



**HAL**  
open science

# Chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants

Blandine Pétain

► **To cite this version:**

Blandine Pétain. Chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03270865

**HAL Id: dumas-03270865**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03270865>**

Submitted on 25 Jun 2021

**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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement  
du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 22 Juin 2021**

**Par Madame Blandine PETAIN**

**Née le 13 janvier 1994 à Sevres (92)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE NR

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VIDAL Vincent**

**Président**

**Monsieur le Professeur CHAMPSAUR Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur JACQUIER Alexis**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur LOUIS Guillaume**

**Directeur**

**Madame le Docteur GREGOIRE Emilie**

**Assesseur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement  
du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 22 Juin 2021**

**Par Madame Blandine PETAIN**

**Née le 13 janvier 1994 à Sevres (92)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE NR

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VIDAL Vincent**

**Président**

**Monsieur le Professeur CHAMPSAUR Pierre**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur JACQUIER Alexis**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur LOUIS Guillaume**

**Directeur**

**Madame le Docteur GREGOIRE Emilie**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b> MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b> MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b> MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b> M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b> M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b> M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b> M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
<b>2007</b> M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
TOGA Isabelle (MCU-PH)**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**ANDRE Nicolas (PU-PH)  
BARLOGIS Vincent (PU-PH)  
CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
FABRE Alexandre (PU-PH)  
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
MICHEL Gérard (PU-PH)  
MILH Mathieu (PU-PH)  
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)  
REYNAUD Rachel (PU-PH)  
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
BREGEON Fabienne (PU-PH)  
GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)BONINI Francesca (MCU-PH)  
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*  
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**BAILLY Daniel (PU-PH)  
LANCON Christophe (PU-PH)  
NAUDIN Jean (PU-PH)  
RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**ASTOUL Philippe (PU-PH)  
BARLESI Fabrice (PU-PH)  
CHANEZ Pascal (PU-PH)GREILLIER Laurent (PU PH)  
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
GIRARD Nadine (PU-PH)  
JACQUIER Alexis (PU-PH)  
MOULIN Guy (PU-PH)  
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*  
PETIT Philippe (PU-PH)  
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**GUIS Sandrine (PU-PH)  
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
PHAM Thao (PU-PH)  
ROUDIER Jean (PU-PH)**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**AMBROSI Pierre (PU-PH)  
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
KARSENTY Gilles (PU-PH)  
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
ROSSI Dominique (PU-PH)

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur Vincent Vidal :**

Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Merci pour ton engagement dans notre formation et pour ton implication dans nos travaux et initiatives de recherche, que tu soutiens toujours avec une grande bienveillance.

## **A Madame le Docteur Emilie Grégoire :**

Merci pour votre participation à ce jury, pour votre contribution dans cette thèse et son initiation. Je souhaite vous témoigner le profond respect et l'admiration que je porte à votre travail et à votre personne.

## **A Monsieur le Professeur Pierre Champsaur :**

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Poursuivre ma formation et travailler sous votre encadrement a largement contribué à mon épanouissement. Soyez assuré de toute mon estime et de ma reconnaissance.

## **A Monsieur le Professeur Alexis Jacquier :**

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci de ton accessibilité et de ton accompagnement attentif durant toute ma formation, qui m'ont permis d'avancer sereinement.

## **A Monsieur le Docteur Guillaume Louis :**

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour ton accompagnement et l'enseignement de qualité que tu m'as offert tout au long de mon internat, qui m'a transmis le goût de l'imagerie digestive. Ta gentillesse, ta disponibilité et tes encouragements, tant dans ce travail que dans la pratique quotidienne, ont été une aide précieuse dans mon parcours. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes.

Merci à vous tous de l'honneur que vous me faites de siéger au sein de mon jury de thèse, aussi profond que le respect que je voue à chacun d'entre vous.

**Merci au Professeur Mancini et à Quentin Marcou**, pour votre contribution à cette thèse et la pertinence de votre analyse.

**Merci à tous mes Maîtres et Professeurs** qui ont contribué à ma formation et m'ont emmenée jusque-là : Mesdames les Professeurs Chaumoître et Girard, Messieurs les Professeurs Le Corroller, Chagnaud, Bartoli, Moulin, Petit, Varoquaux, Panuel.

Merci au Professeur Éric Caumes de m'avoir poussée sur la voie de la radiologie. La discipline des maladies infectieuses aura toujours une place dans mon cœur.

**Merci à tous les séniors** qui m'ont formée, ont rattrapé mes erreurs, et qui ont toujours su mettre de l'ambiance autant dans nos journées à l'hôpital qu'en dehors : PAB, Anthony, Gilles, Alexia, Audrey, Harmony, Nathalie, Catherine, Pascale, Valérie, Lorrena, Olivier, Daphné, Anaïs, Stéphi, Rémi, Ana. PAB j'espère que le jour de mon départ tu seras au rendez-vous pour faire la fête comme jamais, on a tous vu de quoi tu étais capable.

**Aux assistants** qui ont toujours su mettre de l'ambiance autant dans nos journées à l'hôpital qu'en dehors : Marie ma boubou, Alex le S, Paul H., Lisa, Xavier, Charlotte, Julian le démon, Clémentine, François A., Laure, Aurélie, JF.

Un remerciement spécial à Farouk : c'est avec grand plaisir que je te retrouve au fil des stages depuis le début de mon internat, tu m'as toujours donné envie de progresser. J'espère que de nombreux autres internes dans les années à venir auront la chance de t'avoir comme chef.

**A la team de Sainte-Marguerite** : Poullain avec ta folie et tes animations sonores (et odorantes aussi...), Thomas qui aura été là du tout début jusqu'à la fin, Rémi notre star, cuisinier en chef, pro du twerk et partenaire de soirées, Seb, le patron de l'écho os mais qui perd à ses propres parties de pétanque, et Paul K, le top 1, aussi brillant que patient, merci pour tout ce que tu m'as appris.

**A mes co-internes adorés** : les Margaux et Constance, j'ai hâte de reprendre nos soirées au café de la Banque, Betty, Mathias, Clara, Idir, Axel, Dibbi, Kawtar, Benoit, Ahmed, Thomas, Max et Mika, Chris, Maxime, Morgane, Maurin mon zé, Baptiste, Hector, Moutiez, Mélanight l'incomprise, Noéline, JF, Mohamed, Louis, Benjamin, Alexis, Thibault, Romain, JPB, Oinix, Mini-Laurendon, Ian, Clément, et la dernière cuvée de socles avec Victor et Camille.

**Merci à ma promo**, ma deuxième famille à Marseille et des amis précieux :  
Sivadji, merci d'avoir toujours su rester calme et diplomate face à ma furie,  
Léa, démon de nos soirées, cause de nos gueules de bois, on se retrouvera bientôt  
Crystal et son côté rebelle, tu fais le lien entre nous tous,  
Antoine et ton énergie débordante qui convertit les grasses matinées en rando de 6h,  
AMC pour ton calme, ta gentillesse, mais surtout tes rhums arrangés,  
Julien, le binôme de rêve au BMT, qui a su me supporter et me canaliser,  
Lt. Holay, entremetteur, partenaire de soirée et de galère, pour tes sauvetages à l'angio,  
Timothé, pour les matinées à San-Peyre, ton entrain et ta bonne humeur rayonnante,  
Abdelmajid, soclos for ever,  
Nathan, Marie et Marie, admis avec grand plaisir comme soclos par alliance,  
Et Laurent, pour m'avoir toujours motivée dans le travail, pour nos débats incisifs, nos apéros  
qui ne se laissent pas arrêter par la fermeture des bars, pour ton oreille attentive et tes  
conseils avisés. J'ai toujours pu compter sur toi et j'espère être à la hauteur de ton amitié.

**A mes amis de toujours**, Agatha, Coralie, Juliette, Guillaume, Marie. La distance n'aura pas  
réussi et ne réussira jamais à nous séparer. Tout l'amour que j'ai pour vous ne peut se résumer  
en quelques mots. On aura bien des choses à se remémorer lorsqu'on sera tous colocataires  
dans la même maison de retraite.

Je serai toujours là pour vous.

**A mes parisiens**, Nico et Juliette, Nath, Téfil, Hersent, Anne-Gras, Agathe, Thibault et Tom,  
pour nos années de travail et de débauche, pour votre folie qui a embelli tous les jours de ces  
années de fac, pour nos vacances et nos sessions de ski, pour vos encouragements sans faille  
et vos remontrances qui m'ont forcé à me mettre au travail, sans quoi je n'y serai pas arrivée.  
Au Moktar Sound System.

**A la team de Marseille** qui m'a accueillie et intégrée à bras ouverts, Morgane, Sophie,  
Clémentine, Céline, Mathilda, Georges, Lucas, Batou, Pierra, Pierrot, JF, Bastien L, Bastien H et  
Lisa. J'espère que notre route sera encore longue ensemble avec encore plein de vacances  
d'été et de weekends à Uchaux !

**Aux ex-Gapençais et la team tisane**, Romain, Léa kiki, Fanny, Coline et Pauline, pour tous ces  
superbes moments passés ensemble et ceux à venir. Et à Marco.

**A mes parents**, pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez donné, les valeurs que vous m'avez transmises et les encouragements permanents qui m'ont permis d'en arriver là. Je me souviendrai toujours de ma première année de médecine où j'avais l'impression que tu travaillais plus que moi Maman, et c'est ça qui m'a poussé à me dépasser. Vous serez toujours mes modèles et j'espère pouvoir vous rendre autant fiers que je le suis à vos côtés.

**A Camille et Juliette**, qui ont su veiller sur leur petite sœur, avec de l'exigence et de la complicité. Pour les exemples de réussite que vous avez été et pour nos différences qui nous rassemblent.

**A Karim et Gabriel**, vous avoir dans la famille est un réel plaisir et vous êtes tous les deux bien au-delà de ce que je pouvais espérer comme beaux-frères. J'espère que vous arriverez à nous supporter encore de longues années.

**A mes grands-parents**, à toi Mamie que je vois peu mais à qui je pense très souvent.

**A Fred,**

Merci pour l'amour inconditionnel que tu répands autour de toi et que tu me témoignes tous les jours, ton soutien et ton infinie patience que je mets pourtant à rude épreuve. Je n'ai jamais été aussi heureuse que depuis que nous avançons ensemble, et je suis certaine que ce bonheur continuera de grandir avec les années.

Je suis si fière de t'avoir à mes côtés,

A notre avenir.

# SOMMAIRE

<b>PARTIE I : Rappels théoriques sur le carcinome hépato-cellulaire, la place de l'imagerie et le rôle de la chimio-embolisation dans son traitement.</b> .....	3
<b>1. Le carcinome hépato-cellulaire</b> .....	3
1.1 Epidémiologie.....	3
1.2 Facteurs de risque .....	4
1.2.1 Hépatites virales chroniques.....	4
1.2.2 Stéatose hépatique alcoolique et non alcoolique .....	5
1.3 Hépato-carcinogénèse.....	6
1.4 L'imagerie diagnostique : un rôle central .....	7
1.4.1 Dépistage et stratégie diagnostique .....	7
1.4.2 Aspects pratiques, bilan d'extension et suivi .....	9
<b>2. Place de la chimio-embolisation dans la prise en charge du CHC</b> .....	13
2.1 Généralités sur la démarche thérapeutique.....	13
2.2 Transplantation hépatique .....	15
2.3 La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique .....	17
2.3.1 Généralités, indication et complications.....	17
2.3.2 Technique .....	19
2.3.2.1 Chimio-embolisation trans-artérielle conventionnelle.....	19
2.3.2.2 Chimio-embolisation trans-artérielle par microsphères.....	20

<b>PARTIE II : Etude rétrospective : chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants.....</b>	<b>21</b>
<b>1. Introduction .....</b>	<b>21</b>
<b>2. Matériel et méthodes .....</b>	<b>22</b>
2.1 Population de l'étude .....	22
2.2 Technique de chimio-embolisation .....	22
2.3 Imagerie de suivi .....	23
2.4 Analyse de l'explant hépatique .....	23
2.5 Analyses statistiques .....	24
<b>3. Résultats.....</b>	<b>24</b>
<b>4. Discussion.....</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>35</b>

# **PARTIE I : Rappels théoriques sur le carcinome hépato-cellulaire, la place de l'imagerie et le rôle de la chimio-embolisation dans son traitement.**

## **1 Le carcinome hépato-cellulaire**

### **1.1 Epidémiologie**

Le cancer du foie est un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec une incidence en hausse, estimée à plus de 1 million de cas par an d'ici 2025.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le plus fréquent des cancers primitifs du foie, représentant une part de près de 90%. Il est également le 7<sup>e</sup> cancer le plus fréquent et la 4<sup>e</sup> cause de décès par cancer à travers le monde. [1,2]

L'incidence du CHC est variable et fluctue notamment en fonction de ses différents facteurs de risques. L'incidence la plus élevée du CHC est retrouvée en Afrique Sub-saharienne et en Asie du sud-est où non seulement les virus hépatotropes mais aussi l'exposition à certaines mycotoxines (aflatoxines produites par des moisissures du genre *Aspergillus*) sont d'incidences élevées. [3]

Près de 90% des cas de CHC surviennent sur une hépatopathie chronique sous-jacente. La cirrhose est le facteur de risque le plus marquant de CHC avec un risque multiplié par 12-13. Par ailleurs le CHC est la première cause de décès des patients cirrhotiques, et son incidence chez ces patients est de l'ordre de 1 à 6% par an. [4]

Le CHC fait partie des cancers primitifs les plus létaux, avec en France un taux de survie moyen à 5 ans tous stades confondus évalué à 15% selon le Réseau FRANCIM sur la période de 2005 à 2010.

Le pronostic est corrélé au stade de la maladie et le taux de survie à 5 ans varie de 34,2% chez les patients dépistés précocement avec une maladie focale, à 2,5% pour les patients avec CHC métastatique. [5]

La médiane de survie est supérieure à 60 mois avec un taux de survie à 5 ans de 50 à 80% pour les formes précoces pouvant bénéficier d'un traitement curatif (transplantation hépatique, résection chirurgicale, ablation percutanée).

Elle se réduit à 11-20 mois pour les formes intermédiaires et avancées ne pouvant bénéficier que de traitements palliatifs (chimio-embolisation intra-artérielle, thérapie ciblée par sorafenib). Pour les formes terminales de CHC le pronostic est très mauvais avec une médiane de survie inférieure à 3 mois.

Malgré une politique de dépistage du CHC chez les sujets à risque, seulement 30 à 40% des patients atteints de CHC bénéficient d'un traitement potentiellement curatif.

En 2015, les données de l'agence de la biomédecine indiquaient que le CHC était la première cause d'inscription sur liste de transplantation hépatique (29,6 % des indications) après les cirrhoses décompensées liées à l'alcool.

## **1.2 Facteurs de risque**

Les principaux facteurs de risque du CHC sont la cirrhose (toutes causes confondues), l'infection chronique au virus de l'hépatite B, l'intoxication éthylique chronique, la stéatose hépatique non alcoolique (NASH).

On retrouve également d'autres facteurs de risques parmi lesquels de nombreuses maladies métaboliques héréditaires (hémochromatose, déficit en alpha-1-anti-trypsinase, porphyrie, tyrosinémie, maladie de Wilson), l'exposition à des carcinogènes tels que l'aflatoxine ou le tabac, le syndrome métabolique et l'obésité. [2,4,6]

### *1.2.1 Hépatites virales chroniques*

Les infections virales chroniques à VHB et VHC sont retrouvées dans 80% des cas de CHC à l'échelle mondiale. L'incidence annuelle du CHC est de 2% à 5% chez les patients présentant une cirrhose secondaire à une infection chronique à VHB et VHC.

De nombreuses études ont montré par ailleurs que le CHC pouvait survenir sur foie non cirrhotique chez les patients avec hépatite B chronique, et la vaccination contre le VHB a permis de réduire considérablement l'incidence du CHC. [6]

En effet, le VHB est un virus à ADN qui s'intègre au génome de l'hôte infecté et induit une mutagenèse amenant à une activation oncogène.

La co-infection VHB/VHD entraîne une hépatite chronique plus grave, avec une évolution plus rapide vers la cirrhose et un risque accru de CHC comparativement à l'infection seule au VHB.

Le virus de l'hépatite C est l'hépatopathie la plus fréquemment retrouvée chez les patients présentant un CHC en Amérique du Nord, Europe et au Japon.

Le VHC est un virus à ARN, non intégré au génome de l'hôte, et donc moins directement carcinogène. Il entraîne par des mécanismes inflammatoires une fibrose hépatique jusqu'à la cirrhose, et multiplie par 10 à 20 le risque de CHC. Le traitement antiviral direct de l'infection à VHC a également entraîné une diminution de l'incidence du CHC. [4]

### *1.2.2 Stéatose hépatique alcoolique et non alcoolique*

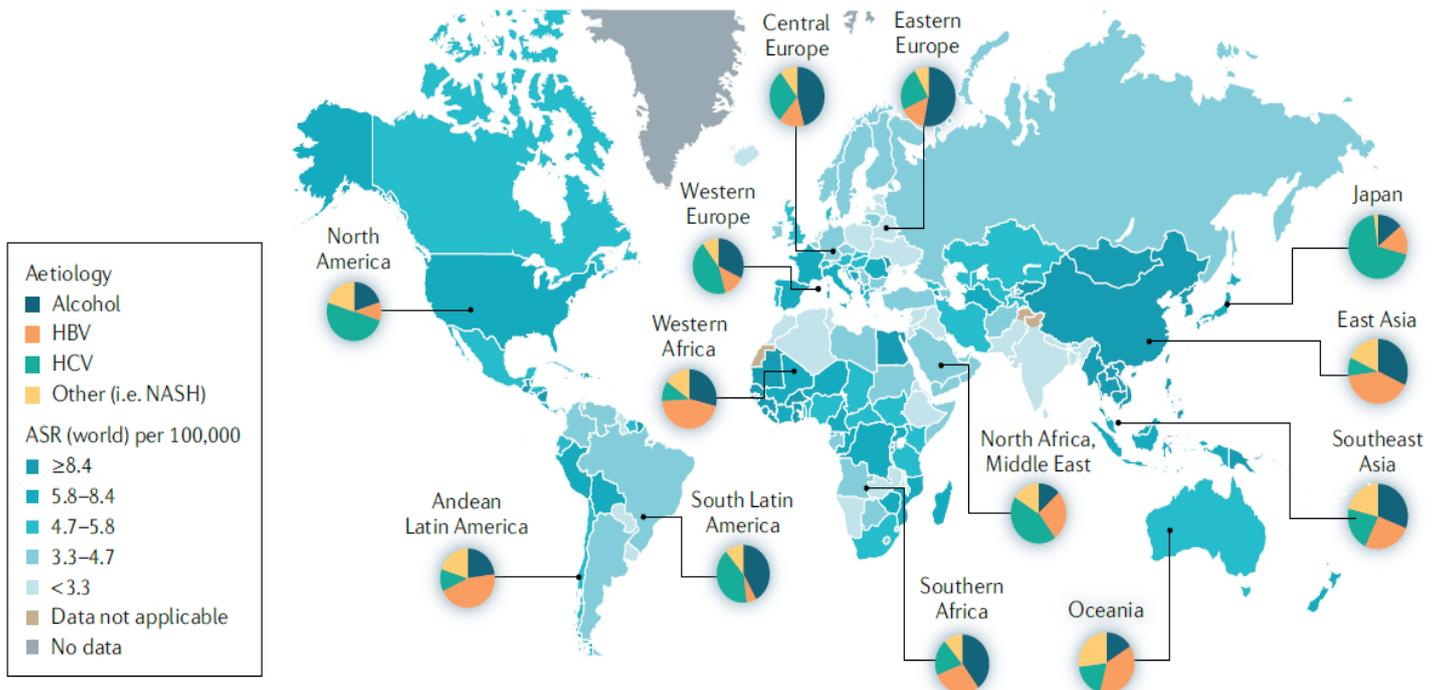
La NASH augmente le risque de CHC par un facteur 2,63 et parmi les CHC secondaires à une NASH, 20 à 30% de patients ne sont pas cirrhotiques.

La NASH est un facteur de risque préoccupant, dont l'incidence augmente avec le taux d'obésité et le syndrome métabolique, notamment aux Etats Unis.

Environ 10-20% des cas de CHC aux Etats Unis sont attribués à une cirrhose secondaire à une NASH.

La consommation chronique d'alcool entraîne également une stéatose hépatique, ainsi qu'une souffrance hépatocytaire et une inflammation avec augmentation du stress oxydatif, entraînant vers la cirrhose. L'alcool est métabolisé par l'organisme en acétaldéhyde, métabolite carcinogène connu.

Par ailleurs la consommation excessive d'alcool augmente le risque de CHC en cas d'hépatite virale associée et de diabète. [2,4,6]



*Géographie de l'incidence et des étiologies du CHC.  
D'après: Global Cancer Observatory, World Health Organization (2020)*

### 1.3 Hépatocarcinogénèse

La transformation maligne d'une cellule est secondaire à des altérations génétiques et/ou épigénétiques de gènes contrôlant le cycle, la prolifération cellulaire et la survie des cellules. Dans le foie cirrhotique, les hépatocytes subissent des cycles de nécrose et de régénération, créant un environnement nécrotico-inflammatoire chronique toxique, entraînant progressivement l'accumulation d'anomalies moléculaires qui vont conférer à certains clones cellulaires un avantage de croissance. Ces altérations moléculaires peuvent survenir sur certaines régions chromosomiques qui contiennent des gènes oncogènes ou suppresseurs de tumeurs. C'est le cas par exemple pour le bras long du chromosome 17, perdu dans environ 50 % des CHC, qui contient le gène codant pour la protéine p53. [7]

La régénération hépatocytaire anormale entraîne l'apparition de nodules de régénération, nodules dysplasiques et de carcinome hépato-cellulaire avec un continuum entre ces trois entités associant une augmentation de taille et de cellularité à l'intérieur du nodule. Le nodule de régénération a une vascularisation principalement portale qui va se modifier peu à peu au profit d'un apport artériel lors de son évolution vers un nodule de CHC. [8]

Les nodules dysplasiques et les macronodules de régénération sont donc considérés comme des lésions précancéreuses.

Le cas particulier de la survenue de CHC sur foie sain est spécifique de certains mécanismes et de certains pathogènes : mutagenèse insertionnelle associée au VHB, mutation R249S de p53 secondaire à l'exposition à l'aflatoxine B1, mutation KRAS et exposition au chlorure de vinyle, mutation du facteur de transcription HNF1a d'adénomes hépatocytaires, mutations germinales du gène APC et hépatoblastomes. [7]

## **1.4 L'imagerie diagnostique : un rôle central**

### *1.4.1 Dépistage et stratégie diagnostique*

La preuve histologique par biopsie hépatique est classiquement la méthode de référence pour le diagnostic de CHC. Un regain d'intérêt pour l'analyse histopathologique a été observé ces dernières années notamment avec le développement d'immunothérapie.

En effet, en plus de la caractérisation tumorale et de la confirmation diagnostique, la réalisation d'une biopsie permet d'effectuer des analyses moléculaires précises permettant une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires du CHC et conduisant à la découverte de nouvelles cibles pour le développement d'immunothérapies. Elle oriente aussi l'évaluation pronostique au travers du grade de différenciation tumorale, de la recherche d'envahissement microvasculaire, et la définition de sous-types histologiques de CHC.

Cependant la biopsie a certaines limites : elle peut être rendue difficile par la localisation de la tumeur, contre-indiquée du fait de la présence d'ascite ou de trouble important de l'hémostase et expose le patient à des risques liés à tout geste invasif notamment infectieux et hémorragique. Il existe aussi un risque d'essaimage estimé à 2,7%. [9]

Ces limites ont conduit à l'élaboration de critères de diagnostic non invasifs, pour lesquels l'imagerie a un rôle central.

L'utilisation de ces critères non invasifs, valables uniquement en cas de cirrhose sous-jacente, doit se faire dans des conditions techniques et d'interprétation rigoureuses, et nécessite une discussion en RCP.

En 2001, un groupe d'experts réuni sous l'égide de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) a établi les premières recommandations pour le diagnostic non invasif du CHC sur cirrhose en utilisant des critères d'imagerie et de taux sérique d'alpha-foeto-protéine. [10]

Depuis, ces critères ont été révisés notamment par l'American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) en 2011, aboutissant à l'algorithme utilisé aujourd'hui. En cas de nodule chez un patient avec diagnostic de certitude de cirrhose, le diagnostic de CHC peut être retenu pour les nodules de diamètre supérieur à 1 cm si, lors de l'exploration par une technique d'imagerie en coupe avec injection de produit de contraste et acquisition en 4 phases (scanner ou IRM), l'aspect est typique de CHC (nodule hypervascularisé à la phase artérielle avec wash-out à la phase portale ou à la phase tardive).

Si l'aspect n'est pas typique, on peut soit explorer le nodule avec l'autre technique d'imagerie, soit réaliser une biopsie.

Les nodules de diamètre ne dépassant pas 1 cm doivent être surveillés par échographie (et/ou TDM ou IRM) tous les 3 mois. S'il n'y a pas d'augmentation du diamètre après 2 ans, on peut revenir à la périodicité habituelle de la surveillance échographique.

Le seul taux d'AFP, marqueur pronostique péjoratif du CHC associé à deux critères d'agressivité tumorale, l'invasion vasculaire et la mauvaise différenciation tumorale, ne permet pas de retenir le diagnostic de CHC. [11] [12]

Dans un but de standardisation du diagnostic radiologique et d'obtention d'une analyse claire aux yeux des différents correspondants interdisciplinaires, les critères Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) ont été mis au point, réactualisés et enrichis depuis leur première version en 2011. Ce système permet d'attribuer pour chaque lésion une catégorie qui reflète sa probabilité d'être un CHC. En fonction de critères d'imagerie majeurs et auxiliaires, les lésions hépatiques sont classées de LR-1 (bénignité certaine) à LR-5 (CHC certain), incluant toutes les nuances intermédiaires et l'éventuelle impossibilité d'évaluer une lésion (LR-TR, non évaluable) notamment si l'examen est incomplet ou en présence d'artéfacts. [13]

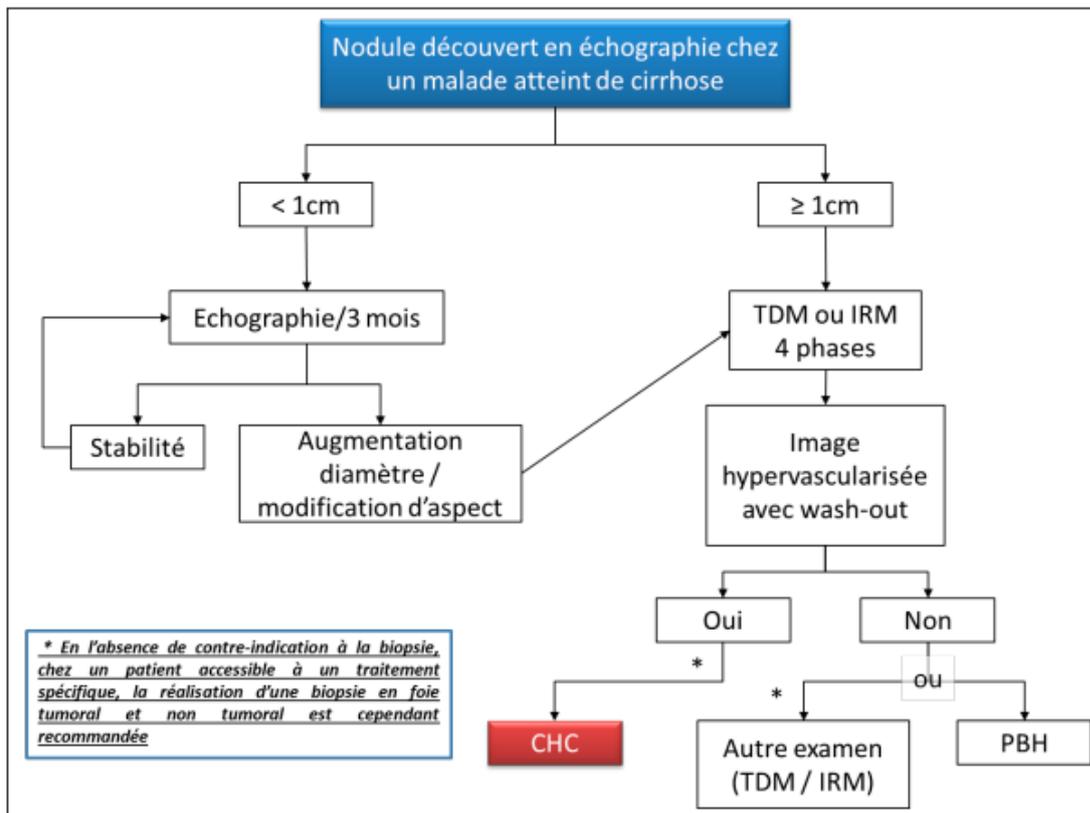


Schéma issu du thésaurus national de cancérologie digestive (version actualisée en 2019).

L'imagerie a également un rôle majeur pour évaluer le stade tumoral, effectuer le bilan d'extension loco-régional et à distance avec réalisation d'un scanner thoracique, orienter le pronostic et guider la démarche thérapeutique.

#### 1.4.2 Aspects pratiques, bilan d'extension et suivi

##### **Diagnostic et caractérisation tumorale**

Le bilan diagnostique de CHC par scanner est multiphasique : acquisition première sans injection suivi d'acquisitions après injection de produit de contraste iodé au temps artériel (30-35 secondes après injection), portal (70-90 secondes) et au temps tardif (2 minutes 30 à 3 minutes). L'acquisition au temps portal couvre à la fois l'abdomen et le pelvis, tandis que l'exploration thoracique doit être préférentiellement réalisée au temps artériel. Le produit de contraste iodé, avec une concentration en iode de 350 g/L est injecté à un débit minimum de 3 mL/sec avec un volume de 1,5 à 2 mL/kg.

L'IRM hépatique comporte une acquisition spin écho rapide en pondération T2 avec saturation de graisse, une séquence en écho de gradient T1 phase/opposition de phase, une acquisition en diffusion améliorant la détection des lésions de petite taille, puis des séquences en pondération T1 avec saturation de graisse avant injection et après injection de gadolinium, aux temps artériel, portal et tardif.

L'IRM semble un peu plus performante que le scanner dans la détection et la caractérisation des nodules. [10,14,15]

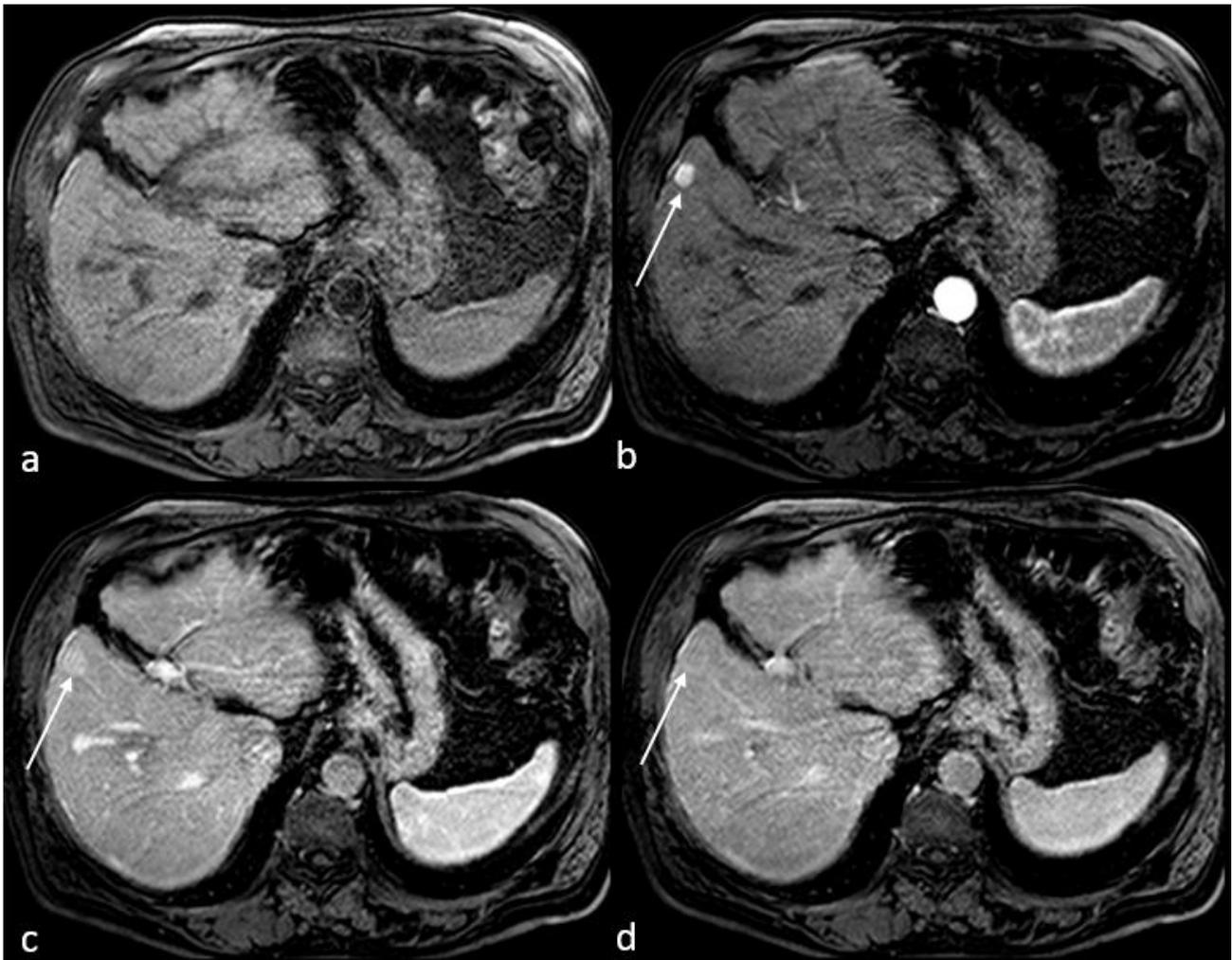
En pratique, notamment pour des raisons d'accessibilité à l'IRM, le suivi de routine est effectué par imagerie tomodensitométrique avec bilan par IRM si celui-ci n'apporte pas les éléments nécessaires au diagnostic.

La caractéristique centrale du CHC en imagerie est sa cinétique de rehaussement relative à sa forte néo-angiogenèse artérielle.

Dans sa forme typique, un nodule de carcinome hépato-cellulaire présentera une prise de contraste au temps artériel suivie d'un lavage (wash out) débutant au temps portal et marqué au temps tardif. [8,15,16]. Ces deux caractéristiques, ainsi que la présence d'une capsule bien délimitée et de rehaussement majoré entre la phase veineuse, portale ou tardive, sont des critères majeurs en faveur d'un CHC selon le système LIRADS. [13]

Les nodules de petite taille (<2 cm) sont plus difficilement caractérisables avec un aspect atypique dans 20 à 60% des cas. Le CHC précoce (*early HCC*), correspondant à une définition histologique et généralement de petite taille <15 mm, apparaît le plus souvent sous forme d'une prise de contraste artérielle floue, de contours mal définis, sans lavage évident au temps tardif.

Il existe également des formes infiltratives ou micronodulaires avec peu d'hypervascularisation au temps artériel. Ces atypies en imagerie représentent 15 à 20% des carcinomes hépatocellulaires. [16,17]



*Séquences axiales en pondération T1 avec saturation du signal de la graisse (a), après injection de gadolinium au temps artériel (b), portal (c), tardif (d) : nodule classé LR-5 devant une prise de contraste précoce artériel et un wash-out tardif, avec capsule périphérique de rehaussement progressif. Images issues du service de radiologie diagnostique du Pr Jacquier, CHU La Timone.*



*Aspect macroscopique sur explant hépatique d'un nodule de CHC bien à moyennement différencié. D'après : Evaluation of non invasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma on pretransplant MRI : Correlation between MR imaging features and histological features on liver specimen, W. Ouedraogo et al, 2011, Journal de radiologie.*

L'évaluation en imagerie de l'extension microvasculaire, dont le risque augmente avec la taille de la tumeur, est à ce jour l'objet d'études avec l'utilisation en IRM de séquences de diffusion qui pourraient permettre de détecter un tel envahissement avec une bonne corrélation histologique. [18] La présence en imagerie de petits nodules satellite d'une lésion tumorale principale est un facteur de mauvais pronostic, bien corrélé à la présence d'un envahissement microvasculaire. [17]

L'envahissement portal est également fréquemment rencontré. Une thrombose portale tumorale présente des caractéristiques de rehaussement et de lavage qui permettent de la différencier d'un thrombus cruorique. Cet envahissement peut aussi engendrer le développement d'une fistule artério-porte.

L'envahissement biliaire, veineux sus-hépatique et capsulaire avec possible extension locale aux organes de voisinage sont plus rares mais doivent être systématiquement recherchés. [8,16,17]

L'extension à distance est essentiellement représentée par les métastases ganglionnaires abdominales, pulmonaires et osseuses.

### ***Suivi et critères mRECIST***

Les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumours actualisés en 2009 (RECIST 1.1) sont en oncologie les standards actuels d'évaluation de la réponse tumorale aux thérapeutiques appliquées. Cependant ces critères se sont avérés insuffisants dans le cadre du CHC parce qu'ils reposent sur la mesure du plan grand diamètre tumoral dans son ensemble, sans faire la différence entre la présence de tissu tumoral viable et nécrosé. Ce distinguo est important dans le cadre du CHC compte tenu de l'utilisation de traitements notamment radiologiques percutanés entraînant une destruction tumorale mais laissant un aspect nodulaire constitué et visible en imagerie. [19,20]

Cette nécessité de nuancer les critères RECIST a abouti à l'élaboration des critères mRECIST basés sur le suivi de la portion tumorale d'aspect hypervasculaire au temps artériel. La disparition de cette hypervascularisation est considérée une destruction du tissu tumoral viable.

Comme pour les critères RECIST 1.1, le bilan initial définit les lésions cibles (maximum deux par organe et maximum cinq cibles au total) qui doivent être les plus reproductibles possibles, et les lésions non-cibles qui seront suivies sans faire l'objet de mesures systématiques.

Durant le suivi, ces lésions seront évaluées et comparées par rapport à l'imagerie de référence BASELINE (bilan initial pré-thérapeutique), ou NADIR (meilleure réponse obtenue). [19]

La définition de la réponse complète, partielle, de la stabilité ou de la progression de la maladie par les critères mRECIST est illustrée dans le tableau ci-dessous.

Critères mRECIST					
	Lésions cibles		Lésions non cibles		Nouvelles lésions
Réponse complète	Disparition de toute hypervascularisation tumorale (phase artérielle)	et	Disparition de toutes les lésions	et	Non
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des grands axes des parties hypervascularisées des lésions	et	Disparition, diminution ou stabilité des lésions	et	Non
Maladie stable	Ni réponse, ni progression	et	Disparition, diminution ou stabilité des lésions	et	Non
Maladie progressive	Augmentation $\geq 20\%$ de la somme des grands axes des parties hypervascularisées des lésions	et / ou	Progression lésionnelle indiscutable	et / ou	Oui

*Evaluation de la réponse tumorale en imagerie selon les critères mRECIST.*

*D'après : mRECIST pour le carcinome hépatocellulaire, Paisant et al. 2019, Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle.*

## 2. Place de la chimio-embolisation dans la prise en charge du CHC

### 2.1 Généralités sur la démarche thérapeutique

Contrairement aux autres tumeurs solides, pour lesquelles la décision thérapeutique se base sur la classification TNM, il n'y a pas de classification pronostique consensuelle pour le CHC. En occident, la classification BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) est la référence la plus utilisée. Elle permet, en intégrant l'extension tumorale, le retentissement sur l'état général et la fonction hépatique de définir 5 stades (0 très précoce, A précoce, B intermédiaire, C avancé, D terminal) aux pronostics différents. [12]

Ces critères BCLC ne sont pas formels et sont une aide à la décision thérapeutique, qui est systématiquement discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.



## 2.2 Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est le traitement de choix du CHC, le seul permettant de traiter à la fois l'atteinte tumorale et la cirrhose sous-jacente.

Cependant compte tenu de la pénurie d'organes et de l'importante prévalence du CHC, on considère que l'indication de TH pour CHC doit s'associer à une survie attendue de 70 % à 5 ans. La mortalité par récurrence tumorale est responsable de plus de 50 % dans la mortalité post-greffe pour CHC. Pour obtenir une survie à 5 ans > 70 % il est donc essentiel d'identifier les patients ayant un risque de récurrence < 15 %. [21]

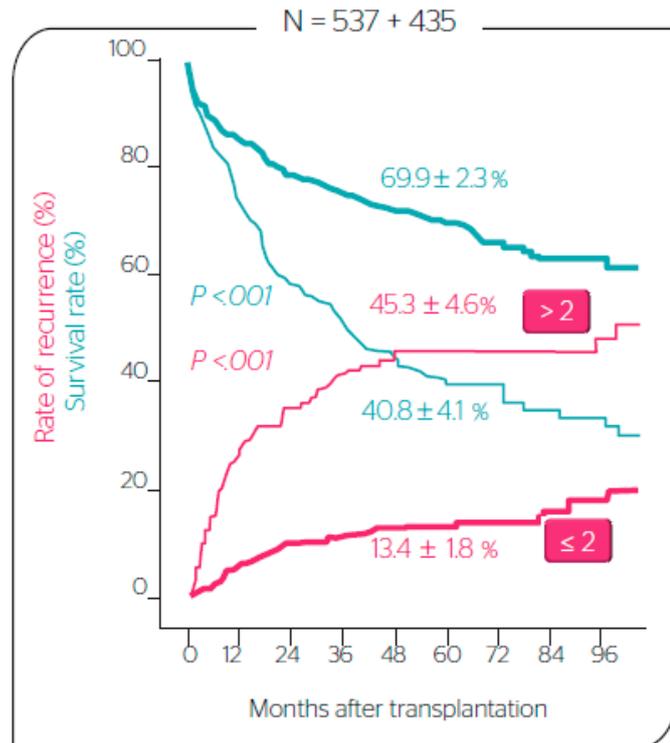
Initialement l'indication de la transplantation hépatique était fonction des critères de Milan et s'envisageait pour un CHC strictement localisé au foie, soit unique et mesurant de 2 à 5 cm de diamètre, soit sous forme de 2 ou 3 nodules ne dépassant pas 3 cm de diamètre, en l'absence de thrombose portale ou des veines hépatiques [12] [21]. Ces critères jugés trop restrictifs ont été révisés par l'Agence de Biomédecine avec intégration de 3 niveaux d'alfa-fœtoprotéine, créant le score pronostique AFP utilisé aujourd'hui comme référence. Il a été montré que jusqu'à un score de 2, les résultats de la greffe pour CHC sont excellents. [21] [22]

La pénurie de greffon conduit à privilégier un traitement curatif conservateur pour les très petits CHC (1 lésion unique  $\leq$  2 cm diamètre), par destruction per cutanée ou résection chirurgicale.

En dehors de ce cas particulier, l'attitude dépend du score AFP.

	Score
Diamètre max (cm)	
≤ 3	0
3-6	1
> 6	4
Nombre de nodules	
1-3	0
≥ 4	2
AFP (µg/l)	
≤ 100	0
100-1000	2
> 1000	3
Score AFP	= Σ Scores variables

→ Risque de récurrence  
Score : ≤ 2 = faible  
          > 2 = élevé



#### Score AFP

*Les courbes en gras montrent la diminution significative du taux de récurrence et l'augmentation du taux de survie lorsque le score AFP est inférieur ou égal à 2.*

Les patients avec un score AFP ≤ 2 sont éligibles pour inscription sur la liste nationale d'attente. Cette inscription est réévaluée chaque trimestre en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Si le score progresse au-delà de 2 pendant la phase d'attente, le patient devient considéré inéligible à la greffe, à deux exceptions : l'équipe de transplantation avec l'accord du patient accepte d'utiliser un greffon dit hors tour (refusé par 5 équipes successives, ou un autre type de greffon marginal) ou alors le score AFP redevient ≤ 2 après un traitement loco-régional du CHC et reste ≤ 2 après 3 mois d'observation, on parle de down-staging. [11,21]

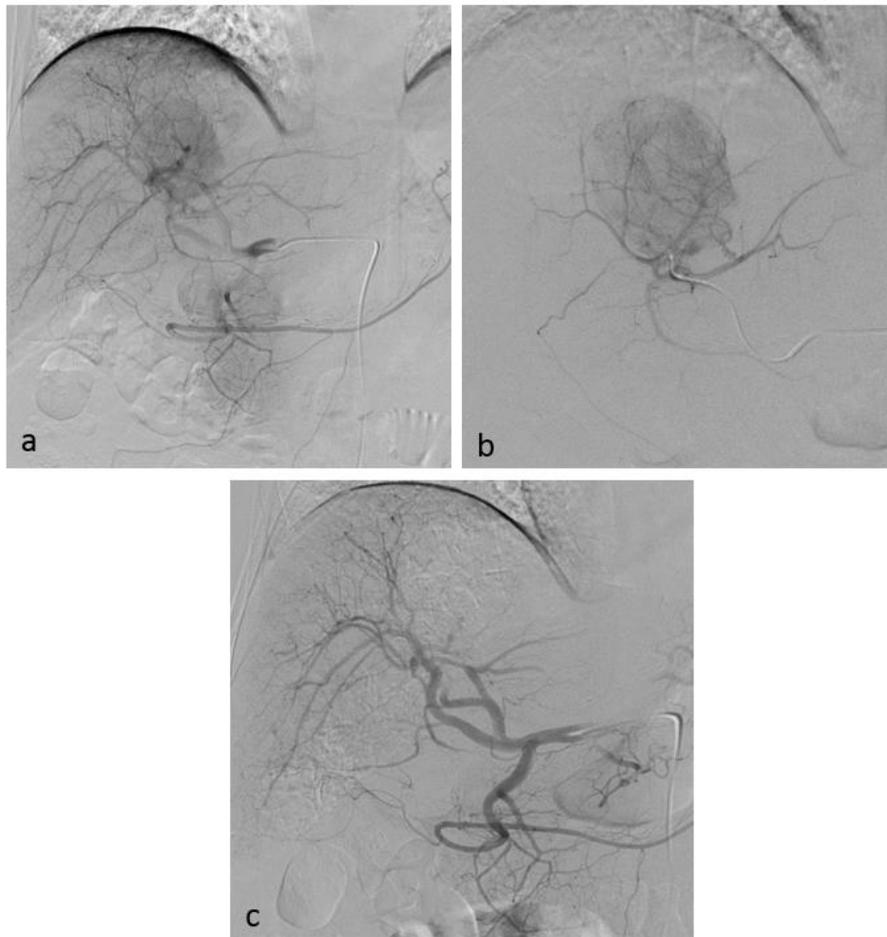
Cette deuxième exception est un point crucial de l'action thérapeutique pendant la phase d'attente de transplantation hépatique, sachant que le délai moyen avant transplantation pour les CHC est passé de 3 mois dans la période 2003-2005 à près de 18 mois en 2014. [11]

## 2.3 La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique

### 2.3.1 Généralités, indication et complications

La chimio-embolisation trans-artérielle est un traitement loco-régional de radiologie interventionnelle effectué sous anesthésie locale, consistant en un cathétérisme sélectif de l'artère alimentant le nodule tumoral afin de délivrer localement un agent de chimiothérapie antimitotique (cisplatine, doxorubicine) et d'emboliser les vaisseaux nourriciers pour supprimer l'apport vasculaire de la tumeur.

L'efficacité de cette technique est suggérée par une explication physiopathologique : les nodules de carcinome hépato-cellulaire sont principalement dépendant des afflux artériels, tandis que le parenchyme hépatique sain repose sur une dualité entre vascularisation artérielle et portale. [23]



*Chimio-embolisation par microsphères chez un patient présentant un nodule de CHC du segment IV hépatique.*

*a. Artériographie par cathétérisme de l'artère hépatique moyenne.*

*b. Artériographie supra- sélective du segment IV hépatique.*

*c. Contrôle après chimio-embolisation : dévascularisation du nodule de CHC.*

*Images issues du service de radiologie interventionnelle du Pr Vidal, CHU La Timone.*

La chimio-embolisation est un traitement palliatif intéressant chez les patients en bon état général ne pouvant pas accéder à un traitement curatif. Selon les recommandations de la Barcelona Clinic Liver Cancer, de l'European Association of Study Liver Disease (EASL) et de la haute autorité de santé (HAS), elle est le traitement préférentiel chez les patients atteints d'un CHC de stade intermédiaire B, c'est-à-dire les patients avec une fonction hépatique préservée (Child Pugh A ou B7), une tumeur de taille  $\leq 7$  cm ou multifocale ( $N < 5$ ), sans envahissement vasculaire ni métastases, chez un patient en bon état général (OMS 0).

Comme décrit dans le paragraphe précédent, la chimio-embolisation est utile à visée de down staging pendant la phase d'attente de transplantation hépatique.

Cette technique augmente significativement la survie à deux ans du CHC chez les patients ne pouvant pas bénéficier d'un traitement curatif, avec une fonction hépatique préservée et un envahissement tumoral limité. [25,26]

Les contre-indications absolues à la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) sont la cirrhose décompensée (Child-Pugh  $\geq$  B8), un flux veineux portal sévèrement réduit (occlusion tumorale ou non, flux hépatofuge), une tumeur envahissant massivement les deux lobes du foie, une contre-indication technique à un traitement par voie endovasculaire et une insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min). Les contre-indications relatives incluent une tumeur de 10 cm ou plus, des comorbidités cardio-vasculaires, la présence de varices à risque hémorragique non traitées et l'occlusion de la voie biliaire principale. [27]

Les effets secondaires aigus à type de douleurs de l'hypocondre droit, de fièvre et de vomissements sont fréquents. On retrouve aussi des modifications biologiques avec leucocytose et perturbations du bilan hépatique. Ces symptômes regroupés sous le terme de syndrome post-embolisation sont habituellement limités à une durée de trois à quatre jours, justifiant une hospitalisation pour surveillance et non une prise en charge ambulatoire. [28] S'y ajoutent les complications liées à l'abord vasculaire tel que la survenue d'un hématome au point de ponction artériel voire le développement d'un faux anévrisme.

Les complications infectieuses (cholécystite, abcès), hémorragiques, la perforation d'ulcère gastro-duodénal, l'insuffisance rénale et les événements ischémiques par embolisation involontaire extra-hépatique (splénique, digestives, pancréatiques) sont rares. La

complication la plus grave est l'insuffisance hépatocellulaire secondaire à une atteinte ischémique du foie non tumoral.

Le taux de mortalité secondaire au traitement de chimio-embolisation fluctue entre 2 et 3%. [28,29]

### *2.3.2 Technique*

#### *2.3.2.1 Chimio-embolisation trans-artérielle conventionnelle*

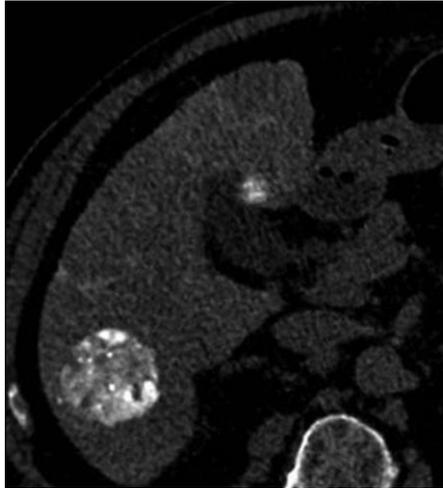
Le lipiodol (esters éthyliques d'acides gras iodés de l'huile d'œillette) est un produit de contraste lipophile utilisé comme vecteur, qui a la propriété de se fixer sur le tissu tumoral et d'y persister plusieurs semaines voire mois, alors qu'il sera éliminé dans les 7 jours du parenchyme hépatique sain. [30,31]

Historiquement, c'est le chirurgien japonais Konno qui a mis en évidence que le lipiodol injecté dans l'artère hépatique des patients atteints de CHC se fixe électivement au sein des nodules tumoraux et y persiste jusqu'à plusieurs mois. Il fut le premier à rapporter les résultats d'une étude pilote en 1983 sur l'utilisation d'un anticancéreux mélangé à du lipiodol et injecté par voie intra-artérielle chez des patients atteints d'un CHC. [32]

Actuellement, la chimio-embolisation trans-artérielle lipiodolée (CEL) consiste en un cathétérisme sélectif de la ou des branches de l'artère hépatique qui alimentent les lésions tumorales afin d'y injecter une chimiothérapie émulsionnée avec du Lipiodol. Les vaisseaux nourriciers de la tumeur sont ensuite embolisés à l'aide de fragments de gélatine résorbables ou de microsphères. Cette embolisation augmente le temps d'exposition de la tumeur à l'agent de chimiothérapie et permet d'induire une nécrose ischémique.

En ce qui concerne les agents anticancéreux, la doxorubicine est le plus couramment utilisé, suivi du cisplatine, de l'épirubicine, mitoxantrone et mitomycine C.

Néanmoins il n'y a pas de preuve de supériorité d'une chimiothérapie par rapport à une autre. [33]



*Captation lipiodolée d'un nodule de CHC : le Lipiodol est également un produit de contraste qui permet un marquage de la tumeur.*

#### *2.3.2.2 Chimio-embolisation trans-artérielle par microsphères*

La chimio-embolisation transartérielle par microbilles chargées (DEB-TACE) est une technique plus récente qui consiste en l'injection lente de microparticules sphériques emboligènes biocompatibles, non résorbables et de calibre précis (75 à 300  $\mu\text{m}$ ) chargées d'un agent cytotoxique, après cathétérisme sélectif de la ou des branches de l'artère hépatique alimentant la lésion tumorale. [31,34] Ces dispositifs sont hydrophiles et compressibles, permettant l'absence d'adhésion des microsphères au cathéter (hydrophobe) et une mise en suspension aisée dans des solutés injectables, avec une reprise de leur forme sphérique initiale à la sortie du cathéter. [31]

L'agent le plus souvent utilisé est également la doxorubicine, dont la dose maximale utilisée est de 150 mg, ce qui correspond à une dose plus élevée que pour la chimio-embolisation lipiodolée. Cette substance est relarguée progressivement par les microsphères au sein de la tumeur. L'effet attendu est d'augmenter la cytotoxicité intra-tumorale tout en diminuant le passage systémique et donc la toxicité générale de la chimiothérapie, avec des tests pré-cliniques et des études pharmacocinétiques initialement prometteurs. [35,36]

Cependant, aucune preuve n'a été faite de la supériorité d'une technique par rapport à l'autre.

## **PARTIE II : Etude rétrospective : chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants.**

### **1. Introduction**

La chimio-embolisation par microsphères chargées d'un agent anticancéreux s'est développée dans les années 2000, avec l'avantage théorique de combiner une ischémie locale et un relargage progressif de l'agent anti-cancéreux en minimisant son passage systémique, tout en permettant une standardisation technique.

Les tests pré-cliniques et les études pharmacocinétiques présentaient des résultats initialement prometteurs, suggérant un avantage par rapport à la technique lipiodolée. [35,36]

Depuis une décennie, de multiples études se sont essayées à montrer une différence d'efficacité entre ces deux techniques, analysant la réponse tumorale en imagerie, la survie globale, la survie sans progression, les évènements indésirables. A ce jour il n'existe pas de preuve de supériorité d'une technique par rapport à l'autre. [37] [31,38,39] [40]

La chimio-embolisation trans-artérielle est le principal traitement du CHC dans la phase d'attente de transplantation. [41]

Les candidats à la transplantation hépatique présentent des caractéristiques différentes des patients considérés dans les études mentionnées ci-dessus, avec notamment un stade tumoral moins avancé. De plus, la chimio-embolisation a un but principal de down-staging ou de stabilisation de la maladie, plus qu'un objectif d'arrêt de la progression tumorale et d'améliorer la survie au long terme comme c'est le cas chez les patients non éligibles à la transplantation.

En 2013, une étude rétrospective a évalué la différence de survie sans récurrence après transplantation ainsi que la nécrose tumorale en histologie, après traitement par chimio-embolisation conventionnelle versus microsphères chargées. Les résultats montraient une survie à 3 ans sans récurrence significativement plus élevée dans le groupe traité par microsphères. Le pourcentage de nécrose tumorale entre les deux groupes ne présentait pas de différence significative. [42]

L'étude De Faris et al, de 2012, suggérait quant à elle un pourcentage de nécrose tumorale plus élevé dans le groupe traité par chimio-embolisation conventionnelle par rapport aux microsphères chargées. [43]

Au total, peu de données sont disponibles à ce jour sur le bénéfice de la chimio-embolisation par microsphères chargées par rapport à la technique conventionnelle avant transplantation hépatique.

Profitant d'un centre spécialisé en transplantation hépatique avec une activité étendue de chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, le but de cette étude est de comparer la réponse au traitement par chimio-embolisation intra-artérielle conventionnelle lipiodolée versus chimio-embolisation intra-artérielle avec microsphères chargées, par analyse anatomo-pathologique du pourcentage de nécrose tumoral sur explants hépatiques.

## **2. Matériel et méthodes**

### **2.1 Population de l'étude**

Le recueil de données était rétrospectif. Ont été inclus l'ensemble des patients transplantés hépatiques entre 2014 et 2020 au CHU La Timone ayant bénéficié au préalable d'un traitement par chimio-embolisation conventionnelle lipiodolée ou chimio-embolisation par microsphères chargées.

Les critères d'exclusion étaient d'avoir bénéficié alternativement des deux techniques de chimio-embolisation, d'une autre ligne thérapeutique telle que l'ablation par radio-fréquence ou un traitement concomitant par Sorafenib, et l'absence d'imagerie de contrôle entre la dernière séance de chimio-embolisation et la transplantation.

Pour chaque patient il a été précisé le score MELD, Child Pugh, le score AFP, l'âge et le sexe au moment de la transplantation, le nombre et le type de séances de chimio-embolisation.

### **2.2 Technique de chimio-embolisation**

Les procédures de chimio-embolisation se sont déroulées en salle de radiologie interventionnelle sous contrôle fluoroscopique, après arrêt des éventuels traitements anticoagulants ou anti-agrégants et contrôle du bilan d'hémostase, sous anesthésie locale à la xylocaïne associée à une analgésie de palier I ou II.

Le cathétérisme sélectif artériel intra-hépatique est obtenu en utilisant un micro-cathéter de type Progreat 2,7Fr / 2,4Fr (Terumo, Tokyo, Japan) ou Direxion 2,4Fr (Boston Scientific, Marlborough, MA, United States).

Les microsphères utilisées (Tandem™, Boston Scientific, Marlborough, MA, United States) avaient un calibre de 75 µm et étaient chargées avec 150 mg de doxorubicine. Dans le cadre de la chimio-embolisation conventionnelle lipiodolée, l'agent de chimiothérapie utilisé était l'épirubicine (6ml/50mg) et pour une séance chez un seul patient de la doxorubicine (50 mg), émulsionnée avec 10 ml de lipiodol. Le geste était terminé par une embolisation artérielle sélective par microparticules de gélatine (CuraSpon®).

Une hospitalisation de plusieurs jours encadrait systématiquement le geste avec une surveillance clinique et biologique rapprochée.

### **2.3 Imagerie de suivi**

Pour chaque patient, un recueil rétrospectif des données de la dernière imagerie avant transplantation (TDM ou IRM à 1.5T ou 3T) a été effectué avec lecture en aveugle initiale de l'imagerie puis confrontation au compte-rendu antérieurement effectué par un sénior de radiologie. En comparaison avec les imageries antérieures pour chaque patient, un grade de réponse a été attribué selon les critères mRECIST (réponse complète, réponse partielle, stabilité, progression).

Ces examens d'imagerie étaient systématiquement multiphasiques avec acquisition en contraste spontané puis acquisitions après injection intra-veineuse de produit de contraste iodé ou de gadolinium à un temps artériel, portal et tardif.

### **2.4 Analyse de l'explant hépatique**

Les données histologiques ont été recueillies rétrospectivement à partir des comptes-rendus d'analyse anatomo-pathologique des explants hépatiques.

La conservation systématique au long terme des lames histologiques a permis d'effectuer une relecture par un médecin spécialisé en anatomo-pathologie afin d'obtenir pour chaque nodule de CHC analysé un pourcentage de nécrose tumorale, si la donnée était manquante sur le compte-rendu initial.

La taille des nodules résultant de l'examen macroscopique immédiat de l'explant, ces données n'ont pas pu être complétées rétrospectivement.

## 2.5 Analyses statistiques

Une analyse descriptive de la population de l'étude a tout d'abord été réalisée. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages, les variables quantitatives sous forme de médianes et intervalles interquartiles (Q1 ;Q3). L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée par un test du Chi-2 pour tester si les proportions de nodules inactifs dans chacun des bras est comparable (hypothèse nulle). Une seconde analyse suivant un modèle de régression logistique estimé à l'aide d'équations d'estimations généralisées a été réalisée pour prendre en compte l'éventuelle corrélation de réponses des différents nodules d'un même patient.

Dans les analyses secondaires, il a été utilisé un test U de Mann-Whitney pour tester l'existence d'une différence entre les deux groupes sur le statut mRECIST et pour analyser les différentes fractions de nécrose regroupées par intervalle ([0,10]%, ]10,50]%, ]50,90]%, ]90,100]%). Un test exact de Fisher symétrique a servi à analyser la fréquence des effets indésirables.

## 3. Résultats

### *Population de l'étude*

Sur un total de 63 patients, 30 ont été exclus car ayant bénéficié alternativement des deux techniques de chimio-embolisation, d'une autre ligne thérapeutique telle que l'ablation par radio-fréquence ou d'un traitement concomitant par Sorafenib.

Deux patients ont été exclus devant l'absence d'imagerie de contrôle entre la dernière chimio-embolisation et la transplantation hépatique.

Un patient a été exclu en raison de données d'anatomo-pathologie non exploitables.

Au total, 30 patients ont été retenus, 18 dans le groupe traité par chimio-embolisation lipiodolée, et 12 patients dans le groupe traité par microsphères chargées.

Les groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, du type d'hépatopathie sous-jacente, du grade de sévérité de l'hépatopathie chronique (score de MELD et Child-Pugh) et du score AFP.

Au sein du groupe traité par chimio-embolisation lipiodolée, 14 de ces contrôles ont été une tomodensitométrie et 4 une imagerie par résonance magnétique.

Le second groupe présentait 7 patients contrôlé par tomographie assistée par ordinateur et 5 par IRM. Au sein du groupe traité par chimio-embolisation conventionnelle, 9 patients ont bénéficié d'une seule séance, 4 patients ont eu 2 séances, 2 patients en ont eu 3, 1 patient a bénéficié de 4 séances et 2 patients en ont eu 5.

Pour le groupe traité par microsphères chargées, 5 patients ont bénéficié d'une seule chimio-embolisation, 6 patients ont eu 2 séances de traitement et 1 patient en a eu 3.

Les caractéristiques des patients sont regroupées dans le tableau 1.

	<b>CE lipiodolée (N=18)</b>	<b>CE par Microsphères (N=12)</b>	<b>Total (N=30)</b>
<b>Sexe</b>			
Masculin	16 (88.9%)	9 (75.0%)	25 (83.3%)
Féminin	2 (11.1%)	3 (25.0%)	5 (16.7%)
<b>Age (années)</b>			
Médiane (Q1,Q3)	61.000 (58.000, 66.000)	58.5000 (57.500, 61.250)	59.500 (58.000, 65.250)
<b>Hépatopathie chronique</b>			
OH	12 (66.7%)	9 (75.0%)	21 (70.0%)
VHB	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
VHC	7 (38.9%)	4 (33.3%)	11 (36.7%)
VIH	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
Métabolique	4 (22.2%)	1 (8.3%)	5 (16.7%)
Hémochromatose	0 (0.0%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)
<b>Modalité d'imagerie</b>			
IRM	4 (22.2%)	5 (41.7%)	9 (30.0%)
TDM	14 (77.8%)	7 (58.3%)	21 (70.0%)
<b>Score de Child-Pugh</b>			
Médiane (Q1,Q3)	6.000 (5.000, 6.750)	6.000 (5.000, 7.000)	6.000 (5.000, 7.000)
<b>Score de MELD (0-40)</b>			
Médiane (Q1,Q3)	9.000 (8.000, 11.000)	9.000 (7.750, 10.000)	9.000 (8.000, 11.000)
<b>Score AFP (0-9)</b>			
Médiane (Q1,Q3)	0.000 (0.000, 1.1750)	0.000 (0.000, 0,250)	0.000 (0.000, 1.000)
<b>Nombre de CE</b>			
Médiane (Q1,Q3)	1.500 (1.000, 2.750)	2.000 (1.000, 2.000)	2.000 (1.000, 2.000)

*Table 1. Caractéristiques de la population de l'étude*

### ***Critère de jugement principal***

Au total, 36 nodules tumoraux sur l'ensemble des explants hépatiques ont été comptabilisés et analysés en histologie. Le seuil de nécrose supérieur à 90% a été utilisé pour définir l'inactivité d'un nodule tumoral.

La proportion de nodules actifs et inactifs est synthétisée dans le tableau 2.

	lipiodol (N=49)	microsphere (N=25)	Total (N=74)
<b>Nodule actif</b>			
oui	24 (51.1%)	11 (45.8%)	35 (49.3%)
non	23 (48.9%)	13 (54.2%)	36 (50.7%)

*Table 2. Activité des nodules de CHC*

L'hypothèse nulle, à savoir si les proportions de nodules inactifs dans chacun des bras est comparable, a été acceptée avec une p-value de  $p=0.868082$ .

Le paramètre lié au différentiel d'effet entre traitement par microsphère vs traitement par lipiodol est estimé à  $\beta = 0,2096 \pm 0,5835$  (correspondant à un Odds-ratio estimé de  $OR=1,2332$ ) avec une p-valeur associée de  $p=0,7194$ .

A ce stade, on peut conclure qu'au risque  $\alpha$  de 5% il n'existe pas de différence significative de réponse anatomopathologique entre les nodules traités par microsphères ou chimio-embolisation lipiodolée.

### ***Fraction de nécrose***

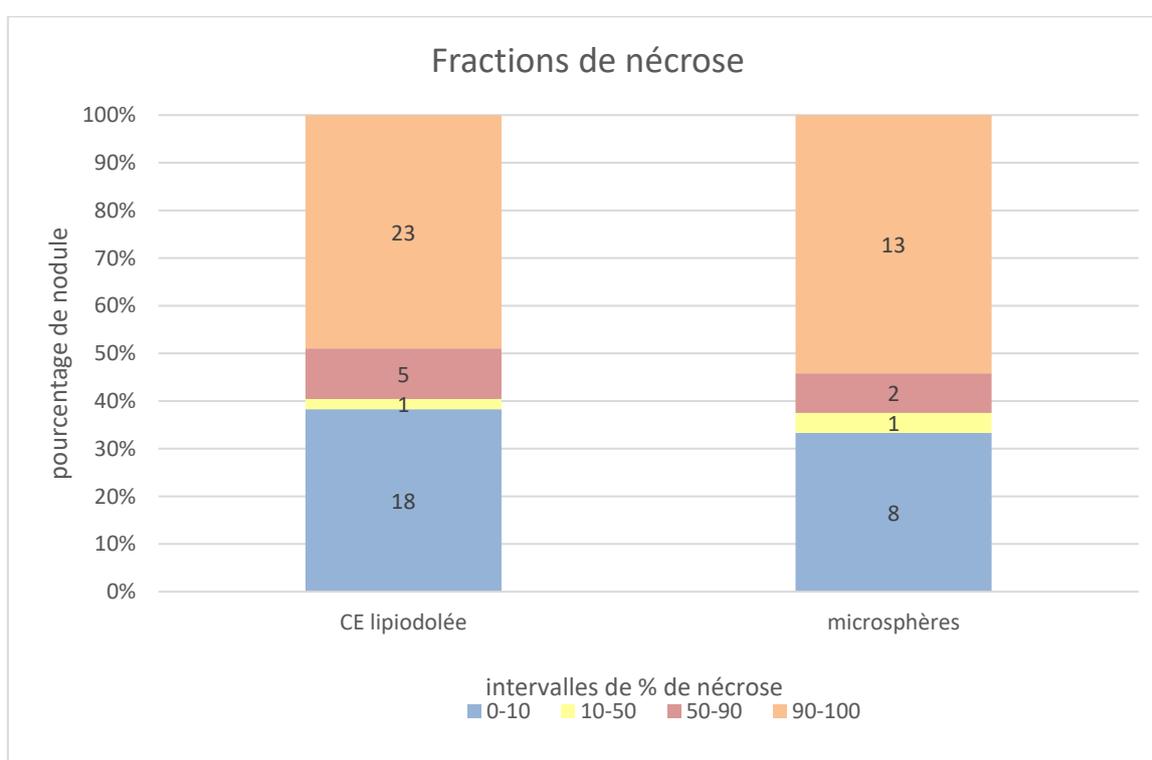
Les différents pourcentages de nécrose retrouvés en analyse anatomo-pathologique ont été regroupés par intervalles ( $[0,10]\%$ ,  $]10,50]\%$ ,  $]50,90]\%$ ,  $]90,100]\%$ ) et analysés pour déceler un impact du choix de vecteur de chimio-embolisation sur le degré de nécrose pour cette variable ordinale.

Le nombre de nodule par intervalle de nécrose pour chacun des deux groupes a été synthétisé dans le tableau 3.

L'hypothèse nulle est acceptée au risque  $\alpha$  de 5% (absence de différence entre les groupes), avec une p-valeur de  $p=0,6822$ .

	lipiodol (N=49)	microsphere (N=25)	Total (N=74)
<b>Fraction de nécrose (%)</b>			
[0,10]	18 (38.3%)	8 (33.3%)	26 (36.6%)
(10,50]	1 (2.1%)	1 (4.2%)	2 (2.8%)
(50,90]	5 (10.6%)	2 (8.3%)	7 (9.9%)
(90,100]	23 (48.9%)	13 (54.2%)	36 (50.7%)

Table 3. Fraction de nécrose des nodules tumoraux en anatomo-pathologie



Histogramme représentant le pourcentage de nodule au sein des différents intervalles de nécrose pour chacun des deux groupes.

### **Classification mRECIST**

Selon les critères mRECIST sur la dernière imagerie avant transplantation hépatique, au sein du groupe traité par chimio-embolisation lipiodolée, 6 patients ont été classés en progression de la maladie, 4 patients en stabilité de la maladie, 1 patient en réponse partielle et 7 en réponse complète. Dans le groupe traité par microsphères, 3 patients étaient en progression, 4 en stabilité de la maladie, 2 en réponse partielle et 3 en réponse complète.

	lipiodol (N=18)	microsphere (N=12)	Total (N=30)
<b>mRECIST</b>			
PD	6 (33.3%)	3 (25.0%)	9 (30.0%)
SD	4 (22.2%)	4 (33.3%)	8 (26.7%)
PR	1 (5.6%)	2 (16.7%)	3 (10.0%)
CR	7 (38.9%)	3 (25.0%)	10 (33.3%)

*Table 4. Statut des patients selon les critères mRECIST*

*(PD = progression, SD = stabilité, PR = réponse partielle, CR = réponse complète)*

Aucune différence significative entre les deux bras analysés n'a été retrouvée au risque  $\alpha$  de 5%, avec une p-valeur associée de  $p=0,9295$ .

### **Effets secondaires**

Les effets indésirables survenus après les séances de chimio-embolisation ont été recueillis rétrospectivement à partir des données du dossier médical et des éventuels examens complémentaires (imagerie et biologie) réalisés au décours.

Six épisodes d'effet indésirables ont été relevés au sein du groupe traité par chimio-embolisation conventionnelle chez 5 patients (un patient a présenté un effet indésirable à deux reprises) :

- Quatre épisodes de fébricule avec syndrome inflammatoire biologique transitoire, ayant régressé en quelques jours sous antibiothérapie probabiliste
- Deux épisodes de douleurs intenses en hypochondre droit avec syndrome inflammatoire biologique, pour lesquels des examens d'imagerie ont été réalisés et n'ont pas montré d'anomalie (échographie abdominale et TDM abdomino-pelvien), de résolution rapide en quelques jours sous antibiothérapie probabiliste et antalgie.

Au sein du second groupe, quatre effets indésirables ont été relevés chez quatre patients différents :

- Une poussée hypertensive sévère à J0 traitée résolue en 24h sous Nicardipine IVSE
- Un épisode de douleurs abdominales modérées, spontanément résolutive
- Un épisode de douleur thoracique avec explorations complémentaires normales (troponine, ECG, DDimères), de résolution spontanée en 24h

- Un épisode de nausées avec vomissements transitoires à J0

Aucun effet indésirable grave n'a été retrouvé.

L'analyse statistique n'a pas montré de différence significative dans le nombre d'effet indésirable survenu après chimio-embolisation entre les deux groupes.

	lipiodol (N=37)	microbeads (N=21)	Total (N=58)
<b>Effet indésirable lié à la séance de CE</b>			
oui	6 (16.2%)	4 (20.0%)	10 (17.5%)
non	31 (83.8%)	16 (80.0%)	47 (82.5%)

*Table 5. Nombre d'effet indésirable lié à la chimio-embolisation*

## 4. Discussion

Parmi les données de la littérature actuelles, très peu d'études ont été réalisées sur le bénéfice de la chimio-embolisation par microsphères chargées par rapport à la technique conventionnelle chez les patients transplantés hépatiques.

Bénéficiant d'un centre expert en transplantation hépatique qui combine l'ensemble du suivi et du traitement à la fois médical, chirurgical et de radiologie interventionnelle, nous avons mené cette étude avec l'objectif principal de comparer sur explants la nécrose tumorale induite par la chimio-embolisation conventionnelle lipiodolée et la chimio-embolisation par microsphères chargées.

Les résultats d'analyse histopathologique des nodules tumoraux n'ont pas mis en évidence une différence d'efficacité entre les deux techniques en utilisant le seuil de 90% de nécrose qui définissait la non-viabilité d'un nodule. Il est apparu important d'étudier également la proportion de nodule par fraction de nécrose, confortant l'observation de l'absence de supériorité d'une technique par rapport à l'autre.

L'étude de la survie au long terme ne paraissait pas judicieuse comme critère d'analyse car étant largement influencée par le geste de transplantation lui-même, les complications post-opératoires et anesthésiques, ainsi que les comorbidités associées dans ce type de population. Deux patients ont présenté un décès précoce après transplantation hépatique (choc septique à point de départ pulmonaire et choc cardiogénique par défaillance cardiaque droite).

L'analyse de la survie sans récurrence comme effectuée dans l'étude de Nicolini et al., de 2012, [42], pourrait être intéressante sur un plus grand effectif de patient, à condition de posséder un suivi exhaustif. Etant donné la période longue d'inclusion des patients (2014-2020), plusieurs d'entre eux ont été perdus de vue et ce critère n'a pas été retenu pour éviter de sous-estimer le taux de récurrence.

Un point essentiel était d'évaluer la pertinence du traitement par chimio-embolisation en préopératoire par microsphères ou technique conventionnelle. S'il n'a pas été démontré de différence d'efficacité entre ces deux techniques, l'analyse du pourcentage de nécrose montre pour chacun des deux groupes une proportion prédominante de nodules dans la fraction de plus de 90% de nécrose.

Un nombre non négligeable de nodules sont représentés également dans la plus faible fraction de nécrose, inférieure à 10 %. Plusieurs pistes permettent d'expliquer cette proportion de nodules viables : premièrement les cibles du traitement sont choisies sur la base de l'examen d'imagerie (TDM ou IRM), qui présente l'inconvénient de manquer de sensibilité pour la détection des petits nodules, bien visibles cependant en analyse histologique. En second lieu, certains patients inclus dans notre étude ont présenté un délai important entre leur dernière imagerie de contrôle et la transplantation elle-même. Ce délai moyen était de 33 jours pour le groupe traité par chimio-embolisation lipiodolée et 42 jours pour le groupe microsphères, avec un maximum de 104 jours de délai pour l'un des patients traités par microsphères. Ce temps d'attente peut dégrader les données de corrélation radio-histologique et expliquer une part de croissance tumorale retrouvée sur les explants.

L'analyse des critères mRECIST établi sur les imageries pré-transplantation est concordante dans notre étude avec les données histologiques, retrouvant au sein des deux groupes une plus grande proportion de patient classé en réponse de la maladie et une proportion importante de patient en progression.

Ceci pourrait suggérer une performance similaire dans le suivi en imagerie entre les deux techniques de chimio-embolisation, et ce malgré des aspects post-thérapeutiques bien différents en fonction de l'utilisation ou non de Lipiodol.

Une étude centrée sur la corrélation radio-histologique nécessiterait une standardisation des analyses anatomo-pathologiques avec une description anatomique et volumétrique complète de chacune des lésions, pour permettre une identification précise et comparable des nodules tumoraux.

Le développement de la technique de chimio-embolisation par microsphères chargées a été porté par des données pharmacocinétiques et biomécaniques prometteuses. [34–36] En dépit d'un nombre important d'études visant à rechercher la supériorité d'une technique par rapport à l'autre, aucune preuve de différence d'efficacité n'a été établie à ce jour.

L'étude Lammer et al. de 2010, étude de phase II, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, avait pour objectif de démontrer la supériorité de la chimio-embolisation par microsphères DC BEAD chargées en doxorubicine versus la chimioembolisation conventionnelle avec de la doxorubicine, chez des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résecable, de stade majoritairement intermédiaire (BCLC B), avec une fonction

hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et un état général conservé. Le critère de jugement principal était le taux de réponse tumorale à 6 mois de suivi, selon les critères EASL. Dans cette étude, la supériorité des microsphères par rapport à une chimio-embolisation conventionnelle n'a pas été démontrée. [38]

En 2016, la méta-analyse de Chen et al. a évalué l'intérêt d'une chimioembolisation par microsphères en comparaison à la chimioembolisation conventionnelle dans le traitement du CHC non résécable. Cette méta analyse retenait 4 essais contrôlés randomisés, 3 cohortes prospectives et 9 cohortes rétrospectives. Le résultat rapportait une différence significative sur la survie globale de 1 à 3 ans en faveur de la technique d'embolisation par microsphères, avec toutefois un potentiel biais non négligeable compte tenu du type d'études intégré, majoritairement observationnelles et rétrospectives. De plus, ces études mélangeaient des patients de caractéristiques différentes et de traitements différents en termes de dose, agent anti-cancéreux, type de microsphères. [37]

La différence d'agents de chimiothérapie utilisés entre les deux techniques (épirubicine pour la chimio-embolisation conventionnelle et doxorubicine pour les microsphères chargées) n'est pas considérée comme un biais important selon les données de la littérature. Un large essai prospectif, randomisé et contrôlé comparant l'utilisation de l'épirubicine à la doxorubicine pour la chimio-embolisation conventionnelle lipiodolée n'a pas montré de différence dans la réponse tumorale, la survie à 1 an et 2 ans, la survenue d'effets indésirables ou la modification du taux d'alpha-foeto-protéine. [47]

Par ailleurs, individuellement, les deux techniques de chimio-embolisation ont prouvé leur efficacité en termes de réponse tumorale, d'amélioration de la survie au long terme et, chez les patients transplantés secondairement, de la survie sans récurrence. [24,34,41,44–46].

Notre choix d'étudier les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, représentant une petite fraction de la population bénéficiant d'un traitement par chimio-embolisation, induit un faible effectif de patients inclus et limite donc la puissance de notre étude. Cette limite se retrouve dans les données de la littérature disponibles comparant les techniques de chimio-embolisation avant transplantation hépatique, qui sont également des études de faible effectif. [42–45]

Cependant ce choix permet d'accéder à une analyse de la réponse tumorale en histologie, plus sensible que l'évaluation de la réponse tumorale en imagerie, considérée comme le gold standard.

Cette évaluation histologique de la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique dans le carcinome hépatocellulaire est apparue intéressante pour apporter une nouvelle preuve de l'absence de supériorité d'une technique par rapport à l'autre.

## CONCLUSION

Sur l'ensemble des études comparant la chimio-embolisation intra-artérielle conventionnelle lipiodolée et la chimio-embolisation par microsphères chargées du carcinome hépatocellulaire, peu d'entre elles se sont intéressées à la réponse tumorale histologique et aux patients transplantés hépatiques, pour lesquels ces techniques représentent le principal traitement en phase d'attente de transplantation.

Profitant d'un centre expert en transplantation hépatique, nous avons pu constituer deux groupes de patients homogènes selon la technique de chimio-embolisation utilisée, afin d'étudier la nécrose tumorale sur explants hépatiques.

Les résultats de notre évaluation histologique après chimio-embolisation intra-artérielle hépatique dans le carcinome hépatocellulaire concordent avec les données actuelles de la littérature et apportent une preuve de plus de l'absence de supériorité d'une méthode par rapport à l'autre, permettant de conforter le radiologue dans le choix de sa technique interventionnelle.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68:394–424.
- 2 Tang A, Hallouch O, Chernyak V, *et al.* Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol* 2018;43:13–25. d
- 3 Lambert R. Épidémiologie du carcinome hépatocellulaire (CHC) dans le monde. *Cancérologie* 2009;1:86.
- 4 Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2021;7:1–28.
- 5 SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016. SEER. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)
- 6 Frager SZ, Schwartz JM. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, screening, and assessment of hepatic reserve. *Curr Oncol* 2020;27:S138–43.
- 7 Pol S, Mallet V, Vallet-Pichard A, *et al.* Carcinome hépatocellulaire et hépatocarcinogénèse virale. *EMC - Hépatologie* 2010;5:1–7.
- 8 Luciani A, Allice O, Zegai B, *et al.* Nodules sur foie de cirrhose : quelle imagerie ? pourquoi ? comment ? *J Radiol* 2021;:18.
- 9 Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, *et al.* Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019;25:6041–52.
- 10 Barbare J-C. Critères du diagnostic du carcinome hépatocellulaire en 2009. *Cancérologie* 2009;1:91.
- 11 Thesaurus national de cancérologie digestive : le carcinome hépato-cellulaire [https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/tncd\\_chap-07-chc\\_19-03-2019.pdf](https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/tncd_chap-07-chc_19-03-2019.pdf)
- 12 Netgen. Carcinome hépatocellulaire : nouvelles recommandations de prise en charge. *Revue Médicale Suisse*. <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-616/Carcinome-hepatocellulaire-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge>
- 13 Cerny M, Olivié D, Billiard J-S, *et al.* LI-RADS pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire en TDM et IRM. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2018;1:195–206.
- 14 Colli A, Fraquelli M, Casazza G, *et al.* Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *CME. Am J Gastroenterology* 2006;101:513–23.

- 15 Ouedraogo W, Tran-Van Nhieu J, Baranes L, *et al.* Évaluation des critères diagnostiques non invasifs du carcinome hépatocellulaire sur IRM pré-greffe hépatique (2010) : corrélations IRM – anatomopathologiques sur explants hépatiques. *Journal de Radiologie* 2011;92:688–700.
- 16 Hussain SM, Zondervan PE, IJzermans JNM, *et al.* Benign versus Malignant Hepatic Nodules: MR Imaging Findings with Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2002;22:1023–36.
- 17 Cartier V, Aubé C. Diagnostic du carcinome hépatocellulaire. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2014;95:697–707.
- 18 Surov A, Pech M, Omari J, *et al.* Diffusion-Weighted Imaging Reflects Tumor Grading and Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer* 2021;10:10–24.
- 19 Paisant A, Bouvier A, Bazeries P, *et al.* mRECIST pour le carcinome hépatocellulaire. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* 2019;2:121–5.
- 20 Lencioni R, Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:052–60.
- 21 Duvoux C. Transplantation et carcinome hépatocellulaire. :8. *Gastroenterology* . 2012 Oct;143(4):986-94.e3;
- 22 Piñero F, Baña MT, Ataide EC de, *et al.* Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: evaluation of the alpha-fetoprotein model in a multicenter cohort from Latin America. *Liver International* 2016;36:1657–67.
- 23 Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, *et al.* Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991;178:493–7.
- 24 Horikawa M, Miyayama S, Irie T, *et al.* Development of Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas in Japan: Historical, Strategic, and Technical Review. *American Journal of Roentgenology* 2015;205:764–73.
- 25 Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, *et al.* Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–71
- 26 Llovet JM, Real MI, Montaña X, *et al.* Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9. X
- 27 Raoul J-L, Sangro B, Forner A, *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* 2011;37:212–20.

- 28 Tasneem AA, Abbas Z, Luck NH, *et al.* Adverse events following transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma and factors predicting such events. *J Pak Med Assoc* 2013;63:6.
- 29 Marcacuzco Quinto A, Nutu O-A, San Román Manso R, *et al.* Complications of Transarterial Chemoembolization (TACE) in the Treatment of Liver Tumors. *Cirugía Española (English Edition)* 2018;96:560–7.
- 30 Raoul JL, Bourguet P, Bretagne JF, *et al.* Hepatic artery injection of I-131-labeled lipiodol. Part I. Biodistribution study results in patients with hepatocellular carcinoma and liver metastases. *Radiology* 1988;168:541–5.
- 31 Boulin M, Delhom E, Pierredon-Foulongne M-A, *et al.* Chimioembolisation des carcinomes hépatocellulaires: une vieille méthode au goût du jour. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* 2015;96:162–71.
- 32 Konno T, Maeda H, Iwai K, *et al.* Effect of arterial administration of high-molecular-weight anticancer agent SMANCS with lipid lymphographic agent on hepatoma: a preliminary report. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1983;19:1053–65.
- 33 Marelli L, Stigliano R, Triantos C, *et al.* Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective? A Systematic Review of Cohort and Randomized Studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6–25.
- 34 Melchiorre F, Patella F, Pescatori L, *et al.* DEB-TACE: a standard review. *Future Oncology* 2018;14:2969–84.
- 35 Varela M, Real MI, Burrel M, *et al.* Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of Hepatology* 2007;46:474–81.
- 36 Namur J, Wassef M, Millot J-M, *et al.* Drug-eluting Beads for Liver Embolization: Concentration of Doxorubicin in Tissue and in Beads in a Pig Model. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2010;21:259–67.
- 37 Chen P. Evaluation of drug-eluting beads versus conventional transcatheter arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis.
- 38 On Behalf of the PRECISION V Investigators, Lammer J, Malagari K, *et al.* Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
- 39 Huang K, Zhou Q, Wang R, *et al.* Doxorubicin-eluting beads versus conventional transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: Doxorubicin-eluting beads. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:920–5.

- 40 Facciorusso A, Di Maso M, Muscatiello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Digestive and Liver Disease* 2016;48:571–7.
- 41 Fujiki M, Aucejo F, Kim R. General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option?: Neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma. *Liver International* 2011;31:1081–9.
- 42 Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, *et al.* Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. ;19:12.
- 43 Farris AB, Dursun N, Dhanasekaran R, *et al.* Tumoral and angiogenesis factors in hepatocellular carcinoma after locoregional therapy. *Pathology - Research and Practice* 2012;208:15–21.
- 44 Majno PE, Adam R, Bismuth H, *et al.* Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688–703.
- 45 Golfieri R, Cappelli A, Cucchetti A, *et al.* Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 2011;53:1580–9.
- 46 Deipolyi AR, Oklu R, Al-Ansari S, *et al.* Safety and Efficacy of 70–150  $\mu\text{m}$  and 100–300  $\mu\text{m}$  Drug-Eluting Bead Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2015;26:516–22.
- 47 Kawai S, Tani M, Okamura J, *et al.* Prospective and randomized clinical trial for the treatment of hepatocellular carcinoma? a comparison between L-TAE with Farmorubicin and L-TAE with Adriamycin: preliminary results (second cooperative study). *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33:S97–102.

## 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.**



## **Chimio-embolisation lipiodolée versus microsphères dans le traitement du carcinome hépato-cellulaire : étude sur explants**

**INTRODUCTION :** Le cancer du foie, représenté à 90% par le CHC, est la 4<sup>e</sup> cause de mortalité par cancer dans le monde. La transplantation hépatique est le traitement idéal, permettant de traiter simultanément la tumeur et la pathologie hépatique sous-jacente ayant favorisé son développement. La chimio-embolisation intra-artérielle hépatique (CEIAH) du CHC représente le principal traitement en phase d'attente de transplantation hépatique, avec un objectif de stabilisation ou de « down staging » afin de maintenir le patient dans les critères d'éligibilité. Le radiologue interventionnel dispose de deux techniques de chimio-embolisation, conventionnelle lipiodolée ou par microsphères chargées, sans preuve à ce jour de supériorité de l'une par rapport à l'autre, avec peu d'études évaluant ces traitements chez les patients secondairement transplantés.

**OBJECTIF :** Comparer la réponse au traitement par chimio-embolisation intra-artérielle conventionnelle lipiodolée versus chimio-embolisation intra-artérielle avec microsphères chargées, par analyse anatomo-pathologique du pourcentage de nécrose tumoral sur explants hépatiques.

**METHODES :** Au sein du centre de transplantation hépatique du CHU La Timone, les patients ayant bénéficié d'une chimio-embolisation comme seul traitement d'attente avant transplantation ont été identifiés rétrospectivement et répartis en deux groupes selon la technique utilisée. Les données des séances de chimio-embolisation, de la dernière imagerie avant transplantation et l'analyse histologique de l'explant hépatique ont été recueillies. Le critère de jugement principal était l'inactivité histologique d'un nodule tumoral définie par un seuil de nécrose supérieur à 90%.

**RESULTATS :** Sur les 30 patients inclus, 18 constituaient le groupe traité par chimio-embolisation lipiodolée, et 12 patients le groupe traité par microsphères chargées, avec des caractéristiques comparables. Le seuil de nécrose de 90% représentait 51.1% des nodules tumoraux traités par CEIAH lipiodolée, pour 45.8% des nodules tumoraux dans le second groupe, sans différence significative. La fraction de nodule au sein des différents intervalles de nécrose pour chacun des deux groupes était similaire. L'analyse en imagerie pré-transplantation des critères mRECIST n'a pas montré de différence entre les deux groupes. Le nombre et le degré de gravité des événements indésirables après chimio-embolisation était également comparable.

**CONCLUSION :** Profitant d'un centre expert en transplantation hépatique, nous avons pu constituer deux groupes de patients homogènes selon la technique de chimio-embolisation utilisée, afin d'étudier la nécrose tumorale sur explants hépatiques. Les résultats ne montrent pas de différence significative entre ces deux techniques, en concordance avec les connaissances actuelles de la chimio-embolisation intra-artérielle hépatique, et apportent un élément supplémentaire permettant de conforter le radiologue interventionnel dans le choix de sa technique.

**MOTS-CLES :** chimio-embolisation, carcinome hépato-cellulaire, explants hépatiques.