



HAL
open science

Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé par la combinaison atezolizumab -bevacizumab : pronostication en cours de traitement à l'aide d'un score inflammatoire et comparaison avec un traitement séquentiel par inhibiteurs de tyrosine kinase. Résultats issus d'une étude multicentrique en vie réelle après appariement

Alexia Gonzalez

► **To cite this version:**

Alexia Gonzalez. Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé par la combinaison atezolizumab -bevacizumab : pronostication en cours de traitement à l'aide d'un score inflammatoire et comparaison avec un traitement séquentiel par inhibiteurs de tyrosine kinase. Résultats issus d'une étude multicentrique en vie réelle après appariement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04483188

HAL Id: dumas-04483188

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04483188v1>

Submitted on 29 Feb 2024

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

Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé par la combinaison atezolizumab -bevacizumab : pronostication en cours de traitement à l'aide d'un score inflammatoire et comparaison avec un traitement séquentiel par inhibiteurs de tyrosine kinase. Résultats issus d'une étude multicentrique en vie réelle après appariement

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 23 Février 2024

Par Madame Alexia GONZALEZ

Née le 25 août 1995 à Paris 20eme (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HEPATO - GASTRO - ENTEROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GEROLAMI SANTANDREA René	Président
Monsieur le Professeur GRANDVAL Philippe	Assesseur
Monsieur le Professeur ANTY Rodolphe	Assesseur
Monsieur le Docteur ADHOUTE Xavier	Directeur
Monsieur le Docteur BOURLIERE Marc	Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

AGOSTINI Serge
ALBANESE Jacques
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AMBROSI Pierre
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Daniel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNET Jean-Louis
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOUBLI Léon
BOURGADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
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
DEJOU Jacques
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DENIS Danièle
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
DURAND Jean-Marc
ENJALBERT Alain
ERARD Jacques
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FIGARELLA-BRANGER Dominique
FONTES Michel
FOUREL Jean
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROB Jean-Jacques
GROULIER Pierre
GUYS Jean-Michel
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HARLE Jean-Robert
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEGRE Régis
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARIANI Paul
MARTIN Claude
MARTINI Louis
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
MICHEL Jean
MICHOTÉY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
SOULAYROL René
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
TRIGLIA Jean-Michel
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2023
Pr CHARPIN Denis	31/08/2023
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2023
Pr COZZONE Patrick	31/08/2023
Pr FONTES Michel	31/08/2023
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2023
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2023
Pr DEJOU Jacques	31/08/2023
Pr HUE Olivier	31/08/2023

2021

Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2022
Pr BRUNET Christian	31/08/2022
Pr COZZONE Patrick	31/08/2022
Pr FAVRE Roger	31/08/2022
Pr FONTES Michel	31/08/2022
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2022
Pr OLIVER Charles	31/08/2022

2020

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

2019

Pr	BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr	CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr	FRANCES Yves	31/08/2022
Pr	CAU Pierre	31/08/2020
Pr	COZZONE Patrick	31/08/2020
Pr	DELMONT Jean	31/08/2020
Pr	FAVRE Roger	31/08/2020
Pr	FONTES Michel	31/08/2020
Pr	MAGALON Guy	31/08/2020
Pr	NAZARIAN Serge	31/08/2020
Pr	OLIVER Charles	31/08/2020
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

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

2016

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

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

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

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

Pr O. SWENSON (U.S.A.)
Pr Lord J. WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

Pr C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
Pr C. GIBBS (U.S.A.)
J.DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

Pr H. RAPPAPORT (U.S.A.)
Pr M. SCHOU (Danemark)
Pr M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
Pr S. REFSUM (Norvège)

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

Pr E. MIHICH (U.S.A.)
Pr T. MUNSAT (U.S.A.)
Pr LIANA BOLIS (Suisse)
Pr L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

Pr R. BERGUER (U.S.A.)
Pr W.K. ENGEL (U.S.A.)
Pr V. ASKANAS (U.S.A.)
Pr J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
Pr A. DAVIGNON (Canada)
Pr A. BETTARELLO (Brésil)

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas (disponibilité)
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RADULESCO Thomas
RANQUE Stéphane
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
SUISSA Laurent
TABOURET Emeline
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel (détachement)
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLA Antoine
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke (détachement)
VIVIER Eric
XERRI Luc
ZIELESKIEWICZ Laurent

◆ **Professeurs des Universités**

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

◆ **Professeur certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAUDEAU Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIET-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés à mi-temps

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure
VILLA Milène

◆ **CDI LRU temps plein Ecole des Sciences de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

AUTHIER Guillaume	HOUDANT Benjamin
CAORS Béatrice	MIRAPEIX Sébastien
CHAULLET Karine	MULLER Philippe
ERCOLANO Bruno	ROSTAGNO Stéphan
HENRY Joannie	

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché temporaire d'enseignement et de recherche**

SACHAU-CARCEL Géraldine

◆ **CDI LRU Ecole de Maïeutique**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ 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)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE 4801

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)
BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

◆ ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

◆ ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)
SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

◆ BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
DUBOURG Grégory (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) (disponibilité)
BARON Sophie (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)
MARLINGE Marion (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-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)
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)
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)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (MCU-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)

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)
DEHARO Pierre (MCU PH)

◆ **CHIRURGIE VISCERALE
ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (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)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE INFANTILE 5402**

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

◆ **CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (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)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

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

◆ **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
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)
LENOIR Marien (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (MCU-PH)

◆ **GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

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

◆ **GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

◆ 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)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-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)

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BLANC Julie (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)
NETTER Antoine (MCU-PH)

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
DEVILLIER Raynier (PU PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
LOOSVELD Marie (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ 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)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)
DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)
ATLAN Catherine (MCU-PH) (disponibilité)
MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

◆ **ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)
MEZOUAR Soraya (65ème section)

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

◆ **MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)
BARGIER Jacques (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (PR associé Méd. Gén. À mi-temps)
CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)
JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)
BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
GRAILLON Thomas (PU PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)
CARRON Romain (MCU PH)
TROUDE Lucas (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)
SUISSA Laurent (PU-PH)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ 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)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

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)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ 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)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **PSYCHOLOGIE -
PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **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)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

◆ **SCIENCES DE LA REEDUCATION
ET READAPTATION 91**

REVIS Joana (PAST)
AUTHIER Guillaume
BLANC Catheline
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
GRIFFON Patricia
GIRAUDIER Anaïs
GRIFFON Patricia
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MONTICOLO Chloé
MULLER Philippe
PAVE Julien
PETITJEAN Aurélie
ROSTAGNO Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
BOISSIER Romain (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

◆ **MAÏËTIQUE 90**

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
REPELLIN David
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

◆ **SCIENCES INFIRMIERES 92**

COLSON Sébastien (PR)
BOURRIQUEN Maryline (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
VILLA Milène (MAST)

◆ **ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (MCU-PH)
GIRAUD Thomas (MCU-PH)
GIRAUDEAU Anne (MCU-PH)
GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
JACQUOT Bruno (MCU-PH)
LABORDE Gilles (MCU-PH)
LAURENT Michel (MCU-PH)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (MCU-PH)

◆ **PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02**

FOTI Bruno (PU-PH)
LE GALL Michel (PU-PH)
LAN Romain (MCU-PH)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

REMERCIEMENTS :

A mon jury de thèse,

Monsieur le Professeur René GEROLAMI SANTANDREA, un grand merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Votre bienveillance et votre sérénité sont un exemple pour moi. Je vous remercie de me soutenir et de m'accompagner dans mes projets. J'ai hâte de travailler dans votre service.

Monsieur le Professeur Philippe GRANDVAL, j'ai eu la chance au cours de mon internat de pouvoir disposer de votre enseignement. Votre écoute et votre disponibilité sont des qualités que je m'efforcerais d'avoir au cours de mon exercice de la médecine.

Monsieur le Professeur Rodolphe ANTY, merci de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse.

Monsieur le Docteur Xavier ADHOUTE, un grand merci de m'avoir encadrée dans l'écriture de cette thèse. Votre aide m'a été précieuse au cours de ce travail, ainsi que votre pédagogie, votre rigueur et votre disponibilité. Travailler à vos côtés est un réel plaisir.

Monsieur le Docteur Marc BOURLIERE, un grand merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Je m'inspirerai de votre curiosité et persévérance. Je vous remercie de m'avoir permis d'assister à mon premier congrès international.

A l'équipe médicale de l'hôpital de la Timone,

Madame la Professeure Laetitia DAHAN, merci pour votre soutien au cours de mon internat. Votre sens de l'organisation, votre rigueur et votre détermination sont des qualités dont je m'inspire quotidiennement.

Docteur Marine BARRAUD, je garde de très bons souvenirs de mes stages au 8^{ème} en ta présence, merci pour ton écoute, ta bienveillance et ta disponibilité.

Docteur Patrick BORENTAIN, merci pour votre bonne humeur quotidienne et votre logique sans faille. Tout semble si simple à vos côtés. J'ai hâte de travailler avec vous.

Docteur Emmanuelle NORGUET, oncologue la semaine et randonneuse le week-end. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat. Je vais enfin pouvoir me libérer le week end afin de rejoindre le groupe des randonneuses.

Docteur Isabelle PORTAL, ton énergie débordante est communicative, merci pour ta présence à mes côtés en toutes circonstances.

Au Docteur Laurent HEYRIES, Docteur Muriel DULUC, Docteur Anne MOULLEC, Docteur Emmanuelle RESSIOT, merci de m'avoir accompagnée.

A l'équipe médicale de l'hôpital Nord,

Professeur Marc BARTHET, je me souviens de mon premier semestre dans votre service, vous avez su m'accompagner lors de mes premiers pas d'interne, je vous remercie pour votre encadrement et votre bienveillance.

Professeur Jean-Michel GONZALEZ, merci de révolutionner chaque jour l'endoscopie digestive et de nous transmettre tes connaissances à l'occasion des journées au CERC.

Au Docteur Belinda AIDER et Mohamed GASMI, merci de m'avoir transmis vos connaissances en oncologie digestive. Merci pour votre patience et délicatesse.

Docteur Ariane DESJEUX, je me souviens de mes premières endoscopies à vos côtés, de votre pédagogie, bienveillance et confiance. Merci.

Docteur Mélanie SERRERO, tu es un vrai rayon de soleil pour ce service. Tu as toujours pris le temps de nous aider alors que tu en manques très souvent. Merci pour tout.

A l'équipe médicale de l'hôpital de Paul Brousse,

Docteur Marc BOUDON, je vous remercie de m'avoir appris au cours de nos visites la physiopathologie respiratoire accompagnée d'anecdotes sur l'histoire de la France. Merci pour votre bienveillance légendaire.

Docteur Philippe ICHAI, à votre soutien au cours de ces six mois en réanimation, à votre disponibilité, merci pour votre accueil et pour ces repas du midi qui étaient très chaleureux. Nous étions comme une famille finalement.

Docteur Sophie SACLEUX, ton calme, ta patience, ta réassurance, ta créativité ont été pour moi une source d'inspiration dont je me sers quotidiennement. Hâte de te retrouver à la Rochelle.

Au Dr Yasmina BENMERABET, Léa DUHAUT, Ilias KOUNIS, Alina LUTU pour ces gardes et ces soirées passées ensemble.

A l'équipe médicale de l'hôpital de Saint Joseph,

Docteur Neila AISSAT, merci pour ta bonne humeur, ton sourire, ton humour. J'ai adoré suivre l'évolution de ta grossesse jusqu'à la naissance de la merveilleuse Baya.

Docteur Paul CASTELLANI, l'hypertension portale n'a plus de secret depuis mon passage à Saint Joseph. Merci pour votre pédagogie.

Docteur Emmanuel GIZARD, ton calme légendaire m'a beaucoup appris. Tes patients ont beaucoup de chance de t'avoir.

Docteur Arthur LAQUIERE, tes visites minutées n'en étaient pas moins pédagogiques. Merci pour ta confiance.

Docteur Hervé PERRIER, merci pour votre gentillesse et disponibilité. Je songe à atteindre votre niveau de sport d'ici quelques années.

Aux Docteurs Olivia PIETRI et Floriane SELLIER, les deux femmes fatales du service. Merci d'avoir été aussi présentes, vous êtes exceptionnelles à tout point de vue.

A mes assistants et chefs de clinique,

Arthur, à mon premier semestre d'internat et ta disponibilité sans faille. A ta patience. A nos soirées mémorables. A nos passions communes pour le rap marseillais et les sneakers. Les années passent mais rien ne change.

Pablo, je ne te remercierai jamais assez d'avoir été aussi présent pendant mon internat et de l'être encore aujourd'hui. Ta présence à mes côtés m'est plus que rassurante.

Clara, merci de m'avoir transmis ta passion pour l'hépatologie, mais surtout d'être une femme si brillante, captivante et aventureuse. J'ai hâte de notre future collaboration.

Charlotte, le signe astrologique poisson te définit tellement bien : sincère, attachante, créative, dévouée. Tu sais tout le bien que je pense de toi. A nos visites en réanimation quelques peu mouvementées tout comme nos soirées karaoké/blind test.

A Aurélia, Claire, Dysmas, Grégoire, Jérôme, Julie B., Julie S., Maelle, Marine, Olivier C., Olivier M. merci de m'avoir accompagnée.

A mes co-internes de Marseille,

A notre quatuor, Ana, Angélique et Tinh-thuy.

Ana, ma co-interne, colocataire et amie. No sabia por donde empezar a darte las gracias. No podría haber imaginado un mejor aliado para estas practicas médicas. Además, me has acompañado a lo largo de mi vida personal. Siempre has estado ahí. A nuestras pasiones comunes, que son muchas y variadas, a las horas que pasamos al teléfono hablando de todo y de nada. Por nuestro futuro juntos. Por Hector, tu media naranja.

Angélique, je te considère à présent comme ma sœur, après plus de 4 ans d'amitié j'ai l'impression de toujours t'avoir connue. A notre future maison aménagée en Corse avec Sébastien et Ambre.

Tinh-thuy, la douceur incarnée, je me retrouve tellement en toi. A chaque fois que je te vois, rien ne change. J'ai hâte de suivre toutes les étapes importantes de ta vie, en commençant par ton mariage avec mon principal concurrent : Dr Lovato (que j'adore).

Romane, à nos sorties culturelles, sportives et surtout dansantes. Merci pour tous ces moments nécessaires. Le festival d'Avignon restera mon endroit préféré pour te rencontrer. Merci d'être aussi curieuse, radieuse et conciliante.

Juliette, la meilleure collègue-amie, comment te dire que tu as largement participé à mon bien être quotidien pendant mon internat, et ce juste par ta présence. J'ai toujours ce besoin de te raconter tout ce qu'il se passe dans ma vie. Tu m'es indispensable.

Lea, à nos premiers stages ensemble, à nos soirées, à nos fous rires, merci pour tous ces moments.

Louis, à notre passion commune pour l'hépatologie, à ta capacité à tous nous rassembler autour d'un bon repas, j'ai hâte de la suite. Tu resteras toujours mon loulou « premier semestre ».

Ivann, merci pour ta gentillesse, tu es le meilleur danseur marseillais, toujours partant pour tout. Ta joie de vivre communicative.

Constance, mon soleil Américain. J'adore te voir évoluer au cours de tes différents stages.

Aniss, t'avoir en tant que co-interne a été tellement agréable. Tu es si brillant et attachant.

Théo, à notre rencontre à l'hôpital nord, merci d'avoir été aussi inspirant et de l'être encore aujourd'hui.

Dorine, à ton expérience au sein de notre famille, les gastro marseillais. Tu es la plus courageuse et talentueuse des médecins généralistes. Tu nous manques !

Aux plus anciens, Bernie, Florian, Louise, Lucas, Pierre-Alexandre, Victor.

Aux plus jeunes, Alexis, Claire, William, Alexiane, Natacha, Ruben, Solenn, vous avez fait le meilleur des choix.

Marvin, merci de m'accompagner à tous les congrès d'hépatologie, tu es une très belle personne.

Thomas, merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse, je ne t'oublie pas !

A mes co-internes « parisiens »,

Carlo, Guido et Tibo, je ne vous remercierais jamais assez pour ces merveilleux six mois passés à vos côtés. Je vous porte dans mon cœur.

A mes collègues de master 2,

Anna, Charlotte, Dorian, Florian, Grégoire, Julia, Karine, Octave, Vincent, à notre collaboration de haute qualité.

A l'équipe paramédicale de l'hôpital de la Timone,

Sabrina, la meilleure maman-amie au monde. J'adore te retrouver autour d'un verre ou d'un repas que tu as cuisiné pour discuter. La vie est belle à tes côtés.

Elodie, merci d'avoir été présente pendant mes stages à la Timone, merci pour ton écoute et tes conseils.

Stéphanie, tu m'as accompagnée dans mes premiers pas d'interne en oncologie digestive, j'en garde de très bons souvenirs.

Karine et Ciré, mes futures secrétaires en Or.

A Camilla, Sébastien, Floriane, Valérie, Kieran, Fred, Caro, Solange ...

A l'équipe paramédicale de l'hôpital Nord,

A l'équipe paramédicale de l'hôpital de Paul Brousse,

Maryline et Cyrielle, une rencontre que je n'oublie pas. Merci pour votre bienveillance et votre humour. J'ai hâte de vous retrouver.

Idalina, ton soutien au cours de ce stage était remarquable. Merci d'avoir été présente à mes côtés.

A l'équipe paramédicale de l'hôpital Saint Joseph,

Lionel, le top model du service, je sais que les patients venaient surtout pour te voir toi. Il était difficile de passer après le Dr Moulin. Tu es si attachant.

Nathalie et Christelle, votre bienveillance et gentillesse m'ont amenée à passer plus de temps que de raison dans votre chaleureux bureau.

Émilie, la meilleure des diet', merci d'être aussi rayonnante.

A tout le personnel des hôpitaux de l'APHM, APHP et Saint Joseph à Marseille.

A mes amis,

Naoufel, mon soutien depuis l'enfance, ça commence à faire long 20 ans. Merci pour ta présence à mes côtés depuis toutes ces années. Tu es une femme extraordinaire, dévouée et généreuse. Il n'y a rien de plus rassurant que de te savoir auprès de moi.

Théo et Lilian, merci d'être restés à mes côtés tout au long de mes études de médecine. Le temps passe mais les souvenirs restent (surtout les meilleurs).

Charles, Loan et Vincent, à nos années lycée, j'adore vous retrouver et vous voir évoluer.

Miranda, à notre rencontre en première année de médecine, qui nous a permis de continuer sur une belle amitié.

Isadora, mon doudou des îles. Merci d'être une femme aussi exceptionnelle et inspirante. Je ne peux m'empêcher de sourire à chaque fois que je te vois, merci d'embellir ma vie.

Nada, à nos premiers stages d'externat ensemble qui m'ont permis de te rencontrer et de te garder auprès de moi. Je t'admire tellement pour ta persévérance et ta détermination. Merci d'aussi bien me conseiller dans ma vie. Tu m'es plus que nécessaire.

Jane, ma habibi Badinier, la plus drôle et pétillante. Merci de remplir ma vie de joie et de bonne humeur. Merci d'être cette oreille attentive et bienveillante dont j'ai besoin.

Sandra, la plus douce, radieuse et attachante, à tes histoires toujours plus folles, je ne saurais me passer de toi. Merci d'être présente à mes côtés.

Florian, à nos premières gardes d'externat ensemble, le temps passe tellement vite, merci d'avoir été aussi présent pendant mon externat et de l'être aujourd'hui malgré la distance. Tu es mon meilleur allié.

Cédric, ton calme et ta détermination font de toi une personne remarquable. Merci d'être aussi inspirant.

Loris, notre lolo national, toujours partant pour tout, merci d'être aussi enthousiaste et débordant d'énergie.

Lucile, merci de remplir ma vie de surprises et d'imprévus. J'arrive encore à te suivre et je ferai en sorte de toujours y parvenir. Ta présence à mes côtés m'est précieuse. A Lucas, ton meilleur allié.

Louise, à notre rencontre à l'internat de Marseille qui nous a permis de poursuivre sur des voyages touristiques annuels. Merci d'apporter autant de joie dans ma vie.

Laura, à notre rencontre au 14 boulevard Théodore Thurner, merci pour cette année passée à tes côtés et d'être aussi attentionnée. Tu me manques ! A nos futurs cours de Flamenco.

Bastien, nos appels mensuels se font de plus en plus rares mais je compte y remédier. Merci d'avoir toujours répondu présent et d'être la personne que tu es.

Mélanie et Guillaume, un couple modèle, vous m'avez donné envie de vivre l'expérience marseillaise, merci pour votre accueil. Vous êtes un exemple de vie.

Pierre, mon meilleur coloc, merci pour tes nombreux plats, tu m'as beaucoup inspirée.

Nedjma, à ta passion pour le sens de la fête et l'aventure. Merci d'être aussi lumineuse.

A ma famille,

Mes parents, mes deux néo-artistes préférés. Merci pour votre accompagnement tout au long de ma vie. Merci pour votre soutien indéfectible à chaque étape importante. C'est à vous que je dédie ce travail, car sans vous rien n'aurait été possible. Je ne vous remercierai jamais assez. Je vous aime.

Mon frère, à tes nombreuses irruptions dans ma chambre afin de vérifier si je travaillais bien, oui cela peut sembler suspicieux d'y passer autant de temps. Merci pour ta présence à mes côtés.

A Mihaela ta moitié.

Mes grands-parents, le ciel n'a jamais été aussi beau depuis que vous y êtes.

Mon parrain et ma marraine, pour votre bienveillance pendant mon enfance jusqu'à aujourd'hui.

Stéphanie, ma chère cousine, chaque occasion de te voir me réjouit. Tu comptes beaucoup.

merci

A mes parents,

SOMMAIRE :

RESUME	2
INTRODUCTION	4
MATERIELS ET METHODES	8
<i>Design de l'étude, caractéristiques des patients</i>	
<i>Considérations éthiques</i>	
<i>Protocole</i>	
<i>Évaluations</i>	
<i>Analyses statistiques</i>	
RESULTATS	11
<i>Caractéristiques des patients</i>	
<i>Survies</i>	
<i>Tolérance</i>	
<i>Modèle RECA</i>	
<i>Comparaison des deux cohortes ATZ/BEV et ITKs</i>	
DISCUSSION	26
ANNEXE	35
ABREVIATIONS	37
BIBLIOGRAPHIE	39

Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé par la combinaison atezolizumab – bevacizumab : pronostication en cours de traitement à l'aide d'un score inflammatoire et comparaison avec un traitement séquentiel par inhibiteurs de tyrosine kinase. Résultats issus d'une étude multicentrique en vie réelle après appariement.

RESUME :

Introduction :

La combinaison atezolizumab + bevacizumab (ATZ-BEV) est devenue le nouveau traitement systémique de référence du carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé en 1^{ère} ligne. Actuellement, il n'existe pas de biomarqueur validé pour prédire la réponse à cette combinaison. Des marqueurs biologiques inflammatoires ont une valeur pronostique sous inhibiteurs de « checkpoint » immunitaire (ICIs). Le score inflammatoire RECA construit à partir de variables biologiques associées à la progression (le ratio N/L, les taux sériques de CRP et d'ASAT), classe le patient dans un groupe à risque. Sa valeur pronostique en cours de traitement par ATZ-BEV reste à démontrer. Sauf cas particulier, les ICIs ont supplanté les inhibiteurs tyrosine kinase (ITKs) comme traitement systémique de 1^{ère} ligne, modifiant également les lignes thérapeutiques ultérieures. Néanmoins, une survie prolongée peut être observée après traitement séquentiel par ITKs. Ces résultats méritent d'être évalués dans une étude de vie réelle.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude française multicentrique avec collecte prospective des données des patients ayant reçu la combinaison ATZ-BEV pour un CHC non résécable, non éligible aux thérapies locorégionales ou avancé. Les survies ont été évaluées par la méthode de Kaplan-Meier avec une analyse multivariée des facteurs pronostiques de survie, selon le modèle de Cox. Le score inflammatoire RECA a été calculé après trois cycles de la combinaison et comparé selon l'indice Kappa de Cohen. Les deux cohortes (ATZ/BEV et ITKs) ont été comparées après appariement par le score de propension.

Résultats :

La cohorte ATZ-BEV comportait 109 patients âgés de 70 ans en moyenne. Les CHC étaient classés BCLC B (38%) ou C (62%) avec une invasion vasculaire macroscopique (32%) et la présence de métastases (31%). L'étiologie de la cirrhose était majoritairement non virale (69%) avec un score Child-Pugh A (90%). Après une période médiane de suivi de 6,5 mois (3,6-11,7), la survie globale médiane pour l'ensemble de la cohorte était de 13,0 mois (5,1-28,7). La survie

sans progression médiane (évaluable au sein d'un seul centre) était de 9,5 mois (4,8-14,9). Le taux de réponse objective était de 24%. L'analyse multivariée retrouvait l'association ATZ/BEV en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne (vs > 2 lignes) et l'absence de métastases comme facteurs pronostiques favorablement associés à la survie globale. Inversement, l'élévation des taux de phosphatases alcalines et de la bilirubine totale avait un effet délétère. Quatre-vingt-huit pourcent des patients ont décrit au moins un évènement indésirable tout grade confondu, dont 33% lié au bevacizumab, de grade 3-4 dans 14% des cas, majoritairement à type de saignement. Le score inflammatoire RECA distinguait des groupes à risque avec une survie globale significativement différente. La cohorte de patient traités par ITKs comportait 79 patients âgés de 68 ans en moyenne avec une cirrhose Child-Pugh B (25%). Les CHC étaient classés BCLC C (83%), métastatiques (45%) avec une invasion vasculaire macroscopique (53%). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale avant et après appariement.

Conclusion :

Nos résultats sont comparables à d'autres séries de vie réelle en termes de survies et de tolérance. Ils confirment l'importance de la fonction hépatique comme critère de sélection, et révèlent un changement dans les pratiques avec une participation soutenue des stades intermédiaires. Le score inflammatoire RECA se révèle fiable pour préciser le pronostic des patients en cours de traitement. L'absence de différence de survie comparé à un traitement séquentiel par ITKs (sous réserve d'un écart dans la durée du suivi) souligne la nécessité d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse à ces deux classes médicamenteuses.

INTRODUCTION :

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la principale cause de tumeur primitive du foie (90%), il est le 6^{ème} cancer en termes d'incidence et le 3^{ème} cancer en termes de mortalité dans le monde (1). Il se développe majoritairement sur un foie d'hépatopathie chronique au stade de cirrhose (2). A l'Ouest, la classification Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) s'est imposée comme un système de stadification et algorithme thérapeutique, s'agissant d'une classification simple, évolutive, basée sur des études contrôlées (3). Elle tient compte de l'indice de performance, de la fonction hépatique, des caractéristiques de la tumeur et des critères morphologiques dans sa dernière version. La décision du traitement est un processus complexe, qui nécessite de prendre en compte l'état des connaissances actuelles en y associant une expertise locale et personnelle. La découverte d'un CHC localisé (stade très précoce ou précoce) permet d'envisager un traitement curatif avec différentes options selon le contexte, à savoir la chirurgie de résection, la destruction percutanée, la transplantation hépatique selon le score Alfa-Foeto-Protein (AFP) ou récemment la radiothérapie stéréotaxique et la radioembolisation (4 ;5). Toutefois, en France, seuls 33% des CHC sont éligibles à un traitement curatif lors du diagnostic (6). En effet, la présence de symptômes est associée à une situation carcinologique avancée (stade C du BCLC), avec invasion vasculaire macroscopique ou dissémination extra hépatique (2 ; 3).

La compréhension des mécanismes responsables de l'initiation, du développement et de la progression du carcinome hépatocellulaire est indispensable à l'élaboration d'un traitement spécifique. L'avènement du séquençage nouvelle génération a permis l'identification d'aberrations à l'origine de l'activation de gènes oncogéniques et de l'inhibition de gènes suppresseurs de tumeur. Parmi ces altérations, on retrouve fréquemment les mutations activatrices de la télomérase (via la mutation du promoteur TERT), l'activation de la voie Wnt-B-caténine (mutation CTNNB1), ainsi que des mutations ou altérations génétiques (TP53). On retrouve également fréquemment une dérégulation des voies de transmission du signal qui résulte de l'activation de tyrosines kinases. A noter que 20 à 25% des CHC présentent des mutations déterminantes qui ne font pas encore l'objet d'un traitement ciblé (2).

Ainsi, le premier traitement systémique approuvé du CHC avancé est le sorafenib, un inhibiteur de tyrosine kinase multicibles avec une activité anti angiogénique (anti-VEGFR) et anti proliférative (anti-RAF) (**Figure 1-Annexe**). Ce traitement a montré un bénéfice en termes de survie globale médiane de 2,8 mois par rapport au placebo (10.7 mois vs 7.9 mois ; HR 0.69

p<0.001) (7). Plusieurs essais de phase III publiés par la suite testant de nouveaux ITKs ont échoué à montrer un bénéfice en termes de survie globale (sunitinib, brivanib) (8 ;9). Après une longue période sans résultats positifs, l'essai de phase III RESORCE (10) publié en 2017 a validé le regorafenib (anti-VEGFR) comme seconde ligne thérapeutique chez des patients évolutifs sous sorafenib. D'autres études de phase III se sont également révélées positives : l'essai CELESTIAL (11) validant l'utilisation du cabozantinib (anti-MET) en seconde ligne. En 2018, le lenvatinib (anti-FGFR) a été validé dans un essai de non-infériorité par rapport au sorafenib en 1^{ère} ligne (12). Le principal facteur limitant l'utilisation des ITKs sur une longue durée sont leurs effets secondaires (syndrome pied main, diarrhée, hypertension artérielle) et leurs taux de réponse objective qui est évalué à moins de 10% (7 ;10 ;11). Actuellement, nous avons une meilleure gestion des effets secondaires et les études récentes de phase III montrent une meilleure survie globale chez les patients traités par ITKs comme le montre l'essai RATIONALE 301 avec une survie globale de 14,1 mois (12,6-17,4) dans le groupe sorafenib (13). Après « les voies de la signalisation et de l'angiogenèse tumorale » comme cibles thérapeutiques ces dernières décennies, nous assistons à l'émergence des inhibiteurs de « checkpoint » immunitaire (ICIs) en première ligne de traitement des tumeurs solides et hématologiques (14). Parmi les points de contrôle immunitaire on retrouve : le récepteur de l'antigène 4 des lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et son ligand CD80/86, le récepteur de la mort cellulaire programmée 1 (PD-1) et son ligand PD-L1 (2). Ces deux voies empêchent la suractivation des lymphocytes T cytotoxiques et contribuent à l'immunoévasion tumorale. Le CHC utilise ce mécanisme physiopathologique, il exploite l'environnement immunitaire anti-inflammatoire hépatique afin d'échapper à l'immunosurveillance (15). Les ICIs sont des anticorps monoclonaux qui bloquent l'interaction des protéines du point de contrôle avec leurs ligands (16). Leur développement a bouleversé l'algorithme de prise en charge de nombreuses tumeurs.

Des études ont mis en évidence que les anti-VEGF agissent en synergie avec les anti-PD-L1 via différents effets : inhibition des cellules T régulatrices, des cellules myéloïdes suppressives ainsi que les macrophages de l'environnement tumoral. Ils permettent d'augmenter l'activité des cellules T cytotoxiques ainsi que la maturation des cellules dendritiques (17). L'environnement tumoral devient ainsi plus permissif à l'immunosuppression (18).

L'essai IMBRAVE 150 a comparé l'association atezolizumab (anti-PD-L1) et bevacizumab (anti-VEGF) au sorafenib en traitement de première ligne du carcinome hépatocellulaire non résécable (19). Les résultats actualisés montrent une meilleure survie globale (19,2 mois (17,0-23,7) groupe ATZ-BEV et 13,4 mois (11,4-16,9) groupe sorafenib) ainsi qu'une meilleure

survie sans progression (6,9 mois (5,7-8,6) groupe ATZ-BEV et 4,3 mois (4,0-5,6) groupe sorafenib) avec un taux de réponse objective de 30% (20). De plus, les patients rapportent une meilleure qualité de vie sous la combinaison. Cette étude a entraîné un bouleversement dans la prise en charge thérapeutique du CHC. Les taux de réponse sous ICI en monothérapie étant modérés (<20%) (14), en l'absence de cible oncogénique, les combinaisons se sont imposées. Les résultats sont prometteurs, comme le montre l'essai HIMALAYA publié en 2022, comparant l'association durvalumab (anti-PD-L1) + tremelimumab (anti-CTLA-4) versus sorafenib. L'étude est positive avec une amélioration de la survie globale dans le groupe bi-immunothérapie (21).

A l'inverse, la combinaison ITKs et ICIs ne montre pas de bénéfice en termes de survies dans deux études de phase III (COSMIC 312 et LEAP 002) (22 et 23).

La transposition des résultats des études de phase III en vie réelle est toujours complexe. Les études de vie réelle sont essentielles afin de confirmer les données d'efficacité et de sécurité rapportées par les essais.

A noter que le taux de réponse objective aux ICIs est de 20-30% (20,21). Cela peut être en lien avec l'hétérogénéité des anomalies moléculaires et du micro-environnement tumoral (24). Il manque de biomarqueurs pronostiques validés de la réponse aux ICIs.

La réponse inflammatoire systémique joue un rôle important dans le développement et la progression de divers types de cancer à un stade avancé (25). Au niveau local, la nécrose tumorale et l'inflammation sont étroitement liées et créent un environnement hypoxique propice aux mutations, sous l'effet de la libération d'espèces réactives de l'oxygène (26) Au niveau systémique, l'IL6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par le tissu tumoral, dont des taux élevés sont associés à la croissance tumorale, contribuent à l'angiogenèse et à l'inhibition de l'apoptose (27,28). La voie inflammatoire IL-6/JAK/STAT favorise la prolifération, la survie et la migration des cellules, elle joue un rôle important dans la surproduction hépatique de CRP (29). Le rapport Neutrophile-Lymphocyte (NLR) est un marqueur pronostique non invasif reconnu dans le CHC. Certains essais ont montré qu'un NLR élevé (avant et en cours du traitement) était associé à une survie globale plus courte sous nivolumab (30 ;31).

Une étude de cohorte récente de patients porteurs d'un CHC avancé ayant bénéficié d'un traitement séquentiel par ITKs (sorafenib + regorafenib ou cabozantinib) a révélé que les marqueurs inflammatoires tels que le taux de CRP > 10mg/L, NLR > 3 et ASAT > 45 UI étaient associés à un risque plus élevé de progression en cours de traitement (32). Un score de risque de progression sous ITKs à deux mois a été établi, il s'agit du score inflammatoire RECA. Il permet

de classer le patient parmi 4 groupes à risque de progression : très bas risque, bas risque, risque modéré et haut risque. Sa valeur pronostique sous ATZ-BEV reste à démontrer, il pourrait constituer un complément d'aide à la prise de décision.

Le traitement par ATZ-BEV bouleverse la 1^{ère} ligne de traitement systémique du carcinome hépatocellulaire avancé et modifie les lignes thérapeutiques ultérieures. Par ailleurs, des études récentes montrent une meilleure efficacité des ITKs en première ligne dans les CHC non viraux par rapport à la combinaison ATZ-BEV (33), sont-ils à mettre de côté ?

Les objectifs de cette étude française multicentrique étaient : 1/ D'évaluer la survie globale et sans progression des patients traités par la nouvelle association atezolizumab + bevacizumab, les toxicités et les facteurs pronostiques associés à la survie globale ; 2/ De préciser la valeur pronostique du score RECA après trois cycles de cette combinaison; 3/ De comparer la survie globale de ces patients à celle d'une cohorte de patients ayant reçu un traitement séquentiel d'ITKs au cours d'une période différente, au sein de mêmes centres, après appariement.

MATERIELS ET METHODES :

Design de l'étude, caractéristiques des patients :

Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique française menée dans trois centres (Avignon, Marseille et Nice), avec collecte prospective des données et analyse rétrospective.

Les critères d'inclusions comprenaient tout patient âgé d'au moins 18 ans, en bon état général (statut ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) PS (Performans Statut) 0 à 2), avec une fonction hépatique conservée (Child Pugh A ou B) (selon l'expertise des centres), atteint d'un carcinome hépatocellulaire non résécable, non éligible à une thérapie locorégionale ou avancé (soit un stade B ou C de la classification du BCLC), traité par la combinaison atezolizumab + bevacizumab entre septembre 2020 et mai 2023 qu'il s'agisse d'une 1^{ère} ligne systémique ou non.

Le diagnostic de CHC était soit radiologique, basé sur une tomodensitométrie abdomino-pelvienne injectée (TDM-AP) ou une imagerie par résonance magnétique injectée (IRM-AP) en accord avec la classification LI-RADS v2018 (« Liver Imaging Reporting and Data System ») (34) de l'association européenne pour l'étude du foie (35) / l'association américaine pour l'étude des maladies du foie (36), soit histologique par analyse anatomopathologique d'une biopsie hépatique en cas de tumeur non typique. Le traitement était validé à l'occasion d'une réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans les cancers du foie au sein de chaque centre.

Considérations éthiques :

L'étude a été menée en accord avec les recommandations éthiques de la Déclaration d'Helsinki. Le protocole a été soumis à l'approbation du comité d'éthique interne de l'hôpital Saint Joseph à Marseille et a reçu un avis favorable. En conformité avec la réglementation en vigueur, cette étude sur données éligibles à la méthodologie de référence MR004 de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) a été enregistrée sur le site Health Date Hub au numéro : F20211213162031.

Protocole :

Les patients recevaient 1 200 mg d'atezolizumab et 15 mg/kg de bevacizumab en intraveineux toutes les 3 semaines selon l'essai de phase III IMBRAVE 150.

Le traitement était poursuivi jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie à l'imagerie, d'effets indésirables non acceptables ou dégradation clinique. Cependant, en cas de progression de la maladie à l'imagerie alors qu'un bénéfice clinique était observé, le traitement pouvait être continué à l'appréciation de l'oncologue référent.

En cas d'effet indésirable spécifique du bevacizumab imposant son arrêt, une monothérapie par atezolizumab pouvait être réalisée.

Évaluations :

Les données de l'étude étaient extraites du dossier médical du patient. Celles-ci comportaient : les caractéristiques cliniques de chaque patient, le type de premier traitement (chirurgie de résection, destruction percutanée, chimioembolisation, radioembolisation, radiothérapie stéréotaxique, traitement systémique) ; l'étiologie de la cirrhose sous-jacente (alcool, NASH (« Non Alcoolic Steato Hepatitis »), virus B et C, autre) ; le score de Child-Pugh ; le stade de la classification BCLC ; la morphologie de la tumeur ; le plus grand diamètre tumoral ; la présence ou absence de varices œso-gastriques à l'(écho)-endoscopie oeso-gastro-duodénale réalisée en pré traitement ; la durée de traitement de la combinaison ; les variables biologiques d'intérêt ; calcul du score inflammatoire RECA après le 3^{ème} cycle ; les effets secondaires spécifiques des thérapies systémiques ; la date et cause du décès ou de dernière nouvelle.

La réponse radiologique tumorale était évaluée toutes les 8 à 12 semaines par TDM TAP ou IRM AP et classée selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides version 1.1 (RECISTv1.1).

La survie globale (SG) était définie comme le temps écoulé entre le début du traitement et le décès qu'elle qu'en soit la cause, ou la date de dernières nouvelles ou de fin de suivi pour les patients en vie. La survie sans progression (SSP) était définie comme le temps écoulé entre le début du traitement et la date de progression de la maladie ou de décès, qu'elle qu'en soit la cause, ou la date de dernières nouvelles ou la date de fin de suivi pour les patients n'ayant pas progressé. Le taux de réponse objective (TRO) était évalué à la première, deuxième et troisième évaluation par imagerie et correspondait à la somme des patients présentant une réponse complète et une réponse partielle. Le taux de contrôle de la maladie (TCM) évalué à la première, deuxième et troisième évaluation par imagerie, correspondait au TRO et au taux de maladie stable (MS).

La réponse radiologique et le diagnostic radiologique de progression étaient réalisés localement par des radiologues expérimentés de chaque centre.

Tous les événements indésirables liés aux traitements ont été classés selon la version 5.0 des critères de terminologie commune pour les événements indésirables de l'institut national du cancer (NCICTCAE). Ils étaient évalués à chaque administration du traitement. Le traitement était interrompu dès lors que des effets indésirables de grade 3 ou 4 ou inacceptables survenaient. Le traitement était repris lorsque l'effet indésirable revenait à un niveau acceptable (grade ≤ 1).

Le score inflammatoire RECA basé sur trois marqueurs biologiques (rapport neutrophiles/lymphocytes, taux de CRP et d'ASAT) était calculé après 3 cycles de traitement selon la formule suivante = $-0,1849 + 0,1943 \times (1 \text{ si } \text{NLR} > 3, \text{ et } 0 \text{ si } \leq 3) + 0,3053 \times (1 \text{ si } \text{CRP} > 10, \text{ et } 0 \text{ si } \leq 10) + 0,4962 \times (1 \text{ si } \text{AST} > 45, \text{ et } 0 \text{ si } \leq 45)$. Il a permis de classer les patients en fonction de leur risque de progression après 3 cycles de traitement : Très Bas Risque = TBR, Bas Risque = BR, Risque Modéré = RM et Haut Risque = HR. Un score proche de 1 indiquait un risque de progression plus élevé et un score proche de 0 indiquait un risque de progression faible. Nous proposons le lien suivant afin de faciliter son calcul : <https://jscalc.io/calc/3nzmguiJK5QIn8eQ#%7B%221%22:null,%222%22:null,%223%22:null%7D>.

Analyses statistiques :

La survie globale et la survie sans progression sont exprimées par la médiane (q1q3), analysées par les courbes de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques de survie ont été analysés par un modèle de régression de Cox (à risques proportionnels) prenant en compte l'effet traitement. Les Hazard Ratio (HR) ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés. Les taux de SG et SSP sont exprimés par des effectifs (n) et pourcentages (%). Ils ont été comparés par le test du Khi-deux ou Fisher selon le cas. L'approche était similaire pour l'analyse des effets indésirables.

Le score pronostique inflammatoire RECA après 3 cycles de traitement a été calculé et comparé à la réalité du résultat observé en utilisant l'indice d'accord du Kappa de Cohen. Enfin, la comparaison des deux cohortes de patients (ITKs versus ATZ-BEV) a été faite après appariement par score de propension (PSM) sur le statut ECOG PS, le score Child-Pugh, le stade de la classification BCLC, la présence d'une invasion vasculaire macroscopique et de métastases. De façon globale, les données sont décrites par des moyennes (écart-type = déviation standard) ou des médianes (q1q3) en fonction de leur type (respectivement gaussienne ou pas), ou des effectifs et pourcentages. Les données quantitatives étaient comparées entre les groupes par le test paramétrique de Student sous réserve que les distributions suivent une loi normale ; l'hypothèse de normalité des distributions était évaluée par le test de Shapiro-Wilk. En cas de non-normalité, les données étaient comparées par un test non-paramétrique en fonction de leur type (Wilcoxon, Kruskal-Wallis). Les données qualitatives étaient comparées entre les groupes par le test du Khi-deux ou par le test exact de Fisher si les conditions y sont favorables. Toutes les analyses étaient interprétées au seuil $\alpha = 0.05$ et réalisées à l'aide du logiciel SAS V9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RESULTATS :

De septembre 2020 à mai 2023, les données de 109 patients ont été recueillies parmi les trois centres d'études.

Caractéristiques des patients :

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **tableau 1**. On retrouvait majoritairement des hommes (89%), âgés de 70 ans en moyenne avec un statut ECOG PS 0 ou 1 (87%). Les étiologies non virales étaient la principale cause de cirrhose (69%) avec l'alcool en première place (32,4%). La fonction hépatique était Child-Pugh A dans 90% des cas (ALBI grade 1 : 34% ; grade 2 : 61%). Les CHC (histologiquement prouvés 66%) étaient classés : BCLC B (38%) / C (62%), métastatique (31%) avec invasion vasculaire macroscopique (32%). La morphologie était multinodulaire (50%) ou à type de masse infiltrante (31%), avec un diamètre tumoral moyen de 65,5mm. Une majorité de patients avait reçu le combinaison ATZ/BEV en 1^{ère} ligne (83%). Soixante-trois patients (58%) ont bénéficié d'une thérapie locorégionale antérieure, la plus fréquente était la chimioembolisation transartérielle (38%) (**tableau 2**). Quatre-vingt-dix-huit pourcent des patients ont bénéficié d'une (echo)endoscopie oeso-gastro-duodénale avant le début du traitement. La présence de varices œsogastriques (VOG) était décrite dans 33% des cas. Soixante-quinze pourcent des patients avec VOG ont reçu un traitement de prophylaxie primaire par bêta-bloquants, ligature ou "Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt" (TIPS) conformément aux pratiques locales et en accord avec les recommandations de Baveno VI/VII (37) (**tableau 3**).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients

	3 Centres (n=109)	Nice (n=23)	Avignon (n=20)	Marseille (n=66)
Age – moy (ds)	70.5 (9.4)	69.3 (11.3)	78.1 (5.3)	69.7 (8.1)
Sexe – n (%)				
Homme	97 (89.0)	20 (87.0)	19 (95.0)	58 (87.9)
Femme	12 (11.0)	3 (13.0)	1 (5.0)	8 (12.1)
Cause – n (%)	n=105	n=19		
Alcool	34 (32.4)	4 (21.1)	9 (45.0)	21 (31.8)
Virus	16 (15.2)	7 (36.8)	2 (10.0)	7 (10.6)
NASH	22 (21.0)	4 (21.1)	3 (15.0)	15 (22.7)
Alcool+Virus	15 (14.3)	3 (15.8)	1 (5.0)	11 (16.7)
Virus+NASH	2 (1.9)	1 (5.3)	0	1 (1.5)
Autre	16 (15.2)	0	5 (25.0)	11 (16.7)
ATZ-BEV – n (%)				
Première ligne	91 (83.4)	22 (95.7)	13 (65.0)	56 (84.9)
Deuxième ligne	15 (13.8)	1 (4.4)	4 (20.0)	10 (15.2)
>2 lignes	3 (2.8)	0	3 (15.0)	0
VOG – n (%)	n=107	n=21		
	36 (33.0)	11 (52.4)	9 (45.0)	16 (24.2)
ECOG PS – n (%)	n=103	n=17		
0	44 (42.7)	6 (35.3)	2 (10.0)	36 (54.6)
1	46 (44.7)	10 (58.8)	15 (75.0)	21 (31.8)
2	12 (11.7)	1 (5.9)	2 (10.0)	9 (13.6)
3	1 (<1)	0	1 (5.0)	0
Child-Pugh – n (%)	n=103	n=21	n=17	n=65
A5	62 (60.2)	10 (47.6)	9 (52.9)	43 (66.2)
A6	31 (30.1)	5 (23.8)	7 (41.2)	19 (29.2)
B7	7 (6.8)	3 (14.3)	1 (5.9)	3 (4.6)
B8	2 (1.9)	2 (9.5)	0	0
B9	1 (<1)	1 (4.8)	0	0
BCLC – n (%)	n=97		n=8	
B	37 (38.1)	8 (34.8)	0	29 (43.9)
C	60 (61.9)	15 (65.2)	8 (100.0)	37 (56.1)
Invasion vasculaire – n (%)	n=108		n=19	
Segmentaire	12 (11.1)	0	0	12 (18.2)
Tronc porte	10 (9.3)	2 (8.7)	5 (26.3)	3 (4.6)
Confluent	11 (10.2)	4 (17.4)	0	7 (10.6)
Autre	1 (<1)	1 (4.4)	0	0
Absence d'invasion	74 (68.5)	16 (69.6)	14 (73.7)	44 (66.7)
Métastases – n (%)	34 (31.2)	13 (56.5)	3 (15.0)	18 (27.3)
Morphologie – n (%)				
Masse infiltrante	34 (31.2)	7 (30.4)	3 (15.0)	24 (36.4)
Masse infiltrante + diffuse	1 (<1)	0	1 (5.0)	0
Infiltration diffuse	16 (14.7)	2 (8.7)	0	14 (21.2)
Uni ou multinodulaire	54 (49.5)	14 (60.9)	16 (80.0)	24 (36.4)
Non déterminé	4 (3.7)	0	0	4 (6.1)
Taille tum. mm– Moy (ds)	65.5 (41.0)	73.2 (49.1)	67.3 (42.9)	62.2 (37.4)

	3 Centres (n=109)	Nice (n=23)	Avignon (n=20)	Marseille (n=66)
Hémoglobine g/dl– Moy (ds)	12.8 (1.8)	12.7 (1.8)	12.6 (1.9)	13.0 (1.8)
Plaquettes G/L– Moy (ds)	180.5 (98.6)	166.7 (74.5)	198.7 (110.3)	179.9 (102.7)
Neutrophiles G/L– Moy (ds)	4.1 (1.6)	3.8 (1.4)	4.4 (1.8)	4.1 (1.5)
Lymphocytes G/L– Moy (ds)	1.4 (0.6)	1.3 (0.5)	1.3 (0.6)	1.4 (0.6)
CRP mg/L– Moy (ds)	17.5 (20.8)	24.9 (30.4)	9.0 (3.5)	15.7 (17.3)
ASAT UI/L– Moy (ds)	69.2 (69.3)	74.4 (66.3)	60.4 (40.1)	69.8 (77.1)
ALAT UI/L– Moy (ds)	44.2 (37.9)	50.0 (40.4)	38.7 (25.8)	43.9 (40.2)
GGT UI/L– Moy (ds)	247.5 (231.2)	228.3 (186.8)	247.7 (183.6)	254.2 (258.8)
PAL UI/L– Moy (ds)	176.1 (125.4)	194.3 (112.7)	176.7 (103.0)	169.6 (136.3)
Bilirubine µmol/L– Moy (ds)	17.0 (12.9)	19.3 (16.3)	19.0 (12.8)	15.6 (11.6)
Albumine g/dl– Moy (ds)	36.0 (5.1)	32.2 (5.6)	33.4 (3.6)	38.1 (4.2)
Creatinine µmol/L – Moy (ds)	80.4 (22.1)	75.8 (25.9)	83.9 (19.7)	80.9 (21.4)
TP %– Moy (ds)	83.4 (13.6)	80.4 (13.1)	80.4 (15.5)	85.2 (13.2)
AFP ng/ml– Moy (ds)	8563.8 (55455.5)	27681.4 (120589.4)	4814.1 (12684.1)	3270.7 (10779.0)
Grade ALBI – n (%)				
1	36 (34.0)	3 (13.6)	2 (10.5)	31 (47.7)
2	65 (61.3)	15 (68.2)	16 (84.2)	34 (52.3)
3	5 (4.7)	4 (18.2)	1 (5.3)	0
Durée du traitement	n=83	n=18	n=16	n=49
Moyenne (ds) - mois	5.9 (5.7)	3.0 (2.7)	5.0 (5.3)	7.3 (6.3)
Médiane (q1q3) - mois	3.9 (1.4 – 9.2)	2.4 (0.8 – 3.9)	2.5 (1.0 – 10.6)	5.6 (2.9 – 10.3)

Abréviations : AFP = Alpha Foeto Protéine ; ALAT = Alanine aminotransférase ; ASAT = Aspartate aminotransférase ; ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab ; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer ; CRP = Protéine C Réactive ; ds = Déviation Standard ; Moy = Moyenne ; NASH = « Non Alcoholic Steato Hepatitis » ; n = Nombre de patient ; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Groupe Performans Status ; GGT = Gamma-Glutamyl Transférase ; PAL = Phosphatase Alcaline ; tum = tumorale ; TP = Taux de prothrombine ; VOG = Varices œsogastriques.

Tableau 2 : Traitement locorégional antérieur du CHC

Type de traitement locorégional	3 Centres n = 109	Nice n = 23	Avignon n = 20	Marseille n = 66
Aucun - n (%)	46 (42)	7 (30)	10 (50)	29 (44)
Chirurgie de résection - n (%)	22 (20)	1 (4)	3 (15)	18 (27)
Chimioembolisation TA- n (%)	41 (38)	12 (52)	8 (40)	21 (32)
Destruction percutanée - n (%)	20 (18)	7 (30)	2 (10)	11 (17)
Radioembolisation TA- n (%)	2 (2)	0	0	2 (3)
Radiothérapie stéréotaxique - n (%)	3 (3)	0	3 (15)	0

Abréviations : n = Nombre de patient ; TA = Transartérielle.

Tableau 3 : Dépistage et traitement prophylactique des varices œso-gastriques

	3 Centres n (%)	Nice n	Avignon n	Marseille n
E(EH)OGD pré traitement n = 109 patients				
OUI	107 (98)	21	20	66
NON	2 (2)	2	0	0
Présence de VOG n = 107 patients				
OUI	36 (33)	11	9	16
NON	71 (67)	10	11	50
Traitement des VOG n = 36 patients				
BBNS	22 (61)	5	5	12
Ligature	2 (6)	0	2	0
BBNS + Ligature	2 (6)	1	0	1
TIPS	1 (2)	0	0	1
NON	9 (25)	5	2	2

Abréviations : BBNS = Beta Bloquant Non cardio Sélectif ; E(EH)OGD = Echo Endoscopie Haute Oeso Gastro Duodénale ; n = Nombre de patient ; TIPS = “Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt” ; VOG = Varices œsogastriques.

Survies :

Dans la population globale, la médiane de suivi était de 6,5 mois (3,6-11,7). Le temps médian de traitement par atezolizumab-bevacizumab était de 3.9 mois (1.4 – 9.2).

La survie globale (SG) médiane était de 13,0 mois (5,1-28,7). Le taux de survie à 6 mois était de 68,5%, à 12 mois de 52,1% (**figure 3**).

La survie sans progression (SSP) uniquement évaluable chez les patients issus de la cohorte de Marseille était de 9,5 mois (4,8-14,9) (**figure 4**).

Le taux de réponse objective (TRO) lors de la première évaluation était de 24% comprenant 1,5% de réponse complète (RC) et 22,5% de réponse partielle (RP) (**tableau 4**). Le taux de contrôle de la maladie (TCM) était de 76% avec 52% de maladie stable (MS). Enfin, 17 patients avaient progressé sous la combinaison soit un taux de progression évalué à 24%.

Le TRO à la deuxième et troisième évaluation était de 26% et 28% respectivement.

A l’arrêt du recueil de données, 25 patients (23%) étaient toujours en cours de traitement, 84 patients (77%) avaient arrêté le traitement par ATZ/BEV (n=11 maladie contrôlée, n=54 progression de la maladie et n=17 pour toxicité en lien avec le traitement). Parmi les patients ayant progressés, 26 (48%) ont eu accès à une thérapie post ATZ/BEV, majoritairement des ITKs (87%) (**figure 2-annexe**).

Figure 3 : Analyse de Kaplan Meier Survie Globale (SG)

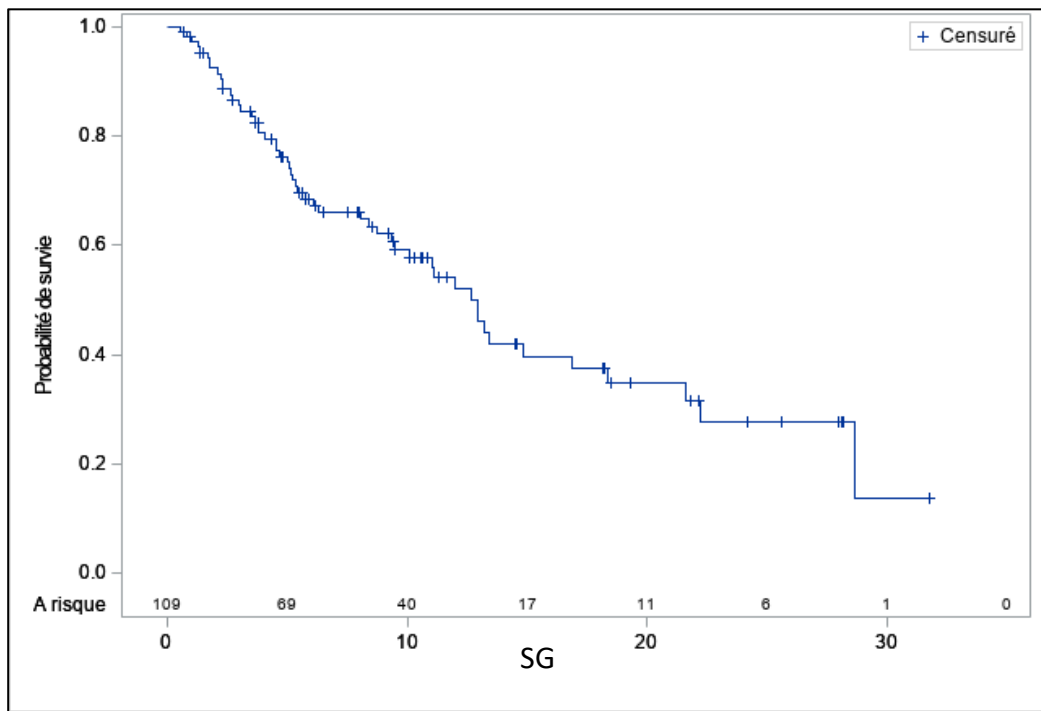


Figure 4 : Analyse de Kaplan Meier Survie sans progression (SSP)

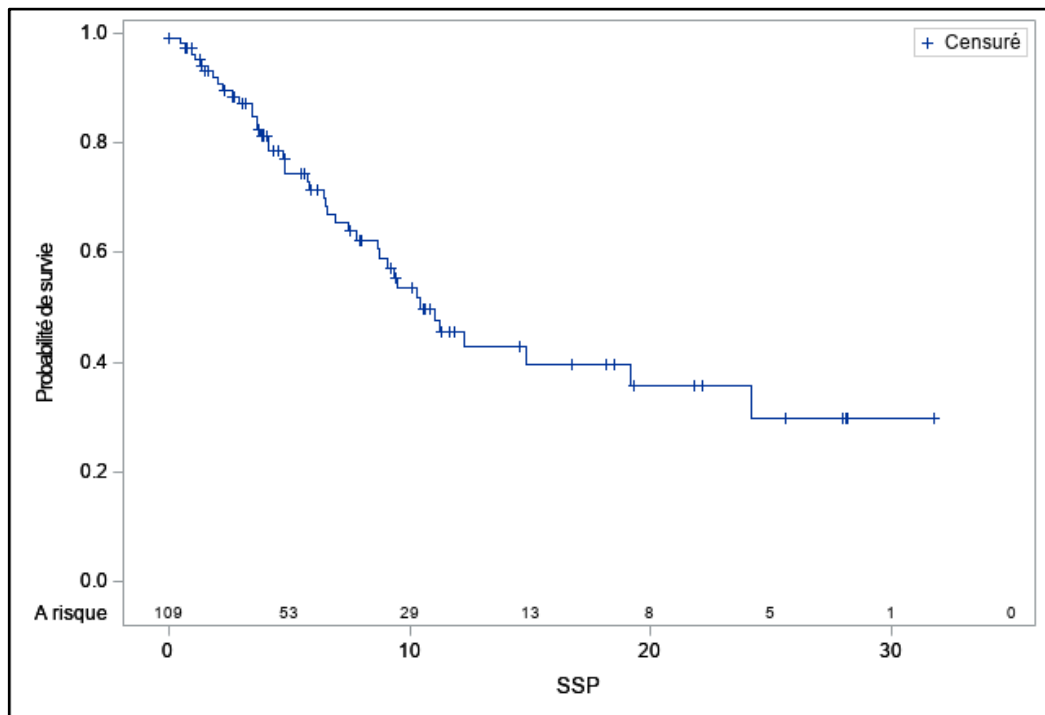


Tableau 4 : Evaluation des taux de réponse selon RECIST v1.1 après la première évaluation

Evaluation	3 Centres n = 71	Nice n = 19	Avignon n = 7	Marseille n = 45
Taux de réponse objective n (%)	17 (24)	7	1	9
Réponse complète n (%)	1 (1,5)	0	0	1
Réponse partielle n (%)	16 (22,5)	7	1	8
Maladie stable n (%)	37 (52)	6	3	28
Taux de contrôle de la maladie n (%)	54 (76)	13	4	37
Maladie progressive n (%)	17 (24)	6	3	8

Abréviations : n = Nombre de patient

En analyse univariée, le rapport N/L < 3 (HR = 0,39 (0,22-0,69) p=0,0012), l'association ATZ/BEV en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne (vs > 2 lignes) (HR = 0,29 (0,09-0,94) p= 0,0389 et HR = 0,23 (0,05-0,95) p=0,0419 respectivement), l'absence de métastase (HR= 0,52 (0,30-0,92) p=0,0230), l'élévation du taux d'albumine (HR = 0,94 (0,89 – 0,99) p=0,0314) et du taux de prothrombine (HR = 0,97 (0,95 – 0,99) p=0,0024) avaient un effet protecteur sur la survie globale ; inversement, la taille tumorale (HR = 1,01 (1,00 – 1,01) p=0,0376), l'élévation du taux d'ASAT (HR = 1,00 (1,00 – 1,01) p=0,0436), de phosphatase alcaline (PAL) (HR = 1,00 (1,00 – 1,01) p=0,0001), de bilirubine totale (HR = 1,03 (1,01 – 1,05) p=0,0021) et de l'AFP avaient un effet négatif (HR = 1,00 (1,00 – 1,00) p=0,0063).

En analyse multivariée, l'association ATZ/BEV en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne (vs > 2 lignes) (HR = 0,16 (0,03-0,84) p=0,0303 et HR = 0,06 (0,01-0,48) p=0,0074 respectivement), l'absence de métastases (HR = 0,42 (0,18-0,99) p=0,0486) étaient des facteurs pronostiques associés à une meilleure la survie globale. Inversement, l'élévation des taux de phosphatases alcalines (HR =1,01 (1,00-1,01) p=0,0213) et de bilirubine totale avaient un effet délétère (HR = 1,04 (1,00-1,08) p=0,0367) (**tableau 5**).

Tableau 5 : Résultats des analyses univariée et multivariée des facteurs associés à la Survie Globale (SG) :

	Médiane SG	Univariée HR (IC95)	Univariée P	Multivariée HR (IC95)	Multivariée P
Sexe – n (%)					
Homme	12.7 (5.0 – 28.7)	Ref	0.5737	NA	NA
Femme	ND	0.71 (0.22 – 2.31)			
Etiologie – n (%)					
Alcool	11.1 (3.8 – 28.7)	0.97 (0.44 – 2.17)	0.9443		
Virus	9.4 (5.4 – ND)	0.84 (0.31 – 2.25)	0.7253		
NASH	ND	0.45 (0.15 – 1.35)	0.1532	NA	NA
Alcool+Virus	8.4 (5.2 – 11.9)	1.26 (0.50 – 3.18)	0.6320		
Virus+NASH	9.5 (9.5 – 9.5)	1.68 (0.21 – 13.42)	0.6226		
Autre	13.0 (5.4 – 21.6)	Ref	Ref		
ATZ-BEV – n (%)					
Première Ligne	13.0 (5.1 – 28.7)	0.29 (0.09 – 0.94)	0.0389	0.16 (0.03 – 0.84)	0.0303
Deuxième Ligne	ND	0.23 (0.05 – 0.95)	0.0419	0.06 (0.01 – 0.48)	0.0074
>2 Lignes	5.0 (1.0 – 11.0)	Ref	Ref	Ref	Ref
ECOG PS – n (%)					
0	18.4 (10.1 – ND)	0.59 (0.32 – 1.09)	0.0936	NA	NA
≥1	11.0 (4.5 – 28.7)	Ref			
VOG – n (%)					
Non	14.9 (5.4 – 28.7)	0.59 (0.33 – 1.05)	0.0703	NA	NA
Oui	9.4 (4.5 – ND)	Ref			
Child-Pugh – n (%)					
A	13.0 (5.4 – 28.7)	0.46 (0.20 – 1.02)	0.0549	1.06 (0.27 – 4.16)	0.9286
B	3.8 (1.9 – 12.4)	Ref		Ref	Ref
BCLC – n (%)					
B	ND	0.59 (0.31 – 1.11)	0.1027	NA	NA
C	9.5 (4.5 – 21.6)	Ref			
Invasion vas.-n(%)					
Non	13.2 (5.4 – 28.7)	0.65 (0.37 – 1.15)	0.1373	NA	NA
Oui	12.0 (3.8 – 22.2)	Ref			
Métastases – n (%)					
Non	14.8 (5.2 – 28.7)	0.52 (0.30 – 0.92)	0.0230	0.42 (0.18 – 0.99)	0.0486
Oui	8.4 (3.8 – 13.4)	Ref		Ref	Ref
Morphologie-n (%)					
Masse infiltrante	10.1 (3.8 – 22.2)	0.76 (0.10 – 5.77)	0.7905		
Masse inf + diffuse	12.7 (12.7 – 12.7)	Ref	Ref		
Infiltration diffuse	11.1 (4.0 – 14.9)	0.75 (0.09 – 5.99)	0.7877	NA	NA
Uni /multinodulaire	13.0 (5.1 – 28.7)	0.64 (0.09 – 4.75)	0.6608		
Non déterminé	13.4 (13.4 – 13.4)	0.34 (0.02 – 5.45)	0.4449		
Taille tumorale	NA	1.01 (1.00 – 1.01)	0.0376	0.99 (0.98 – 1.01)	0.8775
Hémoglobine	NA	0.95 (0.82 – 1.10)	0.4747	NA	NA
Plaquettes	NA	1.00 (0.99 – 1.00)	0.9740	NA	NA
Neutrophiles	NA	1.00 (0.83 – 1.20)	0.9810	NA	NA
Lymphocytes	NA	0.35 (0.20 – 0.62)	0.0003	NA	NA
Neutro/Lympho					
<3	16.9 (11.0 – 28.7)	0.39 (0.22 – 0.69)	0.0012	0.71 (0.31 – 1.64)	0.8775
≥3	5.0 (2.6 – ND)	Ref	Ref	Ref	Ref
CRP	NA	1.00 (0.99 – 1.01)	0.9398	NA	NA
ASAT	NA	1.00 (1.00 – 1.01)	0.0436	0.99 (0.98 – 1.00)	0.1228
ALAT	NA	1.00 (0.99 – 1.01)	0.6010	NA	NA
GGT	NA	1.00 (1.00 – 1.00)	0.0816	NA	NA

	Médiane SG	Univariée HR (IC95)	Univariée P	Multivariée HR (IC95)	Multivariée P
PAL	NA	1.00 (1.00 – 1.01)	0.0001	1.01 (1.00 – 1.01)	0.0213
Bilirubine	NA	1.03 (1.01 – 1.05)	0.0021	1.04 (1.00 – 1.08)	0.0367
Albumine	NA	0.94 (0.89 – 0.99)	0.0314	1.00 (0.92 – 1.09)	0.9922
Creatinine	NA	0.99 (0.97 – 1.00)	0.0700	NA	NA
TP	NA	0.97 (0.95 – 0.99)	0.0024	0.98 (0.95 – 1.00)	0.0752
AFP	NA	1.00 (1.00 – 1.00)	0.0063	1.00 (1.00 – 1.00)	0.6289

Abbréviations : ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab ; AFP = Alpha Foeto Protéine ; ALAT = Alanine aminotransférase ; ASAT = Aspartate aminotransférase ; BCLC = « Barcelona Clinic Liver Cancer » ; CRP = Protéine C Réactive ; ECOG PS = « Eastern Cooperative Oncology Groupe Performans Status » ; GGT = Gamma-Glutamyl Transférase ; HR = Hazard Ratio ; IC = Intervalle de Confiance ; NA = Non Attribué ; NASH = « Non Alcoolic Steato Hepatitis » ; ND = Non Déterminé ; PAL = Phosphatases Alcalines ; Ref = Référence ; TP = Taux de Prothrombine ; Vas = Vasculaire macroscopique ; VOG = Varices Œsogastriques.

Tolérance :

Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'atezolizumab + bevacizumab ont fait l'objet d'un suivi des effets indésirables liés au traitement. Les effets secondaires de la double association atezolizumab + bevacizumab sont résumés dans le **tableau 6**.

Tableau 6 : Effets secondaires de la combinaison atezolizumab + bevacizumab :

Évènement indésirable tout grade en lien avec ATZ/BEV	88%
Évènement indésirable grade 3-4 en lien avec ATZ/BEV	42%
	n(%)
Histoire de maladie auto-immune (n=105)	4 (3.8)
Rechute de la maladie auto-immune (n=86)	3 (3.5)
EI ayant conduit à l'interruption d'atezolizumab(n=109)	33 (30)
Avec reprise	19 (17)
Sans reprise	14 (13)
Traitement en lien avec les EI de l'atezolizumab (n=80)	11 (14)
Corticoïdes	9 (11.3)
Aucun	69 (86.3)
EI ayant conduit à l'interruption du Bevacizumab (n=109)	45 (41)
Avec reprise	29 (27)
Sans reprise	16 (15)
EI ayant conduit à l'arrêt des deux traitements (n=109)	8 (8)
Décès en lien avec le traitement (n=109)	7 (6)
En lien avec atezolizumab	1 (1)
En lien avec bevacizumab	6 (5)

Effets indésirables généraux immunomédiés	n (%) Tout grade	n (%) Grade 3-4
Signes généraux (n=107)		10 (9.2)
Asthénie	59 (55.1)	
Anorexie	20 (18.7)	
Perte de poids	11 (10.3)	
Fièvre	8 (7.5)	
Aucun	36 (33.6)	
Atteintes dermatologiques (n=106)		
Total	17 (16)	2 (1.9)
Lyell	1 (<1)	1 (<1)
Aucune	89 (84.0)	
Diarrhée, entérocologie (n=102)	24 (23.5)	4 (4)
Pancréatite (n=98)	2 (2.0)	0
Hépatite (n=90)	5 (5.6)	3 (3.3)
Hypothyroïdie (n=96)	2 (2.1)	0
Hyperthyroïdie (n=95)	7 (7.4)	1 (1)
Atteintes endocriniennes autre que thyroïde (n=94)	2 (2.13)	1 (1)
Insuffisance surrénalienne	2 (2.13)	1 (1)
Aucun	92 (96.8)	
Atteintes rhumatologiques (n=103)	10 (9.3)	0
Atteintes neurologiques (n=95)		
Encéphalite	1 (1.1)	1 (1.1)
Aucun	91 (98,9)	1 (1.1)
Infection pulmonaire (n=92)	4 (4.4)	0
Atteintes cardiologiques (n=92)		
Myocardite	4 (4.4)	2 (2.2)
Insuffisance cardiaque	1 (1.1)	1 (1.1)
Aucun	3 (3.3)	1 (1.1)
	88 (95.6)	
Effets indésirables spécifiques du bevacizumab	n (%) Tout grade	n (%) Grade 3-4
Total (106 données disponibles)	35 (33)	15 (14)
Hémorragie digestive sur rupture de VO	7 (6.6)	5 (4.7)
Hémorragie digestive origine ulcéreuse	4 (3.8)	4 (3.8)
Autres saignements	14 (13.2)	5 (4.7)
Hypertension artérielle	8 (7.5)	0
Syndrome néphrotique	5 (4.7)	2 (1.9)
Aucun	71 (67)	

Abréviations : ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab ; EI = Évènements indésirables ; n = Nombre de patient.

Au total, 88% des patients ont déclaré au moins un évènement indésirable en lien avec le traitement tout grade confondu au cours du suivi, dont 42% étaient de grade 3-4.

Vingt-quatre patients (22%) ont rapporté un évènement indésirable (EI) de grade ≥ 3 lié à l'atezolizumab, tandis que 15 patients (14%) ont rapporté un EI de grade ≥ 3 lié au bevacizumab.

La toxicité liée au traitement a conduit à l'interruption de l'atezolizumab dans 30% des cas avec reprise dans 17% des cas et l'interruption du bevacizumab dans 41% des cas, avec reprise dans 27% des cas.

Les principaux effets indésirables tout grade confondu étaient pour l'atezolizumab, les signes généraux (55% d'asthénie), l'atteinte digestive à type d'entérocologie et de diarrhée (24%) et les atteintes dermatologiques (16%). Les EI liés à l'atezolizumab ont nécessité l'administration d'un traitement spécifique chez 11 patients (14%).

Pour le bevacizumab on retrouvait le saignement toute cause (24%) et l'hypertension artérielle (7,5%). Le taux de saignement était de 24% dont 7% d'hémorragie digestive sur rupture de varice œsogastrique (VOG), 4% d'hémorragie digestive d'origine ulcéreuse et 13% de saignements autres (épistaxis, saignements hémorroïdaires, gingivorragies). Les saignements étaient graves (grade 3-4) dans 13% des cas.

Les données concernant l'(echo)endoscopie oeso-gastro-duodénale pré-traitement étaient disponibles pour 107 patients (98%). Parmi eux, 36 patients (33%) avaient des VOG dont 26 (75%) avaient bénéficié d'une prise en charge prophylactique soit par BBNS (n=22), ligature (n=2), BBNS + ligature (n=2) et TIPS (n=1). Les 9 patients (25%) non traités avaient des varices de petite taille (**tableau 3**).

Parmi les 36 patients avec VOG pré traitement, 5 avaient eu une hémorragie digestive sur rupture de VOG dont 4 de grade ≥ 3 . On observait comme caractéristiques initiales, un score Child Pugh A (n=5), la présence d'une thrombose portale (n=4).

Parmi les 71 patients sans VOG pré traitement, 2 avaient eu une hémorragie digestive sur rupture de VOG dont 1 de grade ≥ 3 .

Au total, on notait 6% de décès en lien avec le traitement (bevacizumab 5% et atezolizumab 1%) ; (n=1 décompensation de cirrhose ; n=1 encéphalite ; n=1 sepsis sévère, n=2 hémorragie d'origine ulcéreuse gastrique ; n =1 perforation ulcère gastrique ; n=1 infarctus du myocarde).

Modèle RECA :

Le score biologique inflammatoire RECA était calculé après 3 cycles de traitement (soit avec les variables biologiques dont nous disposions avant de commencer le 4^{ème} cycle). La survie globale était significativement différente entre les groupes RECA ($p < 0,0001$) : TBR [22,2 (18,4– 28,7) mois], BR [13,4 (9,4 – ND) mois], RM [7,8 (3,8 – ND) mois], HR [5,4 (3,0 – 13,0) mois], $p < 0,0001$. En analyse de comparaison multiple ajustée, la SG était significativement différente parmi les TBR vs RM ($p = 0,0030$), TBR vs HR ($p < 0,0001$), BR vs HR ($p = 0,0061$) et RM vs HR ($p = 0,0122$). En combinant les groupes très bas risque, bas risque et risque modéré vs haut risque, l'effet était toujours significatif ($p < 0,0001$). A l'issue du suivi, 66,7% des patients RECA haut risque avaient présenté l'évènement décès vs 36,4% des autres patients ($p = 0,0062$). (**tableaux 7 et 8**)

Tableau 7 : Taux de survie en fonction des 4 sous-groupes du score inflammatoire RECA :

RECA n=88	Médiane (Q1Q3) – Mo	Taux de survie						P
		2 Mo	6 Mo	12 Mo	24 Mo	30 Mo	Décès	
Très bas risque n=34	22.2 (18.4–28.7)	97.1%	87.4%	82.5%	46.1%	23.1%	29.4%	<.0001
Bas risque n=15	13.4 (9.4 – ND)	93.3%	85.6%	66.5%	33.3%	33.3%	40.0%	
Risque modéré n=6	7.8 (3.8 – ND)	100%	50.0%	25.0%	25.0%	25.0%	66.7%	
Haut risque n=33	5.4 (3.0 – 13.0)	93.5%	45.3%	27.6%	13.8%	13.8%	66.7%	

Tukey-Kramer test de comparaison multiple : TBR vs. BR $p=0.2323$, TBR vs. RM $p=0.0030$; TBR vs. HR $p<.0001$, BR vs. RM $p=0.6248$, BR vs. HR $p=0.0061$, and RM vs. HR $p=0.0122$

Abréviations : Mo = Mois ; ND = Non Déterminé

Tableau 8 : Taux de survie en fonction des 2 sous-groupes du score RECA

RECA	Médiane (Q1Q3) – Mo	Taux de survie						P
		2 Mo	6 Mo	12 Mo	24 Mo	30 Mo	Décès	
Très bas à risque modéré	21.6 (9.4 – 28.7)	96.4%	82.6%	69.8%	38.3%	19.1%	36.4%	<.0001
Haut risque	5.4 (3.0 – 13.0)	93.5%	45.3%	27.6%	13.8%	13.8%	66.7%	

Abréviations : Mo = Mois

Comparaison des deux cohortes ATZ/BEV et ITKs :

La dernière analyse a consisté à comparer la survie globale des patients traités par ATZ/BEV à celle des patients ayant reçu au moins deux lignes d'ITKs (sorafenib puis regorafenib ou cabozantinib) au cours de deux périodes différentes (ITKs 2015-2021) au sein de mêmes centres avec appariement par score de propension (PSM).

La cohorte de patients traités par ITKs de janvier 2017 à mars 2021 comportait 79 patients âgés de 68 ans en moyenne, avec une cirrhose Child-Pugh B (25%), un statut ECOG PS 2 (22%) et une étiologie majoritairement non virale (60%). Des varices œsophagiennes étaient décrites dans 45% des cas. Les CHC étaient classés BCLC C (83%), avec métastases (45%), invasion vasculaire macroscopique (53%), un plus grand diamètre tumoral moyen de 69 mm. La durée médiane de traitement par sorafenib était de 3,5 mois (2,7-9,2) et de 3,5 mois (1,6-8,3) pour

l'ITK ultérieur. Les deux groupes différaient de manière significative en termes de stadification tumorale et fonction hépatique.

La durée médiane de suivi avant appariement était de 6,5 mois (3,6-11,7) dans le groupe ATZ-BEV et de 12,4 mois (7,2-25,4) dans le groupe ITKs. Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale avant appariement [ATZ/BEV 13.0 mois (5.1 – 28.7) mois vs ITKs 13.2 mois (7.2 – 31.0), HR 1.20 (0.82 – 1.76) p = 0.3539].

Les données des patients de la cohorte ATZ/BVZ et ITKs ont été appariées sur les paramètres ECOG PS, Child-Pugh, BCLC, invasion vasculaire macroscopique, métastases. Chaque groupe comportait 56 patients (**tableaux 9 et 10**). L'analyse ne montrait pas de différence significative en termes de survie globale entre les groupes [ATZ/BEV 12.0 mois (5.0 – 28.7) vs ITKs 14.5 mois (8.3 – 36.0) mois, 1.37 (0.84 – 2.24) p = 0.2072] (**Figure 5 et 6**). Le détail des SG est décrit dans le **tableau 11**.

Tableau 9 : Comparaison des données des cohortes ATZ/BEV et ITKs avant et après appariement sur les variables d'appariement.

Items	Avant appariement			Après appariement*		
	ATZ/BEV (n=109)	ITKs (n=79)	P	ATZ/BEV (n=56)	ITKs (n=56)	P
ECOG PS – n(%)	n=103	n=74	0.7720			0.4350
0	44 (42.7)	30 (40.5)		19 (33.9)	23 (41.1)	
≥1	59 (57.3)	44 (59.5)		37 (66.1)	33 (58.9)	
Child-Pugh-n(%)	n=101		0.0014			1.0000
A	93 (92.1)	59 (74.7)		51 (91.1)	51 (91.1)	
B	8 (7.9)	20 (25.3)		5 (8.9)	5 (8.9)	
BCLC – n (%)	n=97	n=77	0.0021			0.8087
B	37 (38.1)	13 (16.9)		10 (17.9)	11 (19.6)	
C	60 (61.9)	64 (83.1)		46 (82.1)	45 (80.4)	
Invasion vasculaire –n (%)	n=108	n=76	0.0040			0.5702
	34 (31.5)	40 (52.6)		25 (44.6)	28 (50.0)	
Métastases –n(%)		n=75	0.0509			0.8482
	34 (31.2)	34 (45.3)		23 (41.1)	24 (42.9)	

* Appariement réalisé par la méthode du score de propension (macro-SAS %psmatch_multi) sur les paramètres ECOG PS, CHILD, BCLC, invasion vasculaire macroscopique, et métastases.

Abréviations : ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab ; BCLC = « Barcelona Clinic Liver Cancer » ; ECOG PS = « Eastern Cooperative Oncology Groupe Perfomans Status »; ITKs = Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Tableau 10 : Caractéristiques des patients des cohortes ATZ/BEV et ITKs après appariement

Items	ATZ/BEV (n=56)	ITKs (n=56)	P
EOCG PS – n (%)			0.4350
0	19 (33.9)	23 (41.1)	
≥1	37 (66.1)	33 (58.9)	
Child Pugh– n (%)			1.0000
A	51 (91.1)	51 (91.1)	
B	5 (8.9)	5 (8.9)	
BCLC – n (%)			0.8087
B	10 (17.9)	11 (19.6)	
C	46 (82.1)	45 (80.4)	
Invasion vasculaire macroscopique – n (%)	25 (44.6)	28 (50.0)	0.5702
Métastases – n (%)	23 (41.1)	24 (42.9)	0.8482
Albumine – moyenne (ds)	35.9 (4.7)	36.0 (5.9)	0.6080
Bilirubine – moyenne (ds)	17.4 (12.2)	18.1 (8.1)	0.2002
Plaquettes – moyenne (ds)	190 (100)	178 (130)	0.3370
AFP – moyenne (ds)	2855 (7599)	1950 (6475)	0.4334
ASAT – moyenne (ds)	74.3 (83.0)	87.4 (93.0)	0.1469
ALAT – moyenne (ds)	47.8 (48.3)	53.8 (37.0)	0.0898
PAL – moyenne (ds)	180.2 (143.3)	168.7 (88.4)	0.5402
GGT – moyenne (ds)	245.8 (257.1)	197.9 (204.1)	0.3009
Neutrophiles – moyenne (ds)	4.1 (1.5)	1.9 (2.3)	0.0002
Lymphocytes – moyenne (ds)	1.4 (0.6)	0.6 (0.7)	<.0001
CRP – moyenne (ds)	18.8 (23.0)	24.4 (27.5)	0.2818
Hémoglobine – moyenne (ds)	12.8 (2.0)	13.5 (1.7)	0.1161
Durée de suivi avant appariement	n=109	n=79	
moyenne (ds) – mois	9.0 (7.3)	18.3 (16.2)	<.0001
médiane (q1q3) - mois	6.5 (3.6 – 11.7)	12.4 (7.2 – 25.4)	
Durée de suivi après appariement			
moyenne (ds) – mois	9.2 (7.7)	19.1 (17.1)	<.0001
médiane (q1q3) - mois	6.3 (3.7 – 12.5)	13.7 (8.3 – 20.9)	

Abréviations : AFP = Alpha Foeto Protéine ; ALAT = ; ASAT = ; ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab ; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer ; CRP = Protéine C Réactive ; ds = Déviation Standard ; Moy = Moyenne ; n = Nombre de patient ; ECOG PS = « Eastern Cooperative Oncology Groupe Performans Status » ; GGT = Gamma-Glutamyl Transférase ; ITKs = Inhibiteurs Tyrosine Kinase ; PAL = Phosphatase Alcaline ; TP = Taux de prothrombine ;

Tableau 11 : Comparaison des survies globales entre ATZ/BEV et ITKs avant et après appariement

Groupes	Médiane (Q1Q3) – Mo	Taux de survie globale						P
		2 Mo	6 Mo	12 Mo	24 Mo	30 Mo	Décès	
<i>Avant appariement</i>								0.3530
ATZ/BEV	13.0 (5.1 – 28.7)	68.5%	52.1%	37.4%	27.6%	13.8%	48.6%	
ITKs	13.2 (7.2 – 31.0)	100%	82.3%	55.2%	32.5%	27.2%	81.0%	
HR (ATZ/BEV vs. ITKs)		1.20 (0.82 – 1.76)						0.3539
<i>Après appariement</i>								0.2051
ATZ/BEV	12.0 (5.0 – 28.7)	90.8%	66.8%	46.8%	25.3%	25.3%	51.8%	
ITKs	14.5 (8.3 – 36.0)	100%	85.7%	58.1%	30.7%	27.9%	76.8%	
HR (ATZ/BEV vs. ITKs)		1.37 (0.84 – 2.24)						0.2072

Abbréviations : ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab ; ITKs = Inhibiteurs Tyrosine Kinase ; Mo = Mois ; HR = Hazard Ratio

Figure 5 : Analyse de Kaplan Meier Survie Globale (SG) avant appariement

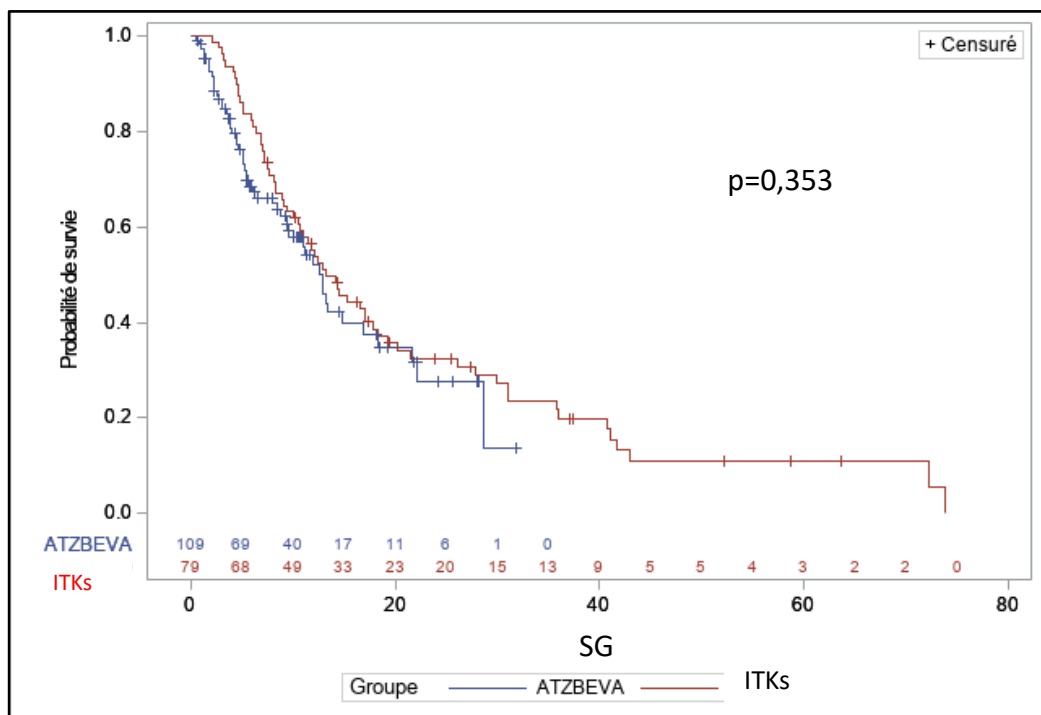
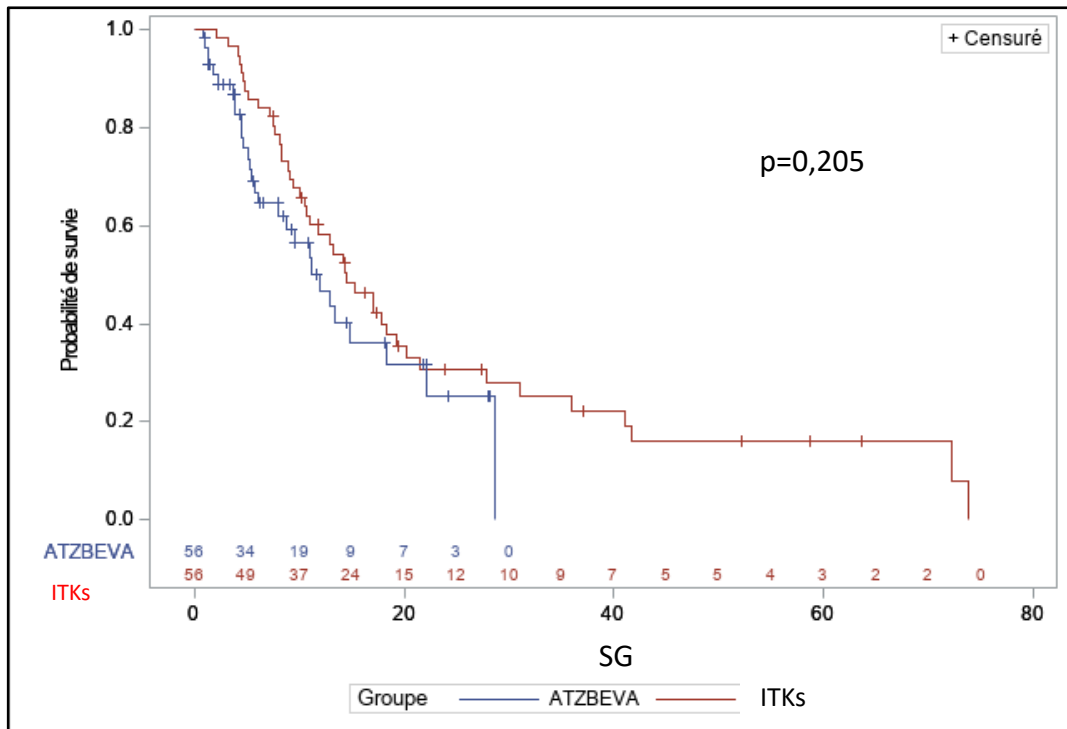


Figure 6 : Analyse de Kaplan Meier Survie Globale (SG) après appariement



DISCUSSION :

La combinaison atezolizumab et bevacizumab (ATZ-BEV) est actuellement le traitement systémique recommandé en première ligne pour les patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé en France en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

Nous avons évalué en vie réelle, à travers notre étude multicentrique française, l'efficacité et la tolérance de ce traitement. Dans notre cohorte de 109 patients, la durée médiane de suivi était de 6,5 mois (3,6-11,7) avec une survie globale médiane de 13,0 mois (5,1-28,7) et une survie sans progression de 9,5 mois (4,8-14,9). La combinaison par ATZ/BEV s'avère une thérapeutique efficace lorsqu'elle est administrée en pratique clinique courante.

L'essai IMBRAVE150 rapportait une survie globale de 19,2 mois (17,0-23,7) (20). La différence de survie globale n'est pas surprenante étant donné la médiane de suivi plus courte de notre étude par rapport à l'analyse actualisée IMBRAVE150 (6,5 mois (3,6-11,7) vs 15,6 mois (0-28,6) respectivement). De plus, nous avons inclus dans notre étude des patients avec une fonction hépatique Child-Pugh (CP) B, un statut ECOG PS évalué à 2 ainsi que des patients en 2^{ème} et 3^{ème} ligne de traitement systémique. Ces variables ont un impact prédit négatif sur les estimations de survie (38). L'étude d'Alessio *et al.* ayant inclus 24% de patients avec un score Child-Pugh B retrouvait une médiane de survie globale différente en fonction du score Child-Pugh (CPA : 16,8 mois (14,1-23,9) et CPB : 6,7 mois (4,3-15,6)). Cependant, les taux de réponse objective et la tolérance du traitement ne différaient pas en fonction du score Child-Pugh (39). Ainsi, notre population de patient présente des caractéristiques plus défavorables à l'efficacité de la combinaison. En vie réelle, le traitement des patients ayant une fonction hépatique légèrement altérée est un véritable défi pour la communauté d'hépatocarcinologie et demeure une question non résolue (40).

Par ailleurs, notre cohorte comportait 69% de CHC en lien avec une étiologie non virale à la différence de l'essai de phase III où ils ne représentaient que 30%. L'analyse en sous-groupe de l'essai IMBRAVE150 montrait un bénéfice moins important de la combinaison en termes de survie globale pour l'étiologie non virale par rapport au sorafenib (20). L'analyse en sous-groupe étiologie non virale de l'essai CheckMate 459 rapportait une médiane de SG de 16,0 mois dans le groupe nivolumab vs 17,4 mois dans le groupe sorafenib (41). L'hypothèse a été émise que l'étiologie sous-jacente pourrait influencer le microenvironnement immunitaire du CHC, entraînant une réponse différente aux ICIs. En effet, une méta-analyse récente suggère une

limitation de l'effet des ICI pour les étiologies non virales du CHC et notamment la NASH en lien avec un environnement immunitaire et métabolique différent (42). On retrouve une augmentation des LTCD8+ activés en réaction au métabolisme des acides gras chez les souris atteintes de NASH qui sont supposées être impliquées dans les lésions tissulaires et la carcinogénèse. L'inflammation chronique qui sous-tend l'environnement des cellules hépatiques atteintes de stéatose pourrait être responsable d'un épuisement précoce des cellules TCD8+, compromettant ainsi leur immunocompétence. Par ailleurs, la population de cellules B pro inflammatoire est surdéveloppée dans les modèles de souris NASH, produisant l'immunoglobuline A qui est impliquée dans la production de cytokines pro-inflammatoires, l'épuisement des cellules TCD8+ et la progression vers le CHC (43). Dans la NASH, il existe vraisemblablement un déséquilibre entre un microenvironnement inflammatoire intense et l'épuisement immunitaire pouvant expliquer une plus faible réponse aux ICI.

A la suite de ces résultats, une étude de cohorte rétrospective a souhaité comparer l'efficacité de la combinaison ATZ/BEV par rapport au lenvatinib chez des patients atteints d'un CHC non résécable dont l'étiologie était non virale. En analyse multivariée avant et après appariement par le score de propension, le groupe lenvatinib montrait une meilleure survie globale et sans progression par rapport à l'association atezolizumab + bevacizumab. Cependant il n'était pas retrouvé de différence en termes de taux de contrôle de la maladie (33). De même, l'étude de Cadasei-Gardini *et al.* retrouvait une meilleure survie globale chez les patients NASH/NAFLD traités par lenvatinib par rapport à la combinaison ATZ/BEV (44).

Ces résultats sont à mettre en balance avec ceux d'une étude récente qui a déterminé trois sous classes de CHC non viraux en fonction de l'anomalie moléculaire prédominante, du microenvironnement immunitaire tumoral et du pronostic du patient : de la classe I, proliférative avec prédominance de la mutation TP53 associée à un moins bon pronostic, à la classe III : mutation CTNNB1, bon pronostic, phénotype non immunitaire. Il a été mis en évidence le CHC « steatotic » associé à la NASH (23% des CHC non viraux) correspondant à des cellules tumorales riches en lipides associées à un microenvironnement immunitaire tumoral enrichi en lymphocytes T épuisés, une infiltration en macrophages de type M2, CAF (Fibroblastes Associés au Cancer), haute expression en PD-L1 et une activation TGFB (« Transforming Growth Factor Beta »). Le CHC « steatotic » semble être un bon répondeur à l'association ATZ/BEV (24). Chez l'Homme, la NASH est beaucoup plus hétérogène qu'on ne le pensait au départ, elle est dictée par le mode de vie, le régime alimentaire et l'état immunitaire de chaque patient. Cela nécessite une meilleure stratification de ces patients, presque à un niveau personnalisé.

Les mécanismes sous-jacents reliant la carcinogénèse, le système immunitaire et l'inhibition des points de contrôle immunitaire sont encore loin d'être totalement compris. Ainsi, il reste difficile de prédire la réponse aux ICI en fonction de l'étiologie du CHC, des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Notre survie sans progression est probablement surévaluée par rapport à l'essai de phase III où elle était de 6,9 mois (5,7-8,6) dans le groupe ATZ/BEV. En effet, les différents temps d'évaluation de la maladie par imagerie selon le protocole de chaque institution rendent l'évaluation de la SSP moins précise que celle de la survie globale. Le délai de 6 semaines entre chaque réévaluation de la maladie n'est pas toujours réalisable en pratique courante (convenances personnelles, report de cure, rendez-vous d'imagerie, habitudes du centre).

Notre étude confirme l'efficacité de l'association atezolizumab-bevacizumab en termes de taux de réponse objective mesuré selon les critères RECISTv1.1, avec une estimation de 24 %, comparable à l'essai IMBRAVE 150 (30%). De même notre taux de contrôle de la maladie était évalué à 76% par rapport à 74% pour l'essai de phase III.

Concernant les études de données en vie réelle, nous disposons de plusieurs cohortes avec une hétérogénéité en termes de nombre de patients inclus et de caractéristiques de la population.

L'étude ATZ/BEV en vie réelle de Fulgenzi *et al.* a retenu 296 patients pour analyse de données avec un score Child-Pugh A (100%) et une étiologie non virale (24%). La médiane de suivi était de 10,0 mois (9,40-10,40), la médiane de survie globale de 15,7 mois (14,50-NE) et la médiane de survie sans progression de 6,9 mois (6,10-8,30). Le taux de réponse objective était de 30,8% et le taux de contrôle de la maladie de 77,7% (45).

Une étude thaïlandaise de 30 patients avec une durée médiane de suivi de 10,1 mois (6,9-NR) a observé une SG de 10,2 mois (5,1-NR) et une SSP de 6,7 mois (5,1-10,5). Le taux de contrôle de la maladie était de 63,3% et le taux de réponse objective de 23,3% sans aucune réponse complète (46). Les caractéristiques de leur population différaient des nôtres par la prédominance de l'étiologie virale (73%), score Child Pugh A (100%). Cependant, nos résultats sont comparables.

L'étude l'Alessio *et al.* a inclus 216 patients avec un score Child Pugh A (76%), une étiologie virale (53%) et un stade BCLC C (71%), la médiane de suivi était de 9,0 mois (7,8 -10,1), la médiane de SG de 14,9 mois (13,6-16,3) et la médiane de SSP de 6,8mois (5,2-8,5). Le TRO était de 25% et TCM 73% (39).

L'étude de Himmelsbach *et al.* a inclus 66 patients avec 35% de Child Pugh B et 8% C, majoritairement d'étiologie éthylique (38%) ou NASH (27%), BCLC C 53% et 44% d'invasion vasculaire macroscopique. La durée médiane de suivi était de 6,9 mois avec une médiane de

SG concernant les étiologies non virales de 11,8 mois (9,4-14,7), une SSP médiane de 6,5 mois (4,0-9,1) (17,3 mois (5,6-29) pour les étiologies virales), un TRO de 29% et TCM de 62% (47). Comme attendu, les études de vie réelles montrent de moins bons résultats que ceux de l'essai de phase III, cependant, elles permettent de confirmer l'efficacité de la combinaison en pratique clinique courante.

Concernant les facteurs pronostiques associés à la survie globale, on retrouvait en analyse univariée le rapport N/L. On le retrouvait également dans l'étude de Cheon *et al.* publiée en 2021 où un ratio ≥ 5 était associé à une moins bonne SSP et SG (48). Il s'agit d'un marqueur de plus en plus utilisé comme marqueur prédictif négatif dans le CHC chez les patients traités par ICIs. Il était un facteur pronostique indépendant associé à une moins bonne survie globale dans l'étude de vie réelle de Wu *et al.* si $NLR \geq 5$ et l'étude de Rimini *et al.* si $NLR \geq 3$ (49, 33). Dans notre étude, le ratio N/L n'était pas statistiquement significatif en analyse multivariée probablement en lien avec notre faible effectif.

En analyse multivariée, l'élévation du taux de bilirubine totale et de phosphatases alcalines ainsi que la présence d'une dissémination extra hépatique de la maladie étaient associées à une moins bonne survie globale. En comparaison, l'étude de Fulgenzi *et al.* retrouvait le grade ALBI comme indépendamment associé à la survie globale, lui-même comprenant le taux de bilirubine et d'albumine (45). L'étude de Himmelsbach *et al.* retrouvait le score Child-Pugh comme indépendamment associé à la survie globale.

Au cours du suivi, 54 patients (64%) ont progressé, dont 26 (48%) ont eu accès à une thérapie post atezolizumab + bevacizumab. Majoritairement des ITKs (87%). L'étude d'Alessio *et al.* rapportait que 43% des patients avaient reçu un traitement systémique après progression, 70% d'ITKs (39).

Maintenant que la thérapie atezolizumab + bevacizumab est devenue le traitement systémique pilier du CHC avancé, il devient nécessaire d'avoir une seconde ligne optimale lorsque les patients ne sont pas répondeurs (environ 70-80%). Un essai clinique de phase II propose un traitement par cabozantinib après un traitement par ICIs (dont ATZ/BEV), retrouvant une SG médiane de 9,9 mois (7,3-14,4) et une SSP médiane de 4,1 mois (3,3-5,3) avec une bonne tolérance (50). D'autres essais prospectifs sont en cours afin de déterminer la séquence optimale du traitement systémique après ATZ/BEV (NCT04770896, NCT04696055).

Concernant les effets secondaires en lien avec la combinaison atezolizumab-bevacizumab, notre série rapporte 88% d'évènements indésirables tout grade confondu dont 42% de grade 3-4. Nos données sont comparables à celles de l'essai IMBRAVE150 (86% d'EI tout grade et

43% de grade 3-4). Notre taux de décès en lien avec le traitement était de 6% alors qu'il était de 2% dans l'essai de phase III (n=1 hémorragie gastro intestinale ; n=1 perforation ulcère gastrique ; n=1 hémorragie sous arachnoïdienne ; n=1 pneumonie ; n=2 défaillance hépatique). A noter que les caractéristiques cliniques initiales de nos patients étaient plus graves. La protéinurie (30%) et l'hypertension artérielle (35%) représentaient les événements indésirables les plus communs de la combinaison dans l'essai IMBRAVE150. Dans notre cohorte, nous relevons 7,5% d'hypertension artérielle, et 5% de protéinurie probablement sous-diagnostiqués dans notre pratique clinique courante. Cependant, la durée de suivi était plus longue dans l'essai de phase III. L'étude d'Alessio *et al.* rapporte 23% d'hypertension artérielle et 20% de protéinurie.

L'incidence du saignement sous bevacizumab dans l'essai de phase III était de 30% alors qu'il était de 24% dans notre étude. Au sein de notre cohorte, 5 patients avec EOGD pré traitement ont présenté une hémorragie digestive, côté de grade 1-2 (n = 1) et de grade 3 (n = 4) en lien avec une rupture de VOG. Parmi eux, on retrouvait une prophylaxie primaire par BBNS (n=3), séances de ligature (n=1). Seul un patient n'avait pas été traité car les varices étaient de petite taille. Notre effectif est trop faible pour mettre en évidence un lien statistiquement significatif entre ces différentes variables. Cependant cette observation souligne l'importance de la réalisation d'une endoscopie digestive haute avant traitement. La présence d'une hypertension portale significative doit faire discuter une thérapeutique alternative (durvalumab + tremelimumab, ITKs). A noter que notre taux de dépistage de l'hypertension portale avant la mise sous traitement avoisinait les 100% vs 53% pour la cohorte vie réelle d'Alessio *et al.* et 65% Cheon *et al.*

L'étude en vie réelle de Fulgenzi *et al.* rapportait un taux d'hémorragie sous bevacizumab de 8,4% (45). L'étude thaïlandaise rapportait 20% de saignement gastro intestinaux de grade 3 en lien avec les effets du bevacizumab (46). L'étude d'Alessio *et al.* rapportait 14% d'hémorragie tout grade (39) et 30% pour l'étude de Himmelsbach *et al.* (47).

Concernant les effets immunomédiés, les signes généraux étaient prédominants (55% d'asthénie), suivis par les atteintes digestives (entérocolite et diarrhée : 24%) et dermatologiques (16%) comparés à l'essai de phase III (30%, 21%, 35% respectivement), l'étude d'Alessio *et al.* (18%, 13%, 9% respectivement) et l'étude de Fulgenzi *et al.* (21,3%, 11,1%, 8,4% respectivement). Nous avons probablement tendance à surestimer l'asthénie dans notre pratique courante.

L'arrêt définitif d'une des deux molécules de la combinaison pour EI était réalisé dans 27,5% des cas et 22% dans l'essai de phase III. Dans les études en vie réelle les résultats étaient

variables : de 5 à 23% (39,46,47,48,49). L'arrêt définitif des deux molécules de façon concomitante était réalisé dans 8% des cas comparable aux 10% de l'essai IMBRAVE150. La combinaison présente une tolérance acceptable dans notre étude de vie réelle.

Les principaux défis du domaine des ICI sont de trouver et de valider des marqueurs prédictifs de réponse afin d'identifier les meilleurs candidats pour une approche personnalisée de l'immuno-oncologie. A ce jour, l'attribution d'un traitement systémique du CHC avancé n'est guidée par aucun biomarqueur, ils ne peuvent prédire efficacement la réponse à une thérapie donnée. Les seules exceptions sont l'AFP et le ramucirumab (51). Nous avons souhaité évaluer le score inflammatoire RECA. Le ratio N/L prend en compte le taux de neutrophile et de lymphocyte. Lorsqu'il est élevé, cela signifie qu'il existe une neutrophilie, marqueur associé à l'inflammation systémique en lien avec le cancer, ainsi qu'une lymphopénie qui reflète la diminution de l'immunité adaptative à médiation lymphocytaire (52). L'inflammation est un des mécanismes utilisés par la tumeur pour se développer et est associée à une plus grande dissémination systémique à travers la libération de différents types de médiateurs (facteurs de croissance, cytokines pro inflammatoires, métalloprotéinases) par les cellules inflammatoires (53). La CRP est une protéine synthétisée principalement par les hépatocytes et régulée par l'interleukine 6 (IL-6). Elle est associée à un moins bon pronostic dans de nombreux cancers et notamment le carcinome hépatocellulaire en termes de survie globale et de survie sans progression pour des valeurs ≥ 10 mg/l (54). Il s'agit d'un marqueur peu coûteux, très sensible, mais peu spécifique. Notre étude suggère que des marqueurs inflammatoires plus élevés et une augmentation du taux d'ASAT, pourraient refléter l'efficacité thérapeutique impactant la survie globale. L'utilisation du score inflammatoire RECA dans notre cohorte a permis de classer les patients dans 4 groupes à risque de progression pour lesquels il a été retrouvé une différence statistiquement significative en termes de survie globale, avec un meilleur résultat dans les groupes très bas risque, bas risque et risque modéré versus haut risque. Il pourrait servir d'outil d'aide à l'évaluation du pronostic du patient au cours du traitement. Ce score a déjà été utilisé afin d'évaluer le risque de progression dans une cohorte de patients traités par ITKs. En effet, le ratio N/L, le taux de CRP et d'ASAT, ressortaient comme variables pronostiques indépendantes en corrélation avec la progression de la maladie au cours du temps (32). Nous souhaitons par la suite le valider dans une cohorte indépendante de patients présentant des caractéristiques similaires.

Parmi les marqueurs prédictifs de réponse au ICI, l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales évaluée en immunohistochimie (IHC) est utilisée pour certaines tumeurs notamment

le carcinome épidermoïde de l'œsophage à un stade avancé (55). Dans le CHC, elle ne permet pas de prédire la réponse aux ICIs. Pour cause, la divergence dans l'évaluation de PD-L1 en IHC en termes de seuil de positivité (la technique d'immunomarquage présente une variabilité inter-anatomopathologiste) et la limite de détection du fait d'un faible pourcentage de cellules tumorales dans la biopsie (56). Malgré la mesure en IHC, une partie des patients PD-L1 négatif répondront aux ICIs et une partie des patients PD-L1 positif ne répondront pas (57). Cela souligne une interaction complexe entre la tumeur et le système immunitaire.

D'autres champs d'exploration de facteurs pronostiques du CHC sont en pleine expansion, notamment dans le domaine de l'histopathologie corrélée à la radiologie.

La cinquième édition de la classification des CHC conventionnels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comprend les CHC non spécifiés (NOS-CHC) et les 8 autres sous types histologiques représentant environ 35% des CHC basés sur des modèles architecturaux histopathologiques et des caractéristiques moléculaires clés (58). Le diagnostic histopathologique n'est pas obligatoire avant de débiter un traitement. L'imagerie pré thérapeutique présente alors toute son importance pour le diagnostic et peut également permettre d'identifier le sous type histologique afin de nous orienter sur le pronostic et le choix du traitement (59). En effet, le CHC « steatotique » étant le sous type associé aux patients ayant un syndrome dysmétabolique ou une NASH est de bon pronostic. A contrario, le CHC macrotrabéculaire est de mauvais pronostic avec la présence d'une invasion vasculaire et dissémination métastatique plus fréquente. La caractérisation radiologique de ces deux sous types majeurs est devenu un outil indispensable afin d'évaluer le pronostic pré thérapeutique du patient. La distribution globale des principales caractéristiques et des catégories LI-RADS n'étant pas différente d'un sous-type de CHC à l'autre.

Enfin, le microbiote intestinal fait l'objet de nombreuses études à la recherche de biomarqueurs diagnostiques, thérapeutiques et prédictifs de réponse aux ICIs dans le carcinome hépatocellulaire. Les résultats semblent prometteurs (60). En effet, le microbiome intestinal pourrait avoir un impact crucial sur les réponses aux ICIs des patients atteints de CHC (61).

Nous avons souhaité comparer la survie globale de notre cohorte de 109 patients avec une cohorte de patients traités par un traitement séquentiel d'ITKs au sein des mêmes centres d'investigation. Nos deux cohortes de patients présentaient des caractéristiques cliniques différentes. L'analyse avec appariement par le score de propension a permis de limiter le biais de confusion et de rendre les caractéristiques initiales comparables. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative en termes de survie globale. Il est à noter que la

durée de suivi médiane était différente entre les deux cohortes avec un suivi médian plus long pour la cohorte ITKs 12,4 mois (7,2 – 25,4) vs 6,5 mois (3,6-11,7).

Depuis 2020, les études de phase III portant sur l'évaluation des ICI seuls ou en bi-thérapie associés à des thérapies ciblées concernant le traitement du CHC avancé sont nombreuses. Ces nouvelles thérapies s'accompagnent d'un coût plus important et d'effets secondaires différents des ITKs. Le traitement séquentiel par ITKs est de plus en plus mis de côté au profit des nouvelles thérapeutiques. Pour cause, leurs taux de contrôle de la maladie est plus faible (10%) que celui des ICI en combothérapie (30%), leur moindre taux de réponse complète (1%) par rapport à la combinaison ATZ/BEV (8%) ainsi que leurs effets indésirables qui entraînent une altération de la qualité de vie par rapport aux ICI (19 ;20). Cependant, ces effets indésirables sont associés à une meilleure efficacité et survie globale comme en témoignent les atteintes dermatologiques sous sorafenib (62). Nous avons actuellement un meilleur recul sur la gestion de ces effets avec une possibilité de prise en charge précoce. Leur prévention permet une meilleure compliance et la poursuite du traitement. Du fait de cette prise en charge, on note un allongement de la survie globale sous sorafenib dans les nouvelles études de phase III (14,1 mois, (12,6-17,4)) (13). Des études montrent qu'une meilleure gestion du sorafenib a permis une amélioration de son utilisation et des résultats en termes de survie globale (63). On retrouve dans les essais récents de phase III une diminution du taux d'arrêt de traitement du sorafenib pour mauvaise tolérance (33% essai SHARP 2007 (7) vs 7% essai REFLECT 2018 (12) et 10% essai RATIONALE-301 2023 (13)).

Le traitement séquentiel par ITKs reste une option thérapeutique intéressante comme cela a été montré dans l'analyse supplémentaire de l'essai RESORCE où il apporte un bénéfice en termes de survie globale (26 mois (22,6-28,1) groupe sorafenib-regorafenib vs 19,2 mois (16,3-22,8) groupe sorafenib-placebo) (64).

Concernant les limitations de notre étude, notre recueil se heurte à des données manquantes, s'agissant d'une étude rétrospective. Afin de diminuer ce biais, nous avons calculé l'ensemble des résultats exclusivement sur les données valides afin de ne pas sous-estimer la survenue d'un évènement. En raison de la nature multicentrique de l'analyse, un examen centralisé de l'imagerie n'a pas été possible. Notre étude de vraie vie souligne la nécessité d'une standardisation dans la pratique clinique en termes d'éligibilité des patients, de réévaluation radiologique ainsi que dans la gestion des évènements indésirables.

Les points forts de notre analyse sont le caractère multicentrique, le fait que les deux cohortes aient été comparées au sein des mêmes centres. De même notre taux de dépistage des varices

pré traitement avoisine les 100%. Par ailleurs, notre cohorte est représentative de la population de type européenne avec une majorité de carcinome hépatocellulaire en lien avec une consommation éthylique excessive.

En conclusion, notre étude confirme l'efficacité et la bonne tolérance en vie réelle de la combinaison atezolizumab + bevacizumab comme traitement du carcinome hépatocellulaire à un stade intermédiaire et avancé. Le score biologique RECA basé sur des marqueurs inflammatoires calculé après 3 cycles de traitement a un impact significatif sur la survie globale et peut constituer un outil d'aide à la prise de décision. Enfin, le traitement séquentiel d'inhibiteurs tyrosine kinase reste une option thérapeutique et souligne l'intérêt d'identifier des biomarqueurs.

ANNEXE :

Figure 1 : Frise chronologique des traitements systémiques du carcinome hépatocellulaire avancé, associés à leurs cibles moléculaires :

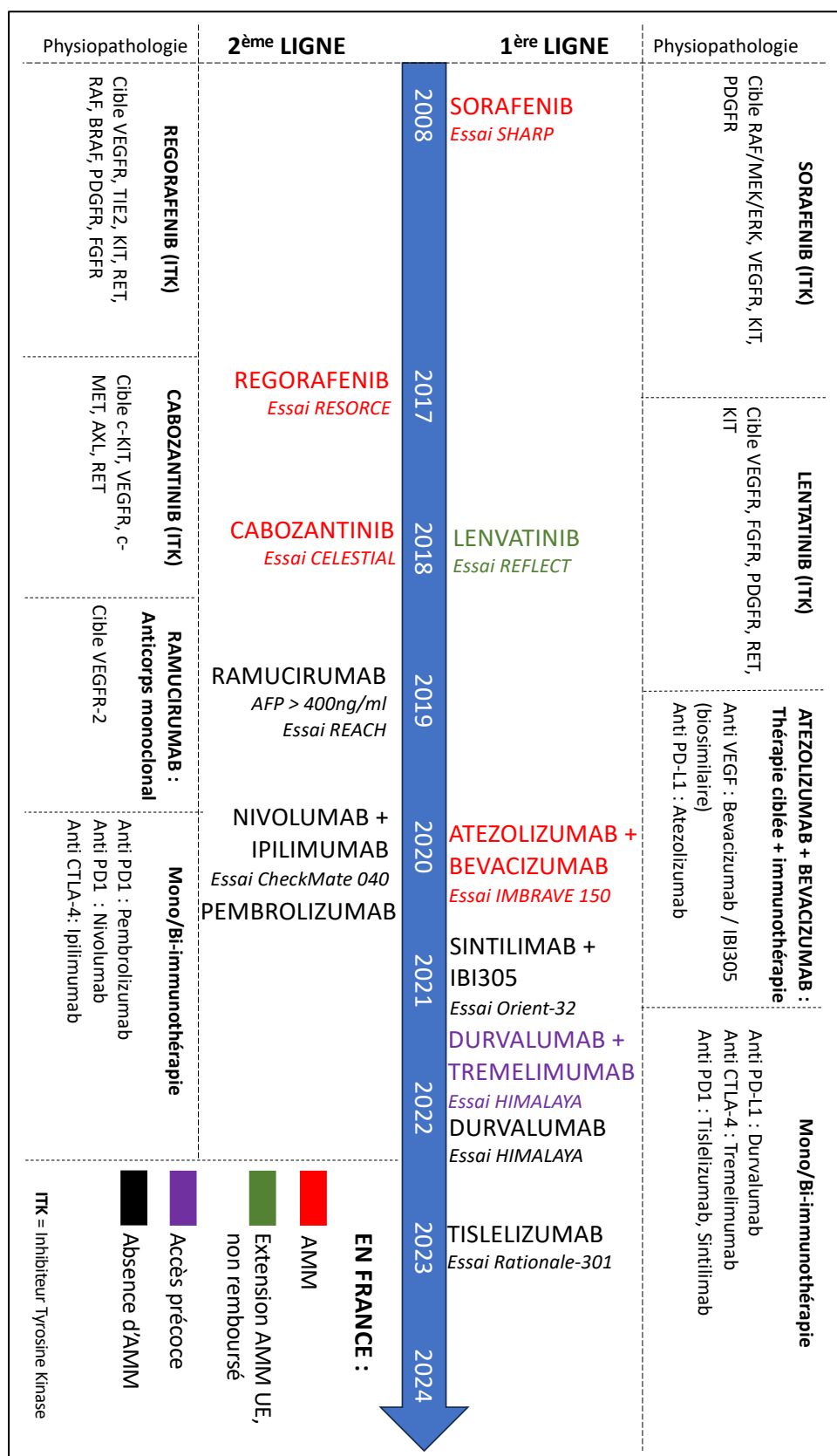
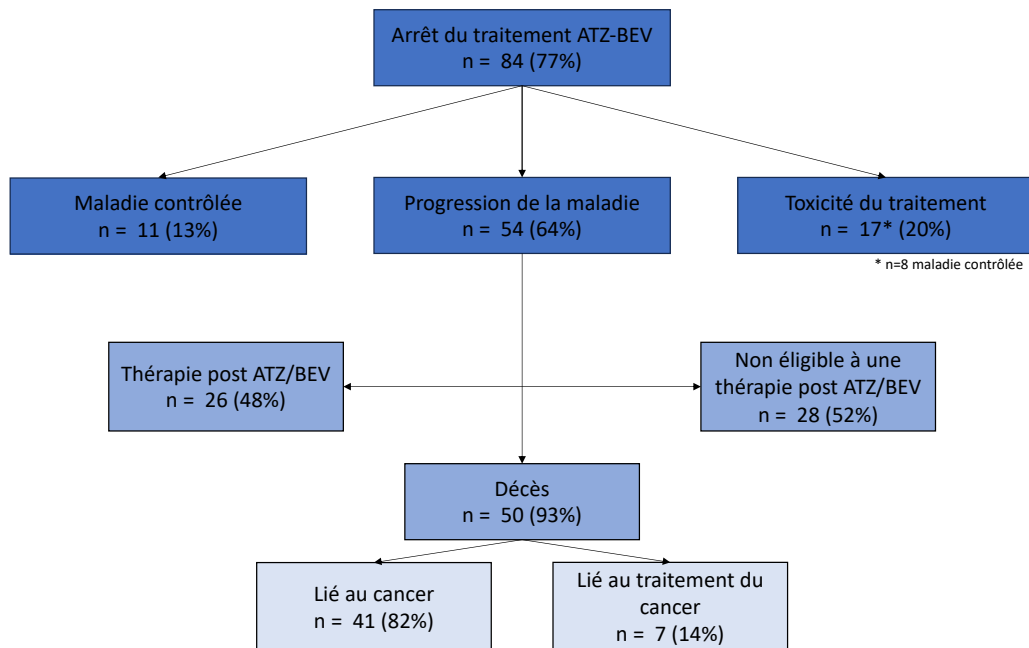


Figure 2 : Devenir des patients ayant arrêté le traitement par atezolizumab-bevacizumab au cours du suivi



ABREVIATIONS :

ATZ/BEV = Atezolizumab + Bevacizumab
AFP = Alpha Foeto Protéine
ALAT/ ASAT = Alanine aminotransférase / Aspartate aminotransférase
BCLC = « Barcelona Clinic Liver Cancer »
BBNS = Beta Bloquant Non cardio Sélectif
BR = Bas Risque
CHC = Carcinome Hépatocellulaire
CP = Child-Pugh
CRP = Protéine C Réactive ; « C Reactive Protein »
CTLA-4 = Antigène 4 des Lymphocytes T Cytotoxiques ; « Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4 »
DS = Déviation Standard
ECOG PS = « Eastern Cooperative Oncology Groupe Perfomans Status »
E(EH)OGD = Echo Endoscopie Haute Oeso Gastro Duodénale
EMA = Agence Européenne du Médicament ; « European Medicines Agency »
EI = Évènement Indésirable
GGT = Gamma-Glutamyl Transférase
HR = Hazard Ratio
HR RECA = Haut Risque
IC = Intervalle de Confiance
ICIs = « Immune Checkpoint Inhibitors » = Inhibiteurs de « checkpoint » immunitaire = Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire
IHC = Immunohistochimie
IL-6 = Interleukine 6
IRM AP = Imagerie par Résonance Magnétique Abdomino -Pelvienne
OMS = Organisation Mondiale de la Santé
ITKs = Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
IQR = Rang Interquartile ; « Interquartile Range »
MS = Maladie Stable
n = Nombre de patient
NA = Non Attribué
NAFLD/NASH = « Non Alcoholic Fatty Liver Disease »/« Non Alcoolic Steato Hepatitis »
ND = Non Déterminé
NLR = Rapport ou Ratio Neutrophiles/Lymphocytes
PAL = Phosphatases Alcalines
PD-1 = Récepteur de la mort Cellulaire Programmée 1 ; « Programmed Cell Death 1 »
PD-L1 = Ligand du récepteur de la mort Cellulaire Programmée 1 ; « Programmed Cell Death Ligand 1 »
RAF = « Rapidly Accelerated Fibrosarcoma »
Ref = Référence
RM = Risque modéré
SG = Survie Globale
SSP = Survie Sans Progression
TA = Transartérielle
TBR = Très Bas Risque
TDM AP = TomoDensitoMétrie Abdomino-Pelvienne
TIPS = « Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt »

TP = Taux de Prothrombine

TRO = Taux de Réponse Objective

TCM = Taux de Contrôle de la Maladie

VEGFR = « Vascular Endothelial Growth Factor Receptor »

VOG = Varices Œsogastriques

BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
- (2) Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Jan 21;7(1):6.
- (3) Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley RK, Galle PR, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal AG, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693.
- (4) Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, Boudjema K, Bouattour M, Crehange G, Dauvois B, Decaens T, Dewaele F, Farges O, Guiu B, Hollebecque A, Merle P, Selves J, Aparicio T, Ruiz I, Bouché O; Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD); Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD); Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR); Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER); Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD); Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED); Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO); Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF). Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 Mar;45(2):101590.
- (5) Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021 Jun;32(6):801-805.
- (6) Mathurin P, de Zélicourt M, Laurendeau C, Dhaoui M, Kelkouli N, Blanc JF. Treatment patterns, risk factors and outcomes for patients with newly diagnosed hepatocellular carcinoma in France: A retrospective database analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023 May;47(5):102124.
- (7) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008 Jul 24;359(4):378-90.
- (8) Cheng, Ann-Lii et al. "Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 31,32 (2013): 4067-75.
- (9) Llovet, Josep M et al. "Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 31,28 (2013): 3509-16.
- (10) Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):56-66.

- (11) Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
- (12) Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
- (13) Qin S, Kudo M, Meyer T, Bai Y, Guo Y, Meng Z, Satoh T, Marino D, Assenat E, Li S, Chen Y, Boisserie F, Abdrashitov R, Finn RS, Vogel A, Zhu AX. Tislelizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Dec 1;9(12):1651-1659.
- (14) Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: Opportunities and challenges. *Immunotherapy*. 2016;8:821-37
- (15) Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;18(8):525-543.
- (16) Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *Am J Clin Oncol*. 2016 Feb;39(1):98-106.
- (17) Finn RS, Bentley G, Britten CD, Amado R, Busuttill RW. Targeting vascular endothelial growth factor with the monoclonal antibody bevacizumab inhibits human hepatocellular carcinoma cells growing in an orthotopic mouse model. *Liver Int*. 2009 Feb;29(2):284-90.
- (18) Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, Guan Y, Lu S, Koeppen H, Zhang W, Hsu CH, He AR, Ryoo BY, Yau T, Kaseb AO, Burgoyne AM, Dayyani F, Spahn J, Verret W, Finn RS, Toh HC, Lujambio A, Wang Y. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. *Nat Med*. 2022 Aug;28(8):1599-1611.
- (19) Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
- (20) Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Lim HY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Ma N, Nicholas A, Wang Y, Li L, Zhu AX, Finn RS. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022 Apr;76(4):862-873.
- (21) Abou-Alfa GK; Lau G; Kudo M, Chan SL. Tremelimumab Plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid* 2022; 1 (8)
- (22) Kelley RK, Rimassa L, Cheng AL, Kaseb A, Qin S, Zhu AX, Chan SL, Melkadze T, Sukeepaisarnjaroen W, Breder V, Verset G, Gane E, Borbath I, Rangel JDG, Ryoo BY, Makharadze T, Merle P, Benzaghrou F, Banerjee K, Hazra S, Fawcett J, Yau T. Cabozantinib plus atezolizumab versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (COSMIC-312): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):995-1008.
- (23) Llovet JM, Kudo M, Merle P, Meyer T, Qin S, Ikeda M, Xu R, Edeline J, Ryoo BY, Ren Z, Masi G, Kwiatkowski M, Lim HY, Kim JH, Breder V, Kumada H, Cheng AL, Galle PR, Kaneko S, Wang A, Mody K, Dutcus C, Dubrovsky L, Siegel AB, Finn RS; LEAP-002 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023 Dec;24(12):1399-1410.

- (24) Murai H, Kodama T, Maesaka K, Tange S, Motooka D, Suzuki Y, Shigematsu Y, Inamura K, Mise Y, Saiura A, Ono Y, Takahashi Y, Kawasaki Y, Iino S, Kobayashi S, Idogawa M, Tokino T, Hashidate-Yoshida T, Shindou H, Miyazaki M, Imai Y, Tanaka S, Mita E, Ohkawa K, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Eguchi H, Morii E, Takehara T. Multiomics identifies the link between intratumor steatosis and the exhausted tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023 Jan 1;77(1):77-91.
- (25) Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, Laird B, McMillan DC. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Aug;116:134-146.
- (26) Richards CH, Roxburgh CS, Anderson JH, McKee RF, Foulis AK, Horgan PG, McMillan DC. Prognostic value of tumour necrosis and host inflammatory responses in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2012 Feb;99(2):287-94.
- (27) Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; **30**: 1073-1081
- (28) Benoy I, Salgado R, Colpaert C, Weytjens R, Vermeulen PB, Dirix LY. Serum interleukin 6, plasma VEGF, serum VEGF, and VEGF platelet load in breast cancer patients. *Clin Breast Cancer* 2002; 2: 311-315
- (29) Hong DS, Angelo LS, Kurzrock R. Interleukin-6 and its receptor in cancer: implications for translational therapeutics. *Cancer* 2007; 110: 1911-1928
- (30) Choi WM, Kim JY, Choi J, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, Yoo C, Ryu MH, Ryoo BY, Kim KM. Kinetics of the neutrophil-lymphocyte ratio during PD-1 inhibition as a prognostic factor in advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2021 Sep;41(9):2189-2199.
- (31) Kim CG, Kim C, Yoon SE, Kim KH, Choi SJ, Kang B, Kim HR, Park SH, Shin EC, Kim YY, Kim DJ, Chung HC, Chon HJ, Choi HJ, Lim HY. Hyperprogressive disease during PD-1 blockade in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2021 Feb;74(2):350-359.
- (32) Adhoute X, De Matharel M, Mineur L, Pénaranda G, Ouizeman D, Toullec C, Tran A, Castellani P, Rollet A, Oules V, Perrier H, Si Ahmed SN, Bourliere M, Anty R. Second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma with regorafenib or cabozantinib: Multicenter French clinical experience in real-life after matching. *World J Gastrointest Oncol*. 2022 Aug 15;14(8):1510-1527.
- (33) Rimini M, Rimassa L, Ueshima K, Burgio V, Shigeo S, Tada T, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib or sorafenib in non-viral unresectable hepatocellular carcinoma: an international propensity score matching analysis. *ESMO Open*. 2022 Dec;7(6):100591.
- (34) Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, Kono Y, Do RK, Mitchell DG, Singal AG, Tang A, Sirlin CB. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018 Dec;289(3):816-830.
- (35) European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019 Apr;70(4):817.
- (36) Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1208-36.
- (37) de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022 Apr 14;:
- (38) de Castro T, Jochheim LS, Bathon M, Welland S, Scheiner B, Shmanko K, Roessler D, Ben Khaled N, Jeschke M, Ludwig JM, Marquardt JU, Weinmann A, Pinter M, Lange CM, Vogel A, Saborowski A. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced

- hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2022 Feb 26;14:17588359221080298.
- (39) D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology*. 2022 Oct;76(4):1000-1012.
- (40) D'Alessio A, Fulgenzi CAM. Treating patients with advanced hepatocellular carcinoma and impaired liver function: broadening the reach of anti-cancer therapy. *Liver Cancer Int*. 2021;2(2):31–2.
- (41) Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):77-90.
- (42) Pfister D, Núñez NG, Pinyol R, Govaere O, Pinter M, Szydłowska M, et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC. *Nature*. 2021 Apr;592(7854):450-456.
- (43) Ramadori P, Kam S, Heikenwalder M. T cells: friends and foes in NASH pathogenesis and hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2022.
- (44) Casadei-Gardini, Andrea et al. “Atezolizumab plus bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a large real-life worldwide population.” *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 180 (2023): 9-20.
- (45) Fulgenzi CAM, Cheon J, D'Alessio A, Nishida N, Ang C, Marron TU, et al. Reproducible safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab for HCC in clinical practice: Results of the AB-real study. *Eur J Cancer*. 2022 Nov;175:204-213.
- (46) Charonpongsuntorn C, Tanasanvimon S, Korphaisarn K, Payapwattanawong S, Siripoon T, Pakvisal N, et al. Efficacy, Safety, and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Thailand: A Multicenter Prospective Study. *JCO Glob Oncol*. 2022 Nov;8:e2200205.
- (47) Himmelsbach V, Pinter M, Scheiner B, Venerito M, Sinner F, Zimpel C, Marquardt JU, Trojan J, Waidmann O, Finkelmeier F. Efficacy and Safety of Atezolizumab and Bevacizumab in the Real-World Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: Experience from Four Tertiary Centers. *Cancers (Basel)*. 2022 Mar 28;14(7):1722.
- (48) Cheon J, Yoo C, Hong JY, Kim HS, Lee DW, Lee MA, Kim JW, Kim I, Oh SB, Hwang JE, Chon HJ, Lim HY. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab in Korean patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2022 Mar;42(3):674-681.
- (49) Wu YL, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, Cheon J, Nishida N, Saeed A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Biomarkers in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. *Cancers (Basel)*. 2022 Nov 26;14(23):5834.
- (50) Lam Chan S, Ryoo B-Y et al. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.571 *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 4_suppl (February 01, 2023) 571-571.
- (51) Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):282-296.
- (52) Cools-Lartigue J, Spicer J, Najmeh S, Ferri L. Neutrophil extracellular traps in cancer progression. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:4179-4194
- (53) Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022 Jan;12(1):31-46.

- (54) Zheng Z, Zhou L, Gao S, Yang Z, Yao J, Zheng S. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Med Sci.* 2013;10(6):653-64.
- (55) Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. CheckMate 648 Trial Investigators. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022 Feb 3;386(5):449-462.
- (56) Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015 Apr;14(4):847-56.
- (57) Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, Numata K, Stein S, Verret W, Hack SP, Spahn J, Liu B, Abdullah H, Wang Y, He AR, Lee KH; GO30140 investigators. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):808-820.
- (58) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. 5th edn. Digestive System Tumours. Lyon: IARC; 2019.
- (59) Cannella R, Dioguardi Burgio M, Beaufrère A, Trapani L, Paradis V, Hobeika C, Cauchy F, Bouattour M, Vilgrain V, Sartoris R, Ronot M. Imaging features of histological subtypes of hepatocellular carcinoma: Implication for LI-RADS. *JHEP Rep.* 2021 Sep 30;3(6):100380.
- (60) Gok Yavuz B, Datar S, Chamseddine S, Mohamed YI, LaPelusa M, Lee SS, Hu ZI, Koay EJ, Tran Cao HS, Jalal PK, Daniel-MacDougall C, Hassan M, Duda DG, Amin HM, Kaseb AO. The Gut Microbiome as a Biomarker and Therapeutic Target in Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2023 Oct 7;15(19):4875.
- (61) Zheng Y, Wang T, Tu X, Huang Y, Zhang H, Tan D, Jiang W, Cai S, Zhao P, Song R, Li P, Qin N, Fang W. Gut microbiome affects the response to anti-PD-1 immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2019 Jul 23;7(1):193.
- (62) Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llach N, Rimola J, Darnell A, Ríos J, Ayuso C, Bruix J. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol.* 2014 Aug;61(2):318-24.
- (63) Raoul JL, Adhoute X, Penaranda G, Perrier H, Castellani P, Oules V, Bourlière M. Sorafenib: Experience and Better Management of Side Effects Improve Overall Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Real-Life Retrospective Analysis. *Liver Cancer.* 2019 Nov;8(6):457-467.
- (64) Finn RS, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Gerolami R, Caparello C, Cabrera R, Chang C, Sun W, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Bruix J. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *J Hepatol.* 2018 Aug;69(2):353-358.

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.