Épidémiologie et caractéristiques du carcinome hépatocellulaire en France : résultats des 2000 premiers patients en situation de vie réelle issus de la cohorte prospective CHIEF

Lucien Grados

▶ **To cite this version:**

Lucien Grados. Épidémiologie et caractéristiques du carcinome hépatocellulaire en France : résultats des 2000 premiers patients en situation de vie réelle issus de la cohorte prospective CHIEF. Hépatologie et Gastroentérologie. 2022. dumas-03948757

HAL Id: dumas-03948757

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03948757

Submitted on 26 Jan 2023

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE : 2022 THESE : 2022-105

THESE EN HEPATO-GASRTO-ENTEROLOGIE

Epidémiologie et caractéristiques du carcinome hépatocellulaire en France : résultats des 2000 premiers patients en situation de vie réelle issus de la cohorte prospective CHIEF

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Lucien GRADOS

Né le 02/07/1994 à Amiens (80)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Jeudi 29 septembre 2022

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président de jury :

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Olivier GANRY

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY

Monsieur le Professeur Thierry YZET

REMERCIEMENTS

A mon président de jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépato-Gastroentérologue)

Chef du Service d'Hépato-Gastroentérologie

Chef du Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie" (D.R.I.M.E)

Directeur Adjoint Laboratoire GRAP INSERM U1247

Président du CRBSP CHU Amiens

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et d'avoir dirigé ma thèse. Je vous remercie énormément de m'avoir proposé ce projet et de m'avoir fait confiance. Merci pour votre enseignement, votre bienveillance et votre disponibilité au cours de ce projet et durant mon internat.

A mes juges,

Monsieur le Professeur Olivier GANRY,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Epidémiologie, économie de la santé et Prévention)

Responsable du service d'Epidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique

Pôle "Préventions, Risques, Information médicale et Epidémiologie"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Recevez à cette occasion mes sincères remerciements et ma plus profonde considération.

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN,

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Recevez à cette occasion mes sincères remerciements et ma plus profonde considération. Merci pour votre encadrement et votre bienveillance lors de mon stage de Master 1.

Monsieur le Professeur Mathurin FUMERY,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gastro-entérologie)

Mathurin, c'est toi et Franck, lors de mon premier stage d'externe en 2014, qui m'avez donné envie de devenir gastro-entérologue. Ta passion, ton professionnalisme, ta bienveillance et ta patience me poussent à donner le meilleur de moi-même. Merci pour ton soutien indéfectible au cours de ces années.

Monsieur le Professeur Thierry YZET,

Professeur Associé de Radiologie

CHU AMIENS

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Recevez à cette occasion mes sincères remerciements et ma plus profonde considération.

A Mme la Docteur Ben Khadhra Hajer,

Merci énormément pour votre aide et pour tout le temps que vous avez consacré à ce travail.

Merci pour votre expertise et votre disponibilité. Je vous en suis très reconnaissant.

A mon fils, ma famille, mes amis, mes collègues,

A Isaac,
Merci de m'apporter autant de bonheur chaque jour. Ton rire et ton sourire sont les plus merveilleuses choses au monde.

A Marine,
Merci pour tout. Cela fera bientôt 10 ans que l'on s'est rencontré, et pourtant, j'ai l'impression que nous n'avons jamais été séparés. La vie me parait tellement fade et impossible sans toi. Elle manquerait surtout de péripéties. J'ai hâte de découvrir la suite de nos aventures. Je t'aime.

A mes parents,
Merci de m'avoir accompagné et soutenu pendant toutes ces années. Votre passion et votre investissement pour votre travail m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Mon succès, je vous le dois. On aime comme on a été aimé, et si j'aime autant ma femme et mon fils aujourd'hui, c'est grâce à vous.

A ma sœur et mon beau-frère Raphaël,
Après vos deux thèses et celle de Marine voilà enfin la mienne ! Quelle année bien remplie ! Merci pour votre soutien au cours de ces années et encore bravo pour votre splendide mariage !

A mon petit frère et à Manon,
Merci pour votre spontanéité et votre joie de vivre. Antoine, lorsque j'ai commencé mes études de médecine tu avais seulement 10 ans et tu passais ton temps à jouer à Minecraft. Tu as bien grandi depuis, je suis fier de toi. Mais n'oublie pas de passer ton permis !

A mes grands-parents,
Merci pour votre amour et votre soutien au fil des années. Merci à Jean et Françoise de m'accueillir si souvent. Après être venu enfant passer des vacances chez vous, puis adolescent avec nos séjours à la montagne, je viens maintenant avec votre arrière-petit-fils profiter de vous et de votre belle région. C'est toujours un plaisir ! Vive le tarot et la pétanque !

A mon cousin Julien et ma cousine Manon,
Merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ces moments de joie et ces explosions de rire. Nous avons chacun notre domaine de prédilection, mais cela ne nous empêche pas d'être aussi proches malgré la distance. J'espère que nous pourrons nous voir davantage à l'avenir. Manon j'ai très hâte de venir me régaler dans ton restaurant ! Que la passion vous guide !

A mes beaux-parents,
Merci de m'avoir accueilli dans votre famille et d'avoir élevé une fille aussi géniale. Merci à Stéphane de m'avoir initié au BTP ! Vivement nos prochains travaux !

A mon beau-frère Olivier et ma belle-sœur Elise,
Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. J'ai très hâte d'être à votre mariage qui j'en suis certain sera génial. A très vite !

A Maddly,
Quand je t'ai rencontrée, tu n'avais que 4 ans et tu n'arrêtais pas d'embêter ton grand frère. Tu as bien grandi depuis. Tu veux devenir infirmière ; c'est un excellent projet, je suis sûr que tu en es capable et je te souhaite toute la réussite nécessaire. Merci pour ta simplicité et ta joie de vivre. Merci d'être un « tonton » aussi attentionné pour Isaac !

A Simon,
Même si la distance nous sépare désormais, je n'oublierai jamais tous les moments de joie que nous avons partagés depuis l'école primaire. Toutes ces parties de foot, ping-pong, billards, jeux-vidéos, loups garous, tours de vélos et j'en passe. Merci pour ta simplicité, ta spontanéité, ta joie de vivre et ta bonne humeur. J'ai très hâte de venir vous rendre visite en Savoie !

A Marie, Manu, Lise, Julien, Mélanie, Claire, Thomas, Alexandre, Thibaut
Merci pour toutes ces sorties, ces soirées, ces vacances etc… Une si belle amitié depuis tant d'années, ça n'a pas de prix !

A Hugo, Pierre-Louis et William,
Merci pour tous ces moments de convivialité passés ensemble, toutes ces bières, ces concerts, ces soirées… Merci à Hugo d'avoir organisé cet EVG légendaire !

A Julie,
Merci pour ta gentillesse et ta spontanéité.

A Jeanne, Mégane, Axel, Lulu n°2, Isabelle, Céline, Alexandre, Constance,
Merci pour votre soutien au cours de ces années et pour tous ces bons moments passés ensemble !

A Pierre,
Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir fait reprendre le foot après toutes ces années. Malgré quelques petits accidents (ténosynovite du tibial postérieur et hémorragie intravitréenne), c'est toujours un plaisir de passé du temps avec toi sur un terrain ou autour d'un verre !

A Quentin,
Merci de m'avoir tant appris, humainement comme professionnellement. J'ai hâte de rencontrer Hector !

A tous mes co-internes,
Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés pendant toutes ces années et de passer du temps avec vous autour d'un verre !

A Franck, Sami, Jean-Philippe, Anouck, Vincent, Ruxandra, Clara, Justine, Julien, Clément, Xixi, Neila,
Merci de m'avoir tant appris au cours de ces années. Merci pour votre patience et votre bienveillance.

A Véronique, Jérôme, Aurélie, Emmanuelle, Stéphane, Hafida, Amandine et à toute l'équipe du laboratoire PERITOX,
Merci pour votre formidable accueil, votre bienveillance et votre soutien durant mon année recherche au sein de votre équipe. Merci particulièrement à Jérôme de m'avoir tant appris et d'avoir été si disponible durant notre projet.

Merci à tous les infirmiers et infirmières, aides-soignantes et secrétaires sans qui notre travail ne serait pas possible.

Merci particulièrement à Valérie et Colin pour leur bonne humeur et à toute épreuve !

Table des matières

I. INTRODUCTION 13

II. PATIENTS ET METHODES 15

A. Sélection des patients : 15

B. Caractéristiques recueillies : 16

C. Ethique et Législation : 17

D. Database et Statistique : 17

E. Financement : 18

III. RESULTATS 19

A. Caractéristiques des patients : 19

B. Caractéristiques du carcinome hépatocellulaire : 23

C. Survie des patients avec le carcinome hépatocellulaire : 25

D. Traitements du carcinome hépatocellulaire : 30

E. Qualité de vie des patients avec un CHC : 31

IV. DISCUSSION 32

V. CONCLUSION 35

VI. REFERENCES 36

VII. ANNEXES 42

Abréviations

AFP : Alpha-FoetoProtéine
ALBI : Albumine-Bilirubine
ALT : Alanine Transaminase
AST : Aspartate-Amino-Transférase
BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer
CHC : Carcinome HépatoCellulaire
CPF : Cancer Primitif du Foie
CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
EASL : European Association for the Study of the Liver
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GGT : gamma-GlutamylTransférase
HTP : HyperTension Portale
IC : Intervalle de Confiance
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
IQR : écart Interquartile
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
TKI : Tyrosine Kinase Inhibitors
MELD : Model for End-Stage Liver Disease
NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH : Non Alcoolique Stéatose Hépatique
PAL : Phosphatases Alcalines
PD-1 : Programmed cell Death protein 1
PDL-1 : Programmed cell death-ligand 1
PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information
QLQ : Quality of Life Questionnary
SG : Survie Globale
SIRT : Selective Internal Radiation Therapy
SNDS : Système National des Données de Santé
TACE : TransArterial ChemoEmbolisation
TP : Taux de Prothrombine
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VO : Varice Oesophagienne

Résumé :

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la première cause de cancer primitif du foie, restant la 3ème cause mondiale de décès par cancer. L'objectif de l'étude est de décrire l'épidémiologie et la prise en charge du CHC en France.

Méthodes : CHIEF est une cohorte observationnelle prospective et nationale initiée en septembre 2019, dans le but d'inclure tous les patients porteurs d'un CHC en situation de vie réelle. Les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients étaient recueillies avec un suivi pendant 5 ans.

Résultats : 2043 patients étaient inclus de septembre 2019 à septembre 2021 dans 31 centres. L'analyse a été réalisée sur 1640 patients de 68 ans, 86 % d'hommes. Le CHC était diagnostiqué par un dépistage dans 35,2%. La cirrhose était présente dans 70,8% des cas, Child A 77,8%. Les étiologies comportaient 58,5% d'alcool, 39% métabolique et 23,3% virales. Les stades BCLC 0, A, B, C et D étaient respectivement de 6,1%, 29,8%, 28,8%, 32,1% et 3,2%.
Le suivi médian était de 17,5 mois avec 34,6% de décès. La survie globale à 1 an était de 74,8% [72,7 ;77,0]. Les taux de survie à 1 an pour les traitements curatifs, locorégionaux et systémiques étaient de 92,9% 82,2 %et 57,8%, survies actuarielles significatives (p<0,0001). Parmi les traitements systémiques, la survie médiane pour l'association atezolizumab-bevacizumab était de 17,05 mois versus 9 mois pour les TKI (p<0,0001).

Conclusion : Les données de la cohorte CHIEF montre en vie réelle une meilleure survie globale à 1 an pour tous les stades BCLC et pour tous les traitements appliqués. L'immunothérapie a les mêmes résultats en vie réelle que dans les essais.

Mots-clés : carcinome hépatocellulaire, épidémiologie, cohorte CHIEF, données en vie réelle, BCLC, immunothérapie, atezolizumab, cirrhose

Abstract:

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the first cause of primitive liver cancer, constantly increasing, remaining the 3rd cancer-related death worldwide. This study aims to describe the epidemiology and medical care of HCC in France.

Methods: CHIEF is an observational, prospective, and national cohort initiated on September 2019 with the aim to include every CHC patients in real life seating. The patients clinical, biological, radiological, and therapeutic data were collected with a 5-years follow up.

Results: 2043 patients were included from September 2019 to September 2021 in 31 centers. We analyze 1640 patients of 68 years, 86% of male. HCC was diagnosed by screening in 35,2%. Cirrhosis was present in 70,8% of patients, Child A 77,8%. Liver disease was due to alcohol in 58,5 % of cases, metabolic in 39% and virus-related in 23,3 The stages of BCLC classification 0, A, B, C and D were respectively 6,1%, 29,8%, 28,8%, 32,1% et 3,2%.
The median follow up was 17,5 months, with 34,6% death. The 12-months global survival rate was 74,8% [72,7 ;77,0]. One-year survival rate for curative treatment, locoregional and systemic were 92,9% 82,2 %et 57,8%, with significant actuarial survivals (p<0,0001). Among systemics treatments, median overall survival for atezolizumab-bevacizumab association was 17,05 months versus 9 months for TKI (p<0,0001).

Conclusion: Data from CHIEF cohort show an improve in 1-year overall survival rate in real life seating for each BCLC stages, for every treatments applied. Immunotherapy show same results in real life seating than in trials.

Key words: hepatocellular carcinoma, epidemiology, CHIEF cohort, in real life seating, BCLC, immunotherapy, atezolizumab, cirrhosis

I. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente plus de 90% des cancers primitifs du foie (CPF) et se développe dans la majorité des cas sur une maladie hépatique avancée au stade de cirrhose (1). Dans le monde en 2020, les cancers primitifs du foie représentaient la 6ème cause de cancer avec 905 677 nouveaux cas, la 3ème cause de mortalité avec 830 180 décès (2ème chez les hommes), et la 2ème cause d'années de vie perdues par cancer représentant 20,8 millions de journées de Disability-Ajusted Live Years (DALYs) (2,3). En France, sur la même période, le nombre de nouveaux cas de CPF était de 11 504 et 10 274 décès (4). Les projections mondiales en 2040 estiment une progression de l'incidence de 51,3% et la mortalité de 53,9%, et respectivement 26,5% et 33% pour la France (4). L'incidence standardisée du CHC est de $7,2/10^5$ habitants sur des données de registres sur la période 2012, situant la France directement après les pays asiatiques où l'incidence y est la plus élevée (5). Sur la même période, l'incidence brute a été estimée à $16,4/10^5$ habitants sur des données nationales du programme de médicalisation du système d'information (PMSI), avec une hétérogénéité dans les régions françaises (6). Le pronostic du CHC reste très sombre avec une survie médiane tous stades confondus de 9,4 mois, et une survie actuarielle à 5 ans tous stades confondus dramatiquement faible à 9,6% (6).

Ces dernières années, de nombreuses évolutions sont susceptibles de modifier le paysage du carcinome hépatocellulaire (7). Sur le plan étiologique, l'arrivée d'un traitement simple et bien toléré permettant de guérir facilement l'hépatite C (VHC), diminuera à terme l'impact de ce virus sur le CHC, tout comme la vaccination contre l'hépatite B (VHC) et le contrôle au long cours de la charge virale pour l'hépatite chronique B par les traitements avec les analogues nucléosidiques (8–11). Par ailleurs les rôles grandissant du diabète, de l'obésité, du syndrome métabolique et de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) émergent et sont maintenant reconnus comme des causes de CHC (12,13). Sur le plan du diagnostic, un programme de dépistage du CHC est recommandé permettant de diagnostiquer plus de formes curables et l'imagerie par IRM progresse avec de nouveaux produits de contraste spécifiques (1,14). Les plus importants changements sont venus des traitements. Le CHC est devenu la première cause de greffe hépatique dans la plupart des pays ayant un tel programme (15). La première molécule efficace en première ligne pour le CHC avancé est disponible depuis 2008 avec un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), le sorafenib, puis des traitements de 2ème ligne avec le regorafenib en 2017, le cabozantinib, le lenvatinib et le ramucirumab (16–20). En 2020, un nouveau paradigme s'est ouvert avec la première immunothérapie par inhibiteur des

checkpoints immunitaires (anti PD-1 et anti CTLA-4) disponible avec l'atezolizumab (anti PDL-1) associé avec un anti-angiogénique (21). Plus récemment, la double immunothérapie durvalumab/tremelimumab a démontré son intérêt dans les CHC avancés (22). Toutes ces évolutions vont changer le paysage du CHC. Néanmoins, il demeure de très nombreuses questions non-résolues pour le CHC, concernant l'universalisation du dépistage, la recherche de meilleurs biomarqueurs prédictifs de la survenue du CHC, et de la réponse aux différents traitements. Les patients avec une fonction hépatique décompensée restent sans solution médicale, et il manque encore des traitements de 2ème et de 3ème lignes.

Il y a ainsi un besoin de données récentes et de qualité pour améliorer les connaissances sur le CHC. Ces données devraient au mieux être collectées de manière prospective, en situation de vie réelle pour être représentatives, être multicentriques pour relater la diversité des prises en charge, centralisées par une database coordonnée et comporter des collections biologiques et anatomopathologiques et un suivi prolongé. De larges données en vie réelle existent, en Italie avec des inclusions anciennes depuis 1987, en Espagne mais avec des données limitées, ou encore internationales mais ces dernières sont des études rétrospectives (23–25). Les données issues de registres des cancers sont soit parcellaires car régionaux et manquent toujours de données sur la fonction hépatique, ainsi que pour les registres nationaux, internationaux, ou encore les données issues de système informatique tel que le Programme Médicalisé du Système d'Information en France (PMSI) (6,26–28). Dans ce contexte, nous rapportons les premiers résultats de la cohorte prospective des patients atteints d'un Carcinome Hépatocellulaire en France (French CHIEF cohorte). L'objectif est de décrire le nouveau paysage du carcinome hépato cellulaire en France.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Sélection des patients :

Une cohorte prospective de patients ayant un carcinome hépatocellulaire en France (appelée « CHIEF ») a été initiée le 1er septembre 2019, avec l'objectif d'inclure 5000 patients avec un suivi de 5 ans. Le promoteur est le Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens-Picardie. Trente et un centres participent à la cohorte dont 26 centres tertiaires universitaires (Services d'Hépato-Gastroentérologie des CHU Amiens-Picardie, CHU Bordeaux, CHU Bobigny, CHU Clichy Beaujon, CHU Créteil Henri Mondor, CHU Grenoble, CHU Lille, CHU Lyon, CHU Montpellier, CHU Nancy, CHU Nice, Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC) Eugène Marquis Renne, CHU Rouen, CHU Toulouse, CHU Paul Brousse Paris, CHU Poitier, et depuis mai 2021 les CHU Angers, CHU Brest, CHU Caen, CHU Dijon, CHU Guadeloupe Antilles Française, CHU Limoges, CHU Pitié-Salpêtrière Paris, CHU Saint Antoine Paris, CHU Reims, CHU Besançon), 4 centres hospitaliers généraux (CHG Corbeille-Essonnes, CHG Creil, CHG intercommunal de Créteil, CH Auxerre), et 1 centre privé (Hôpital Saint-Joseph, Marseille). Selon la méthodologie retenue, il ne peut être formellement calculé le nombre de patients à inclure. Il a été estimé comme réalisable d'inclure 5000 patients en 2 ans dans la cohorte. Cette estimation résulte d'une part des données de l'observatoire CHANGH et d'autre part d'une enquête de faisabilité réalisée en 2017 grâce aux groupes coopérateurs (29). Cette enquête a montré que dans les 70 centres ayant l'intention de participer, 4600 patients atteints de CHC par an étaient pris en charge. La gouvernance de la cohorte repose sur une coordination générale issue du promoteur (CHU Amiens-Picardie), un comité de pilotage national (COPIL), et un comité scientifique nommé par les sociétés scientifiques françaises supportant la cohorte.

Les critères d'inclusion dans la cohorte CHIEF étaient soit le diagnostic d'un nouveau cas de CHC, soit un ancien cas de CHC ayant bénéficié d'un changement thérapeutique palliatif par chimioembolisation (TACE), radioembolisation (SIRT), sorafenib, regorafenib, cabozantinib, lenvatinib, immunothérapie (atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab) quelle que soit la ligne de traitement, soit un patient atteint d'un CHC déjà connu ayant reçu un traitement médicamenteux dans les 6 semaines précédant l'inclusion et quelle que soit la ligne. Les patients devaient donner leur consentement signé et être affiliés à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaires d'un tel régime. Les patients déjà inclus dans un essai clinique impliquant la personne humaine étaient acceptés. Les critères de non-inclusion étaient la présence d'une autre maladie grave grevant le pronostic vital, le cholangiocarcinome ou un

hépatocholangiocarcinome, la grossesse, les patients mineurs, et l'absence ou l'impossibilité d'obtenir l'accord de participation.

Le diagnostic du CHC reposait sur l'histologie hépatique ou sur les arguments radiologiques selon les recommandations de l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) de 2018 avec la présence d'une tumeur hépatique comportant un wash-in en phase artérielle et un wash-out en phase veineuse portale (1). Le diagnostic de la cirrhose reposait sur l'histologie hépatique ou sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, endoscopiques, élastométrie hépatique et radiologique. Les caractéristiques principales de la maladie du foie comportaient la cause liée à la consommation d'alcool, au virus VHC ou VHB, métabolique (NAFLD/NASH), hémochromatose et autres maladies hépatiques, la fonction hépatique avec les scores pronostiques hépatiques (Child-Pugh et MELD scores), et le report de l'hypertension portale (HTP) (varice œsophagienne (VO), antécédent d'hémorragie liée à l'HTP, antécédent de ligature de VO). Les données générales enregistrées comportaient brièvement l'âge, le sexe, l'indice de performance status de l'OMS, le poids, la taille, les comorbidités (diabète, hypertension artérielle, la dyslipidémie, la consommation de tabac et ou d'alcool,) et le statut vital. La qualité de vie était enregistrée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 (version 3) et EORTC QLQ-HCC18.

B. <u>Caractéristiques recueillies :</u>

Les données biologiques comportaient le dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) sérique, le compte des globules blancs et la formule sanguine, les globules rouges et les plaquettes, le taux de prothrombine (TP), INR, bilirubine totale, AST, ALT, gamma-glutamyltransférase (GGT), phosphatases alcalines (PAL), albumine, urée, créatinine, natrémie, kaliémie, ferritine, les sérologies VHC, VHB, ferritinémie, anticorps anti-nucléaire, anti-muscles lisses, anti-mitochondries, alpha-1-antitrypsine, céruléoplasmine. Des prélèvements biologiques étaient stockés en biobanking (sang, urines, selles, ADN, biopsies hépatiques).

Les caractéristiques du CHC comportaient la taille du plus gros nodule, le nombre de nodules, la présence de thrombose vasculaire portale ou sus-hépatique, la notion de métastases et leur localisation, les choix de traitements curatifs (résection chirurgicale, traitement percutané, transplantation hépatique) ou palliatifs (TACE, SIRT, radiothérapie, traitements systémiques) de première ligne puis les lignes suivantes, et les scores pronostiques de la classification de Barcelone (BCLC), AFP score (Taille tumorale : T ≤ 3cm = 0 point, T=3-6 cm = 1 point, T > 6 cm = 4 points ; n nodules : n ≤ 3 = 0 point, n > 4 = 2 points; AFP ≤ 100 = 0

point, AFP 100 à 1000 = 2 points, AFP ≥ 1000 = 6 points), score albumine-bilirubine (ALBI score : log10bilirubine (µmol/L)*0,66) + (albumine (g/L)*-0,085), critères de Milan (1 nodule < 5 cm ou 3 nodules de moins de 3 cm). La cohorte enregistrait prospectivement les effets secondaires des traitements, coordonnés par le département de la pharmacovigilance du CHU Amiens-Picardie.

Les patients inclus étaient suivis avec recueils cliniques, thérapeutiques, statut vital, radiologiques, biologiques tous les 3 à 6 mois selon un rythme adapté au choix du traitement et selon les recommandations en soins courants (1). Les prélèvements biologiques étaient renouvelés à chaque changement thérapeutique pour le CHC.

C. Ethique et Législation :

La cohorte CHIEF est une étude classée catégorie 3 (observationnelle, non-interventionnelle) selon la loi Jardé en France (ClinicalTrial,gov # NCT04348838). L'étude a obtenu l'accord du comité d'éthique et est classée MR003 selon la loi française « Informatique et Liberté » (CNIL). L'étude est conduite selon les recommandations de bonne pratique de la recherche clinique de Helsinki 2000. Tous les patients inclus ont reçu une information éclairée et un consentement signé pour l'utilisation anonyme des données cliniques et biologiques.

D. Database et Statistique :

Les data sont saisies directement par chaque centre participant dans un e-CRF développé de façon spécifique par l'équipe data managers du CHU Amiens-Picardie (logiciel Ennov Clinical®). Il permettra un accès direct des différents centres participants au recueil de données en se connectant au site dédié à l'étude, protégé par un certificat SSL et accessible à l'adresse https://recherche-clinique,chu-amiens,fr/CSOnline/. L'analyse statistique est centralisée et réalisée par l'équipe de médecins biostatisticiens de la cohorte et réalisée sur le logiciel R version 3.6.2. Les variables continues seront décrites par le nombre d'observations non manquantes, la moyenne, l'écart-type, le minimum, le maximum, la médiane et l'écart interquartile. Les données catégorielles seront décrites par la fréquence et le pourcentage de patients dans chaque catégorie. Les pourcentages seront basés sur les observations non manquantes. La médiane de la durée de suivi sera calculée en utilisant la méthode de Kaplan Meier inversée (reverse Kaplan Meier), le test log-rank a été utilisé pour comparer les distributions de survie. Pour les résultats statistiques pertinents, un intervalle de confiance bilatéral à 95% a été présenté : pour les proportions, la méthode exacte de Clopper-Pearson sera utilisée. Pour les estimations de Kaplan-Meier, la formule de Greenwood a été utilisée. Le test

du chi-deux de Pearson a été utilisé pour comparer les pourcentages ; alternativement, le test exact de Fisher sera utilisé lorsque les hypothèses de validité du test du chi-deux ne sont pas satisfaites. Tous les tests statistiques sont bilatéraux avec une erreur de type I de 0,05, sauf indication contraire.

E. Financement :

L'étude présente n'a pas bénéficié de financement direct. La cohorte CHIEF est supportée par 12 sociétés savantes françaises (AFEF, SNFGE, FFCD, ANGH, CREGG, UNICANCER, GERCOR, ACHBT, SFP, SFR, SFRO, SIAD). Le financement de la cohorte CHIEF est public et privé avec 4 firmes pharmaceutiques (Laboratoires Roches Hoffman, Laboratoires Astra-Zeneca, Laboratoires Ipsen, Laboratoires Bayer) sous la forme de dons.

III. RESULTATS

La durée de 2 ans de la phase d'inclusion des patients, a été étendue de 2 ans supplémentaires du fait de la pandémie à COVID. Au 1er septembre 2022, la cohorte est toujours active avec 3300 inclusions. Un gel de base a été réalisé au 1er septembre 2021 pour analyser les résultats sur les 2043 premiers patients inclus. Trois cent soixante-dix patients ont été exclus en raison de données manquantes, 30 patients pour lesquels l'analyse histologique ne correspondait pas à un CHC et 3 patients ont retiré leur consentement. Au total, 1640 patients ont été retenus pour cette analyse intermédiaire (Figure supplémentaire 1).

A. Caractéristiques des patients :

Sur l'ensemble de la population, l'âge médian était de 68 ans, avec 85,9% de sexe masculin. Les indices de performances status OMS 0, 1, 2, 3 et 4 concernaient respectivement 65,2%, 28,5%, 5,1%, 1% et 0,1% des patients. Les comorbidités associées étaient le surpoids pour 64,3% des patients avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg/m^2, une hypertension artérielle dans 55,1%, un diabète dans 42,7% et une dyslipidémie dans 23,7% des cas. La consommation d'alcool était en médiane de 40 g/j IQR [20 ;100] chez les patients l'ayant déclarée. La consommation de 3 tasses de café ou plus concernait 30,9% des patients (Tableau 1). Les étiologies de maladie du foie étaient : alcool seul (29,3%), alcool plus virus (6,5%), alcool plus métabolique (19,5%), métabolique seul (15,6%), métabolique plus virus (1,3%) hépatite C seule (8,7%, hépatite B seule (4,6%), hémochromatose seule (1,4%), autres (8,5%), 2 causes ou plus (31,4%), 3 causes ou plus (2%). En prenant en compte les étiologies mixtes, la consommation excessive d'alcool est présente chez 58,5% des patients et le syndrome métabolique chez 39%. La cirrhose était présente dans 70,8% des cas avec une hypertension portale dans 39%, des VO de grade ≥ 2 dans 28,4% et des antécédents de ligatures élastiques des VO dans 2,4% des cas. La fonction hépatique était très majoritairement compensée avec un score de Child-Pugh A dans 77,8%, B dans 20,3% et C dans 1,9% des cas. Le score médian de MELD était à 9, IQR [7 ;11]. Les constantes biologiques principales étaient : TP 82% [70 ;92], AST 49 UI/L [34 ;74], ALT 37 UI/L [25 ;54], bilirubine 14 µmol/L [9,7 ;23], albumine 37 g/L [32,8 ;40,6], créatinine 72 µmol/L [60 ;89], sodium 138 mmol/L [136 ;140], CRP 7 mg/L [3,7 ;17,6], et plaquettes à 154 G/L [107 ;222].

La répartition des stades de la classification BCLC 0, A, B, C et D était respectivement de 6,1%, 29,8%, 28,8%, 32,1% et 3,2% des cas. Il n'y avait pas de différence entre les groupes BCLC concernant le sexe ratio à prédominance masculine (p=0,13), la consommation d'alcool

(p=0,09) et de café (p=0,31), les co-morbidités diabète (p=0,36), hypertension artérielle (p=0,21) et dyslipidémie (p=0,61), hormis pour le poids plus faible pour les patients BCLC C et D avec respectivement des médianes de 73 et 77 kg contre 79 kg dans l'ensemble de la population (p<0,001). De façon attendue, le score OMS 0 était très fréquent dans 81,5% et 80,7% pour les stades précoces BCLC 0 et A versus 48,5% et 25,6% pour les stades avancés BCLC C et D (p=0,004). De même, la fonction hépatique était compensée avec un score de Child Pugh A pour 91,8% et 84,1% des groupes BCLC 0 et A, versus 74,7% et 21,2% pour les stades avancés BCLC C et D (p=0,0004). Ainsi, pour les patients au stade BCLC D, les paramètres biologiques reflétant l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale (TP, INR, albumine, bilirubine, plaquettes, hémoglobine) étaient significativement plus altérés, avec un score de MELD plus élevé à 17 (p<0,001). Les patients au stade le plus avancé BCLC D avaient aussi des désordres biologiques plus fréquents comme une urée plasmatique plus élevée (p=0,003), une natrémie plus basse (p<0,001), des transaminases plus élevées (p=0,0012), et une CRP plus élevée (p<0,001). L'AFP était plus élevée pour les stades avancés BCLC C et D avec respectivement une médiane de 58,8 ng/mL contre 39 ng/mL (p=0,02). Enfin il n'y avait pas de différence concernant la présence de VO de grade 2 (p=0,99).

Comparativement aux anciens cas de CHC, les nouveaux cas étaient plus jeunes (p=0,002), et étaient davantage des consommateurs d'alcool actifs (p<0,001) (Tableau supplémentaire 1), avec une hépatopathie plus souvent liée à une consommation excessive d'alcool seule (31,6% versus 24,3%, p=0,002) et moins souvent d'origine métabolique (37,2% versus 43,1%, p=0,02). Les nouveaux cas de CHC avaient également une fonction hépatique plus altérée avec 75,9% de Child Pugh A versus 82,2% (p=0,003), un score de MELD plus élevé (p=0,006). Les autres différences significatives pour les nouveaux cas concernaient le TP (p=0,02) et la natrémie (p=0,02) plus bas, les AST (p=0,02) et les plaquettes (0,001) plus élevées, l'hémoglobine plus basse (p=0,01), et plus d'hypertension portale (0,002).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients

Médiane [IQR]	**Population globale (n=1640)**	**BCLC 0 (n=100)**	**BCLC A (n=488)**	**BCLC B (n=472)**	**BCLC C (n=527)**	**BCLC D (n=53)**	**p**
Caractéristiques démographiques							
Age (années) (n=1640)	68 [61;74]	66 [60;71]	68 [61;73]	68 [63;75,0]	68 [61;73,0]	64 [59;71]	0,0016
Sexe masculin n (%) (n=1640)	1410 (85,9)	85 (85)	409 (83,8)	420 (89)	453 (86)	43 (81,1)	0,133
Poids (kg) (n=1470)	79 [70;90]	80 [71;90]	82 [70;92]	80 [70;93]	76 [65,8;86]	73 [67,5;84,3]	<0,001
IMC (kg/m^2) (n=1419)	26,8 [23,7;301]	26,8 [24,3;29,7]	27,1 [24,2;30,8]	27,3 [24,3;30,8]	25,9 [22,8;28,7]	25,8 [23,2;28,5]	<0,001
IMC ≥ 25 n (%) (n=1419)	912 (64,3%)	56 (56%)	281 (57,6%)	285 (60,4%)	267 (50,7%)	23 (43,4%)	0,005
Score OMS (n= 1455) n (%)							
OMS 0	949 (65,2)	80 (85,1)	342 (80,7)	287 (68)	229 (48,5)	11 (25,6)	0,0004
OMS 1	415 (28,5)	13 (13,8)	68 (16)	120 (28,4)	200 (42,4)	14 (32,6)	
OMS 2	74 (5,1)	1 (1,1)	12 (2,8)	13 (3,1)	40 (8,5)	8 (18,6)	
OMS 3	15 (1)	0 (0)	2 (0,5)	2 (0,5)	3 (0,6)	8 (18,6)	
OMS 4	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4,7)	
Consommation d'alcool (n=1477) n (%)							
Non-consommateur	221 (15)	19 (21,8)	61 (13,8)	52 (12,2)	85 (18)	4 (8,2)	0,09
Ancien consommateur	736 (49,8)	45 (51,7)	212 (48,1)	219 (51,3)	233 (49,3)	27 (55,1)	
Abstinence en cours	89 (6)	6 (6,9)	31 (7)	23 (5,4)	25 (5,3)	4 (8,2)	
Consommateur actif	431 (29,2)	17 (19,5)	137 (13,1)	133 (31,1)	130 (27,5)	14 (28,6)	
Alcool (g/d)* (n=307)	40 [20;100]	65 [20;135]	40 [20;80]	40 [20;140]	40 [20;87,5]	40 [21,7;62,5]	0,31
Consommation de café (%) (n=666) n (%)							
Non-consommateur	111(13.8)	10(20.0)	35(14.9)	28(10.9)	32(13.5)	6(25.0)	0,03
Ancien consommateur	63(7.8)	3(6.0)	14(6.0)	26(10.1)	17(7.2)	3(12.5)	
Consommateur actif	629(78.3)	37(74.0)	186(79.1)	203(79.0)	188(79.3)	15(62.5)	
< 3 tasses / jour	460 (69,1)	27 (69,2)	136 (70,8)	157 (70,7)	125 (64,1)	15 (83,3)	0,48
≥ 3 tasses / jour	206 (30,9)	12 (30,8)	56 (29,2)	65 (29,3)	70 (35,9)	3 (16,7)	
Comorbidités (n=1640) n (%)							
Diabète	700 (42,7)	41 (41)	209 (42,8)	217 (46)	216 (41)	17 (32,1)	0,36
Hypertension artérielle	903 (55,1)	49 (49)	270 (55,3)	268 (56,8)	295 (56)	21 (39,6)	0,21
Dyslipidémie	389 (23,7)	24 (24)	112 (22,9)	119 (25,2)	125 (23, 7)	9 (16,9)	0,612
Etiologie de l'hépatopathie (n=1639) n (%)							
Patients avec au moins l'étiologie alcool	959 (58,5)	50 (50)	290 (59,4)	299 (63,3)	280 (53,1)	40 (76,9)	0,0004
Patients avec au moins l'étiologie métabolique	640 (39)	43 (43)	200 (41)	194 (41,1)	186 (35,3)	17 (32,7)	0,16

Patients avec au moins l'étiologie virus (VHB/VHC)	382 (23,3)	30 (30)	102 (20,9)	88 (18,6)	148 (28,1)	14 (26,9)	0,002
Patients avec au moins l'étiologie hémochromatose	64 (3,9)	3 (3)	17 (3,5)	17 (3,6)	24 (4,6)	3 (5,8)	0,77
Alcool seul	481 (29,3)	21 (21)	146 (29,9)	154 (32,6)	140 (26,6)	20 (38,5)	0,03
Métabolique seul	256 (15,6)	19 (19)	74 (15,2)	61 (12,9)	80 (15,2)	6 (11,5)	0,5
Virus seul	226 (13,8)	18 (18)	55 (11,3)	57 (12,1)	90 (17,1)	6 (11,5)	0,04
VHC seul	142 (8,7)	9 (9)	41 (8,4)	37(7,8)	51 (9,7)	4 (7,5)	0,8
VHB seul	76 (4,6)	6 (6)	14 (2,86)	17(3,6)	38 (7,2)	1 (1,9)	0,008
Hémochromatose seule	23 (1,4)	0 (0)	7 (1,4)	10 (2,1)	6 (1,1)	0 (0)	0,5
Patients ≥ 2 étiologies	514 (31,4)	33 (33)	156 (31,9)	154 (32,6)	151 (28,7)	20 (38,5)	0,43
Alcool + métabolique	320 (19,5)	19 (19)	98 (20,1)	116 (24,6)	78 (14,8)	9 (16,9)	0,004
Alcool + virus	107 (6,5)	7 (7)	32 (6,5)	21 (4,4)	41 (7,8)	6 (11,3)	0,1
Métabolique + virus	21 (1,3)	2 (2)	8 (1,6)	5 (1,1)	6 (1,1)	0 (0)	0,8
Patients ≥ 3 étiologies	32 (2)	2 (2)	10 (2)	5 (1,0)	13 (2,5)	2 (3,8)	0,3
Autres	139 (8,5)	9 (9)	44 (9)	33 (6,9)	53 (10,1)	0 (0)	0,04
Paramètres biologiques, médiane [IQR]							
TP (%) (n=1515)	82 [70;92]	86 [75,3;98,7]	84 [71;93]	82 [71;92,8]	81,5 [70;91]	53 [46;70]	<0,001
INR (n=1324)	1,1 [1;1,2]	1,1 [1;1,2]	1,1 [1;1,2]	1,1 [1;1,2]	1,1 [1;1,2]	1,4 [1,2;1,7]	0,0001
Urée (mmol/L) (n=1209)	5,6 [4,1;7,4]	5,9 [4,5;7,6]	5,6 [4,1;7,3]	5,5 [4;7]	5,7 [4,2;7,8]	6,5 [4,5;9,5]	0,003
Créatinine (µmol/L) (n=1548)	72 [60;89]	76 [58,8;94,5]	72 [61;89]	71 [60;88,1]	72 [58;89]	71 [60;111,5]	0,91
Albumine (g/L) (n=1412)	37 [32,8;40,6]	40 [36;42,7]	38 [34;41]	37 [33;40]	36 [32;39]	29,4 [27,6;34,2]	<0,001
Natrémie (mmol/L) (n=1504)	138 [136;140]	138 [137;140,8]	139 [137;141]	138 [136;140]	138 [136;140]	135 [132;138,5]	<0,001
AST (U/L) (n=1508)	49 [34;74]	40 [27;53]	42 [30;60]	49 [34;68,5]	59 [41;103,5]	73 [49;109]	<0,001
ALT (U/L) (n=1524)	37 [25;54]	32 [21;47,5]	34 [23,5;49]	36 [25;54]	42 [28;65]	35 [22;56]	0,0012
GGT (U/L) (n=1478)	155,5 [80;290]	90 [46;190]	127 [68;244]	155 [83;294]	211 [111;380]	99 [55;160]	<0,001
PAL (U/L) (n=1506)	124 [91;185]	98 [75;125]	111 [85;150,]	120 [89;175]	159,5 [113;240]	139,5 [108;204]	<0,001
Bilirubine (µmol/L) (n=1548)	14 [9,7;23]	12 [8,5;18]	14 [9;22]	14 [9;23]	15 [10;23]	55 [22;88]	<0,001
AFP (ng/mL) (n=1385)	39 [7;562]	6,5 [3;13,7]	6,6 [3,7;26,3]	13,0 [6;108]	58,8 [7;977,9]	27,9 [8;422]	0,02
CRP (mg/L) (n=844)	7 [3,7;17,6]	3 [2,2;7,5]	4,9 [3;11,8]	6,9 [3,9;15]	13,5 [6;41]	13,7 [5;37]	<0,001
Hémoglobine (g/dL) (n=1535)	13,3 [11,8;15]	14,1 [12;15]	13,6 [12;14,9]	13,6 [12;14,8]	12,9 [11,4;14]	11,7 [11;12,9]	<0,001

Neutrophiles (10^3/mm3) (n=1430)	3,8 [2,7;5,1]	3,6 [2,7;5]	3,7 [2,7;4,9]	3,5 [2,7;4,7]	4 [3;5,6]	3,9 [2,6;5,6]	0,02
Lymphocytes (/mm3) (n=1473)	1270 [900;1790]	1645 [1066;2028]	1335 [942;1800]	1300 [930;1800]	1125 [850;1600]	1000 [589;1465]	0,010
Plaquettes (10^9/L) (n=1537)	154 [107;222]	138 [101;213]	146 [100;210]	152 [105;214]	175 [122;255]	109 [75;187]	<0,001
Maladie hépatique							
Cirrhose (%) (n=1571)	1113 (70,8)	68 (68)	339 (69,5)	330 (69,9)	335 (63,5)	41 (77,4)	0,08
MELD score (n=1352)	9 [7;11]	8 [7;10]	8 [7;11]	9 [7;11]	9 [7;11]	17 [13;21]	<0,001
Child Pugh A (n=1593)	1240 (77,8)	90 (91,8)	402 (84,1)	356 (78,2)	381 (74,7)	11 (21,2)	0,0004
Child Pugh B (n=1593)	323 (20,3)	8 (8,2)	76 (15,9)	99 (21,8)	129 (25,3)	11 (21,2)	
Child Pugh C (n=1593)	30 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	30 (57,7)	
Hypertension Portale (n=1627)	635 (39,0)	41 (41)	180 (37,1)	172 (36,9)	206 (39,4)	36 (67,9)	0,02
VO grade ≥ 2 (%) (n=571)	162 (28,4)	11 (11)	47 (9,6)	48 (10,2)	51 (9,7)	5 (9,4)	0,99
Ligatures de VO (%) (n=571)	14 (2,4)	2 (2)	5 (1)	4 (0,8)	3 (0,6)	0 (0)	0,37

* Consommation actuelle d'alcool chez les patients avec un antécédent de consommation excessive d'alcool (sevrés ou non)

B. <u>Caractéristiques du carcinome hépatocellulaire :</u>

Sur l'ensemble de la population, le carcinome hépato cellulaire était diagnostiqué dans les suites d'un programme de dépistage organisé dans 35,2% des cas, et lors d'une complication dans 35,3% des cas (Tableau 2). Le diagnostic reposait sur les critères non-invasifs radiologiques de l'EASL pour 53,7% des cas et une histologie du CHC pour 46,3% des patients. La masse tumorale du CHC comportait un nodule unique dans 41,9%, 2 à 3 nodules dans 30,9%, plus de 3 nodules dans 19,6% et était infiltrative dans 7,7% des cas. La taille du plus gros nodule était inférieure à 30 mm dans 43,3%, entre 30 à 50 mm dans 27,3%, et supérieure à 50 mm dans 29,3% des cas. La thrombose portale était présente dans 6,8% et l'envahissement vasculaire veineux sus-hépatique pour 2,7% des patients. Le taux sérique d'AFP était inférieur à 100 ng/mL dans 71,6%, entre 100 à 400 ng/mL pour 9,3%, et supérieur à 400 ng/mL dans 19,1% des cas. 32,8% des CHC étaient dans les critères de Milan. Les scores AFP 0, 1, 2 et ≥ 3 étaient trouvés respectivement dans 31,4%, 15,2%, 11,3% et 41,7% des cas. Enfin le score ALBI était à -2,4 IQR [-2,7 ;-1,9]. Cent quatre-vingt-six patients présentaient des métastases soit 9,25% de la population. Près de la moitié des métastases (46%) sont localisées au niveau pulmonaire. Le

deuxième site le plus fréquent était l'os avec 18,2% puis le système lymphatique avec 14,8% de métastases ganglionnaires.

Selon les stades du BCLC, le diagnostic du CHC par un programme de dépistage concernait plus souvent les stades précoces, avec 52 % des patients BCLC 0, 40,8 % pour les patients BCLC A, 31,8 % BCLC B et 26,4 % pour les BCLC C et D (p<0,001). A l'inverse, il y avait significativement plus de tumeurs révélées par une complication dans les stades avancés avec 52,8 % pour les BCLC D, 43,3 % pour les BCLC C versus 27,7 % pour les BCLC A et 19 % pour les BCLC 0 (p<0,001). Les stades précoces BCLC 0 et A comportaient respectivement 58 % et 61,3 % de tumeurs dans les critères de Milan. Le CHC multifocal était plus fréquent pour le stade BCLC B avec 39,2 % et 41,5 % des patients avec 2 à 3 nodules et plus de 3 nodules respectivement. Pour les patients avec un CHC avancé BCLC C, 20,4 % avaient une thrombose portale, 8 % avaient une thrombose d'au moins une veine hépatique, et 31,5 % avaient au moins une localisation métastatique. Le diagnostic du CHC était majoritairement fait par radiologie chez les patients BCLC 0 et D avec respectivement 69,4 % et 88,2 %, contrairement aux stades A, B et C où la biopsie et la radiologie étaient plus équilibrées (p<0,001) (Tableau 2). Enfin les taux d'AFP ≥ 400 ng/mL étaient de 4,4 %, 10,5 %, 15,2 %, 33 % et 26,5 % respectivement pour les BCLC 0, A, B, C (p< 0,001).

Tableau 2 : Caractéristiques du Carcinome hépatocellulaire

	Population globale (n=1640)	**BCLC 0 (n=100)**	**BCLC A (n=488)**	**BCLC B (n=472)**	**BCLC C (n=527)**	**BCLC D (n=53)**	**p**
Mode de découverte (n=1537) n (%)							
Dépistage	554 (35,2)	52 (52)	199 (40,8)	150 (31,8)	139 (26,4)	14 (26,4)	<0,001
Complication	555 (35,3)	19 (19)	135 (27,7)	145 (30,7)	228 (43,3)	28 (52,8)	
Fortuite	464 (29,5)	24 (24)	139 (28,5)	152 (32,2)	141 (26,8)	8 (15,1)	
Mode de diagnostic (n=1587) n (%)							
Histologie	734 (46,3)	29 (29,9)	197 (41,69)	210 (46,6)	292 (56,7)	6 (11,8)	<0,001
Imagerie	853 (53,7)	68 (69,4)	279 (58,1)	239 (53,4)	222 (43,3)	45(88,2)	
Nombre de nodules (n=1640) n (%)							
1 nodule	623 (41,9)	86 (86,9)	289 (62,3)	76 (16,3)	156 (33)	16 (34,8)	<0,001
2-3 nodules	475 (30,9)	0 (0)	152 (32,8)	183 (39,2)	110 (23,3)	19 (41,3)	
>3 nodules	323 (19,6)	0 (0)	14 (3)	194 (41,5)	108 (22,8)	6 (13)	
Infiltrant	128 (7,7)	0 (0)	9 (1,9)	14 (3)	99 (20,9)	5 (10,9)	
Taille du plus gros nodule (mm) (n=1416) n (%)							
< 30 mm	513 (43,4)	60 (100)	232 (58,3)	107 (29,4)	99 (28,6)	15 (41,7)	<0,001
30 – 50 mm	327 (27,3)	0 (0)	108 (27,1)	134 (36,8)	74 (21,4)	11 (30,6)	
>50 mm	364 (29,3)	0 (0)	58 (14,6)	123 (33,8)	173 (50)	10 (27,8)	

Envahissement du tronc porte (%)	111 (6,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	105 (20,4)	6 (11,3)	<0,001
Thrombose veineuse hépatique (%)	45 (2,7)	0 (0)	2 (0,4)	1 (0,2)	41 (8)	1 (1,9)	1
Métastases (n=176) n (%)							
Adénopathie	26 (14,8)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	24 (14,5)	0 (0)	0,07
Pulmonaire	81 (46)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	77 (46,4)	4 (50)	
Osseuse	32 (18,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	29 (17,5)	3 (37,5)	
Autre	37 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	36 (21,7)	1 (12,5)	
AFP (ng/mL) (n=1385) n (%)							
AFP < 100	992 (71,6)	83 (92,2)	351 (84)	295 (74,5)	240 (54,2)	23 (60,5)	<0,001
AFP 100-400	129 (9,3)	3 (3,3)	23 (5,5)	41 (10,4)	57 (12,9)	5 (13,2)	
AFP ≥ 400	264 (19,1)	4 (4,4)	44 (10,5)	60 (15,2)	146 (33)	10 (26,3)	
Score AFP (n=1478) n (%)							
0	470 (31,8)	79 (81)	248 (53,9)	60 (14,2)	72 (15,7)	11 (27,5)	<0,001
1	224 (15,2)	4 (4)	89 (19,3)	88 (20,9)	39 (8,5)	4 (10)	
2	167 (11,3)	1 (1)	31 (6,7)	61 (14,5)	68 (14,8)	6 (15)	
≥3	617 (41,7)	14 (14)	92 (20)	213 (50,5)	279 (60,9)	19 (47,5)	
Critères de Milan (n=1640)	538 (32,8)	58 (58)	299 (61,3)	79 (16,7)	87 (16,5)	15 (28,3)	<0,001
Score ALBI* (n=1600)	-2,4 [-2,7;-1,9]	-2,7 [-2,9;-2,3]	-2,5 [-2,8;-2,0]	-2,4 [-2,7;-1,9]	-2,2 [-2,6;-1,9]	-1,3 [-1,8;-1,1]	<0,001

* score ALBI : (log10bilirubine (µmol/L)*0,66) + (Albumine (g/L)*-0,085)

C. <u>Survie des patients avec le carcinome hépatocellulaire :</u>

Après un suivi médian de 17,5 mois IC95% [17,04 ;18,24], IQR [13,44 ;23,28], 515 patients décédaient (31,4%). Les pourcentages de survie à 6 mois, 1 an et 18 mois étaient de 83,9 % IC95% [82,2 ; 85,7], 74,8% [72,7 ; 77] et 67,3 % [64,8 ; 69,8] sur l'ensemble de la cohorte (n=1640), avec des survies comparables pour les patients ayant un suivi d'au moins 1 an (n=1370) (Tableau 3). Les pourcentages de survie à 1 an étaient respectivement pour les stades BCLC 0, A, B, C et D de 94,6% [90,1 ; 99,3], 89,3% [86,5 ; 92,1], 80,2% [76,6 ; 83,9], 56,3% [52,1 ; 60,7] et 39,3% [28,0 ; 55,0], avec des courbes de survie actuarielle significativement différentes (test du log-rank p<0,0001) (Figure 2). Les médianes de survie globale pour les BCLC 0, A et B n'étaient pas atteintes. Elles étaient de 15,6 mois pour les stades BCLC C et 6 mois pour les BCLC D.

Les courbes de survie actuarielle selon les étiologies exclusives alcool, métabolique, virus et hémochromatose ne montraient pas de différence significative (p=0,58) (Figure 2). La comparaison de la présence d'une seule étiologie exclusive contre 2 étiologies associées ne

montrait pas de différence de survie actuarielle, pour alcool seul versus alcool plus métabolique versus alcool plus virus (p=0,53), et pour métabolique seul versus métabolique plus alcool ou métabolique plus virus (p=0,73) (Figure supplémentaire 2).

Concernant le mode de diagnostic, les pourcentages de survie à 1 an étaient respectivement pour dépistage, découverte fortuite et complication de 84,7% [81,1;88,5], 65,7% [61,3;70,5] et 82,3% [78,1;86,9], avec des courbes de survie actuarielle significativement différentes (test du log-rank p<0,0001) (Figure 2D). Les médianes de survie globale pour dépistage et découverte fortuite n'étaient pas atteintes. Elle était de 28 mois IC 95%[25,2;-] pour le diagnostic par complication.

Selon le score AFP pronostique du CHC, les pourcentages de survies à 1 étaient de 89% IC95% [86,2 ; 91,9], 81,3% [76,2 ; 86,7], 69,8% [63,1 ; 77,3] et 65,2% [61,5 ; 69,2] respectivement les scores AFP 0, 1, 2 et 3 (Tableau 3), avec des courbes de survie actuarielle significativement différente (p<0,0001) (Figure 3). Les patients avec un CHC dans les critères de Milan avaient une survie de 86,0% IC95% [83,1 ; 89,1] à 1 an en comparaison à 67,0% [63,9 ; 70,4] pour les patients en dehors de ces critères, avec des courbes de survie actuarielle significative (p<0,0001). Selon le score ALBI 1, 2 et 3, les pourcentages de survie à 1 an étaient respectivement de 86,4% IC95% [83,4 ; 89,5], 71,5% [68,4 ; 74,8] et 38,9% [30,3 ; 50,0], avec des courbes actuarielles de survie différentes (p<0,0001).

Figure 2 : Courbes de survie pour la population globale (A), les étiologies exclusives de la maladie hépatique (B), les stades BCLC (C).

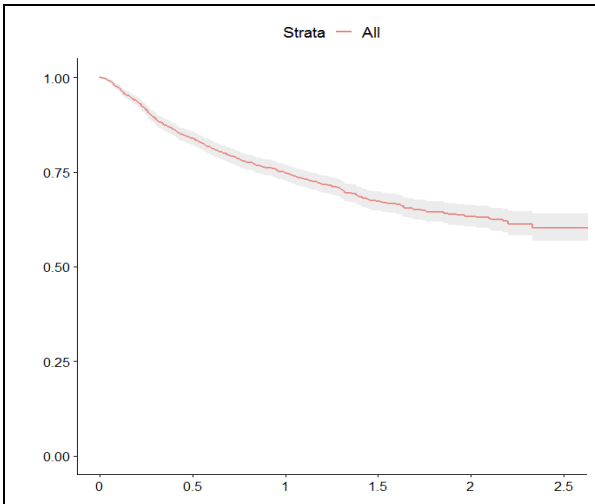

Fig 2A : Courbe de survie population globale (n=1640)

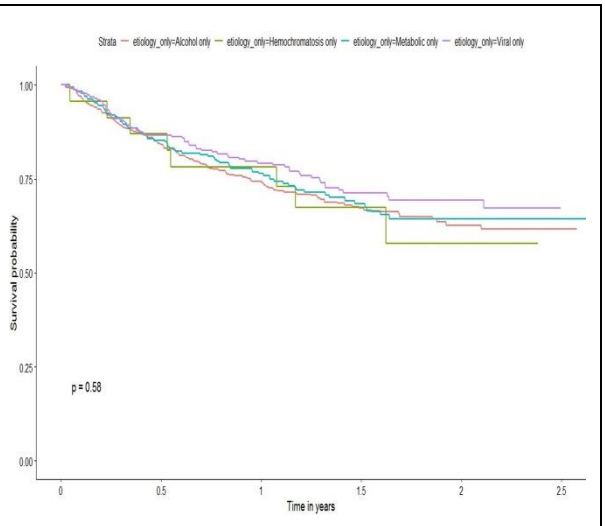

Fig 2B : Courbes de survie selon les étiologies exclusives alcool, métabolique, virus et hémochromatose (Kaplan Meier)

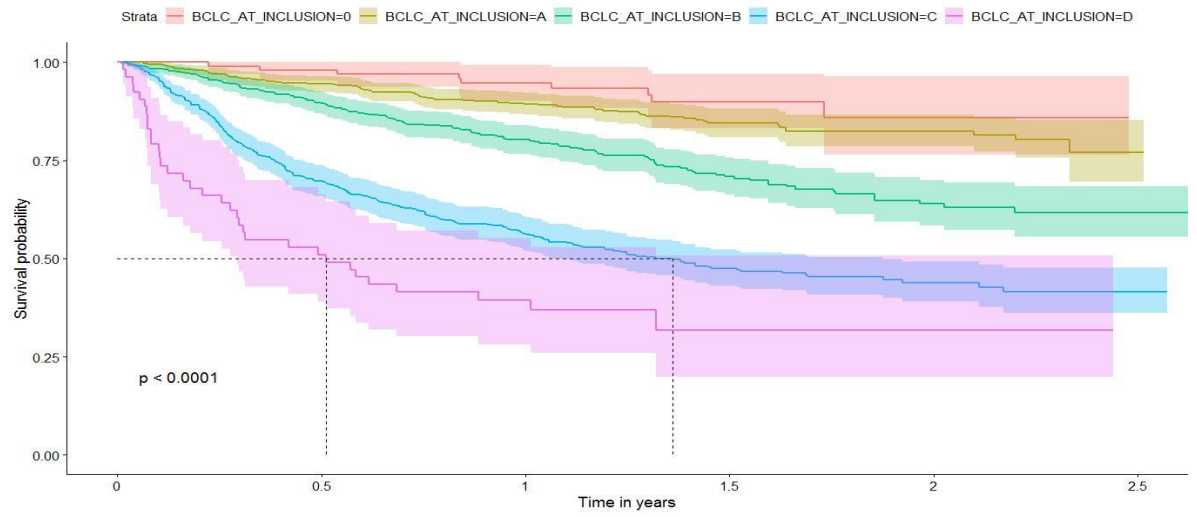

Fig 2C : Courbes de survie selon les groupes BCLC 0 à D (Kaplan Meier)

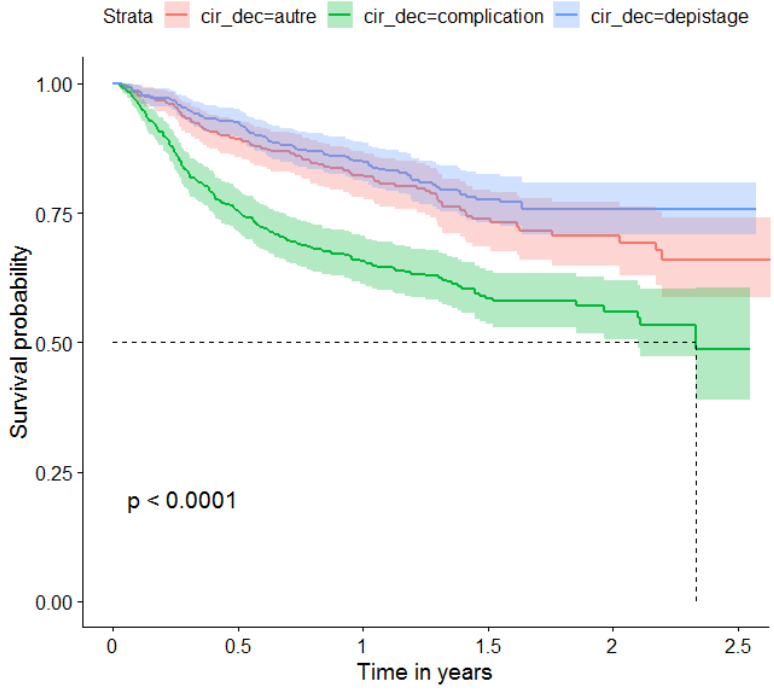

Fig 2D : Courbes de survie selon le mode de diagnostic : dépistage, découverte fortuite et complication (Kaplan Meier)

Tableau 3 : Survie globale des patients avec un CHC, à 6, 12 et 18 mois

		Probabilité de Survie (%) [IC95]		
		6 mois	**12 mois**	**18 mois**
Population globale (n=1640)		83,9 [82,2;85,7]	74,8 [72,7;77,0]	67,3 [64,8;69,8]
Avec un suivi > 1 an (n=1370)		83,5 [81,5;85,5]	73,9 [71,6;76,2]	66,4 [63,8;69,1]
Diagnostic	**Dépistage**	92,4[89,7;95,1]	84,7[81,1;88,5]	77,6[73,1;82,4]
	Fortuit	89,2[85,7;92,8]	82,3[78,1;86,9]	73,8[68,4;79,5]
	Complication	75,3[71,3;79,5]	65,7[61,3;70,5]	58,4[53,5;63,8]
BCLC	**0 (n=100)**	98,0 [95,3;100]	94,6 [90,1;99,3]	89,8 [83,2;97,0]
	A (n=488)	94,4 [92,4;96,5]	89,3 [86,5;92,1]	84,5 [80,9;88,1]
	B (n=472)	89,5 [86,8;92,4]	80,2 [76,6;83,9]	70,8 [66,3;75,7]
	C (n=527)	69,8 [65,9;73,8]	56,3 [52,1;60,7]	47,4 [43,1;52,3]
	D (n=53)	50,9 [39,1;66,4]	39,3 [28,0;55,0]	31,7 [19,8;50,6]
Score AFP	**0 (n=470)**	94,4 [92,4;96,5]	89,0 [86,2;91,9]	84,2 [80,5;87,8]
	1 (n=224)	90,1 [86,3;94,1]	81,3 [76,2;86,7]	74,1 [68,1;80,7]
	2 (n=167)	80,1 [74,3;86,4]	69,8 [63,1;77,3]	60,7 [53,1;69,4]
	≥3 (n=617)	76,8 [73,5;80,2]	65,2 [61,5;69,2]	55,3 [51,1;59,9]
Milan	**Avec (n=538)**	92,0 [89,7;94,3]	86,0 [83,1;89,1]	79,9 [76,3;83,7]
	Sans (n=815)	78,7 [75,9;81,5]	67,0 [63,9;70,4]	58,0 [54,4;61,9]
Score ALBI	**1 (n=502)**	91,2 [88,7;93,7]	86,4 [83,4;89,5]	79,5 [75,6;83,6]
	2 (n=792)	82,5 [79,9;85,2]	71,5 [68,4;74,8]	64,5 [61,0;68,3]
	3 (n=97)	52,6 [43,5;63,5]	38,9 [30,3;50,0]	32,3 [23,7;44,2]
Traitement	**Curatif (n=315)**	95,8 [93,7;98,1]	92,9 [90,1;95,8]	90,9 [87,6;94,3]
	Locorégional (n=295)	92,5 [89,6;95,6]	82,2 [77,9;86,8]	71,1 [65,5;77,1]
	Systémique (n=221)	70,0 [64,2;76,4]	57,8 [51,6;64,9]	44,5 [37,6;52,6]
	Soins de supports (n=34)	49,8 [35,5;69,9]	23,9 [12,9;44,7]	20,5 [10,3 ;41,1]
	TKI (n=118)	60,3[52,0;69,9]	42,9[34,7;53,2]	35,8[27,8;46,1]
	Immunothérapie anti-VEGF (n=183)	78,4[72,5;84,7]	66,5[59,6;74,1]	46,6[36,9;58,9]

Figure 3 : Courbes de survie selon les critères de Milan (A), le score ALBI (B), le score AFP (C), les traitements appliqués à baseline (D), immunothérapie plus anti-VEGF versus sorafenib (E)

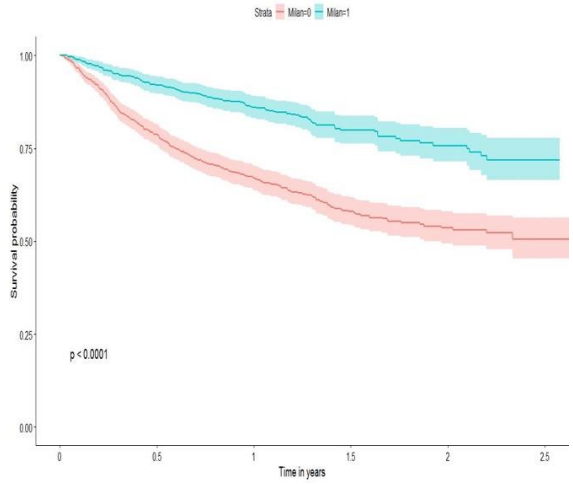

Fig 3A : Courbes de survie selon les critères de Milan (Kaplan Meier)

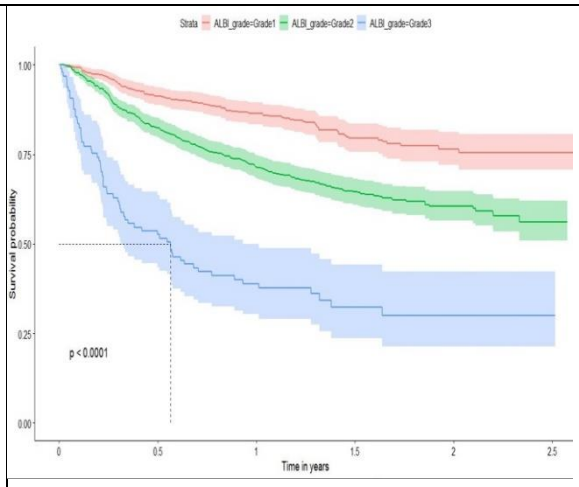

Fig 3B : Courbes de survie selon le score ALBI (Kaplan Meier)

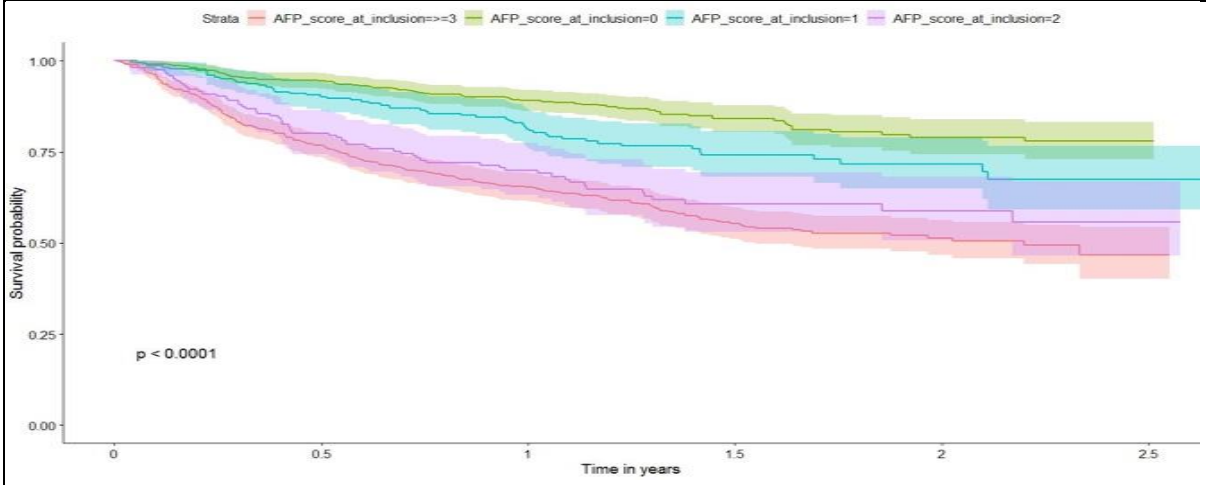

Fig 3C : Courbes de survie selon le score AFP (Kaplan Meier)

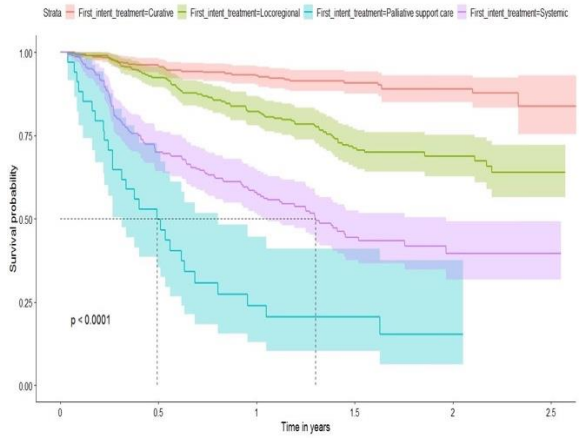

Fig 3D : Courbes de survie selon les traitements appliqués à Baseline (curatif, loco régional, systémique, palliatif)

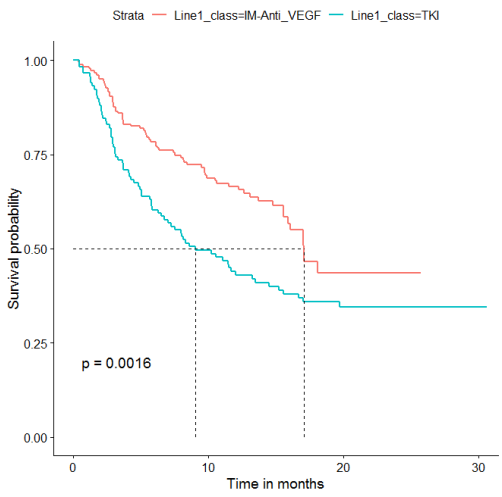

Fig 3E : Courbes de survie Immunothérapie plus anti-VEGF versus sorafenib

D. Traitements du carcinome hépatocellulaire :

Les patients de l'ensemble de la cohorte ont reçu en première intention un traitement curatif dans 40,5% des cas, un traitement locorégional dans 36,2% des cas, un traitement systémique dans 19,2% des cas, et un traitement palliatif dans 4% des cas (Figure 4A). En prenant en compte l'application possible de plusieurs traitements par patient, 44,4% ont reçu au moins 1 traitement curatif (17,2% au moins une résection, 24,1% au moins un traitement percutané, 3,2% une transplantation hépatique), 42,2% au moins un traitement locorégional (au moins 32,7% une TACE, 10,2% une SIRT, et 5,3% une radiothérapie), 40,9% au moins un traitement systémique (au moins18,8% une TKI, 18,8% une association immunothérapie anti-VEGF, association de 2 immunothérapies 1,2%, association immunothérapie TKI 1%, immunothérapie seule 0,7%, chimiothérapie 0,1%, autres 0,4%), et 9,1% un traitement palliatif (Figure 4B).

Figure 4 : Traitement du carcinome hépatocellulaire appliqué en première intention (A), et au cours du suivi (B)

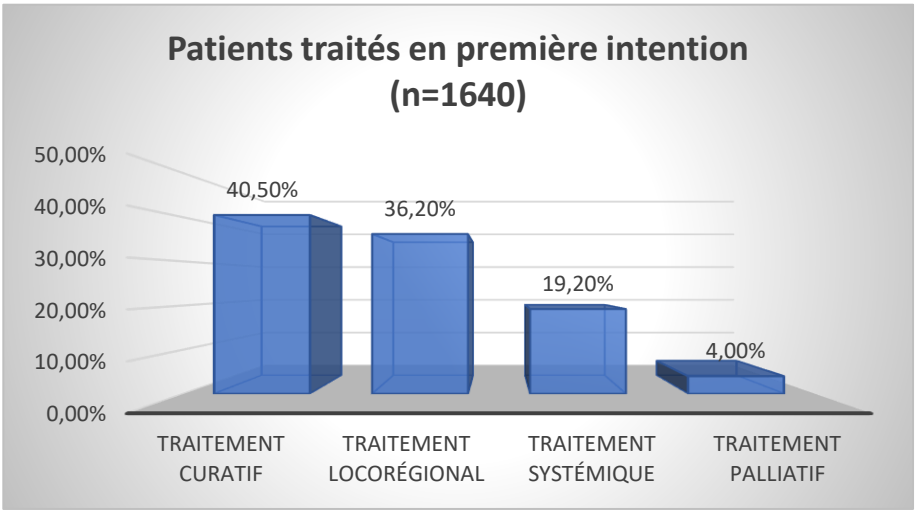

Fig 4A : Traitements de 1ère intention

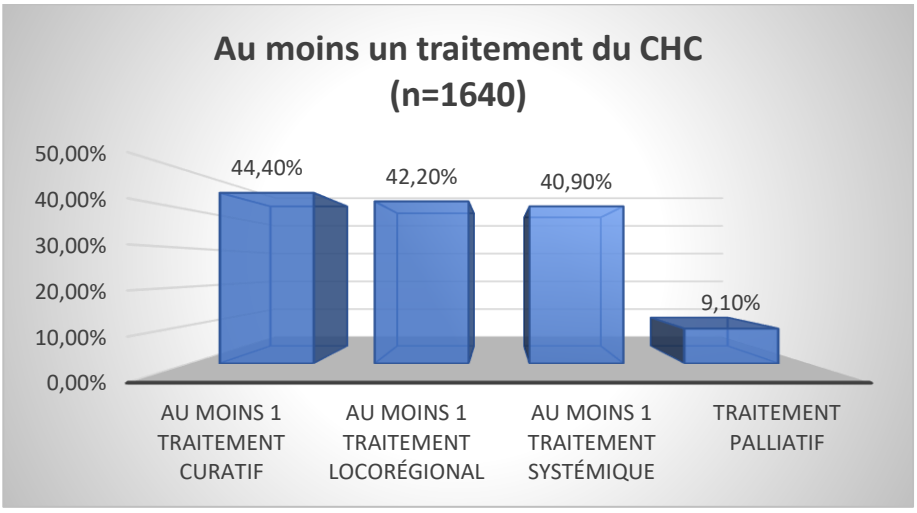

Fig 4B : patients ayant reçu au moins 1 traitement

Les survies à 1 an étaient de 92,9% IC95% [90,1 ; 95,8] pour les patients ayant reçu un traitement curatif, 82,2% [77,9 ; 86,8] pour ceux ayant reçu un traitement locorégional, 57,8% [51,6 ; 64,9] pour ceux ayant reçu un traitement systémique et 23,9% [12,9 ; 44,7] pour ceux ayant reçu des soins de supports exclusifs (Tableau 3). Les courbes de survies actuarielles étaient significativement différentes (p<0,0001) (Figure 3D).

Concernant les patients avec un traitement systémique en première ligne, ceux ayant reçu une immunothérapie avec un anti-VEGF avaient une probabilité de survie significativement plus importante (p=0,0016) que ceux ayant reçu un TKI avec une médiane de survie respectivement de 17 mois (IC 95% [15,6 ;-]) versus 9 mois (IC 95% [6,7 ;15,2]) (Figure 3E). Les pourcentages de survie à 1 an étaient de 42,9% [34,7%;53,2%] pour ceux ayant reçu une TKI, et 66,5% [59,6%;74,1%] pour ceux ayant reçu une immunothérapie avec un anti-VEGF (Tableau 3).

E. Qualité de vie des patients avec un CHC :

Le score global médian de qualité de vie à l'inclusion était de 66,7 IQR [50 ;83,3] (Tableau 4). Les principaux symptômes des patients étaient les douleurs et l'insomnie.

Tableau 4 : Qualité de vie à baseline selon EORTC QLQ-C30 et QLQ-HCC18 pour les nouveaux cas de CHC

Qualité de vie des patients avec un nouveau CHC (n=1134) Médiane [IQR]				
EORTC QLQ-C30			**EORTC QLQ-HCC18**	
Score global (n=779)		66,7 [50;83,3]		
Activités	Physiques (n=791)	86,7 [66,7;100]	Fatigue (n=777)	22,2 [11,1;44,4]
	Professionnelles et de loisirs (n=786)	100 [66,7;100]	Image corporelle (n=779)	16,7 [0,0;33,3]
	Emotionnelles (n=786)	83,3 [66,7;97,9]	Ictère (n=780)	0,0 [0,0;16,7]
	Cognitives (n=788)	100 [83,3;100]	Nutrition (n=779)	6,7 [0,0;20,0]
	Sociales (n=787)	100 [83,3;100]	Douleur (n=780)	16,7 [0,0;33,3]
Symptômes	Fatigue (n=788)	33,3 [11,1;44,4]	Fièvre (n=781)	0,0 [0;0]
	Nausée et vomissement (n=789)	0,0 [0,0;0,0]	Ascite (n=774)	0,0 [0,0,33,3]
	Douleur (n=789)	16,7 [0,0;33,3]	Activité sexuelle (n=603)	0,0 [0,0,33,3]
	Dyspnée (n=780)	0,0 [0,0;33,3]		
	Insomnie (n=787)	33,3 [0,0;66,7]		
	Anorexie (n=786)	0,0 [0,0;33,3]		
	Constipation (n=785)	0,0 [0,0;33,3]		
	Diarrhée (n=782)	0,0 [0,0;33,3]		
	Difficultées financières (n=782)	0,0 [0,0;0,0]		

IV. DISCUSSION

Le CHC est une tumeur de pronostic sombre dont l'incidence est en constante augmentation (1,2,5,7). Des données épidémiologiques récentes sont nécessaires. Nous présentons l'analyse des 2000 premiers patients inclus dans la cohorte CHIEF. Il s'agit à notre connaissance de la plus grande cohorte prospective française de patients atteints d'un CHC (6,29–31). Les avantages de la cohorte CHIEF sont d'être prospective, de couvrir l'ensemble du territoire français avec 31 centres, la plupart universitaires et experts dans la prise en charge du CHC, et d'enregistrer les données en vie réelle sur la période actuelle marquée par un changement de paradigme avec l'arrivée de l'immunothérapie dans le CHC. L'évolution épidémiologique du CHC en France peut ainsi être comparée depuis 2008-2009 avec les données issues de la cohorte CHANGH constituée de patients des hôpitaux généraux, puis sur la période 2012-2015 avec les données sur tous les patients hospitalisés en France pour un CHC colligées par le PMSI à vocation administrative, et récemment les résultats du Système National des Données de Santé (SNDS) pour la période 2015-2017, et enfin notre cohorte CHIEF qui couvre la dernière période 2019 à 2021 (6,29–31).

Les caractéristiques épidémiologiques de notre cohorte étaient comparables aux principales cohortes françaises concernant l'âge médian de 68 ans et la forte prédominance masculine avec 85,9% d'hommes (6,29–31). Cependant, nous avions près de 2 fois plus de patients en surpoids avec 64,3% de patients avec un IMC >25 kg/m^2 contre 30,9% de patients avec un IMC > 28 kg/m^2 dans une série ancienne, et aussi plus de patients diabétiques et ou avec une hypertension artérielle, ce qui souligne la part métabolique grandissante parmi les étiologies de maladie du foie associée au CHC (6,29). L'alcool seul ou associé avec le surpoids ou les virus représentait encore la première étiologie avec 58,6% des causes de maladie du foie, comme décrit dans la littérature (6,29,30). Le foie métabolique seul ou associé avec l'alcool ou les virus représentait la 2ème étiologie avec 39% des maladies du foie, en comparaison à aucune cause métabolique décrite (ou sa non prise en compte) dans la cohorte CHANGH de 2008-2009, et 52 % dans l'étude plus récente du SNDS 2015-2017 (29,30). Nos données confirment donc l'augmentation progressive de la prévalence de la NASH parmi les patients atteints d'un CHC, devenue la 2ème cause dans les pays occidentaux alors que sur la période 1990-2015, elle concernait moins de 10% des patients en Europe de l'ouest (32). Ceci est expliqué d'une part par l'augmentation de la prévalence de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète en population générale ainsi que par une meilleure reconnaissance de l'hépatopathie dysmétabolique et de son rôle dans le développement du CHC (12,33,34). Alors que le

diagnostic de NAFLD nécessitait d'exclure les autres causes d'hépatopathie, un consensus d'experts internationaux propose désormais une nouvelle définition appelée Metabolic Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) (35). Ses critères diagnostiques ne nécessitent plus d'exclure les autres causes d'hépatopathie, ce qui participe à l'augmentation du nombre de causes mixtes de cirrhose et de la part globale de la NAFLD dans les cohortes de patients CHC. Dans notre cohorte CHIEF, 70,8% des patients atteints d'un CHC présentaient un stade de cirrhose, ce qui est moins que dans la cohorte rétrospective du PMSI de 2009-2012 avec 73,4%, et dans la cohorte CHANGH de 2008-2009 avec 86% (6,29). Ceci est probablement en lien avec l'augmentation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH, plusieurs séries ayant rapporté 25 à 45% de CHC survenant sur foie non-cirrhotique lors de la NAFLD (36,37). Enfin la 3ème étiologie de maladie du foie dans notre cohorte était les virus des hépatites dans 23,3% des cas, comparable aux données de la cohorte CHANGH et du SNDS avec respectivement 24% et 19,8%, montrant une stabilité depuis au moins les 14 dernières années (29,30).

Un enjeu pronostique est la rentabilité des programmes de dépistage du CHC, recommandé par l'EASL (1). Ce dépistage est plus important dans notre étude avec 35,2% de CHC diagnostiqués versus 22,3% dans la cohorte CHANGH (31), mais cela reste plus faible que le taux d'adhésion à 47% dans une cohorte espagnole et à 58,2% dans un essai randomisé (24,29,38). Néanmoins, le diagnostic par dépistage trouvait 44,2% de formes précoces BCLC 0 et A pouvant bénéficier d'un traitement curatif, contre seulement 27,1% si le CHC est diagnostiqué lors d'une complication, ce qui est moins que l'expérience espagnole avec respectivement 71% pour les dépistés et 38,4% pour les non-dépistés (24). Concernant le diagnostic du CHC, l'utilisation des critères radiologiques non-invasifs était de 53,7% dans notre étude contre 67,6 à 74% dans les séries plus anciennes (29,31). Ceci peut être expliqué par le taux plus important de CHC uni nodulaire et de petite taille dans notre cohorte qui peuvent entrainer des difficultés de diagnostic en imagerie. La part grandissante de CHC sur foie non-cirrhotique nécessite également plus souvent une histologie, par mise en défaut des critères non-invasifs de CHC (1).

La répartition dans CHIEF des classes BCLC 0, A, B, C et D était de 6,1%, 29,8%, 28,9%, 32,1% et 3,2% avec significativement moins de patients BCLC D en comparaison à la cohorte Française CHANGH avec 34,8%, néanmoins plus proche des 11% d'une cohorte espagnole, et comparable à des études italiennes et japonaises avec respectivement 2,5% et 6,5% de BCLC D ainsi que la cohorte internationale BRIDGE (23–25,31,39). Par ailleurs, la particularité de notre cohorte est d'avoir une homogénéité des classes BCLC A, B et C autour de 30%. Pour les BCLC A, ceci est comparable à la cohorte internationale, mais beaucoup plus

variable entre 10,2% et 50,1% sur les cohortes nationales (23–25). Pour les BCLC B, c'est plus élevé que les cohortes nationales entre 18,9% et 19,4%, et la cohorte internationale entre 9% et 11%, et au plus bas la cohorte française CHANGH à seulement 5,7% (23–25,29). Seuls les résultats japonais avait un taux de BCLC B supérieur à nos résultats avec 37,8% (39).

Avec un suivi médian de 17,5 mois, la médiane de la survie globale n'était pas atteinte dans notre étude. Dans la littérature, la médiane de survie globale variait de 9,4 à 10 mois en France (6,31). Le taux de survie à 1 an dans notre cohorte était de 74,8%, très nettement supérieur à celui d'une cohorte française à 45,4% et à une cohorte asiatique avec 46,2%, mais sensiblement inférieur à la survie à 80,1% à 1 an d'une cohorte japonaise (6,29,39,40). Les taux de survie à 1 an dans CHIEF étaient de 94,6%, 89,3%, 80,2%, 56,3%, 39,3% pour les stades BCLC 0, A, B, C et D, avec des médianes de survie atteintes que pour les stades BCLC C et D respectivement 15,6 mois et 6 mois, comparables aux 15 mois pour les BCLC C mais supérieures pour les BCLC D avec 4 mois dans l'étude internationale BRIDGE (25).

L'accès en première intention à un traitement curatif, locorégional et systémique concernait respectivement 40,5%, 36,2% et 19,2% des patients de la cohorte CHIEF, ce qui est plus élevé par rapport aux données du SNDS avec respectivement 31,2%, 15,1% et 12,8% (30). Les taux de survie à 1 an par type de traitements curatifs, locorégionaux, systémiques et soins de support étaient respectivement de 92,9%, 82,2%, et 57,8%, ce qui est plus élevé que les données nationales du SNDS sur une période proche en 2015-2017 avec respectivement 88,7%, 70%, et 32,2% de survie à 1 an (30). Les patients de la cohorte CHIEF semblaient ainsi accéder plus souvent à un traitement curatif, avec un meilleur taux de survie à 1 an (6,30,40). L'amélioration de la chirurgie hépatique, le développement de scores pronostiques plus adaptés au CHC comme ALBI, la prise en compte de l'hypertension portale, ou le score AFP pour la greffe hépatique, et l'amélioration des techniques de destruction percutanée avec l'avènement de techniques multi-aiguilles comme le micro-onde ou la radiofréquence multipolaire permettant d'obtenir des marges de traitement plus importantes et moins de récidives, pourraient tous concourir à ce meilleur pronostic constaté avec ces données de vie réelle, ainsi que la prise en charge dans des centres de niveau 3 experts dans le traitement du CHC en France (41–45). Les patients de la cohorte CHIEF accédaient aussi plus de 2 fois plus souvent à un traitement locorégional, à 36% versus 12% à 16,7% dans d'autres cohortes françaises avec un meilleur taux de survie à 1 an avec 82,2% versus 70 à 82% dans les cohortes françaises, voir même nettement supérieur à celui d'une cohorte asiatique plus ancienne à 50,4% de survie à 1 an (6,29–31,40,46,47). Cette augmentation importante est peut être liée au développement de

la radio-embolisation (SIRT) avec 10,2 % des patients en ayant bénéficié dans notre étude contre à 0 à 7,8% dans les autres cohortes (6,29–31).

L'avènement de l'ère de l'immunothérapie dans les traitements systémiques des patients avec un stade BCLC C est crucial à observer en situation de vie réelle. Dans CHIEF, le point de basculement entre l'usage des TKI et l'usage de l'immunothérapie est observé pour la première fois avec le même pourcentage de patients ayant reçu l'un ou l'autre en 1ère ligne de traitement systémique, c'est-à-dire 22,3% des patients à 2 ans de la mise à disposition de l'association atezolizumab plus bevacizumab en France. Le taux de survie à 1 an des patients ayant bénéficié d'un traitement systémique est très augmenté à 57,8% dans la cohorte CHIEF versus 33,2% pour le SNDS (30). Ceci peut être expliqué par les bénéfices de survie attendu avec l'association atezolizumab plus bevacizumab dans le traitement des formes localement avancées et métastatiques (21). Nos données en vie réelle montrent une médiane de survie dans le groupe atezolizumab plus bevacizumab à 17,05 mois versus 9,0 mois pour le groupe de patients traités par TKI (p=0,0016), très semblable à l'étude d'enregistrement IMbrave 150 de Finn et al (21). Le taux de survie globale à 1 an était de 66,5% IC95% [59,6%-74,1%] pour CHIEF versus 67,2% IC95% [61,3%-73,1] dans IMbrave150 (21).

V. CONCLUSION

En conclusion, l'analyse des 2000 premiers patients de la cohorte CHIEF montre une amélioration de la situation épidémiologique du carcinome hépatocellulaire en France. Le diagnostic par dépistage est associé à un meilleur pronostic. Plus de 40% de patients accèdent aujourd'hui à un traitement curatif. Les taux de survie à 1 an sont meilleurs pour tous les stades du BCLC, et pour tous les types de traitements curatifs, locorégionaux et systémiques, avec la confirmation du bénéfice de survie avec l'association atezolizumab plus bevacizumab.

VI. REFERENCES

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. juill 2018;69(1):182-236.

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA A Cancer J Clin. mai 2021;71(3):209-49.

3. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 1 déc 2019;5(12):1749.

4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. nov 2018;68(6):394-424.

5. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. Int J Cancer. 15 juill 2020;147(2):317-30.

6. Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. Journal of Hepatology. mars 2017;66(3):537-44.

7. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Hepatology. janv 2021;73(S1):4-13.

8. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. janv 2018;68(1):25-32.

9. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: A systematic review. Journal of Hepatology. août 2010;53(2):348-56.

10. Wu CY, Lin JT, Ho HJ, Su CW, Lee TY, Wang SY, et al. Association of Nucleos(t)ide Analogue Therapy With Reduced Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B—A Nationwide Cohort Study. Gastroenterology. juill 2014;147(1):143-151.e5.

11. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-Year Outcomes of the National Hepatitis B Immunization Program in Taiwan. JAMA. 4 sept 2013;310(9):974.

12. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The Association Between Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma: Systemic Review and Meta-analysis. Journal of Clinical Gastroenterology. févr 2014;48(2):172-7.

13. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. Hepatology. juin 2014;59(6):2188-95.

14. Jhaveri K, Cleary S, Audet P, Balaa F, Bhayana D, Burak K, et al. Consensus Statements From a Multidisciplinary Expert Panel on the Utilization and Application of a Liver-Specific MRI Contrast Agent (Gadoxetic Acid). American Journal of Roentgenology. mars 2015;204(3):498-509.

15. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. The Lancet Oncology. janv 2012;13(1):e11-22.

16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 24 juill 2008;359(4):378-90.

17. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. janv 2017;389(10064):56-66.

18. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 5 juill 2018;379(1):54-63.

19. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. mars 2018;391(10126):1163-73.

20. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. févr 2019;20(2):282-96.

21. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 14 mai 2020;382(20):1894-905.

22. Abou-Alfa GK, Chan SL, Kudo M, Lau G, Kelley RK, Furuse J, et al. Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. JCO. 1 févr 2022;40(4_suppl):379-379.

23. Marasco G, Poggioli F, Colecchia A, Cabibbo G, Pelizzaro F, Giannini E, et al. A Nomogram-Based Prognostic Model for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib: A Multicenter Study. Cancers. 29 mai 2021;13(11):2677.

24. Rodríguez de Lope C, Reig M, Matilla A, Ferrer MT, Dueñas E, Mínguez B, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. Medicina Clínica. juill 2017;149(2):61-71.

25. Park J, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen P, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. Liver Int. sept 2015;35(9):2155-66.

26. De Toni EN, Schlesinger-Raab A, Fuchs M, Schepp W, Ehmer U, Geisler F, et al. Age independent survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) without metastases at diagnosis: a population-based study. Gut. janv 2020;69(1):168-76.

27. Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, Belot A, Woronoff AS, Remontet L. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. avr 2014;62(2):95-108.

28. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). The Lancet. mars 2015;385(9972):977-1010.

29. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, Dobrin AS, Becker C, et al. 585 A FRENCH MULTICENTRIC LONGITUDINAL DESCRIPTIVE STUDY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA MANAGEMENT (THE CHANGH COHORT): PRELIMINARY RESULTS. Journal of Hepatology. avr 2010;52:S231-2.

30. Mathurin P, De Zelicourt M, Kelkouli N, Blanc J frederic. Risk factors, treatment patterns and survival of patients with incident hepatocellular carcinoma in France: A retrospective data analysis. JCO. 20 janv 2021;39(3_suppl):284-284.

31. Costentin CE, Mourad A, Lahmek P, Causse X, Pariente A, Hagège H, et al. Hepatocellular carcinoma is diagnosed at a later stage in alcoholic patients: Results of a prospective, nationwide study: Delayed Diagnosis of Alcohol-Related HCC. Cancer. 1 mai 2018;124(9):1964-72.

32. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol. 1 déc 2017;3(12):1683.

33. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. févr 2018;20(2):12.

34. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 6 juill 2017;377(1):13-27.

35. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. Journal of Hepatology. juill 2020;73(1):202-9.

36. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arii S, Imai Y, et al. Characteristics of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Who Develop Hepatocellular Carcinoma. Clinical Gastroenterology and Hepatology. mai 2011;9(5):428-33.

37. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans Is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. janv 2016;14(1):124-131.e1.

38. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. juill 2004 [cité 22 sept 2022];130(7). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00432-004-0552-0

39. Tateishi R, Okanoue T, Fujiwara N, Okita K, Kiyosawa K, Omata M, et al. Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a large retrospective multicenter cohort study. J Gastroenterol. mars 2015;50(3):350-60.

40. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma – Survival analysis of 3892 patients. European Journal of Cancer. mai 2008;44(7):1000-6.

41. Bouda D, Barrau V, Raynaud L, Dioguardi Burgio M, Paulatto L, Roche V, et al. Factors Associated with Tumor Progression After Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Comparison Between Monopolar Radiofrequency and Microwaves. Results of a Propensity Score Matching Analysis. Cardiovasc Intervent Radiol. nov 2020;43(11):1608-18.

42. Hocquelet A, Aubé C, Rode A, Cartier V, Sutter O, Manichon AF, et al. Comparison of no-touch multi-bipolar vs. monopolar radiofrequency ablation for small HCC. Journal of Hepatology. janv 2017;66(1):67-74.

43. Lim KC, Chow PKH, Allen JC, Siddiqui FJ, Chan ESY, Tan SB. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. British Journal of Surgery. 6 nov 2012;99(12):1622-9.

44. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. févr 2017;66(2):338-46.

45. Duvoux C, Roudot–Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. Gastroenterology. oct 2012;143(4):986-994.e3.

46. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, et al. Overall Survival After Transarterial Lipiodol Infusion Chemotherapy With or Without Embolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Propensity Score Analysis. American Journal of Roentgenology. mars 2010;194(3):830-7.

47. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. The Lancet. mai 2002;359(9319):1734-9.

VII. ANNEXES

Figure supplémentaire 1 : Diagramme de flux

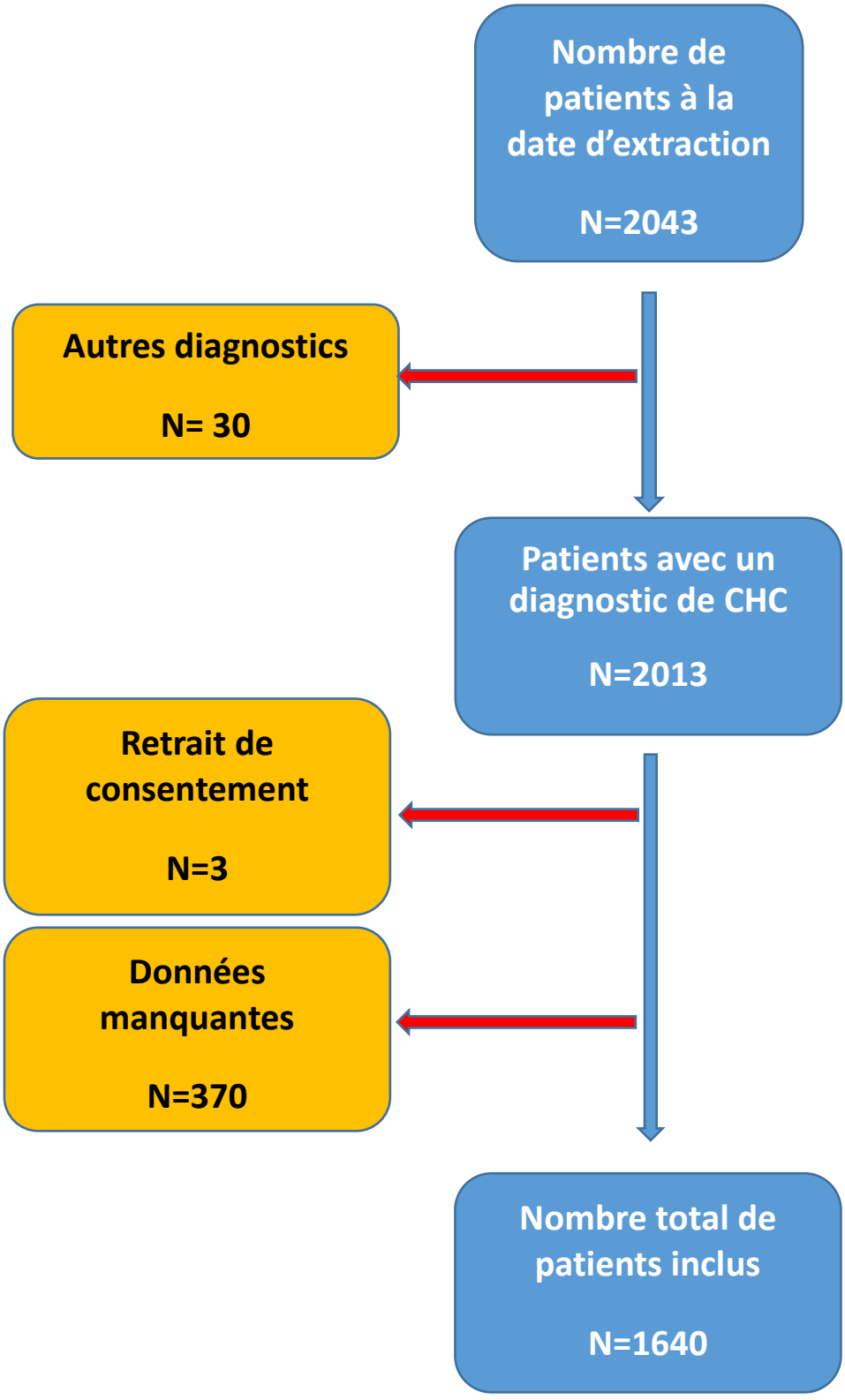

Tableau supplémentaire 1 : Caractéristiques cliniques et biologiques des nouveaux et anciens cas de CHC

Médiane [IQR]	Population globale (n=1640)	Anciens cas de CHC (n=506)	Nouveaux cas de CHC (n=1134)	p
Caractéristiques démographiques				
Age (années) (n=1640)	68 [61;74]	69 [63;75]	67 [61;73]	0,002
Sexe masculin (%) (n=1640)	1410 (85,9)	441 (87,1)	969 (85,4)	0,4
Poids (kg) (n=1470)	79 [70;90]	79 [70;90,5]	79 [69;90]	0,6
IMC (kg/m^2) (n=1419)	26,8 [23,7;30,1]	26,5 [23,7;29,7]	26,8 [23,7;30,1]	0,2
IMC ≥ 25 (%) (n=1419)	912 (64,3)	280 (64,6)	632 (64,1)	0,8
Score OMS (n= 1455) n (%)				
OMS 0	949 (65,2)	303 (67)	646 (64,4)	0,3
OMS 1	415 (28,5)	128 (28,3)	287 (28,6)	
OMS 2	74 (5,1)	18 (4)	56 (5,6)	
OMS 3	15 (1)	2 (0,4)	13 (1,3)	
OMS 4	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	
Consommation d'alcool (n=1477) n (%)				
Non consommateur	221 (15)	76 (16,6)	145 (14,2)	<0,001
Ancien consommateur	736 (49,8)	271 (59,2)	465 (45,6)	
Abstinence en cours	89 (6,0)	13 (2,8)	76 (7,5)	
Consommateur actif	431 (29,2)	98 (21,4)	333 (32,7)	
Alcool (g/d)* (n=307)	40,0 [20,0;100,0]	35,0 [20,0;100,0]	40,0 [20,0;100,0]	0,35
Consommation de café (%) (n=666) n (%)				
Non consommateur	111(13,8),	45(16,2),	66(12,5),	0,006
Ancien consommateur	63(7,8)	18(6,5)	45(8,6)	
Consommateur actif	629(78,3)	214(77,3)	415(78,9)	
< 3 tasses / jour	460 (69,1)	147 (66,5)	313 (70,3)	0,3
> 3 tasses / jour	206 (30,9)	74 (33,5)	132 (29,7)	
Comorbidités (n=1640) n (%)				
Diabète (%)	700 (42,7)	233 (46,0)	467 (41,2)	0,08
Hypertension artérielle (%)	903 (55,1)	290 (57,3)	613 (54,0)	0,4
Dyslipidémie (%)	389 (23,7)	129 (25,5)	260 (22,9)	0,5
Etiologie de l'hépatopathie (n=1639) n (%)				
Patients avec au moins alcool	959 (58,5)	296 (58,5)	663 (58,5)	1
Patients avec au moins métabolique	640 (39,0)	218 (43,1)	422 (37,2)	0,02
Patients avec au moins virus (VHB/VHC)	382 (23,3)	122 (24,1)	260 (22,9)	0,6
Patients avec au moins hémochromatose	64 (3,9)	25 (5)	39 (3,4)	0,1
Alcool seul	481 (29,3)	123 (24,3)	358 (31,6)	0,002
Métabolique seul	256 (15,6)	70 (13,8)	170 (15)	0,5
Virus seul	226 (13,8)	71 (14)	155 (13,7)	0,8
VHC seul	142 (8,7)	48 (9,5)	94 (8,3)	0,4
VHB seul	76 (4,6)	21 (4,1)	55 (4,9)	0,6
Hémochromatose seul	23 (1,4)	10 (1,9)	13 (1,1)	0,2
Patients avec 2 étiologies ou plus	514 (31,4)	185 (36,6)	329 (29)	0,002
Alcool + métabolique	320 (19,5)	121 (23,9)	199 (17,6)	0,002
Alcool + virus	107 (6,5)	35 (6,9)	72 (6,3)	0,6
Métabolique + virus	21 (1,3)	7 (1,4)	14 (1,2)	0,8

Patients avec 3 étiologies ou plus	32 (2)	12 (2,4)	20 (1,8)	0,4
Autres	139 (8,5)	42 (8,3)	97 (8,6)	0,9
Paramètres biologiques, médiane [IQR]				
TP (%) (n=1515)	82 [70;92]	80,9 [71;94]	78,7 [69;91]	0,02
INR (n=1324)	1,1 [1;1,2]	1,1 [1;1,2]	1,1 [1;1,2]	0,8
Urée (mmol/L) (n=1209)	5,6 [4,1;7,4]	5,6 [4,2;7,3]	5,6 [4,1;7,5]	0,6
Créatinine (µmol/L) (n=1548)	72 [60;89]	71 [59;88]	72,2 [60;90]	0,07
Albumine (g/L) (n=1412)	37 [32,8;40,6]	37 [33;41]	37 [32,2;40,4]	0,13
Natrémie (mmol/L) (n=1504)	138 [136;140]	139 [136;141]	138 [136;140]	0,02
AST (U/L) (n=1508)	49 [34 ;74]	46,5 [32;69,2]	50 [35;77,2]	0,019
ALT (U/L) (n=1524)	37 [25;54]	35 [24;53]	37 [25;55]	0,3
GGT (U/L) (n=1478)	155,5 [80;289,8]	157 [79;323]	152 [81,5;281,5]	0,3
PAL (U/L) (n=1506)	124 [91;185]	121,5 [93;189,2]	124 [90;183]	0,5
Bilirubine (µmol/L) (n=1548)	14 [9,7;23]	14 [10;22,5]	14 [9;23]	0,06
AFP (ng/mL) (n=1385)	39,0 [7,0;562,0]	65,0 [7,0;579,0]	35,5 [7,0;546,5]	0,3
CRP (mg/L) (n=844)	7,0 [3,7;17,6]	8,0 [4,0;17,0]	6,8 [3,2;18,0]	0,5
Hémoglobine (g/dL) (n=1535)	13,3 [11,8;14,7]	13,5 [12,0;14,8]	13,2 [11,6;14,6]	0,01
Neutrophiles (10^3/mm3) (n=1430)	3,8 [2,7;5,1]	3,6 [2,7;5]	3,8 [2,8;5,1]	0,2
Lymphocytes (/mm3) (n=1473)	1270 [900;1790]	1182 [862;1631]	1300 [910;1834]	0,3
Plaquettes (10^9/L) (n=1537)	154 [107;222]	153 [107,5;208,5]	154,5 [106,2;229]	0,001
Maladie hépatique n (%)				
Cirrhose (%) (n=1571)	1113 (70,8)	343 (69,7)	770 (71,4)	1
MELD score (n=1352)	9 [7;11]	8 [7;11]	9 [7;11]	0,006
Child Pugh A (n=1593)	1240 (77,8)	405 (82,2)	835 (75,9)	0,003
Child Pugh B (n=1593)	323 (20,3)	85 (17,2)	238 (21,6)	
Child Pugh C (n=1593)	30 (1,9)	3 (0,6)	27 (2,5)	
Hypertension portale (n=1627)	635 (39)	193 (38,1)	442 (39,4)	0,002
VO grade ≥ 2 (%) (n=571)	162 (28,4)	44 (21,8)	118 (31,9)	0,3
Ligatures de VO (%) (n=571)	14 (2,4)	5 (2,5)	9 (2,4)	1

Tableau supplémentaire 2 : Caractéristiques des CHC, nouveaux versus anciens cas

Médiane [IQR]	Population globale (n=1640)	Anciens cas de CHC (n=506)	Nouveaux cas de CHC (n=1134)	p
Mode de découverte (n=1537) n (%)				
Dépistage	554(35,2)	186(38,6)	368(33,7)	0,0001
Complication	555(35,3)	133(27,6)	422(38,7)	
Fortuite	464(29,5)	163(33,8)	301(27,6)	
Mode de diagnostic (n=1587) n (%)				
Histologie	734(46,3)	297(60,4)	437(39,9)	<0,0001
Imagerie	853(53,7)	195(39,6)	658(60,1)	
Envahissement du tronc porte (%)	111(6,8)	43(8,5)	68(6,0)	0,1
Thrombose veineuse hépatique (%)	45(2,7)	14(2,8)	31(2,7)	0,1
Métastases (n=176) n (%)				
Adénopathie	26(14,8)	18(17,3)	8(11,1)	0,5
Pulmonaire	81(46,0)	44(42,3)	37(51,4)	
Osseuse	32(18,2)	19(18,3)	13(18,1)	
Autre	37(21,0)	23(22,1)	14(19,4)	
AFP (ng/mL) (n=1385) n (%)				
AFP < 100	992(71,6)	299(68,7)	693(72,9)	0,2
AFP 100-400	129(9,3)	46(10,6)	83(8,7)	
AFP ≥ 400	264(19,1)	90(20,7)	174(18,3)	
Score AFP (n=1478) n (%)				
0	470(31,8)	134(29,6)	336(32,8)	<0,0001
1	224(15,2)	43(9,5)	181(17,7)	
2	167(11,3)	67(14,8)	100(9,8)	
≥3	617(41,7)	209(46,1)	408(39,8)	
Critères de Milan (n=1640) (%)	538(32,8)	149(29,4)	389(34,3)	<0,001
Score ALBI (n=1600)	-2,38 [-2,7;-1,9]	-2,42 [-2,7;-1,9]	-2,37 [-2,7;-1,8]	0,2

Figure supplémentaire 2 : Courbes de survie globale

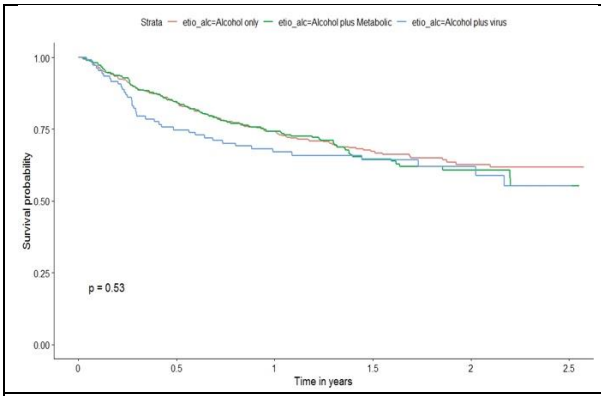	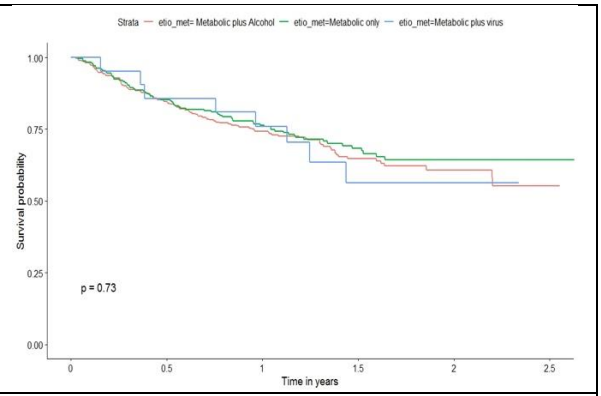
Fig 2A : courbes de survie Alcool seul versus Alcool plus métabolique versus alcool plus virus (p=0,53)	**Fig 2B :** courbes de survie Métabolique seul versus métabolique plus alcool versus métabolique plus virus (p=0,73)