20.
115. Zhang L, Zhou Q, Ma L, Wu Z, Wang Y. Meta-analysis of dermatological toxicities associated with sorafenib. Clin Exp Dermatol. juin 2011;36(4):344-50.
116. Burger H, van Tol H, Brok M, Wiemer EAC, de Bruijn EA, Guetens G, et al. Chronic imatinib mesylate exposure leads to reduced intracellular drug accumulation by induction of the ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) drug transport pumps. Cancer Biol Ther. juill 2005;4(7):747-52.

Annexe 1

Fiche de demande de dosage de sorafénib

Etude de l'Association entre la Concentration plasmatique, la Tolérance et l'Efficacité du Sorafenib, chez les patients débutant un traitement palliatif pour carcinome hépatocellulaire (CHC)

A.C.T.E.S.

Code : CHUBX 2014/25

Identité du patient	**Service clinique**	**N° Centre** ⌊_⌋⌊_⌋
Centre **N° participant** **Code participant** **N° Patient** ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋ SEXE H☐ F☐ DATE DE NAISSANCE ⌊_⌋⌊_⌋ ⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋⌊_⌋ (mois année)	**Médecin Investigateur : ……** Hôpital : …… Téléphone : ……	

Traitement SORAFENIB : **Date d'initiation** ……../……../……..

Le prélèvement a-t-il été effectué? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, Visite : ☐ sem 4 ☐ sem 8 ☐ sem 16 ☐ Visite optionnelle

Si non, raison : ☐ le patient a pris son traitement avant de venir à la consultation et ne peut pas revenir avant la prochaine visite

☐ le patient n'a pas souhaité réalisé le prélèvement

☐ Autre raison, détailler : ……

Posologie actuelle (mg)	Matin	Soir	Prise en dehors des repas (2h avant ou 1h après) ☐ oui ☐ non A cette posologie depuis le : ……../……../……..

Prélèvement (1 tube hépariné SANS gel 7ml)

Il est important de prévoir l'heure de prélèvement en fonction de l'heure habituelle de prise de **Sorafenib** (NEXAVAR®)

Le patient doit être informé qu'il ne prendra son traitement qu'après le prélèvement

Prise sorafenib 2 fois / jour : prélèvement effectué 12h+/- 3h après la dernière prise

Prise sorafenib 1 fois / jour : prélèvement effectué 24h+/- 3h après la dernière prise

Dernière prise du médicament :	**Prélèvement :**
➢ **Date** : ……../……../……. ➢ **Heure exacte** : ……	➢ **Date** : ……../……../…….. ➢ **Heure exacte** : ……

Incidents éventuels : ……

Document complété par : NOM : …… le ……../……../……

Rôle/fonction : ……

Fiche de recueil des effets indésirables

Calendrier de prise de Nexavar®

		Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
		.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...	.../.../...
MATIN	Nombre de comprimés							
	Heure de prise							
SOIR	Nombre de comprimés							
	Heure de prise							
MATIN	Pression systolique (le chiffre le plus élevé des 2 chiffres tensionnels)							
	Pression diastolique (le chiffre le moins élevé des 2 chiffres tensionnels)							
SOIR	Pression systolique (le chiffre le plus élevé des 2 chiffres tensionnels)							
	Pression diastolique (le chiffre le moins élevé des 2 chiffres tensionnels)							
	Effet(s) indésirable(s) et commentaires							
	Intensité +/++/+++							
	Traitement correctif							

+/++/+++ : Mettre le signe qui correspond à votre degré de douleur

32 - 33 **Ne jamais changer la dose de votre médicament sans l'avis préalable de votre médecin**

Étude de l'Association entre la Concentration plasmatique, la Tolérance et l'Efficacité du sorafénib, chez les patients débutant un traitement palliatif pour carcinome hépatocellulaire

Le sorafénib, inhibiteur oral multi-cibles de tyrosine kinase, est indiqué en première ligne de traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. L'impact sur la survie des patients est faible et les effets secondaires invalidants fréquents conduisant à de nombreuses interruptions thérapeutiques. A l'heure actuelle, aucun facteur clinique ou biologique ne permet de prédire efficacement la tolérance ou l'efficacité du traitement mais plusieurs études ont suggéré un impact significatif de la pharmacocinétique. ***Objectif*** **:** L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre la concentration plasmatique en sorafénib à la 4ème semaine (S4) du début du traitement et la survenue d'effets indésirables. ***Méthodes :*** 114 patients ont été inclus dans cette étude prospective multicentrique et 60 patients ont bénéficié d'un dosage de la concentration plasmatique à S4 sans adaptation de dose préalable. Le recueil des EI était réalisé aux consultations de suivi à S4, S8 et S16**.** ***Résultats :*** Parmi les 60 patients, 36 (60%) ont eu au moins un effet indésirable de grade ≧ II et 9 (15%) de grade III. La valeur moyenne de la concentration plasmatique était de 4725,28ng/mL avec une forte variabilité interindividuelle. La concentration plasmatique moyenne chez les patients ayant présenté un effet indésirable de grade III était significativement supérieure que chez les autres patients (p=0,0218). En analyse multivariée, aucun autre facteur que la concentration ne semblait associé à la survenue d'effets indésirables de grade ≧ III. ***Conclusion :*** La mise en évidence d'une association entre concentration plasmatique et tolérance peut faire discuter la mise en place d'un monitoring du traitement. Ceci pourrait avoir un impact majeur sur la prise en charge clinique en permettant de limiter les effets indésirables impactant la qualité de vie de ces patients fragiles.

Study of the Association Between Plasma Concentration, Tolerance and Efficacy of Sorafenib in Patients Beginning Palliative Treatment for Hepatocellular Carcinoma

Background and Aim: Sorafenib, an oral multi-kinase inhibitor, is indicated as a first-line palliative treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). The impact on patient survival is low and the adverse effect are common leading to many therapeutic interruptions. Currently, there are no factors to predict the safety or efficacy of treatment but several studies have suggested a significant impact of pharmacokinetics. The objective of this study was to evaluate the association between pharmacokinetics of sorafenib and the adverse effects. ***Methods:*** 114 patients were enrolled in this multicenter prospective study and 60 patients received a S4 plasma concentration assay without prior dose adjustment. The collection of AEs was conducted at follow-up consultations at S4, S8 and S16. ***Results:*** Of the 60 patients, a total of 36 (60%) and 9(15%) patient experienced respectively grade 2 and 3– 4 toxicities. The mean sorafénib concentration was 4725.28ng / mL with high interindividual variability. The mean sorafénib concentration in patients with a grade III toxicities was significantly higher than in the other patients (p = 0.0218). In multivariate analysis, no factor other than the concentration appeared to be associated with the occurrence of grade III toxicities (p=0,06). ***Conclusion:*** The association between sorafenib concentration and tolerance can make discuss a monitoring of the treatment. This could have a major impact on clinical management by limiting the adverse effects impacting the quality of life of these fragile patients.

Discipline : Hépato-gastroentérologie et oncologie digestive

Mots clés : Carcinome hépatocellulaire, sorafénib, concentration plasmatique, évènements indésirables, tolérance

Key words: Hepatocellular carcinoma, sorafenib, plasma concentration, adverse events, safety

Adresse : Université de Bordeaux - UFR des sciences médicales, 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex