



**HAL**  
open science

# Identification de facteurs pronostiques de survie après progression chez les patients traités par Sorafénib pour un carcinome hépatocellulaire avancé

Elsa Ramjane

► **To cite this version:**

Elsa Ramjane. Identification de facteurs pronostiques de survie après progression chez les patients traités par Sorafénib pour un carcinome hépatocellulaire avancé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02493436

**HAL Id: dumas-02493436**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02493436>**

Submitted on 27 Feb 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.

**U.F.R DES SCIENCES MEDICALES**

**Année 2019**

**Thèse n° 3155**

Thèse pour l'obtention du  
**DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité Hépatogastro-Entérologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 octobre 2019

Par Elsa RAMJANE

Née le 19 Janvier 1990 à Saint-Denis (974)

**Identification de facteurs pronostiques de survie  
après progression chez les patients traités par  
Sorafénib pour carcinome hépatocellulaire avancé**

**Sous la direction** de Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc

**Membres du jury**

Monsieur le Professeur David Laharie (président)

Monsieur de Professeur Jean-Frédéric Blanc

Monsieur le Professeur Jean-Marie Péron

Monsieur le Professeur Christophe Laurent

Monsieur le Professeur Dominique Béchade

Madame le Docteur Audrey Debaillon-Vesque

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Jean-Marie Péron

# REMERCIEMENTS

**Au Président du jury : Monsieur le Professeur David Laharie,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse et de juger mon travail, bien que très éloigné de la gastro-entérologie et des MICI. Votre rigueur et votre sens du contact humain m'ont aidée à mûrir tout au long de mon internat. Vous avez réussi à me canaliser dès mes débuts, et je vous en remercie.

**A mon Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc,**

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et d'être toujours resté disponible malgré mes très nombreuses sollicitations. Votre gentillesse, votre simplicité et votre calme imperturbable sont des qualités exemplaires pour moi. Merci pour votre humour, qui a embelli quelques contre-visites lors de mon semestre en oncologie digestive.

**Au Rapporteur de ma thèse : Monsieur le Professeur Jean-Marie Péron,**

Vous me faites l'honneur de rapporter ce travail. Je vous remercie grandement d'avoir également accepté de juger ma thèse. Votre accueil chaleureux lors de nos visites en terre toulousaine m'a beaucoup marquée. Merci pour votre implication dans l'enseignement des internes du Sud-Ouest.

**A Monsieur le Professeur Christophe Laurent,**

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail. Votre gentillesse et votre altruisme font de vous un chirurgien admirable. Je vous remercie de rendre la communication entre médecins et chirurgiens si simple.

**A Monsieur le Professeur Béchade,**

Je vous remercie d'avoir accepté aussi chaleureusement de juger mon travail de thèse. Je garde un souvenir impérissable de mon passage à vos côtés, à l'Institut Bergonié et des « debriefing » des matchs de l'UBB. Merci pour votre enseignement et vos conseils avisés en oncologie mais aussi en écho-endoscopie.

**A Madame le Docteur Audrey Debaillon-Vesque,**

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Tu as été une chef de clinique formidable et très aidante. Ton intelligence et ton implication sans faille m'inspirent. Je te remercie également pour ces superbes moments passés aux endoscopies.

### **A Monsieur le docteur Julien Vergniol,**

Je te remercie mille fois pour tout le temps que tu as consacré à réaliser les statistiques de ma thèse et à ensuite me les expliquer. Tu as su rester très disponible même en ne travaillant plus au CHU. Ta rigueur et ton soutien m'ont beaucoup aidée à avancer sur mon travail ces derniers mois.

**A tous les médecins du service** d'hépatogastro-entérologie du CHU de Haut-Lévêque qui ont permis de confirmer mon choix pour la spécialité :

- aux Professeur Zerbib et De Ledinghen, merci pour votre enseignement de qualité et vos conseils,

- à Faiza et JB, je vous remercie pour votre gentillesse et votre sincérité. Vous avez su me comprendre très rapidement, et discuter avec vous est toujours un réel plaisir. A Monsieur Bernard, merci pour toutes vos anecdotes et pour votre implication dans le service. A Juliette Foucher, merci pour ton aide dans la prise en charge des hépatites virales,

- A Clément, je te dis un grand merci pour ta profonde gentillesse, ta joie de vivre et ton aide précieuse aux endoscopies. Je ne me lasse pas d'entendre tes histoires croustillantes.

- A Florian, merci pour ton humour, mais aussi pour ton cynisme qu'on adore. Surtout, continue à t'impliquer dans la formation des internes, à l'hôpital comme en dehors,

- A Eric Terrebonne et Denis Smith, merci pour votre aide dans la prise en charge des patients en oncologie digestive, toujours dans la bonne humeur et parfois même avec l'accent du Sud-Ouest.

### **A l'équipe de gastro-entérologie du CH de Libourne**

Nathalie Chéron, Florence Kikolski et Dr Baldit, merci de m'avoir prise sous votre aile pendant mes 6 premiers mois d'internat, je ne pouvais pas rêver mieux. Jérôme, merci pour ta gentillesse et ton aide, qui m'a permis de débiter mon recueil de données dans de bonnes conditions.

### **Au service de gastro-entérologie de Haut-Lévêque (Ex-C3)**

A l'équipe paramédicale qui a bien changé depuis, mais qui fait un travail gigantesque tous les jours. Merci pour votre aide durant ce semestre, pas toujours de tout repos.

A mes co-internes, ma petite Lucie et ton bon boulot, que j'ai adoré retrouver plus tard en procto ; à Jasmine pour ton aide précieuse, malgré le stress parfois ; à Clémence la Poitevine.

### **Au service d'oncologie digestive de Magellan**

A tou(te)s les IDE, AS et ASH qui nous ont supportés pendant ces 6 mois intenses et riches en émotions. Merci pour les fous-rires, les délires mais aussi pour votre soutien dans les situations difficiles. J'admire votre implication et votre empathie envers les patients et leur famille.

Aux deux superbes CCA : Laure, pour son humour, son franc-parler et ses yeux magnifiques et Julie pour son dynamisme (même à 8 mois de grossesse) et sa disponibilité.

A mes co-internes, devenus une belle bande d'amis, sans qui le stage n'aurait pas été le même.

### **Au service d'hépatologie (#B3 forever)**

Trop de choses à dire sur cette équipe de belles-gosses pour qui je garde une très grande affection ! Merci à toutes pour votre gentillesse, votre humour, votre bienveillance au quotidien. Myriam, Eva, Mylène, Lucie, Carine, Caro, Florence, Vanessa, Sandrine, Jennifer, Karine, Karen,

Mimi, Fabienne et les filles de nuit vous faites un travail formidable et c'est toujours avec plein de joie que je passe les portes du 1<sup>er</sup> aile E dès que je peux. Elise, merci tout particulièrement pour ta bonne humeur constante, tes mots doux et tes câlins.

A Hélène, merci de toujours porter attention aux autres, ton empathie a été un exemple pour moi. Pauline, ton intelligence et ta force au travail m'impressionnent.

**A l'équipe d'HDJ** avec qui j'ai beaucoup aimé travailler et que j'ai hâte de retrouver. Entre fous-rires en tout genre et grosses galères, la bonne ambiance était toujours de mise.

A la promo du dessus avec qui j'ai partagé ces supers moments : Gauthier et ses mille excuses pour justifier ses absences, Caroline qui a même failli se battre avec un patient, Thomas la force tranquille, Marie, la meilleure, ma JLo, avec qui c'était et ça reste encore plus fun.

### **A l'équipe du 2<sup>ème</sup> (maintenant au 3<sup>ème</sup>) étage de Bergonié**

Merci à toute l'équipe paramédicale (IDE, AS et ASH) de m'avoir accueillie si chaleureusement pendant ces 6 mois. Vous m'avez permis de m'améliorer dans la prise en charge des patients en soins palliatifs par votre expérience et toute l'attention que vous portez aux patients. Merci aussi pour les moments sympas en dehors de l'hôpital. A Nathalie Legal pour son aide précieuse.

A Simon (prononcez « Saïmone »), le meilleur des oncologues de 1<sup>er</sup> semestre. Ce stage avec toi a été un réel plaisir. L'attention que tu portes aux patients est remarquable, et ton humour l'est encore plus ; à Hélène, la gynéco venue de loin, qui a su tenir le coup malgré les difficultés.

A Laura Salabert, merci pour ta bienveillance et ton implication dans le service. Ta conscience professionnelle a été un modèle pour moi.

### **Au service de proctologie de Bagatelle**

Aux médecins qui ont su m'adopter malgré ma « grande gueule », et qui ont su me faire aimer encore plus la procto. Marianne, Charlotte, Dominique et Mr Pigot, ces 6 mois avec vous ont été un véritable bonheur et grâce à vous examiner des anus m'est devenu chose aisée. Merci Christelle, Béa et Christine pour votre sympathie et votre perpétuelle bonne humeur.

### **A la grande famille de la Réanimation digestive de Magellan**

Un grand merci pour ces 6 mois passés à découvrir cette belle spécialité. J'admire ce service où compétence et bonne ambiance se mêlent si facilement. Merci pour ces petits déj plus longs que le staff du matin. Je suis ravie d'avoir pu travailler dans cette équipe de pures beaux/belles gosses.

**A l'équipe des endoscopies** : merci pour votre soutien et votre bienveillance pendant ces 6 derniers mois. Merci de nous apprendre tellement de choses en endoscopie sans (presque) jamais râler. J'ai hâte de vous retrouver pour de nouvelles aventures.

Aux chefs de clinique avec qui je n'avais pas eu l'occasion de travailler avant : Sarah, merci beaucoup pour ta bonne humeur et tes encouragements perpétuels, tu es pour beaucoup dans ma progression aux endos. Emma, merci pour ta gentillesse, merci d'avoir toujours cherché à m'aider pour mes avis gastro, même farfelus. Hortense, merci pour tes conseils en endoscopie et en hépato.

**A ma promo de « Warriors »**, pour avoir su résister à tous les obstacles que cet internat de gastro nous avait réservés. Merci Anne pour ces moments de gêne mémorables en HDJ et ces conversations libérées. Margot, merci pour ta sympathie et tes coups de gueule avec l'accent du Sud. Tess, la petite pile électrique. Tu vas voir la Réunion c'est un très bon remède contre le stress. A Cécile, merci pour ta bonne humeur constante et ton grain de folie ; je suis ravie de t'avoir eu comme co-interne ce semestre, tu as été d'un grand soutien ces derniers mois.

**A mes jeunes co-internes gastropodes :** Paul, Bérénice, Marie, Blandine, Clémentine, Gautier, Victor, Elise, Alban, P'tit Louis, Capucine, Gia Bao, Isabelle, Pauline.

**A mes amis,**

**A la team 974**, mes amours, mes soutiens inébranlables. Raphaële merci d'être ma « sista de cœur », mon double, toujours là pour moi depuis si longtemps. Constance, ma malbaraise de l'Est, merci d'être toujours heureuse de me voir, ça me fait tellement plaisir à chaque fois. Cynthia, ma cafrine zoreillisé, merci pour tes blagues pas drôles mais surtout merci pour tes câlins moelleux. Mathieu, merci de rester notre homme à toutes les 4, même si maintenant tu as Noémie.

A Lucas et Marine, merci de rester de si bons amis même si l'on ne se voit plus si souvent. Je pense fort à vous. Mon Lulu, je suis pressée de refaire des petites soirées ambiancées avec toi !

A Alice, ma petite copine, tu me manques, j'ai hâte de te voir toi et tes gros...

A Elodie chérie, ma copine du volley, toujours souriante et motivée pour faire la fête.

**A mes Fifous parisiens :** Ophélie merci d'être toujours aussi dynamique et de bonne humeur, Guillaume le grand sage, je te souhaite de réussir tout ce que tu entreprends. Rita, Carole merci pour ces moments de concentration et de fous-rires en sous-colles. Clara, Yo, Tressie, Héloïse, Elina, Lucas, merci d'être des amis si extras.

**A mes expatriés préférés**, Guigui, merci d'avoir été un si bon co-interne, merci pour tes gueulantes et tes coups dans les murs, et surtout merci de m'avoir écoutée râler, tu es un ami formidable. Marion, merci pour ton aide spiritueuse et bravo de supporter Guigui chaque jour. Doriane, c'était génial de t'avoir dans la « Team gastrostomie » ce semestre, on s'est bien marré. Merci d'avoir râlé avec moi, et merci pour tes conseils vestimentaires (je prends note !). Jérémy, je suis invitée dans ta voiture ? Fanny et Antho, je pense à vous, même à 10 000 km, alors ne m'oubliez plus svp ! Marianne, merci d'être cette petite boule d'énergie infatigable.

**A la tribu**, Soch, Thibault et Juliette nos presque coloc. Kaly et Jojo les lâcheurs (ils ont bien eu raison). Véro ma copine de genou et Stéfano le petit nouveau que j'ai apprécié avoir pas loin en réa. Amandine la teufeuse (repentie ?), Poapi, Jess, Gaël et Mila. A Margaux, grande créatrice des Jeudix, qui se la coule douce dans l'Océan Indien (la chance !), une co-interne géniale.

A Alexis, merci d'être toujours aussi prévenant. J'apprécie beaucoup ta capacité à répondre à mes blagues lourdes.

**Aux copines du rugby**, merci d'être aussi solidaires et bienveillantes sur le pré et en dehors. L'esprit de cohésion qu'il y a dans cette équipe est inégalable, et c'est un vrai modèle à suivre. Je suis tellement pressée de refaire des soirées (et plus si affinité) avec vous. Même si je ne peux plus être sur le terrain, soyez sûres que je continuerai à vous suivre !

## **A ma famille,**

A mes parents, merci de l'éducation que vous m'avez donnée et qui m'a permis d'arriver jusqu'ici aujourd'hui. Maman, merci pour ton soutien infaillible et tes mots réconfortants ; tu es la meilleure. Papa, j'espère que tu sais que je t'aime et que tu as eu un rôle majeur dans ma réussite.

A ma sœur, Nora, merci de m'avoir supportée pendant toutes ces années de colocation parisienne, merci d'être toujours là pour moi, même quand tu n'en as pas envie. A Alex, mon presque beau-frère, merci d'avoir pris mon relais et de veiller si bien sur ma petite sœur.

A mon petit frère Hugo, merci pour tous ces bons petits plats créoles que tu me prépares à chaque fois. Merci pour ta gentillesse et tes petites attentions. Tu es une personne remarquable.

A ma mamie Huguette qui m'a accueillie les bras ouverts à mon arrivée en P1. Un grand merci de m'avoir soutenue et d'avoir pris soin de moi pendant ces 2 premières années difficiles.

A papi Emilien, qui est loin des yeux mais tout près du cœur. A mon papi Jacques et ma mamie Gilette, j'espère que vous êtes fières de votre petite fille depuis là-haut.

A mes nombreux cousins avec qui j'ai fait les 400 coups. A mes 4 petites cousines, Anaïs (et ta petite Jade), Léa, Adèle et Aziadée. Léa, je t'ai redécouverte en arrivant à Bordeaux et j'ai apprécié tous les moments qu'on a passés avec toi et Christophe, autour de bons petits carrys créoles.

A mes taties et tontons qui sont presque tous loin mais à qui je pense très fort. A tante Nicole et tante Yvette qui ont toujours été si attentionnées.

A mes presque beaux-parents Evelyne et Jean-Daniel, merci de m'avoir adoptée aussi rapidement. Vous êtes des personnes admirables avec qui on ne peut que s'entendre. A Julia et Mekan pour leur soutien.

**Et bien sûr, à Camille, mon Mimi <3,** merci du fond du cœur d'être cette personne qui me comprend et qui me fait avancer chaque jour. J'ai tellement de chance de t'avoir trouvé. Merci de ne pas t'être encore enfui malgré tous les moments où je te mets mal à l'aise. Merci pour cette complicité et ces délires quotidiens qui me font sourire dès le réveil.

Ah ! Et merci d'avoir prévu le gros déménagement 1 mois avant ma thèse, j'ai adoré !

# TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION .....	11
1.1	Le carcinome hépatocellulaire.....	13
1.1.1	Epidémiologie.....	13
1.1.2	Facteurs de risques.....	14
1.1.2.1	Cirrhose .....	14
1.1.2.2	Hépatite B.....	15
1.1.2.3	Hépatite C.....	15
1.1.2.4	Alcool.....	15
1.1.2.5	Stéatopathie métabolique.....	16
1.1.2.6	Diabète et obésité .....	16
1.1.2.7	Hémochromatose.....	16
1.1.2.8	Cholangite biliaire primitive.....	16
1.1.2.9	Tabac et café .....	17
1.1.2.10	Aflatoxine 1.....	17
1.1.2.11	Facteurs génétiques .....	17
1.1.3	Dépistage.....	17
1.1.4	Diagnostic.....	18
1.1.4.1	Diagnostic non invasif.....	18
1.1.4.2	Diagnostic invasif (histologique).....	20
1.1.5	Bilan pré-thérapeutique .....	21
1.1.5.1	Evaluation de l'état général du patient .....	21
1.1.5.2	Bilan d'extension tumorale.....	21
1.1.5.3	Evaluation du foie non tumoral.....	21
1.1.6	Evaluation pronostique (staging).....	22
1.2	Les traitements du CHC en 2019.....	24
1.2.1	Traitements curatifs.....	24
1.2.1.1	Résection chirurgicale .....	24
1.2.1.2	Transplantation hépatique .....	24
1.2.1.3	Destruction percutanée.....	25
1.2.2	Traitements palliatifs.....	26
1.2.2.1	Chimioembolisation artérielle.....	26
1.2.2.2	Radiothérapie interne sélective (Radioembolisation).....	27
1.2.2.3	Radiothérapie stéréotaxique.....	27

1.2.2.4	Radiothérapie conformationnelle .....	28
1.2.2.5	Thérapies systémiques .....	28
1.2.2.5.1	Le Sorafénib .....	29
1.2.2.5.2	Nouvelles thérapies ciblées .....	31
1.2.2.5.2.1	Traitement de première ligne .....	31
1.2.2.5.2.2	Traitement de seconde ligne .....	32
1.3	Stratégie thérapeutique .....	33
2	ETUDE .....	34
2.1	Objectifs de l'étude : .....	34
2.2	Patients et Méthodes : .....	34
2.2.1	Recueil de données : .....	34
2.2.2	Sélection des patients .....	35
2.2.3	Données recueillies .....	35
2.2.4	Analyses statistiques .....	37
2.3	Résultats .....	38
2.3.1	Caractéristiques de la population .....	39
2.3.2	Types de progression .....	44
2.3.3	Traitements après progression .....	44
2.3.4	Survie post-progression .....	44
2.3.4.1	Facteurs associés à la survie post-progression .....	45
2.3.4.1.1	Analyse univariée .....	45
2.3.4.1.2	Analyse multivariée .....	46
2.3.4.2	Construction de modèles de survie sous forme de scores .....	47
2.3.5	Survie post-progression dans le sous-groupe de patients potentiellement éligible à une seconde ligne de traitement .....	50
2.3.5.1	Analyse univariée .....	51
2.3.5.2	Analyse multivariée .....	51
2.4	Discussion .....	53
2.5	Conclusion .....	57
3	BIBLIOGRAPHIE .....	58
4	ANNEXES .....	66

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1 : Paramètres utilisés dans les principaux modèles pronostiques.....	23
Tableau 2 : Score AFP .....	25
Tableau 3 : Caractéristiques initiales de la population.....	41
Tableau 4 : Analyse uni- et multivariée de survie post-progression .....	46
Tableau 5 : Seconde analyse multivariée de survie post-progression .....	47
Tableau 6 : Analyse uni- et multivariée de SPP dans le sous-groupe.....	52
Figure 1 : Taux d'incidence du CHC standardisé dans le monde. ....	13
Figure 2 : Imagerie typique du carcinome hépatocellulaire.....	19
Figure 3 : Algorithme diagnostique de carcinome hépatocellulaire .....	20
Figure 4 : Classification pronostique BCLC modifiée.....	23
Figure 5 : Mécanisme d'action du Sorafénib .....	29
Figure 6 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du CHC.....	33
Figure 7 : Diagramme de flux.....	39
Figure 8 : Courbe de survie post-progression de la population générale.....	45
Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur score selon le modèle pondéré....	48
Figure 10 : Courbes de SPP en fonction du modèle de score pondéré à 3 variables .....	49
Figure 11 : Courbes de SPP en fonction du score "simple", non pondéré.....	49
Figure 12 : Courbe de survie post-progression du sous-groupe de patients potentiellement éligibles à une 2ème ligne.....	50

## LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases  
AFP : Alphafoetoprotéine  
AMM : autorisation de mise sur le marché  
BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer  
CHC : carcinome hépatocellulaire  
EASL: European Association for the Study of the Liver  
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group  
EGF : epidermal growth factor  
FGF : fibroblast growth factor  
HAS : Haute Autorité de la Santé  
IMC : Indice de masse corporelle  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
InVS : Institut national de veille sanitaire  
INCa : Institut National du cancer  
MELD : Model for End-Stage Liver Disease  
MEK : mitogen-extracellular signal- regulated kinase  
NAFLD : non-alcoholic fatty liver disease  
PDGF : Platelet Derived Growth Factor Receptor  
RAF : rapidly accelerated fibrosarcoma  
RECIST : Response evaluation criteria in solid tumors  
TDM : tomodensitométrie  
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor  
VHB : virus de l'hépatite B  
VHC : virus de l'hépatite C

# 1 INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la tumeur maligne primitive du foie la plus fréquente chez l'adulte (90%). Il se développe majoritairement chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique, le plus souvent au stade de cirrhose (80%) et beaucoup plus rarement sur foie sain. C'est le 6<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent dans le monde et la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité par cancer<sup>(1)</sup>. Son incidence est actuellement en augmentation en Europe et notamment en France<sup>(2,3)</sup>. Malgré les avancées diagnostiques et thérapeutiques, le pronostic de ce cancer reste défavorable avec une survie globale médiane à 9,4 mois et une survie à 5 ans estimée à 10-12% en Europe<sup>(4)</sup>. Bien que les programmes de dépistage en cas de cirrhose permettent maintenant de diagnostiquer un nombre non négligeable de CHC à un stade précoce où des traitements curatifs peuvent être proposés<sup>(5)</sup>, environ la moitié des patients relèvera d'un traitement systémique à un stade plus avancé de la maladie. À ce stade, le pronostic reste sombre et les options thérapeutiques limitées.

Pendant plus de dix ans, le Sorafénib, un inhibiteur multi-cible de tyrosine kinase (ITK), a été le seul traitement systémique à avoir prouvé son efficacité sur la survie globale et avait l'indication de traitement pour les CHC dit « avancés », c'est-à-dire non accessibles à un traitement curatif, présentant une extension vasculaire macroscopique dans le système porte et/ou des localisations extra-hépatiques, ou en échec de traitement loco-régional<sup>(6-8)</sup>. Néanmoins, l'efficacité du Sorafénib est modeste avec un bénéfice de survie globale mineur de 3 mois, un délai jusqu'à progression de 2,8 à 5,5 mois et une réponse tumorale minime (< 5%)<sup>(9,10)</sup>.

Depuis 2007, il n'existait donc pas d'alternative validée en traitement systémique de seconde ligne en cas de progression ou d'intolérance au Sorafénib, ce qui a motivé la recherche de nouvelles molécules efficaces dans des essais de phase III. Ce n'est qu'en 2016, grâce à l'étude RESORCE randomisée en double aveugle<sup>(11)</sup>, que le Régorafénib, un autre ITK multi-cible, a prouvé son efficacité sur la survie globale après progression radiologique sous Sorafénib chez les patients avec un CHC avancé. Il a donc obtenu l'AMM en France en novembre 2017, en seconde ligne, après traitement par Sorafénib.

Peu de temps après, le Cabozantinib et le Ramucirumab ont aussi prouvé leur efficacité sur la survie globale contre placebo dans des études de phase III, après progression sous Sorafénib.

Plusieurs traitements systémiques sont donc maintenant efficaces même en cas de résistance à une première ligne dans le CHC avancé, et la survie peut donc être prolongée après la progression tumorale sous Sorafénib. Il reste néanmoins intéressant aujourd'hui d'identifier les facteurs de mauvais pronostic influençant la survie après progression afin de déterminer les

patients chez qui les traitements de seconde ligne ne seront pas bénéfiques. Il est aussi important de confirmer que le type de progression influence la survie post-progression (SPP). En effet, déjà en 2015, une étude espagnole avait montré que la SPP chez les patients traités par Sorafénib était influencée par plusieurs facteurs (stade BCLC, Performans statut et score de Child-Pugh) mais surtout qu'elle dépendait du type de progression tumorale radiologique. L'étude rapportait un moins bon pronostic pour les patients avec apparition de nouvelles lésions extra-hépatiques et/ou envahissement macorvasculaire portal<sup>(12)</sup>. Une étude asiatique avait aussi rapporté l'impact pronostique de la progression extra-hépatique avec apparition de nouvelles lésions sur la SPP, en plus d'autres facteurs (Child-Pugh $\geq$ 7, présence d'un envahissement macorvasculaire portal et alphafoetoprotéine (AFP)  $>400\text{ng/ml}$ )<sup>(13)</sup>.

Dans ces deux études, le type de progression péjoratif sous Sorafénib était donc observé dans une sous-population comprenant l'apparition de nouvelles lésions extra-hépatiques et/ou une progression macorvasculaire. Cette sous-population apparait hétérogène et il est envisageable qu'une progression vasculaire (majorant le risque de dégradation intra-hépatique) n'ait pas le même impact qu'une progression extra-hépatique qui peut dans certaines circonstances être indolente (par exemple une progression ganglionnaire ?). Une analyse plus précise du type de progression est donc justifiée.

Dans notre étude, nous avons ainsi analysé les facteurs associés à la SPP chez les patients traités par Sorafénib en termes de caractéristiques cliniques et tumorales mais aussi de type de progression. Une analyse subsidiaire a été réalisée sur les patients identifiés comme potentiellement éligibles à un traitement de seconde ligne, tel que défini dans les essais cliniques, dans le but d'aider au choix thérapeutique et de permettre de nouvelles stratifications pronostiques dans les essais cliniques à venir.

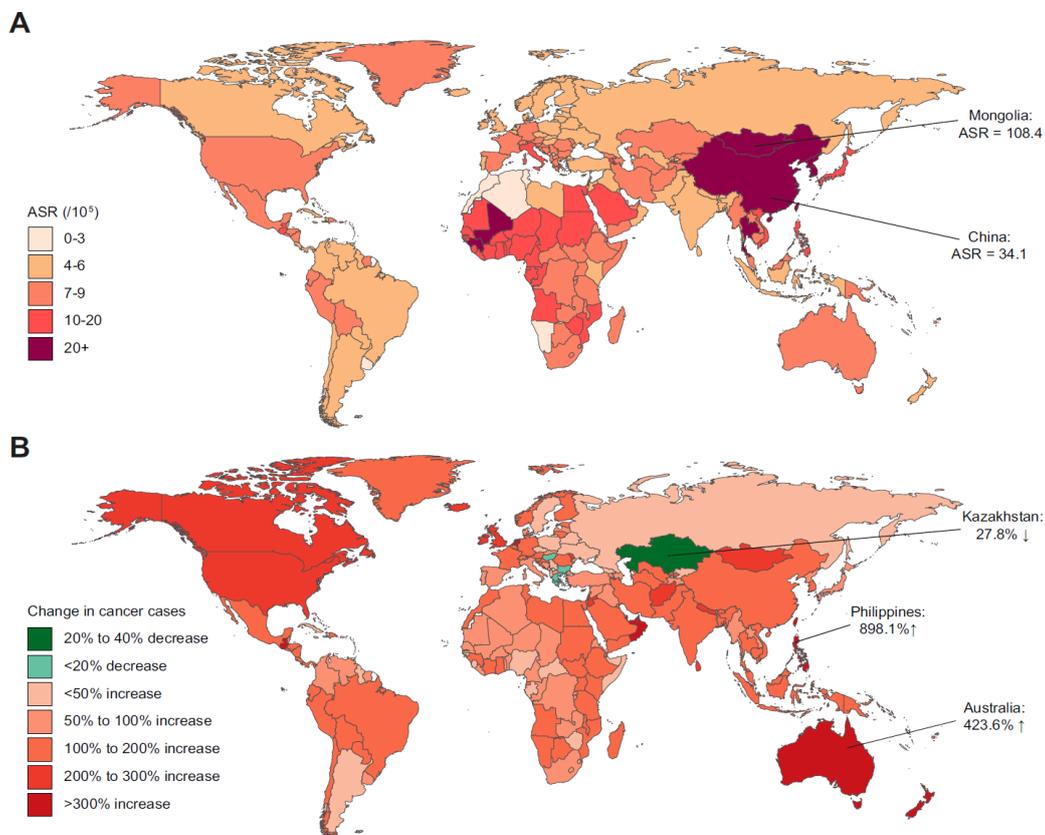
## 1.1 Le carcinome hépatocellulaire

### 1.1.1 Epidémiologie

Les données épidémiologiques disponibles sur le CHC dans la littérature sont imparfaites du fait de variations de codage au cours du temps et de la difficulté à séparer le CHC des autres tumeurs primitives du foie.

Le cancer du foie est une pathologie fréquente et un enjeu mondial de santé publique puisqu'il est classé au 5<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquents chez l'homme et au 9<sup>e</sup> rang chez la femme à travers le monde, avec environ 841000 nouveaux cas et 782000 décès annuellement. Il présente cependant une importante hétérogénéité géographique en termes d'incidence et d'étiologie<sup>(14)</sup>.

Les taux d'incidence les plus élevés se situent en Asie de l'Est (plus de 80% des cas), surtout en Chine et en Mongolie, et en Afrique sub-saharienne (figure 1A) et on observe une augmentation des taux d'incidence annuels dans les pays les moins impactés par le CHC comme les Etats-Unis, l'Australie et les pays d'Europe de l'Ouest, concomitamment à une baisse d'incidence dans certains pays très impactés d'Asie comme la Chine et le Japon (figure 1B).



*Figure 1 : (A) Taux d'incidence du CHC standardisé sur l'âge (ASR) dans le monde en 2016.*

*(B) Variations du taux d'incidence du CHC entre 1990 et 2016<sup>(15)</sup>.*

En France, selon l'étude de *Goulté et al.* publiée en 2017, l'incidence annuelle du CHC était globalement stable entre 2009 et 2013, avec environ 8000 cas par an, avec 2/3 des cas développés chez les hommes et 1/3 chez les femmes. Le taux standardisé d'incidence annuelle était estimé à 16,4/100000 personnes avec d'importantes variations géographiques d'incidence à l'échelle du pays<sup>(16)</sup>.

Il a été estimé par l'InVS et l'INCa que le nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France était passé de 1800 en 1980 à 8723 en 2012. Selon les projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 ([santepubliquefrance.fr](http://santepubliquefrance.fr)), les chiffres attendus en 2017 étaient de 10705 nouveaux cas, soit une augmentation moins importante qu'entre 1980 et 2012.

En termes de mortalité, le CHC est responsable d'environ 800000 décès/an dans le monde avec une distribution géographique mondiale superposable à celle de l'incidence<sup>(14)</sup>. Cela représente près de 6 % des causes de décès par cancer.

En 2015, il a été estimé que les infections virales B étaient responsables de 33 % des décès pour cause de CHC, l'alcoolisme de 30 %, l'hépatite C de 21 % et les autres causes de 16 % des décès. En France, la première cause de cirrhose reste l'intoxication alcoolique, suivie des infections virales notamment C et B<sup>(1)</sup>.

## 1.1.2 Facteurs de risques

### 1.1.2.1 *Cirrhose*

Le développement d'un CHC est étroitement lié à la présence d'une hépatopathie chronique. La cirrhose peut survenir après plusieurs années d'évolution d'une maladie chronique du foie (20 à 40 ans), quelle qu'en soit l'étiologie. Il est estimé que 80 à 90% des CHC se développent sur foie cirrhotique, ce qui en fait le facteur de risque principal<sup>(17)</sup>.

Les études de suivi à long terme ont démontré qu'environ 1 à 8% des patients cirrhotiques développent un CHC chaque année. (2% si cirrhose virale B, 3-8% si cirrhose virale C).

En général, une cirrhose avancée (plaquettes < 100 000, présence de varices œsophagiennes) en plus de l'âge > 50 ans, du sexe masculin et de l'indice de masse corporelle (IMC) >30, est corrélée, à un plus haut risque de CHC<sup>(18)</sup>.

### 1.1.2.2 Hépatite B

L'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est la première cause de CHC dans les pays à faible niveau de développement. C'est un facteur de risque majeur de développer un CHC en présence mais aussi en l'absence de cirrhose sous-jacente<sup>(19)</sup>.

Chez les patients atteints du VHB, l'incidence du CHC augmente avec la charge virale, l'ancienneté de l'infection et la sévérité de l'hépatopathie<sup>(20)</sup>.

Les zones géographiques de forte prévalence sont la Chine, l'Asie du sud-est et l'Afrique sub-saharienne (prévalence d'AgHbs+>8%). La France se situe en zone de faible prévalence (AgHbs+<2%).

### 1.1.2.3 Hépatite C

L'hépatite C est la principale cause, à la fois, d'hépatopathie chronique, et de CHC, dans la plupart des pays occidentaux, y compris aux États-Unis.

Selon une vaste étude de population, il existe un risque 20 fois plus élevé de développer un CHC chez les patients porteurs du virus de l'hépatite C (VHC), en comparaison au patients séronégatifs<sup>(21)</sup>.

La consommation excessive d'alcool, le diabète, la co-infection par le VHB ou le VIH, l'âge avancé ou encore l'appartenance à la communauté noire sont des facteurs semblant augmenter le risque de CHC chez les patients atteints du VHC<sup>(22)</sup>.

### 1.1.2.4 Alcool

La consommation excessive d'alcool est la première cause de maladie chronique du foie sous-jacente au CHC, en France<sup>(1)</sup>. L'inflammation chronique et le stress oxydatif, liés à la consommation à risque d'alcool, sont à la fois associés au risque de cirrhose et de CHC, mais le rôle direct de l'alcool dans la carcinogénèse n'a pas été démontré.

L'association à une infection par le VHC et/ou le VHB potentialise l'effet de la prise excessive d'alcool sur le risque de développer un CHC<sup>(23)</sup>.

#### 1.1.2.5 *Stéatopathie métabolique*

La Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) est une cause émergente d'hépatopathie et de CHC dans les pays industrialisés<sup>(24)</sup>. Selon une vaste étude de cohorte américaine, sa prévalence a plus que doublé, entre 2003 et 2011 (passant de 6,3 à 17,6%)<sup>(25)</sup>. L'incidence du CHC liée à la NAFLD est très hétérogène, variant de 0,25% à 7,6%, selon les études. Il apparaît que la NAFLD est un facteur de risque de CHC indépendamment de la présence de cirrhose<sup>(26)</sup>.

Les facteurs par lesquels la stéatopathie métabolique promeut le CHC commencent seulement à être caractérisés ; ceux clairement démontrés sont la stéatose, l'altération des protéines de l'inflammation ainsi que la prédisposition génétique<sup>(27)</sup>.

#### 1.1.2.6 *Diabète et obésité*

Les patients diabétiques ont un risque augmenté de cancer par rapport aux non diabétiques<sup>(28)</sup>. Plusieurs études ont montré que le diabète était un facteur de risque indépendant de CHC<sup>(29) (30)</sup>.

L'obésité est un problème de santé public grandissant dans les pays développés et il a été démontré qu'il s'agissait d'un facteur de risque indépendant de CHC. De plus, la mortalité par cancer du foie est cinq fois plus élevée chez les hommes avec un IMC élevé par rapport à ceux avec un IMC normal<sup>(31)</sup>.

#### 1.1.2.7 *Hémochromatose*

L'augmentation du risque de développer un CHC chez les patients homozygotes pour la mutation C282Y (cirrhotiques et non cirrhotiques) est évaluée entre 11 (IC 95% 3.7-34)<sup>(32)</sup> et 20 fois (IC 95% 17-28)<sup>(33)</sup> celui de la population générale. Le risque pour une mutation hétérozygote n'est pas connu.

#### 1.1.2.8 *Cholangite biliaire primitive*

La cholangite biliaire primitive est associée à un surrisque de CHC avec une incidence variant entre 1 à 6 % selon les études<sup>(34)</sup>. Récemment, une étude a démontré qu'il existait un risque important de développer un CHC en cas de non réponse au traitement de première ligne par acide ursodésoxycholique avec un hazard ratio à 3.44<sup>(35)</sup>.

#### 1.1.2.9 *Tabac et café*

La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de CHC<sup>(36)</sup> alors que le café en est facteur protecteur<sup>(37)</sup>.

#### 1.1.2.10 *Aflatoxine 1*

L'aflatoxine est une toxine d'un champignon de la famille des *Aspergillus*, contaminant de nombreux aliments consommés essentiellement en Afrique subsaharienne et en Asie de l'Est. Cette toxine est responsable d'une mutation du gène p53. Elle agit en synergie avec le VHB dans la pathogenèse du CHC.

L'amélioration des conditions économiques et d'hygiène en Chine et en Afrique de l'Est, a permis d'en diminuer la fréquence.

#### 1.1.2.11 *Facteurs génétiques*

Le risque de CHC est augmenté en cas d'antécédent familial de CHC, d'hémochromatose, de déficit en alpha1 antitrypsine ou de porphyrie.

### 1.1.3 Dépistage

Le dépistage du CHC vise à réduire la mortalité liée à la maladie. Plusieurs études non randomisées ont montré que les patients inscrits dans un programme de dépistage étaient diagnostiqués à un stade plus précoce, accédaient donc plus fréquemment à un traitement curatif et avaient une meilleure survie globale<sup>(38)</sup>.

Le dépistage est recommandé dans un groupe de population à risque défini comme étant les patients cirrhotiques, les patients non cirrhotiques atteints du VHB avec un risque intermédiaire ou haut de développer un CHC ou encore les patients avec fibroses hépatique F3 porteurs du VHC<sup>(7)</sup>.

L'échographie est l'examen de référence pour le dépistage. Elle a une sensibilité de 60 à 80% et une spécificité de plus de 90%. Elle doit être réalisée tous les 6 mois<sup>(39)</sup>.

Des études ont montré que le dosage de l'AFP permettait un gain diagnostique de seulement 6 à 8%, ce qui a incité à ne plus le recommander dans le dépistage du CHC<sup>(7)</sup>.

#### 1.1.4 Diagnostic

L'examen anatomopathologique n'est pas indispensable pour le diagnostic de CHC. Des critères non invasifs, se basant essentiellement sur l'imagerie avec injection de produit de contraste (IRM, TDM), ont été développés en cas de cirrhose et permettent un diagnostic fiable, sans recours à la ponction biopsie hépatique (PBH). Ces critères ont été largement utilisés durant les 2 dernières décennies, mais la tendance actuelle est à un retour vers la preuve histologique, afin d'éviter les erreurs diagnostiques, et surtout à visée pronostique et thérapeutique (aide à la recherche fondamentale et personnalisation des traitements, mêmes curatifs).

##### 1.1.4.1 *Diagnostic non invasif*

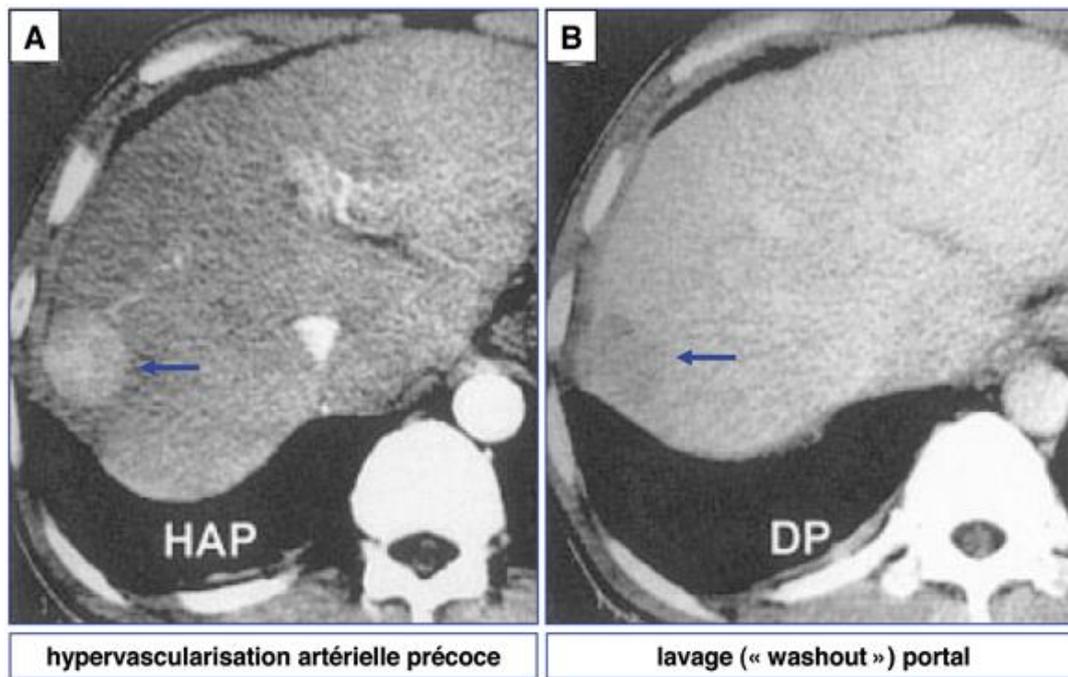
Le diagnostic non invasif de CHC permet de surseoir à la PBH et protège donc de ses potentielles complications, en présence d'une cirrhose et de nodule(s)  $\geq 1$ cm.

La caractérisation de nodules repose sur l'examen de leur vascularisation. Les deux examens morphologiques de référence sont le scanner hélicoïdal et l'IRM avec triple acquisition artérielle, portale et tardive. Cette dernière semble être un peu supérieure au scanner en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules de petite taille.

L'échographie de contraste n'est pas recommandée comme technique d'imagerie dans le diagnostic non invasif de CHC du fait de son incapacité à différencier un cholangiocarcinome intrahépatique, d'un CHC<sup>(40)</sup>.

La 11C-choline TEP-scan, pourrait être utile pour détecter des tumeurs bien différenciées. Cependant, le taux global de détection de la TEP-TDM est inférieur à celui de la TDM et de l'IRM<sup>(41)</sup>.

L'aspect le plus spécifique de CHC correspond à une hypervascularisation au temps artériel précoce avec lavage (wash-out : hypodensité au scanner ou hypo intensité en IRM 4 phases) à la phase portale ou à la phase tardive, par rapport au parenchyme non-tumoral. Ces critères ont été validés prospectivement dans plusieurs études<sup>(42,43)</sup>.



*Figure 2 : Imagerie typique du carcinome hépatocellulaire (TDM avec injection de produit de contraste) : hypervascularisation précoce au temps artériel (A) et lavage (« washout ») au temps portal (B) et/ou tardif (flèches)*

Récemment, un système de standardisation de la technique et l'interprétation d'imagerie chez les patients à risque de CHC a été proposé (LI-RADS [Liver Imaging Reporting and DataSystem]) définissant radiologiquement plusieurs catégories de nodules, allant du nodule bénin au CHC, et permettant d'améliorer le diagnostic, en particulier pour les petits nodules<sup>(44)</sup>.

La validation du diagnostic doit se faire par le biais d'une RCP spécialisée<sup>(45)</sup>.

En cas de découverte d'un nodule  $\leq 1$  cm en échographie chez un patient cirrhotique, une surveillance tous les 3 mois est préconisée la première année puis une surveillance semestrielle en l'absence de modification (Figure 3).

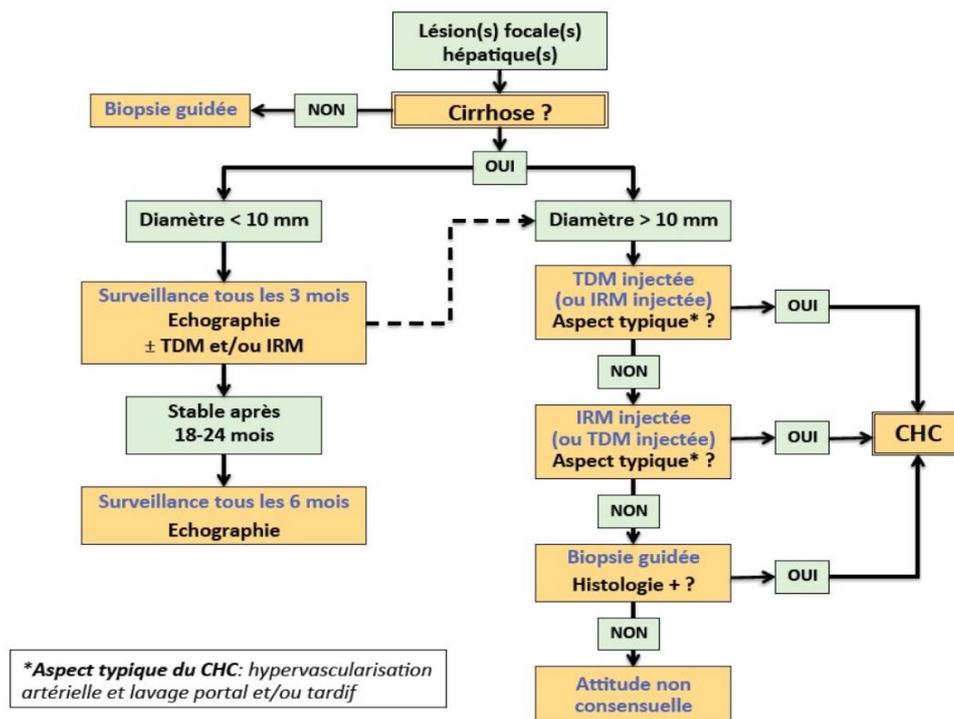


Figure 3 : Algorithmique diagnostique de carcinome hépatocellulaire (d'après les recommandations de l'AASLD de 2011).

#### 1.1.4.2 Diagnostic invasif (histologique)

En cas de doute diagnostique, d'imagerie non typique, surtout pour les lésions  $\leq 2$  cm de diamètre où la performance diagnostique de l'imagerie est plus faible, ou en l'absence de cirrhose, un diagnostic histologique par PBH est nécessaire<sup>(7)</sup>.

L'analyse histologique peut permettre de différencier les nodules de petites tailles pouvant correspondre à un CHC de stade très précoce ou des nodules dysplasiques de bas ou haut grade.

En plus de la biopsie d'un nodule, il est important de réaliser une biopsie en foie non tumoral, permettant d'une part de faire le diagnostic de cirrhose, et d'autre part, en cas de CHC bien différencié, de comparer le nodule au parenchyme non tumoral.

La coexistence possible de CHC et de cholangiocarcinome sur foie cirrhotique peut conduire à réaliser des biopsies sur plusieurs nodules chez le même patient si ceux-ci ont des comportements différents en imagerie.

Une biopsies négative n'élimine pas le diagnostic de CHC, étant donné que le taux de faux-négatifs peut atteindre 30%<sup>(42)</sup>.

La caractérisation des tumeurs devient un élément indispensable à l'adaptation de la prise en charge thérapeutique, c'est pourquoi plusieurs centres pratiquent maintenant une stratégie invasive plus active.

#### 1.1.5 Bilan pré-thérapeutique

Une fois le diagnostic de CHC établi, la proposition thérapeutique sera élaborée en RCP, en fonction de l'extension tumorale, l'état du foie sous-jacent et l'état général du patient.

##### 1.1.5.1 *Evaluation de l'état général du patient*

L'état général des patients est évalué par des scores standardisés et validés : les plus utilisés sont le performans status de l'OMS (ECOG) et l'index de Karnofski.

Les comorbidités et cancers liés au terrain doivent être recherchés, en particulier en cas de syndrome dysmétabolique (HTA, coronaropathie...), de cirrhose alcoolique et/ou de tabagisme associé (insuffisance cardiaque, cancer ORL, broncho-pulmonaires...).

Si une chirurgie est envisagée, un bilan pré opératoire sera réalisé à la recherche d'une contre-indication anesthésique.

##### 1.1.5.2 *Bilan d'extension tumorale*

Le bilan d'extension tumorale loco-régional et à distance comporte, en plus de l'examen clinique, le dosage de l'AFP, une imagerie thoracique et abdomino-pelvienne par TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou par IRM abdominale + TDM thoracique (avec injection de produit de contraste), afin de préciser la morphologie tumorale (localisation, nombre et taille des lésions), la vascularisation portale et sus-hépatique, l'existence de métastases ganglionnaires ou viscérales (poumons, os, surrénales...), et le retentissement sur les voies biliaires. Scanner cérébral et scintigraphie osseuse sont à effectuer en cas de point d'appel clinique.

##### 1.1.5.3 *Evaluation du foie non tumoral*

Il est essentiel de déterminer s'il existe une hépatopathie chronique et une fibrose sévère voire une cirrhose (score histologique METAVIR, évaluation non invasive). Il faut en connaître l'étiologie car les indications thérapeutiques peuvent varier en fonction de celle-ci. L'évaluation de la gravité de la cirrhose se fera à partir du score de Child-Pugh (CPS), du score de MELD, et de

la recherche d'une hypertension portale (numération plaquettaire, doppler portal, endoscopie oeso-gastroduodénale, gradient de pression porto-sus hépatique par cathétérisme trans-jugulaire).

Il conviendra aussi de rechercher des signes de mauvais pronostic, c'est-à-dire une extension vasculaire, le caractère infiltrant, une AFP > 1 000 µg/L, ou une évolutivité rapide jugée sur l'imagerie et/ou l'augmentation de l'AFP.

#### 1.1.6 Evaluation pronostique (staging)

L'évaluation pronostique est une étape cruciale dans la prise en charge du CHC. Etant donné qu'il existe souvent une hépatopathie sous-jacente, elle doit prendre en compte, non seulement l'état général du patient, le stade tumoral (taille, extension locale ou métastatique) mais aussi la fonction hépatique, surtout en cas de cirrhose.

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique est prise en fonction de la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC<sup>(46)</sup>.

De nombreuses classifications ou scores ont été proposés, mais les études les comparant ont donné des résultats discordants ; néanmoins on peut citer : le score d'Okuda<sup>(47)</sup> de 1984, le score CLIP<sup>(48)</sup> (Cancer of the Liver Italian Program) en 1998, la classification BCLC<sup>(49)</sup> (Barcelona Clinic Liver Cancer) et le GRETCH<sup>(50)</sup> (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) en 1999, le CUP<sup>(51)</sup> (Chinese University Prognostic Index) en 2002 , le JIS<sup>(52)</sup> (Japanese Integrated Staging) en 2004 , le score de Tokyo<sup>(53)</sup> en 2005 et plus récemment, la classification HKLC<sup>(54)</sup> (Hong Kong Liver Cancer staging system) en 2014, qui est la plus utilisée en Asie et le score ALBI<sup>(55)</sup> (albumin-bilirubin score) en 2015, qui permet de stratifier les patients en trois groupes à risque.

Tableau 1 : Paramètres utilisés dans les principaux modèles pronostiques

Variables	Prognostic scores						
	Okuda <sup>[13]</sup>	CLIP <sup>[14]</sup>	GRETCH <sup>[21]</sup>	BCLC <sup>[14]</sup>	CUP <sup>[23]</sup>	JIS <sup>[24]</sup>	Tokyo <sup>[22]</sup>
Child-Pugh score		X		X		X	
Ascites	X				X		
Albumin	X						X
Total Bilirubin	X		X		X		X
Alkaline phosphatase			X		X		
Alpha-fetoprotein		X	X		X		
Tumor size	X	X		X			X
Numbers of nodules		X		X			X
TNM stage					X	X	
Portal vein thrombosis		X	X	X			
Metastasis				X			
Portal hypertension				X			
Presence of symptoms and/or General Status			X	X	X		

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program; GRETCH: Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer; CUP: Chinese University Prognostic Index; JIS: Japan Integrated Staging Score; TNM: Tumor Node Metastasis.

La classification BCLC s'est affinée au cours du temps en s'adaptant aux améliorations thérapeutiques et elle est considérée comme le standard dans les recommandations internationales et européennes (figure 4) (7). Sous forme d'algorithme thérapeutique, elle répartit les CHC en quatre stades : 0/A (curateur), B (intermédiaire), C (avancé), D (palliatif symptomatique).

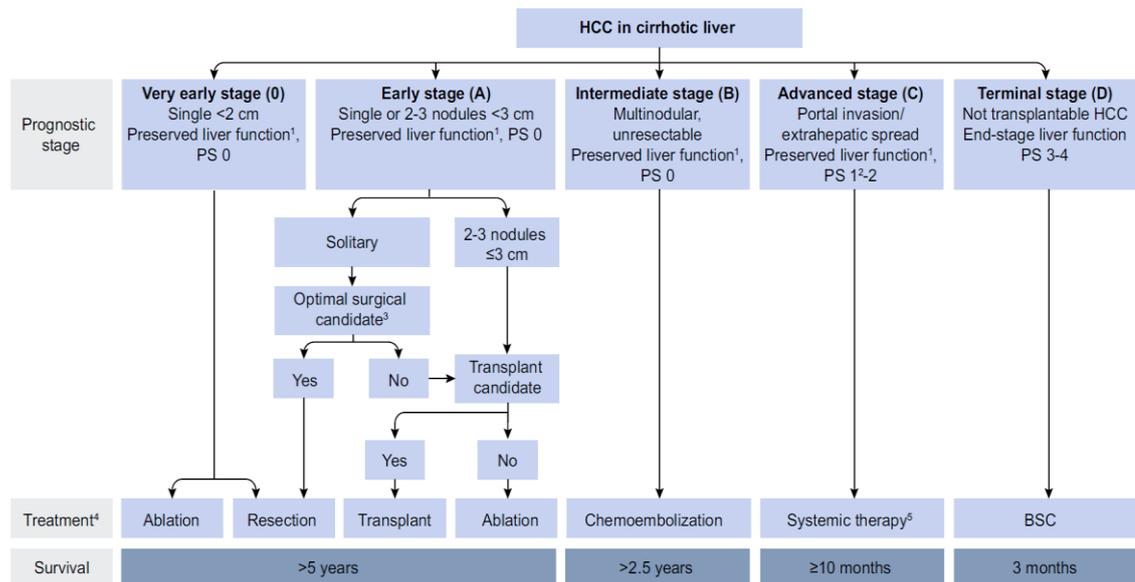


Figure 4 : Classification pronostique BCLC modifiée (selon les recommandations de l'EASL de 2018)

## 1.2 Les traitements du CHC en 2019

### 1.2.1 Traitements curatifs

#### 1.2.1.1 Résection chirurgicale

La chirurgie est le traitement de référence pour les patients avec un CHC développé sur foie non cirrhotique, chez qui les résections, même élargies, peuvent être réalisées sans complication majeure.

En présence d'une cirrhose décompensée, la résection chirurgicale est formellement contre-indiquée. Elle est en revanche discutée chez les patients cirrhotiques ayant une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) et ne présentant pas de signe d'hypertension portale (taux de bilirubine normal, gradient de pression porto-cave (GPSH) inférieur à 10 mmHg et taux de plaquettes  $\geq 100\ 000$ )<sup>(7,45)</sup>.

Du fait de l'amélioration du bilan préopératoire, des techniques chirurgicales et du contrôle de la maladie hépatique sous-jacente, des séries récentes ont rapporté un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 65% et plus, ainsi qu'un taux de mortalité post-opératoire à moins de 5%<sup>(56)</sup>.

Le taux de récurrence reste malheureusement élevé, de 70% à 5 ans, soit par récurrence vraie soit par tumeur de novo. Plusieurs études randomisées ont testées des stratégies de traitements adjuvants afin de prévenir les récurrences, mais aucune d'elles n'a montré de bénéfice sur la prévention des récurrences<sup>(57)</sup>.

L'existence d'une thrombose portale néoplasique est considérée comme une contre-indication à la résection mais celle-ci peut tout de même être discutée en cas de thrombose homolatérale à la tumeur n'atteignant ni la convergence, ni le tronc de la veine porte<sup>(6)</sup>.

Enfin, l'abord laparoscopique semble être une meilleure approche, dans les centres experts, surtout pour les tumeurs superficielles.

#### 1.2.1.2 Transplantation hépatique

Théoriquement, la transplantation hépatique (TH) est la meilleure option thérapeutique en cas de CHC sur cirrhose, car elle permet de traiter à la fois la tumeur et la cause. Les indications retenues internationalement sont celles des critères de Milan de 1996 (tumeur unique  $\leq 5$ cm ou jusqu'à 3 nodules  $\leq 3$ cm en l'absence de thrombose portale ou sus hépatique, y compris segmentaire et de localisations secondaires), qui offrent la meilleure survie post-transplantation avec une survie à 5 ans supérieure 70% et un taux de récurrence inférieur à 10-15%<sup>(58)</sup>.

En pratique, une indication de TH est discutée chez 10% des patients atteints de CHC, et elle est réalisée chez 3 à 4%<sup>(6)</sup>. Ce faible nombre de patients ayant accès à la greffe est à l'origine du développement de plusieurs critères élargis de TH (critères de San Francisco, critères 5-5, critères « up-to seven »<sup>(59,60)</sup>), qui ne semblent pas modifier significativement la survie globale et le taux de récurrence par rapport aux critères de Milan. Enfin, en France depuis 2013, le développement du score AFP (système de points basé sur la taille, le nombre de tumeurs et le taux d'AFP), adopté par l'Agence de Biomédecine, a entraîné un changement des critères d'attribution des greffons. En effet, il a été montré que jusqu'à un score de 2, les résultats de la greffe pour CHC sont excellents<sup>(61)</sup>.

*Tableau 2 : Score AFP*

Score Alpha-foetoprotéine		
Paramètres	Classe	Score
Taille	≤ 3 cm	0
	3 – 6 cm	1
	> 6 cm	4
Nombre de nodule	≤ 3	0
	> 4	2
AFP	≤ 100	0
	100 – 1000	2
	> 1000	3

La limitation principale à la TH est la pénurie de donneurs. Elle impose un allongement du temps d'attente sur liste de greffe, qui peut s'accompagner d'une progression tumorale et fait donc discuter la mise en place d'un « traitement d'attente ». Bien que les protocoles de traitement néoadjuvant loco-régional soient très hétérogènes entre les centres, il est recommandé de traiter les patients sur liste d'attente par radiofréquence en première intention puis par chimioembolisation si le délai d'attente prévisible sur liste dépasse 6 mois même si l'impact réel de cette prise en charge sur la survie reste incertain<sup>(7)</sup>.

### 1.2.1.3 Destruction percutanée

La destruction percutanée est une option largement validée pour les patients avec un CHC au stade précoce, classé BCLC 0-A, non éligibles à une prise en charge chirurgicale.

Les techniques de destruction regroupent les injections d'agents chimiques (éthanol, le plus fréquemment) et les thermo-ablations (radiofréquence, micro-ondes, laser et cryothérapie). Ce sont des méthodes simples et habituellement bien tolérées, qui ont l'avantage de préserver le parenchyme non tumoral et de pouvoir être répétées.

La radiofréquence (RF) est la technique de référence car elle permet un meilleur contrôle tumoral et a montré de meilleurs résultats que l'alcoolisation en termes de survie globale et de

survie sans récurrence<sup>(62,63)</sup>. La présence d'ascite abondante ou d'une anastomose bilio-digestive contre-indique la technique. Pour les tumeurs de plus de 3 cm, l'utilisation de sondes multipolaires permet de traiter efficacement un volume tumoral supérieur.

L'alcoolisation reste indiquée dans le cas où la RF est techniquement non réalisable (proximité avec la vésicule biliaire ou autre organe creux voisin, le hile hépatique ou les grosses voies biliaires), pour les CHC < 2cm.

La thermo-ablation par micro-ondes est une technique prometteuse avec des taux de réponse locale satisfaisants pour les tumeurs de 3 à 5 cm et une survie globale non inférieure à celle obtenue avec la RF<sup>(64)</sup>.

Les résultats des études comparant la radiofréquence à la chirurgie sont discordants. Les deux techniques donnant des résultats équivalents pour les nodules de CHC < 3 cm<sup>(65)</sup>, le choix de la thérapeutique la plus adaptée au patient, 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 (attente de transplantation hépatique ou non...).

## 1.2.2 Traitements palliatifs

### 1.2.2.1 *Chimioembolisation artérielle*

La chimioembolisation artérielle (CEL) est le traitement le plus utilisé en première intention pour les CHC non résecables. En 2002-2003, deux études randomisées de phase III<sup>(66,67)</sup> et deux méta-analyses<sup>(68,69)</sup> ont rapporté un allongement de la survie chez les malades traités par CEL, avec une survie moyenne de 16 à 20 mois. Des données plus récentes rapportent une survie moyenne de 30-40 mois.

Sur la base de ces études positives, la CEL est recommandée pour le traitement des CHC de stade BCLC B.

L'indication consensuelle pour la CEL est « le traitement palliatif de première ligne des CHC évolués (uni- ou multinodulaires), en l'absence de métastase et d'anomalie significative du flux portal, chez les malades Child-Pugh (CP) A ou B7, asymptomatiques et en bon état général (OMS 0) »<sup>(6)</sup>.

Le rationnel d'utilisation de la CEL vient du fait qu'au cours du CHC, il existe une néo-angiogenèse importante à l'origine d'une vascularisation majoritairement artérielle, contrairement au parenchyme hépatique non tumoral ayant une vascularisation essentiellement portale. L'injection intra artérielle d'agent cytotoxique suivi par l'embolisation des vaisseaux artériels vascularisant la tumeur permettent une concentration intra tumorale de chimiothérapie importante ainsi qu'une nécrose tumorale par cytotoxicité et ischémie.

Les modalités de CEL, c'est-à-dire, le type de chimiothérapie, l'agent d'embolisation, l'utilisation ou non de lipiodol, la répétition à intervalle régulier ou à la demande des séances, ne sont pas consensuelles. En revanche, la CEL sélective ou hyper-sélective augmente l'efficacité du traitement et permet une épargne plus conséquente du parenchyme non tumoral.

#### 1.2.2.2 Radiothérapie interne sélective (Radioembolisation)

La radioembolisation (RE) consiste en une injection intra-artérielle de substances radioactives comme l'iode-131-lipiodol ou les microsphères chargées d'Yttrium-90, au plus près de la tumeur hépatique. Elle associe donc radiothérapie « interne » et embolisation. L'effet d'embolisation étant marginal, la présence d'une thrombose porte n'est pas une contre-indication au traitement.

Dans des études de cohortes, la RE a montré des taux de réponse tumorale entre 40 et 90% et une médiane de survie de 16,9 à 17,2 mois et de 10 à 12 mois pour les patients cirrhotiques CP A et B respectivement, comparable à celle obtenue avec la CEL ou le Sorafénib<sup>(70-72)</sup>.

Malheureusement, deux études randomisées contrôlées récentes (essais SARAH et SIRveNIB) menées chez les patients avec un CHC localement avancé (BCLC C) ou ayant échappé à la CEL, n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice de survie globale de la RE comparée au Sorafénib<sup>(73,74)</sup>.

La place de la RE dans la stratégie thérapeutique n'est donc pas encore définie et ses indications doivent être discutées en RCP spécialisée au cas par cas. Elle semble néanmoins retarder le délai jusqu'à la progression ce qui rend son utilisation intéressante pour le « down-staging » tumoral des patients en attente de TH<sup>(75)</sup>.

#### 1.2.2.3 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique consiste en un petit nombre de séances de fortes doses d'irradiation (6 à 20 Gy/séance). L'utilisation de multiples faisceaux convergents permet ses performances ainsi qu'une précision millimétrique. Cette technique n'a été testée que dans des études de phase I et II qui ont montré la faisabilité et la reproductibilité de la technique. Le contrôle local à 1 et 2 ans se situe entre 90 et 100%, avec des taux de survie globale à 1 an et 2 ans respectivement de 80-90% et 70%<sup>(76-78)</sup>.

La radiothérapie stéréotaxique est réservée aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire non accessibles à la résection chirurgicale, la transplantation et la radiofréquence<sup>(6)</sup>.

#### 1.2.2.4 Radiothérapie conformationnelle

La radiothérapie externe conformationnelle focalisée à haute dose a été évaluée en tant qu'alternative pour les patients non éligibles à un traitement curatif et a montré une efficacité et un profil de tolérance satisfaisants chez les patients Child A<sup>(79)</sup>.

Cette technique a l'avantage de délivrer de fortes doses d'irradiation sur le nodule tumoral en épargnant, de façon relative, le parenchyme hépatique péri-tumoral. Elle est délivrée en fractions de 2 à 3Gy/j pour un total de 44–54 Gy.

Elle ne doit être discutée que chez les patients ayant un CHC unique ou paucinodulaire < 5 cm qui ne peuvent pas bénéficier des options curatives.

#### 1.2.2.5 Thérapies systémiques

Le CHC est reconnu comme l'une des tumeurs les plus chimiorésistantes et, bien que certaines chimiothérapies systémiques ou intra-artérielles soient associées à de bonnes réponses tumorales, aucune étude de phase III n'a démontré leur efficacité. Jusqu'en 2007, aucune thérapie systémique n'était recommandée pour les patients avec une maladie avancée ou résistante aux traitements loco-régionaux. La compréhension des voies de signalisation cellulaire, régissant la formation et l'évolution tumorale, a permis de développer des « thérapies ciblées », visant à bloquer spécifiquement un mécanisme moléculaire tumoral. Le Sorafénib est alors apparu comme le premier traitement systémique efficace dans le traitement du CHC<sup>(9,10)</sup>.

À la suite de la mise sur le marché du Sorafénib, de nombreuses autres molécules ont été développées, en particulier des thérapies ciblant des voies de signalisations intra-cellulaires (EGFR, FGFR, PI3K/Akt/mTOR, TGF- $\beta$ , c-Met, MEK, IGF et l'histone dé-acétylase) ou anti angiogène (VEGF). La plupart de ces molécules, testées dans des études, soit de non-infériorité (Brivanib, Linifanib)<sup>(80,81)</sup>, soit de supériorité (Sunitinib, Erlotinib plus Sorafénib, Pravastatine plus Sorafénib)<sup>(82-84)</sup>, par rapport au Sorafénib, n'ont pas atteint l'objectif principal fixé. Il en est de même pour le Brivanib, l'Everolimus, le Tivantinib et le Ramucirumab, évalués dans les études de phase III, en seconde ligne contre placebo, après échec (ou intolérance) du Sorafénib, <sup>(85-88)</sup>.

Après dix années de recherche, de nouvelles thérapies ciblées ont finalement prouvées leur efficacité en comparaison au Sorafénib ou au placebo dans des études de phase III. En 2016, le Régorafénib a été la première molécule à démontrer son efficacité, en seconde ligne, chez les patients ayant progressé, tout en restant tolérants au Sorafénib<sup>(11)</sup>. Plus récemment, l'efficacité du Cabozantinib, en seconde ligne, a aussi été prouvée en comparaison au placebo<sup>(89)</sup>. Enfin, le Lenvatinib, a démontré sa non-infériorité au Sorafénib, en première ligne de traitement, dans un essai en ouvert, multicentrique, randomisé<sup>(90)</sup>. Bien que le Ramucirumab, un anticorps monoclonal

humanisé, n'ait pas réussi à démontrer une amélioration significative de la survie globale (9,2 mois contre 7,6 mois pour le bras placebo ;  $p=0,14$ ) dans l'étude REACH (étude de phase III randomisée contre placebo), en 2015<sup>(88)</sup>, un bénéfice significatif avait été observé dans le sous-groupe de patients présentant une AFP > 400 ng /ml et ce bénéfice a été très récemment confirmé sur la survie globale dans l'étude REACH-2, spécifiquement dédiée aux patients présentant une AFP >400<sup>(91)</sup>.

Pour finir, d'autres traitements prometteurs comme les immunothérapies sont en cours de développement et font l'objet d'études de phase II et III dans le CHC. La plupart de ces essais étudient l'effet des inhibiteurs de check-point (Nivolumab, Pembrolizumab). Les avancées les plus importantes concernent le nivolumab, un anticorps monoclonal humanisé anti-PD1, qui a montré des résultats prometteurs dans l'étude de phase 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.

#### 1.2.2.5.1 Le Sorafénib

Le Sorafénib (Nexavar®) est un ITK agissant par blocage des récepteurs tyrosine kinase du vascular endothelial growth factor (VEGFR-1, 2, 3), des récepteurs du FIP1 like 1-plateled derived growth factor (PDGFR), de c-KIT, de FLT-3, de RET et inhibition des kinases intra cellulaires B-Raf (sauvage et muté), par des effets anti-prolifératifs et anti-angiogéniques (figure 5).

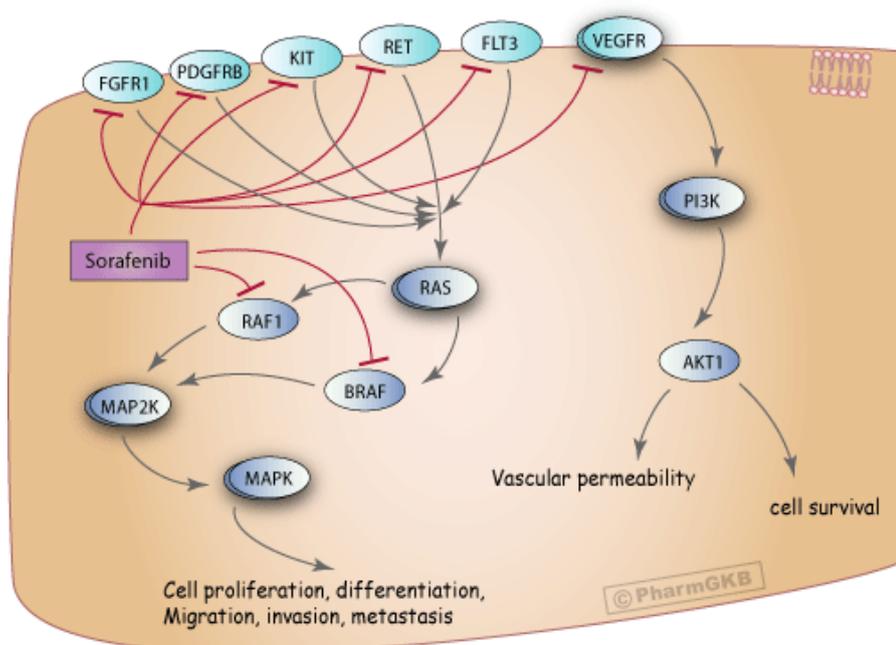


Figure 5 : Mécanisme d'action du Sorafénib<sup>(92)</sup>

En se basant sur les résultats encourageants d'un essai de phase II<sup>(93)</sup>, l'étude SHARP<sup>(9)</sup>, large essai en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo, ayant inclus 602 patients (299 dans le groupe Sorafénib, 303 dans le groupe placebo) ayant un statut ECOG  $\leq$  2, un CHC prouvé histologiquement, non éligibles à un traitement chirurgical ou loco-régional et avec une cirrhose compensée Child Pugh A, a démontré l'efficacité du Sorafénib dans le CHC avancé, à la posologie de 400mg deux fois par jour, avec une amélioration de la survie globale de 10,7 mois dans le groupe Sorafénib contre 7,9 mois dans le groupe placebo, et une diminution du risque de décès de 31% (Hazard ratio(HR) 0,69 ; IC95% 0,55-0,87 ;  $p < 0,001$ ). Il a par ailleurs montré un bénéfice en termes de délai jusqu'à la progression radiologique avec 5,5 mois pour le groupe Sorafénib et 2,8 mois pour le groupe placebo ( $p < 0,001$ ) sans qu'il n'y ait de différence significative concernant le délai jusqu'à progression symptomatique. Une étude similaire, parallèlement menée en Asie, confirme ses résultats avec un bénéfice comparable sur la survie globale<sup>(10)</sup>.

La tolérance du traitement était globalement bonne dans les deux essais même si l'incidence des effets indésirables était d'environ 80%. Les effets indésirables sévères (grade  $\geq$  3) les plus fréquemment observés étaient la diarrhée et le syndrome main-pied, présents respectivement dans 8-9% et 8 à 16% des cas. Ces effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 15% des patients du groupe traité par Sorafénib et 7% des patients du groupe placebo. L'arrêt du traitement était secondaire soit à une aggravation clinique significative liée à la tumeur ou à l'hépatopathie sous-jacente, soit à la survenue d'une toxicité grave.

A la suite de ces essais, le Sorafénib a bénéficié d'une extension d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en octobre 2007, avec le libellé « indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire ».

Considérant cette indication comme insuffisamment précise, en janvier 2008, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu comme indication : « Traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, CEL), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades avec état général conservé (PS 0 à 2) et CP A »<sup>(94)</sup>. La même année, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) émettait un avis favorable à cette extension d'indication.

Les experts recommandent l'utilisation du Sorafénib comme traitement systémique standard dans le CHC et, bien que dans l'essai SHARP le Sorafénib n'ait été arrêté qu'en cas de progression symptomatique, la majorité des experts est en faveur de son arrêt devant une progression tumorale à l'imagerie, d'autant qu'il existe maintenant la possibilité de traitements de seconde ligne.

Aucune recommandation précise ne peut être émise concernant l'utilisation du Sorafénib chez les patients Child B, mais l'analyse finale de la cohorte multicentrique non interventionnelle

« Global Investigation of therapeutic Decisions in HCC and of its treatment with sorafenib (GIDEON)»<sup>(95)</sup>, a montré une incidence similaire des effets secondaires tous grades confondus entre les patients Child A et Child B (CP A=84.0% vs CP B=88.6%) mais une incidence plus importante des effets secondaires sévères chez les patients CP B (CP B=60.4% vs CP A =36.0%). La décision de traitement par Sorafénib chez ces patients fragiles doit donc être prise après discussion du rapport bénéfice/risque en tenant compte de l'état général des patients et des comorbidités<sup>(6)</sup>.

#### 1.2.2.5.2 Nouvelles thérapies ciblées

##### 1.2.2.5.2.1 *Traitement de première ligne*

Le Lenvatinib est un ITK multi-cible qui agit sur les récepteurs 1 à 3 du VEGF, les récepteurs 1 à 4 du FGF, le récepteur  $\alpha$  du PDGF, le RET et le KIT. Il a montré une efficacité équivalente au Sorafénib dans une étude de non-infériorité de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert chez des patients avec un CHC non accessible à un traitement curatif, classé BCLC B ou C, avec une cirrhose compensée CP A et un état général conservé (ECOG 0 ou 1), à la dose de 8 à 12mg selon le poids des patients (étude REFLECT). L'objectif principal de non-infériorité de survie globale (SG) était atteint avec une médiane de SG à 13,6 mois dans le bras Lenvatinib contre 12,3 mois dans le bras Sorafénib (HR=0.92 ; IC 95% 0.79–1.06). De plus, le Lenvatinib améliorait significativement le délai jusqu'à la progression (8.9 mois contre 3.7 mois pour le Sorafénib ;  $p < 0,001$ ) et le taux de réponses objectives selon les critères RECIST modifiés (24% contre 9% selon les critères mRECIST). La durée médiane du traitement était de 5,7 mois (IQR 2,9–11,1) pour le Lenvatinib et de 3,7 mois (1,8–7,4) pour le Sorafénib. Les effets indésirables de grades  $\geq 3$  étaient plus souvent observés sous Lenvatinib que sous Sorafénib (57% contre 49%). Les effets indésirables les plus courants pour le Lenvatinib étaient l'hypertension artérielle (42%), la diarrhée (39%), l'anorexie (34%), la perte de poids (31%) et l'asthénie (30%)<sup>(90)</sup>.

Ces résultats indiquent que le Lenvatinib présente un bénéfice clinique significatif chez les patients avec un CHC avancé et en font donc une alternative au Sorafénib en traitement de première ligne. Une extension d'AMM Européenne a été obtenue dans ce sens en 2018 et le remboursement dans l'indication de CHC est en attente en France. Il n'existe pas cependant à l'heure actuelle d'argument indiscutable pour choisir entre Sorafénib et Lenvatinib en première ligne.

#### 1.2.2.5.2.2 *Traitement de seconde ligne*

A ce jour, trois études de phase III sont positives en seconde ligne, dans le CHC.

L'étude RESORCE, randomisée contre placebo, et en double aveugle a montré une efficacité du Régorafénib (STIVARGA®), un ITK bloquant le VEGFR1-3, c-Kit, TIE-2, le PDGFR- $\beta$ , le FGFR-1, RAF-1, BRAF et p38, sur la survie, en traitement de seconde ligne (à la dose de 160 mg/jour per os, 3 semaines sur 4), après échec du Sorafénib, chez les patients avec une fonction hépatique préservée (CP A), en bon état général (PS  $\leq$ 1) et ayant bien toléré le Sorafénib, le profil de tolérance étant comparable pour les deux molécules. Le Régorafénib augmentait significativement la survie globale de 7,8 mois pour le placebo à 10,6 mois (HR= 0,63 ; IC 95% 0,50–0,79 ;  $p < 0,0001$ ). Les effets indésirables étaient gérables et comparables au profil de tolérance connu du Régorafénib. Le syndrome mains-pieds, l'asthénie et l'hypertension représentaient les effets indésirables les plus fréquents, tous grades confondus.

La commission de transparence de la HAS a rendu un avis favorable en novembre 2017, pour l'utilisation du Régorafénib en traitement de seconde ligne après échec du Sorafénib, chez les patients, en bon état général (PS 0 ou 1), gardant une fonction hépatique préservée (CP A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par Sorafénib.

Le Cabozantinib est un inhibiteur du VEGFR 1 à 3, de MET et AXL notamment, qui a été comparé au placebo, dans l'étude CELESTIAL, étude de phase III randomisée en double aveugle, chez les patients avec un CHC avancé, CP A, PS 0-1 préalablement traités par Sorafénib au moins, mais pouvant avoir reçu deux traitements systémiques antérieurs et ayant progressé après au moins un traitement systémique<sup>(89)</sup>. 707 patients ont été randomisés (2 : 1) soit pour recevoir le Cabozantinib à la dose de 60mg par jour en une prise per os, soit le placebo. La survie globale était significativement améliorée dans le bras Cabozantinib (10,6 mois contre 8 mois sous placebo) avec un HR à 0,76 (IC 95% 0.63 - 0.92;  $p=0.005$ ). Le taux de réponse objective était de 4 % contre 1 % sous placebo ( $p=0,009$ ). Des effets indésirables de grade 3–4 étaient observés chez 68 % des patients dans le groupe Cabozantinib contre 36 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables de haut grade les plus fréquents étaient le syndrome mains-pieds, l'hypertension, l'élévation des ASAT, la fatigue et la diarrhée.

Le Cabozantinib a reçu une AMM européenne en novembre 2018 et les modalités de remboursement sont en attente en France en 2019. Aucune recommandation ne permet à ce jour de privilégier le Cabozantinib au Régorafénib en seconde ligne mais ce traitement pourrait être en pratique indiqué de façon privilégiée chez les patients intolérants au Sorafénib ou ayant reçu plusieurs lignes de traitements systémiques.

Le Ramucirumab est un anticorps monoclonal humanisé IgG1, dirigé contre le récepteur 2 du VEGF. La constatation d'un bénéfice de survie globale dans le sous-groupe des patients avec une AFP > 400 ng/ml dans l'essai REACH a conduit à la réalisation de l'essai REACH 2, randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo, consacré aux patients préalablement traités par Sorafénib avec un taux d'AFP > 400 ng/ml, CP A et PS 0-1. Dans cet essai, le Ramucirumab améliorait significativement la survie globale (SG médiane de 8,5 contre 7,3 mois dans le groupe placebo ; HR 0,710 IC 95% 0.531- 0.949 ; p < 0,0199) <sup>(91)</sup>. Le profil de tolérance du Ramucirumab est favorable avec pour effets indésirables de grade 3-4 prédominants une hypertension artérielle (13% contre 5% sous placebo) et une hyponatrémie (11% contre 0%).

Le Ramucirumab a reçu l'AMM européenne en juin 2019 pour le traitement des patients avec CHC avancé ayant une AFP ≥ 400 ng/ml et ayant été traité par Sorafénib.

### 1.3 Stratégie thérapeutique

L'algorithme thérapeutique le plus récent dans le CHC, issu des recommandations européennes, se base sur la classification BCLC et classe les patients en cinq stades. Il renseigne notamment sur la durée de survie estimée après réalisation des traitements recommandés selon les différents stades (figure 6).

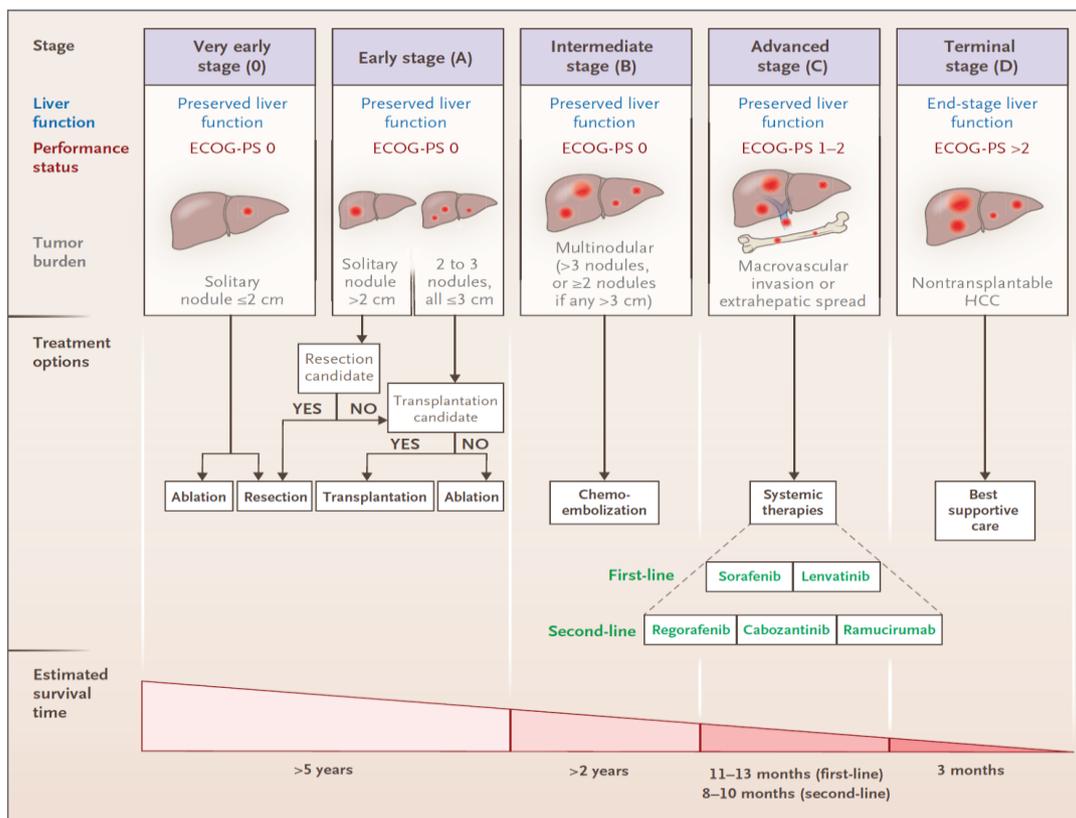


Figure 6 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du CHC <sup>(96)</sup>

## 2 ETUDE

### 2.1 Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de cette étude était d'identifier des facteurs pronostiques cliniques, biologiques et/ou morphologiques (dont le type de progression) de survie après progression, chez les patients traités par Sorafénib pour un carcinome hépatocellulaire avancé.

L'objectif secondaire était de déterminer les facteurs pronostiques de survie post-progression dans le sous-groupe de patients potentiellement éligibles à un traitement de seconde ligne, après progression sous Sorafénib tel que défini habituellement dans les essais cliniques.

### 2.2 Patients et Méthodes :

#### 2.2.1 Recueil de données :

Cette étude de cohorte rétrospective a été menée dans les hôpitaux du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (hôpital Haut Lévêque et hôpital Saint André), centre tertiaire dont le service d'hépatogastro-entérologie est référent régional pour la prise en charge du carcinome hépatocellulaire.

Les données recueillies concernent les données de toutes les patientes et tous les patients adressés en consultation ou hospitalisés dans le service pour traitement d'un carcinome hépatocellulaire et ayant reçu du Sorafénib selon les recommandations internationales, entre Janvier 2005 et mars 2019.

Le recrutement des patients et le recueil de données ont été effectués via la base de données File-Maker du Professeur Blanc et des données du logiciel Dx-Care utilisée au CHU de Bordeaux, permettant d'accéder aux dossiers des patients. Pour certaines données, le recueil a été prospectif.

Les données manquantes ont été recueillies par contact téléphonique auprès des hôpitaux où s'effectuait la suite du suivi ou auprès des mairies des villes de naissance (pour les dates de décès).

### 2.2.2 Sélection des patients

Les critères d'inclusion :

- Diagnostic de CHC par méthode non invasive ou par ponction-biopsie hépatique selon les recommandations de l' EASL-EORTC de 2012<sup>(97)</sup>.
- Traitement par Sorafénib débuté selon les recommandations de l'AASLD de 2011<sup>(45)</sup>, de l'EASL de 2018<sup>(7)</sup> ou du thésaurus national de cancérologie digestive<sup>(6)</sup>, c'est-à-dire les patients de stade BCLC C ou BCLC B présentant une contre-indication ou un échec de traitements loco-régional, selon la classification pronostique BCLC.
- Apparition d'une progression tumorale, définit radiologiquement selon les critères modifiés d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides (mRECIST)<sup>(98)</sup> et/ou biologiquement par la majoration du taux d'AFP (à l'appréciation du clinicien).

Les critères d'exclusion :

- Etat général altéré définit par un performans statut (PS) > 2 et/ou présence d'une cirrhose décompensée de score Child-Pugh > B9, au moment de la mise en place du traitement par Sorafénib.
- Antécédent de transplantation hépatique.
- Traitement systémique ou loco-régional concomitant au Sorafénib.
- Données manquantes trop importantes

### 2.2.3 Données recueillies

Les données recueillies, jugées pertinentes pour l'étude, comprenaient :

- Des données cliniques au moment de la mise sous Sorafénib :
  - o Date du diagnostic
  - o Sexe
  - o Amaigrissement : présence ou non d'un amaigrissement
  - o Tabac : absence ou présence d'un tabagisme, actif ou sevré ; nombre de paquets-années (PA) et nombre d'années de sevrage
  - o Alcool : présence ou non d'une consommation d'alcool ; mode de consommation (absent, excessif sevré, excessif actuel (>30g/j pour les hommes et 20g/j pour les femmes)) et consommation moyenne (en gramme d'alcool/jour)

- Syndrome métabolique, antécédents d'hypertension artérielle (HTA), de diabète et de dyslipidémie
- Hépatites virales : antécédent d'hépatite C, statut vis à vis de l'infection ; présence ou non d'une hépatite B
- Hémochromatose : présence ou non
- Présence ou non d'une cirrhose et étiologie de la cirrhose

Et au moment de la progression tumorale :

- Taille, poids et Indice de masse corporelle (IMC)
  - Etat général selon le PS ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)
  - Présence ou non d'une ascite ou d'une encéphalopathie
- Des données biologiques au moment de la progression tumorale :
- Bilirubinémie (micromol/L)
  - Numération plaquettaire (mm<sup>3</sup>/L) et taux de prothrombine (TP),
  - Albuminémie (g/L)
  - Bilan hépatique : aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), gamma glutamyl transférase (GGT), phosphatases alcalines (PAL) en unités internationales /litre (UI/l)
  - Taux d'AFP en ng/mL
- Des données radiologiques, récupérées à partir des comptes-rendus de scanner et d'IRM, au moment de la mise sous Sorafénib :
- Nombre de tumeurs, caractère infiltrant ou non
- Et au moment de la progression tumorale :
- Présence ou non d'un envahissement macrovasculaire
  - Localisations extra-hépatiques, présentes ou non : description des localisations métastatiques (aucune, ganglionnaire, péritonéale, surrénalienne, pulmonaire, osseuse, plus d'un site métastatique et autre site)
  - Date de la progression tumorale et délai jusqu'à la progression (DAP) calculé depuis la date de début du Sorafénib jusqu'à la date de progression tumorale
  - Type de progression (cause de progression, avec différenciation des nouvelles lésions extra-hépatiques et de l'envahissement macrovasculaire portal, contrairement à la littérature<sup>(12,13)</sup>) : augmentation de taille d'une lésion présente au moment de l'imagerie de baseline, réalisée avant le début du traitement par Sorafénib (augmentation intra-hépatique (AIH) ou extra-

hépatique (AEH)), apparition d'une nouvelle lésion intra-hépatique (NIH), extra-hépatique (NEH), ou progression macrovasculaire (IV).

- Des scores pronostiques au moment de la progression tumorale :
  - o Score de Child-Pugh (CPS) et stade BCLC.
  
- Des données relatives au traitement :
  - o Date du traitement initial, type de traitement et autre(s) traitement(s) reçu(s) avant le Sorafénib (résection chirurgicale, radiofréquence, CEL, radio-embolisation, ou autre)
  - o Date de début du Sorafénib, date d'arrêt, durée du traitement (temps sous Sorafénib (TSS)), cause de l'arrêt (progression tumorale, toxicité cutanée, asthénie, toxicité digestive, décompensation de cirrhose, décès), posologie initiale (800, 600 ou 400 mg/jour), nécessité d'une diminution de dose et cause de la diminution
  - o Traitement reçu après la progression tumorale.
  
- Des données de survie :
  - o La fin de suivi était définie soit par la date de décès soit par la date des dernières nouvelles. La dernière visite de suivi de l'étude a eu lieu le 31/03/2019.
  - o La survie post-progression (SPP) était mesurée depuis la date de détection de la progression tumorale jusqu'à la date de décès ou des dernières nouvelles.

#### 2.2.4 Analyses statistiques

La normalité des variables quantitatives était testée par la méthode du qq-plot et le test de Shapiro-Wilk, confrontés à la dispersion des valeurs en histogrammes. Les variables quantitatives à distribution normale étaient présentées en moyennes avec leurs écart-types (ET), les variables non-normales en médiane et IQR (inter quartile range), et les variables qualitatives en nombre avec leur pourcentage (%).

Concernant l'étude de survie, les courbes de survie étaient construites avec la méthode de Kaplan-Meier. Les Hazard Ratios (HR) de survie étaient présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%), et leur seuil de p de significativité. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

Le test du log-rank était utilisé pour les analyses univariées. Les données significatives de l'étude univariée étaient ensuite analysées en multivarié, sous réserve de leur pertinence scientifique et d'un  $p < 0,1$  en univarié, en utilisant le modèle de Cox. La recherche du meilleur modèle de survie en multivarié était réalisée en utilisant une sélection pas à pas descendante.

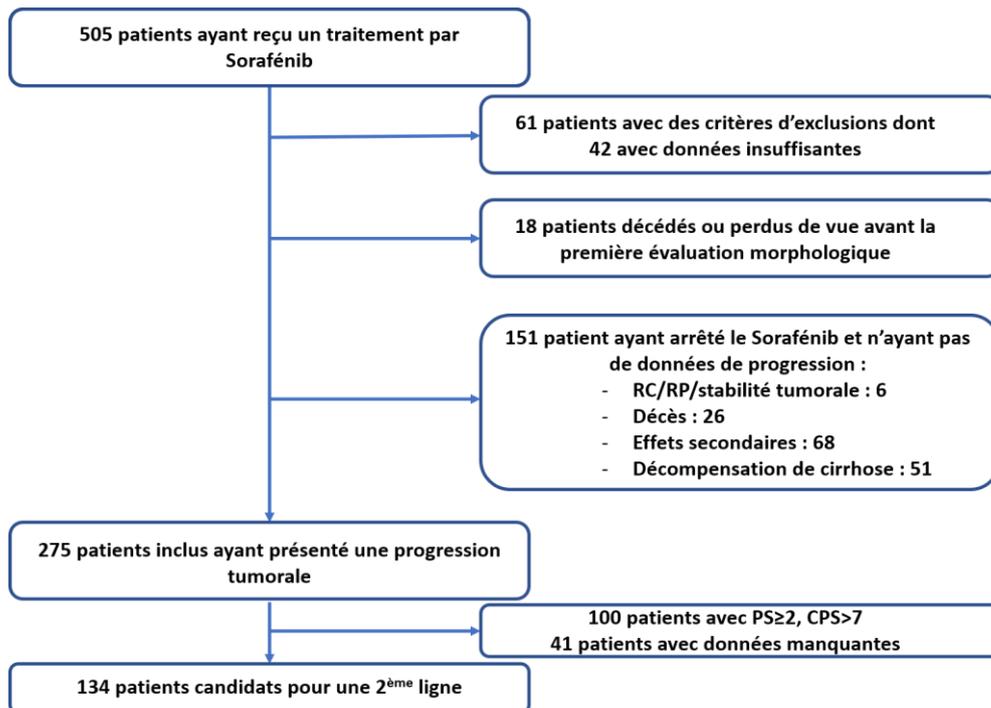
Les variables quantitatives utilisées dans le modèle de Cox étaient testées à priori pour leur normalité et pour l'hypothèse de proportionnalité des risques, et devaient les vérifier pour être utilisées.

La performance pronostique des meilleurs modèles de survie était mesurée en calculant le C-Index de Harell, présenté avec son écart-type. Il évalue la concordance entre le risque prédictif de l'événement et le temps de survie observé et est d'autant plus performant qu'il est élevé, avec un seuil à 0,6 pour un modèle pronostique satisfaisant. Les performances pronostiques des scores étaient ensuite comparées entre elles, sous réserve de l'absence de données manquantes pour les patients utilisées dans le cadre de cette analyse.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées via le logiciel R. Studio (dont packages "cmprsk", "survcomp" et "survival", R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

### 2.3 Résultats

505 patients ont débuté un traitement par Sorafénib pour CHC, au CHU de Bordeaux, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2005 et le 31 Juillet 2018. 61 patients ont été exclus car ils présentaient des critères d'exclusion (42 d'entre eux ont été exclus faute de données suffisantes). Dans un second temps, 18 patients sont décédés ou ont été perdus de vue avant la première évaluation morphologique et 151 patients ont arrêté le Sorafénib pour différentes raisons, sans que nous ayons de données de progression tumorale à exploiter. Finalement, les données de 275 patients ont pu être analysées rétrospectivement dans notre étude. Parmi les 275 patients ayant progressé, un sous-groupe de 134 patients potentiellement éligibles à une seconde ligne de traitement systémique a été établi, sur la base d'un état général et d'une fonction hépatique conservés ( $PS < 2$  et  $CPS \leq 7$ ) (figure 6 : diagramme de flux).



*Figure 7 : Diagramme de flux (RC : réponse complète, RP : réponse partielle).*

### 2.3.1 Caractéristiques de la population

Les caractéristiques principales des patients sont résumées dans le tableau 3.

#### - Données générales

La population étudiée était majoritairement composée d'hommes (86,2%), avec un âge moyen de 66,3 ans (écart type  $\pm 10,6$ ). L'état général au moment de la progression tumorale restait le plus souvent conservé, avec un score ECOG à 0, 1, 2 et 3 pour, respectivement 47 (18,4%), 131 (51,4%), 64 (25,1%) et 13 (5,1%) patients. L'IMC moyen était de 26,7 ( $\pm 4,6$ ) kg/m<sup>2</sup> et un quart des patients avaient un IMC > 30. Une perte de poids était rapportée par 101 (37,3%) patients.

#### - Facteurs de risques d'hépatopathie et étiologies

178 (66,7%) patients étaient cirrhotiques, 155 (56,4%) présentaient une HTA au diagnostic, 107 (38,9%) un diabète de type 2, 108 (39,4%) une dyslipidémie, 112 (40,7%) un syndrome métabolique. Une consommation excessive d'alcool était retrouvée chez 53 (56%) patients et 72 d'entre eux étaient sevrés (34,6%). La consommation moyenne quotidienne d'alcool était de 46 ( $\pm 43,0$ ) g/j. 168 (61,5%) patients présentaient un tabagisme, 73 (27,7%) patients étaient connus comme fumeurs actifs avec une consommation moyenne à 34,4 ( $\pm 23,6$ ) paquets/années, 86 (32,6%) étaient sevrés.

Une infection par le VHC était observée chez 76 patients (27,8%), 19 patients étaient guéris et 38 (14,8%) avaient une infection active. 21 (7,7%) patients présentaient une hépatite B active.

L'étiologie du CHC la plus fréquente était une NASH isolée dans 17% des cas, suivie de près par la maladie alcoolique du foie dans 16% des cas. L'origine virale C et B était en cause dans respectivement 13,5% et 5% des cas. 4 (1,5%) patients présentaient une hémochromatose comme seul facteur de risque de CHC. 97 (35,2%) patients présentaient une hépatopathie mixte : l'alcool et la NASH étaient associés chez 54 (19,6%) patients, l'alcool et les virus chez 25 (9,1%) patients et une autre association était retrouvée dans 6,5% des cas. Aucune étiologie n'était retrouvée dans 11,6% des cas.

#### - Foie sous-jacent

La majorité des patients gardaient une hépatopathie compensée au moment de la progression tumorale : 137 (64%) patients restaient Child A, 59 (27,6%) étaient Child B, 18 (8,4%) Child C.

Une ascite était présente chez 18,5% des patients et une encéphalopathie hépatique dans 4,9% des cas.

#### - Données tumorales

Au moment de la mise sous Sorafénib, la plupart des tumeurs intra-hépatiques étaient multifocales,  $\geq 4$  (49,8%). Elles étaient bi ou trifocales dans 15,8% des cas et moins souvent uniques (34,1%). Un caractère infiltrant était retrouvé dans 41,8% des cas.

Au moment de la progression tumorale, 137 (50,2%) patients avaient un envahissement macrovasculaire portal, 128 (46,9%) avaient une évolution métastatique extra-hépatique et 54 (19,8%) patients présentaient à la fois des métastases extra-hépatiques et un envahissement macrovasculaire. Les sites métastatiques les plus fréquemment observés étaient pulmonaires (12,1%), ganglionnaires (6,6%), péritonéaux (5,5%) et osseux (5,1%). Il existait plus d'un site métastatique dans 6,6% des cas.

13 patients (5,1%) étaient restés au stade BCLC-B, 222 (86,4%) étaient restés ou avaient progressé vers le stade BCLC-C, 22 (8,6%) étaient devenus BCLC-D.

#### - Données liées au traitement

La durée médiane du traitement par Sorafénib était de 4,47 mois [2,43, 7,27]. La grande majorité des patients (96,3%) avaient débuté le traitement à la posologie recommandée de 800mg/j et pour 10 patients (3,7%) la posologie initiale avait été diminuée à 600 ou 400mg/j du fait d'un état général altéré ou d'une cirrhose décompensée.

Une réduction de dose a été nécessaire avant la progression pour 123 (44,7%) patients, le plus souvent pour la survenue d'effets secondaires comme une toxicité cutanée (14,3%), une asthénie (10,6%) ou une toxicité digestive (8,1%) et moins souvent, pour une décompensation de cirrhose (5,9%).

Le traitement par Sorafénib était, dans la majorité des cas, interrompu au moment de la progression (82,2%) mais pour certains patients, le traitement avait dû être arrêté en amont essentiellement pour décompensation de cirrhose (4,4%), toxicité cutanée (3%) ou digestive (3,6%) majeures, ou encore pour altération trop importante de l'état général (3,6%).

166 (60,4%) patients avaient reçu des traitements avant la mise sous Sorafénib. Il s'agissait principalement de CEL (27,3%), de chirurgie (17,8%), de RF (10,2%) ou encore de RE (2,2%).

#### - Données biologiques

Le taux médian d'AFP était de 1150.0 ng/mL [42,0-10271.5]. Les autres caractéristiques biologiques sont résumées dans le tableau 3.

*Tableau 3 : Caractéristiques initiales de la population*

<b>Caractéristiques patients</b>	<b>Nombre (%) Total = 275</b>	<b>Moyenne (ET)</b>	<b>Médiane [IQR]</b>	<b>Données manquantes (%)</b>
Age (années)		66,27 (10,61)		0 (0)
Sexe masculin	237(86,2)			0 (0)
féminin	38 (13,8)			
IMC		26,69 (4,60)		0 (0)
IMC > 30	72 (26)			
Amaigrissement	101 (37,3)			4 (1,5)
Cirrhose	178 (66,7)			
<b>PS (ECOG)</b>				20 (7,3)
0	47 (18,4)			
1	131 (51,4)			
2	64 (25,1)			
3	13 (5,1)			
≥ 2	77 (30,2)			
Dyslipidémie	108 (39,4)			1 (0,4)
Diabète	107 (38,9)			0 (0)
HTA	155 (56,4)			0 (0)
Syndrome métabolique	112 (40,7)			0 (0)
Tabagisme/PA moyenne	168 (61,5)	34,40 (23,60)		11 (4)
Actif	73 (27,7)			
Sevré	86 (32,6)			
Consommation excessive d'alcool (sevrée ou non)	153 (56,0)			2 (0,7)
Quantité moyenne		46,02 (43,01)		

<b>Caractéristiques patients</b>	<b>Nombre (%) Total = 275</b>	<b>Moyenne (ET)</b>	<b>Médiane [IQR]</b>	<b>Données manquantes (%)</b>
Hépatite C	76 (27,8)			2 (0,7)
Active	38 (14,8)			19 (7)
Guérie	19 (7,4)			
Hépatite B				4 (1,5)
Active	21 (7,7)			
Guérie	3 (1,1)			
<b>Etiologies</b>				0 (0)
Alcool (OH)	44 (16,0)			
Dysmétabolique (SD)	47 (17,1)			
VHC	37 (13,5)			
VHB	14 (5,1)			
Hémochromatose	4 (1,5)			
OH + SD	54 (19,6)			
Autres associations	43 (15,6)			
Indéterminée	32 (11,6)			
Ascite	42 (18,5)			48 (17,5)
Encéphalopathie	11 (4,9)			49 (17,8)
<b>CPS</b>				61 (22,2)
A	137 (64)			
B	59 (27,6)			
C	18 (8,4)			
> B7	51 (23,8)			
<b>Caractéristique tumorale</b>				
<b>Stade BCLC</b>				18 (6,5)
B	13 (5,1)			
C	222 (86,4)			
D	22 (8,6)			
<b>Nombre de nodule(s)</b>				2 (0,7)
1	93 (34,1)			
2	33 (12,1)			
3	10 (3,7)			
4	8 (2,9)			
≥ 5	128 (46,9)			
Caractère infiltrant	115 (41,8)			0 (0)
Envahissement portal	137 (50,2)			2 (0,7)
Métastases	128 (46,9)			2 (0,7)
<b>Localisation métastases</b>				3 (1,1)
aucune	170 (62,5)			
ganglionnaire	18 (6,6)			
péritonéale	15 (5,5)			
surrénalienne	4 (1,5)			
pulmonaire	33 (12,1)			
osseuse	14 (5,1)			
plus d'1 site métastatique	18 (6,6)			

<b>Caractéristiques patients</b>	<b>Nombre (%) Total = 275</b>	<b>Moyenne (ET)</b>	<b>Médiane [IQR]</b>	<b>Données manquantes (%)</b>
<b>Traitement initial</b>				0 (0)
Sorafénib	109 (39,6)			
Chirurgie	49 (17,8)			
CEL	75 (27,3)			
RF	28 (10,2)			
CEL + RF	4 (1,5)			
Chimiothérapie	3 (1,1)			
Radioembolisation	6 (2,2)			
Radiothérapie	1 (0,4)			
<b>Posologie initiale</b>				2 (0,7)
800 mg/j	263 (96,3)			
600 mg/j	9 (3,3)			
400 mg/j	1 (0,4)			
Réduction de dose	123 (44,7)			
<b>Motif de réduction</b>				2 (0,7)
Toxicité cutanée	39 (14,3)			
Asthénie	29 (10,6)			
Toxicité digestive	22 (8,1)			
Décompensation cirrhone	16 (5,9)			
Toxicité autre	18 (6,6)			
<b>Motif d'arrêt Sorafénib</b>				0 (0)
Toxicité cutanée	8 (2,9)			
Asthénie	10 (3,6)			
Toxicité digestive	10 (3,6)			
Décompensation cirrhone	12 (4,4)			
Progression	227 (82,9)			
Décès	3 (1,1)			
Toxicité autre	5 (1,8)			
<b>Caractéristiques biologiques</b>				
AFP (ng/ml)			1150 [42,00-10271,5]	64 (23,3)
AFP ≥ 400	125 (59,2)			
Plaquettes (G/l)		187,91(103,49)		90 (32,7)
Plaquettes < 100	31 (14,7)			
TP (%)		77,97 (17,61)		60 (21,8)
Bilirubine (µmol/l)		41,54 (69,88)		60 (21,8)
Albumine (g/l)		31,8 (6,5)		67 (24,4)
ASAT (UI/l)		156,07(467,92)		116 (42,2)
ALAT (UI/l)		79,28 (204,21)		117 (42,5)
PAL (UI/l)		343,84(374,61)		128 (46,5)
GGT (UI/l)		429,41(397,29)		130 (47,3)

### 2.3.2 Types de progression

160 (59,7%) patients avaient progressé sous forme d'augmentation de taille d'une lésion intra-hépatique connue, 70 (26%) avaient de nouvelles lésions intra-hépatiques, 60 (22,3%) avaient une progression de type envahissement macrovasculaire, 54 (20,1%) avaient une augmentation de taille de métastases extra-hépatiques et 56 (20,8%) patients progressaient à type d'apparition de nouvelles métastases extra-hépatiques. La majorité des patients avaient plusieurs types de progression simultanés.

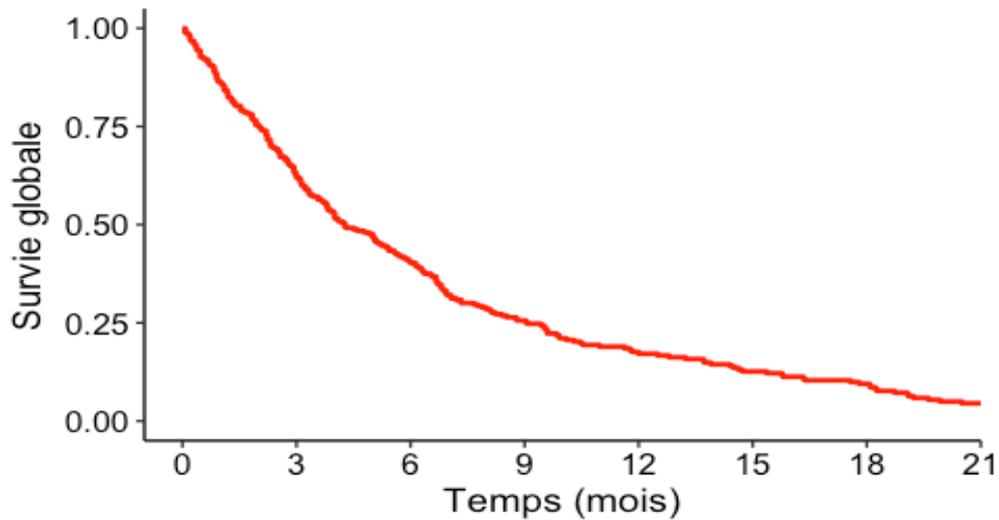
### 2.3.3 Traitements après progression

Après la survenue de la progression tumorale, 69 (25,6%) patients ont été inclus dans un essai clinique, 22 (8%) ont reçu une chimiothérapie systémique, 21 (7,7%) ont été traités par Régorafénib, 17 (6,3%) ont reçu de la Pravastatine, 8 (3%) ont poursuivi le Sorafénib du fait de l'absence d'autre option thérapeutique et devant une bonne tolérance du traitement, 7 (2,6%) ont reçu de l'Évérolimus, 5 (1,9%) ont pu bénéficier d'une CEL, 4 (1,5%) ont reçu du Sunitinib, 2 (0,7%) ont été traités par Lenvatinib, 1 (0,4%) patient a bénéficié d'une RE.

### 2.3.4 Survie post-progression

Au moment de la clôture de la base de données (31 mars 2019), la durée médiane de suivi était de 4,03 mois [3,09 - 4,12] : 254 (92%) patients étaient décédés, 11 (4%) étaient encore en vie et 10 (3,6%) avaient été perdus de vue.

La médiane de survie post-progression (SPP) de la population générale de l'étude était de 4,27 mois [3,70 - 5,43] (figure 8). Le délai médian jusqu'à progression (DAP) était de 4,77 mois [2,55 - 8,55]. Il n'y avait pas de différence significative de SPP en fonction du DAP médian.



*Figure 8 : Courbe de survie post-progression de la population générale*

### 2.3.4.1 Facteurs associés à la survie post-progression

#### 2.3.4.1.1 Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs pronostiques péjoratifs significatifs de SPP étaient le PS (HR = 2,02 ; IC 95% 1,68-2,42 ;  $p < 0,001$ ), en particulier si  $\geq 2$  (HR = 2,93 ; IC 95% 2,20-3,90 ;  $p < 0,001$ ), la présence d'une consommation excessive d'alcool sévère ou non (HR = 1,41 ; IC 95% 1,09-1,81 ;  $p = 0,009$ ) et un tabagisme actif (HR = 1,49 ; IC 95% 1,08-2,04 ;  $p = 0,014$ ) au moment de la mise sous Sorafénib, le CPS (HR = 1,42 ; IC 95% 1,30-1,55 ;  $p < 0,001$ ) surtout si  $> B7$  (HR = 3,14 ; IC 95% 2,23-4,43 ;  $p < 0,001$ ), une progression macrovasculaire (HR=1,53 ; IC 95% 1,13-2,06 ;  $p = 0,005$ ), la présence d'une thrombose porte au moment de la progression tumorale (HR = 1,60 ; IC95% 1,24-2,05 ;  $p < 0,001$ ) , un taux d'AFP  $\geq 400$  (HR = 1,61 ; IC 95% 1,20-2,16 ;  $p = 0,001$ ), l'arrêt du Sorafénib pour décompensation de cirrhose avant la progression tumorale (HR 2,64 ; IC 95% 1,42- 4,88 ;  $p = 0,002$ ). Le temps médian sous Sorafénib et le délai jusqu'à progression n'influaient pas de façon significative sur la SPP. (Tableau 4)

*Tableau 4 : Analyse uni- et multivariée de survie post-progression*

Variables	Analyse univariée			1 <sup>ère</sup> analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Liées au patient</b>						
PS	2,02	1,68 - 2,42	<0,001			
PS≥2	2,93	2,20 - 3,90	<0,001	2,39	1,63 - 3,53	<0,001
Age	0,99	0,98 - 1,01	0,62			
Age≥60	0,89	0,67 - 1,19	0,44			
Sexe	0,90	0,63 - 1,29	0,57			
IMC	1,01	0,98 - 1,04	0,43			
IMC≥30	0,98	0,74 - 1,30	0,92			
Consommation OH	1,41	1,09 - 1,81	0,009	1,24	0,89 - 1,72	0,197
Syndrome métabolique	1,1	0,85 - 1,42	0,464			
Infection VHB/VHC	0,89	0,64 - 1,22	0,476			
<b>Liées au foie</b>						
Plaquettes ≤100	1,04	0,69 - 1,56	0,866			
CPS	1,42	1,30 - 1,55	<0,001			
CPS>7	3,14	2,23 - 4,43	<0,001	1,83	1,18 - 2,83	0,007
<b>Liées à la tumeur</b>						
Type de progression :						
- AIH	1,24	0,96 - 1,61	0,1			
- NIH	0,89	0,67 - 1,18	0,416			
- IV	1,53	1,13 - 2,06	0,005	1,29	0,89 - 1,88	0,184
- AEH	0,86	0,63 - 1,18	0,347			
- NEH	1,17	0,86 - 1,59	0,332			
AFP≥400	1,61	1,20 - 2,16	0,001	1,42	1,03 - 1,96	0,034
AFP≥1000	1,70	1,28 - 2,26	<0,001			
Envahissement portal	1,60	1,24 - 2,05	<0,001	1,06	0,73 - 1,54	0,759
Méta extra-hépatique	0,91	0,71 - 1,17	0,45			
DAP médian	0,89	0,70 - 1,15	0,38			
<b>Liées au traitement</b>						
Réduction de dose	0,92	0,717 - 1,18	0,511			
Cause d'arrêt Sorafénib :						
Décompensation de cirrhose	2,64	1,42 - 4,88	0,002			
Toxicité cutanée	0,56	0,26 - 1,19	0,13			
Toxicité digestive	0,76	0,39 - 1,48	0,41			

#### 2.3.4.1.2 Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été réalisée en deux étapes. La première a consisté en la sélection de cinq variables significatives en analyse univariée paraissant pertinentes, (PS, CPS, AFP, consommation d'alcool, type de progression macrovasculaire), et montrait un impact pronostique péjoratif indépendant du PS $\geq$ 2 (HR = 2,39 ; IC 95% 1,62-3,53 ; p<0,001), du CPS>7 (HR = 1,83 ; IC 95% 1,18-2,83 ; p=0,007) et de l'AFP $\geq$ 400 (HR = 1,42 ; IC 95% 1,03-1,96 ; p=0,034). La progression macrovasculaire n'était pas indépendamment associée à une SPP plus courte (tableau 4).

Certaines valeurs n'ont pas été prises en compte pour l'analyse multivariée afin d'éviter de possibles interactions comme pour la décompensation de cirrhose en cause d'arrêt du Sorafénib qui reflète une altération de la fonction hépatique tout comme le score de Child-Pugh.

La seconde analyse multivariée (tableau 5) a été effectuée uniquement sur les trois facteurs significatifs mis en évidence lors de la première analyse multivariée, confirmant leur valeur pronostique en montrant un surrisque de décès de 2.57 pour un PS $\geq$ 2 (IC 95% 1,78-3,71 ; p<0,001), de 1.82 pour un CPS>7 (IC 95% 1,19-2,79 ; p=0,006) et de 1.44 pour une AFP $\geq$ 400 (IC 95% 1,04-1,97 ; p=0,02).

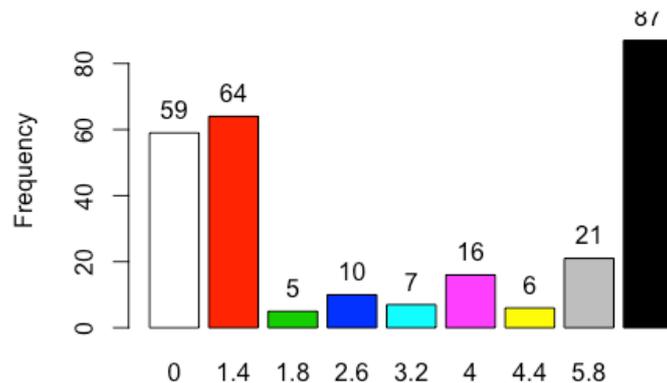
*Tableau 5 : Seconde analyse multivariée de survie post-progression*

2 <sup>ème</sup> analyse multivariée			
Variabiles	HR	IC 95%	p
PS $\geq$ 2	2,57	1,78 - 3,71	<0,001
CPS>7	1,82	1,19 - 2,79	0,006
AFP $\geq$ 400	1,44	1,04 - 1,97	0,02

#### 2.3.4.2 Construction de modèles de survie sous forme de scores

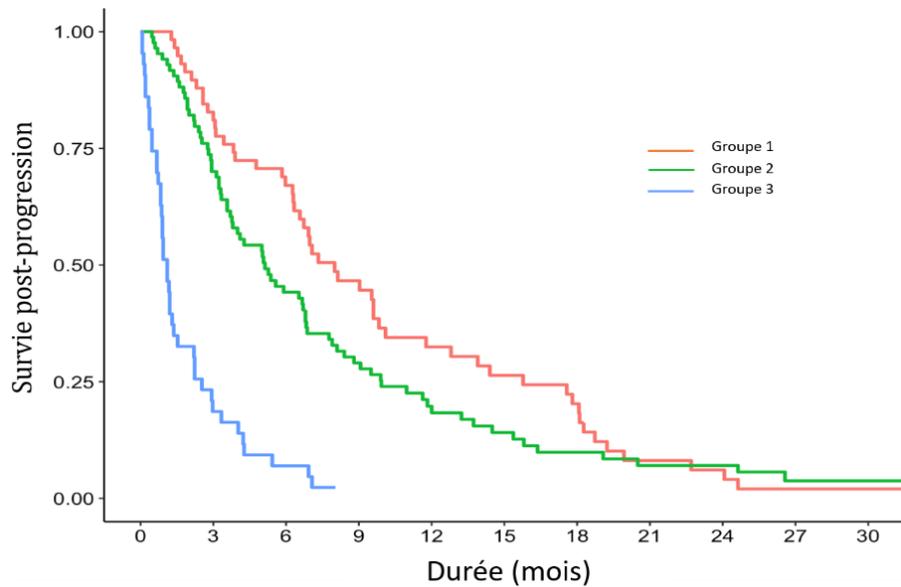
A partir des trois facteurs identifiés en analyse multivariée comme indépendamment associés à une moins bonne survie post-progression (CPS>B7, AFP $\geq$ 400 et PS $\geq$ 2), nous avons testé des modèles de survie, sous forme de scores, afin d'établir différents groupes pronostiques, sur les données de nos 275 patients.

Le premier modèle était un modèle pondéré, créé en attribuant un score correspondant à l'hazard ratio de chaque facteur (arrondi au dixième le plus proche), permettant de respecter l'impact pronostic de chaque variable. Ainsi, en cas de  $PS \geq 2$ , un score de 2,6 points était attribué, 1,8 points en cas de  $CPS > 7$  et 1,4 point en cas d' $AFP \geq 400$  ng/ml. Ce score a pu être calculé chez 188 patients (données manquantes : 87 patients), allant de la valeur 0 à 5,8 (figure 9). Dans ce modèle, pour 1 point de plus, il y avait une augmentation significative de 40% du risque de décès (HR=1,39 ; IC 95% 1,28-1,52 ;  $p < 0,001$ ).



*Figure 9 : Répartition des patients en fonction de leur score selon le modèle pondéré*

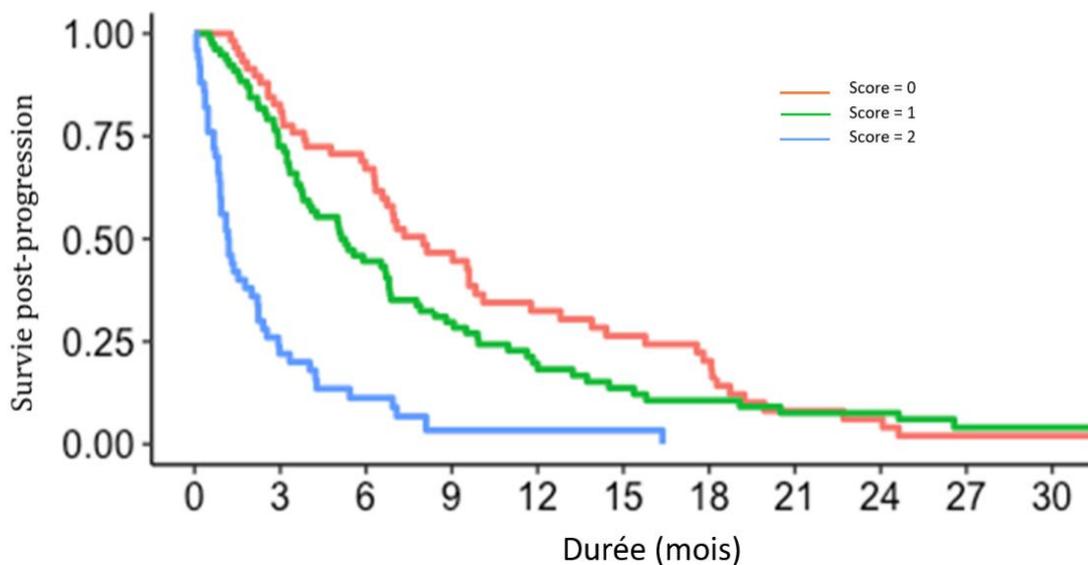
Dans le but de simplifier ce score, un 2<sup>ème</sup> modèle a été établi en se basant sur la répartition des patients dans le modèle pondéré. Cinq groupes de patients ont été ainsi créés, en fonction des points reçus dans le 1<sup>er</sup> modèle. Les médianes de survie des groupes 2 et 3 ainsi que 4 et 5 étant très proches et non significativement différentes, il nous a semblé qu'il y avait finalement trois groupes aux pronostics différents. Nous avons donc choisi de rassembler les groupes afin d'établir un modèle pondéré à 3 variables. Finalement, les patients avec 0 point appartenaient au groupe 1 (31,4%), ceux avec 1,4 à 3,2 points aux groupes 2 (45,8%) et ceux ayant de 4 à 5,8 points aux groupes 3 (22,8%). Par rapport au groupe 1, le groupe 3 avait significativement un beaucoup moins bon pronostic (HR = 6,15 ; IC 95% 3,95-9.60 ;  $p < 0,001$ ) et le groupe 2 avait une forte tendance à un moins bon pronostic (HR = 1,35 ; IC 95% 0.95-1.92 ;  $p = 0,09$ ). Les médianes de SPP étaient respectivement de 8, 5,13 et 1,10 mois dans chaque groupe (figure 10).



*Figure 10 : Courbes de SPP en fonction du modèle de score pondéré à 3 variables*

Le 3<sup>ème</sup> modèle correspondait à un score « simple », non pondéré où, contrairement au score précédent, un point était attribué pour chaque variable, indépendamment de son hazard ratio, dans le but de faciliter son utilisation en pratique clinique. Ainsi, on obtenait un score à quatre groupes (0, 1, 2 et 3 points).

En associant les groupes 2 et 3 de pronostic équivalent, on obtient un score simplifié à 3 groupes (0, 1 et 2) aux pronostiques distincts (figure 11).



*Figure 11 : Courbes de SPP en fonction du score "simple", non pondéré*

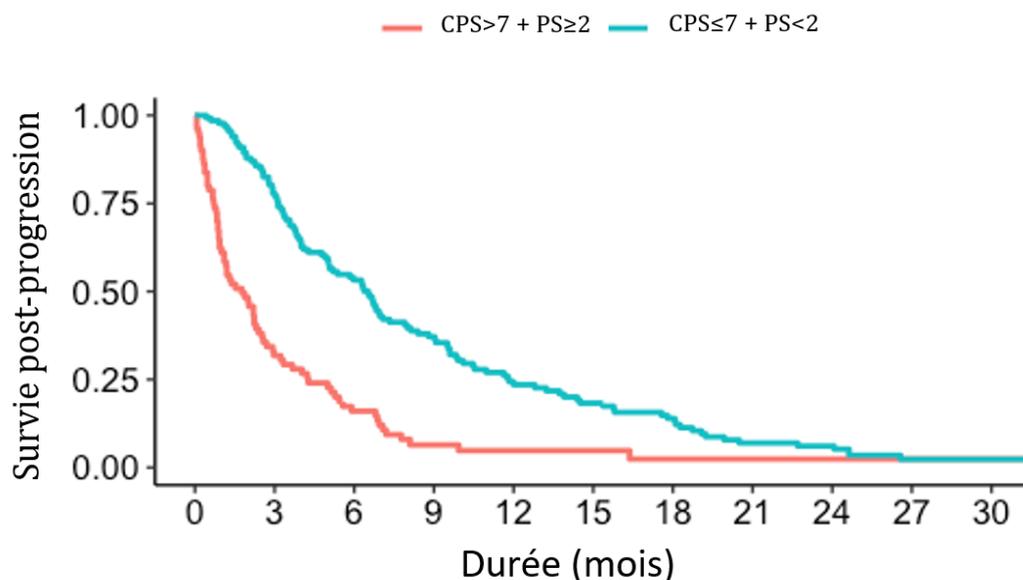
Chaque modèle avait une très bonne performance pronostique pour discriminer les points donnés, avec des C-index de Harell, entre 0,73 ( $\pm$  0,03) pour le 1er modèle, 0,74 ( $\pm$  0,03) pour le 2ème modèle et 0,75 ( $\pm$  0,03) pour le 3ème modèle ( $p < 0,001$ ).

Nous avons ensuite comparé statistiquement un à un les C-index des modèles que l'on pouvait comparer (pas de données manquantes). Aucune différence significative n'était mise en évidence entre ces différents modèles ( $p$  entre 0,7 et 0,9 pour chaque comparaison de performances pronostiques).

### 2.3.5 Survie post-progression dans le sous-groupe de patients potentiellement éligibles à une seconde ligne de traitement

134 (48,7%) patients ont été considérés comme potentiellement éligibles à un traitement systémique de seconde ligne. Ces patients avaient un PS  $< 2$  et un CPS  $\leq B7$  : 72 (53,7%) patients gardaient un CPS A5, 45 (33,6%) étaient A6 et 17 (12,7%) étaient B7 ; la majorité des patients (73,1%) avait un PS à 1. A la fin du suivi, 123 de ces patients étaient décédés, 8 étaient toujours vivants et 3 patients avaient été perdus de vue.

La médiane de SPP dans le sous-groupe était de 6.53 mois [5.07-7.90] ; comme attendu, il existait une différence significative importante entre la médiane de SPP de ces patients et celle des patients non-candidats, ayant un état général altéré et une hépatopathie décompensée (PS  $> 2$  et CPS  $> 7$ ), chez qui la médiane de SPP était de 1.77 mois [1.10-2.53] ( $p < 0,001$ ).



*Figure 12 : Courbe de survie post-progression du sous-groupe de patients potentiellement éligibles à une 2ème ligne*

### 2.3.5.1 Analyse univariée

Dans ce sous-groupe de patients, le PS (HR = 1,76 ; IC 95% 1,16-2,67 ; p=0,008), le CPS (HR= 1,34 ; IC 95% 1,04-1,72 ; p=0,022), la consommation excessive d'alcool sevrée ou non au moment de la mise sous Sorafénib (HR = 1,57 ; IC 95% 1,08-2,29 ; p=0,019) et l'AFP (HR =1 ; IC 95% 1-1 p<0,001) étaient des facteurs pronostiques péjoratifs significatifs de SPP. Il existait une importante tendance à la significativité pour la progression par augmentation d'une lésion intra-hépatique connue (AIH) (HR = 1,44 ; IC 95% 0,99-2,11 ; p=0,057). La progression macrovasculaire n'était pas associée à une moins bonne SPP, contrairement à la population générale de l'étude (tableau 6).

### 2.3.5.2 Analyse multivariée

Nous avons choisi de réaliser l'analyse multivariée sur 4 variables significatives en univariée (PS, CPS, AFP, consommation d'alcool) mais aussi sur la variable à la limite de la significativité (AIH). Sur les 5 variables testées, la consommation excessive d'alcool sevrée ou non (HR = 1,60 ; IC 95% 1,05-2,45 ; p=0,029), le type de progression AIH (HR = 1,69 ; IC 95% 1,11-2,56 ; p=0,014) et l'AFP étaient des facteurs de mauvais pronostic significatifs. La survie post-progression n'était pas significativement différente entre les patients Child A et B7 (tableau 6).

*Tableau 6 : Analyse uni- et multivariée de SPP dans le sous-groupe*

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
<b>Liées au patient</b>						
PS	1,76	1,16 - 2,67	0,008	1,30	0,83 - 2,04	0,247
Age≥60	0,88	0,54 - 1,42	0,604			
Sexe	1,18	0,73 - 1,88	0,503			
IMC	1,01	0,97 - 1,05	0,725			
IMC≥30	1,04	0,71 - 1,51	0,857			
Consommation OH	1,57	1,08 - 2,29	0,019	1,60	1,05 - 2,45	0,029
Syndrome métabolique	1,1	0,77 - 1,58	0,607			
Infection VHC/VHB	0,88	0,57 - 1,37	0,581			
<b>Liées au foie</b>						
Plaquettes≤100	0,96	0,56 - 1,64	0,881			
CPS	1,34	1,04 - 1,72	0,022			
- A5 (référence)						
- A6	1,47	0,99 - 2,17	0,058	1,22	0,79 - 1,90	0,367
- B7	1,69	0,96 - 2,96	0,07	1,27	0,68 - 2,36	0,455
<b>Liées à la tumeur :</b>						
Type de progression :						
- AIH	1,44	0,99 - 2,11	0,057	1,69	1,11 - 2,56	0,014
- NIH	0,94	0,64 - 1,39	0,75			
- IV	1,07	0,68 - 1,69	0,762			
- AEH	0,94	0,61 - 1,45	0,762			
- NEH	1,03	0,62 - 1,70	0,916			
Envahissement portal	1,47	1,03 - 2,11	0,036	1,32	0,87 - 1,99	0,194
Méta extra-hépatique	0,83	0,58 - 1,19	0,302			
AFP	1,00	1	<0,001	1,00	1	< 0,001
AFP≥400	1,31	0,90 - 1,91	0,155			
DAP médian	1,11	0,78 - 1,59	0,569			
<b>Liées au traitement</b>						
Réduction de dose	0,92	0,71 - 1,18	0,511			
Motif d'arrêt Sorafénib :						
Décompensation de cirrhose	2,64	1,42 - 4,88	0,002			
Toxicité cutanée	0,56	0,26 - 1,19	0,131			
Toxicité digestive	0,76	0,39 - 1,48	0,413			

## 2.4 Discussion

A l'aube d'une nouvelle ère dans la prise en charge thérapeutique du CHC avancé avec l'arrivée de nouvelles molécules efficaces permettant plusieurs lignes de traitement après progression, le but de notre étude était d'identifier des facteurs pronostiques de survie après progression sous Sorafénib, notamment en termes de type de progression morphologique, afin d'aider aux décisions thérapeutiques et de permettre de nouvelles stratifications pronostiques dans les essais cliniques à venir.

Nous avons donc inclus, uniquement les patients ayant présenté une progression morphologique et/ou biologique au cours de leur traitement par Sorafénib. Les caractéristiques de la population étudiée étaient concordantes avec l'épidémiologie du CHC en France, avec une grande majorité d'hommes et un âge moyen à 66,3 ans. Les étiologies principales étaient la NASH et la maladie alcoolique, ce qui différait des patients traités dans les essais pivots occidental et asiatique du Sorafénib, majoritairement infectés par les virus B ou C.

Dans notre étude, la médiane de survie post-progression de la population générale sous traitement par Sorafénib était de 4,27 mois, ce qui est concordant avec les études pivotales du Sorafénib, où la SPP (c'est-à-dire la différence entre survie globale et le délai jusqu'à la progression) variait entre 3,7 et 5,5 mois.

Nous avons pu identifier plusieurs facteurs de mauvais pronostic significativement associés la SPP : le PS  $\geq 2$ , le CPS  $> 7$  et l'AFP  $\geq 400$  au moment de la progression tumorale étaient indépendamment associés à une SPP plus courte. La progression tumorale par envahissement macrovasculaire (IV) avait, comme selon notre hypothèse, un impact péjoratif sur la SPP mais n'apparaissait pas comme facteur indépendant de mauvais pronostic. Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'une corrélation entre la progression IV et l'AFP. En effet, cette dernière pourrait être un facteur confondant important car, dans la littérature, l'élévation des taux d'AFP est connue pour être corrélée à l'invasion vasculaire<sup>(61)</sup>. Une autre explication possible serait le caractère rétrospectif de l'étude. En effet, les données concernant la progression étaient recueillies par lecture des comptes-rendus de TDM et/ou IRM par un seul investigateur et pour certains patients on observait plusieurs types de progression concomitantes, significative selon RECIST (67,2 % des patients avaient à la fois une augmentation de taille, l'apparition de nouvelles lésions hépatiques et une progression macrovasculaire, 30% avaient une progression extra-hépatique (AEH et NEH) associée à une progression IV). La présence d'une invasion macrovasculaire portale au moment de la progression impactait aussi sur la survie en analyse univariée, mais n'était pas significative en multivariée.

La consommation excessive d'alcool sevrée ou non au moment de la mise sous Sorafénib était aussi associée à la SPP en analyse univariée mais n'était significatif en multivariée que lorsqu'on excluait le PS de l'analyse, ce qui indique que l'impact pronostique du PS est très important (résultats non présentés). L'impact défavorable de la consommation d'alcool sur le développement du CHC et sur la survie a été montré dans plusieurs études françaises récentes<sup>(99,100)</sup>. Ceci était principalement expliqué par l'existence d'une évolution tumorale plus avancée associée à un état général plus altéré et à une dysfonction hépatique plus fréquente au moment du diagnostic chez les patients avec une maladie alcoolique du foie.

Quelques études ont déjà tenté de déterminer des facteurs pronostiques associés à la SPP après progression morphologique dans le CHC. A notre connaissance, trois études (une européenne et deux asiatiques) ont montré que le type de progression influençait la SPP. Dans ces trois études l'apparition de nouvelles lésions extra-hépatiques (et/ou la progression IV) étaient significativement et indépendamment associées à une survie plus courte<sup>(12,13,101)</sup>. Dans notre étude, contrairement aux données disponibles dans la littérature, nous avons choisi de différencier le type de progression radiologique sous forme d'apparition de nouvelles lésions extra-hépatiques (NEH) de la progression IV, en faisant l'hypothèse que l'évolution macrovasculaire et intra-hépatique étaient des facteurs de plus mauvais pronostic que l'évolution extra-hépatique. Nous avons ainsi montré que la progression IV influait péjorativement sur la SPP (mais pas indépendamment), alors que l'apparition de nouvelles lésions extra-hépatique ne semblait pas associée à une SPP plus courte.

Concernant les autres facteurs pronostiques, nos résultats sont concordants avec la littérature. Par exemple, Lee et al. ont montré que un PS à 3-4, un CPS B ou C et une progression tumorale radiologique dans les 4 premiers mois de traitement par Sorafénib étaient associés à une SPP plus courte. Dans cette étude, la progression par majoration d'une lésion intra-hépatique connue (AIH) était significative en univariée ce qui laissait suggérer que la poursuite de l'augmentation de taille des lésions après la progression pourrait mener à un pronostic défavorable<sup>(101)</sup>. La médiane de SPP dans cette étude (4,6 mois) était comparable à celle de notre population.

En analysant nos résultats et ceux disponibles dans la littérature, il paraît évident que l'altération de la réserve hépatique et de l'état général sont deux facteurs de mauvais pronostics majeurs de SPP, à prendre obligatoirement en compte avant d'instaurer un traitement de seconde ligne. En effet, dans notre étude, l'arrêt du Sorafénib pour cause de décompensation de cirrhose était liée à la survie en univarié. Par ailleurs, la majorité des CHC se développe sur foie cirrhotique et il existe un risque majeur de dégradation de la fonction hépatique sous traitement,

particulièrement en cas de CEL répétées<sup>(102,103)</sup>. Dans ce cas, les patients pourraient devenir inéligibles à un traitement systémique. Il faudrait peut-être modifier les stratégies thérapeutiques et prioriser le maintien d'une bonne fonction hépatique afin que ces patients puissent bénéficier des nouvelles thérapies systémiques.

A l'instar de notre étude, Osagawara et al. avaient aussi identifié un taux élevé d'AFP ( $\geq 400$  ng/ml) comme étant un facteur indépendamment associé à une SPP plus courte. Cela montre que l'AFP est un facteur pronostic important pour la SPP après traitement par Sorafénib. L'existence d'une bonne corrélation entre l'AFP, la différenciation tumorale, la taille tumorale et l'invasion vasculaire pourrait expliquer ces résultats<sup>(61,104)</sup>. Par conséquent, des taux élevés d'AFP pourraient refléter une évolution tumorale plus avancée avec un potentiel de malignité plus important.

Plus récemment, Kuzuya et al. a montré qu'un PS à 0, l'absence d'invasion macrovasculaire et un DAP  $\geq 4$  mois au moment de la progression tumorale étaient des facteurs prédictifs significatifs de bonne SPP<sup>(105)</sup>. Dans notre étude, le DAP n'influçait pas sur la survie. De plus, la médiane de SPP dans notre étude était inférieure à celle des patients de cette étude (4,3 contre 8,8 mois). Cela pourrait être expliqué par les critères de sélections plus stricts des patients au moment de la mise sous Sorafénib dans l'étude de Kuzuya et al. (patients CPS A et PS 0-1 notamment).

Enfin, à partir des trois variables de notre étude indépendamment associées à une SPP plus courte, nous avons créé des modèles de survie sous forme de score pronostiques. Ceux-ci paraissent intéressants d'un point de vue physiopathologique car ils associaient un marqueur clinique (PS), un marqueur tumoral (AFP) et un marqueur de la fonction hépatique (CPS), permettant de prendre en compte la double problématique tumorale et hépatique du CHC. Nos trois modèles avaient des performances pronostiques comparables et la médiane de SPP variait significativement en fonction des scores (plus le score était élevé, moins le pronostic était bon). Il faut noter que le score « simple » était comparable aux scores pondérés et présentait l'avantage d'être facilement utilisable en pratique clinique. La comparaison de nos scores à ceux disponibles dans la littérature<sup>(13,106)</sup> ne nous a pas semblé pertinente car les populations étudiées n'était pas similaires et aucun d'eux n'avait de validité externe.

Les scores pronostiques développés dans cette étude nous semblent utiles en pratique clinique car ils peuvent permettre de prédire la survie après progression sous Sorafénib et de guider les décisions thérapeutiques. En effet, pour le sous-groupe de patients au pronostic le plus défavorable, la balance entre allongement moindre de survie et risque d'effets indésirables défavorable incitera à plutôt choisir les soins de supports. A l'inverse, pour le sous-groupe de bon pronostic, sans altération de l'état général et sans dysfonction hépatique, un traitement de seconde ligne pourra être entrepris.

Dans notre étude, environ la moitié des patients gardaient un état général et une fonction hépatique préservée ( $PS < 2$  et  $CPS \leq 7$ ) au moment de la progression tumorale et la médiane de SPP chez ces patients potentiellement candidats à une seconde ligne de traitement était de 6,53 mois, globalement comparable à la survie des groupes placebo dans les études de phase III des traitements systémiques de seconde ligne (7,3 à 8 mois)<sup>(11,89,91)</sup>. Comparativement à deux études observationnelles publiées récemment, s'intéressant aux caractéristiques cliniques et au pronostic des candidats à une seconde ligne de traitement (incluant Régorafénib et/ou Ramucirumab), la proportion de candidats dans notre étude était comparable (50,3-57,3%)<sup>(105,107)</sup>. Tout comme dans notre étude, la différence de SPP entre les candidats et les autres patients était significative dans ces deux études, ce qui appuie le fait que les patients avec un pronostic défavorable ne tireront pas bénéfice d'un traitement de seconde ligne.

Dans ce sous-groupe, le type de progression influençait significativement la SPP. En effet, la progression radiologique par augmentation de taille d'une lésion déjà connue était un facteur indépendant de moins bonne SPP chez les candidats à une seconde ligne. Ce résultat diffère des données de la littérature où seule la progression de type NEH (comprenant la progression IV) avait été retrouvée comme facteur influençant de façon indépendante la SPP<sup>(12,101)</sup>. Seul un faible nombre de patients du sous-groupe (18%) présentait une progression IV (seule ou associée à un autre type de progression), ce qui tend à confirmer que ce type de progression est un facteur de mauvais pronostic et qu'elle semble associée à une altération de la fonction hépatique et/ou de l'état général.

Les autres facteurs de mauvais pronostic que nous avons identifiés chez les potentiels candidats à un traitement de seconde ligne étaient la consommation excessive d'alcool sevrée ou non au moment de la mise sous Sorafénib et le taux d'AFP au moment de la progression tumorale. Nous n'avons pas retrouvé de donnée similaire dans la littérature. Ces résultats renforcent l'impact négatif de la consommation d'alcool et du taux d'AFP sur le pronostic du CHC après progression sous Sorafénib et devraient être pris en compte pour créer de nouvelles stratifications dans les études cliniques.

Comme dans la population générale de notre étude, la présence d'une invasion macrovasculaire portale au moment de la progression tumorale impactait péjorativement (mais pas indépendamment sur la SPP). La probable corrélation entre élévation du taux d'AFP et invasion vasculaire tumorale explique aussi ce résultat.

Pour se rapprocher de la « vraie vie », nous avons choisi d'inclure dans le sous-groupe les patients Child B7. En effet, ces patients sont généralement exclus des études pivotales de phase III car la survie des patients Child B et plus peut être impactée par la dégradation de la fonction hépatique et l'efficacité des traitements peut se révéler impossible à discerner chez eux. En pratique clinique, de nombreux patients Child B7 (sans ascite ni encéphalopathie) conservent un

bon état général après progression sous Sorafénib et pourraient tirer bénéfice d'un traitement systémique de seconde ligne. L'absence de différence significative de survie après progression entre les patients Child A et B7 dans notre étude soutient cette hypothèse.

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, son caractère rétrospectif engendre un nombre non négligeable de données manquantes, surtout biologiques. Ensuite, il s'agit d'une étude unicentrique menée dans un centre tertiaire, mais les caractéristiques de notre population étaient globalement comparables à la population française. De plus, les traitements reçus après progression étaient hétérogènes et non contrôlé et peuvent avoir influer sur la SPP. Enfin, l'intervalle de temps entre les évaluations radiologiques n'était pas régulier et pouvait donc modifier les durées de SPP.

Nos résultats suggèrent fortement qu'en plus du PS, du CPS et des taux d'AFP, le type de progression et la maladie alcoolique du foie influencent péjorativement la survie après progression sous Sorafénib dans le CHC et devraient être pris en compte dans l'évaluation du pronostic, la décision thérapeutique d'instauration ou non d'une seconde ligne de traitement et pourraient être utiles pour stratifier les patients dans les essais cliniques. Contrairement à la littérature, nous avons montré que la progression macrovasculaire et l'augmentation des lésions intra-hépatiques sont des facteurs de mauvais pronostic de survie après progression chez les patients traités par Sorafénib.

D'autres études avec de plus larges effectifs semblent nécessaires afin de confirmer ces résultats.

## 2.5 Conclusion

Les patients traités par Sorafénib pour un CHC avancé et ayant progressé ne seront pas tous éligibles à des traitements de seconde ligne. Les patients ayant un  $PS \geq 2$ , un  $CPS > 7$  et un taux d'AFP  $\geq 400$  ng/ml ont un pronostic très défavorable après progression sous Sorafénib et ne tireront probablement pas bénéfice des nouveaux traitements systémiques. Il est donc important de prévenir la dégradation de la fonction hépatique et de l'état général au cours des différents traitements du CHC. Chez les patients éligibles à un traitement systémique de seconde ligne, la maladie alcoolique du foie et le type de progression semblent être des facteurs indépendamment associés à la survie post-progression. Ces facteurs pourraient donc être pris en compte dans la pratique clinique pour aider au choix thérapeutique et dans les essais cliniques en tant que facteur de stratification mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer cela.

### 3 BIBLIOGRAPHIE

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level. *JAMA Oncol.* déc 2017;3(12):1683-91.
2. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* mai 2012;142(6):1264-1273.e1.
3. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 avr 2014;62(2):95-108.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol.* 1 janv 2014;15(1):23-34.
5. Cadier B, Bulsei J, Nahon P, Seror O, Laurent A, Rosa I, et al. Early detection and curative treatment of hepatocellular carcinoma: A cost-effectiveness analysis in France and in the United States. *Hepatology.* 2017;65(4):1237-48.
6. Blanc JF, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Roth G, Ruiz I, Selves J. « Carcinome hépatocellulaire ». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Mars 2019, [En ligne] [<http://www.tncd.org>]
7. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* juill 2018;69(1):182-236.
8. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma: Heimbach et al. *Hepatology.* janv 2018;67(1):358-80.
9. Llovet JM, Hilgard P, de Oliveira AC, Forner A, Zeuzem S, Galle PR, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;13.
10. 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.* 1 janv 2009;10(1):25-34.
11. 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. *The Lancet.* janv 2017;389(10064):56-66.
12. Reig M, Rimola J, Torres F, Darnell A, Rodriguez-Lope C, Forner A, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: Rationale for second-line trial design: HEPATOLOGY, Vol. 00, No. X, 2013 REIG ET AL. *Hepatology.* déc 2013;58(6):2023-31.
13. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Suzuki E, Kanogawa N, Saito T, et al. Post-progression survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma resistant to sorafenib. *Invest New Drugs.* avr 2016;34(2):255-60.

14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
15. Liu Z, Jiang Y, Yuan H, Fang Q, Cai N, Suo C, et al. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J Hepatol.* 1 avr 2019;70(4):674-83.
16. Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol.* 1 mars 2017;66(3):537-44.
17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology.* 1 nov 2004;127(5, Supplement 1):S35-50.
18. 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.* 1 août 2007;5(8):938-945.e4.
19. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is Present in Most Patients with Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* janv 2011;9(1):64-70.
20. 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.
21. Sun C-A, Wu D-M, Lin C-C, Lu S-N, You S-L, Wang L-Y, et al. Incidence and Cofactors of Hepatitis C Virus-related Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Study of 12,008 Men in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 15 avr 2003;157(8):674-82.
22. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* août 2010;7(8):448-58.
23. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology.* 2002;36(5):1206-13.
24. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatol Baltim Md.* déc 2015;62(6):1723-30.
25. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in a US Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2016;14(2):301-8.e1-2.
26. 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.
27. Charrez B, Qiao L, Hebbard L. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic steatohepatitis: The state of play. *World J Gastroenterol.* 28 févr 2016;22(8):2494-502.
28. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ.* 2 janv 2015;350:g7607.

29. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis - Wang - 2012 - Diabetes/Metabolism Research and Reviews - Wiley Online Library [Internet]. [cité 23 juill 2019]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.1291>
30. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Fedirko V, Trepo E, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol.* sept 2013;24(9):2449-55.
31. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 24 avr 2003;348(17):1625-38.
32. Ellervik C, Birgens H, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hemochromatosis genotypes and risk of 31 disease endpoints: meta-analyses including 66,000 cases and 226,000 controls. *Hepatology* Baltim Md. oct 2007;46(4):1071-80.
33. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology.* déc 2003;125(6):1733-41.
34. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *The Lancet.* 17 oct 2015;386(10003):1565-75.
35. Trivedi PJ, Lammers WJ, Buuren HR van, Parés A, Floreani A, Janssen HLA, et al. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study. *Gut.* 1 févr 2016;65(2):321-9.
36. 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.* 1 févr 2005;42(2):218-24.
37. 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.
38. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(5):783-93.
39. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 31 mars 2018;391(10127):1301-14.
40. Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado Á, Rimola J, Rodríguez de Lope C, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology.* juin 2010;51(6):2020-9.
41. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <http://journal.waocp.org/?sid=Entrez:PubMed&id=pmid:27510010&key=2016.17.7.3569>
42. 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. *Hepatology.* 10 déc 2007;47(1):97-104.
43. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 3 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=sangiovanni+gut+2010>

44. Kielar AZ, Chernyak V, Bashir MR, Do RK, Fowler KJ, Mitchell DG, et al. LI-RADS 2017: An update: LI-RADS 2017: An update. *J Magn Reson Imaging*. juin 2018;47(6):1459-74.
45. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1020-2.
46. Olthoff KM, Forner A, Hübscher S, Fung J. What is the best staging system for hepatocellular carcinoma in the setting of liver transplantation? *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. oct 2011;17 Suppl 2:S26-33.
47. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of Primary Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 1984;4(S1):3S-6S.
48. The Cancer of the Liver Italian Program (Clip) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 435 patients. *Hepatology*. 1998;28(3):751-5.
49. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
50. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. J Hepatol*. juill 1999;31(1):133-41.
51. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, Lau WY, Lai PBS, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system. *Cancer*. 2002;94(6):1760-9.
52. Kudo M, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: The JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004;40(6):1396-405.
53. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut*. mars 2005;54(3):419-25.
54. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer Staging System With Treatment Stratification for Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1 juin 2014;146(7):1691-1700.e3.
55. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. *J Clin Oncol*. 20 févr 2015;33(6):550-8.
56. Lim K-C, Chow PK-H, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ES-Y, Tan S-B. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *BJS*. 2012;99(12):1622-9.
57. Samuel M, Chow PK-H, Shih-Yen EC, Machin D, Soo K-C. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2009 [cité 12 août 2019];(1).

58. 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 [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>. 2009 [cité 9 août 2019].
59. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-403.
60. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 1 janv 2009;10(1):35-43.
61. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including  $\alpha$ -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology*. 1 oct 2012;143(4):986-994.e3.
62. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49(2):453-9.
63. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 1 mars 2010;52(3):380-8.
64. Yu J, Yu X, Han Z, Cheng Z, Liu F, Zhai H, et al. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut*. juin 2017;66(6):1172-3.
65. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1 août 2013;59(2):300-7.
66. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 18 mai 2002;359(9319):1734-9.
67. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1 mai 2002;35(5):1164-71.
68. 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 Trials. *Radiology*. 1 juill 2002;224(1):47-54.
69. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.
70. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Using Yttrium-90 Microspheres: A Comprehensive Report of Long-term Outcomes. *Gastroenterology*. 1 janv 2010;138(1):52-64.
71. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. *Hepatology*. 2013;57(5):1826-37.

72. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: A European evaluation. *Hepatology*. 2011;54(3):868-78.
73. 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*. 1 déc 2017;18(12):1624-36.
74. 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*. 2 mars 2018;36(19):1913-21.
75. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. déc 2016;151(6):1155-1163.e2.
76. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer*. 3 sept 2010;10:475.
77. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential Phase I and II Trials of Stereotactic Body Radiotherapy for Locally Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 1 avr 2013;31(13):1631-9.
78. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 15 nov 2011;81(4):e447-53.
79. Merle P, Mornex F, Trepo C. Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: Three-dimensional high-dose photon radiotherapy. *Cancer Lett*. 1 déc 2009;286(1):129-33.
80. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib Versus Sorafenib As First-Line Therapy in Patients With Unresectable, Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results From the Randomized Phase III BRISK-FL Study. *J Clin Oncol*. 26 août 2013;31(28):3517-24.
81. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib Versus Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 10 janv 2015;33(2):172-9.
82. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib Versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Cancer: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 30 sept 2013;31(32):4067-75.
83. 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*. 20 févr 2015;33(6):559-66.
84. Jouve J-L, Lecomte T, Bouché O, Barbier E, Akouz FK, Riachi G, et al. Pravastatin combination with sorafenib does not improve survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol [Internet]*. 21 mai 2019 [cité 15 juill 2019];0(0).

85. Llovet JM, Decaens T, Raoul J-L, Boucher E, Kudo M, Chang C, et al. Brivanib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Were Intolerant to Sorafenib or for Whom Sorafenib Failed: Results From the Randomized Phase III BRISK-PS Study. *J Clin Oncol.* oct 2013;31(28):3509-16.
86. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattan S, Kang Y-K, Lim HY, et al. Effect of Everolimus on Survival in Advanced Hepatocellular Carcinoma After Failure of Sorafenib: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2 juill 2014;312(1):57.
87. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 1 mai 2018;19(5):682-93.
88. 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.
89. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 5 juill 2018;379(1):54-63.
90. 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. *The Lancet.* mars 2018;391(10126):1163-73.
91. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased  $\alpha$ -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 févr 2019;20(2):282-96.
92. Gong L, Giacomini MM, Giacomini C, Maitland ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: sorafenib pathways. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(6):240-6.
93. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II Study of Sorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 10 sept 2006;24(26):4293-300.
94. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigé Afef. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 janv 2008;32(1):3-7.
95. 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.* 1 déc 2016;65(6):1140-7.
96. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 11 avr 2019;380(15):1450-62.
97. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 1 mars 2012;48(5):599-641.
98. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* févr 2010;30(1):52-60.

99. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 1 févr 2019;70(2):284-93.
100. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study. *Cancer*. 2018;124(9):1964-72.
101. Lee I-C, Chen Y-T, Chao Y, Huo T-I, Li C-P, Su C-W, et al. Determinants of Survival After Sorafenib Failure in Patients With BCLC-C Hepatocellular Carcinoma in Real-World Practice. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 10 avr 2015 [cité 30 août 2019];94(14).
102. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology*. 2014;87(6):330-41.
103. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, Kono M, Chishina H, Takita M, et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. déc 2015;4(4):253-62.
104. Liu C, Xiao G-Q, Yan L-N, Li B, Jiang L, Wen T-F, et al. Value of  $\alpha$ -fetoprotein in association with clinicopathological features of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 21 mars 2013;19(11):1811-9.
105. Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Ishikawa T, et al. Clinical characteristics and outcomes of candidates for second-line therapy, including regorafenib and ramucirumab, for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment. *Hepatol Res* [Internet]. 29 mai 2019 [cité 15 juill 2019].
106. Otsuka T, Nakashita S, Yanagita K, Ario K, Kawasoe H, Kawazoe S, et al. Factors Associated with Post-Progression Survival in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *Diseases*. 15 mai 2015;3(2):68-77.
107. Uchikawa S, Kawaoka T, Aikata H, Kodama K, Nishida Y, Inagaki Y, et al. Clinical outcomes of sorafenib treatment failure for advanced hepatocellular carcinoma and candidates for regorafenib treatment in real-world practice: Outcomes of HCC patients treated with sorafenib. *Hepatol Res*. sept 2018;48(10):814-20.

## 4 ANNEXES

### - Score ECOG et indice de Karnofsky

Généralités	Karnofsky <sup>(9)</sup>		ECOG <sup>(10)</sup>	
	Cotation	État général	Cotation	État général
Travail possible	100 %	Normal	0	Normal
	90 %	Symtômes		
	80 %	Limité pour activité avec efforts	1	Petits travaux possibles
Vie à domicile Travail impossible	70 %	Autonome	2	Travail impossible - Autonome Debout > 50 % du temps de veille
	60 %	Assistance occasionnelle		
	50 %	Assistance fréquente Soins médicaux		
Hospitalisation ou équivalent	40 %	Incapacité à vivre seul	3	Au lit ou au fauteuil > 50 % du temps de veille
	30 %	Incapacité sévère Décès non imminent		
	20 %	Très grande incapacité Hospitalisation obligatoire	4	Confiné au lit Incapable de s'occuper de lui-même
	10 %	Décès à brève échéance		
	0 %	Décès		

### - Score de Child-Pugh

Variables	Sévérité	Score
Encéphalopathie	Absente	1
	Modérée I-II	2
	Importante III-IV	3
Ascite	Absente	1
	Modérée	2
	Importante	3
Bilirubinémie (µmol/litre)	< 34	1
	34 à 51	2
	> 51	3
Albuminémie (g/L)	> 35	1
	28 à 35	2
	< 28	3
Taux de prothrombine	> 50 %	1
	40 à 50 %	2
	< 40 %	3

A = 5-6, B = 7-9, C = 10-15.

## 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.”

## RESUME

---

### **Identification de facteurs pronostiques de survie après progression chez les patients traités par Sorafénib pour carcinome hépatocellulaire avancé**

---

**Introduction :** Pendant plus de dix ans le Sorafénib a été le seul traitement systémique efficace du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé. Depuis 2016, plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en seconde ligne sur la survie post-progression (SPP) des patients traités par Sorafénib. Néanmoins, les patients en échec de Sorafénib ne tireront pas tous bénéfice de ces nouveaux traitements. Le but de cette étude était d'identifier les facteurs pronostiques de SPP (dont le type de progression) chez les patients avec un CHC avancé, traités par Sorafénib.

**Méthodes :** Parmi 505 patients ayant débuté un traitement par Sorafénib dans notre centre, 275 ayant présenté une progression tumorale ont été inclus dans l'étude. Les données ont été rétrospectivement analysées au moment de la progression et le type de progression a été classé en cinq catégories : augmentation de taille d'une lésion intra/extra-hépatique connue, nouvelle lésion intra/extra-hépatique et progression macrovasculaire.

**Résultats :** La SPP médiane de la population de l'étude était de 4,27 mois et ses facteurs de mauvais pronostic indépendants étaient le Performans statut (PS) ECOG  $\geq 2$ , le score de Child-Pugh (CPS)  $> B7$  et l'alphafoetoprotéine (AFP)  $\geq 400$  ng/ml. La progression macrovasculaire semblait influencer sur la SPP mais pas de manière indépendante.

Parmi ces patients, 48,7% étaient potentiellement éligibles à un traitement de seconde ligne selon les critères usuels des essais cliniques (CHILD A / B7, PS 0-1). Chez ceux-ci, la progression par augmentation de taille d'une lésion intra-hépatique connue, entre autres, influait indépendamment sur la SPP.

**Conclusion :** un PS  $\geq 2$ , une AFP  $\geq 400$  ng/ml, un CPS  $> B7$  et le type de progression semblent être associés à une SPP plus courte et devraient être pris en compte dans les décisions thérapeutiques après progression sous Sorafénib.

---

**Mots clés :** carcinome hépatocellulaire, sorafénib, survie post-progression, facteurs pronostiques

**Discipline :** Hépto-gastro-entérologie