



HAL
open science

Efficacité de la chimio embolisation dans le carcinome hépatocellulaire avancé (BCLC C)

Bérénice Teulières

► **To cite this version:**

Bérénice Teulières. Efficacité de la chimio embolisation dans le carcinome hépatocellulaire avancé (BCLC C). Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02974817

HAL Id: dumas-02974817

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974817>

Submitted on 22 Oct 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 2020

Thèse n° 3090

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 28 septembre 2020

Par Bérénice TEULIERES

Née le 20 décembre 1992 à Bordeaux (33)

**Efficacité de la chimioembolisation dans le carcinome
hépatocellulaire avancé (stade C de la classification de
Barcelone)**

Sous la direction de Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc

Rapporteur de thèse : Madame la Professeure Christine Silvain

Membres du jury :

Monsieur le Professeur David Laharie, Président
Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc
Monsieur le Professeur Christophe Laurent
Monsieur le Professeur Hervé Trillaud
Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Hiriart

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Jean-Frédéric Blanc, merci de m'avoir guidée (et rassurée) tout au long de ce travail. J'ai beaucoup apprécié au cours de mon internat votre patience, votre esprit de synthèse, votre capacité à ne vous laisser déstabiliser par aucune situation et votre humour souvent caustique venant ponctuer les transmissions du service.

Au président du jury, Monsieur le Professeur Laharie, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse, avec un enthousiasme presque suspect compte-tenu du sujet abordé. C'est grâce à votre enseignement clinique et à votre implication auprès des patients que j'ai choisi cette belle spécialité et pour cela, encore merci.

Au rapporteur de ma thèse, Madame la Professeure Christine Silvain, je vous remercie d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. J'ai été touchée par votre rapport détaillé et vos remarques encourageantes.

A Monsieur le Professeur Christophe Laurent, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Votre accessibilité et la bonne humeur dont vous faites preuve, même lors de la présentation du 45^{ème} dossier en RCP, m'ont marquée.

A Monsieur le Professeur Hervé Trillaud, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de participer à mon jury de thèse, mais aussi de m'avoir accueillie en radiologie pour mon dernier semestre d'internat. J'ai énormément appris grâce à votre enseignement et à celui de votre équipe.

A Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Hiriart, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ton aide m'a été très précieuse, particulièrement dans la gestion des avis d'hépatologie. Ta patience, ton intelligence et ta disponibilité font de toi un médecin formidable et un réel appui pour les internes.

A Monsieur le Docteur Julien Vergniol, merci mille fois d'avoir accepté de réaliser les statistiques de ma thèse. Tu es un pédagogue exceptionnel, qui n'a pas hésité à me réenseigner les bases de statistiques, que j'avais pourtant bien négligées. Merci pour ta patience et la rapidité avec laquelle tu as répondu à toutes mes (nombreuses) questions.

Au Professeur Zerbib, merci pour votre enseignement précieux. J'ai été marquée par votre disponibilité et votre efficacité lors de nos appels à l'aide, même tardifs, dans le service.

Aux jeunes chefs, merci de m'avoir aidée et encadrée, Emma, Jasmine, Pauline, Marie, Hortense, Caro, Vincent, Arthur, Gauthier, avec une pensée particulière pour Audrey. Tu as été un merveilleux soutien durant mon premier semestre, puis en oncologie. J'ai conservé une admiration pour ta rapidité de réflexion, ton humilité et ta relation aux patients.

A l'équipe d'hépatologie, que j'ai connue à mes débuts d'internat, merci notamment à l'équipe paramédicale pour cette bonne ambiance et votre compétence. Merci à Monsieur Bernard pour votre bonne humeur. Faiza, merci pour ton aide et pour ton souci du bien-être professionnel mais également personnel de tes internes.

A la merveilleuse équipe paramédicale d'oncologie digestive, qui n'a pas son pareil pour créer une ambiance joyeuse et presque familiale dans un service qui en a bien besoin. A

cette belle tradition de nous faire dédicacer les emballages de Normacol. A Denis et Éric, merci pour votre enseignement et votre gentillesse. A Mme Artus et Mme Lacoste, merci pour la gestion dévouée du service dont vous avez fait preuve.

A l'équipe du C3 et de l'unité 1, vous m'avez particulièrement aidée à prendre en charge les patients suivis de longue date dans le service, que vous connaissez bien. A Mme Prat-Barreau, merci pour votre talent à trouver des solutions aux situations les plus désespérées.

Aux infirmiers et aides-soignants des endoscopies, merci pour votre soutien et vos exclamations encourageantes lorsque je finissais par tomber sur la valvule. A Ludivine, Séverine et Sabrina, merci pour le travail souvent stressant que vous faites au secrétariat. Vous êtes toujours restées agréables et attentionnées envers moi, malgré mes nombreuses sollicitations pour la programmation des examens.

A Clément, merci pour ta bienveillance, pour l'intérêt que tu portes aux autres, pour ton aide aux endoscopies et pour tes réflexions décalées qui font tout ton charme.

A Florian, merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ton art inégalé d'enrober d'une bonne dose de cynisme tes brillants avis de gastroentérologue accompli (en témoigne le fameux « Il va faire la une de Ulcère-en-puits magazine »). Heureusement, on peut discuter.

A mes cointernes gastropodes, les vieux et les moins vieux, avec qui j'ai vécu ces moments inédits, drôles et moins drôles, qui sont le privilège de notre quotidien.

A celles que j'ai connues externes, Marie et Marianne, la brillante fournée de l'Amphi 3.

Et, bien-sûr, une pensée émue pour mes Chipies :

- A Gautier, merci pour ta bonne humeur inébranlable, pour ces trésors de finesses dégottés sur des sites de qualité, pour ce parfum d'ambiance qui nous faisait nous sentir chez nous ;
- A Paul, merci pour ton attitude zen en toute circonstance, qui a tant facilité la garde alternée du 20675, pour les imitations de nos nouveaux meilleurs amis de Saint-André ;
- A Thomas, parce qu'il en faut quand-même un qui ait un peu de classe dans tout ça ;
- A Margot, merci pour tes anecdotes qui me font rire, même à 200km, pour ta générosité et ton écoute (pourtant, notre histoire a démarré d'une manière louche, ha ha...)
- Et à Cécile, merci pour tout. Ton soutien et ton amitié m'ont été indispensables ces derniers mois.

A l'équipe de gastro-entérologie de l'hôpital palois, Mireille Simon, Ramuntcho Arotcarena, Philippe Berthelemy, Mathilde Gautier, Juliette Thauray, Fouad, Shifa, Hervé Sarrabère et l'équipe infirmière de compétition, merci pour votre accueil chaleureux. J'ai énormément appris à vos côtés et apprécié cette ambiance familiale dans un hôpital à taille humaine.

Au service de radiothérapie de Libourne, merci pour votre accueil et votre initiation à la radiothérapie, mais aussi au patrimoine culinaire des environs de Saint-Emilion. Merci à Véro pour ton riz-au-lait d'enfer ; à Laurent, Sébastien, Thomas et Yoann pour vos debriefs matinaux de l'actualité, aux manips pour votre bonne humeur, aux docteurs Samir Abdiche et

Maylis Carricaburu pour vos explications et votre gentillesse. Enfin, merci à Muriel de m'avoir prise sous ton aile.

A l'équipe de l'hôpital de jour de Bergonié, merci à mes cointernes oncologues, Clotilde, Mylène, Diégo, Camille, Pauline, à mes chefs Gaëlle et Sophie, pour votre aide. J'ai été impressionnée par votre implication dans la prise en charge des patients et la solidarité entre internes. Au professeur Béchade, aux docteurs Fonck et Bécouarn, merci pour votre pédagogie en consultation et en RCP.

Au service de radiologie digestive de Saint-André et Haut-Lévêque, merci d'avoir pris le temps de me former ; j'espère vous faire honneur en ne vous appelant plus pour des follicules ovariens. Merci à Padelis et Bruno pour vos explications sur la chimioembolisation et pour tous les drainages biliaires urgents et autres réjouissances pour lesquels je vous ai sollicités. Merci à mes cointernes d'avoir été si arrangeants, avec une dédicace spéciale à Virgile et Amaury, ma team de Saint-André, **et** à Adrien pour tes corrections de dernière minute et ta patience.

A celles pour qui plus rien n'est à prouver ; à Faustine, merci pour ton soutien inébranlable depuis tant d'années, pour la justesse de tes conseils, pour ton écoute. A Ju Lac, merci pour ta délicatesse et pour tous les moments passés ensemble, à Contis ou ailleurs, j'ai été très touchée par tes nombreux encouragements ces derniers mois. A Hermine, mon petit grain de folie, merci pour ta fraîcheur qui me met toujours en joie. A Ju Gri, merci pour tes histoires basco-parisiennes qui me font bien rire. A Pauline, ma pauillacaise, merci pour la fidélité de ton amitié et ton humour caustique, même si l'on ne se voit pas assez souvent.

A mes piliers de l'externat ; à Candice, ma fausse célib de Bordeaux, merci de m'entraîner dans tes excursions insolites. A Lolo et ton accent bayonnais, Coco et Ian, mes beaux-gosses strasbourgeois, Sara et tes talents d'imitation, Hugo et Paul, perdus en chir ortho mais qu'on aime quand-même, Méryl et ton sens de la fête, Tom mon rôleur de compétition, merci pour votre amitié, pour ces fous rires, pour avoir égayé ces années de médecine.

A ma famille,

A mes frères, merci pour votre attention et votre bienveillance, entrecoupant les trafics de Nicopatch ; merci pour les pintes dominicales, qui m'ont valu le plaisir de vous retrouver après des semaines bien remplies.

A Maritxu, Khosi et Léa, merci de prendre soin de ces individus (vivement le prochain Bam).

A mes cousins, oncles et tantes, merci pour votre soutien et ces belles vacances passées ensemble. A Camille et Pauline, mes couz adorées, merci pour ce concentré de topissitude.

A mes grands-mères, merci pour l'affection que vous me portez et pour le sentiment de fierté que vous me témoignez si souvent, qui me touche profondément.

A mes parents, qui me soutenez depuis le début, merci d'avoir été là pour moi dès que j'en avais besoin. Ce n'est pas sans une certaine nostalgie que je repense aux séances de révision de P1 sur le toit. Merci de m'avoir permise de grandir dans une famille saine et aimante.

TABLE DES MATIERES

Partie I : INTRODUCTION	10
1. Généralités sur le carcinome hépatocellulaire (CHC)	10
1.1. Epidémiologie	10
1.1.1. Incidence	10
1.1.2. Mortalité	11
1.1.3. Etiologies et facteurs de risque	11
1.1.4. Prévention primaire	12
1.2. Dépistage.....	12
1.3. Diagnostic.....	12
1.3.1. Recherche d'une cirrhose sous-jacente.....	12
1.3.2. Diagnostic du CHC.....	13
1.3.2.1. Référence.....	13
1.3.2.2. Diagnostic non invasif.....	13
1.4. Facteurs pronostics.....	14
1.4.1. Liés au terrain et à l'état général.....	14
1.4.2. Liés à la fonction hépatique.....	14
1.4.3. Liés aux caractéristiques tumorales.....	15
1.5. Bilan pré-thérapeutique.....	15
1.5.1. Evaluation de la fonction hépatique.....	15
1.5.2. Evaluation de l'état général du patient et des comorbidités.....	16
1.5.3. Extension tumorale.....	16
1.5.4. Synthèse du bilan pré-thérapeutique : staging.....	17
2. Traitement du CHC	19
2.1. Stratégies thérapeutiques à visée curative.....	19
2.1.1. La résection chirurgicale.....	19
2.1.2. La destruction percutanée.....	19
2.1.3. La transplantation hépatique.....	20
2.1.4. Radiothérapie externe.....	20
2.1.4.1. Radiothérapie stéréotaxique.....	20
2.1.4.2. Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose.....	21

2.2. Stratégies thérapeutiques à visée palliative.....	21
2.2.1. Traitements par voie intra-artérielle.....	21
2.2.1.1. Chimioembolisation artérielle.....	21
2.2.1.1.1. Principes.....	21
2.2.1.1.2. Historique et indication.....	22
2.2.1.1.3. Nombre de séances.....	23
2.2.1.2. Radiothérapie interne sélective (radioembolisation).....	24
2.2.2. Thérapies systémiques.....	24
2.2.2.1. Traitements de première ligne.....	25
2.2.2.1.1. Sorafenib.....	25
2.2.2.1.2. Lenvatinib.....	26
2.2.2.1.3. Atezolizumab-bevacizumab.....	26
2.2.2.2. Traitements de deuxième ligne.....	27
2.2.2.2.1. Regorafenib.....	27
2.2.2.2.2. Cabozantinib.....	27
2.2.2.2.3. Ramucirumab	28
2.2.2.3. Les immunothérapies.....	28
2.2.2.4. Nouvelles molécules.....	29
2.3. Stratégie thérapeutique en 2020.....	29
3. Justification de l'étude : chimioembolisation artérielle et CHC avancé.....	30
Partie II : ETUDE	32
1. Objectifs de l'étude.....	32
2. Patients et méthodes.....	32
2.1. Sélection des patients.....	32
2.2. Recueil des données.....	33
2.3. Données recueillies	33
2.3.1. Données cliniques.....	33
2.3.2. Données biologiques.....	33
2.3.3. Caractéristiques tumorales.....	34
2.3.4. Données relatives au traitement.....	34
2.3.5. Données de survie.....	34
2.4. Analyses statistiques.....	35
3. Résultats	36
3.1. Population étudiée.....	36
3.2. Caractéristiques de la population.....	38

3.2.1. Population non appariée.....	38
3.2.2. Population après appariement.....	38
3.3. Modalités de traitement.....	42
3.4. Objectif principal : survie globale.....	42
3.4.1. Données générales sur la population appariée.....	42
3.4.2. Survie globale selon le traitement reçu.....	43
3.4.3. Facteurs associés à la survie globale.....	44
3.4.3.1. Analyse univariée	44
3.4.3.2. Analyse multivariée	46
3.4.4. Survie globale par sous-groupes d'intérêt	47
3.4.4.1. Survie globale des patients Child A selon le traitement reçu	47
3.4.4.2. Survie globale des patients Child B selon le traitement reçu	48
3.4.4.3. Survie globale des patients non métastatiques selon le traitement reçu..	48
3.4.4.4. Survie globale des patients métastatiques selon le traitement reçu	48
3.4.4.5. Survie globale des patients Child A non métastatiques selon le traitement reçu	48
3.5. Survie sans progression	49
3.6. Altération de la fonction hépatique en cours de traitement	50
3.7. Accès à un traitement de seconde ligne	51
4. Discussion	51
5. Conclusion	56
BIBLIOGRAPHIE	57
ANNEXES	66
SERMENT D'HIPPOCRATE	70
RESUME	71

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Incidence du cancer dans le monde en 2018 (tous sexes et âges confondus), d'après les estimations GLOBOCAN 2018 (Agence Internationale de Recherche sur le Cancer)</i>	<i>10</i>
<i>Figure 2 : Mortalité liée au cancer dans le monde en 2018 (tous sexes et âges confondus), d'après les estimations GLOBOCAN 2018 (Agence Internationale de Recherche sur le Cancer)</i>	<i>11</i>
<i>Figure 3 : Scanner d'une patiente de 72 ans atteinte d'un CHC sur cirrhose virale C</i>	<i>14</i>
<i>Figure 4 : Classification du Liver Cancer Study Group of Japan pour l'extension tumorale veineuse portale du CHC</i>	<i>17</i>
<i>Figure 5 : Classification pronostique BCLC modifiée (selon les recommandations de l'EASL de 2018)..</i>	<i>18</i>
<i>Figure 6 : Algorithme thérapeutique reprenant les recommandations du TNCD 2019, adapté d'après le postU de 2019 présenté par le Pr JF Blanc.....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 7 : Diagramme de flux</i>	<i>37</i>
<i>Figure 8 : Courbe de survie globale de la population appariée</i>	<i>43</i>
<i>Figure 9 : Courbes de survie globale selon le traitement reçu, dans la population appariée</i>	<i>43</i>
<i>Figure 10 : Courbes de survie globale des différents sous-groupes d'intérêt, selon le traitement reçu.</i>	<i>49</i>
<i>Figure 11 : Survie sans progression, selon le traitement reçu, dans la population appariée</i>	<i>50</i>

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Variables d'intérêt du score de propension selon le traitement, avant appariement</i>	<i>38</i>
<i>Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion de la population appariée, selon le traitement reçu</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 3 : Nombre et localisation des sites métastatiques, selon le traitement reçu</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 4 : Analyse univariée de l'association de facteurs à la survie globale</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 5 : Analyse multivariée de l'association de facteurs à la survie globale</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 6 : Caractéristiques de la population analysée, avant appariement</i>	<i>67</i>
<i>Tableau 7 : Etiologies des hépatopathies au sein de la population appariée</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 8 : Types de traitements reçus en 2^{nde} ligne ou plus selon le traitement initial, dans la population appariée</i>	<i>69</i>

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of Liver Diseases

ALBI : ALbumin-BIlirubin score

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer group

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CLIP : Cancer of the Liver Italian Program

CRP : C-Reactive Protein

DEB : Drug Eluting Beads

EASL : European Association for the Study of the Liver

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ITK : Inhibiteur multi-cible de tyrosines kinases

IQR : Inter-Quartile Range

JIS : Japan Integrated Staging score

MEK : Mitogen-extracellular signal-regulated kinase

MELD : Model for End-stage Liver Disease

NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic SteatoHepatitis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PDL-1 : Programmed cell Death Ligand 1

RAF : Rapidly accelerated fibrosarcoma

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TNM : Tumor, Nodes, Metastases

TP : Taux de Prothrombine

VEGF : Vascular endothelial growth factor

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

I. INTRODUCTION

1. Généralités sur le carcinome hépatocellulaire

1.1. Epidémiologie

En raison notamment de l'absence fréquente de distinction entre le carcinome hépatocellulaire (CHC) et les autres tumeurs primitives du foie, les données épidémiologiques concernant le CHC sont imparfaites. En revanche, sachant que le CHC représente 90% des tumeurs primitives hépatiques, il est possible d'extrapoler les données épidémiologiques mondiales.

1.1.1. Incidence

A l'échelle mondiale, les tumeurs primitives du foie se hissent au 6ème rang des cancers en termes d'incidence (*Figure 1*), avec 850 000 nouveaux cas par an (dont 72% en Asie), selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (1). Les projections mondiales pour 2030 indiquent une diminution de l'incidence en Chine, contre une augmentation aux Etats-Unis et en Europe (2).

Plus spécifiquement en France, l'extrapolation des différents registres régionaux indique que l'incidence annuelle nationale a augmenté de 80% en 30 ans (avec 8723 cas en 2012), possiblement en raison d'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose et de l'augmentation des cas de CHC développés sur syndrome métabolique (3,4).

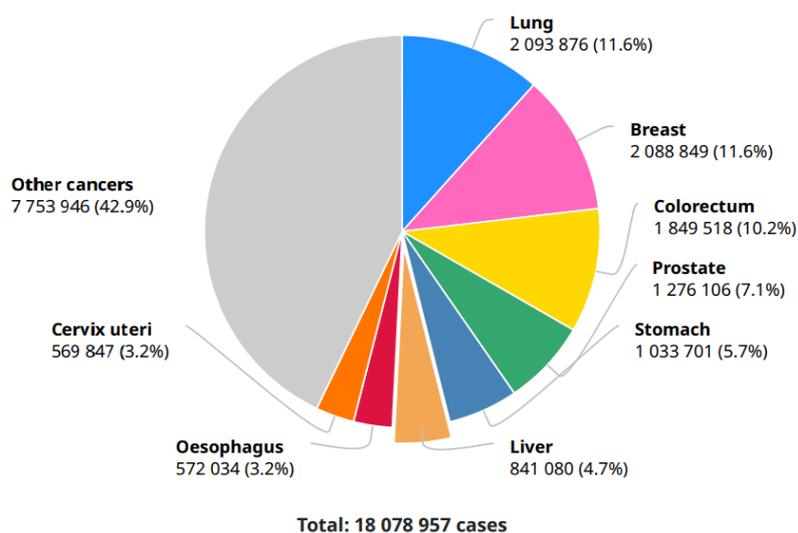


Figure 1 : Incidence du cancer dans le monde en 2018 (tous sexes et âges confondus), d'après les estimations GLOBOCAN 2018 (Agence Internationale de Recherche sur le Cancer) (1)

1.1.2. Mortalité

Dans le monde, la mortalité des tumeurs primitives du foie se superpose à l'incidence, avec près de 800 000 décès par an en 2018 selon l'OMS, soit au 4ème rang mondial (derrière les cancers du poumon, du colon et de l'estomac ; *Figure 2*).

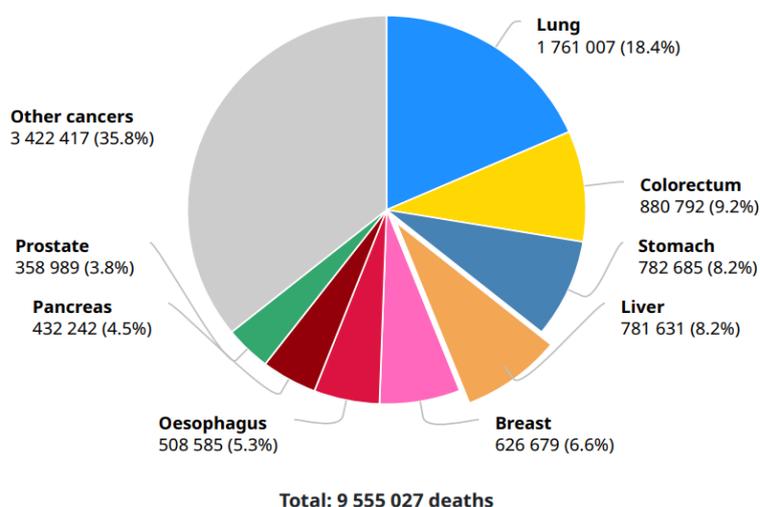


Figure 2 : Mortalité liée au cancer dans le monde en 2018 (tous sexes et âges confondus), d'après les estimations GLOBOCAN 2018 (Agence Internationale de Recherche sur le Cancer) (1)

En France, avec 8 697 décès estimés en 2018, le cancer du foie est au quatrième rang des décès par cancer chez l'homme et au septième rang chez la femme, avec néanmoins une amélioration nette de la survie d'après les données de Santé Publique France (7% de survie à 5 ans entre 1989 et 2007 contre 15% entre 2005 et 2010). Cette amélioration pourrait s'expliquer par un meilleur contrôle des tumeurs volumineuses avec l'amélioration des techniques de radiologie interventionnelle, l'arrivée du sorafenib sur le marché en 2007, une extension des indications de traitements curatifs (4,5).

La médiane de survie reste cependant très courte (9,4 mois), avec un diagnostic tardif (moins d'un tiers des patients éligibles à un traitement curatif au diagnostic en 2012) (6).

1.1.3. Etiologies et facteurs de risque

Le CHC se développe sur un foie cirrhotique dans plus de 80% des cas, ce qui conditionne en partie le pronostic et le choix thérapeutique. Dans 20% des cas, il n'existe pas de cirrhose, mais une maladie chronique hépatique sous-jacente, avec une fibrose d'intensité variable. Le CHC sur foie sain est exceptionnel. Toutes les causes de cirrhose peuvent se compliquer de CHC, les quatre premières causes dans le monde étant l'hépatite virale B

(VHB) (première cause en Asie du Sud-Est et en Afrique), l'hépatite virale C (VHC) (première cause dans les pays occidentaux), la consommation éthylique et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (7,8).

Des facteurs individuels modulent également le risque de CHC. Certains sont innés, comme le sexe masculin, l'âge (supérieur à 50 ans), les antécédents familiaux de CHC et certains polymorphismes génétiques ; d'autres sont acquis, comme l'obésité et le diabète.

Enfin, il existe des facteurs de risque environnementaux, avec en tête de liste le tabac, l'alcool, les androgènes et l'aflatoxine B₁.

En France, l'alcool est la première cause de maladie chronique du foie sous-jacente au CHC. Dans l'observatoire CHANGH (qui a étudié 1207 CHC dans 103 hôpitaux), l'alcool apparaissait comme cause unique ou comme cofacteur d'hépatopathie dans 72% des cas (9).

1.1.4. Prévention primaire

La vaccination contre l'infection à VHB (recommandée par l'OMS chez les nouveau-nés et les groupes à risque) et le traitement des hépatites virales chroniques B et C (y compris par antiviraux directs) selon les recommandations européennes ont montré une réduction du risque de survenue du CHC (10,11). Enfin, la consommation de café semblerait avoir un effet protecteur en réduisant l'incidence du CHC chez les patients porteurs d'hépatopathie chronique, sans pour autant qu'une dose-seuil de consommation n'ait pu être clairement définie (12).

1.2. Dépistage

Le dépistage repose sur une échographie semestrielle chez les patients cirrhotiques éligibles à un traitement spécifique, les patients atteints d'hépatite C chronique et fibrose mutilante F₃, ou d'hépatite B chronique active et/ou avec antécédent familial de CHC. Le respect de cet intervalle des 6 mois a montré son impact positif sur la survie globale, avec un stade plus précoce au diagnostic et un accès accru à un traitement curatif (12,13).

1.3. Diagnostic

1.3.1. Recherche d'une cirrhose sous-jacente

L'évaluation du foie non tumoral et plus précisément la recherche de cirrhose est un élément majeur à la fois pour le diagnostic, le pronostic et la stratégie thérapeutique.

Le diagnostic de cirrhose est évoqué devant un faisceau d'arguments cliniques (angiomes stellaires, hépatomégalie indurée à la palpation), biologiques (thrombopénie, diminution du Taux de Prothrombine ou TP), endoscopiques (signes d'hypertension portale) et radiologiques (contours bosselés et dysmorphie hépatique, signes d'hypertension portale). Il est à noter que la valeur des tests non invasifs de fibrose n'est pas connue en présence d'une tumeur hépatique, la ponction-biopsie hépatique étant par conséquent la référence en l'absence de cirrhose connue (14,15).

1.3.2. Diagnostic du CHC

1.3.2.1. Référence

La méthode de référence reste la ponction biopsie du foie tumoral (et si possible non tumoral), malgré les contraintes organisationnelles et le risque de complication hémorragique. Elle permet en effet à la fois une certitude diagnostique, notamment pour les nodules inférieurs à 2-3 cm et une évaluation pronostique, grâce au score d'Edmondson-Steiner (évaluant la différenciation tumorale). Elle pourrait enfin permettre dans un futur proche d'adapter la stratégie thérapeutique selon le sous-type histologique, les CHC apparaissant comme un groupe hétérogène de tumeurs sur le plan histologique et moléculaire (16–18).

1.3.2.2. Diagnostic non invasif

Celui-ci ne s'envisage qu'en cas de cirrhose établie, au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée. Ces critères non invasifs ont été réactualisés par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) en 2011 et repris dans le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) réédité en 2019 (13).

En cas de nodule hépatique supérieur à 1 cm de diamètre, le diagnostic de CHC est retenu s'il remplit les caractéristiques vasculaires typiques lors d'une imagerie dynamique (IRM ou scanner avec quatre temps d'acquisition : sans injection, temps artériel précoce, temps portal et temps tardif) : hypervascularisé à la phase artérielle et lavage (ou wash-out) au temps portal ou tardif (*Figure 3*).

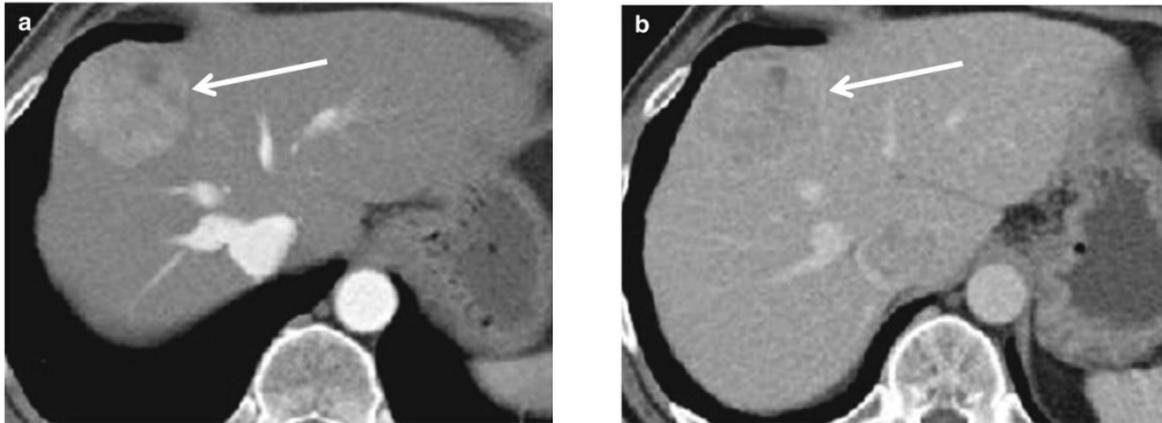


Figure 3 : Scanner d'une patiente de 72 ans atteinte d'un CHC sur cirrhose virale C. A gauche (a) franche prise de contraste d'une masse du segment VIII lors de l'acquisition au temps artériel. A droite (b) wash out de cette lésion au temps portal (et réhaussement de la capsule périphérique). D'après Vietti Violi et al., 2019 (19).

En l'absence de signe typique en imagerie, on pourra réaliser une seconde imagerie en coupe (scanner ou IRM selon ce qui aura été fait en premier lieu), ou bien réaliser une ponction-biopsie.

En cas de nodule de diamètre inférieur à 1 cm, une surveillance par imagerie (échographie et/ou scanner et/ou IRM) est recommandée tous les trois mois.

Pour rappel, en l'absence de cirrhose, même en cas de nodule de taille supérieure à 1 cm, la biopsie reste indispensable au diagnostic de CHC.

1.4. Facteurs pronostics

1.4.1. Liés au terrain et à l'état général

L'âge (de manière linéaire), l'état général (au mieux évalué à l'aide du score OMS ; *annexe 1*) et la maladie alcoolique du foie apparaissent comme des facteurs associés à la survie dans plusieurs études, notamment françaises (6,20).

Le facteur alcool ne serait cependant pas lié à une agressivité tumorale plus élevée, mais à un stade plus avancé au diagnostic du fait de difficultés de suivi chez ces patients par rapport aux hépatopathies non alcooliques, ainsi qu'une fonction hépatique plus altérée, limitant l'accès à des traitements curatifs. Costentin et al. ont ainsi récemment mis en évidence que la survie médiane d'un patient atteint de CHC sur maladie alcoolique du foie en France était de 5,7 mois, contre 9,7 mois chez les autres patients (20).

1.4.2. Liés à la fonction hépatique

Le degré d'altération de la fonction hépatique impacte clairement la survie des patients avec CHC. Le score de Child-Pugh est ainsi largement repris dans les scores pronostics, telle que la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer group), le CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) ou encore le JIS score (Japan Integrated Staging score) (21).

1.4.3. Liés aux caractéristiques tumorales

L'invasion macrovasculaire, la présence de métastases extra-hépatiques, le nombre de lésions intra-hépatiques et le diamètre maximal de la plus volumineuse lésion sont des facteurs pronostics majeurs (22).

Le taux d'alpha-foetoprotéine (AFP) est très bien corrélé à la différenciation tumorale, à l'invasion vasculaire microscopique et macroscopique et donc à la survie des patients atteints de CHC (20,23).

1.5. Bilan pré-thérapeutique

Le CHC survenant dans 80% des cas sur foie cirrhotique, son pronostic est très étroitement lié, en plus de son degré d'extension, au degré d'atteinte de la fonction hépatique. La discussion du projet thérapeutique va donc reposer sur trois éléments essentiels qu'il conviendra de rassembler lors de la présentation en RCP : la fonction hépatique sous-jacente, l'état général du patient et le stade tumoral.

1.5.1. Evaluation de la fonction hépatique

En cas de cirrhose établie, sa gravité doit être évaluée, essentiellement à l'aide du score de Child-Pugh (*annexe 2*), le score de MELD étant surtout utilisé dans le cadre de la transplantation hépatique pour cirrhose décompensée.

Le score ALBI (*annexe 3*) est un outil d'évaluation de la fonction hépatique plus récent, reposant uniquement sur deux paramètres, l'albuminémie et la bilirubinémie, établi à partir d'une large cohorte japonaise de patients avec CHC de tous stades, puis validé dans plusieurs autres cohortes (Royaume-Unis, Etats-Unis, Espagne, Chine) de patients atteints de CHC ainsi que de patients cirrhotiques sans CHC et enfin de patients traités par sorafenib pour CHC avancés. Contrairement au score de Child-Pugh, il s'affranchit de paramètres subjectifs (tels que les degrés d'ascite et d'encéphalopathie hépatique). D'autre part, il permet de distinguer au sein de patients Child A deux groupes pronostics distincts (ALBI 1 et 2), avec une différence de survie globale de 10 mois dans les cohortes européennes et américaines. Ce score est donc intéressant chez les patients éligibles à un traitement spécifique du CHC, soit

majoritairement Child A (21). D'autre part, il permettrait de détecter plus rapidement une détérioration de la fonction hépatique sous traitement spécifique, notamment en cas de chimioembolisations répétées, permettant alors d'anticiper le passage à une thérapie systémique (24).

L'évaluation de l'hypertension portale (par le dosage des plaquettes, la recherche de voies de dérivation porto-systémique à l'examen clinique et/ou l'imagerie et/ou lors d'une endoscopie, voire la mesure de la pression portale par un cathétérisme sus-hépatique) est également essentielle. Elle peut en effet contre-indiquer un traitement chirurgical.

1.5.2. Evaluation de l'état général du patient et des comorbidités

L'état général est au mieux évalué à l'aide du score OMS (Eastern Cooperative Oncology Group ou ECOG). Il apparaît comme un facteur pronostic indépendant de la fonction hépatique et de l'extension tumorale (25,26). Le degré de modification de l'état général induit par la tumeur est d'ailleurs inclus en tant que paramètre déterminant dans la classification de Barcelone (27).

Les comorbidités liées à la cause de l'hépatopathie sous-jacente (éthylisme chronique, syndrome métabolique, hépatite virale) doivent être recherchées : atteinte cardiovasculaire, pulmonaire (notamment en cas de tabagisme actif associé), cancer synchrone, toxicomanie. Elles peuvent être en effet déterminantes en cas de projet de résection chirurgicale, de transplantation hépatique ou d'utilisation d'une thérapie ciblée à activité anti-angiogénique.

1.5.3. Extension tumorale

Il s'agit d'évaluer premièrement l'extension tumorale intra-hépatique (nombre de nodules et leurs tailles, caractère infiltrant, extension bi-lobaire), par le biais d'un scanner et/ou d'une IRM hépatiques. La recherche de thrombose vasculaire (principalement portale, mais aussi sus-hépatique) et sa nature (cruorique ou tumorale, cette dernière étant classiquement mise en évidence par un réhaussement artériel du thrombus et/ou un élargissement du diamètre de la veine et/ou une restriction de diffusion du vaisseau occlus à l'IRM) est également essentielle pour la décision thérapeutique. La classification la plus utilisée pour typer l'extension veineuse tumorale est celle proposée par le Liver Cancer Study Group of Japan, divisant l'extension tumorale portale en 4 stades (Vp 1 à Vp4 ; *Figure 4*) et l'extension tumorale sus-hépatique en 3 stades (Vv1 à Vv3).

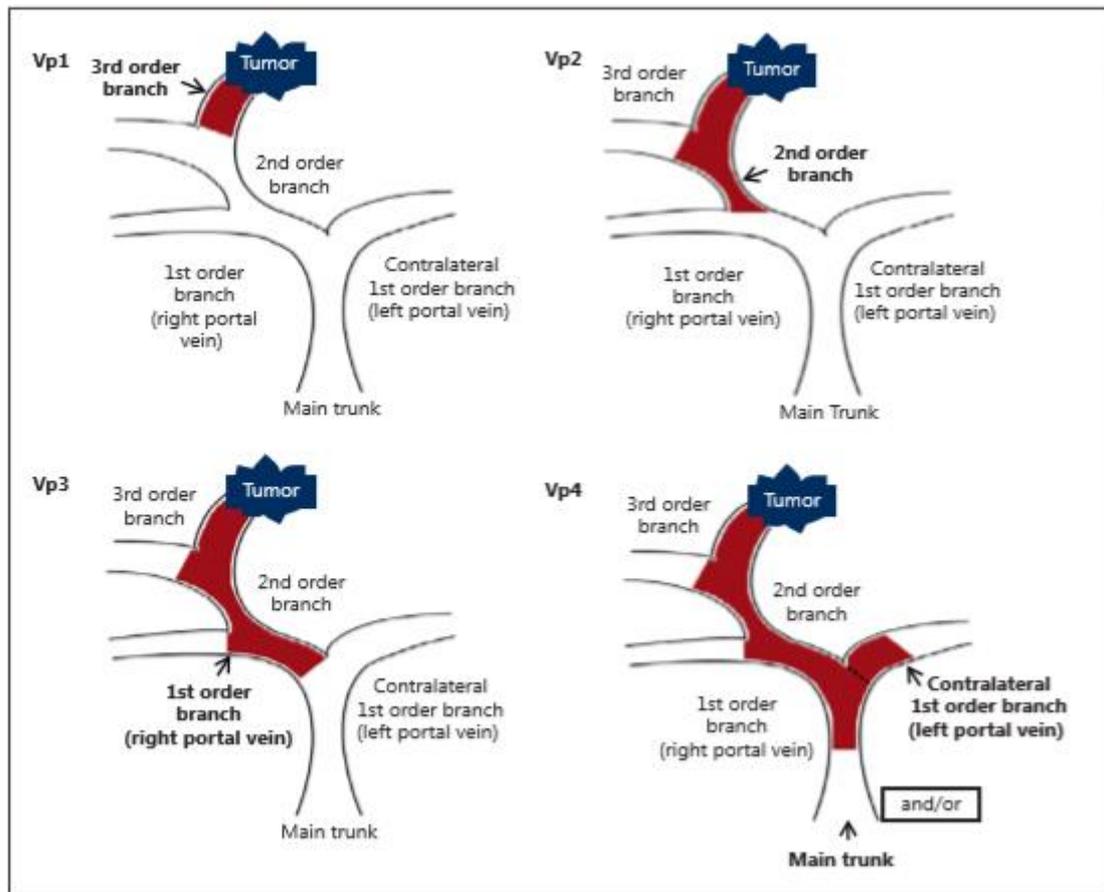


Figure 4 : Classification du Liver Cancer Study Group of Japan pour l'extension tumorale veineuse portale du CHC, d'après Costentin et al. (28)

Deuxièmement, l'extension locorégionale (adénopathies) et à distance est évaluée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien ou par l'association d'une IRM abdominale et d'un scanner thoracique. La recherche de métastases osseuses (scintigraphie osseuse) ou cérébrales (scanner cérébral) est effectuée en cas de point d'appel clinique uniquement.

Enfin, en plus des signes radiologiques évoqués plus haut, le caractère agressif de la tumeur peut être apprécié par le taux d'AFP (sans seuil pronostic clairement défini) et/ou sa cinétique d'augmentation (15).

1.5.4. Synthèse du bilan pré-thérapeutique : staging

La décision thérapeutique ne repose donc pas uniquement sur l'extension tumorale, à l'inverse d'autres tumeurs solides dont la conduite à tenir dépend en premier lieu de la classification TNM. Il n'existe pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC.

La classification de Barcelone (BCLC) est la plus mise en avant dans les recommandations internationales. Les dernières recommandations européennes soulignent

en effet sa validation externe dans plusieurs études, la prise en compte des trois dimensions pronostiques précédemment décrites (fonction hépatique, état général et symptômes induits par la tumeur, extension tumorale) et sa capacité à évoluer avec les avancées thérapeutiques (sur la base de nouveaux essais randomisés ou d'études de cohorte). Enfin, elle établit un lien entre le stade tumoral, les traitements de référence et la survie médiane estimée (Figure 5) (12).

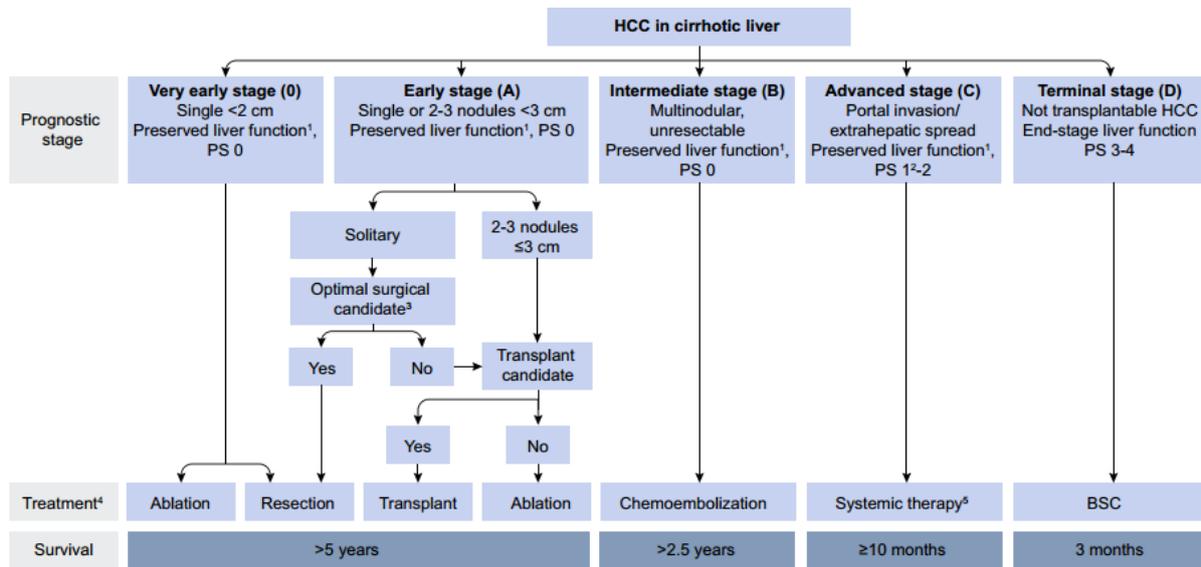


Figure 5 : Classification pronostique BCLC modifiée (selon les recommandations de l'EASL de 2018)

Cependant, il semble que certains stades de cette classification manquent d'homogénéité. Le stade BCLC C (présence d'une invasion vasculaire et/ou métastase extra-hépatique et/ou OMS 1-2 secondaire à la symptomatologie tumorale, chez un patient Child A sans ascite, d'après la dernière version de 2018) regroupe en effet des patients de pronostics très différents (29). Giannini et al ont ainsi mis en évidence à partir d'une cohorte de 835 patients des différences de survie majeures : les patients BCLC C uniquement pour état général altéré avaient une survie médiane de 38,6 mois (OMS 1) et 22,3 mois (OMS 2), contre 11,2 mois pour les patients avec métastases extra-hépatiques, 8,2 mois en cas d'invasion macrovasculaire et 3,1 mois chez les patients regroupant ces deux dernières caractéristiques (30).

Au total, la décision thérapeutique doit être basée sur un bilan pré-thérapeutique complet évaluant l'extension tumorale, la fonction hépatique sous-jacente et l'état général du patient et discutée préférentiellement au cours d'une RCP spécialisée (31).

2. Traitement du CHC

2.1. Stratégies thérapeutiques à visée curative

Celles-ci regroupent la résection chirurgicale, la destruction percutanée et la transplantation hépatique. La sélection du traitement le plus approprié repose sur les caractéristiques tumorales et la présence de contre-indications (tumorale, comorbidité, fonction hépatique).

2.1.1. La résection chirurgicale

La chirurgie est le traitement de référence en l'absence de fibrose hépatique sévère, les indications étant en effet élargies par rapport aux foies cirrhotiques en raison d'un moindre taux de complication, avec cependant une prudence concernant le CHC sur NAFLD (32).

En cas de cirrhose, le candidat « idéal » à la résection chirurgicale, d'après les dernières recommandations de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), serait un patient avec une tumeur unique, une fonction hépatique préservée (Child A) et en l'absence d'hypertension portale, permettant une mortalité post-opératoire inférieure à 5% et des taux de survie sans récurrence à 5 ans atteignant 65%, voire plus. L'abord laparoscopique a permis ces dernières années d'élargir ces critères dans les centres experts avec de bons résultats (12,32,33).

2.1.2. La destruction percutanée

Ce traitement regroupe plusieurs méthodes de destruction de nodules tumoraux par voie percutanée, pouvant être chimiques (alcoolisation), physiques « hyperthermiques » (radiofréquence, micro-ondes, laser) ou enfin la cryoablation.

La radiofréquence (basée sur la génération de chaleur par friction utilisant un courant alternatif à haute fréquence) a supplanté l'alcoolisation (34,35). Elle est classiquement proposée en cas de nodule unique inférieur à 3 cm de diamètre, mais peut être discutée pour des CHC de tailles supérieures, la présence de plusieurs nodules de moins de 3 cm, ou en cas de cirrhose Child B cliniquement compensée, bien que les résultats soient moins bons.

L'ablation par micro-ondes (basée sur la génération de chaleur par ondes électromagnétiques) est une technique plus récente dont l'efficacité semble équivalente à celle de la radiofréquence, avec possiblement une supériorité concernant le taux de récurrence locale (12). Les techniques de thermo-ablation par laser et cryoablation sont en cours d'étude.

2.1.3. La transplantation hépatique

Le CHC sur cirrhose est devenue la première indication de transplantation hépatique (TH) en France (environ un tiers des inscriptions en liste d'attente). Celle-ci constitue le traitement idéal du CHC, permettant de traiter également l'hépatopathie sous-jacente, qui est un facteur majeur de récurrence tumorale. Cependant, la pénurie de greffons limite cette option. En effet, en France, la transplantation est discutée chez 10% des CHC, mais seulement 3 à 4% sont effectivement transplantés (15).

Des critères de transplantation ont donc été élaborés afin de sélectionner au mieux les candidats. Depuis 2013 en France, l'Agence de la biomédecine a adopté le score Alpha-FoetoProtéine, intégrant le nombre de lésions, la taille de la plus volumineuse et le taux d'AFP plasmatique. Lorsque ce score est ≤ 2 , le risque de récurrence est bas (8 à 13% à 5 ans), alors qu'il s'élève à plus de 45% lorsque le score est > 2 et dans ce cas la TH est contre-indiquée (23).

Du fait d'un temps d'attente prolongé chez ces patients (en moyenne de 12 à 18 mois en 2014), un traitement d'attente peut se discuter, les modalités étant discutées en RCP au sein ou en accord avec le centre de transplantation (chimioembolisation lipiodolée, radiofréquence, résection chirurgicale) (36).

Les contre-indications à la TH regroupent les caractéristiques tumorales défavorables (invasion veineuse tumorale, score AFP > 2 , extension extra-hépatique), les comorbidités non spécifiques (notamment respiratoires et cardiaques) susceptibles de majorer significativement le risque opératoire, ainsi que d'éventuelles contre-indications sociales et psychiatriques.

2.1.4. Radiothérapie externe

Les techniques basées sur la radiothérapie externe ont été évaluées dans des essais de phase II. Elles peuvent être discutées en RCP de recours dans des centres spécialisés.

2.1.4.1. Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique (permettant de délivrer un rayonnement de haute énergie, en un faible nombre de séances, avec une importante précision spatiale) pourrait permettre d'obtenir un bon contrôle local (99% à un an et 95% à 2 ans) avec un taux de complications très faible chez des patients à risque de décompensation hépatique (37).

Elle doit être réservée à des CHC de petite taille (moins de 5cm, pour éviter le risque d'hépatite radique), uni ou paucinodulaires, lorsque qu'aucun des trois traitements curatifs évoqués ci-dessus n'est réalisable.

2.1.4.2. Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose

Cette technique permettrait également, pour des CHC de taille limitée (< 5 cm) non éligibles aux autres traitements curatifs, de délivrer de fortes doses d'irradiation sur le volume tumoral, tout en préservant, de manière relative, le foie non tumoral, chez des patients Child A (38). Son association à la chimioembolisation hypersélective pour des CHC de plus grosse taille non éligibles aux traitements curatifs permettrait d'allonger la survie (39).

2.2. Stratégies thérapeutiques à visée palliative

2.2.1. Traitements par voie intra-artérielle

Il existe une néoangiogenèse artérielle marquée dans l'histoire naturelle du CHC, développée à partir de la vascularisation artérielle hépatique, tandis que le foie non tumoral est principalement vascularisé par le système veineux portal, ce qui a conduit à développer des traitements par voie intra-artérielle hépatique, permettant d'être agressif sur la tumeur tout en préservant au maximum le parenchyme hépatique environnant.

2.2.1.1. Chimioembolisation artérielle

2.2.1.1.1. Principes

Il s'agit d'une technique de radiologie interventionnelle loco-régionale associant l'injection intra-artérielle d'un agent cytotoxique à l'aide d'un vecteur (de façon conventionnelle, le lipiodol, faisant également office d'agent de contraste) suivie d'une occlusion artérielle par un agent d'embolisation résorbable (comme la gélatine) ou non (comme des particules calibrées). Les effets attendus de la chimioembolisation (CE) sont donc doubles : augmenter la concentration locale et le temps d'action de l'agent anti-cancéreux en limitant ses effets systémiques et induire une nécrose tumorale par l'occlusion de la ou des artères nourricières (40).

Une technique plus récente (et plus coûteuse) de chimioembolisation à base de microparticules chargées en agent cytotoxique (dite Drug Eluting Beads ou DEB) permet de libérer ce dernier de façon contrôlée sur plusieurs jours au contact de la tumeur. La

supériorité de cette technique sur la CE conventionnelle n'a cependant pas été clairement établie. En effet, l'essai de phase III PRECISION V n'a pas mis en évidence de différence de survie globale, de réponse tumorale ni de taux d'effets indésirables sévères entre ces deux techniques. Le choix de l'une ou l'autre est donc à ce jour laissé à l'appréciation de l'opérateur (41).

2.2.1.1.2. Historique et indication

Initialement, au sein de la première classification BCLC, la chimio-embolisation était le traitement de choix des CHC intermédiaires et avancés (stades B et C), l'autre option étant l'inclusion dans des essais thérapeutiques (42).

En 2002, deux essais randomisés de phase III ont montré une amélioration significative de la survie globale par la CE des patients atteints de CHC non résécables, non métastatiques, par rapport aux soins de support. L'essai de Lo et al., mené au sein d'une population asiatique, a montré une amélioration de la survie globale dans le groupe CE par rapport aux soins de support (les survies estimées à 1, 2 et 3 ans étaient de 57%, 31% et 26% contre 32%, 11% et 3% respectivement) avec un risque relatif de décès dans le groupe CE de 0,50 ($p=0,005$) (43).

De la même manière, l'étude de Llovet et al. a montré une amélioration de la survie globale médiane (27,8 mois) dans le groupe CE par rapport au groupe traitement symptomatique (17,9 mois ; $p=0,009$). Les patients inclus avaient un CHC non accessible à un traitement curatif, Child A ou B, sans invasion vasculaire ni extension extra-hépatique. La réponse au traitement apparaissait comme un facteur indépendamment associé à la survie (44).

Par la suite, deux méta-analyses, regroupant 503 patients (issus de 6 essais contrôlés randomisés, dont 4 européens et 2 asiatiques) atteints de CHC non résécables, non métastatiques, ont conforté la supériorité de la CE en termes de survie globale, par rapport aux soins de support ou à la chimiothérapie intra-veineuse (amélioration de 20% de la survie à 2 ans) (45,46). Les patients inclus étaient très majoritairement Child A (70 à 100%) et seuls 5% comportaient une thrombose veineuse portale.

Plus récemment, une méta-analyse étudiant la CE conventionnelle a inclus plus de 10 000 patients à travers 101 études, regroupant essentiellement des patients Child A ou B, sans extension vasculaire. Cette étude a mis en évidence un taux de réponse objective de 52,5%, une survie globale médiane de 19,4 mois et, de façon intéressante, une survie globale à un an de 70% (donc un mauvais pronostic pour un tiers des patients) et de 32% à 5 ans, sans

pouvoir malheureusement mettre en évidence de facteurs permettant de distinguer les bons des mauvais répondeurs (47).

Sur la base de ces études, l'indication consensuelle de la CE, reprise dans l'édition 2019 du TNCD, est le traitement palliatif de première ligne des patients porteurs de CHC non résécables (tumeurs volumineuses ou multinodulaires), non métastatiques, à fonction hépatique conservée (Child A ou B7), sans anomalie significative du flux portal, à l'état général conservé (OMS 0) et asymptomatiques, correspondant donc au stade B de la classification BCLC.

Il existe un rationnel scientifique en faveur de l'association de la CE (traitement locorégional induisant plus de 50% de réponse objective, mais stimulant la synthèse tumorale de facteurs pro-angiogéniques) et de molécules anti-angiogéniques, tel que le sorafenib. Cependant, les études évaluant de telles combinaisons, ayant principalement concerné les CHC de stade intermédiaire, n'ont pas montré d'allongement de la survie globale (48–52).

2.2.1.1.3. Nombre de séances

Après une réponse tumorale initiale à la CE, il existe classiquement une phase de néoangiogénèse en réponse à l'hypoxie induite, conduisant à une récurrence tumorale dans 70% des cas, même après réponse complète (48). Se pose alors la question du retraitement.

On peut schématiquement distinguer deux types de progressions : en cas de récurrence tumorale intrahépatique localisée, avec préservation de la fonction hépatique, un retraitement est envisageable. Au contraire, en cas d'altération franche de la fonction hépatique, d'apparition d'une invasion vasculaire ou de métastases extra-hépatiques, la poursuite de la CE paraît déraisonnable.

En pratique clinique, la décision d'arrêter ou de poursuivre la CE est souvent plus complexe. C'est notamment le cas en l'absence de réponse objective après deux séances ciblant un même site (même en l'absence de progression radiologique), de persistance d'un taux d'AFP élevé, de majoration du score ALBI (permettant de distinguer des groupes de pronostics différents au sein même du stade Child A) ou d'apparition rapide de nouvelles lésions intra-hépatiques. L'enjeu est de ne pas poursuivre un traitement qui n'obtiendrait pas (ou plus) l'effet escompté sur le plan tumoral, mais qui risquerait d'altérer la fonction hépatique et d'empêcher l'accès à un traitement de deuxième ligne (12).

Des scores d'aide à la décision ont donc été établis, sans pour autant qu'aucun n'ait de valeur prédictive suffisante à la décision clinique. Par exemple, le score ART (Assessment for Retreatment with Transarterial chemoembolization) se base sur trois variables : la majoration du taux d'ASAT, la progression du score de Child et l'absence de réponse

radiologique. Il distingue deux groupes de pronostics significativement différents : en cas de score compris entre 0 et 1,5 points, il existe un bénéfice à la réalisation d'une nouvelle CE avec une médiane de survie à 23,7 mois, alors qu'en cas de score supérieur ou égal à 2,5 points, la médiane de survie après nouvelle séance est seulement de 6,6 mois, avec un taux d'effets indésirables secondaires à la CE plus élevé (53).

Par ailleurs, il n'existe pas de données robustes permettant de choisir entre un schéma de réalisation des séances de CE à intervalles réguliers ou « à la demande », après réévaluation radiologique. Cependant, ce premier serait responsable d'une dégradation de la fonction hépatique chez une proportion non négligeable de patients (54). D'autre part, les techniques d'imagerie s'étant améliorées concernant la détection de résidu tumoral vivace après CE, l'EASL recommande de n'envisager une nouvelle séance de CE qu'après réévaluation radiologique.

Au total, le rôle de la RCP spécialisée, avant mais aussi après réalisation d'une CE, pour décider d'un éventuel retraitement, est fondamental.

2.2.1.2. La radiothérapie interne sélective (Radioembolisation)

Cette technique, plus récente, consiste à administrer par voie intra-artérielle hépatique des microsphères porteuses d'un agent radioactif émetteur de rayonnement β -, habituellement l'Yttrium-90. Du fait du caractère hypervasculaire du CHC, les microsphères sont préférentiellement délivrées au niveau péri-tumoral. L'effet embolisant étant minime, cette technique peut être pratiquée de manière sûre en cas d'invasion veineuse portale.

La radiothérapie interne sélective n'a malheureusement à ce jour pas fait preuve d'un bénéfice de survie globale, que ce soit en comparaison à la CE (études rétrospectives uniquement) ou au sorafenib (trois essais contrôlés randomisés publiés) (55–59).

Au total, la place de la radiothérapie interne sélective reste à définir. Il semblerait qu'elle puisse avoir un bénéfice chez les patients ayant une fonction hépatique conservée et un CHC avec envahissement macrovasculaire non tronculaire. Son indication devra dans tous les cas être validée en RCP spécialisée (60).

2.2.2. Thérapies systémiques

L'arrivée des thérapies systémiques a marqué un tournant majeur dans la prise en charge des CHC avancés. Ces tumeurs sont en effet parmi les plus chimio-résistantes en oncologie. En 2008, le sorafenib, un inhibiteur multi-cible de tyrosines kinases (ITK), a

montré, à travers deux essais contrôlés randomisés, un bénéfice de survie globale. Il a ensuite fallu attendre une dizaine d'années avant de voir apparaître de nouveaux essais de phase III positifs, enrichissant l'arsenal thérapeutique de nouveaux ITK, en première ou deuxième ligne. Enfin, suite à la publication récente d'études aux résultats encourageants, l'immunothérapie commence à se développer au sein de la stratégie thérapeutique du CHC avancé.

2.2.2.1. Traitements de première ligne

2.2.2.1.1. Sorafenib

Le sorafenib est le premier traitement à avoir démontré un bénéfice de survie globale dans les CHC avancés. Il s'agit d'un ITK ciblant à la fois la prolifération cellulaire tumorale (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT et FLT-3) et la vascularisation tumorale (récepteur du vascular endothelial growth factor ou VEGFR-2, VEGFR-3 et récepteur du 1-plateled derived growth factor ou PDGFR- β).

Son AMM en 2008 repose sur deux essais de phase III contre placebo menés dans une population occidentale (essai SHARP)(61) et dans une population asiatique (essai Asia-Pacific)(62) chez des patients avec une fonction hépatique préservée (Child A). Dans l'essai SHARP, qui a inclus 602 patients, la médiane de survie globale dans le groupe sorafenib était de 10,7 mois contre 7,9 mois dans le bras placebo, soit une réduction du risque de décès de 31 % chez les patients traités par sorafenib par rapport à ceux traités avec un placebo ($p < 0,001$). Du fait de son action sur de nombreuses cibles, le sorafenib est responsable d'effets secondaires fréquents et variés (asthénie, hypertension artérielle, diarrhée, syndrome main-pied). Dans l'essai SHARP, la fréquence des effets indésirables (tous stades confondus) s'élevait à 80% dans le groupe sorafenib versus 52% dans le groupe placebo. Cependant, l'incidence des effets indésirables graves totaux (grade ≥ 3) était similaire entre les deux groupes (les deux effets indésirables graves significativement plus fréquents dans le groupe sorafenib étaient la diarrhée et le syndrome main-pied). On constate néanmoins une amélioration de la gestion globale du sorafenib sur la dernière décennie (à la fois sur la prévention, la gestion des effets indésirables et la meilleure sélection des patients), permettant une amélioration de la survie (médiane de survie globale entre 11,8 et 15,1 mois sur la période 2008 – 2016, contre 10,7 mois sur la période 2005-2007) (63).

En tenant compte des critères d'inclusion de l'essai SHARP, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a recommandé l'utilisation du sorafenib chez les patients avec un « CHC non éligible à un traitement spécifique (transplantation, résection chirurgicale, destruction percutanée, chimioembolisation) ou en récidive après traitement spécifique, chez les malades

en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A », repris ensuite par la Commission de Transparence de l'HAS en 2008 (64).

Il est à noter que dans l'essai SHARP, le sorafenib n'était arrêté qu'en cas d'effet indésirable jugé inacceptable ou de progression clinique (aggravation de l'état général et/ou de la symptomatologie liée à l'hépatopathie). Cependant, notamment du fait de l'existence actuelle de traitements de seconde ligne, la majorité des experts s'accordent sur un arrêt du sorafenib en cas de progression radiologique.

La question de l'utilisation du sorafenib chez les patients Child B reste controversée. Dans un essai de phase II comparant chez les patients Child B un traitement par sorafenib, pravastatine, l'association des deux ou des soins de support, il n'existait pas de bénéfice de survie globale dans le bras sorafenib par rapport au bras soins de support, bien qu'un bénéfice modeste semblait se dégager pour le sous-groupe de patients Child B7 (65). Dans la cohorte GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib) incluant plus de 3000 patients, le taux d'effets indésirables (tous grades confondus ainsi que grades 3-4) était similaire entre les patients Child A et B (66).

2.2.2.1.2. Lenvatinib

Le lenvatinib est également un ITK, avec une activité anti-angiogénique ciblant les récepteurs VEGF 1 à 3 et PDGFR- β , et a comme particularité l'inhibition du récepteur Fibroblast Growth Factor (FGFR), voie de prolifération cellulaire importante dans le CHC (ainsi qu'une action sur les récepteurs KIT et RET). Son efficacité a été démontrée par l'essai REFLECT, publié en 2018, avec un objectif principal de non-infériorité par rapport au sorafenib sur la survie globale atteint (13,6 mois avec le lenvatinib et 12,3 mois avec sorafenib ; HR=0,92 ; IC 95% 0.79–1.06). Il existait également une amélioration de la survie sans progression, un taux de réponse objective significativement plus important et un taux d'effets indésirables similaire entre les deux groupes (67).

Une extension d'AMM Européenne a donc été obtenue en 2018, plaçant le lenvatinib comme une alternative au sorafenib en première ligne, en l'absence à l'heure actuelle de critères validés permettant de choisir l'un ou l'autre de ces traitements. Il ne bénéficie cependant pas d'une prise en charge par la Sécurité Sociale en France (68).

2.2.2.1.3. Atezolizumab-bevacizumab

L'association atezolizumab (un anti-Programmed cell Death Ligand 1 ou PDL1) et bevacizumab (un anti-VEGF ayant, en plus de son effet anti-angiogénique, une activité immunomodulatrice) a montré des résultats encourageants en termes d'efficacité et de

sécurité dans une étude de phase Ib, conduisant à la réalisation d'un essai de phase III de supériorité contre le sorafenib en première ligne (IMbrave150), chez des patients très sélectionnés. Les résultats montrent, sur une durée médiane de suivi de 8,6 mois, une survie globale médiane significativement meilleure dans le groupe atezolizumab-bevacizumab avec un hazard ratio de 0,58 ($p=0,0006$; médiane de survie non atteinte dans le premier groupe), un taux de réponse de 27% (contre 12% dans le groupe sorafenib) ainsi qu'une survie sans progression également supérieure (HR 0,59 ; $p<0,0001$) et un profil de sécurité équivalent (69,70). Ce doublet a ainsi obtenu une ATU en France en première ligne, en attendant l'obtention d'une AMM.

2.2.2.2. Traitements de deuxième ligne

2.2.2.2.1. Regorafenib

Le champ d'action de cet ITK est plus large que celui du sorafenib puisqu'il agit sur VEGFR 1 à 3, c-KIT, TIE-2, PDGFR-b, FGFR-1, RET, RAF-1, BRAF et p38 MAP kinase. L'essai de phase III RESORCE, publié en 2017, a été la première étude permettant de valider un traitement du CHC en seconde ligne après échec du sorafenib, pour des patients non intolérants à ce dernier. L'objectif principal a été atteint avec une survie médiane de 10,6 mois dans le groupe regorafenib versus 7,8 mois dans le groupe placebo ($p<0,0001$), avec un profil de tolérance comparable à celui du sorafenib (71).

Le regorafenib a ainsi obtenu en novembre 2017 une extension d'AMM et le remboursement en deuxième ligne pour « les patients atteints de CHC avec un bon état général (OMS 0-1), une fonction hépatique préservée (Child Pugh A) et ayant bien toléré leur traitement antérieur par sorafenib » (72).

2.2.2.2.2. Cabozantinib

Outre son action inhibitrice des récepteurs VEGF 1 à 3, le cabozantinib inhibe également MET et AXL (jouant divers rôles dans l'oncogénèse, notamment dans la diffusion métastatique), dont l'activation ou la majoration de l'expression sont associées à une résistance au sorafenib dans des études précliniques (73).

L'essai de phase III CELESTIAL a comparé le cabozantinib au placebo après échappement ou intolérance au sorafenib (en deuxième ou troisième ligne) chez des patients atteints de CHC non accessibles à un traitement curatif, avec une fonction hépatique préservée, en bon état général. L'objectif principal a été atteint avec une survie globale médiane de 10,2 mois avec le cabozantinib contre 8 mois avec le placebo (HR 0,76 ; $p=0,005$) (74).

Sur la base de ces résultats, la Commission de Transparence de l'HAS a émis un avis favorable en juin 2019 sur le remboursement du cabozantinib chez les patients atteints « d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) qui ont été traités antérieurement par sorafénib, avec un bon état général (OMS 0-1) et une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A) ».

Il est à noter qu'il n'existe pour le moment pas de marqueurs validés permettant d'orienter le choix de deuxième ligne entre le cabozantinib et le régorafénib, mais ce premier pourrait être en pratique davantage indiqué chez les patients intolérants au sorafénib ou en troisième ligne après échec de plusieurs traitements systémiques (75).

2.2.2.2.3. Ramucirumab

Le ramucirumab est un anticorps monoclonal IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du VEGF. L'essai de phase III REACH 2, le comparant contre placebo en deuxième ligne après intolérance ou progression sous sorafénib, chez les patients atteints d'un CHC en échec ou non accessible à un traitement locorégional, Child A, OMS 0 ou 1, avec un taux d'AFP à l'inclusion supérieur ou égal à 400ng/ml, a mis en évidence une survie globale significativement meilleure dans le bras ramucirumab (8,51 contre 7,29 mois avec un HR à 0.710 ; $p < 0,0199$) (76).

Le ramucirumab a reçu une extension d'AMM européenne en juin 2019 pour le traitement en monothérapie des patients avec CHC avancé et un taux d'AFP ≥ 400 ng/ml, ayant été précédemment traités par sorafénib. Il n'est pas remboursé en France.

2.2.2.3. Les immunothérapies

La grande majorité des essais cliniques en cours dans le CHC avancé étudient l'immunothérapie (en monothérapie ou en combinaison avec des inhibiteurs de tyrosine kinases), principalement les inhibiteurs de check-points immunitaires Programmed Cell Death (PD1) ou de leur Ligand (PD-L1). Nous avons déjà présenté ci-dessus l'association atezolizumab-bevacizumab, venant d'être validée en première ligne.

Le nivolumab, un anti-PD1, a montré des résultats encourageants notamment dans l'étude de phase I/II CheckMate-040, avec des durées de réponses conséquentes allant jusqu'à 38,2 mois. L'étude de phase III (CheckMate-459), comparant le nivolumab au sorafénib en première ligne dans les CHC avancés, n'a cependant pas atteint son objectif principal d'amélioration de la survie globale (HR=0,85 ; $p = 0,0752$) (77).

Le pembrolizumab, un autre anti-PD1, avait montré des résultats encourageants lors d'une étude de phase II (non randomisée), en seconde ligne, après intolérance ou progression sous sorafénib, avec une réponse objective observée chez 17% des 104 patients inclus.(78)

Cependant, l'étude de phase III menée secondairement, comparant le pembrolizumab contre placebo en deuxième ligne après échec du sorafenib, chez des patients avec CHC avancés, n'a pas atteint son objectif principal d'amélioration de la survie globale médiane (13,9 mois dans le groupe pembrolizumab contre 10,6 mois dans le groupe placebo ; HR=0,781 ; p=0,238) ni d'amélioration de la survie sans progression (3,0 versus 2,8 mois ; HR=0,718 ; p=0,0022) (79).

Un des enjeux majeurs à ce jour est de parvenir à identifier des facteurs prédictifs de réponse à l'immunothérapie dans le CHC avancé, ce qui, aux vues du bon profil de tolérance de ces traitements et de leur capacité à induire des réponses prolongées, pourrait modifier la stratégie thérapeutique et les projeter en première ligne dans cette indication.

2.2.2.4. Nouvelles molécules

Deux molécules visant à enrichir l'arsenal thérapeutique du CHC avancé ont été présentées lors du Congrès Américain de Cancérologie en 2020, issues d'essais chinois de phase III.

Le donafenib, un ITK multicibles, était associé à une survie globale significativement supérieure au sorafenib en première ligne (12,0 contre 10,1 mois, avec un HR à 0,84, p=0,044), sans différence en termes de survie sans progression et un meilleur profil de tolérance (80).

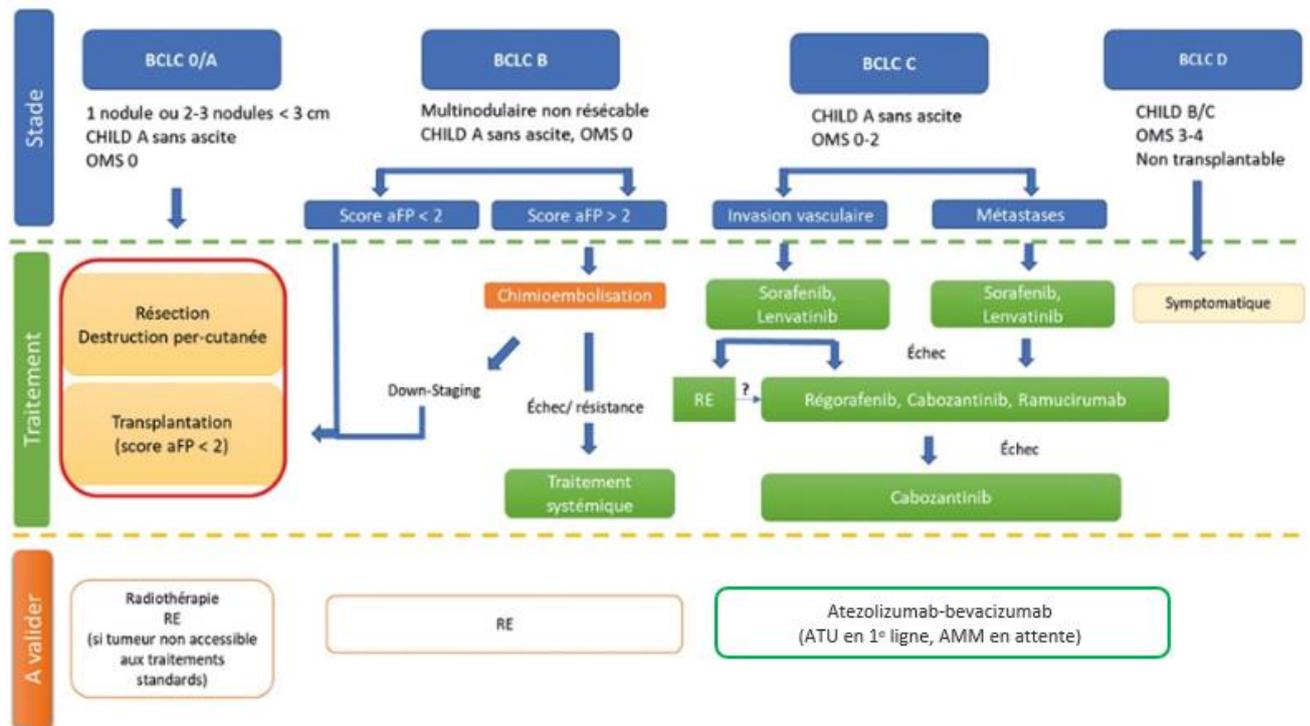
L'apatinib, un ITK ciblant le VEGFR2, a fait l'objet d'un essai de phase III en 2ème ligne contre placebo, montrant également un bénéfice significatif de survie globale (81).

L'avenir de ces molécules dans les pays occidentaux pourrait être cependant potentiellement limité par les résultats inédits de l'association bevacizumab-atézolizumab récemment publiés.

2.3. Stratégie thérapeutique en 2020

Au total, la discussion de la prise en charge va reposer sur trois éléments principaux : l'extension tumorale, la fonction hépatique sous-jacente et l'état général du patient ainsi que ses comorbidités.

L'algorithme décisionnel thérapeutique est représenté de façon simplifiée par la figure 6.



RE : radioembolisation

Figure 6 : Algorithme thérapeutique reprenant les recommandations du TNCD 2019, adapté d'après le postU de 2019 présenté par le Pr JF Blanc (75)

3. Justification de l'étude : chimioembolisation artérielle et CHC avancé

En 2008, l'essai SHARP a établi dans les pays occidentaux le sorafenib comme traitement de référence des CHC avancés, sans qu'il n'y ait eu d'étude randomisée comparant la CE à celui-ci (61).

La CE est le traitement du CHC le plus réalisé au monde et, plus spécifiquement en Europe, elle est le traitement le plus réalisé en première ligne, tous stades confondus. Malgré les recommandations internationales, environ 50% des CHC diagnostiqués au stade avancé BCLC C, qui est le stade le plus fréquemment retrouvé au diagnostic en Europe, sont traités par CE en première ligne (82,83).

La CE est généralement déconseillée en cas de thrombose tumorale (portale ou sus-hépatique), en raison du surrisque théorique d'insuffisance hépatique aiguë. En conséquence,

la plupart des essais jusqu'au début des années 2000 évaluant la CE ont exclu ces patients (surtout en cas d'invasion tronculaire). Cependant, les sociétés savantes n'émettent pas de recommandations claires sur la place de la CE en cas d'envahissement macrovasculaire, surtout en cas de thrombose segmentaire, essentiellement en raison du manque d'étude de haut niveau de preuve dans cette situation (12,84). Plusieurs études plus récentes, essentiellement rétrospectives, ont par ailleurs mis en évidence un bénéfice potentiel de la CE, même en cas de thrombose porte tronculaire, avec un faible taux de complications. Ces résultats pourraient être expliqués par les progrès techniques réalisés ces dernières années, notamment par la généralisation d'un cathétérisme artériel supra-sélectif (utilisant un microcathéter), permettant d'épargner au mieux le parenchyme hépatique non tumoral (85–89).

Plus de deux tiers des patients avec un CHC au stade BCLC C décèdent de progression intra-hépatique et/ou d'insuffisance hépatocellulaire, plutôt que de progression extra-hépatique (90–93). C'est pourquoi la question d'un traitement loco-régional ciblant la tumeur primitive dans les CHC avancés, y compris métastatiques, a fait l'objet de plusieurs études, essentiellement rétrospectives, de petits effectifs (93–97).

La répétition des séances de CE est par ailleurs susceptible d'altérer la fonction hépatique (98) et donc de limiter l'accès à d'autres lignes de traitements. Cependant plusieurs cohortes réalisées en population de vraie vie n'ont pas mis en évidence de diminution de la survie post-CE chez les patients ayant eu des séances répétées, ni de diminution d'accès aux thérapies systémiques (83,99).

Au total, l'efficacité de la CE dans le CHC avancé reste à ce jour débattue.

II. ETUDE

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de comparer la survie globale des patient atteints d'un CHC avancé (BCLC C) traités en première ligne par chimioembolisation et celle des patients traités par sorafenib.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'identifier des facteurs pronostics cliniques, biologiques et/ou morphologiques chez ces patients atteints de CHC avancé.
- De comparer la survie sans progression entre les deux groupes.
- D'évaluer l'altération de la fonction hépatique selon le traitement reçu.
- D'évaluer l'accès à un traitement de deuxième ligne ou plus selon le traitement reçu.

2. Patients et Méthodes

2.1. Sélection des patients

L'ensemble des patients adressés au CHU de Bordeaux (hôpitaux Saint-André et Haut-Lévêque) en consultation, en hospitalisation ou pour avis de RCP spécialisée atteints de CHC à un stade avancé, traités en première ligne soit par sorafenib, soit par chimioembolisation intra-artérielle, étaient inclus. Les CHC étaient diagnostiqués selon les recommandations du Thésaurus National de Cancérologie digestive (édition 2019) (15) et les recommandations européennes (EASL 2018) (12) par méthode invasive ou non invasive.

Le stade avancé du CHC était défini par :

- La présence d'une thrombose veineuse portale et/ou sus-hépatique,
- Et/ou une extension tumorale extra-hépatique,
- Et/ou une altération de l'état général, avec ou sans symptômes associés, imputable à la tumeur (OMS 1 ou 2),
- Chez un patient Child A ou B, ce qui correspondait à l'actuel stade C de la classification BCLC, en rajoutant les patients Child B.

Les critères d'exclusion comprenaient la transplantation hépatique avant ou au cours du suivi, la réalisation d'un autre traitement (systémique ou loco-régional) concomitant au sorafenib ou à la première CE, la présence d'un cholangiocarcinome synchrone ou d'un

hépatocholangiocarcinome, d'un autre cancer synchrone, un statut OMS 1 ou 2 non imputable au CHC et enfin des données manquantes trop importantes.

2.2. Recueil de données

Les données de cette cohorte rétrospective ont été recueillies à partir de la base de données FileMaker Pro de l'équipe du Pr BLANC (regroupant des données cliniques, biologiques, radiologiques et anatomopathologiques de patients ayant un CHC, un cholangiocarcinome ou une tumeur bénigne hépatique venant au CHU de Bordeaux pour une consultation ou une hospitalisation) et du logiciel Dxcare, permettant d'accéder aux dossiers des patients au CHU de Bordeaux. Certaines données ont été recueillies de manière prospective. Les données manquantes étaient récupérées par contact téléphonique auprès des cabinets médicaux (de médecins généralistes ou gastro-entérologues) et hôpitaux où s'effectuait le suivi (ou la prise en charge initiale) des patients.

2.3. Données recueillies

2.3.1. Données cliniques

Nous avons recueilli les données suivantes effectives lors de l'initiation du premier traitement : le sexe, l'âge, le poids de forme et la taille, permettant de calculer l'indice de masse corporelle (IMC), le statut OMS, la présence ou non d'ascite clinique, le score de Child, la présence d'une cirrhose (prouvée histologiquement ou sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques, biologiques) et l'étiologie de l'hépatopathie.

Enfin, chez les patients ayant un état général altéré (OMS 1 ou 2), sans thrombose vasculaire hépatique ni métastase extra-hépatique, les symptômes imputables à la pathologie tumorale étaient relevés.

2.3.2. Données biologiques

Les paramètres biologiques suivants étaient collectés à partir du dernier bilan réalisé avant l'initiation du traitement : le taux d'AFP (en ng/ml), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et d'alanine aminotransférase (ALAT, en UI/ml), le TP (en %), l'International Normalized Ratio (INR), la créatininémie (en $\mu\text{mol/L}$), le taux de plaquettes (en giga/L), la C-Reactive Protein (CRP, en mg/L), la bilirubinémie (en $\mu\text{mol/L}$) et l'albuminémie (en g/L), permettant de calculer le score ALBI et le MELD.

Le taux d'AFP réalisé à l'occasion de la première visite de suivi post-initiation du traitement ainsi que l'albuminémie et bilirubinémie dosées à trois mois du début du traitement, permettant de calculer le score ALBI à trois mois, étaient également collectés.

2.3.3. Caractéristiques tumorales

Les données suivantes étaient recueillies : la taille du plus volumineux nodule intra-hépatique (en mm), le nombre de nodules tumoraux intra-hépatiques, le caractère éventuel multifocal, infiltrant et « bilatéral » de la tumeur (envahissant le foie droit et le foie gauche). Nous avons également relevé la présence d'un envahissement tumoral occupant plus de 50% du parenchyme hépatique, la présence de métastases et, le cas échéant, le nombre et la nature des sites métastatiques et enfin la présence d'une thrombose veineuse hépatique et son degré d'extension selon la classification du Liver Cancer Study Group of Japan (LCGJ). Les thromboses veineuses étaient ainsi classées en « thromboses veineuses extensives », correspondant aux stades Vp3, Vp4, Vv2 et Vv3 de la classification du LCGJ (c'est-à-dire, respectivement, thromboses portale lobaire, portale tronculaire, d'une veine sus-hépatique principale et de la veine cave inférieure) et en « thromboses veineuses non extensives », correspondant aux stades Vp1, Vp2 et Vv1 (respectivement : thromboses portale segmentaire, portale sectorielle et sus-hépatique périphérique). Les dossiers avaient tous été présentés en RCP spécialisée avec des radiologues dédiés.

Chez les patients ayant bénéficié d'une biopsie, le score anatomopathologique d'Edmondson-Steiner était également recensé.

2.3.4. Données relatives au traitement

Les dates de l'initiation du premier traitement, de chaque initiation de nouvelle ligne thérapeutique (et la nature de celle-ci), ainsi que des séances de chimioembolisation étaient relevées. Nous avons également recueilli le type de CE (conventionnelle ou avec microparticules chargées) concernant la première séance.

La dose standard de sorafenib était de 800mg/jour. Nous avons relevé la nécessité de diminution de dose avant la réalisation de la première imagerie de contrôle.

2.3.5. Données de survie

La survie globale était mesurée depuis la date d'initiation de la première ligne thérapeutique jusqu'à la date de décès ou des dernières nouvelles. Le statut décédé ou non au moment des dernières nouvelles était noté.

La survie sans progression était mesurée depuis la date d'initiation de la première ligne thérapeutique jusqu'à la date de progression radiologique ou du décès (si décédé avant progression radiologique ou avant réalisation de la première imagerie d'évaluation).

2.4. Analyses statistiques

Afin de réduire le biais de sélection, inhérent au caractère rétrospectif de cette étude, un appariement était effectué entre les deux groupes d'intérêt (chimioembolisation et sorafenib), suivant la méthode du score de propension, qui correspond à un modèle de régression logistique utilisant des variables choisies *a priori*, dotées d'un coefficient lié à leur association à la variable traitement. Les patients étaient sélectionnés selon leur valeur du score de propension en utilisant la loi de l'éloignement minimum, selon un appariement 1 : 1. Les variables permettant d'établir ce score, sélectionnées a priori selon leur pertinence scientifique et notamment leur caractère pronostic établi dans la littérature, étaient les suivantes : le nombre de tumeurs intra-hépatiques et la taille de la plus volumineuse lésion (catégorisée de la façon suivante : moins de 50mm, 50 à 85mm, 85 à 110mm et plus de 110mm), le taux initial d'AFP (moins de 20ng/ml, 20 à 400ng/ml et plus de 400ng/ml) ainsi que la présence et le degré d'extension d'une thrombose veineuse hépatique (absence de thrombose, thrombose non extensive et thrombose extensive) (20,22,23,30,96,100).

La distribution des variables quantitatives continues était étudiée par le test de Shapiro-Wilk, permettant d'identifier les variables suivant une distribution normale. Celles-ci 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 (%).

Les variables continues suivant une distribution normale ont été analysées avec le test t de Student, tandis que les variables continues non normales ont été analysées avec le test de Wilcoxon. Enfin, les variables catégorielles ont été analysées avec le test du χ^2 ou la méthode Anova lorsqu'il y avait plus de deux variables à comparer. Les résultats de ces tests étaient considérés statistiquement significatifs pour une valeur-p < 0,05. Seules les variables quantitatives suivant la loi normale pouvaient être incluses dans les analyses d'association (survie ou régression logistique), sinon elles étaient transformées en variables qualitatives ou catégorielles.

Les courbes de survie ont été établies selon la méthode de Kaplan-Meier. Les données significatives de l'étude univariée, réalisées à l'aide du test du Log-rank ou du modèle de Cox, 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. A noter qu'une variable non significative en univarié pouvait être analysée en multivarié lorsque le bon sens et les connaissances scientifiques actuelles conduisaient à considérer cette variable comme pronostique. 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 *a priori* pour leur normalité et pour l'hypothèse de proportionnalité des risques. Les Hazard Ratios (HR) de survie étaient présentés avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) et leur seuil p de significativité.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Studio (package «Matchit») (101).

3. Résultats

3.1. Population étudiée

Nous avons screené 1326 patients adressés au CHU de Bordeaux pour CHC entre août 2005 et mars 2019. Parmi ces patients, 950 ne remplissaient pas les critères d'inclusion. Sur 376 patients restant (224 ayant reçu du sorafenib en première ligne, 152 ayant eu une chimioembolisation), 30 patients du groupe sorafenib et 48 du groupe CE avaient des critères d'exclusion. Ainsi, 298 patients ont été soumis au score de propension (194 dans le groupe sorafenib et 104 dans le groupe CE), autorisant un appariement 1 :1. Au total, la population appariée, à partir de laquelle l'ensemble des analyses étaient effectuées, comprenait 198 patients, soit 99 patients dans chaque groupe. Le diagramme de flux est présenté en *Figure 7*.

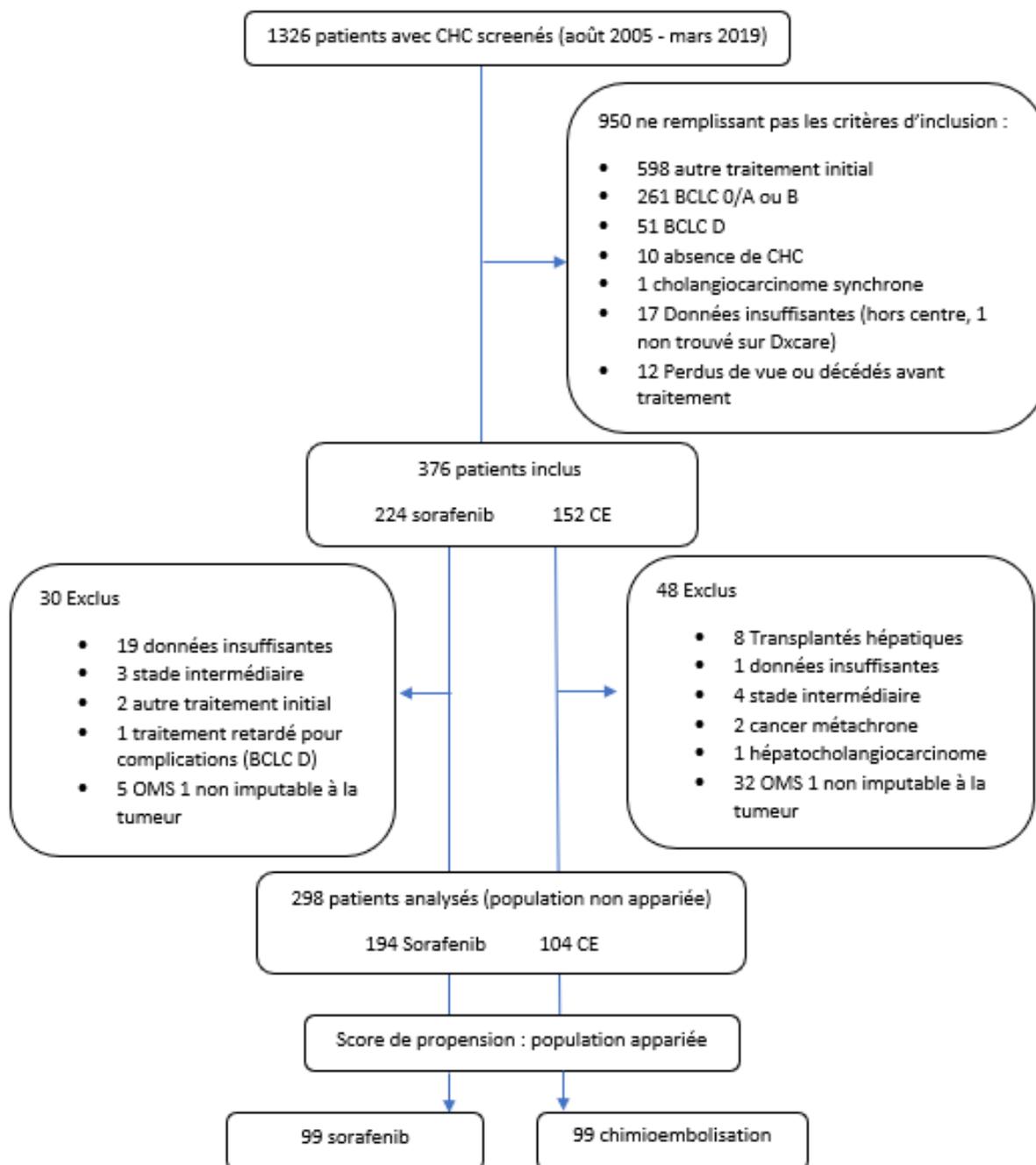


Figure 7 : Diagramme de flux

3.2. Caractéristiques de la population

3.2.1. Population non appariée

Les quatre variables utilisées pour établir le score de propension étaient significativement différentes entre les deux groupes (*Tableau 1*), avec une taille tumorale plus importante dans le groupe sorafenib, un taux plasmatique d'AFP plus élevé, un nombre plus important de tumeurs intra-hépatiques et davantage de thromboses veineuses extensives.

Les autres variables différant significativement entre les deux groupes étaient le score ALBI, les taux plasmatiques de plaquettes, d'ASAT, de CRP, le caractère infiltrant de la tumeur, l'envahissement de plus de la moitié du parenchyme hépatique et le statut métastatique, avec globalement une atteinte plus défavorable dans le groupe sorafenib.

Les caractéristiques détaillées de la population avant appariement sont présentées en *annexe 4*.

Tableau 1 : Variables d'intérêt du score de propension selon le traitement, avant appariement

		Sorafenib (n=178) ^c		Chimioembolisation (n=99) ^c		p test
Taille tumorale (mm)	<50	28	15,7%	35	35,4%	<0,001
	[50-85[38	21,3%	34	34,3%	
	[85-110[56	31,5%	13	13,1%	
	≥ 110	56	31,5%	17	17,2%	
AFP (ng/ml)	<20	44	24,7%	37	37,4%	0,016
	[20-400[44	24,7%	29	29,3%	
	≥ 400	90	50,6%	33	33,3%	
Thrombose veineuse	Aucune	48	26,9%	48	48,5%	<0,001
	Non extensive ^a	14	7,9%	23	23,2%	
	Extensive ^b	116	65,2%	28	28,3%	
Nombre de tumeurs intra-hépatiques (médiane [IQR])		2	[1 ;5]	2	[1 ;3]	0,023

^a non extensive : Vp1 ou Vp2 ou Vv1

^b extensive : Vp3 ou Vp4 ou Vv2 ou Vv3

^c les patients ayant des données manquantes pour les variables d'intérêt du score de propension ne pouvaient être appariés (concernait 16 patients du groupe sorafenib et 5 patients du groupe CE).

3.2.2. Population après appariement

Les caractéristiques principales de la population appariée sont résumées dans le *Tableau 2*.

L'appariement selon le score de propension a permis d'équilibrer les deux groupes sur les quatre variables pronostiques sélectionnées. Ainsi, il n'y avait pas de différence significative concernant la répartition de la taille de la plus volumineuse tumeur hépatique, divisée en quatre niveaux ($p=0,114$). On notait une légère prédominance des tumeurs mesurant 50 à 85mm (31,8% des patients). De la même manière, le nombre de tumeur(s) intra-hépatique(s) ne différait pas de manière significative ($p=0,486$). Les trois niveaux d'AFP étaient répartis équitablement entre les deux groupes ($p=0,644$) et de manière équilibrée sur l'ensemble de la population (35% avaient une AFP < 20ng/ml, 29% entre 20 et 400 et 36% ≥ 400 ng/ml). Enfin, 54% des patients avaient une thrombose veineuse hépatique et parmi eux deux-tiers avaient une thrombose extensive. Il faut souligner que 2 patients du groupe sorafenib et 7 patients du groupe CE avaient une thrombose portale étiquetée de nature cruorique.

La population comprenait une majorité d'hommes (85%), avec un âge moyen de 67 ans, dont 27% de plus de 74 ans. L'IMC médian était de 27 kg/m², avec 34% de patients comportant un IMC>30. Il n'y avait pas de différence significative sur ces caractéristiques générales entre les deux groupes.

On notait en revanche davantage de patients OMS 1 dans le groupe CE (57,6%) par rapport au groupe sorafenib (40,4%) avec, à l'inverse, une proportion moins importante de patients OMS 0 dans le groupe CE (34,3%, contre 52,5% dans le groupe sorafenib), cette différence étant significative ($p=0,033$). Néanmoins, la proportion de patients OMS 2, qui restait mineure, était équivalente entre les deux groupes (8,1% dans le groupe CE et 7,1% dans le groupe sorafenib), qui comportaient donc tous deux une majorité de patients en relativement bon état général.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la fonction hépatique, à l'exception d'un taux médian de plaquettes (reflet indirect de l'hypertension portale) significativement plus bas dans le groupe CE, mais restant compris dans les limites de la normale (médiane à 163 G/L dans le groupe CE contre 201 G/L dans le groupe sorafenib, $p=0,021$, avec cependant 25% des patients CE comportant une thrombopénie < 102 G/L). La majorité des patients (73%) étaient porteurs d'une cirrhose, dont un quart au stade Child B (22,2% dans le groupe sorafenib et 29,3% dans le groupe CE, $p=0,151$) et près de deux-tiers au stade ALBI 2 (55,6% dans le groupe CE et 69,7% dans le groupe sorafenib, $p=0,099$), soit une fonction hépatique imparfaitement compensée dans un nombre de cas non négligeable. 8% des patients étaient porteurs d'une ascite clinique au diagnostic. Les autres caractéristiques relatives à la fonction hépatique, notamment biologiques, sont présentées dans le *Tableau 2*.

La maladie alcoolique du foie était la cause d'hépatopathie la plus fréquemment retrouvée (56% des cas), suivie du syndrome dysmétabolique (44,5%), puis de l'hépatite virale chronique (B et/ou C) dans 26,3% des cas, sans différence significative entre les deux groupes. Il est à noter que ces étiologies étaient souvent associées entre elles (35% des cas). Le détail de leur répartition est présenté en *annexe 5*.

Les patients du groupe sorafenib étaient significativement plus souvent métastatiques (45 patients, contre 11 patients du groupe CE, $p < 0,001$) avec, dans les deux groupes, une majorité de patients ne comportant qu'un seul site métastatique (33 patients dans le groupe sorafenib et 8 patients dans le groupe CE). Le premier site métastatique était ganglionnaire, suivi du poumon et de l'os. Le détail de la répartition des atteintes métastatiques est présenté dans le *Tableau 3*.

Les autres caractéristiques tumorales ne différaient pas de manière significative entre les deux groupes. Près de la moitié des patients avaient une tumeur multifocale, une majorité avait une tumeur infiltrante (63% des patients du groupe sorafenib et 55% du groupe CE, $p = 0,506$). L'envahissement hépatique touchait simultanément le foie droit et le foie gauche dans 51% des cas et concernait plus de la moitié du parenchyme hépatique dans moins d'un tiers des cas.

Tableau 2 : Caractéristiques à l'inclusion de la population appariée, selon le traitement reçu

		Sorafenib	Chimioembolisation	p test
n(%)		99	99	
CARACTERISTIQUES CLINIQUES				
Sexe (%)	Homme	87 (87,9)	82 (82,8)	0,421
Âge (moyenne [ET])		67 [9]	67 [11]	0,456
OMS (%)	0	52 (52,5)	34 (34,3)	0,033
	1	40 (40,4)	57 (57,6)	
	2	7 (7,1)	8 (8,1)	
IMC (médiane [IQR])		27,7 [23,9 ; 31,5]	27,0 [23,1 ; 30,8]	0,483
	DM	2	0	
FONCTION HEPATIQUE				
Cirrhose (%)	absence	28 (28,3)	22 (22,2)	0,151
	présence	71 (71,7)	74 (74,7)	
	DM	0 (0)	3 (3,0)	
Ascite au diagnostic (%)		6 (6,1)	10 (10,1)	0,434
Child simplifié (%)	A	77 (77,8)	70 (70,7)	0,333
	B	22 (22,2)	29 (29,3)	
MELD (moy [ET])		9 [3]	10 [3]	0,096
	DM	2	2	
Bilirubine (moy [ET])		20,97 [18,33]	22,4 [16,57]	0,568
TP (moy [ET])		84 [14]	84 [17]	0,937
Albumine (moy [ET])		35 [6,0]	34 [6,0]	0,545

		Sorafenib	Chimioembolisation	p test
n(%)		99	99	
ALBI (%)	1	17 (17,2)	28 (28,3)	0,099
	2	69 (69,7)	55 (55,6)	
	3	10 (10,1)	15 (15,2)	
	DM	3 (3,0)	1 (1,0)	
Plaquettes (G/L) (médiane [IQR])		201 [135 ;268]	163 [102 ; 241]	0,021
ASAT (moy [ET])		102 [94]	85 [74]	0,185
ALAT (moy [ET])		56 [43]	58 [47]	0,730
Créatinine (moy [ET])		75 [37]	83 [33]	0,127
ETIOLOGIES DE L'HEPATOPATHIE				
Alcool (%)		58 (58,6)	53 (53,5)	0,567
Métabolique (%)		50 (50,5)	38 (38,4)	0,116
Virale (%)		23 (23,2)	29 (29,3)	0,419
Autre (%)		9 (9,1)	10 (10,1)	1,000
CARACTERISTIQUES TUMORALES : VARIABLES DU SCORE DE PROPENSION				
Taille tumorale (mm)	<50	24 (24,2)	35 (35,4)	0,114
	[50-85[29 (29,3)	34 (34,3)	
	[85-110[22 (22,2)	13 (13,1)	
	≥ 110	24 (24,2)	17 (17,2)	
Thrombose veineuse	Aucune	44 (44,4)	48 (48,5)	0,090
	Non extensive ^a	14 (14,1)	23 (23,2)	
	Extensive ^b	41 (41,4)	28 (28,3)	
AFP (ng/ml)	<20	32 (32,3)	37 (37,4)	0,644
	[20-400[28 (28,3)	29 (29,3)	
	≥ 400	39 (39,4)	33 (33,3)	
Nombre de tumeurs intrahépatiques (médiane [IQR])		1 [1 ; 5]	2 [1 ; 3]	0,486
AUTRES CARACTERISTIQUES TUMORALES				
Multifocale (%)		48 (48,5)	52 (52,5)	0,670
Foie droit et foie gauche (%)		55 (55,6)	46 (46,5)	0,255
Infiltrante (%)		63 (63,6)	55 (55,6)	0,506
	DM (%)	1 (1,0)	1 (1,0)	
Masse >50% du foie		30 (30,3)	26 (26,3)	0,509
	DM	0 (0,0)	1 (1,0)	
Métastatique (%)		45 (45,5)	11 (11,1)	<0,001
CRP (médiane [IQR])		15,55 [6,00 ; 45,98]	9,30 [5,38 ; 19,70]	0,055
	DM (%)	21 (21,2%)	19 (19,2%)	
Edmondson (%)	1 - 2	21 (21,2)	20 (20,2)	0,268
	3 - 4	35 (35,3)	27 (27,2)	
	DM	43 (43,4)	52 (52,5)	

DM : données manquantes ; moy : moyenne ; Edmondson : stade histologique d'Edmondson-Steiner ; ET : écart-type ; IQR : Inter-Quartile Range

^a non extensive : Vp1 ou Vp2 ou Vv1

^b extensive : Vp3 ou Vp4 ou Vv2 ou Vv3

Tableau 3 : Nombre et localisation des sites métastatiques, selon le traitement reçu

	SORAFENIB (n=45)	CE (n=11)
Nombre de sites métastatiques (n)		
1 site	33	8
2 sites	8	3
3 sites	4	0
Localisations (n)		
Ganglionnaire	26	6
Pulmonaire	11	3
Osseuse	12	2
Péritonéale	5	2
Surrénale/Rein	3	1
Rate	3	0

3.3. Modalités de traitement

Le nombre médian de séances de CE était de 1 (IQR [1 ; 2]), avec un délai médian entre deux séances de 10 semaines [7 ; 14] et un nombre maximal de séances par patient à 8 (pour deux patients). Concernant la première séance reçue, 7 patients avaient bénéficié d'une CE à base de billes chargées (77 avaient reçu une CE conventionnelle et nous avons 15 données manquantes).

39 patients traités par sorafenib (39,4%) avaient eu une réduction de dose ou un arrêt complet avant la réalisation de la première imagerie de réévaluation, en raison d'une mauvaise tolérance du traitement (17 données manquantes).

3.4. Objectif principal : survie globale

3.4.1. Données générales sur la population appariée

A la date de point (le 3 avril 2020), 178 patients étaient décédés (90%) et 14 patients (7%) étaient toujours en vie (9 du groupe CE et 5 du groupe sorafenib). On comptait 6 patients perdus de vue (3%) : 3 dans le groupe sorafenib et 3 patients dans le groupe CE.

La médiane de survie globale pour l'ensemble de la population appariée était de 9,87 mois (intervalle de confiance 95% ou IC95 [7,03 ; 11,93]), la courbe de survie étant présentée ci-dessous (*Figure 8*).

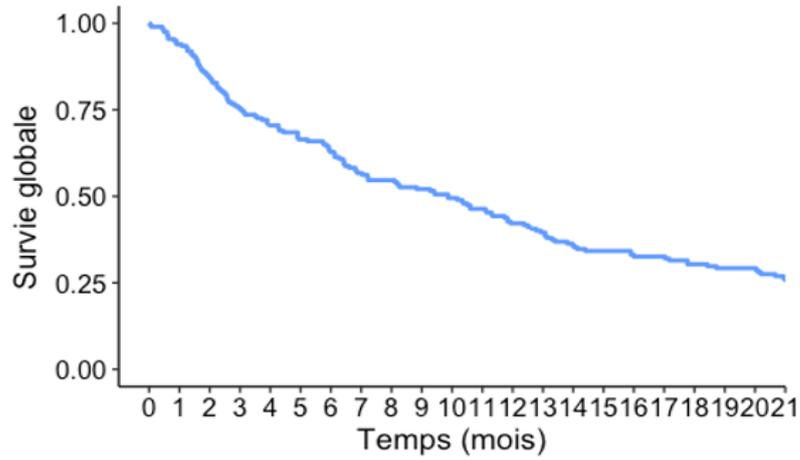


Figure 8 : Courbe de survie globale de la population appariée

3.4.2. Survie globale selon le traitement reçu

Dans le groupe CE, la médiane de survie s'élevait à 11,83 mois (IC95 [9,87 ; 15,90], contre seulement 6,13 mois dans le groupe sorafenib (IC95 [4,90 ; 10,60]). Cette différence était significative, avec un Hazard Ratio (HR) à 0,71 (IC95 [0,53 ; 0,95]) en faveur de la CE, $p=0,023$ (Figure 9).

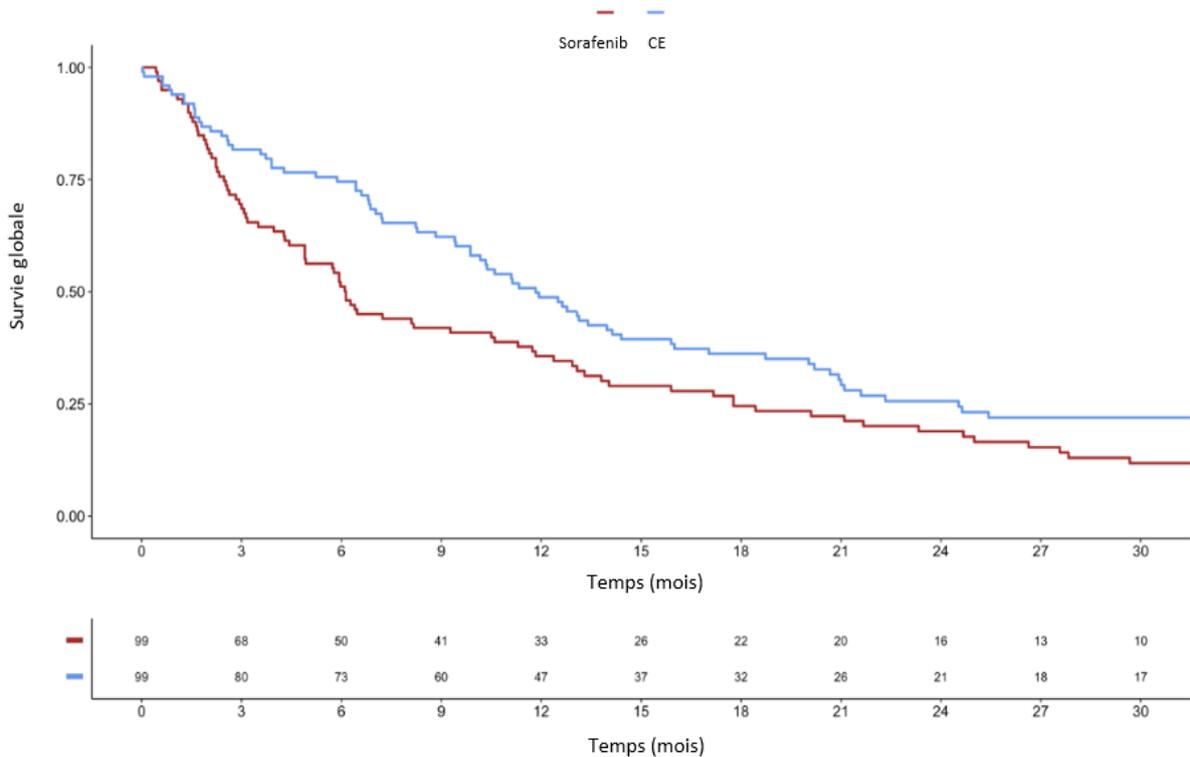


Figure 9 : Courbes de survie globale selon le traitement reçu, dans la population appariée

On ne notait en revanche pas de différence de mortalité précoce entre les traitements (moins d'un mois après l'initiation du traitement), qui concernaient 12 patients (6%) : 6 patients dans le groupe CE (dont 3 décédés d'insuffisance hépatocellulaire post-CE) et 6 patients dans le groupe sorafenib.

3.4.3. Facteurs associés à la survie globale

3.4.3.1. Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs pronostics péjoratifs significativement associés à la survie comprenaient la taille tumorale : par rapport au fait d'avoir une tumeur < 50mm, le HR pour les tumeurs mesurant 50 à 85mm était à 1,69 ; IC95 [1,15 – 2,47], $p=0,007$. De la même manière, il existait une association significative pour les tumeurs mesurant 85 à 110mm et celles ≥ 110 mm. Nous observions également le score OMS (pour un score à 1, HR à 1,43 ; IC95 [1,05 – 1,95], $p=0,023$ et pour un score à 2, HR à 2,63 [1,45 – 4,77], $p=0,001$), une CRP ≥ 6 mg/l (HR à 1,72 ; IC95 [1,17 – 2,53], $p=0,006$) et particulièrement en cas de CRP ≥ 50 mg/l (HR à 2,93 [1,91 – 4,51], $p<0,001$), le score ALBI (HR à 1,89 ; IC95 [1,30 – 2,74] $p<0,001$ pour un score à 2, un score ALBI à 3 étant également significativement associé à la survie), le score de Child (particulièrement pour un score B9, ayant un HR à 5,54 ; IC95 [2,35 – 13,03], $p<0,001$), le score de MELD, la bilirubinémie (*Tableau 4*).

L'albuminémie était significativement associée à la survie en tant que facteur protecteur, avec un HR à 0,96 (IC95 [0,94 – 0,99], $p=0,003$).

Pour l'analyse multivariée, nous avons également considéré les variables dont l'association à la survie dans l'analyse univariée était à la limite de la significativité, avec une valeur de $p<0,1$. Parmi elles, l'AFP ≥ 400 ng/ml avait un HR à 1,41 (IC95 [0,99 – 2,00], $p=0,056$), par rapport à une valeur initiale d'AFP < 20ng/ml, le statut métastatique (HR à 1,34 ; IC95 [0,97 – 1,85], $p=0,076$). Les autres variables concernées étaient la présence de 2 sites métastatiques (HR à 1,85 ; IC95 [0,99 - 3,45], $p=0,053$), le caractère infiltrant de la tumeur (HR à 1,33 ; IC95 [0,98 – 1,81], $p=0,065$), l'envahissement de plus de la moitié du parenchyme hépatique (HR à 1,36 ; IC95 [0,98 – 1,88], $p=0,063$).

De manière surprenante, le fait d'avoir une thrombose veineuse extensive apparaissait comme un facteur protecteur par rapport à l'absence de thrombose veineuse hépatique, à la limite de la significativité (HR à 0,73 IC95 [0,52 – 1,01], $p=0,059$).

Nous avons également étudié deux variables dynamiques : la progression du taux d'AFP et la majoration du score ALBI, cette dernière étant présentée dans un chapitre ultérieur. La progression d'AFP correspondait à une majoration d'au moins 50% du taux d'AFP dosé à la première visite de suivi par rapport au taux initial. Le délai médian entre les

deux dosages était de 6 semaines (IQR [4,7 – 9,0]), avec 65 données manquantes (soit 32,5%, données non retrouvées ou patients décédés avant la réévaluation). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, avec 13,1% de patients du groupe sorafenib ayant eu une progression de l'AFP contre 16,2% dans le groupe CE (p=0,248). La progression de l'AFP était un facteur péjoratif significativement associé à la survie, avec un HR à 2,18 (IC95 [1,40 – 3,40], p<0,001).

Tableau 4 : Analyse univariée de l'association de facteurs à la survie globale

Variables	HR	IC 95%	p
CARACTERISTIQUES CLINIQUES			
Sexe	0,81	0,53 – 1,23	0,315
Age	1,00	0,99 – 1,02	0,795
IMC ≥ 30	0,87	0,64 – 1,19	0,387
OMS 1	1,43	1,05 – 1,95	0,023
2	2,63	1,45 – 4,77	0,001
FONCTION HEPATIQUE			
Cirrhose	1,16	0,82 – 1,64	0,415
Ascite	1,33	0,79 – 2,22	0,283
Child A6	1,54	1,07 – 2,22	0,021
B7	1,90	1,23 – 2,93	0,004
B8	1,40	0,78 – 2,52	0,259
B9	5,54	2,35 – 13,03	<0,001
ALBI 2	1,89	1,30 – 2,74	<0,001
ALBI 3	1,84	1,08 – 3,12	0,024
MELD	1,11	1,05 – 1,17	<0,001
Bilirubinémie ≥ 28μmol/l	2,06	1,46 – 2,90	<0,001
Albuminémie	0,96	0,94 – 0,99	0,003
ETIOLOGIES DE L'HEPATOPATHIE			
Alcool	1,06	0,78 – 1,43	0,711
Métabolique	1,04	0,77 – 1,40	0,767
Virale	0,86	0,61 – 1,20	0,365
CARACTERISTIQUES TUMORALES			
AFP 20 – 400 ng/ml	1,32	0,91 – 1,92	0,143
≥ 400ng/ml	1,41	0,99 – 2,00	0,056
Taille tumorale 50 – 85mm	1,69	1,15 – 2,47	0,007
85 – 110mm	1,90	1,21 – 2,98	0,005
≥ 110mm	1,75	1,14 – 2,69	0,011
Thrombose veineuse non extensive	0,94	0,63 – 1,41	0,772
extensive	0,73	0,52 – 1,01	0,059
Nombre de tumeurs hépatiques			
2	0,87	0,57 – 1,34	0,533
3	0,82	0,41 – 1,62	0,564
4	1,17	0,43 – 3,19	0,766
≥ 5	1,22	0,86 – 1,74	0,273
Multifocale	1,04	0,78 – 1,40	0,774
Foie droit et foie gauche	1,01	0,75 – 1,36	0,942
Infiltrante	1,33	0,98 – 1,81	0,065
Masse tumorale >50% du foie	1,36	0,98 – 1,88	0,063
Métastatique	1,34	0,97 – 1,85	0,076
2 sites métastatiques	1,85	0,99 – 3,45	0,053
3 sites métastatiques	1,51	0,55 – 4,09	0,421
CRP ≥ 6mg/l	1,72	1,17 – 2,53	0,006
CRP ≥ 50mg/l	2,93	1,91 – 4,51	<0,001
VARIABLE DYNAMIQUE			
Progression AFP	2,18	1,40 – 3,40	<0,001

3.4.3.2. Analyse multivariée

Afin d'effectuer l'analyse multivariée, nous avons pris en compte les variables significativement associées à la survie issues de l'analyse univariée, ou à la limite de la significativité ($p < 0,1$), tout en sélectionnant celles nous paraissant les plus pertinentes. Certaines variables n'ont ainsi pas été retenues, bien que ressortant significatives, afin d'éviter de possibles interactions (comme par exemple le MELD, le score de Child et le score ALBI, toutes trois reflétant la fonction hépatique). Nous nous sommes attachés à sélectionner des variables issues de trois principaux champs d'intérêt : la fonction hépatique, les caractéristiques tumorales et le retentissement systémique (inflammation et état général).

Notre modèle d'analyse multivarié comprenait ainsi le taux initial d'AFP, la taille tumorale, la présence d'une thrombose veineuse extensive, le score OMS, un taux de CRP $\geq 50\text{mg/l}$ et le score ALBI initial (*Tableau 5*). Les variables significativement associées à la survie, toutes de manière péjorative, étaient lors de cette première analyse une AFP initiale $\geq 400\text{ng/ml}$ (HR à 1,58 ; IC95 [1,02 – 2,43], $p=0,039$), une taille tumorale entre 50 et 85mm (HR à 2,01 ; IC95 [1,24 – 3,24], $p=0,004$), mais aussi une taille tumorale entre 85 et 110mm (HR à 1,85 ; IC95 [1,05 – 3,28], $p=0,034$) et $\geq 110\text{mm}$ (HR à 2,05 ; IC95 [1,18 – 3,54], $p=0,010$), un score OMS à 2 (HR à 2,45 ; IC95 [1,18 – 5,10], $p=0,016$), une CRP $\geq 50\text{mg/l}$ (HR à 2,14 ; IC95 [1,27 – 3,61], $p=0,004$) et un score ALBI à 2 (HR à 1,90 ; IC95 [1,24 – 2,90], $p=0,003$).

Afin de réaliser une analyse pas-à-pas descendante, une deuxième analyse multivariée était réalisée en tenant uniquement compte de ces variables significatives issues de la première analyse multivariée. Lors de cette deuxième analyse, ces sept variables étaient toutes significativement associées à une diminution de la survie, suggérant leur caractère pronostic indépendant.

Tableau 5 : Analyse multivariée de l'association de facteurs à la survie globale

Variabiles	HR	IC 95%	p
Première analyse multivariée			
AFP 20 – 400 ng/ml	1,53	0,97 – 2,42	0,069
≥ 400ng/ml	1,58	1,02 – 2,43	0,039
Taille tumorale 50 – 85mm	2,01	1,24 – 3,24	0,004
85 – 110mm	1,85	1,05 – 3,28	0,034
≥ 110mm	2,05	1,18 – 3,54	0,010
Thrombose veineuse non extensive	1,38	0,85 – 2,23	0,192
extensive	1,00	0,65 – 1,55	0,996
OMS 1	1,50	0,97 – 2,32	0,071
2	2,45	1,18 – 5,10	0,016
CRP ≥ 50mg/l	2,14	1,27 – 3,61	0,004
ALBI 2	1,90	1,24 – 2,90	0,003
ALBI 3	1,57	0,84 – 2,90	0,155
Deuxième analyse multivariée			
AFP ≥ 400ng/ml	1,58	1,03 – 2,44	0,037
Taille tumorale 50 – 85mm	2,02	1,27 – 3,23	0,003
85 – 110mm	1,91	1,09 – 3,36	0,025
≥ 110mm	2,07	1,20 – 3,56	0,009
OMS 2	2,32	1,16 – 4,65	0,018
CRP ≥ 50mg/l	2,03	1,22 – 3,39	0,007
ALBI 2	1,89	1,24 – 2,86	0,003

3.4.4. Survie globale par sous-groupes d'intérêt

La population obtenue suite à la réalisation du score de propension comprenait un nombre important de patients Child B et les deux groupes différaient sur le statut métastatique. Nous avons ainsi souhaité étudier, secondairement, la survie globale selon le traitement reçu dans les sous-groupes suivants : Child A, Child B, statut métastatique, non métastatique et enfin Child A non métastatique.

3.4.4.1. Survie globale des patients Child A selon le traitement reçu

La population comprenait 147 patients avec une maladie hépatique compensée, Child A, dont 70 dans le groupe CE et 77 dans le groupe sorafenib. La médiane de survie pour l'ensemble des patients Child A était de 11,30 mois (IC95 [8,83 – 13,97]). Une fois de plus, la survie globale était significativement meilleure dans le groupe CE, avec une médiane de 13,13 mois (IC95 [10,60 – 20,20]), contre 7,23 mois dans le groupe sorafenib (IC95 [5,77 – 13,10]), avec un HR à 0,69 (IC95 [0,49 – 0,98] ; p=0,036 ; *Figure 10*).

3.4.4.2. Survie globale des patients Child B selon le traitement reçu

Un quart des patients de la population appariée avait un score Child B, soit 51 patients, dont 29 dans le groupe CE et 22 dans le groupe sorafenib. La survie globale de ces 51 patients était, comme attendu, plus basse que pour le sous-groupe Child A, avec une médiane de 5,23 mois (IC95 [3,07 – 10,60]). La survie globale dans le groupe CE (médiane à 7,20 mois ; IC95 [4,27 – 20,00]) était supérieure à celle du groupe sorafenib (médiane à 3,50 mois ; IC95 [2,47 – 10,60]), mais cette fois-ci de manière non significative, le HR étant à 0,63 avec un IC95 de [0,35 – 1,14], $p=0,126$ (*Figure 10*).

3.4.4.3. Survie globale des patients non métastatiques selon le traitement reçu

La population appariée comptait 142 patients non métastatiques au moment de l'initiation du traitement, avec une médiane de survie globale de 10,60 mois (IC95 [8,23 – 13,13]). Les 88 patients du groupe CE avaient une médiane de survie de 12,6 mois (IC95 [10,33 – 18,70]), significativement meilleure que celle des 54 patients du groupe sorafenib, à 6,10 mois (IC95 [4,43 – 11,80]), avec un HR à 0,64 (IC95 [0,45-0,92] ; $p=0,016$; *Figure 10*).

3.4.4.4. Survie globale des patients métastatiques selon le traitement reçu

La médiane de survie globale des 56 patients métastatiques de la population appariée était inférieure de 4 mois à celle des patients non métastatiques (médiane à 6,03 mois ; IC95 [3,50 – 12,50]). Il n'y avait pas de différence significative entre la médiane de survie globale des patients du groupe CE (11 patients ; médiane à 3,90 mois ; IC95 [1,73 – borne supérieure non atteinte]) et celle du groupe sorafenib (45 patients ; médiane à 6,13 mois ; IC95 [3,50 – 13,10]), le HR étant à 1,09 avec un IC95 de [0,56 – 2,15] ($p=0,796$; *Figure 10*).

3.4.4.5. Survie globale des patients Child A non métastatiques selon le traitement reçu

Enfin, nous nous sommes intéressés au sous-groupe des patients à la fois Child A et non métastatiques, qui constituaient un sous-groupe de 102 patients (63 du groupe CE et 39 du groupe sorafenib). La médiane de survie globale pour ce sous-groupe était de 11,80 mois

(IC95 [9,40 – 17,00]). On notait là encore une différence significative de survie globale entre le groupe CE (médiane à 14,00 mois ; IC95 [10,60 – 20,70]) et le groupe sorafenib (médiane à 6,40 ; IC95 [4,90 – 18,40]), en faveur du groupe CE (HR à 0,63 ; IC95 [0,41 – 0,96] ; $p=0,033$; *Figure 10*).

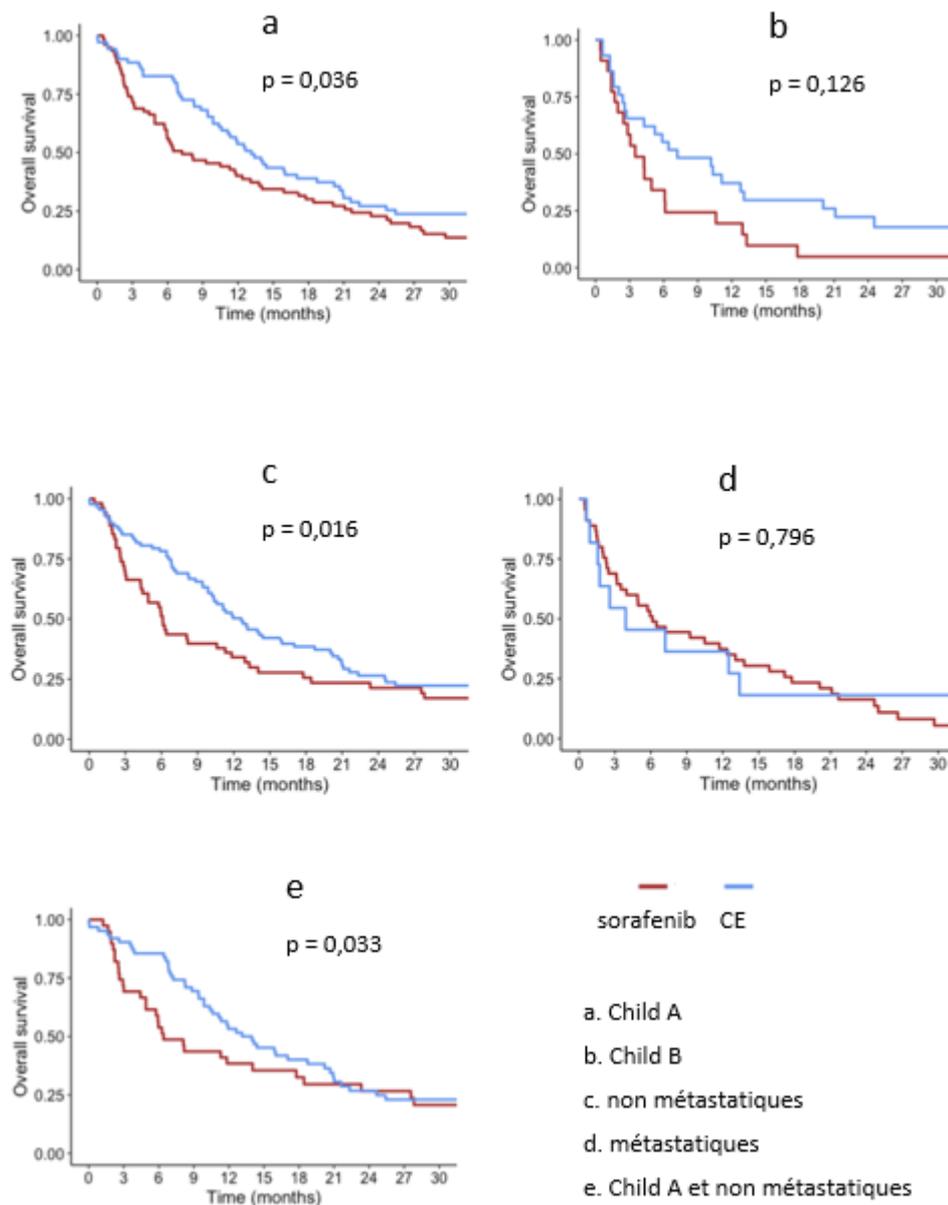


Figure 10 : Courbes de survie globale des différents sous-groupes d'intérêt, selon le traitement reçu

3.5. Survie sans progression

A la fin du suivi, la médiane de survie sans progression pour l'ensemble de la population était de 4,43 mois (IC95 [3,37 – 5,93]). On notait une absence de progression radiologique (et de décès) chez seulement 7 patients (6 dans le groupe sorafenib, dont 3

perdus de vue et 1 dans le groupe CE, perdu de vue également). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes, avec une médiane de survie sans progression de 4,77 mois dans le groupe CE (IC95 [3,03 – 6,80]), contre 3,97 mois dans le groupe sorafenib (IC95 [3,07 – 5,93] avec un HR à 1,00 (IC95 [0,75 – 1,33], $p=0,982$, *Figure 11*).

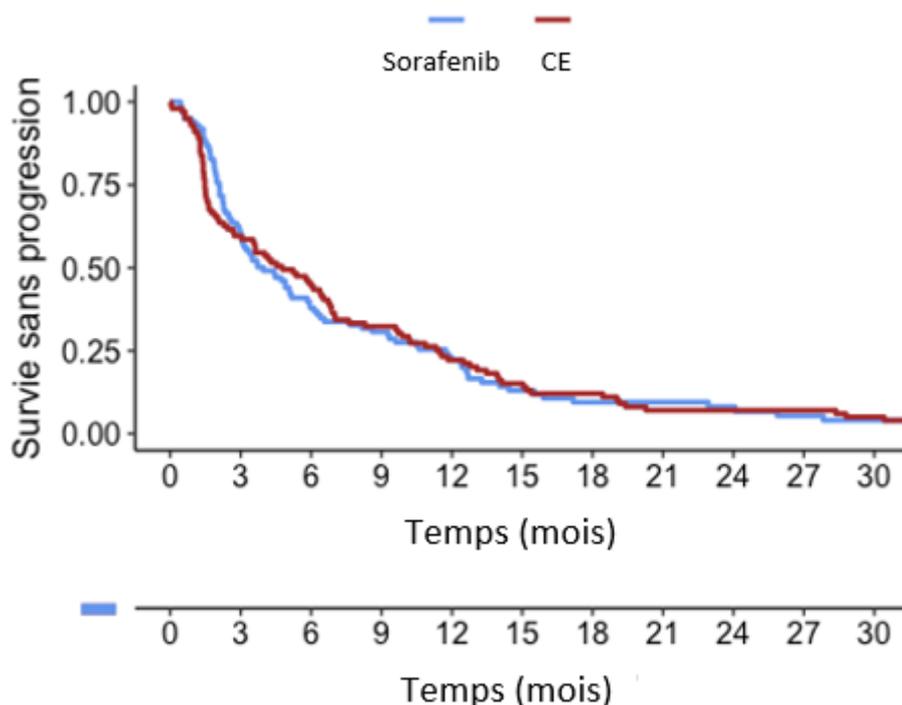


Figure 11 : Survie sans progression, selon le traitement reçu, dans la population appariée

3.6. Altération de la fonction hépatique en cours de traitement

La majoration du score ALBI correspondait à l'augmentation d'au moins un point de ce score évalué entre deux et quatre mois par rapport au score initial (le plus souvent à l'occasion de la deuxième visite de réévaluation concernant les patients sous sorafenib et la première concernant ceux du groupe CE). Le délai médian entre les dosages biologiques ayant servi aux calculs des deux scores était de 2,53 mois (IQR [1,92 – 3,20]), avec 62 données manquantes (31%). La majoration du score ALBI concernait 30 patients du groupe CE contre 17 du groupe sorafenib, cette différence étant significative ($p=0,034$), en faveur d'une dégradation plus importante de la fonction hépatique dans le groupe CE. En revanche, en analyse univariée, la majoration du score ALBI n'était pas significativement associée à une diminution de la survie globale (HR à 1,33 ; IC95 [0,91 – 1,93] ; $p=0,140$).

3.7. Accès à un traitement de seconde ligne

A la fin du suivi, 53 patients du groupe CE avaient eu accès à un traitement de seconde ligne (53,5%), contre 33 patients du groupe sorafenib (33,3%), cette différence étant significative ($p=0,006$). On dénombrait également davantage de patients ayant eu 3 lignes thérapeutiques ou plus dans le groupe CE (21 patients), par rapport au groupe sorafenib (13 patients), la différence de répartition des patients ayant eu 1, 2 ou ≥ 3 lignes entre les deux groupes étant à la limite de la significativité ($p=0,050$).

Parmi les 53 patients du groupe CE ayant bénéficié de deux lignes de traitements ou plus, le traitement le plus fréquemment administré (en 2nde ligne ou ultérieurement) était un traitement systémique (thérapie ciblée ou anticorps monoclonal ; plus précisément : sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, ramucirumab, regorafenib ou sunitinib, hors essai thérapeutique) et concernait 41 patients, soit près de la moitié des patients ayant eu une CE en première ligne. Le détail des types de traitements reçus en 2nde ligne ou plus est présenté en *annexe 6*.

4. Discussion

La seule option thérapeutique recommandée par les sociétés savantes internationales en première ligne du CHC avancé (BCLC C) repose sur les thérapies ciblées (avec l'arrivée en 2008 du sorafenib). Aucune étude de haut niveau de preuve n'a cependant, à notre connaissance, mis en évidence un effet délétère de la chimioembolisation dans cette indication. A l'aube de l'arrivée de nouvelles thérapies à action systémique dans la prise en charge du CHC avancé, l'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la chimioembolisation, traitement locorégional le plus réalisé au monde, faisant toujours l'objet de discussion dans le CHC BCLC classe C, en incluant également les patients Child B. Pour cela, nous avons choisi comme référence de comparaison le traitement standard historique du CHC avancé, à savoir le sorafenib et comme critère de jugement principal la survie globale, en raison de son caractère objectif, de sa facilité de mesure et de sa pertinence clinique.

Dans notre étude, la médiane de survie globale des patients primo-traités par CE était de 11,83 mois, soit significativement supérieure à celle des patients du groupe sorafenib (HR

à 0,71 ; IC95 [0,53 ; 0,95] ; $p=0,023$), qui n'était que de 6,13 mois, semblant particulièrement impactée par les patients Child B (dont la médiane de survie était de 3,5 mois).

Dans l'essai SHARP, qui a établi le sorafénib comme traitement de référence du CHC avancé dans les pays occidentaux, la médiane de survie pour les patients du groupe sorafénib était de 10,7 mois, soit bien plus élevée que dans notre étude (celle du groupe placebo était de 7,9 mois). Cette différence peut s'expliquer par les critères d'inclusion plus stricts dans l'étude SHARP concernant la fonction hépatique et les caractéristiques tumorales. En effet, les patients devaient avoir une « fonction hépatique préservée », ainsi seuls 3% des patients avaient un score Child B (contre 26% dans notre étude), une espérance de vie attendue d'au moins 12 semaines, la présence d'au moins une lésion mesurable (ce qui conduisait à exclure les tumeurs infiltrantes non mesurables, souvent plus agressives). La population en intention-de-traiter comptait 38% de thrombose veineuse hépatique, contre plus de 50% dans notre étude et 18% des patients dans l'étude SHARP avaient un CHC au stade intermédiaire (BCLC B), avec une médiane de survie de 14,5 mois dans ce dernier sous-groupe (61,102).

En effet, lorsque l'on s'intéresse aux rares études observationnelles occidentales menées en condition de « vraie vie » ayant comparé la CE au sorafénib dans le CHC avancé, on retrouve des médianes de survie similaires à celle de notre cohorte. Kirstein et al. ont ainsi publié en 2018 une étude comparant l'efficacité de la chimioembolisation et du sorafénib chez 172 patients porteurs d'un CHC métastatique, en réalisant secondairement un appariement à l'aide de la méthode du score de propension, tenant compte des variables différenciant entre les deux groupes à l'inclusion (qui comprenaient l'étiologie de l'hépatopathie, la présence d'une cirrhose, le nombre et la taille des lésions extra-hépatiques). Il n'y avait pas de différence significative entre la médiane de survie du groupe CE et celle du groupe sorafénib, que ce soit avant la réalisation du score de propension (respectivement 8 mois versus 7 mois, $p=0,312$), ou après appariement (respectivement 8 mois versus 4 mois, $p=0,505$), avec cependant uniquement 18 patients dans le groupe sorafénib après application du score de propension (contre 98 à l'inclusion). La population à l'inclusion avait une fonction hépatique similaire à celle de notre étude, avec notamment 23% de patients Child B, mais des données manquantes concernant le score de Child dans 34% des cas (94).

Dans une étude rétrospective autrichienne comparant l'efficacité de la chimioembolisation et du sorafénib chez 97 patients atteints de CHC avancés (BCLC C selon l'ancienne classification de Barcelone, c'est-à-dire Child A ou B, OMS 1-2 et/ou invasion macrovasculaire hépatique et/ou métastase extra-hépatique, soit superposable aux critères d'inclusion de notre étude), la survie médiane des patients traités par CE était de 9,2 mois et celle des patients traités par sorafénib de 7,4 mois, soit non statistiquement différentes ($p=0,377$). La population totale comprenait 48% de patients Child B (répartis de manière

équivalente entre les deux groupes), qui ressortait comme seul facteur pronostic indépendant lors de l'analyse multivariée. Cependant, il n'existait pas d'appariement entre les deux groupes et, en dépit d'un faible effectif, les patients traités par sorafenib avaient significativement davantage de thrombose portale tronculaire (25% contre 3% dans le groupe CE), connue pour être un facteur pronostic péjoratif majeur (95).

Il existe une hétérogénéité des données de survie globale dans la littérature concernant la chimioembolisation, même au sein des études récentes, en partie expliquée par l'absence de standardisation de cette technique et les caractéristiques variables des populations traitées. Dans notre travail, la survie médiane des patients du groupe CE (11,83 mois ; IC95 [9,87–15,90]) était supérieure à celles des deux études présentées précédemment (8 mois et 9,2 mois), mais comparable à celle d'une large cohorte rétrospective américaine (11,9 mois) non comparative, menée sur 508 patients atteints de CHC au stade BCLC C, traités par CE sélective ou super-sélective utilisant comme agent cytotoxique la doxorubicine, correspondant aux pratiques de notre centre (103).

Le caractère rétrospectif de cette étude était inévitablement pourvoyeur d'un biais de sélection que nous nous sommes efforcés de minimiser en appariant les patients selon les principales variables pronostiques établies dans la littérature. La réalisation du score de propension a permis de rendre les deux groupes comparables concernant l'envahissement tumoral et la fonction hépatiques. En revanche, les patients traités par sorafenib étaient toujours plus fréquemment métastatiques, désavantageant ce groupe. Néanmoins, dans l'analyse du sous-groupe des patients non métastatiques, réalisée à titre exploratoire, on observait toujours une survie globale inférieure dans le groupe sorafenib (par rapport aux patients traités par CE). Que ce soit chez les patients métastatiques, non métastatiques, ou chez l'ensemble des patients, la médiane de survie du groupe sorafenib restait identique (respectivement 6,13 mois, 6,10 mois et 6,13 mois), renforçant l'hypothèse de l'impact pronostic prédominant de l'envahissement tumoral hépatique (versus extra-hépatique) (91–93,96). Par ailleurs, le statut métastatique n'était pas significativement associé à la survie globale en analyse univariée.

L'autre variable notable différenciant significativement entre les deux groupes était le score OMS, avec davantage de patients OMS 1 dans le groupe CE que dans le groupe sorafenib et un rapport inverse de patients OMS 0 entre les deux groupes. Cependant, seul un score OMS à 2, équitablement réparti entre les deux groupes, était significativement associé à une diminution de la survie globale en analyse multivariée.

Parmi les quatre variables utilisées pour réaliser le score de propension, deux étaient des facteurs pronostics péjoratifs indépendants en analyse multivariée dans notre étude : la taille de la plus volumineuse tumeur hépatique et le taux initial d'AFP.

En revanche, le nombre de tumeurs intrahépatiques, retrouvé de manière indirecte dans la classification de Barcelone ainsi que dans plusieurs études observationnelles (30,103,104), ne ressortait pas comme facteur pronostic significatif dans notre étude. Cette variable n'est effectivement pas retrouvée de manière constante dans la littérature comme facteur pronostic indépendant, possiblement parce qu'elle ne s'applique qu'aux tumeurs nodulaires et non aux tumeurs infiltrantes mal délimitées, qui ont également un pronostic défavorable (105,106). Les patients inclus dans notre étude avaient probablement un envahissement tumoral trop avancé pour que le nombre de tumeurs intrahépatiques ait encore un impact pronostic significatif.

Concernant la quatrième variable composant notre score de propension, le fait d'avoir une thrombose veineuse hépatique extensive était paradoxalement associé à une meilleure survie dans notre étude. Ce résultat surprenant pourrait être expliqué par la présence de thromboses étiquetées cruoriques chez 9 patients (7 dans le groupe CE et 2 dans le groupe sorafenib, dont 5 patients décédés, avec des délais de survie allant de 4,4 mois à 35 mois). La nature cruorique d'une thrombose n'avait pas été retenue comme critère d'exclusion pour plusieurs raisons. Premièrement, la distinction franche à l'imagerie entre une thrombose cruorique et tumorale n'est pas toujours aisée. Deuxièmement, quelle que soit la nature de la thrombose, il existe une modification du flux veineux dans le territoire hépatique concerné, impactant le choix du traitement, l'efficacité et la sûreté de la CE étant toujours débattues dans cette situation. Le caractère pronostic péjoratif de la présence d'une thrombose veineuse extensive a enfin pu être en partie masqué par l'AFP, dont l'élévation a été décrite comme corrélée à l'invasion macrovasculaire, pouvant alors paraître comme un facteur confondant (23). Il faut noter qu'une chimioembolisation en cas de thrombose tronculaire, habituellement non indiquée, avait été réalisée lorsqu'un traitement hypersélectif avait été jugé faisable, après décision en RCP spécialisée.

Plusieurs auteurs affirment que la CE serait délétère sur la fonction hépatique, empêchant l'accès ultérieur au sorafenib (ou à d'autres traitements systémiques) (98,107). Or, il n'existe aucune étude de haut niveau de preuve supportant ces données. Dans notre étude, on observait effectivement une majoration du score ALBI à 3 mois de manière plus marquée chez les patients du groupe CE que chez les patients traités par sorafenib en première ligne. Cependant, la majoration du score ALBI n'était pas significativement associée à une diminution de la survie en analyse univariée, possiblement car l'altération de la fonction hépatique restait modérée, le score ALBI étant plus sensible que le score de Child

pour détecter une détérioration de la fonction hépatique, chez des patients initialement porteurs d'une cirrhose compensée (21). Nous devons cependant nuancer ces résultats, qui proviennent d'une analyse réalisée à titre exploratoire, concernant une variable dynamique pour laquelle il aurait idéalement fallu réaliser une pondération selon le temps écoulé entre deux dosages biologiques.

Malgré ces données, tendant à souligner une altération de la fonction hépatique plus marquée après CE qu'après sorafenib, plus de la moitié des patients du groupe CE ont eu accès à un traitement de deuxième ligne et ont pu recevoir une thérapie ciblée (ou un anticorps monoclonal), sans compter les six patients inclus en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne dans un essai thérapeutique (en raison de la possibilité d'avoir reçu un traitement placebo).

De manière intéressante, on ne notait pas de différence de mortalité précoce (avant un mois) entre les deux groupes dans notre étude, malgré la réalisation de CE chez des patients porteurs de thromboses veineuses extensives et/ou de volumineuses tumeurs hépatiques, pouvant suggérer un risque d'insuffisance hépatique aiguë grave post-chimioembolisation acceptable chez ces patients porteurs de CHC invasifs.

Au total, l'absence de sur-toxicité aiguë sévère par rapport au sorafenib, la présence d'une altération modérée de la fonction hépatique ne semblant pas entraver l'accès à un traitement de seconde ligne et la présence d'une efficacité similaire concernant la survie sans progression (par rapport au sorafenib) suggèrent une balance bénéfico-risque favorable en termes de tolérance à l'utilisation de la CE dans le CHC avancé.

Cette étude est, à notre connaissance, la première réalisée en population occidentale rassemblant un nombre important de patients atteints de CHC au stade C de la classification BCLC, même après appariement, comparant la CE à un traitement de référence. Nous avons peu de patients perdus de vue et les résultats ont été obtenus en conditions de vie réelle (comprenant également des patients Child B), rendant pertinente leur extrapolation à la pratique clinique.

Notre étude comporte toutefois plusieurs limites. En premier lieu, comme cela a déjà été évoqué, son caractère rétrospectif engendre un biais de sélection rendant imparfaite la comparaison entre deux groupes de patients, même après appariement, les patients traités par CE en première ligne tendant à avoir une atteinte moins sévère. La deuxième conséquence est la présence d'un nombre non négligeable de données manquantes, concernant notamment des variables d'intérêt comme le taux de CRP et les variables dynamiques. Celles-ci sont par ailleurs difficiles à interpréter du fait de délais variables d'obtention des données (par rapport à la valeur initiale). Enfin, il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée dans un centre tertiaire, ayant pu occasionner un effet-centre

concernant plus particulièrement la chimioembolisation, dont les modalités techniques ne sont pas standardisées, même à l'échelle nationale (108).

Les résultats de notre objectif principal ne permettent en aucun cas de conclure à une supériorité de la CE sur le sorafenib chez les patients atteints de CHC avancé, en raison des biais évoqués précédemment. En revanche, ces données encouragent à ne pas considérer le stade BCLC C comme une contre-indication absolue à la CE. En effet, les données de survie, obtenues ici en situation de vraie vie, chez des patients présentant une thrombose veineuse hépatique, une extension tumorale extra-hépatique et/ou une altération de l'état général modérée en lien avec l'atteinte tumorale, même en cas de fonction hépatique altérée (Child B), ne rapportent pas de surrisque à la réalisation de la CE, qui semble être au moins aussi efficace que le sorafenib, sur la population étudiée. Les progrès techniques réalisés ces dernières années permettent la réalisation de CE hyper-sélectives, avec une meilleure épargne du parenchyme hépatique non tumoral, amenant à interpréter aujourd'hui avec précaution les résultats des rares études randomisées ayant étudié la CE, datant maintenant d'une vingtaine d'années (43,44,46). Nos données suggèrent qu'au sein du stade BCLC C, connu pour regrouper une population hétérogène, certains patients semblent davantage bénéficier d'une stratégie ciblant préférentiellement la progression tumorale intra-hépatique, principale cause de mortalité spécifique.

L'enjeu serait maintenant d'identifier, parmi les patients atteints de CHC avancé, lesquels seraient les plus à même de bénéficier dans un premier temps d'une CE plutôt que d'un traitement systémique, en identifiant des facteurs prédictifs de réponse aux différents traitements, idéalement à travers une étude prospective. Déterminer la place de la CE au sein du stade BCLC C apparaît d'autant plus légitime à une époque où la stratégie thérapeutique actuelle est en passe d'être modifiée, principalement avec l'arrivée du doublet atezolizumab-bevacizumab en première ligne.

5. CONCLUSION

Notre étude a montré que la chimioembolisation était au moins aussi efficace que le sorafenib chez les patients atteints de CHC avancé, avec un profil de tolérance acceptable, devant faire questionner la place de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique, actuellement en pleine mutation. La prochaine étape de cette réflexion repose ainsi sur l'identification de facteurs prédictifs de réponse, dans le CHC avancé, à cette stratégie thérapeutique ciblant essentiellement l'envahissement tumoral intra-hépatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. globocan. Cancer today [Internet]. international agency for research on cancer. 2018 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology*. 2018;67(2):600-11.
3. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff A-S, Remontet L, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique*. avr 2014;62(2):95-108.
4. Ganne-Carrié N. Epidémiologie du CHC [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. 2019 [cité 2 janv 2020]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/epidemiologie-du-chc/>
5. defossez gautier, Le Guyader-Peyrou sandra, Uhry zoe, Grosclaude pascale, Colonna marc, Dantony emmanuelle. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1 : Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. *santepubliquefrance.fr*. 2019 [cité 21 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud>
6. 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*. 2017;66(3):537-44.
7. 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.
8. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. oct 2019;16(10):589-604.
9. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin AS, Becker C, et al. 585 A FRENCH MULTICENTRIC LONGITUDINAL DESCRIPTIVE STUDY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT (THE CHANGH COHORT): PRELIMINARY RESULTS. *Journal of Hepatology*. 1 avr 2010;52:S231-2.
10. Who. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2017 – Conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record*. déc 2017;48(1):729-47.
11. Nahon P, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. *Gastroenterology*. 1 nov 2018;155(5):1436-1450.e6.
12. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. juill 2018;69(1):182-236.

13. Costentin CE, Layese R, Bourcier V, Cagnot C, Marcellin P, Guyader D, et al. Compliance With Hepatocellular Carcinoma Surveillance Guidelines Associated With Increased Lead-Time Adjusted Survival of Patients With Compensated Viral Cirrhosis: A Multi-Center Cohort Study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):431-442.e10.
14. HAS. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée (Actualisation de décembre 2008). HAS synthèse des recommandations professionnelles. 2008.
15. 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 (cancer primitif du foie) [Internet]. « Carcinome hépatocellulaire ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. 2019 [cité 13 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.tncd.org>
16. Zhou L, Rui J-A, Zhou W-X, Wang S-B, Chen S-G, Qu Q. Edmondson-Steiner grade: A crucial predictor of recurrence and survival in hepatocellular carcinoma without microvascular invasion. *Pathology - Research and Practice*. juill 2017;213(7):824-30.
17. Yu G-R, Kim S-H, Park S-H, Cui X-D, Xu D-Y, Yu H-C, et al. Identification of molecular markers for the oncogenic differentiation of hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med*. oct 2007;39(5):641-52.
18. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc J-F, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017;67(4):727-38.
19. Vietti Violi N, Lewis S, Hectors S, Said D, Taouli B. Radiological Diagnosis and Characterization of HCC. In: Hoshida Y, éditeur. *Hepatocellular Carcinoma: Translational Precision Medicine Approaches* [Internet]. Cham (CH): Humana Press; 2019 [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553760/>
20. 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.
21. 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.
22. Labeur TA, Berhane S, Edeline J, Blanc J-F, Bettinger D, Meyer T, et al. Improved survival prediction and comparison of prognostic models for patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Liver International*. 2020;40(1):215-28.
23. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. oct 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
24. 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.
25. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Ohara Y, Sakamoto A, Saito S, et al. Clinical implication of performance status in patients with hepatocellular carcinoma complicating with cirrhosis. *J Cancer*. 2015;6(4):394-402.

26. Hsu C-Y, Lee Y-H, Hsia C-Y, Huang Y-H, Su C-W, Lin H-C, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. janv 2013;57(1):112-9.
27. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 31 2018;391(10127):1301-14.
28. Costentin CE, Ferrone CR, Arellano RS, Ganguli S, Hong TS, Zhu AX. Hepatocellular Carcinoma with Macrovascular Invasion: Defining the Optimal Treatment Strategy. *Liver Cancer*. 2017;6(4):360-74.
29. Huitzil-Melendez F-D, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol*. 10 juin 2010;28(17):2889-95.
30. Giannini EG, Bucci L, Garuti F, Brunacci M, Lenzi B, Valente M, et al. Patients with advanced hepatocellular carcinoma need a personalized management: A lesson from clinical practice. *Hepatology*. 2018;67(5):1784-96.
31. Barbare J-C, Franco D, André T, Bronowicki J-P, Merle P, Péron J-M, et al. [Should cases of hepatocellular carcinoma be discussed by non-specialized multidisciplinary team meetings?]. *Bull Cancer*. juin 2014;101(6):558-63.
32. Cauchy F, Zalinski S, Dokmak S, Fuks D, Farges O, Castera L, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with the metabolic syndrome. *Br J Surg*. janv 2013;100(1):113-21.
33. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. nov 2009;250(5):738-46.
34. 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*. mars 2010;52(3):380-8.
35. 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*. août 2013;59(2):300-7.
36. Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire [Internet]. FMC-HGE. 2016 [cité 7 févr 2020]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/transplantation-et-carcinome-hepatocellulaire/
37. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, Bazzi L, Ben-Josef E, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 janv 2018;4(1):40-7.
38. 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.
39. Bai H, Gao P, Gao H, Sun G, Dong C, Han J, et al. Improvement of Survival Rate for Patients with Hepatocellular Carcinoma Using Transarterial Chemoembolization in Combination with Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 26 mai 2016;22:1773-81.

40. Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne M-A, Cercueil J-P, Guiu B. Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires : une vieille méthode au goût du jour. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. juin 2015;96(2):162-71.
41. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 15 juill 2014;111(2):255-64.
42. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
43. lo chung-mau, ngan henry, tso wai-kuen, liu chi-leung, lam chi-ming, poon ronnie tung-ping, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md) [Internet]*. 2002 [cité 17 févr 2020];35(5). Disponible sur: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1053/jhep.2002.33156>
44. 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*. mai 2002;359(9319):1734-9.
45. camma calogero, schepsis filippo, orlando ambrogio, albanese maddalena, shahied lilian, Trevisani F, et al. Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Radiology [Internet]*. 2002 [cité 17 févr 2020];224(1). Disponible sur: <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2241011262>
46. Llovet J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. févr 2003;37(2):429-42.
47. Lencioni R, Baere T de, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind J-FH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16.
48. Lencioni R. Management of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization in the era of systemic targeted therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2012;83(2):216-24.
49. Choi GH, Shim JH, Kim M-J, Ryu M-H, Ryoo B-Y, Kang Y-K, et al. Sorafenib alone versus sorafenib combined with transarterial chemoembolization for advanced-stage hepatocellular carcinoma: results of propensity score analyses. *Radiology*. nov 2013;269(2):603-11.
50. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *Journal of Hepatology*. 1 mai 2016;64(5):1090-8.
51. Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91124.
52. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak W-Y, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. sept 2011;47(14):2117-27.
53. Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART-strategy: Sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *Journal of Hepatology*. 1 janv 2014;60(1):118-26.

54. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 11 1995;332(19):1256-61.
55. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* févr 2011;140(2):497-507.e2.
56. 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.* 2016;151(6):1155-1163.e2.
57. Ricke J, Sangro B, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, De Toni E, et al. The impact of combining Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) with sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The SORAMIC trial palliative cohort. *Ann Oncol.* juin 2018;29 Suppl 5:v110.
58. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux G-P, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1624-36.
59. 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.* 01 2018;36(19):1913-21.
60. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* avr 2016;43(4):635-43.
61. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 24 juill 2008;359(4):378-90.
62. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* janv 2009;10(1):25-34.
63. Faivre S, de Gramont A, Raymond E. Learning from 7 Years of Experience with Sorafenib in Advanced HCC: Sorafenib Better than Sorafenib? *Target Oncol.* 2016;11(4):565-7.
64. Boige V, Barbare J-C, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar[®]) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigé Afef. /data/revues/03998320/00320001/07000073/ [Internet]. 3 juin 2008 [cité 28 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/164722>
65. Blanc J-F, Khemissa F, Bronowicki J-P, Monterymard C, Perarnau J-M, Bourgeois V, et al. Results of the Phase II randomized French trial PRODIGE 21 comparing sorafenib vs pravastatin vs sorafenib and pravastatin vs best supportive care for the palliative treatment of HCC in CHILD B cirrhotic patients. *Journal of Hepatology.* 1 avr 2018;68:S195.
66. 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. *Journal of Hepatology.* déc 2016;65(6):1140-7.

67. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 24 2018;391(10126):1163-73.
68. LENVIMA [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113418/fr/lenvima
69. Finn RS, Ducreux M, Qin S, Galle PR, Zhu AX, Ikeda M, et al. IMbrave150: A randomized phase III study of 1L atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib in locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *JCO*. 20 mai 2018;36(15_suppl):TPS4141-TPS4141.
70. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 14 mai 2020;382(20):1894-905.
71. 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.
72. STIVARGA (regorafenib), inhibiteur de tyrosine kinase - CHC [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2825855/fr/stivarga-regorafenib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase-chc
73. Firtina Karagonlar Z, Koc D, Iscan E, Erdal E, Atabey N. Elevated hepatocyte growth factor expression as an autocrine c-Met activation mechanism in acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci*. avr 2016;107(4):407-16.
74. 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.
75. Blanc J-F. Traitement du Carcinome Hépatocellulaire avancé [Internet]. FMC-HGE. 2019 [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/traitement-du-chc-avance/>
76. 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 α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. févr 2019;20(2):282-96.
77. Bristol-Myers Squibb Announces Results from CheckMate -459 Study Evaluating Opdivo (nivolumab) as a First-Line Treatment for Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma | BMS Newsroom [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://news.bms.com/press-release/bmy/bristol-myers-squibb-announces-results-checkmate-459-study-evaluating-opdivo-nivol>
78. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattan S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940-52.
79. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 20 janv 2020;38(3):193-202.

80. Bi F, Qin S, Gu S, Bai Y, Chen Z, Wang Z, et al. Donafenib versus sorafenib as first-line therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An open-label, randomized, multicenter phase II/III trial. *JCO*. 20 mai 2020;38(15_suppl):4506-4506.
81. Li, Qin S, Gu S. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;
82. Raoul J-L, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treatment Reviews*. 1 mai 2011;37(3):212-20.
83. Park J-W, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P-J, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. sept 2015;35(9):2155-66.
84. 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.
85. Xue T-C, Xie X-Y, Zhang L, Yin X, Zhang B-H, Ren Z-G. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 8 avr 2013;13:60.
86. Silva JP, Berger NG, Tsai S, Christians KK, Clarke CN, Mogal H, et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(8):659-66.
87. Chung SM, Yoon CJ, Lee SS, Hong S, Chung JW, Yang SW, et al. Treatment outcomes of transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma that invades hepatic vein or inferior vena cava. *Cardiovasc Intervent Radiol*. déc 2014;37(6):1507-15.
88. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind J-FH. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol*. déc 2005;16(12):1653-9.
89. Chung GE, Lee J-H, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, et al. Transarterial Chemoembolization Can Be Safely Performed in Patients with Hepatocellular Carcinoma Invading the Main Portal Vein and May Improve the Overall Survival. *Radiology*. 1 févr 2011;258(2):627-34.
90. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M del C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. janv 1999;29(1):62-7.
91. Uka K, Aikata H, Takaki S, Shirakawa H, Jeong S-C, Yamashina K, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 21 janv 2007;13(3):414-20.
92. Okusaka T, Okada S, Ishii H, Nose H, Nagahama H, Nakasuka H, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *Hepatogastroenterology*. févr 1997;44(13):251-7.

93. Yoo D-J, Kim KM, Jin Y-J, Shim JH, Ko G-Y, Yoon H-K, et al. Clinical outcome of 251 patients with extrahepatic metastasis at initial diagnosis of hepatocellular carcinoma: does transarterial chemoembolization improve survival in these patients? *J Gastroenterol Hepatol.* janv 2011;26(1):145-54.
94. Kirstein MM, Voigtländer T, Schweitzer N, Hinrichs JB, Marquardt J, Wörns M-A, et al. Transarterial chemoembolization versus sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic disease. *United European Gastroenterol J.* mars 2018;6(2):238-46.
95. Pinter M, Hücke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization versus Sorafenib. *Radiology.* mai 2012;263(2):590-9.
96. Jung SM, Jang JW, You CR, Yoo SH, Kwon JH, Bae SH, et al. Role of intrahepatic tumor control in the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol.* avr 2012;27(4):684-9.
97. Nishikawa H, Osaki Y, Iguchi E, Takeda H, Nakajima J, Matsuda F, et al. Comparison of the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med.* sept 2012;4(3):381-6.
98. Raoul J-L, Decaens T, Burak K, Koskinas J, Villadsen GE, Heurgue-Berlot A, et al. 710P - Practice patterns and deterioration of liver function after transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): Final analysis of OPTIMIS in Europe and Canada. *Annals of Oncology.* 1 oct 2018;29:viii240.
99. Kirstein MM, Schweitzer N, Ay N, Boeck C, Lappas K, Hinrichs JB, et al. Experience from a real-life cohort: outcome of 606 patients with hepatocellular carcinoma following transarterial chemoembolization. *Scand J Gastroenterol.* janv 2017;52(1):116-24.
100. Sinn DH, Cho J-Y, Gwak G-Y, Paik Y-H, Choi MS, Lee JH, et al. Different survival of Barcelona clinic liver cancer stage C hepatocellular carcinoma patients by the extent of portal vein invasion and the type of extrahepatic spread. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0124434.
101. R Core Team. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. 2015 [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.r-project.org/>
102. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *Journal of Hepatology.* 1 oct 2012;57(4):821-9.
103. Zhao Y, Duran R, Chapiro J, Sohn JH, Sahu S, Fleckenstein F, et al. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Advanced-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg.* déc 2016;20(12):2002-9.
104. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer.* 1 oct 2011;117(19):4475-83.
105. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* avr 2010;51(4):1274-83.

106. Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017;67(5):999-1008.
107. Miksad RA, Ogasawara S, Xia F, Fellous M, Piscaglia F. Liver function changes after transarterial chemoembolization in US hepatocellular carcinoma patients: the LiverT study. *BMC Cancer.* 13 août 2019;19(1):795.
108. Fohlen A, Tasu JP, Kobeiter H, Bartoli JM, Pelage JP, Guiu B. Transarterial chemoembolization (TACE) in the management of hepatocellular carcinoma: Results of a French national survey on current practices. *Diagn Interv Imaging.* sept 2018;99(9):527-35.
109. Aide à la décision de transfert ou non transfert en réanimation d'un patient atteint de cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/aide-a-la-decision-de-transfert-non-transfert-reanimation/>

ANNEXES

ANNEXE 1:

Score OMS - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (109)

Grade	Description
0	Pleinement actif - Le malade peut exercer son activité normale sans aucune restriction
1	Restreint dans les activités physiques fatigantes, mais ambulatoire, pouvant exercer une activité sans contraintes physiques importantes - activité domestique légère, bureau, etc.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même pour ses soins personnels, mais incapable d'activité professionnelle ou à la maison. Debout plus de 50% de la journée.
3	Ne pouvant faire que le minimum pour ses soins personnels. Confiné au lit ou à la chaise plus de 50% de la journée.
4	Complètement handicapé dans sa vie, confiné au lit ou à la chaise, nécessitant l'assistance pour sa toilette et ses soins quotidiens.

ANNEXE 2 :

Score de Child-Pugh (14)

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

Score :

Entre 5 et 6 : classe A

Entre 7 et 9 : classe B

Entre 10 et 15 : classe C

ANNEXE 3 :**Score ALBI (21)**

ALBI = $(\log_{10} \text{bilirubine} \times 0.66) + (\text{albumine} \times -0.085)$, bilirubine en $\mu\text{mol/L}$ et albumine en g/L.

Valeur du score ALBI	Grade correspondant
≤ -2.60	1
$> -2.60 \text{ à } \leq -1.39$	2
> -1.39	3

ANNEXE 4 :

Tableau 6 : Caractéristiques de la population analysée, avant appariement

	sorafenib	chimioembolisation	p test	
n(%)	178	99		
CARACTERISTIQUES CLINIQUES				
Sexe (%)	Homme	157 (88,2)	82 (82,8)	0,287
Âge (moyenne [écart-type])		66 [9]	67 [11]	0,271
OMS (%)	0	85 (47,8)	34 (34,3)	0,092
	1	80 (44,9)	57 (57,6)	
	2	13 (7,3)	8 (8,1)	
IMC (médiane [IQR])		27,04 [23,90 ; 31,40]	27,00 [23,06 ; 30,75]	0,552
FONCTION HEPATIQUE				
Cirrhose (%)	absence	52 (29,2)	22 (22,2)	0,133
	présence	125 (70,2)	74 (74,7)	
	DM	1 (0,6)	3 (3,0)	
Ascite (%)		16 (9,0)	10 (10,1)	0,929
Child simplifié (%)	A	135 (75,8)	70 (70,7)	0,429
	B	43 (24,2)	29 (29,3)	
MELD (moy [écart-type])		9 [3]	10 [3]	0,276
Bilirubine (moy [écart-type])		22,51 [20,94]	22,4 [16,57]	0,615
TP (moy [écart-type])		83 [14]	84 [17]	0,937
Albumine (moy [écart-type])		35 [6,0]	34 [6,0]	0,844
ALBI (%)	1	27 (15,2)	28 (28,3)	0,017
	2	126 (70,8)	55 (55,6)	
	3	19 (10,7)	15 (15,2)	
	DM	6 (3,4)	1 (1,0)	
Plaquettes (médiane [IQR])		202 [140 ; 270]	163 [102 ; 241]	0,004
ASAT (moy [écart-type])		113 [106]	85 [74]	0,026
ALAT (moy [écart-type])		64 [64]	58 [47]	0,446
Créatinine (moy [écart-type])		75 [35]	83 [33]	0,073

	sorafenib	chimioembolisation	p test
n(%)	178	99	
ETIOLOGIES DE L'HEPATOPATHIE			
Alcool (%)	102 (57,3)	53 (53,5)	0,632
Métabolique (%)	83 (46,6)	38 (38,4)	0,230
Virale (%)	47 (26,4)	29 (29,3)	0,707
Autre (%)	16 (9,0)	10 (10,1)	0,929
CARACTERISTIQUES TUMORALES			
Multifocale (%)	101 (56,7)	52 (52,5)	0,582
Foie droit et foie gauche (%)	105 (59,0)	46 (46,5)	0,061
Infiltrante (%)	138 (77,5)	55 (55,6)	0,001
DM (%)	1 (0,6)	1 (1,0)	
Masse >50% du foie	74 (41,6)	26 (26,3)	0,019
DM	0 (0,0)	1 (1,0)	
Métastatique (%)	67 (37,6)	11 (11,1)	<0,001
Thrombose veineuse (%)	130 (73,0)	51 (51,5)	0,001
CRP (médiane [IQR])	22,00 [6,60 ; 46,50]	9,30 [5,38 ; 19,70]	0,001
DM (%)	42 (24%)	22 (22%)	
Edmondson (%)			
1 - 2	30 (16,9)	20 (20,2)	0,381
3 - 4	65 (36,5)	27 (27,2)	
DM	83 (46,6)	52 (52,5)	

DM : données manquantes ; moy : moyenne ; Edmondson : stade histologique d'Edmondson-Steiner

ANNEXE 5 :

Tableau 7 : Etiologies des hépatopathies au sein de la population appariée

n(%)	sorafenib	chimioembolisation
	99	99
ETIOLOGIE UNIQUE		
Alcool	21 (21,2)	25 (25,2)
Métabolique	17 (17,2)	18 (18,2)
Virale	11 (11,1)	17 (17,2)
ETIOLOGIES MULTIPLES		
Alcool et métabolique	29 (29,3)	17 (17,2)
Alcool et virale	8 (8,1)	9 (9,1)
Métabolique et virale	4 (4)	1 (1)
Alcool, métabolique et virale	0	2 (2)
AUTRE ETIOLOGIE	9 (9,1)	10 (10,1)

ANNEXE 6 :

Tableau 8 : Types de traitements reçus en 2^{nde} ligne ou plus selon le traitement initial, dans la population appariée

		Sorafenib	Chimioembolisation	p
n		99	99	
2ème ligne (%)	Non reçue	63	45	0,006
	Reçue	33	53	
	DM	3	1	
Nombre de lignes reçues au total (%)	1	63	45	0,050
	2	20	32	
	≥ 3	13	21	
	DM	3	1	
Types de traitements reçus en 2 ^{nde} ligne ou plus (n)				
	Thérapie ciblée / Ac monoclonal ^a	9	41	
	Essai thérapeutique	13	6	
	Chimiothérapie	8	6	
	Traitement locorégional ^b	8	8	
	Radio-embolisation	2	1	
	Autre (pravastatine, anticalcineurine ^c)	7	7	

DM : données manquantes

^a sorafenib, lenvatinib, cabozantinib, ramucirumab, regorafenib, sunitinib (hors essai thérapeutique)

^b CE, chirurgie, radiofréquence, radiothérapie

^c sirolimus, everolimus

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.”

Efficacy of transarterial chemoembolization in advanced hepatocellular carcinoma (BCLC stage C)

Abstract :

Introduction : Transarterial chemoembolization (TACE) is the most frequently used first hepatocellular carcinoma (HCC) treatment in the world. However, sorafenib has been established as the standard of care for patients with advanced-stage HCC (BCLC stage C) since 2008, without randomized studies comparing TACE to sorafenib. More than two-thirds of patients with advanced HCC die of intrahepatic tumor progression. Thus, a radical treatment strategy targeting the primary tumor in the liver is still debated. The aim of our study was to compare the efficacy of TACE versus sorafenib in advanced-stage HCC patients (BCLC C).

Methods : A total of 298 patients with HCC first-treated with TACE or sorafenib, with hepatic venous thrombosis and/or extrahepatic disease and/or a tumor-related impaired performance status (PS 1 or 2) was included. Patients were matched for main prognostic variables using a propensity score analysis. The primary outcome of interest was the overall survival.

Results : After propensity score matching, the two groups of 99 patients had comparable liver function and intrahepatic tumor burden. The median overall survival in the TACE group (11,83 months) was significantly better than in the sorafenib group (6,13 months), with a hazard ratio of 0,71 ($p=0,023$). The independent prognostic factors were a baseline AFP ≥ 400 ng/ml, CRP ≥ 50 mg/l, tumor size, PS 2 and baseline ALBI score 2. Progression-free survival was not significantly different between the two groups. There was a more marked worsening of the ALBI score in the TACE group, but more than half of these patients had access to a second-line treatment.

Conclusion : TACE appears to be an effective option in advanced HCC, the therapeutic strategy of which is currently undergoing changes. The challenge would be to identify criteria for choosing between first-line locoregional treatment and systemic therapy from the outset.

Keywords : hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, sorafenib, BCLC

Efficacité de la chimioembolisation dans le carcinome hépatocellulaire avancé (BCLC stade C)

Résumé :

Introduction : La chimioembolisation (CE) est le traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire (CHC) le plus utilisé dans le monde. Or, en 2008, le sorafénib a été établi comme seule option thérapeutique dans le CHC avancé (BCLC C), sans étude de haut niveau de preuve le comparant à la CE. Plus de deux tiers des patients décèdent de progression intra-hépatique, c'est pourquoi la place d'un traitement loco-régional est toujours discutée dans le CHC avancé. L'objectif principal de notre étude était de comparer l'efficacité de la CE et du sorafénib dans le CHC au stade BCLC C.

Méthodes : Un total de 298 patients atteints de CHC traités en première ligne par CE ou sorafénib présentant une thrombose veineuse hépatique et/ou une extension métastatique et/ou une altération du statut OMS (1 ou 2) imputable à la tumeur ont été inclus. Un appariement sur les principales variables pronostiques était réalisé grâce à un score de propension. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Résultats : La réalisation du score de propension a permis d'obtenir deux groupes de 99 patients ayant une fonction hépatique et un envahissement tumoral intra-hépatique comparables. La médiane de survie globale du groupe CE (11,83 mois) était significativement meilleure que celle du groupe sorafénib (6,13 mois), avec un hazard ratio à 0,71 ($p=0,023$). Les facteurs indépendamment associés à la survie globale étaient un taux initial d'AFP ≥ 400 ng/ml, une CRP ≥ 50 mg/l, la taille tumorale, un score OMS à 2 et un score ALBI initial à 2. Il n'y avait pas de différence significative de survie sans progression. On notait une aggravation du score ALBI plus marquée dans le groupe CE, mais plus de la moitié des patients de ce groupe avaient accès à un traitement de seconde ligne.

Conclusion : La CE semble être une option efficace dans le CHC avancé, dont la stratégie thérapeutique est actuellement en pleine mutation. L'enjeu serait d'identifier des critères permettant d'orienter vers un traitement locorégional en première ligne ou vers un traitement systémique d'emblée.

Mots clés : carcinome hépatocellulaire, chimioembolisation, sorafénib, BCLC

Discipline : Médecine, Hépto-gastro-entérologie et oncologie digestive