

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2020

N° : 219

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état
Mention DES Hépatologie et gastroentérologie

PAR

Jérôme, Antoine, BLAUMEISER
Né le 06/09/1991, à Schiltigheim

**IMPACT DE L'HYPERTENSION PORTALE SUR LA
RÉPONSE TUMORALE A LA RADIOEMBOLISATION
HEPATIQUE DANS LE CARCINOME
HEPATOCELLULAIRE**

Président de thèse : Professeur Lawrence SERFATY



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition SEPTEMBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**

Directeur général :
M. GALY Michaël

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBLIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983)** M. DORNER Marc
- (1983-1989)** M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994)** M. VINCENDON Guy
- (1994-2001)** M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011)** M. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO135	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)
-------	---

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre		43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie		42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109	• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss		47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117	• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine		48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre		43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP		44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129	• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (ICANS)		43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil		47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC		43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP		49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012	• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP		47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP		43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP		49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC		44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP		53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre		49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC		44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC		44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine		46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté		45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil		44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté		45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.		45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP		44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC		47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre		43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC		43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté		45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089	• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil		47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP		44.01	Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise MO135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
-------------------	-------	---	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> - SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRp6 Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Services des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DANION Jean-Marie (Psychiatrie) / 01.09.20	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

Professeur Serfaty,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse, ainsi que du temps que vous avez consacré à ce travail, que ce soit pour me donner des conseils et par votre exigence qui ont permis d'aboutir à ce résultat final.

Professeur Faitot,

Je te remercie pour ta disponibilité et ton enseignement, que ce soit lors de mon passage en stage en hépatologie, ou pour ce travail alors que je t'ai pris un peu au dépourvu en t'en parlant tardivement.

Dr Greget,

Ce travail n'aurait été possible sans votre aptitude de décision et votre capacité à réaliser une telle technique innovante. Je vous remercie de faire partie de ce jury de thèse et pour votre investissement dans ce travail.

Professeur Kurtz,

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse et je vous en remercie vivement. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

Dr Hubele,

Cette technique a montré son efficacité et sa faisabilité avec peu de risque pour les patients. Ceci est possible en partie grâce à vous, par votre compréhension et votre gestion des dosimétries. Je vous remercie également de participer à mon jury de thèse.

A mes collègues,

A Bénédicte, merci pour ta spontanéité, ta sincérité, ton enseignement, ta générosité... trop de merci en fait ! Ne change pas.

A Océane, j'ai hâte de commencer l'assistantat en travaillant avec toi, ça va le faire !

Aux séniors des services d'hépatogastroentérologie de Hautepierre et Mulhouse, du service de radiologie de Haguenau, et du service de cancérologie de Hautepierre.

A mes anciens cointernes de gastro : Océane, Émilie, Lucile, Julien, Eloïse, Mialy, Seb, Paul.

A Célia, je n'en reviens toujours pas qu'on travaille ensemble depuis le temps qu'on se connaît. Tu me fais toujours autant rire, on va pouvoir continuer de raconter des ragots à Hautepierre.

A mes amis,

Au Docteur Ludovic Spaeth, je t'ai fait bien galérer quand même avec mes histoires, et pourtant tu as toujours été disponible, tu ne manques pas de générosité, je ne l'oublierai pas.

À la chien-maçonnerie, je ne sais pas si on aurait pu passer des meilleures études. Beaucoup trop de moments inoubliables. Je pourrai vous dédier une page entière mais je suis à la bourre dans mon travail.

A Marion, Morgane, Marjo, Claire, Xav, Thibaut, Boris, Gauthier, Val ; que nos soirées mémorables perdurent, et reprenez vite l'entraînement car bientôt je vous dépasserai en VTT.

A Guillaume, « La distance qui mène à l'amitié n'est jamais trop grande » on se voit peut-être moins, mais les sentiments ne changent pas.

Je n'oublie pas Vincent et Maria Carolina, Mathilde et Thibaut, Amel, Marion, et Sophie.

A ma famille,

A mes parents, votre amour sans faille m'a permis de cheminer avec confiance, toujours et partout Je ne vous en remercierai jamais assez.

A mon frère, Nicolas, je te félicite d'être parent. En espérant de tout cœur, que le bonheur ne vous quitte plus, toi et Claire.

A Pascale et Claude, votre générosité et votre dévouement sont vos forces auprès de ceux qui vous sont chers. J'espère pouvoir encore m'en inspirer.

A Delphine,

Merci d'être à mes côtés depuis 11 ans... et ce n'est que le début... Ton soutien n'a plus de prix.

Table des matières

I. État des lieux	24
A. Carcinome hépatocellulaire	24
1. Épidémiologie	24
2. Facteurs de risque.....	27
3. Diagnostic	28
4. Traitement	30
5. Évaluation de la réponse tumorale	37
B. Radioembolisation hépatique	39
1. Principe	39
2. Procédure.....	40
3. Dosimétrie.....	41
4. Recommandations	42
C. Hypertension portale	45
1. Définition	45
2. Causes	47
3. Méthodes de mesure.....	48
II. Matériel et Méthodes	49
A. Objectifs de l'étude	49
1. Objectif principal	49
2. Objectifs secondaires	49
B. Critères de jugement	49
C. Type d'étude	50
D. Patients	50
E. Définition de l'hypertension portale cliniquement significative	50
F. Analyses statistiques	51
III. Résultats	52
A. Flow chart et exclusions	52
B. Caractéristiques initiales des patients	53
C. Réponse tumorale selon le mRECIST	55
D. HTPCE	57
E. Analyses de survie	59
1. Survie globale.....	59
2. Estimateur de survie de Kaplan-Meier.....	59
3. Régression de Cox.....	61
4. Tolérance.....	62
IV. Discussion	63
V. Conclusion	66

Table des illustrations

Figure 1 : Incidence et mortalité de l'ensemble des cancers en 2018. Données provenant de l'International Agency for Research on Cancer	24
Figure 2 : Épidémiologie des cancers primitifs du foie, dans le monde en 2018. Données provenant de l'Internal Agency for Research on Cancer. L'incidence est exprimée en taux standardisé d'incidence en fonction de l'âge par 100 000 habitants.....	26
Figure 3 : Répartition géographique mondiale des différentes causes de cirrhose.....	27
Figure 4 : Algorithme du diagnostic du CHC chez les patients cirrhotiques, selon l'EASL.....	29
Figure 5 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du CHC selon la FFCD/AFEF.....	31
Figure 6 : Paramètres du score aFP et risque de récurrence du CHC après transplantation hépatique.....	32
Figure 7 : Survie globale des patients avec un CHC avancé recevant un traitement systémique dans les différents essais thérapeutiques.....	36
Figure 8 : Critères radiologiques d'évaluation de la réponse tumorale.....	37
Figure 9 : Injection des microsphères content de l'Y90, par voie intra-artérielle hépatique au niveau des vaisseaux tumoraux.....	39
Figure 10 : Varices gastro-œsophagiennes représentées schématiquement.....	46
Figure 11 : Différentes causes d'hypertension portale en fonction de l'origine du blocage au retour veineux.....	47
Figure 12 : Flow chart.....	52
Figure 13 : Caractéristiques initiales de notre cohorte (n = 49).....	54
Figure 14 : Succès de la SIRT en fonction de la présence ou l'absence d'HTPCE.....	55
Figure 15 : Analyses univariée et multivariée des facteurs pronostiques de la réponse tumorale à la SIRT.....	56
Figure 16 : Comparaison de groupe de patients en fonction de la présence ou de l'absence de l'HTPCE.....	58
Figure 17 : Survie globale en intention-de-traiter (n = 49).....	59

Figure 18 : Analyse de Kaplan-Meier stratifiée selon le score de Child-Pugh (A) et le résultat de la SIRT (B).....**60**

Figure 19 : Analyse de Kaplan-Meier en fonction de la présence ou de l'absence de l'HTPCE...**61**

Figure 20 : Forest Plot du modèle de Cox sur le risque de décès à 8 mois.....**62**

Abréviations

Abréviations en français :

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

HTPCE : Hypertension portale cliniquement significative

CEL : Chimio-embolisation hépatique

SIRT : radioembolisation hépatique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

aFP : Alpha-foetoprotéine

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

VHC : Virus de l'hépatite C

VHB : Virus de l'hépatite B

TP : Taux de Prothrombine

Abréviations en anglais :

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

EASL : European Association for the Study of the Liver

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

mRECIST : modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours

Introduction

Dans le monde, et parmi l'ensemble des cancers, les cancers primitifs du foie sont les 4^{èmes} cancers les plus mortels et ils sont classés 6^{èmes} en termes d'incidence. Le carcinome hépatocellulaire représente 90% des cancers primitifs du foie et constitue un problème de santé publique majeur dans le monde (1). Une maladie chronique du foie est présente dans 80 à 90% chez les patients avec un CHC. Chez les patients avec cirrhose, le risque annuel de développer un CHC est estimé entre 2,5 et 5% (2).

L'hypertension portale est considérée comme cliniquement significative (HTPCE) lorsque le gradient de pression veineuse hépatique est supérieure ou égale à 10 mmHg, car elle se manifeste alors par des symptômes qui définissent la décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie, syndrome hépato-rénal), elle favorise également le développement des varices gastro-œsophagiennes, et elle augmente le risque d'incidence de CHC (3,4).

La stratégie thérapeutique du CHC se base sur la classification modifiée de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), qui inclut plusieurs facteurs pronostiques comme le performans status OMS du patient, la taille et le nombre de nodules tumoraux, l'invasion vasculaire, ou encore le degré de sévérité de la cirrhose. Les traitements intra-artériels du CHC sont représentés par la chimio-embolisation (CEL) et la radioembolisation hépatique (SIRT) (5). Ces deux traitements sont régulièrement utilisés pour les stades intermédiaires (BCLC B) et stades avancés (BCLC C) du CHC. Une méta-analyse comparant l'efficacité de ces deux techniques chez des patients avec un CHC non opérable a montré une survie globale et une survie-sans-progression similaires au bout d'un an de suivi (6). Parmi les facteurs prédictifs d'efficacité de

la CEL, il a été suggéré que la présence d'une HTPCE était associée à une réponse tumorale diminuée chez les patients avec un CHC (7).

À notre connaissance, ce phénomène n'a jamais été étudié chez les patients avec un CHC qui ont bénéficié d'une SIRT.

Cette étude avait pour objectif d'étudier l'impact de l'HTPCE sur la réponse tumorale après SIRT chez des patients avec un CHC.

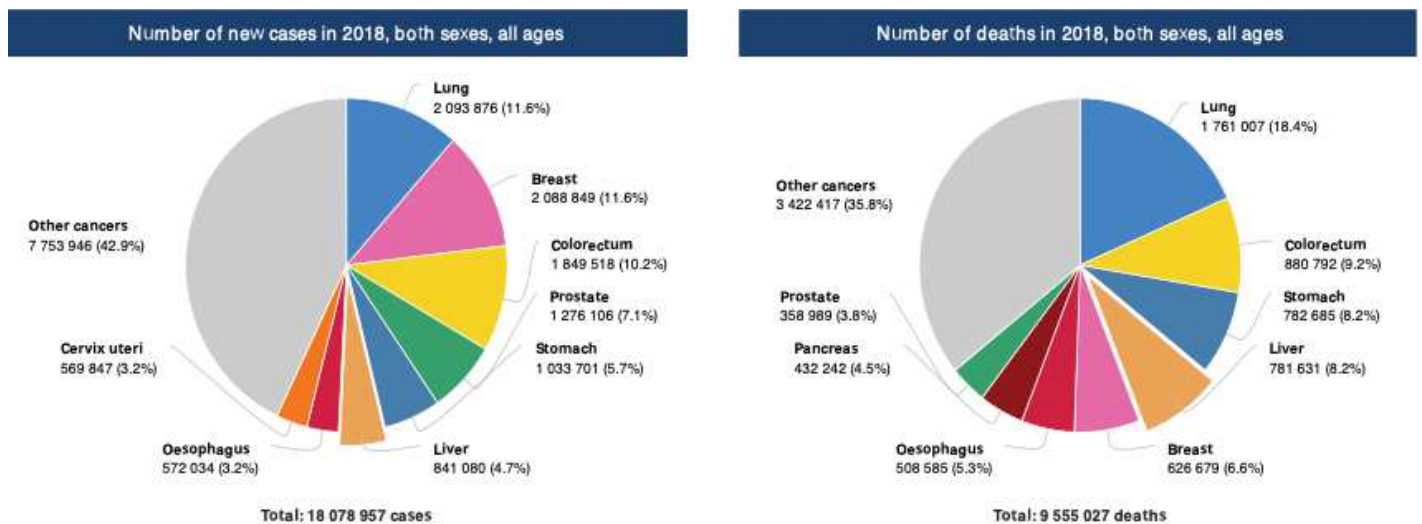
I. État des lieux

A. Carcinome hépatocellulaire

1. Épidémiologie

Dans le monde, et parmi l'ensemble des cancers, les cancers primitifs du foie sont classés 6^{ème} en termes d'incidence avec environ 840 000 nouveaux cas en 2018, et sont classés 4^{ème} en termes de mortalité avec environ 780 000 décès en 2018 (Figure 1). Le carcinome hépatocellulaire représente 90% des cancers primitifs du foie et constitue un problème majeur de santé publique dans le monde (1).

Figure 1 : Incidence et mortalité de l'ensemble des cancers en 2018. Données provenant de l'International Agency for Research on Cancer

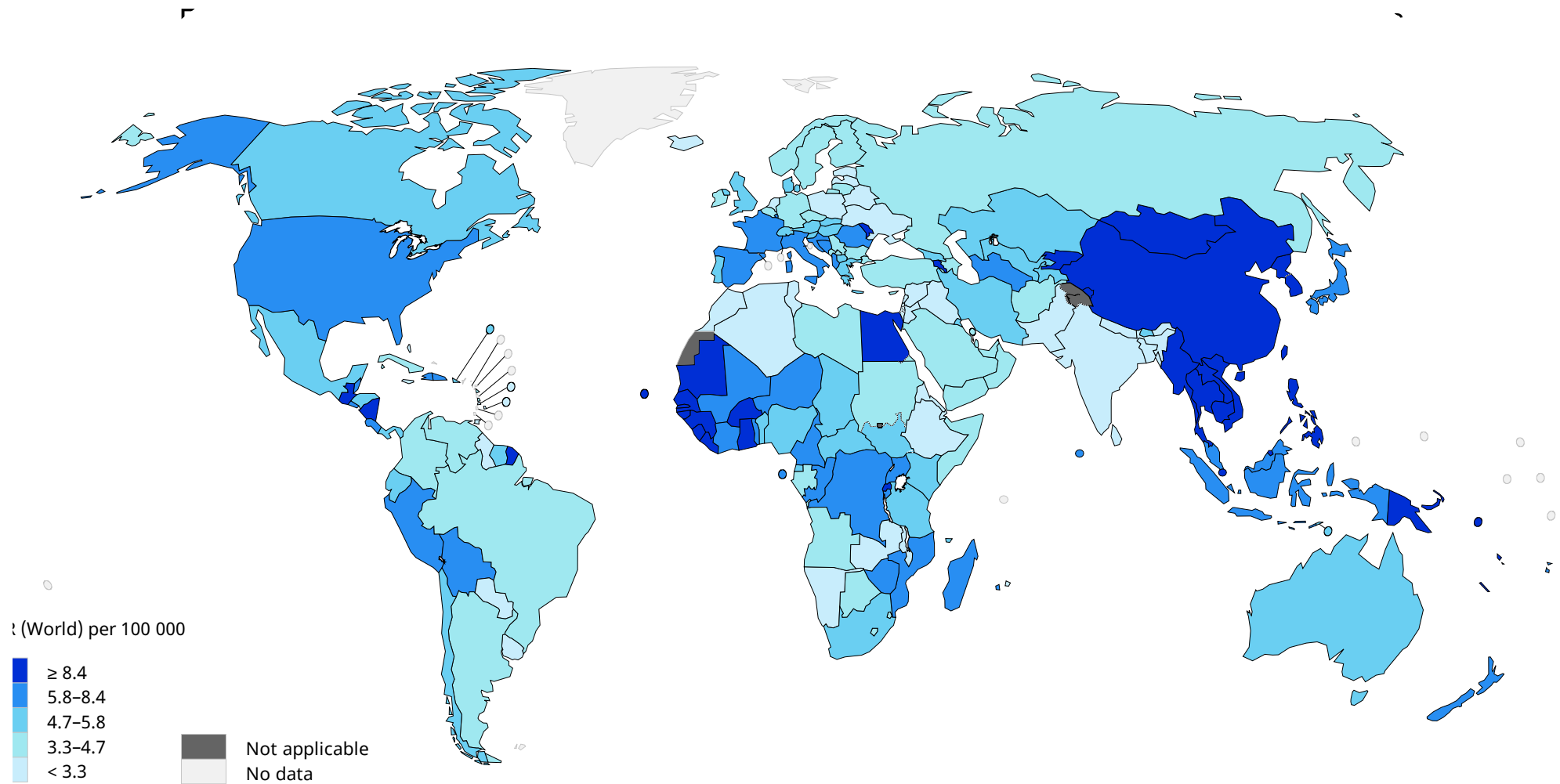


La répartition géographique mondiale de l'incidence du CHC est très hétérogène, avec un très haut niveau d'incidence en Asie de l'est et en Afrique sub-saharienne (Figure 2). Ces deux régions regroupent plus de 85% de l'ensemble des cas de CHC dans le monde, dont plus de 50% de ces cas en Chine (8).

L'incidence du CHC augmente de façon progressive à l'échelle mondiale. Cela vaut également pour sa mortalité. Selon la World Health Organization (WHO), les cancers primitifs du foie seront la 3^{ème} cause de mortalité par cancer, aux États-Unis, d'ici 2030, dépassant en termes de mortalité, les cancers du sein, les cancers colorectaux et les cancers de la prostate.

En France métropolitaine, toujours selon la WHO, le taux d'incidence du CHC pour 100 000 habitants était de 1800 cas en 1980, contre 8332 cas en 2012 (9).

Figure 2 : Épidémiologie des cancers primitifs du foie, dans le monde en 2018. Données provenant de l' International Agency for Research on Cancer. L' incidence est exprimée en taux standardisé d' incidence en fonction de l' âge par 100 000 habitants



2. Facteurs de risque

La cirrhose, quelle que soit son origine, est le facteur de risque le plus important de développement d'un CHC. Chez les patients avec cirrhose, grâce aux études de suivies, on estime le risque relatif annuel de développer un CHC entre 1% et 8% (10). En Asie de l'est et en Afrique sub-saharienne, où les cas de CHC sont les plus nombreux, le virus de l'hépatite B est la principale étiologie (environ 40%) de cirrhose. En Europe et en Amérique du Nord, le virus de l'hépatite C (environ entre 30 et 40%) et l'alcool (environ 35%) représentent les deux causes les plus fréquentes de cirrhose (Figure 3) (11).

Figure 3 : Répartition géographique mondiale des différentes causes de cirrhose

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
Europe				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
North America				
Andean Latin America	23	45	12	20
Asia				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
Africa				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

Toutes ces formes peuvent se compliquer de CHC, également les causes plus rares de maladie chronique du foie, telles que l'hémochromatose génétique ou le déficit en alpha-1-antitrypsine. Mais le risque relatif est plus important dans le cadre d'une infection chronique

au virus de l'hépatite B à cause de son effet oncogénique direct surajouté, indépendamment de la sévérité de la maladie chronique du foie sous-jacente (12). Dans les pays développés, on a une augmentation croissante des patients présentant une Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) en association avec un syndrome métabolique (diabète, hypertension artérielle, obésité androïde). La NAFLD est un facteur de risque important d'incidence de CHC dans ces régions (13). De plus, parmi ces patients présentant une NAFLD, on relève une proportion importante de CHC développé sur un foie non cirrhotique (14).

A côté de ces différentes causes, le risque de développer un CHC va dépendre également de facteurs environnementaux tels que l'âge ou le genre : le pic d'incidence est à 70 ans, et on compte deux fois plus de CHC chez l'homme que chez la femme (15). Le tabagisme est un cofacteur de risque significativement associé au risque de développer un CHC (16).

Plus récemment, il a été montré que l'incidence des cancers du foie augmentait de façon parallèle à la pression portale, mesurée directement (17) ou indirectement via la mesure du degré de fibrose du foie par l'élastométrie (Fibroscan) (18).

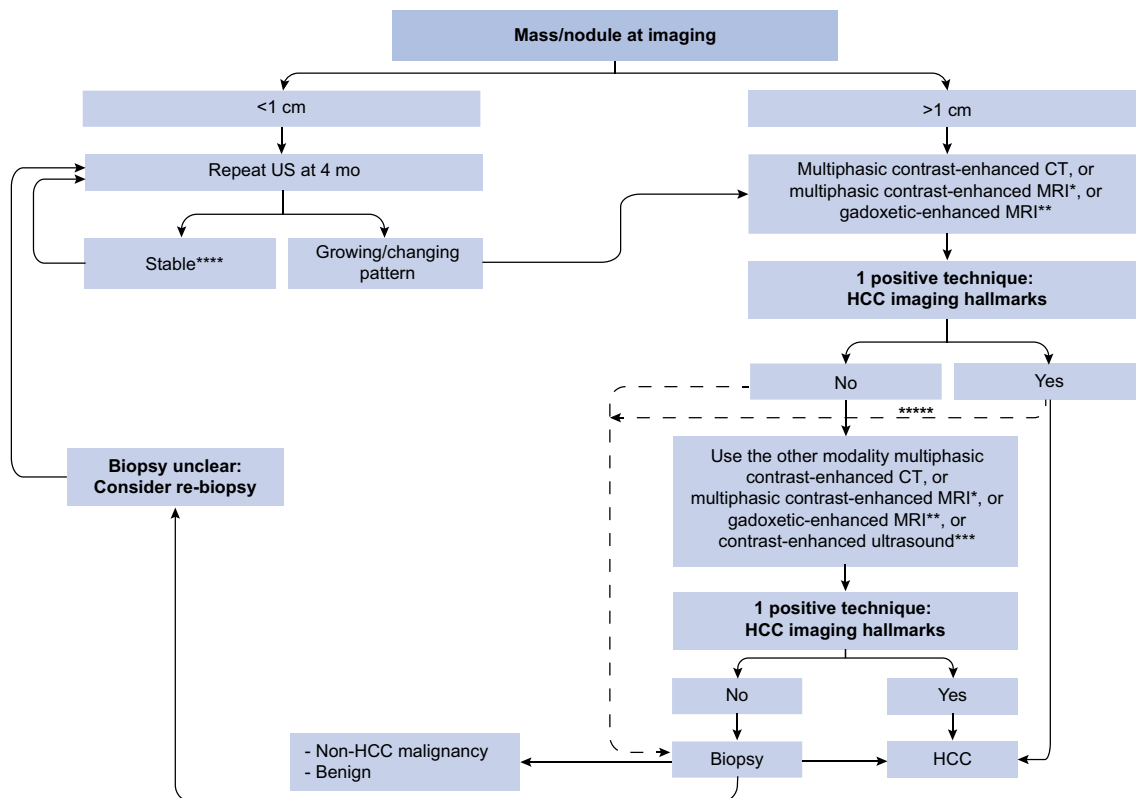
3. Diagnostic

Chez les patients avec cirrhose, le diagnostic du CHC repose sur l'imagerie médicale soit par tomodensitométrie (scanner), soit par imagerie par résonance magnétique (IRM), en utilisant des produits de contraste.

Le parenchyme hépatique non tumoral est vascularisé en majorité par le système veineux porte, alors que les CHC sont principalement vascularisés par le flux de l'artère hépatique. Cette différence se traduit en imagerie médicale, après injection de produit de contraste, par une prise de contraste précoce des nodules tumoraux par rapport au reste du parenchyme hépatique, au temps artériel de l'acquisition (phénomène de « wash-in ») et par une prise de

contraste plus intense du parenchyme hépatique par rapport aux nodules tumoraux, au temps portal de l'acquisition (phénomène de « wash-out ») (19). Cette caractéristique a une sensibilité située entre 66% et 82%, et une spécificité supérieure à 90% pour le diagnostic de CHC chez les patients avec cirrhose et présentant un nodule tumoral > 1 cm (20). Selon l'algorithme de l'European Association for the Study of the Liver (EASL), les patients avec cirrhose qui présentent un ou des nodules tumoraux ≤ 1 cm, doivent être surveillés par échographie tous les 3 – 4 mois pendant au moins 1 an : en cas de stabilité en taille des nodules, ces patients reprennent une surveillance conventionnelle, à savoir une surveillance échographique tous les 6 mois pour le dépistage du CHC (Figure 4) (21).

Figure 4 : Algorithme du diagnostic du CHC chez les patients cirrhotiques, selon l'EASL



Les études récentes ont montré une meilleure sensibilité de l'IRM par rapport au scanner pour le diagnostic des CHC de petite taille (sensibilité de 48% pour le scanner contre 62% pour l'IRM, pour des tumeurs de moins de 2 cm, et une sensibilité de 92% pour le scanner contre 95% pour l'IRM lorsque la tumeur mesure plus de 2 cm) (22).

La preuve histologique n'est donc pas systématiquement nécessaire en pratique courante chez les patients avec cirrhose.

En cas d'absence de ces signes caractéristiques à l'imagerie, et en cas de forte suspicion, la biopsie hépatique est recommandée pour une analyse histologique de la tumeur.

Chez les patients sans cirrhose, l'imagerie médicale ne suffit pas pour poser le diagnostic, et une analyse histologique est toujours recommandée pour confirmer le CHC.

4. Traitement

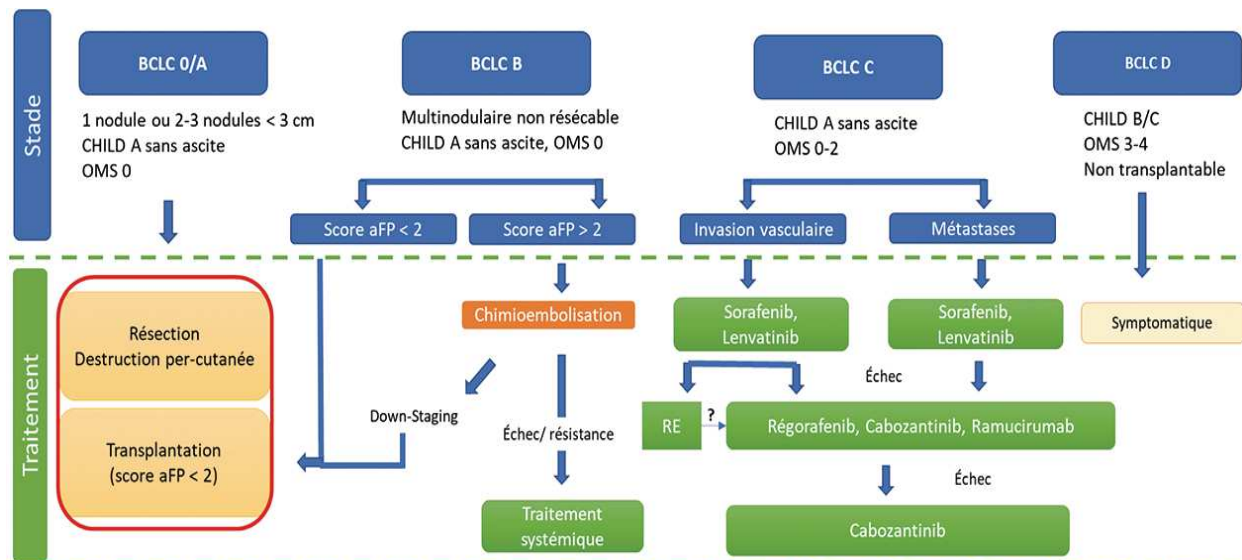
a) *Classification*

En Europe et aux États-Unis, la stratégie thérapeutique du CHC se base la classification modifiée BCLC, qui établit la maladie en 5 stades, selon le performans status OMS du patient, la sévérité de la cirrhose selon le score Child-Pugh, et les caractéristiques du CHC (taille maximale, nombre de nodules, thrombose tumorale porte, extension extra-hépatique). Chaque stade est associé à un pronostic différent. C'est la seule classification validée de façon prospective par les sociétés savantes Américaines et Européennes pour la décision thérapeutique mais également pour la construction d'essais thérapeutiques (21, 23).

En France, selon les recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) et de l'Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF), on se base sur un

algorithme comparable à la classification du BCLC mais qui incorpore le score Alpha-fœtoprotéine (score aFP) pour la décision de transplantation hépatique (Figure 5).

Figure 5 : Algorithme de prise en charge thérapeutique du CHC selon la FFCD/AFEF



b) Transplantation hépatique

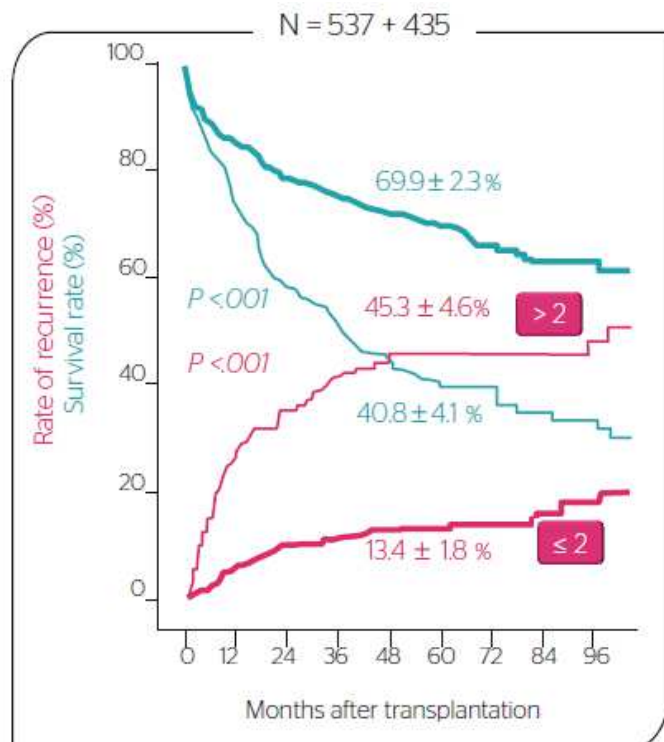
La transplantation hépatique est considérée comme le traitement optimal, puisqu'elle permet de traiter à la fois le CHC mais également la cirrhose. Selon le BCLC, la transplantation hépatique s'adresse aux patients aux stades 0 ou A, qui respectent les critères de Milan : 1 nodule unique de moins de 5 cm, ou 3 nodules maximum mesurant chacun moins de 3 cm. La présence d'une thrombose tumorale porte ou l'extension tumorale extra-hépatique sont des contre-indications. Ces critères ont été validés, il y a plus d'une dizaine d'années, et permettent d'obtenir, chez les patients transplantés, un taux de survie globale allant jusqu'à 80% à 5 ans et un taux de récurrence du CHC inférieur à 15% (24).

Pourtant, des études plus récentes ont montré qu'on pouvait obtenir les mêmes taux de survie chez des patients qui avaient des tumeurs plus avancées (25). Cette observation a permis, aujourd'hui, en France, de se baser sur le score aFP pour la décision thérapeutique de transplantation hépatique (Figure 6) : l'aFP a montré qu'elle était un facteur prédictif indépendant de récurrence du CHC après transplantation hépatique (26). Un score inférieur ou égal à 2 est une indication de transplantation hépatique. Un score strictement supérieur à 2 est associé à un risque de récurrence important du CHC d'environ 45% à 5 ans.

Figure 6 : Paramètres du score aFP et risque de récurrence du CHC après transplantation hépatique

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

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



Malheureusement, seulement 15 à 35% des patients avec CHC seront éligibles pour une transplantation hépatique. Pour les autres, les traitements alternatifs curateurs sont la résection hépatique et la thermoablation.

c) Hépatectomie

La résection chirurgicale est recommandée pour les patients avec une bonne fonction hépatique, l'absence d'hypertension portale et une tumeur au stade 0 ou A. Dans ces conditions, ce traitement est associé à une survie de 60% à 5 ans mais le taux de récurrence tumorale de 70% à 5 ans (27, 28).

d) Thermoablation

Cette méthode comprend deux techniques : la radiofréquence et le traitement par micro-ondes. Le principe est d'exposer la tumeur à une forte chaleur (entre 60°C et 100°C) pour permettre la nécrose des cellules tumorales. Pour cela, ces techniques sont réalisées par voie percutanée ; sous contrôle scannographique, en utilisant un générateur de courant alternatif de haute fréquence. En comparaison au traitement chirurgical, la thermoablation est moins morbide, et permet de préserver le parenchyme hépatique non tumoral. Par contre, son efficacité est inversement proportionnelle à la taille de la tumeur : un nodule mesurant plus de 3 cm de diamètre n'est plus accessible à un tel traitement (29). Une méta-analyse a retrouvé une survie globale de 76% et une survie-sans-progression de 46% à 3 ans, pour des nodules tumoraux < 3 cm (30).

Les CHC non opérables, c'est-à-dire aux stades BCLC B (stade intermédiaire) ou BCLC C (stade avancé), sont accessibles à des traitements palliatifs.

e) *Chimio-embolisation (CEL)*

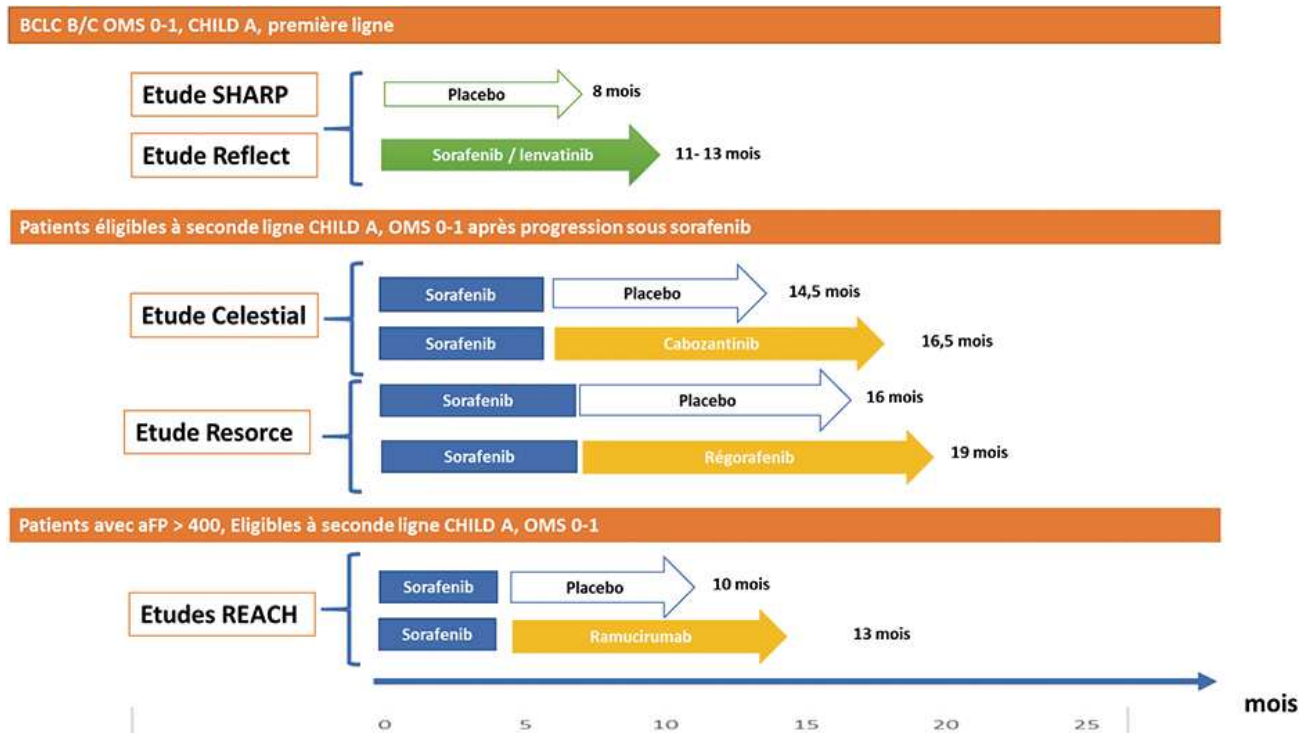
La CEL est le 1^{er} traitement palliatif à avoir montré un bénéfice de survie chez les patients avec un CHC non opérable et une fonction hépatique préservée (score de Child-Pugh A ou B7) en comparaison aux soins de support (31). Selon l'EASL, elle est actuellement recommandée en traitement de 1^{ère} ligne pour les CHC au stade BCLC B. Ce traitement profite également de la particularité que le CHC s'alimente préférentiellement par le flux artériel hépatique. Elle consiste à l'injection par voie intra-artérielle, au cours d'un geste de radiologie interventionnelle, d'un agent cytotoxique suivi d'une embolisation de l'artère vascularisant le nodule tumoral pour optimiser la diffusion du produit cytotoxique et induire une ischémie de la tumeur. Une méta-analyse incluant plus de 10 000 patients a retrouvé une réponse tumorale objective de 52,5% (95% CI 43,6 – 61,5), une survie globale de 70,3% à 1 an, de 51,8% à 2 ans et 40,4% à 3 ans avec une médiane de survie globale de 19,4 mois (95% CI 16,2 – 22,6) (32). La présence d'une thrombose tumorale du tronc ou d'une branche de la veine porte est une contre-indication classique à ce traitement, car elle augmente le risque de décompensation hépatique (33). Après une 1^{ère} procédure, la tumeur va pouvoir acquérir une nouvelle vascularisation par un phénomène de néo-angiogenèse, permettant la réalisation d'une deuxième CEL. En cas de progression tumorale après une 1^{er} procédure, ou après 2 procédures, si on observe une récurrence du CHC dans les 6 mois, la persistance de tissu tumoral viable (non nécrosé) ou une augmentation du taux d'aFP, on considère que la CEL n'est plus efficace et qu'elle ne doit pas être reconduite (34). Il est acquis également que la fonction hépatique s'altère après CEL, donc il n'est pas recommandé de poursuivre ce traitement dans ce cas-là, au risque d'altérer encore plus la fonction hépatique (35).

Enfin, une autre indication de la CEL est le « downstaging » tumorale : un CHC inopérable initialement, peut devenir accessible à un traitement curatif par transplantation hépatique (si son score aFP devient ≤ 2) ou par hépatectomie, après une réponse objective à la CEL (36).

f) Chimiothérapie

Pour les patients avec un CHC au stade avancé (BCLC C), avec une fonction hépatique préservée, et un performans status OMS de 0 à 2, le Sorafénib a été la 1^{ère} chimiothérapie validée par les sociétés Américaines et Européennes. Ce traitement augmente la survie globale de 2 à 3 mois en comparaison d'un placebo (Essai SHARP) (37). Plus récemment, le Lenvatinib, un autre inhibiteur des tyrosines kinases, a montré une efficacité équivalente au Sorafénib dans un essai de non-infériorité (essai REFLECT) (38). Ces deux molécules ont actuellement l'AMM, comme traitement de 1^{ère} ligne du CHC au stade avancé (Figure 7). Le Régorafénib, un autre inhibiteur de tyrosines kinases, a montré une augmentation de la survie à 10,6 mois contre 7,8 mois avec le placebo, chez des patients en échec du Sorafénib (essai RESORCE) (39). Il possède actuellement l'AMM, comme traitement de 2nd ligne dans le CHC avancé en cas de progression sous Sorafénib ou Lenvatinib. La deuxième molécule à avoir eu l'AMM comme traitement de 2nd ligne est le Cabozantinib : dans l'essai CELESTIAL, le Cabozantinib augmentait la survie globale à 10,2 mois contre 8 mois avec placebo (40). D'autres médicaments sont en cours d'évaluation, comme le Ramucirumab (qui a prouvé un bénéfice sur la survie en seconde ligne chez les patients un taux d'aFP > 400 ng/ml) (41), ou encore l'immunothérapie.

Figure 7 : Survie globale des patients avec un CHC avancé recevant un traitement systémique dans les différents essais thérapeutiques



g) Immunothérapie

Les anticorps dirigés contre le Programmed Death 1 (anti-PD1) ou son ligand PD-L1 (anti PD-L1) ont montré un intérêt comme traitement de 2^{ème} ligne dans le CHC, dans les essais de phase 1 et 2 (42, 43). Dans l'essai CheckMate-040 où 154 patients ont été inclus, le taux de réponse observé était de 18,2 % selon les critères mRECIST (dont 3,2 % de réponse complète) chez des patients déjà traités par Sorafenib ; néanmoins ce traitement n'augmentait pas de manière significative la survie globale (44, 45). Les combinaisons d'immunothérapie (anti-PDL1-Anti CTLA4) ou les associations d'immunothérapie avec des anticorps anti-angiogènes ou des inhibiteurs de tyrosines kinases sont en cours d'évaluation. L'association Atézolizumab (anti -

PDL1) et Bévacicumab (anti-VEGF) a montré une augmentation de la survie sans progression de 6,8 mois (95% CI 5,7 – 8,3) contre 4,3 mois (95% CI 4,0 – 5,6) dans le groupe de patients traités par Sorafénib. La survie globale à 12 mois était de 67,2 % (95% CI, 61.3 to 73.1) avec l'association Atézolizumab et Bévacicumab contre 54,6% (95% CI, 45.2 to 64.0) avec le groupe de patients traités par Sorafénib (46).

5. Évaluation de la réponse tumorale

Selon l'EASL, il est recommandé d'évaluer la réponse tumorale aux traitements intra-artériels en se basant sur les critères radiologiques mRECIST, et d'évaluer la réponse tumorale aux chimiothérapies en se basant sur les critères mRECIST et RECIST 1.1 (Figure 8). Cette évaluation peut se faire par scanner avec contraste ou IRM avec contraste.

Figure 8 : Critères radiologiques d'évaluation de la réponse tumorale

	EASL	RECIST 1.1	mRECIST
Complete Response (CR)	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all measurable arterially-enhancing liver lesions.	Disappearance of all target lesions (up to two measurable liver lesions).	Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions (up to two measurable liver lesions).
Partial Response (PR)	At least a 50% decrease in the sum of the product of bi-dimensional diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions.	At least a 30% decrease in the sum of the greatest unidimensional diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions.	At least a 30% decrease in the sum of unidimensional diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions.
Stable Disease (SD)	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease.	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease.	Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease.
Progressive Disease (PD)	An increase of at least 25% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started.	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started.	An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started.

Les critères RECIST 1.1 se basent uniquement sur une mesure unidimensionnelle du plus grand diamètre des lésions tumorales cibles. Les traitements intra-artériels ou les chimiothérapies ont pour objectif une nécrose tumorale, or cette dernière n'est pas forcément associée à une réduction du diamètre des lésions. En effet, il a été constaté une discordance entre une amélioration de la survie et la quasi-absence de réponse objective au traitement en utilisant les critères RECIST 1.1 (47). Même en cas d'efficacité sur la tumeur, il est difficile de mettre en évidence une réponse tumorale en ne se basant que sur la taille. C'est pourquoi, à partir des années 2000, a été introduit le concept de tissu tumoral viable en opposition au tissu tumoral nécrosé (48, 49). Puis en 2010, les critères mRECIST (pour « modified » RECIST) ont été proposés, en s'inspirant largement des critères RECIST, car il s'agit de mesures unidimensionnelles avec des seuils de réponse (moins 30 %, plus 20 %) identiques (50). Mais ils s'en éloignent par le fait que ce qui est mesuré n'est pas le diamètre total de la tumeur mais uniquement le diamètre tumeur « viable », c'est-à-dire celui de la portion de tumeur qui se rehausse après injection de produit de contraste. On considère que la zone qui se rehausse est active tandis que celle qui ne se rehausse pas est inactive ou nécrotique.

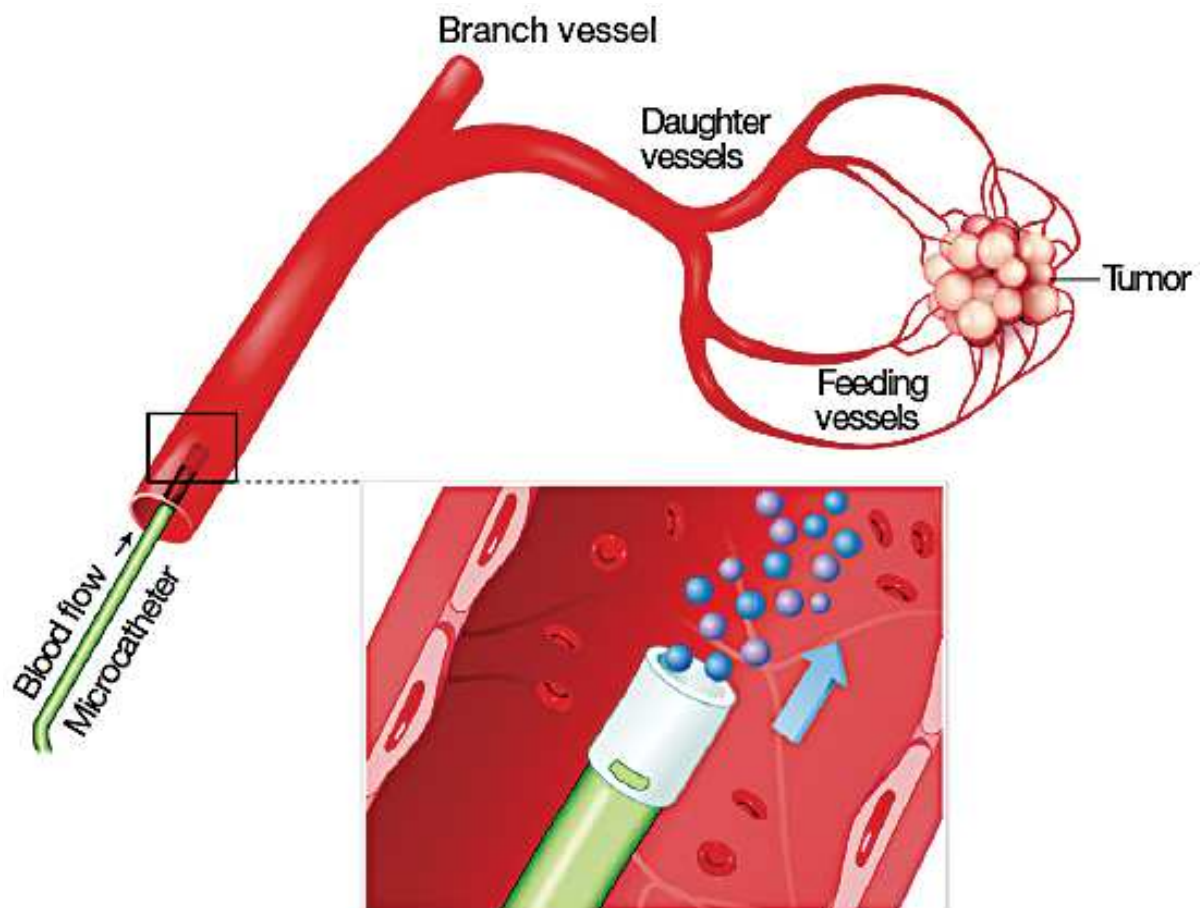
Depuis, plusieurs études et méta-analyses ont montré que les patients répondeurs (réponse complète ou partielle selon les critères mRECIST) avaient de manière statistiquement significative une meilleure survie globale contrairement aux patients non-répondeurs (maladie stable ou en progression selon les critères mRECIST) (51, 52).

B. Radioembolisation hépatique

1. Principe

La radio-embolisation hépatique, aussi appelée radiothérapie interne sélective (SIRT) est une modalité de traitement intra-artériel, plus récente que la CEL. Elle consiste à injecter, par voie intra-artérielle hépatique, au cours d'un geste de radiologie interventionnelle et à l'aide d'un cathéter, des microsphères contenant un radio-isotope : l'Yttrium-90 (Y90). Ces microsphères, via le flux artériel hépatique, vont s'implanter définitivement dans les capillaires alimentant la tumeur (Figure 9).

Figure 9 : Injection des microsphères content de l'Y90, par voie intra-artérielle hépatique au niveau des vaisseaux tumoraux



L'Y90 va émettre un rayonnement bêta au contact direct de la tumeur. Le niveau de radiation diminue rapidement avec la distance limitant ainsi l'activité à proximité des microsphères tout en protégeant le tissu hépatique sain (parcours moyen de 2,5 mm). A usage thérapeutique, 94% des bêta radiations de l'Yttrium-90 sont délivrées en 11 jours.

Deux types de microsphères sont actuellement disponibles :

- Les microsphères en verre, commercialisées sous le nom TheraSphere® par BTG. Elles mesurent environ 25 μm ($\pm 10 \mu\text{m}$) de diamètre et chaque sphère est chargée avec une activité de 2500 Bq.
- Les microsphères en résine, commercialisées sous le nom SIR-Spheres® par SIRTEX. Elles mesurent environ 35 μm ($\pm 10 \mu\text{m}$) de diamètre et chaque sphère est chargée avec une activité de 50 Bq.

La grande différence est donc la capacité d'activité radioactive entre les deux types de microsphères, ce qui a un impact dans le calcul de la dose qu'on souhaite délivrer à la tumeur. Il n'existe aucune différence dans l'application médicale entre ces deux types de microsphères.

Il convient de souligner que l'activité thérapeutique est liée à l'irradiation et non à l'embolisation, contrairement à la CEL : le terme de radiothérapie interne sélective est donc plus adapté par rapport au terme de radioembolisation hépatique.

2. Procédure

Au préalable, cet examen nécessite une 1^{ère} angiographie, durant laquelle, après cathétérisation d'une branche de l'artère hépatique, on injecte des macro-agrégats d'albumine marqués au technétium-99, dont le but est de simuler l'implantation des futures microsphères. On réalise alors une tomographie par émission monophotonique (TEMP) :

grâce à une gamma-caméra et un algorithme de reconstruction tomographique, on estime la cartographie tridimensionnelle de l'activité radioactive et ainsi la distribution du radio-isotope dans l'organisme. L'objectif de ce 1^{er} examen est de détecter la présence de shunt hépato-pulmonaire ou shunt hépato-gastro-intestinal, en retrouvant la présence d'une radioactivité au niveau des poumons ou du tractus digestif. En cas de shunt gastro-intestinal, ce dernier peut être traité dans le même temps de l'examen en embolisant l'artère responsable du shunt. Ceci n'est pas vrai en cas de shunt hépato-pulmonaire : un shunt supérieur à 20% correspondant à une radioactivité supérieure à 30 Gy au niveau des poumons est une contre-indication à la SIRT.

Après cette première procédure, la deuxième angiographie est réalisée 1 à 2 semaines plus tard pour permettre l'injection des microsphères contenant l'⁹⁰Y.

3. Dosimétrie

L'objectif de la SIRT est de pouvoir délivrer une dose de radioactivité tumoricide, tout en épargnant le tissu hépatique non tumoral. Dans l'approche classique, il est recommandé de délivrer une dose de 120 Gy au niveau de la tumeur et de ne pas dépasser une dose de 70 Gy au niveau du parenchyme hépatique non tumorale (53 - 55). Plus récemment est apparu le concept d'intensification personnalisée, puisque plusieurs études ont montré une relation entre la dose tumorale reçue et la réponse tumorale dans le CHC (56). Dans cette étude, un seuil d'activité supérieur à 205 Gy au niveau de la tumeur permettait d'avoir une meilleure réponse radiologique et avait également un impact sur la survie-sans-récidive, sans majorer les effets secondaires.

Pour des CHC opérables (BCLC 0 ou A), chez des patients particulièrement fragiles, la radiothérapie interne segmentaire s'avère être une bonne alternative à la chirurgie (57). Dans cette étude, ils ont délivré une activité moyenne de 242 Gy dans un segment hépatique comprenant un CHC de taille < 5 cm, et ils ont pu observer un taux de nécrose tumoral de 90 – 100%. Avec cette technique, la toxicité est également diminuée par rapport la SIRT conventionnelle.

4. Recommandations

En France, la SIRT possède 2 AMM :

a) Métastases hépatiques des cancers colo-rectaux

Cette AMM a été obtenue en 2015. L'HAS a estimé « qu'en l'absence de toute alternative thérapeutique, SIR- SPHERES a un intérêt dans la prise en charge des métastases hépatiques du cancer colorectal chez les patients ayant un état général conservé [score ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2], et réfractaires ou intolérants à l'ensemble des thérapeutiques IV et orales reconnues en l'absence d'envahissement tumoral hépatique important (<25%) et en l'absence de localisation extra-hépatique ».

La demande s'appuyait principalement sur une étude comparative rétrospective de cohortes non appariées (58). L'objectif était de comparer la survie globale d'un groupe traité par SIR-SPHERES (n=339) par rapport à celle des patients issus de la même cohorte (n=51) ne répondant pas aux critères d'inclusion du traitement par SIR-SPHERES et recevant un traitement symptomatique adapté (« standard care ») : la médiane de survie dans le groupe SIR-SPHERES était de 12 mois contre 6.3 mois dans le groupe standard care.

b) *CHC intermédiaire ou avancé*

Cette AMM a été obtenue en 2018. La SIRT est indiquée chez les patients atteints d'un CHC de stade BCLC B/C sans occlusion complète du tronc porte, ayant un bon état général (ECOG 0-1), une fonction hépatique préservée (Child-Pugh A ou B) et non éligibles ou en échec au Sorafénib.

La demande s'est appuyée principalement sur 2 études prospectives :

1) Étude SARAH (59) : essai de supériorité, contrôlé, randomisé, multicentrique, comparant l'efficacité, la tolérance et la qualité de vie associées au traitement par SIRT par rapport au Sorafénib chez des patients avec un CHC localement avancé ou intermédiaire. La survie globale était de 8 mois dans le groupe SIRT contre 9,9 mois dans le groupe Sorafénib, sans différence statistiquement significative (HR 1,15, 95% CI 0,94 – 1,41, P = 0,18). Selon l'auto-questionnaire de qualité de vie QLQ-C30, les patients du groupe SIRT avec un score de qualité de vie supérieur à ceux du groupe Sorafénib (P < 0,01). Tous les événements indésirables et en particulier les événements indésirables sévères de grade ≥ 3 étaient statistiquement moins importants dans le groupe SIRT.

2) Étude SIRveNIB (60) : essai de supériorité, contrôlé, randomisé, multicentrique, comparant la tolérance et l'efficacité de la SIRT par rapport au Sorafénib chez des patients avec un CHC localement avancé. La survie globale était de 8,8 mois dans le groupe SIRT contre 10 mois dans le groupe Sorafénib sans différence statistiquement significative (HR 1,12, 95% CI 0,9 – 1,4, P = 0,36). Aucune différence n'était rapportée entre les deux groupes de traitement sur les résultats du score de qualité de vie EQ-5D. Tous les événements indésirables et en particulier les événements indésirables sévères de grade ≥ 3 étaient statistiquement moins importants dans le groupe SIRT.

On retiendra encore quelques indications particulières :

- La présence d'une thrombose tumorale porte (PVT) est une contre-indication à la CEL (61). Suite aux résultats des études SARAH et SIRneVIB, il a été montré la faisabilité et la tolérance de la SIRT en cas PVT.
- Pour le « downstaging » : il a pu être montré que la SIRT semblait plus efficace que la CEL dans les tumeurs plus avancées (62) ; de manière plus spécifique, pour les tumeurs excédant les critères de Milan, la SIRT permettait un downstaging de manière plus fréquente que la CEL (63).
- Le traitement néo-adjuvant : la SIRT est associée à une hypertrophie du lobe controlatéral, y compris en cas de cirrhose (64) Elle peut avoir un intérêt double de contrôle tumoral et de préparation du foie controlatéral en cas d'hépatectomie.

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'essai de phase III comparatif entre la CEL et la SIRT. Une méta-analyse d'essais rétrospectifs comparant l'efficacité de la CEL et la SIRT dans le CHC inopérable a montré une survie globale et une survie-sans-progression similaire à 1 an entre les deux techniques (65).

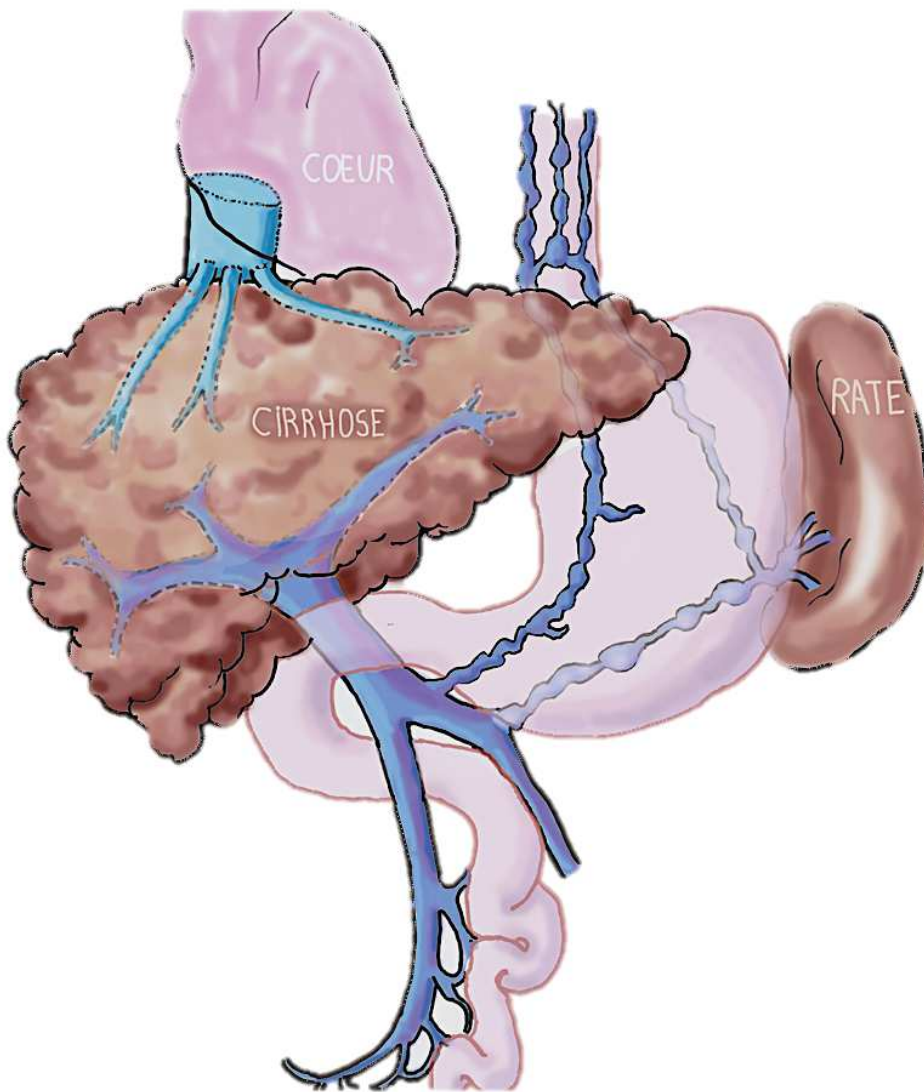
Dans l'essai SORAMIC (66), il n'a pas été montré d'amélioration de la survie globale des patients avec un CHC localement avancé traités avec une association Sorafénib + SIRT par rapport au Sorafénib seul. Il n'est donc pas recommandé, actuellement, d'associer un traitement intra-artériel avec une chimiothérapie.

C. Hypertension portale

1. Définition

L'hypertension portale (HTP) est un syndrome caractérisé par une augmentation du gradient de pression portale (ou gradient porto-systémique), c'est-à-dire, une augmentation du gradient de pression entre la veine porte et la veine cave inférieure > 5 mmHg. Lorsque ce gradient de pression portale dépasse 10 mmHg, l'HTP est considérée comme cliniquement significative (HTPCE), car elle se manifeste alors par des symptômes qui définissent la décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal) mais également par le développement de varices gastro-œsophagiennes (Figure 10) (67). La rupture de varices gastro-œsophagiennes est la principale cause d'hémorragie digestive liée à l'HTP chez les patients avec cirrhose et c'est l'une des principales causes de mortalité chez ces malades, puisque la mortalité du 1^{er} épisode hémorragique est d'environ 15 à 20% (68). L'HTP est également un facteur de risque indépendant d'incidence du CHC : le risque relatif annuel de développer un CHC sur foie de cirrhose avec une HTPCE associée est de 2,1% contre 0,35% sans HTPCE associée (69).

Figure 10 : Varices gastro-œsophagiennes représentées schématiquement



2. Causes

L'HTP résulte d'une augmentation des résistances à l'écoulement du sang entre la veine porte et la veine cave inférieure. Anatomiquement, on distingue alors 3 niveaux d'obstacles au retour veineux : infra-hépatique, intra-hépatique et supra-hépatique (Figure 10).

Figure 11 : Différentes causes d'hypertension portale en fonction de l'origine du blocage au retour veineux

Infrahépatique	Intra-hépatique	Suprahépatique
<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose crurorique ¹ - Invasion néoplasique ² - Compression extrinsèque ³ <p>Fréquent au cours de :</p> <p>1) a) cirrhose +++</p> <p>b) foyer infectieux abdominal ⁴</p> <p>c) affection thrombogène +++ (syndrome myéloprolifératif (+/- patent) déficits en protéine C, S, antithrombine, facteur V Leiden, gène prothrombine, antiphospholipides)</p> <p>2) carcinome hépatocellulaire +++</p> <p>3) a) maligne : cancer du pancréas, de l'estomac...</p> <p>b) bénigne : pancréatite, adénopathies tuberculeuses, kyste hydatique...</p> <p>4) appendicite, diverticulite, abcès...</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cirrhose +++ ¹ - Fibrose hépatique congénitale - Shistosomiase - Sclérose hépatoportale - Hyperplasie nodulaire régénérative <p style="text-align: center;">Rarement</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amylose - Sarcoidose - Métastases hépatiques - Hémopathie maligne <p><small>1. Cirrhose : étiologie variable : alcool, virale B ou C, stéatohépatite non alcoolique (NASH), cirrhose auto-immune, cirrhose biliaire (cholangite (ex cirrhose) biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive), hémochromatose, Wilson...</small></p>	<p>Veines hépatiques</p> <p>Syndrome de Budd-Chiari</p> <p>1) Compression</p> <p>a) maligne CHC, cancer du rein...</p> <p>b) bénigne kyste hydatique ...</p> <p>2) Thrombophilie idem colonne 1 hémoglobinurie paroxystique nocturne</p> <p>3) Diaphragmes sur la veine cave intérieure (Japon, Inde, Afrique)</p>

La cirrhose est la cause la plus fréquente d'HTP, car dans un foie de cirrhose, le parenchyme hépatique va être progressivement remplacé par de la fibrose, qui présente une dureté ou élasticité plus importante, et qui est donc responsable d'un blocage au retour veineux.

3. Méthodes de mesure

a) *Méthodes invasives*

1) La mesure du gradient de pression dans la veine hépatique (HVPG) est la méthode de référence pour le diagnostic d'HTP. Elle consiste à introduire, en passant par la veine jugulaire, un cathéter avec ballonnet jusqu'au niveau d'une des veines hépatiques. On mesure alors la pression lorsque la veine est obstruée après gonflage du ballonnet (reflet de la pression hépatique sinusoidale) et lorsqu'elle est libre après dégonflage du ballonnet (reflet de la pression systémique) ; puis on soustrait ces deux valeurs pour obtenir l'HVPG. Cette méthode est rarement faite en pratique clinique et elle est non recommandée dans l'évaluation de la cirrhose.

2) La mise en évidence de varices gastro-œsophagiennes, au cours d'une endoscopie œsogastroduodénale établit le diagnostic d'hypertension portale chez le patient avec cirrhose. Il existe une importante variabilité inter-observateur pour le diagnostic de varices de grade I selon la conférence Baveno (71).

b) *Méthodes non invasives*

1) La mesure de la rigidité hépatique par élastographie ou Fibroscan permet de distinguer les patients avec et sans HTPCE avec une aire sous la courbe ROC de 0,82 à 0,94. Une valeur d'élastométrie ≥ 21 kPa a une sensibilité et une spécificité de 90% pour le diagnostic d'HTPCE (72).

2) L'association thrombopénie (plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$) et splénomégalie (plus grand diamètre transversal de la rate au scanner > 12 cm) fait partie de la définition de l'HTPCE selon les recommandations EASL-EORTC, ainsi que la visualisation au scanner d'une circulation veineuse abdominale collatérale et/ou de la présence d'ascites (73).

II. Matériel et Méthodes

A. Objectifs de l'étude

La chimioembolisation et la radioembolisation hépatique sont deux traitements fréquemment utilisés dans le CHC au stade intermédiaire et avancé. Parmi les facteurs prédictifs de réponse tumorale à la CEL, il a été suggéré que la présence d'une hypertension portale cliniquement significative (HTPCE) était associée à une moindre réponse tumorale à la CEL dans le CHC (70). A notre connaissance, ceci n'a jamais été exploré chez les patients avec un CHC après SIRT.

1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'impact de l'hypertension portale sur la réponse tumorale après radioembolisation hépatique chez des patients avec un CHC.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Identifier les facteurs pronostiques influençant la réponse tumorale à la SIRT.
- Déterminer les facteurs pronostiques associés à la survie dans notre population d'étude.
- Évaluer la tolérance de la SIRT.

B. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réponse au traitement, évalué selon les critères radiologiques mRECIST, en utilisant soit la tomодensitométrie avec contraste, soit l'IRM avec contraste, à 3 ou 6 mois après la SIRT. Le succès de la SIRT était défini par une réponse

tumorale complète ou partielle, et l'échec de la SIRT était définie par une maladie stable ou progressive, en accord avec les précédentes études (74).

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Les caractéristiques du patient (âge, genre, diabète), les caractéristiques de la tumeur (localisation, taille maximale, distribution uni ou bilobaire, score aFP), la gravité de la cirrhose (score de MELD, score de Child-Pugh) et les paramètres biologiques (ASAT, ALAT, Bilirubinémie totale, TP, Albuminémie, aFP).
- Les effets indésirables.
- La survie globale.

C. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle et descriptive, réalisée au centre hospitalier de Hautepierre à Strasbourg, rétrospective de janvier 2012 à septembre 2019.

D. Patients

Tous les patients avec un CHC diagnostiqué selon les critères EASL, et traité par SIRT ont été inclus. Ont été exclus, les patients sans cirrhose, présentant un CHC fibrolamellaire ou ayant bénéficié d'une SIRT pour des tumeurs autres que le CHC (métastases hépatiques d'un cancer colorectal, cholangiocarcinome, ou tumeur neuroendocrine).

E. Définition de l'hypertension portale cliniquement significative

L'HTPCE a été définie par la présence d'ascites, d'une circulation veineuse collatérale à l'imagerie abdominale, de la présence de varices gastro-œsophagiennes de grade ≥ 2 , ou de

l'association d'une thrombopénie (plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$) et d'une splénomégalie (plus grand diamètre transversale au scanner/IRM $> 12\ \text{cm}$).

F. Analyses statistiques

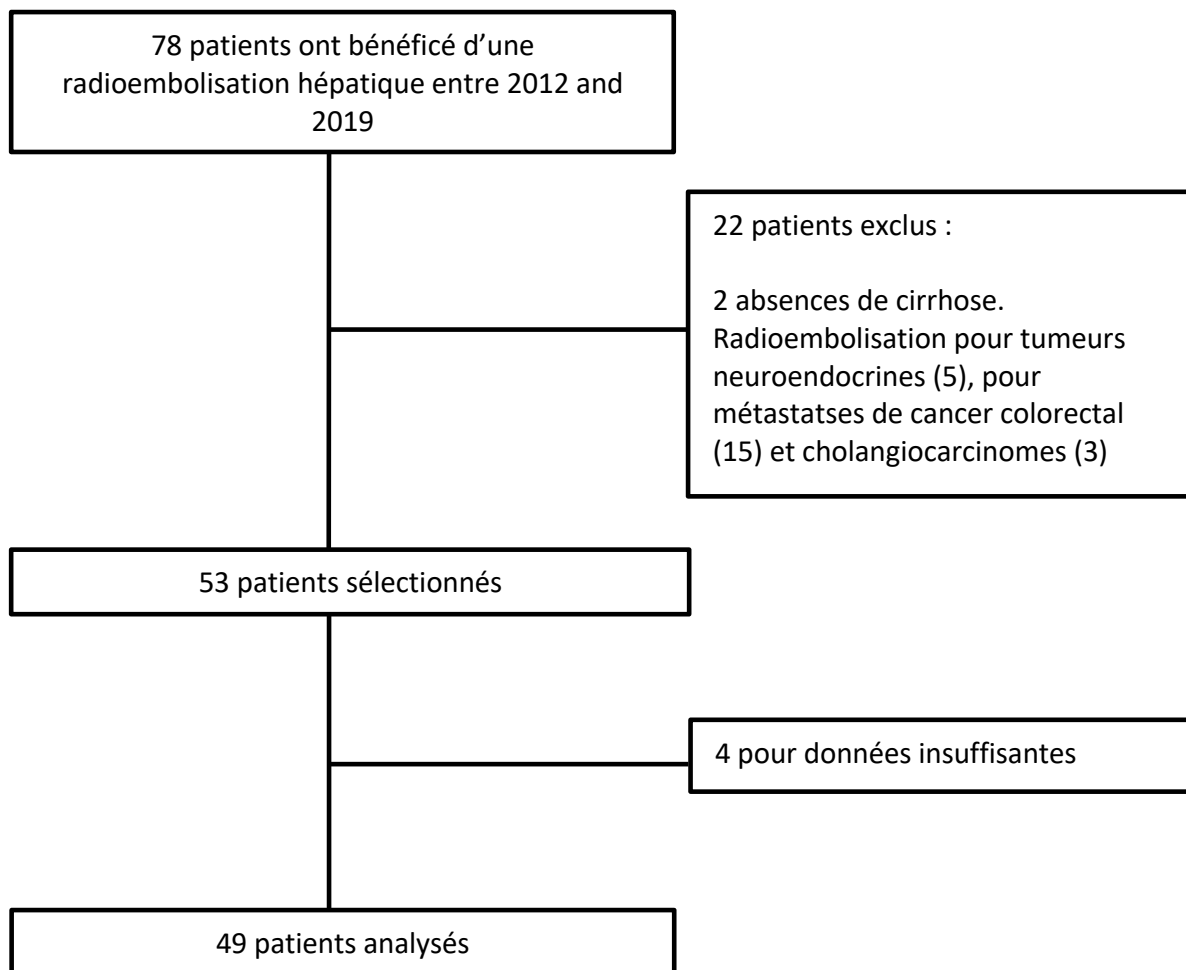
Les variables quantitatives continues sont exprimées en médiane (extrêmes). Les variables qualitatives sont exprimées en nombre absolu (pourcentage). Les variables ont été analysées par les tests paramétriques Chi-2 ou Student. L'association entre l'HTPCE et les autres variables a été analysée d'abord de façon univariée, puis les paramètres avec une probabilité critique ou P-valeur $< 0,05$ ont été analysés en régression logistique multivariée. La survie globale a été calculée, en intention-de-traiter, depuis le temps entre la 1^{ère} procédure de SIRT jusqu'au moment du décès du patient ou de la date des dernières nouvelles. Les courbes de survie ont été comparées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les médianes de survie ont été comparées en utilisant le test paramétrique de Mann-Whitney. Nous avons estimé des facteurs de risque de décès à 8 mois après la SIRT selon un modèle à risque proportionnel de Cox. Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs pour des P-valeur $< 0,05$.

III. Résultats

A. Flow chart et exclusions

Vingt-deux patients ont été exclus pour différentes raisons : absence de cirrhose (n = 2), tumeur neuroendocrine (n = 5), métastases hépatiques de cancer colorectal (n = 15), cholangiocarcinome (n = 3), données insuffisantes (n = 4). Au total, nous avons examiné 49 patients (Figure 11).

Figure 12 : Flow chart



B. Caractéristiques initiales des patients

Les caractéristiques initiales des patients sont décrites dans la Figure 12. Il y avait une prédominance de genre masculin à 96% (n = 47). L'âge médian était de 66 ans. L'alcool (n = 25) et le virus de l'hépatite C (n = 15) étaient les deux causes de cirrhose les plus fréquentes, dans 51% et 30% des cas respectivement. La proportion des stades BCLC A, B et C étaient de 8% (n = 4), 35% (n = 17) et 57% (n = 28) respectivement. Le score MELD médian était de 9 (6 – 22) et 33 patients (67%) avaient un score Child-Pugh A. Le score Child-Pugh B maximum était de 7. 25 patients (51%) avaient déjà reçu un traitement du CHC avant la SIRT, notamment 31% des patients avaient eu de la CEL. Quant à la tumeur, le nombre de nodules était unique, oligo (n = 2 ou 3) et multiple (n ≥ 4) dans 1/3 des cas à chaque fois. La médiane de la taille tumorale maximale était de 6 cm.

Figure 13 : Caractéristiques initiales de notre cohorte (n = 49)

Caractéristiques	Population (n = 49)
Âge (année)	66 (41-86)
Homme	47 (96%)
Étiologie de la cirrhose	
<i>Alcool</i>	25 (51%)
<i>VHC</i>	15 (30%)
<i>VHB</i>	2 (4%)
<i>NASH</i>	5 (10%)
<i>Non connue</i>	2 (4%)
Diabètes	15 (31%)
Obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)	14 (29%)
Score CHILD-PUGH	
<i>Child A</i>	33 (67%)
<i>Child B</i>	16 (33%)
Score de MELD	9 \pm 3
ASAT (ui/l)	58 (12 – 561)
ALAT (ui/l)	38 (21 – 283)
Bilirubinémie totale (umol/l)	16 (5 – 41)
Albumine (g/l)	31 (20 – 45)
TP (%)	82 (45 – 100)
aFP (ng/ml)	199 (1,7 – 64580)
Taille tumorale maximale (mm)	60 (8 – 200)
Nombre de lésions	
<i>Unique</i>	16 (32%)
<i>Oligo (n = 2 or 3)</i>	17 (34%)
<i>Multiple (n \geq 4)</i>	16 (32%)
Distribution bilobaire	19 (39%)
Thrombose tumorale porte	28 (57%)
BCLC stage	
<i>A</i>	4 (8%)
<i>B</i>	17 (35%)
<i>C</i>	28 (57%)
Score aFP > 2	35 (71%)
HTPCE	22 (45%)
<i>Splénomégalie</i>	30 (61%)
<i>Thrombopénie</i>	12 (24%)
<i>Splénomégalie + Thrombopénie</i>	9 (18%)
<i>Varices œsophagiennes \geq 2</i>	12 (24%)
<i>Circulation veineuse collatérale</i>	21 (42%)
<i>Ascites</i>	11 (22%)
Traitement antérieur	25 (51%)
<i>CEL</i>	15 (31%)
<i>Thermoablation</i>	7 (14%)
<i>Hépatectomie</i>	5 (10%)
<i>Sorafenib</i>	8 (16%)

C. Réponse tumorale selon le mRECIST

Le succès de la SIRT (réponse complète ou partielle selon les critères radiologiques mRECIST) a été obtenu dans 18 cas sur 49 (37%). En analyse univariée, les facteurs prédictifs de succès de la SIRT étaient un taux d'ASAT bas (42 vs 90 IU/L, $P = 0.04$), un taux de TP bas (73 vs 85%, $P = 0.002$), un score aFP < 2 (50% vs 31%, $P = 0.01$), un stade BCLC A ou B (57% vs 21%, $P = 0.02$), une taille tumorale maximale plus petite (49 vs 82 mm, $P = 0.01$), et la présence d'une HTPCE (63% vs 15%, $P = 0.001$). Ni l'étiologie de la cirrhose, ni sa sévérité selon le score de MELD (médiane de 9 dans les deux groupes) n'étaient prédictives du succès de la SIRT. En analyse multivariée, seule la présence d'une HTPCE était statistiquement associée au succès de la SIRT ($P < 0,01$) (Figure 13 et 14).

Figure 14 : Succès de la SIRT en fonction de la présence ou l'absence d'HTPCE

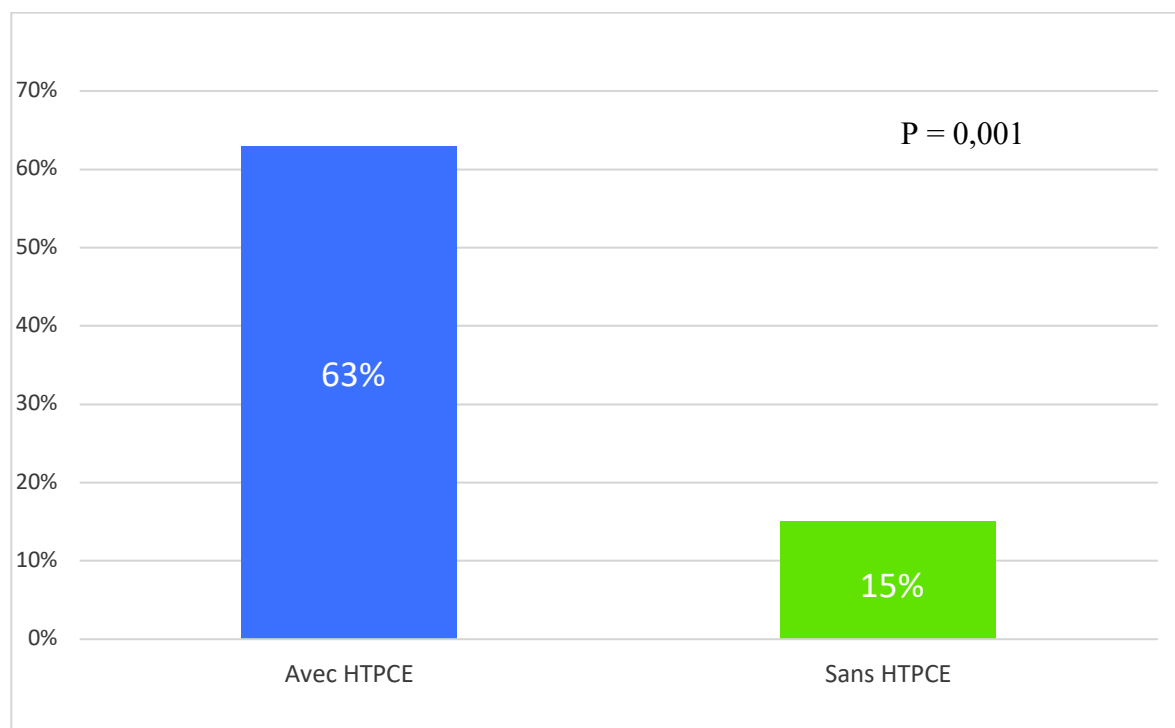


Figure 15 : Analyses univariée et multivariée des facteurs pronostiques de la réponse tumorale à la SIRT

Caractéristiques (N = 49)	SIRT échec (N = 31)	SIRT succès (N= 18)	P-valeur univarié	P-valeur multivarié
Âge (année)	67	65	0,51	
Genre masculin	30 (97%)	17 (94%)	0,72	
Obésité	9 (29%)	5 (28%)	0,24	
Diabète	10 (32%)	5 (28%)	0,89	
<u>Étiologie de la cirrhose</u>			0,64	
<i>Alcool</i>	15 (48%)	10 (56%)		
<i>VHC</i>	9 (29%)	6 (33%)		
<i>VHB</i>	2 (6%)	0		
<i>NASH</i>	3 (10%)	2 (11%)		
<u>Score de Child-Pugh</u>			0,38	
<i>A</i>	19 (61%)	14 (78%)		
<i>B</i>	12 (39%)	4 (22%)		
Score de MELD	9	9	0,10	
ASAT (ui/l)	90	42	0,04	0,057
Bilirubinémie totale (umol/l)	16	18	0,47	
TP (%)	85	73	0,002	0,49
aFP (ng/ml)	6543	812	0,11	
<u>Stade BCLC</u>			0,02	0,37
<i>A</i>	1 (3%)	3 (17%)		
<i>B</i>	8 (26%)	9 (50%)		
<i>C</i>	22 (71%)	6 (33%)		
Score aFP > 2	24 (77%)	11 (61%)	0,01	0,76
<u>Nombre de lésions</u>			0,69	
Unique	9 (29%)	7 (39%)		
Oligo (N = 2 or 3)	12 (39%)	5 (28%)		
Multiple (n ≥ 4)	10 (32%)	6 (33%)		
Distribution bilobaire	13 (42%)	6 (33%)	0,77	
Thrombose tumorale porte	21 (68%)	7 (39%)	0,09	
Taille tumorale maximale (mm)	82	49	0,01	0,37
HTPCE	8 (26%)	14 (78%)	0,001	0,002
Traitement antérieur à la SIRT	15 (48%)	10 (55%)	0,85	

D. HTPCE

Les patients ont ensuite été divisés en deux groupes selon la présence ou l'absence d'HTPCE (Figure 15). L'analyse univariée suggérait que la cirrhose était plus sévère dans le groupe avec HTPCE, selon le score de MELD (médiane de 10 vs 8, $P = 0.02$) et la bilirubinémie totale (médiane de 21 vs 13 $\mu\text{mol/l}$, $P = 0.0002$). Les caractéristiques du CHC (la taille tumorale maximale, le nombre de nodules tumoraux), la présence d'une thrombose tumorale porte ou les traitements reçus antérieurement à la SIRT n'étaient pas statistiquement différents entre ces deux groupes.

Figure 16 : Comparaison de groupe de patients en fonction de la présence ou absence de

l'HTPCE

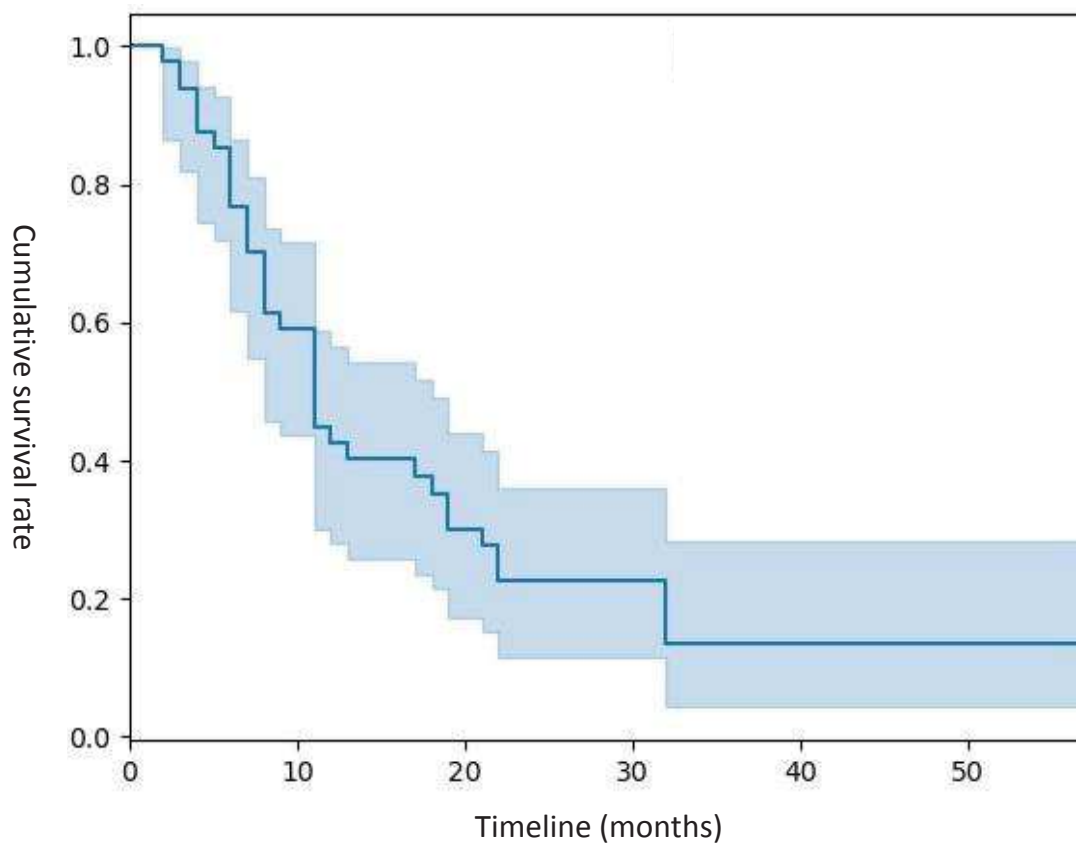
Caractéristiques (N = 49)	HTPCE absente (N = 27)	HTPCE présente (N= 22)	P-valeur
Âge (année)	68	64	0,16
Genre masculin	26 (96%)	21 (95%)	0,56
Obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)	7 (26%)	7 (32%)	0,85
Diabète	8 (30%)	7 (32%)	0,89
<u>Étiologie de la cirrhose</u>			0,44
<i>Alcool</i>	12 (44%)	13 (59%)	
<i>VHC</i>	9 (33%)	6 (27%)	
<i>VHB</i>	2 (7%)	0	
<i>NASH</i>	4 (15%)	4 (18%)	
<u>Score de Child-Pugh</u>			0,42
<i>A</i>	20 (74%)	13 (59%)	
<i>B</i>	7 (26%)	9 (41%)	
Bilirubinémie totale (umol/l)	13	21	0,0002
Albuminémie (g/l)	32	31	0,36
aFP (ng/ml)	6733	2005	0,18
Score de MELD	8	10	0,02
<u>Stade BCLC</u>			0,09
<i>A</i>	1 (4%)	3 (13%)	
<i>B</i>	7 (26%)	10 (45%)	
<i>C</i>	19 (70%)	9 (41%)	
Taille tumorale maximale (mm)	76	61	0,23
Taille tumorale maximale > 8 cm	11 (40%)	5 (23%)	0,10
Plusieurs nodules tumoraux	16 (59%)	15 (68%)	0,72
Distribution bilobaire	12 (44%)	7 (32%)	0,54
Thrombose tumorale porte	19 (70%)	9 (41%)	0,23
Traitement antérieur à la SIRT	14 (52%)	11 (50%)	0,87

E. Analyses de survie

1. Survie globale

La médiane de survie globale était de 11 mois (2 – 58), en intention-de-traiter. Les taux de survie globale à 6 mois et 1 an étaient de 86% et 55% respectivement.

Figure 17 : Survie globale en intention-de-traiter (n = 49)



2. Estimateur de survie de Kaplan-Meier

Parmi les caractéristiques initiales des patients, le score de Child-Pugh était associé à la survie (Figure 17) : la médiane de survie des patients Child-Pugh était de 13 mois (2 – 58) et celle des patients Child-Pugh B de 7 mois (3 – 18) ($P = 0,01$). La réponse radiologique selon les critères

mRECIST était également statistiquement associée à la survie : la médiane de survie des patients avec un succès de la SIRT était de 16 mois (4 – 58) et celle des patients en échec de la SIRT était de 8 mois (2 – 43) ($P = 0,001$).

L'HTPCE n'était pas significativement associée à la survie ($P = 0,22$) (Figure 18), ni le score de MELD ($P = 0,66$) ou la présence d'une thrombose tumorale porte ($P = 0,40$).

Figure 18 : Analyse de Kaplan-Meier stratifiée selon le score de Child-Pugh (A) et le résultat de la SIRT (B).

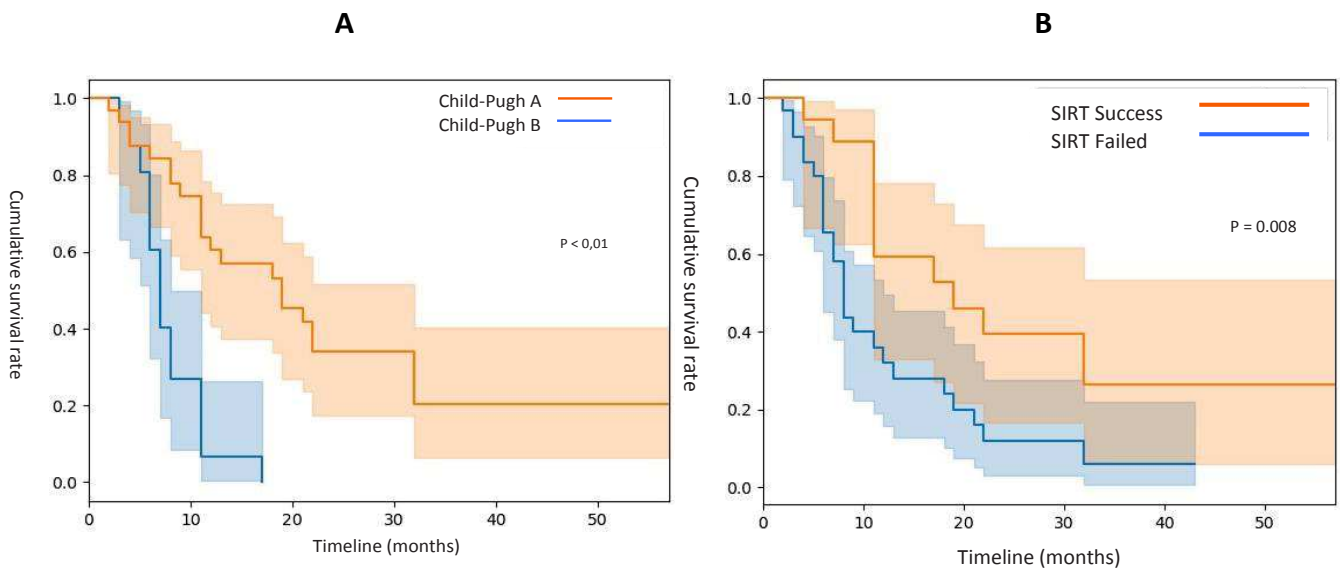
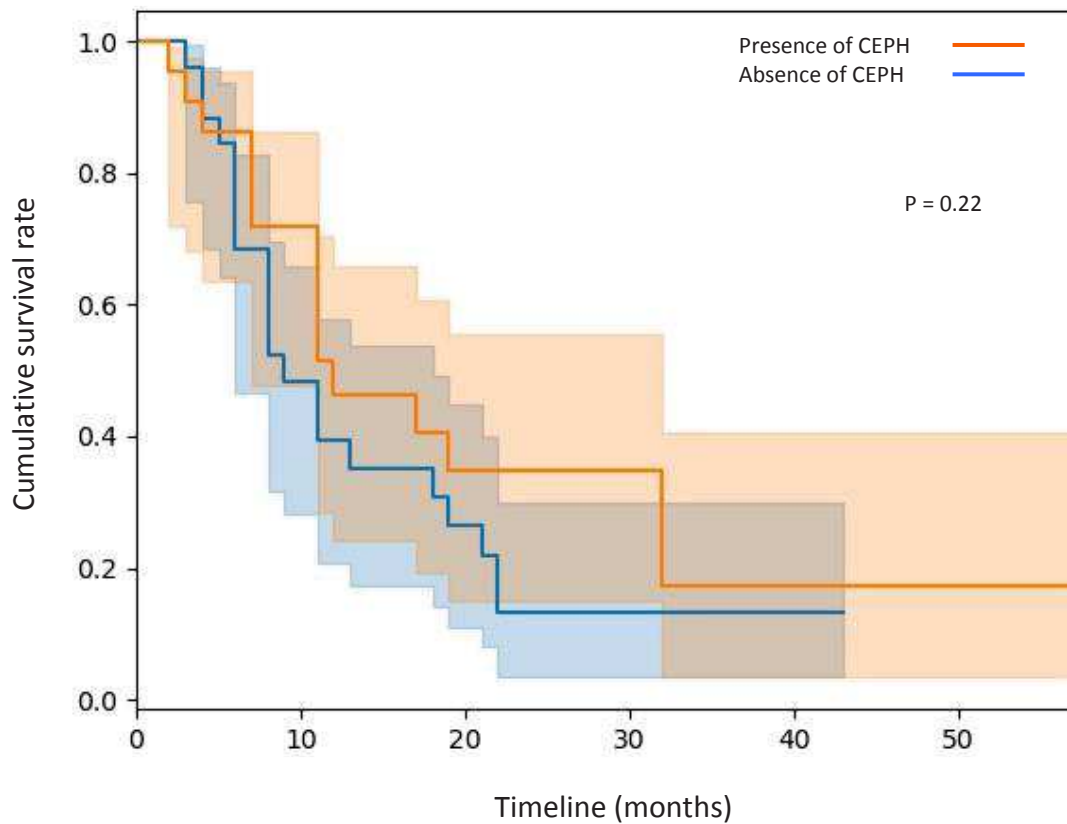


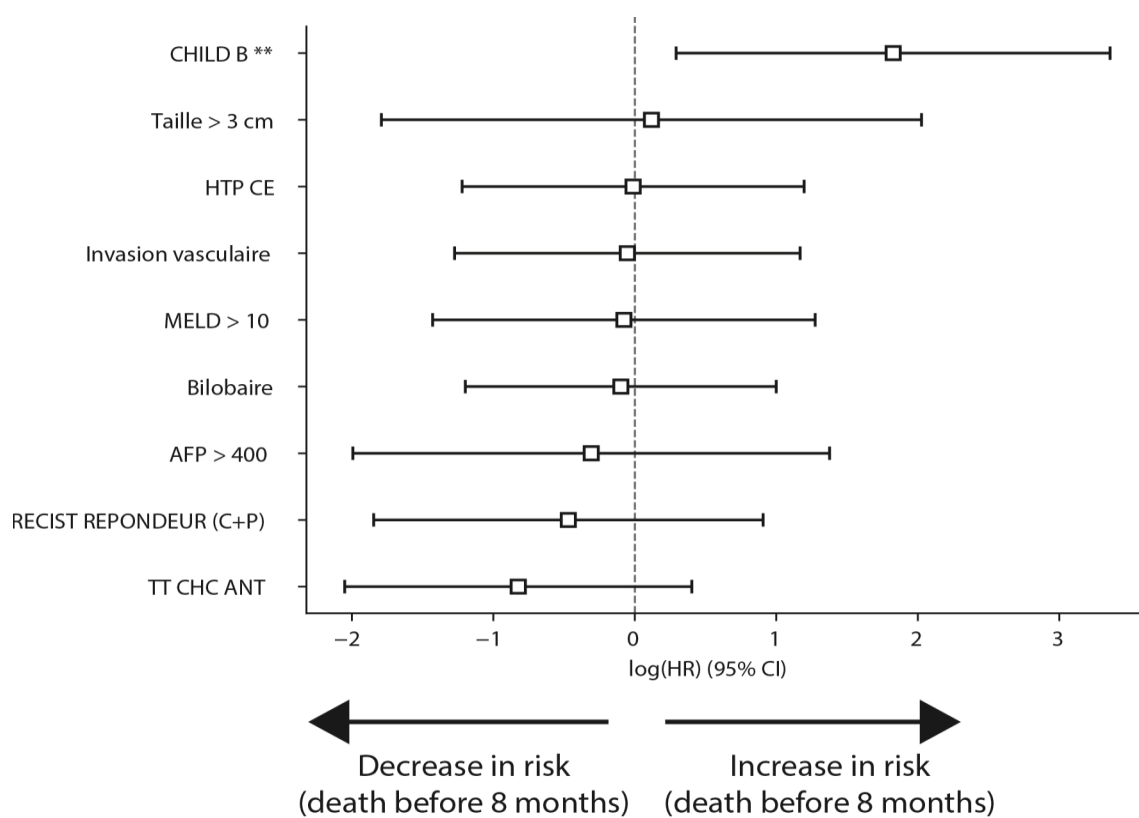
Figure 19 : Analyse de Kaplan-Meier en fonction de la présence ou de l'absence de l'HTPCE



3. Régression de Cox

La figure 19 résume les résultats de l'analyse de la régression de Cox sur différents facteurs pronostiques d'intérêts et le risque de décès à 8 mois après la SIRT. Seul le score de Child-Pugh B augmentait de manière significative le risque de décès à 8 mois après la SIRT (HR, 6.21, 95% CI 1.34 – 28.78, $P = 0.002$). Le résultat de la SIRT (succès ou échec) n'influçait pas de manière statistique associé ce risque (HR, 0.63, 95% IC 0.16 – 2.48, $P = 0.5$).

Figure 20 : Forest Plot du modèle de Cox sur le risque de décès à 8 mois



4. Tolérance

Des effets indésirables sont survenus chez 5 patients (10%) de notre cohorte : 2 cas d'insuffisance rénale aiguë, 1 cas d'hémorragie extra-digestive, 1 cas de décompensation hépatique, et 1 cas de cytolyse hépatique aiguë. Aucun cas d'hépatite radique n'a été rapporté.

IV. Discussion

Cette étude rétrospective chez des patients avec cirrhose et un CHC aux stades intermédiaire et avancé suggère que la présence d'une HTPCE est associée à une meilleure réponse tumorale, évaluée par les critères radiologiques mRECIST, du CHC après SIRT, sans que l'HTPCE n'ait d'impact sur la survie globale. Cette association était indépendante d'autres facteurs pronostiques, tels que la présence d'une thrombose tumorale porte, des caractéristiques de la tumeur comme sa taille ou son nombre de nodules, ou encore d'un éventuel traitement antérieur à la SIRT. Les facteurs prédictifs de survie étaient le score de Child-Pugh et la réponse tumorale selon les critères mRECIST.

La population étudiée était des patients avec cirrhose qui ont bénéficié d'un traitement par SIRT pour leurs CHC dans notre centre hospitalier. Environ la moitié de ces patients avaient bénéficié d'un traitement antérieur pour leur CHC, dont 30% avaient bénéficié d'une CEL. La réponse tumorale était évaluée en utilisant les critères radiologiques mRECIST à 3 et 6 mois après la SIRT. Comme nous n'avons pas la mesure de l'HVPG, nous avons utilisé des marqueurs clinico-biologiques et radiologiques indirects pour définir l'HTPCE, reconnus par l'EASL et la conférence Baveno (71, 73). Malgré le fait que l'HTP est un facteur de risque reconnu d'incidence du CHC, nous avons observé une tendance que le CHC était plus avancé dans le groupe de patients sans HTPCE par rapport aux patients avec HTPCE, en termes de taux d'aFP, de taille maximale de la tumeur, d'un stade BCLC C et de thrombose tumorale porte. L'explication pourrait provenir d'un biais de sélection : les patients avec une HTPCE importante ne seraient pas sélectionnés pour la SIRT en cas de CHC volumineux.

Comme cela était attendu, les patients avec une HTPCE avaient une cirrhose plus sévère, notamment on observait un taux de patients avec un score Child-Pugh B plus important dans le groupe avec HTPCE, et ce facteur était significativement lié à la survie. On retrouvait la

même proportion de patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur à la SIRT dans les deux groupes.

Nos résultats sont contradictoires à ceux observés chez les patients avec cirrhose et traités par CEL pour leur CHC (7). Le stade moins avancé des CHC dans le groupe de patients avec HTPCE pourrait expliquer cette contradiction, pourtant l'impact de l'HTPCE sur la réponse tumorale a été ajusté sur les différentes caractéristiques de la tumeur et sur la sévérité de la cirrhose. L'explication physiopathologique pourrait être l'angio-architecture tumorale du CHC : l'augmentation du VEGF et le déficit en Monoxyde d'Azote (NO) ont un rôle dans la carcinogénèse du CHC, notamment dans leurs implications sur la néo-angiogénèse tumorale et l'augmentation de la capillarisation des cellules sinusoidales endothéliales (75 – 79). Ce mécanisme pourrait être responsable d'une augmentation de la captation et d'implantation des microsphères dans les vaisseaux qui alimentent la tumeur permettant d'obtenir une activité de bêta radiation plus importante au contact de la tumeur. Cet effet rémanent n'est pas possible avec la CEL puisque le lipiodol, vecteur fréquemment utilisé pour des agents cytotoxiques dans la CEL, n'a pas la capacité de s'implanter dans la tumeur et va diffuser à travers les capillaires artériels pour se retrouver dans le système veineux porte.

La survie globale de notre population était supérieure à celle observée dans l'étude SARAH (8 mois, 95% CI 6,7 – 9,9) (80). Mais on observait un taux de thrombose tumorale porte plus important dans le groupe SIRT de l'essai SARAH (67% vs 58%), or ce facteur est reconnu pour diminuer la survie (81).

Nos données de survie étaient similaires à ceux dans la littérature : les critères radiologiques mRECIST sont significativement associés à la survie (51, 52). Le score Child-Pugh B augmentait de manière significative le risque de décès à 8 mois après la SIRT dans notre population. Dans l'étude de Salem (82), pour les CHC intermédiaires et avancés traités par SIRT, le risque de

décès était lié à la sévérité de la cirrhose et non au CHC en lui-même, puisque la médiane de survie des patients avec un score de Child-Pugh B était de 7,7 mois alors que la survie-sans-progression était de 8,4 mois. Ceci souligne l'importance de prendre en compte la sévérité de la cirrhose dans la sélection initiale des patients éligibles à une SIRT.

Dans notre étude, la tolérance était bonne avec 10% d'effets indésirables non graves.

Il s'agit de la 1^{ère} étude à évaluer la réponse tumorale de la SIRT en utilisant des marqueurs clinico-biologiques et radiologiques pour définir l'HTPCE. Plusieurs essais ont évalué cette dernière dans le cadre de l'hépatectomie (83). Peu de données sont retrouvées dans le cadre de la CEL et aucune dans le cadre de la SIRT.

Le faible effectif de notre cohorte et le schéma rétrospectif sont les deux principales limites de notre étude. Elles peuvent expliquer que notre étude manquait de puissance pour démontrer une association entre l'HTPCE et la survie. La mesure du tissu viable tumoral en imagerie de contraste est souvent difficile malgré l'homogénéisation des pratiques grâce aux critères mRECIST (84). Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de facteurs pronostiques biologiques, comme l'aFP (85). Malheureusement, nos facteurs pronostiques biologiques n'étaient statistiquement pas associés à la réponse tumorale ou à la survie. Nous n'avons pas évalué le Fibroscan pour diagnostiquer la présence ou l'absence d'HTPCE.

V. Conclusion

Cette étude rétrospective suggère que la présence d'une HTPCE est associée à une meilleure réponse tumorale chez les patients avec un CHC traité par SIRT, sans que l'HTPCE n'est significativement un impact sur la survie. Avant d'en tirer des conclusions définitives, ces résultats doivent être confirmés dans des cohortes plus importantes. En cas de confirmation, les prochaines études devront stratifier leurs résultats en fonction de la présence d'une HTPCE, et la SIRT devra être préférée à la CEL dans le traitement du CHC chez les patients avec cirrhose et avec HTPCE.

Notre étude confirme également l'importance d'évaluer la sévérité de la cirrhose, avant de valider une prise en charge thérapeutique du CHC, car à partir d'un score Child-Pugh B, la mortalité liée au terrain du patient est plus probable que la mortalité liée à la progression tumorale.

Vu
Strasbourg, le 11/09/20
Le Président du Jury de Thèse

Pr Lawrence SERFATY
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Service d'Hépatologie - Gastro - Entérologie
Unité d'Hépatologie
Tél. : 03 88 12 74 41 - Fax : 03 88 12 73 93

VU et approuvé le 11 SEP. 2020
Strasbourg, le
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Science de la Santé
Professeur Jean SIBILLU



Bibliographie

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Cancer today, 2018 (<https://gco.iarc.fr/today/home>).
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis : incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004.
3. Ripoll C, Grozmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007.
4. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018.
6. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018.
7. Faitot F, Allard MA, Pittau G, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on the course of hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2015.
8. Zhu RX, Seto WK, Lai CL, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region. *Gut Liver* 2016.
9. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en).
10. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007.
11. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed S, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol* 2017.
12. Levrero M, Zucman-Rossi J, et al. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2016.
13. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, et al. Trends in the Burden of Non-Alcoholic Fatty liver Disease in a United States Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016.
14. Degasperi E, Colombo M, et al. Distinctive features of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016.
15. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009.
16. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in e European cohort : a nested case-control study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2011.

17. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009.
18. Sing S, Fujii LL, Murad MH, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases : a systemic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013.
19. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepa- tocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011.
20. Roberts LR, Sirlin CB, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma : a systemic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018.
21. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018.
22. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015.
23. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging and management of hepatocellular carcinoma : practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases, *Hepatology* 2018
24. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996.
25. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2007.
26. Duvoux C, Roudot F, Decaens F, Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including α -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. *Gastroenterology* 2012.
27. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015.
28. Ishizawa, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008.
29. Lee DH, Lee JM, Lee JY, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma as first-line treatment : long-term results and prognostic factors in 162 patients with cirrhosis. *Radiology* 2014.
30. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection vs percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013
31. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation vs. symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002.
32. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* 2016.
33. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002.

34. Forner A, Gilibert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014.
35. Raoul JL, Decaens T, Burak K, et al. Practice Patterns and Deterioration of Liver Function after Transarterial Chemoembolization (TACE) in Hepatocellular Carcinoma (HCC): Final Analysis of OPTIMIS in Europe and Canada *Annals of Oncology*. 2018.
36. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010.
37. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008.
38. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus Sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma : a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018.
39. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017.
40. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib (C) vs. placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 2018.
41. Zhu AX, Park JO, Ryoo B-Y, et al. Ramucirumab vs. placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015.
42. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018.
43. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017.
44. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, et al. Pembrolizumab as second line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: a randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020.
45. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Check-Mate 459: a randomized, multi-center phase 3 study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann On- col* 2019.
46. Richard S. Finn, Shukui Qin, Masafumi Ikeda, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab,in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM* 2020.
47. Michaelis LC, Ratain MJ, et al. Measuring response in post RECIST world : from black and white to shades of grey. *Nat Rev Cancer* 2006.
48. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC European Association for the Study of the Liver. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001

49. Forner A, Ayuso C, Varela M, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009.
50. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010.
51. Vincenzi B, Di Maio M, Silletta M, et al. Prognostic relevance of objective response according to EASL criteria and mRECIST criteria in hepatocellular carcinoma patients treated with loco-regional therapies: a literature-based meta-analysis. *PLoS One* 2015.
52. Lencioni R, Montal R, Torres F, et al. Objective response by mRECIST as a predictor and potential surrogate endpoint of overall survival in advanced HCC. *J Hepatol* 2017.
53. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, et al. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012.
54. Sangro B, M, Bilbao JI, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012.
55. Salem R, Lewandowski RJ, Gates VL, et al. Technology Assessment Committee; Interventional Oncology Task Force of the Society of Interventional Radiology. Research reporting standards for radioembolization of hepatic malignancies. *J Vasc Interv Radiol.* 2011.
56. Etienne Garin, Yan Rolland, Sophie Laffont, et al. Clinical impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with 90Y-loaded microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016.
57. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al: Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: Multicenter radiology/pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014.
58. Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2012.
59. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017.
60. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018.
61. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002.
62. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011.
63. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009.

64. Edeline J, Lenoir L, Boudjema K et al. Volumetric changes after (90)Y radioembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: an option to portal vein embolization in a preoperative setting? *Ann Surg Oncol* 2013.
65. Casadei Gardini A, Tamburini E, Inarrairaegui M, et al. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma, a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther* 2018.
66. Ricke J, Sangro B, Amthauer H, et al. The impact of combining selective internal radiation therapy (SIRT) with sorafenib on overall survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma: the SORAMIC trial palliative cohort. *Ann Oncol* 2018.
67. Ripoll C, Grozmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007.
68. Thabut S, Rudler M, Massard J, et al. Variceal bleeding in patients with cirrhosis : what are the unanswered questions ? *Gastroenterol Clin Biol* 2008.
69. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009.
70. Faitot F, Allard MA, Pittau G, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on the course of hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2015.
71. De Franchis R, Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension : report of the Baveno VI Consensus Workshop. *J Hepatol* 2015.
72. Ferraioli G, Wong VW, Castera L, et al. Liver ultrasound elastography : an update to the World Federation for Ultrasound Med Biol. 2018.
73. European Association for the study of the liver/European Organization for Research and Treatment of Cancer (EASL-EORTC) clinical practice guidelines : management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012.
74. Riaz A, Gabr A, Abouchaleh N, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma : statistical confirmation of improved survival in responders by landmark analyses. *Hepatology* 2018.
75. Calderone V, Gallego J, Fernandez-Miranda G. Sequential functions of CPEB1 and CPEB4 regulate pathologic expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in chronic liver disease. *Gastroenterology* 2016.
76. Sae Byeol Choi, Hyung Joon Han, Wan Bae Kim, et al. VEGF Overexpression Predicts Poor Survival in Hepatocellular Carcinoma. *Open Med* 2017.
77. Shim JH, Park JW, An M, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008.
78. Sheetal Korde Choudhari , Minal Chaudhary , Sachin Bagde, et al. Nitric oxide and cancer : a review. *World Journal of Surgical Oncology* 2013.
79. Ksenia Brusilovskaya, Philippe Königshofer, Philippe Schwabl, et al. Vascular Targets for the Treatment of Portal Hypertension. *Semin Liver Dis* 2019.

80. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017.
81. Minagawa M, Makuuchi M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma accompanied by portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol*.
82. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using yttrium-90 microspheres : a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010.
83. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2012.
84. Yaghami V, Besa C, Kim E, et al. Imaging assessment of hepatocellular carcinoma response to locoregional and systemic therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2013.
85. Lim TS, Rhee H, Kim GM, et al. aFP, DCP and mRECIST response as predictors for survival after transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2019.

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BLAUMEISER Prénom : Jérôme

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A Strasbourg, le 09/09/20

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.