

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FAULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2020

N° : 92

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'état
Mention DES hépatologie et gastro-entérologie

PAR
DERIDDER Mathilde, Marie, Catherine
Né le 26/08/1991 à Lomme

**Etude pilote évaluant la cinétique de l'ADN
circulant chez les patients ayant un carcinome
hépatocellulaire traité.**

Président de thèse : Professeur Lawrence Serfaty

Directrice de thèse : Dr Camille Besch

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FAULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2020

N° : 92

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'état
Mention DES d'hépatologie et gastro-entérologie

PAR
DERIDDER Mathilde, Marie, Catherine
Né le 26/08/1991 à Lomme

**Etude pilote évaluant la cinétique de l'ADN
circulant chez les patients ayant un carcinome
hépatocellulaire traité.**

Président de thèse : Professeur Lawrence Serfaty

Directrice de thèse : Dr Camille Besch

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSC Pierre P0051	RPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	C 5*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sérologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 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	RP6 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	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 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
OHANA Mickael P0211	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme FAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 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	NRP6 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
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 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	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - 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

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (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

(2)

(3) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

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

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 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	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 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
ARGEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		- Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
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 BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
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)
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
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 Héléne 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
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0108 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
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
FILSETTI 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)
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 - Ophthalmologie / 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
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• 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
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0335		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0389		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0336		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0340		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0341		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0342		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0343	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0345		• 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 Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0390		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0346		• 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 M0393		• 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 M0347		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0349	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 M0350		• 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 Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMJR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0311		• 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)
PENCREAC'H Erwan M0352		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF Alexander M0353		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0354		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0357		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0358		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0395		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0359		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0360		• 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 / Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0361		• 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
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
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
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 Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
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)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (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 M0118		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	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

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

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 31.08.2019)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 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)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNQUD Christine	NRPô CS	• 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 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- 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)

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 / 2015-2018)
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
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENZT Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.88
 BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.18
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.08
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQUIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.08
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.08
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.08
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.18
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.98

Jende des adresses :

U : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67
 PITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
 NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.08
 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
 CO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
 :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
 :S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
 :re 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
 :C - 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
 A 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.

Admise 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

Professeur Serfaty,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Votre exigence et vos enseignements m'ont permis de progresser pendant cette fin d'internat.

Professeur Reimund,

Je vous remercie de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour votre accompagnement pendant mon internat.

Professeur Bachellier,

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.

Docteur Besch,

Camille, un grand merci de ta disponibilité et de ton soutien pour ce travail de thèse, mais également tout au long de mon internat. Tu as été un modèle pour moi, et c'est en grande partie grâce à toi que mon cœur a penché vers l'hépatologie ! Je me réjouis profondément de pouvoir travailler avec toi bientôt.

Docteur Pencreach,

Ce travail nécessitait une collaboration étroite entre biologiste et clinicien, rendue possible grâce à vous. Un grand merci pour votre disponibilité et vos précieux conseils. C'était un plaisir de travailler avec vous, j'espère que de nouvelles occasions se présenteront !

Docteur Faitot,

François je te remercie de participer à mon jury de thèse. Merci également pour ton investissement dans ce travail, et pour ton soutien lors de mon passage en hépatologie.

A mes collègues

Aux séniors des services d'hépatogastroentérologie de Haute-pierre, NHC, Mulhouse, Ste Barbe ; du service de réanimation médicale de Haute-pierre ainsi que du service de radiologie Haute-pierre. Merci de m'avoir transmis votre savoir-faire et vos connaissances.

A mes anciens cointrernes de gastro ; de Strasbourg, Lille et Besançon, merci d'avoir illuminé mes stages : Anne, Jean, Amine, Irina, Claire, Eléonore, Océane, Rawand, Julien, Victor et Aurélien.

A mes externes devenues des amies : Johanna, Charlène, Adèle et Camille

Merci aux infirmières et aides-soignantes d'HGE Haute-pierre, NHC, Mulhouse et Ste Barbe : vous êtes l'âme de chaque service, ça a toujours été un plaisir pour moi de travailler en équipe avec vous !

A mes amis

A Victoire, « l'amitié est une âme en deux corps » ... J'emprunte ces mots d'Aristote pour te remercier d'être à mes côtés tous les jours depuis 25 ans, et ce n'est que le début !

A Mariou, merci pour tout, merci d'avoir rendu tes insomnies studieuses pour moi, j'en ai été très touchée ! A Anne-So, pour toutes ces belles semaines ici et ailleurs passées ensemble, et pour tous les CDR à venir !!

A Madeleine et Vincent, grâce à vous je me sens comme en famille à Strasbourg. Merci pour toute la joie que vous m'apportez au quotidien, merci pour votre soutien à toute épreuve.

A Anne, merci d'avoir donné cette saveur si agréable à mon internat ! Strasbourg n'est pas la même sans toi...

A Camille, merci d'être toujours présente pour moi, merci pour tous ces précieux moments drôles, tendres et fraternels, particulièrement bienvenus ce semestre...J'attends toujours la soirée pyjama/thèse !

A mes super coloc' Marie-Alix et Jeanne, la vie avec vous : quel bonheur !!!

Au reste de la team Téléapéro : Charlène, Thierry et François : Gratitude +++

A Marie-Sixtine, merci pour ton oreille attentive, pour tes conseils toujours avisés, pour tes futurs cours de cuisine, pour la mignonitude de ton fils ;)

A Perrine, merci d'être là, merci pour ta spontanéité et ta sincérité qui donnent toujours du piquant à nos échanges !

A Alexis, merci pour ta précieuse confiance et ton écoute

A mes anciens colocs Gautier, Cyprien, Gabrielle, merci d'avoir partagé un bout de chemin avec moi !

A Solange, pour cette inoubliable année de colocation, et pour tous les pimp de présentations, passés et à venir ;)

A Hélène A et Anne-Claire, merci d'avoir traversé la frontière pour venir ;) En attendant Katmandou !

A Hélène L, merci d'avoir pris à cœur ton rôle de marraine de fac et d'amie.

A Rodrigo, Obrigada por me fazer crescer tanto.

A Elias, merci pour ta générosité et ton aide !

A Pauline, à la team Qadisha : Agnès et François, Anne-France, Alex, Clémentine, Emilie, Humbert. A mes amis du Liban : Youssef, Elie, Ghida, Laghid, Raymonda, Serge, Hussein, Amir... Aux filles de la charité de Hazmieh : Sr Ann, Sr Nicole, Sr Maha, Sr Lamia, Sr Nadia, Sr Najar...pour votre accompagnement précieux lors de mon semestre de disponibilité.

A ma famille

A mes parents, votre amour sans faille me permet de cheminer avec confiance, toujours et partout...Je ne vous en remercierai jamais assez.

A mes frères et sœur Clément, Paul, Grégoire, Lucie et Augustin. En espérant de tout cœur que La Crique reste unie !

A Juliane, un immense merci pour ton aide précieuse !!!

Table des matières

Table des illustrations	21
Abréviations	23
Introduction.....	24
Etat des lieux	26
A. CHC :	26
1. Définition / Epidémiologie du CHC.....	26
2. Hétérogénéité génétique, histologique, et biologique.....	28
3. CHC : pronostic.....	32
B. CHC : diagnostic, traitement et suivi :	35
1. Diagnostic.....	35
2. Traitement	36
3. Surveillance selon traitement du CHC, évaluation de la récurrence et de la réponse au traitement.....	39
C. Dosage de l'ADN tumoral circulant	42
1. Qu'est-ce que l'ADN tumoral circulant ?	42
2. Méthode de dosage de l'ADN tumoral circulant.....	43
3. Intérêt du dosage de l'ADN circulant dans le CHC	44
4. ADN circulant et monitoring dans les autres cancers.....	51
Matériel et Méthodes	54
A. Objectifs de l'étude	54
1. Objectif principal	54
2. Objectifs secondaires.....	54
B. Critères de jugement.....	55
C. Type d'étude	55
D. Patients.....	55
1. Critères d'inclusion	55
2. Critères d'exclusion	56
E. Méthode statistique	56
F. Plan expérimental :	56
G. Définitions.....	58
Résultats.....	59
A. Flow Chart et données manquantes	59

B.	Caractéristiques initiales des patients.....	60
C.	Analyse à Baseline.....	62
1.	Concentration d'ADN circulant à T0 selon les groupes de traitement :.....	62
2.	Concentration d'ADN circulant C0 Selon le Meld :.....	63
3.	Concentration d'ADN circulant C0 selon le score de Child :.....	64
4.	Taux d'ADN circulant C0 selon l'hypertension portale.....	65
5.	Autres analyses à Baseline dans l'ensemble de la population :.....	65
6.	Analyse en sous-groupe à Baseline :.....	66
D.	Réponse à M3 et M6 des différents groupes traités, traitements intermédiaires et décès	67
1.	Réponse à M3.....	67
2.	Réponse à M6.....	68
3.	Traitements intermédiaires :	69
4.	Décès :.....	69
E.	Cinétique.....	70
1.	Evaluation globale et individuelle des concentrations :.....	70
2.	Ratio de concentrations :.....	72
3.	Evaluation des concentrations selon le type de traitement :	73
4.	Evaluation de la cinétique par rapport à l'imagerie de 6 mois :	73
5.	Evaluation de la cinétique par rapport à l'imagerie de 3 mois :	74
F.	Corrélation entre C1%C0 et C0 :	75
	Discussion.....	77
A.	Cinétique.....	77
1.	Taux C1%C0 :.....	77
2.	Taux C2%C1.....	77
B.	Analyse de C0 à Baseline	78
1.	Taux d'ADN circulant et gravité de la cirrhose.....	78
2.	Taux d'ADN circulant et caractéristiques tumorales	79
C.	Points forts et limites de l'étude.....	79
	Conclusion	80
	Bibliographie	82

Table des illustrations

Figure 1 : Incidence du cancer du foie dans le monde, OMS 2018	27
Figure 2: Etude des mutations génétiques sur 6 CHC multinodulaires : localisation des tumeurs, arbre phylogénétique : 0 mutation tronculaire (= présente dans tous les nodules), étude des mutations en « branches » et en « branches individuelles »	29
Figure 3: Etude des 6 profils génotypiques du CHC, Calderaro et Al, Journal of Hepatology, 2017	30
Figure 4 : Algorithme thérapeutique BCLC simplifié.....	34
Figure 5 : Libération physiologique (cfDNA) ou en situation tumorale (ctDNA) d'ADN circulant, et reflet de l'hétérogénéité de la masse tumorale, d'après E. Heitzer (2017)	42
Figure 6 : Principe de la PCR digitale en émulsion.....	44
Figure 7 : Survie sans récurrence et survie globale selon la co-expression de l'hypométhylation LINE-1 et de l'hyperméthylation RASSF1A	47
Figure 8 : Histoire linéaire de chaque CHC : traitement, récurrence, présence de mutations d'ADN tumoral circulant	50
Figure 9 : Pourcentage de positivité des marqueurs tumoraux « ADN tumoral circulant », « AFP », « AFP-L3 » et « DCP » en pré-opératoire et au cours du suivi	51
Figure 10 : Flow Chart	59
Figure 11 : prélèvements d'ADN réalisés pour chaque groupe de traitement	60
Figure 12: Concentration d'ADN circulant prélevé à T0 selon les groupes de traitement	63
Figure 13: Taux d'ADN circulant à T0 selon le score de MELD	63
Figure 14: Concentration d'ADN circulant à T0 selon le score de Child.....	64
Figure 15 : Concentration d'ADN C0 selon la présence ou non de signe d'hypertension portale	65
Figure 16 : C0 selon la taille de la tumeur	66
Figure 17 : Réponse morphologique à 3 mois du début du traitement	67
Figure 18 : Réponse morphologique à 6 mois du début du traitement	68
Figure 19 : Patients traités initialement par chimioembolisation et radioembolisation, ayant reçu des traitements supplémentaires	69
Figure 20 : Etude des concentrations totales selon les trois périodes de prélèvement.....	70
Figure 21 : Cinétique des concentrations d'ADN circulant selon les groupes traités	71
Figure 22: Cinétique des concentrations d'ADN circulant en fonction de la période de prélèvement pour chaque patient.	72

Figure 23 : Etude des 3 rapports C1%CO, C2%C1 et C2%CO, avec adaptation des échelles en ordonnée pour chaque rapport.....	72
Figure 24 : Rapports de concentration selon la réponse en imagerie à 6 mois	73
Figure 25: Ratio C2/C1 selon la réponse totale ou non des patients traités par chimioembolisation ..	74
Figure 26 : Rapports de concentration selon la réponse morphologique à l'imagerie de 3 mois.....	75
Figure 27: Rapport C1%CO selon la concentration d'ADN circulant à T0	76

Tableau 1 : Score AFP.....	35
Tableau 2 : Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon mRECIST	40
Tableau 3 : Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon l'EASL.....	41
Tableau 4 : Délai de surveillance du CHC traité.....	41
Tableau 5: Types de traitement selon les groupes	61
Tableau 6 : Caractéristiques initiales des patients selon le groupe de traitement	61

Abréviations

Abréviations en français :

CHC : Carcinome hépato-cellulaire

AFP : Alpha-foetoprotéine

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AFEF : Association française pour l'étude du foie

FFCD : Fédération française de cancérologie digestive

IC : Intervalle de confiance

CCR : Cancer colo-rectal

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Abréviations en anglais :

PCR : Polymerase chain reaction

OR : Odds Ratio

HR : Hazard Ratio

BCLC : Barcelona Clinic Liver Cancer

AASLD : American association for the study of liver diseases

LIRADS : Liver Imaging and Reporting Data System

CNV : Copy Number Variation

SNV : Single nucleotide variation

Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente la 6^{ème} cause de cancer au monde et la 4^{ème} cause de mortalité par cancer (1,2).

Le marqueur tumoral utilisé aujourd'hui en pratique courante est l'alpha-foetoprotéine (AFP).

Lorsque ce marqueur est élevé celui-ci peut être utilisé pour le suivi de l'évolutivité du cancer, mais il est très peu sensible (Sensibilité de 60% avec un seuil à 20ng/mL) (3).

L'ADN circulant correspond à des fragments d'ADN libre de petite taille retrouvé dans le sang de manière physiologique. Il est retrouvé en plus grande quantité chez les patients atteints d'un cancer, du fait de la présence d'ADN tumoral circulant. L'ADN circulant peut actuellement être identifié par un simple prélèvement biologique sanguin (biopsie liquide). Les analyses sont de plus en plus performantes, notamment depuis l'arrivée des techniques de PCR digitale. L'ADN circulant a été évalué dans de nombreux cancers comme marqueur diagnostique, pronostique, comme cible thérapeutique, et comme outil de surveillance de l'évolution du cancer.

Dans le carcinome hépatocellulaire, le diagnostic positif repose le plus souvent sur l'imagerie, sans nécessiter de preuve histologique, d'où un besoin particulier d'obtenir par d'autres moyens des informations sur la tumeur : son profil évolutif, sa réponse au traitement, son pronostic. Plusieurs études sont en cours autour des valeurs de l'ADN circulant (4,5), associées à des scores pronostiques (6) et des recherches de cible thérapeutique.

Très peu d'études (une étude chinoise (7), une étude coréenne(8), une étude européenne(9)), ont évalué la cinétique du dosage quantitatif de l'ADN circulant chez des patients ayant un CHC traité, et sa valeur pronostique sur l'évolution du CHC.

Dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que la cinétique de l'ADN circulant pourrait permettre de prédire la réponse au traitement chez des patients ayant un CHC. Nous avons donc réalisé une étude pilote évaluant prospectivement la cinétique de l'ADN circulant chez 41 patients ayant reçu différents types de traitement pour un CHC et sa corrélation avec la réponse à l'imagerie. En effet si cette cinétique d'ADN s'avérait corrélée à l'évolution clinique et morphologique du CHC, elle permettrait non seulement d'éviter de multiples imageries de réévaluation, mais surtout une possible détection précoce de l'évolutivité tumorale ou de la récurrence.

Nous avons également évalué la valeur diagnostique de l'ADN tumoral circulant en comparant les taux d'ADN circulant à ceux d'un groupe témoin cirrhotique sans CHC.

Etat des lieux

A. CHC :

1. Définition / Epidémiologie du CHC

a. Définition

Le carcinome hépatocellulaire est un cancer primitif du foie qui se développe à partir des hépatocytes. Il représente plus de 85% des tumeurs primitives du foie.

b. Epidémiologie

Le carcinome hépatocellulaire représente la 6^{ème} cause de cancer et la 4^{ème} cause de décès par cancer au monde en 2019 (après le cancer du poumon, du colon, de l'estomac) avec plus de 800 000 décès par an (1,2,10) .

La répartition géographique du CHC est très hétérogène. On trouve des zones de très haute incidence en Asie du Sud-Est (plus de 50% des cas mondiaux sont observés en Chine) (11) et en Afrique sub-saharienne, et une incidence plus faible dans les pays d'Europe, les États-Unis et le Canada. En Europe le CHC est plus fréquent en Europe du Sud (Italie, France, Roumanie, Espagne) (12).

Il a été constaté une forte augmentation d'incidence depuis 20 ans, probablement liée à une meilleure identification diagnostique, ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications de la cirrhose (13).

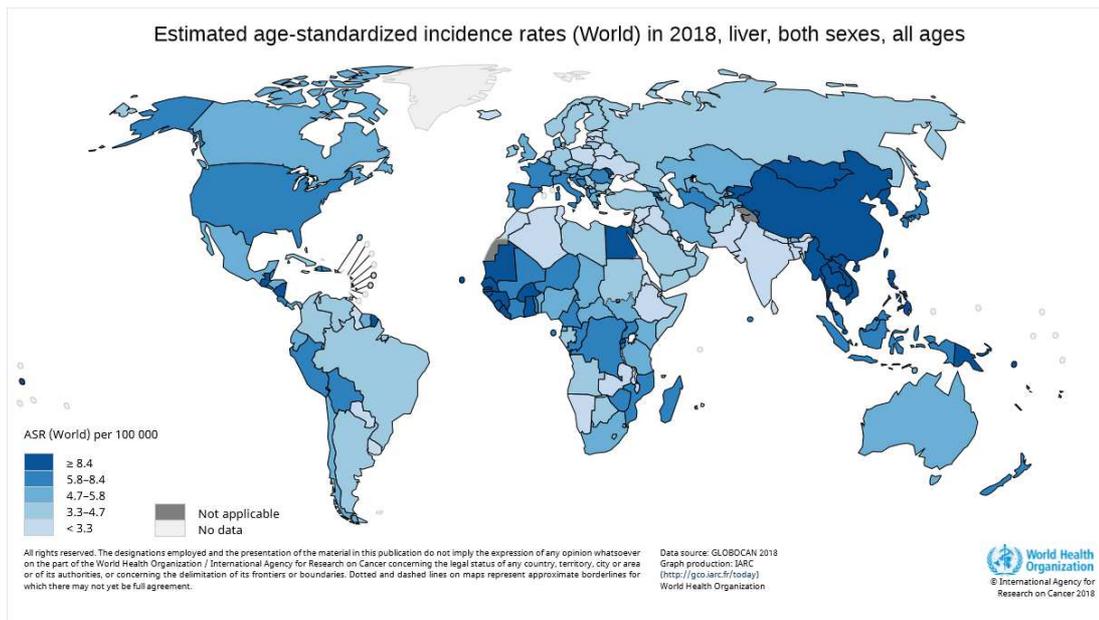


Figure 1 : Incidence du cancer du foie dans le monde, OMS 2018

c. Facteurs de risque

Le carcinome hépatocellulaire se développe habituellement sur une maladie hépatique chronique, quelle que soit son origine. Dans 75-80% des cas celle-ci est au stade de cirrhose. Le CHC se développe exceptionnellement sur un foie sain (13).

Les principaux facteurs favorisant l'hépatopathie chronique et le CHC en 2015 sont l'infection virale B (33% des cas mondiaux en 2015, principalement en Asie du Sud-Est, Afrique Subsaharienne), virale C (21% des cas mondiaux, principalement au Japon, Europe, États-Unis), l'alcool (30% des cas mondiaux, principalement en Europe). Les autres causes représentent 16% des cas en 2015 (NASH, hémochromatose, déficit en alpha-1anti trypsine...) (14,15).

Il est accordé une place de plus en plus importante à l'obésité et a fortiori au syndrome métabolique comme facteur de risque de CHC, risque relatif de 1.5 à 2.5 pour le syndrome métabolique aux Etats-Unis (16), et de 2,13 (IC95%:1,06–4,29) pour l'obésité en Europe (17).

Concernant les autres facteurs de risque de CHC on trouve :

- Le virus B, qui possède un effet oncogénique direct surajouté.
- Le sexe masculin, avec un sex ratio homme/femme entre 2 et 4

- Les formes développées sur un adénome hépato-cellulaire, mais elles sont rares en Occident et quasiment inexistantes au Japon (1).

2. Hétérogénéité génétique, histologique, et biologique

a. Hétérogénéité génétique

Le CHC semble présenter de nombreux profils génétiques différents, avec de nombreuses voies de dérégulation pouvant être impliquées dans la prolifération tumorale hépatocytaire.

Un des principaux mécanismes est la méthylation. En effet la méthylation d'un gène entraîne généralement sa répression. La méthylation d'un gène suppresseur de tumeur est fréquemment retrouvée dans la carcinogénèse.

Des études ont montré l'hétérogénéité des profils génétiques des CHC, ainsi que l'hétérogénéité des mutations entre chaque nodule de CHC chez un même patient. Ceci rend difficile la mise en œuvre d'un traitement ciblé (18).

Le profil génomique du CHC a été exploré dans de multiples études de séquençage de génome. Les trois gènes les plus fréquemment mutés sont : TERT (40 à 60 % des CHC), TP 53 (31% des CHC), CTNNB1 (27% des CHC), avec différents types de mutations possibles sur ces gènes, et à différents moments de l'évolution tumorale (19).

L'étude de Gao publiée en 2016 portait sur 55 régions tumorales différentes chez 10 patients atteints de CHC sur hépatite chronique B. Celle-ci a révélé un total de 3670 mutations non-silencieuses, dont 4 mutations reconnues comme sensibles à un traitement pharmacologique génétique ciblé : FGF19, DDR2, PDGFRA et TOP1. Celles-ci étaient identifiées chez 4 patients, mais jamais en « mutation-tronc », c'est-à-dire jamais présentes dans toutes les régions analysées chez un même patient. Le pourcentage de mutations hétérogènes (branches et « sous-branches ») était de 39.7% [12.9-68.5]. La mutation TP 53, une des mutations les plus régulièrement identifiées dans le CHC, était ici retrouvée chez les 10 patients, alors qu'elle est retrouvée chez 27% à 56% des CHC dans la population générale selon les études (20).

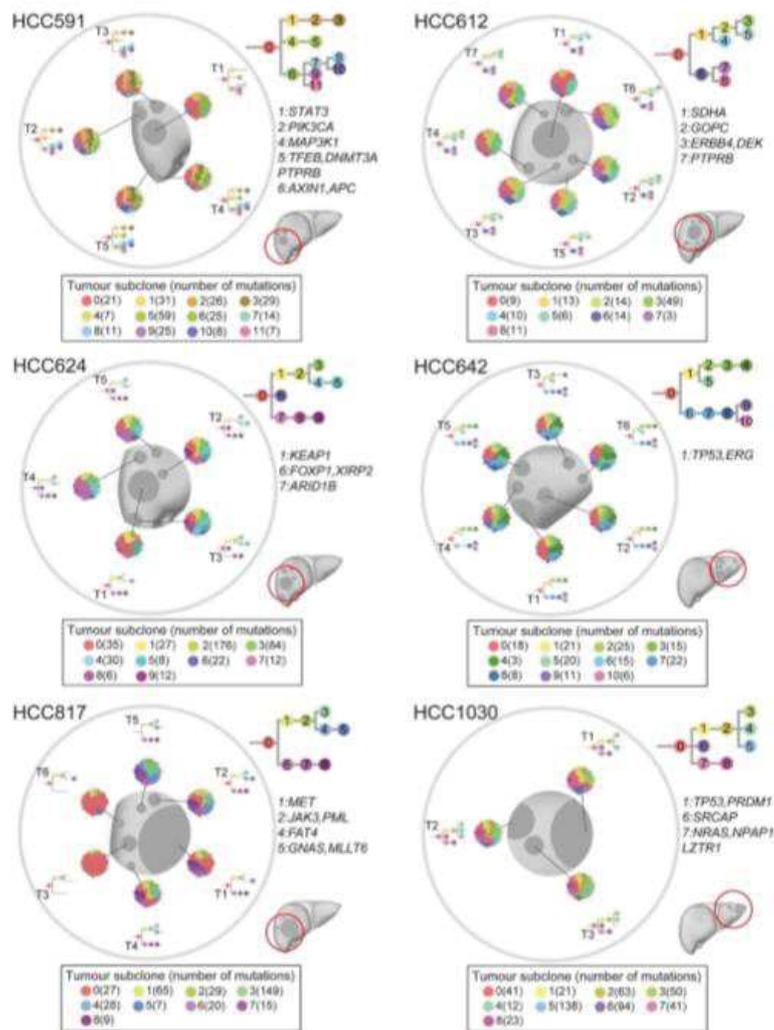


Figure 2: Etude des mutations génétiques sur 6 CHC multinodulaires : localisation des tumeurs, arbre phylogénétique : 0 mutation tronculaire (= présente dans tous les nodules), étude des mutations en « branches » et en « branches individuelles »

b. Hétérogénéité histologique :

L'hétérogénéité génétique et moléculaire du carcinome hépato-cellulaire a pour conséquence une hétérogénéité immunohistochimique qui est l'objet de nombreuses études.

Une équipe française a corrélé des ébauches de profils histopathologiques selon les mutations génétiques retrouvées (21). En effet, les mutations CTNNB1 et TP53 définissaient 57% des CHC et étaient mutuellement exclusives ($p < 0,001$). Ces mutations permettaient de distinguer 6 génotypes et surtout deux phénotypes de CHC :

- Les mutations tumorales CTNNB1 seraient plus fréquemment des tumeurs larges (OR 2.14, $p = 0.002$), bien différenciées (OR 2.46, $p < 0.001$), avec une capsule tumorale intacte (OR 2.54, $p = 0.02$), des zones microtrabéculaires (OR 4.32, $P < 0.001$), et pseudoglandulaires (OR 3.27, $p < 0.001$), une tumeur cholestatique (OR 6.53, $p < 0.001$), avec peu d'infiltrat inflammatoire (OR 3.41, $p < 0.001$)
- Les mutations tumorales TP 53 correspondraient plutôt à un profil de tumeurs peu différenciées (OR 6.41, $p < 0.001$), avec invasion macro (OR 2.57, $p = 0.004$), et microvasculaire (OR 2.03, $p = 0.02$), des cellules pléomorphes (OR 3.33, $p = 0.02$), multinucléées (OR 2.27, $p = 0.01$), et peu de cholestase (OR 5.75, $p < 0.001$).

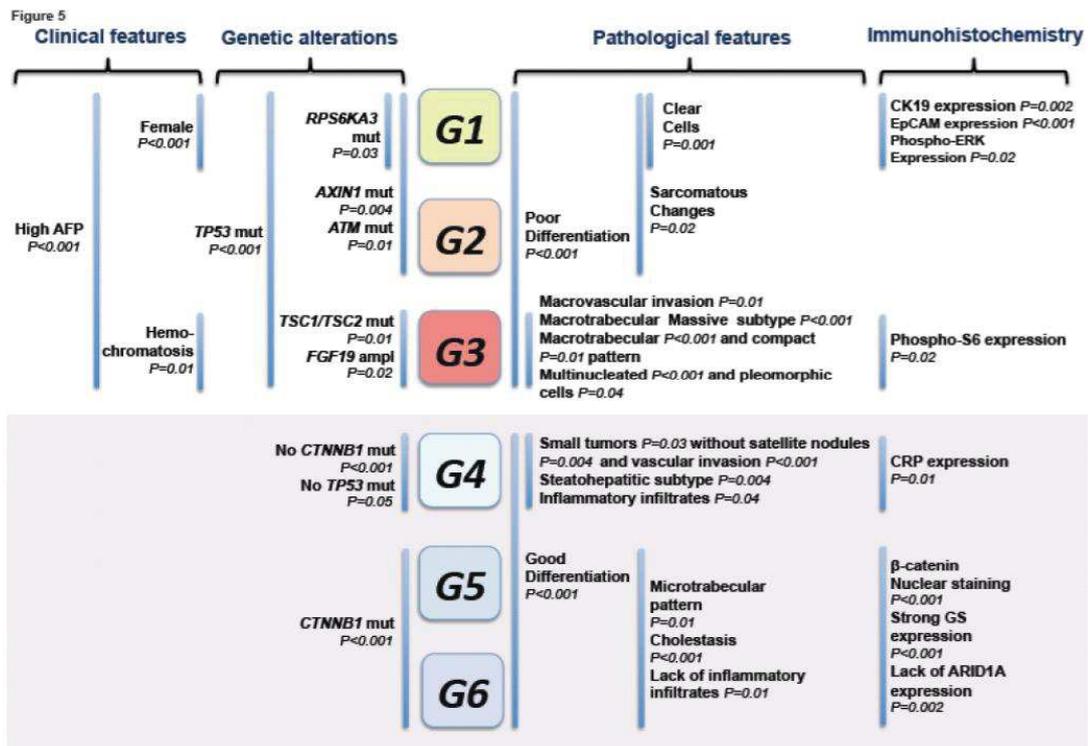


Figure 3: Etude des 6 profils génotypiques du CHC, Calderaro et Al, Journal of Hepatology, 2017

D'autres profils ont également été mis en évidence :

- Le sous-type CHC fibreux (« scirrhous sub-type carcinoma »), défini par une fibrose stromale importante, fréquemment associé aux mutations TSC1/TSC2 ($p = 0.005$) et à l'absence de mutation CTNNB1 ($p < 0.001$).
- Le sous-type « stéatohépatique », pour lequel on retrouvait un phénotype histologique moins agressif, avec moins de nodules satellites ($p = 0.02$) et moins de micro-invasion vasculaire ($p = 0.04$).

c. *Hétérogénéité biologique :*

➤ *L'Alpha-foetoprotéine :*

L'Alpha-foeto protéine (AFP) est une protéine qui appartient à la même famille que l'albumine. Elle est présente en grande quantité dans le foie de manière physiologique uniquement pendant le développement fœtal, et a alors pour rôle le transport de nombreuses molécules comme les métaux lourds (cuivre, nickel), les acides gras, la bilirubine et certains médicaments (22).

L'AFP est réactivée dans 60% des carcinomes hépato-cellulaires, et semble associée à un mauvais pronostic, indépendamment du stade tumoral (3).

Bien que les propriétés physiques, chimiques et immunologiques de l'AFP soient bien connues, son rôle dans la carcinogénèse reste, lui, mal connu.

- Il semblerait exister un lien entre l'AFP et les micro-ARN. Les micro-ARN sont de petits ARN non codants, qui régulent l'ARN messager et peuvent jouer un rôle oncogène ou suppresseur de tumeur. Plusieurs études ont mis en lumière la régulation post transcriptionnelle de l'AFP par les microARN, Il semblerait qu'il y ait une corrélation inverse entre le taux d'AFP et la présence de micro-ARN miR-29 dans le tissu tumoral. Peu de miR-29 entrainerait une augmentation de DNA-méthyltransférase, et donc une augmentation de la méthylation de l'ADN tumoral (3).

- On retrouve également une régulation de l'AFP par le miR-122 ou le miR-1236 (23).
- D'autres études ont également mis en évidence in vitro un effet anti-apoptotique de l'AFP en cas d'exposition à des traitements pro-apoptotiques ou à des chimiothérapies comme le paclitaxel (24).
- Il semblerait également que les CHC AFP+ et AFP- n'aient pas les mêmes sites de méthylation tumorale, la méthylation de l'ADN tumoral étant le principal mécanisme de cancérogénèse et de prolifération. Plusieurs études cliniques ont montré que les CHC AFP+ ont une agressivité tumorale plus importante et un moins bon pronostic.
- Enfin, Zhu et al ont montré un effet oncogène de l'AFP, par son rôle dans l'activation de la Phosphatidylinositol-3-kinase, autre chemin oncogénique (25).

➤ *Autres marqueurs tumoraux :*

Le CHC étant très peu sensible et peu spécifique, des dosages d'autres marqueurs sont recherchés, comme le dosage du HCCR-1 (human cervical cancer protooncogen) (26) ou le dosage de la fraction isoforme 3 de l'AFP (AFP-L3), qui présente une plus grande spécificité (80-97%) (27).

3. CHC : pronostic

a. Facteurs pronostiques

Le CHC représente actuellement la 4^{ème} cause de décès par cancer dans le monde (10).

Les facteurs anatomo-pathologiques de bon pronostic du CHC sont la présence d'une capsule complète, non envahie, l'absence d'envahissement des gros vaisseaux, la petite taille tumorale, une tumeur bien différenciée sans envahissement micro-vasculaire. Les formes indifférenciées et les formes mixtes associant CHC et cholangiocarcinome (CK7+, CK19+) sont de plus mauvais pronostic.

Le pronostic tumoral du CHC dépend de la tumeur mais également de la gravité de l'hépatopathie sous-jacente.

b. Rôle pronostique de l'AFP :

L'AFP est utilisée comme marqueur prédictif de la récurrence tumorale post greffe pour CHC (28). Ceci a conduit à l'élaboration du score AFP, comme score prédictif de récurrence post transplantation du CHC, et permet ainsi de sélectionner les candidats à la transplantation hépatique (29).

Un taux d'AFP élevé au diagnostic est également un facteur indépendant de mauvais pronostic, de façon dose-dépendante, avec une médiane de survie globale de 28.7 mois en cas d'AFP négatif (soit inférieur à 20ng/mL) au diagnostic, 18.9 mois en cas d'AFP « borderline », (AFP 20-199ng/mL) , 8.8 mois en cas d'AFP élevé (200- 1999 ng/mL) et 3.2 mois en cas d'AFP très élevé (> 2000 ng/mL) (30).

c. Les différentes classifications

Il existe de nombreuses classifications pronostiques du CHC dans le monde, parmi lesquelles on peut citer :

- La « Tumor-node-metastasis system » de l'« American Joint committee on cancer »
- Le système « Okuda »
- Le système « Barcelona Clinic Liver Cancer »
- Le score « CLIP: Cancer of the Liver Italian Program »
- Le système « Albumine-bilirubine »
- Le système « Hong-Kong liver Cancer »

La classification la plus utilisée dans les pays occidentaux, et recommandée par l'EASL, est la classification BCLC. Elle est décrite depuis 1999 et s'est partiellement adaptée aux nouveaux traitements ces 20 dernières années. Elle tient compte de l'état du foie sous-jacent (score de Child), du Performans Status et des caractéristiques tumorales (nombre et taille des nodules, invasion vasculaire, métastases). Elle répartit actuellement le CHC en 4 catégories qui déterminent la prise en charge thérapeutique :

- Stade 0-A : tumeur accessible à un traitement curatif
- Stade B (intermédiaire) : tumeur accessible à un traitement loco-régional
- Stade C (avancé) : tumeur relevant d'un traitement systémique

- Stade D (palliatif) : Soins de confort uniquement

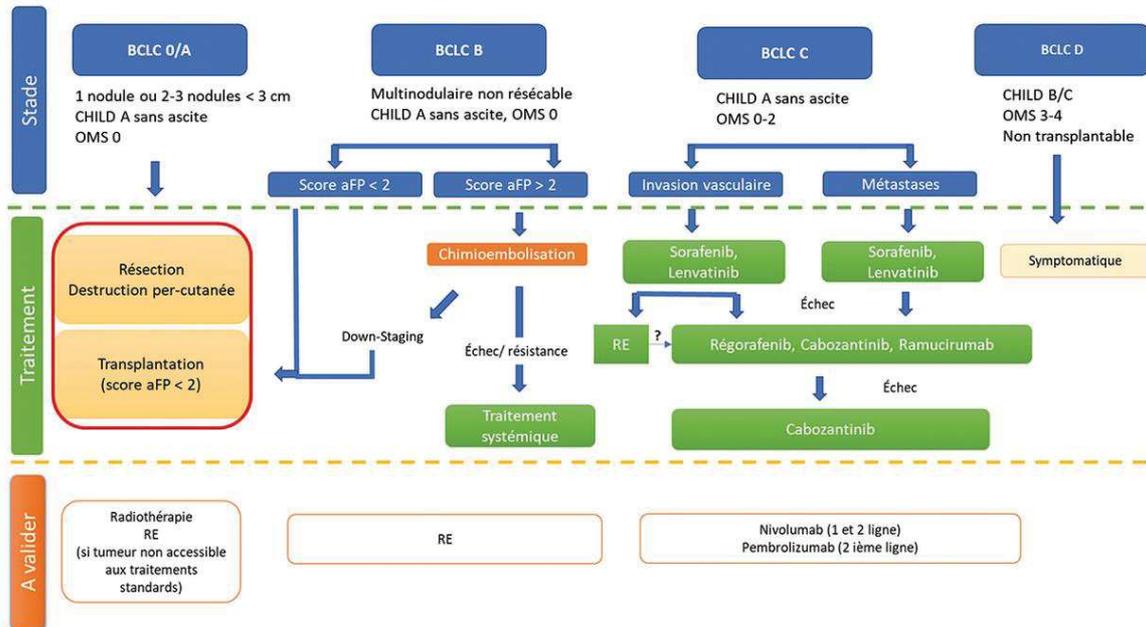


Figure 4 : Algorithme thérapeutique BCLC simplifié

Les recommandations françaises FFCD/AFEF privilégient le score AFP pour le stade curatif. En effet c'est ce score qui définit les règles de transplantation hépatique en France. Celui-ci comporte les mêmes critères que les critères de Milan (nombre et taille des nodules), en y ajoutant la valeur de l'AFP. Pour rappel les critères de Milan définis par Mazzaferro, et publiés dans le New England Journal of Medicine en 1996, définissaient des critères de transplantabilité pour sélectionner les patients à bas risque de récurrence de leur CHC post transplantation hépatique (un nodule unique de moins de 5cm ou moins de 3 nodules de moins de 3 cm, absence d'envahissement vasculaire).

Tableau 1 : Score AFP

Critères	Points
Diamètre (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

- L'indication d'une transplantation hépatique n'est recommandée que si le score AFP est inférieur ou égal à 2.
- Si le score est >2, une greffe hépatique pourra être envisagée si le score redevient ≤ 2 après le traitement du CHC (downstaging), ou après discussion collégiale. Le nombre et la taille des nodules ne doivent pas servir de facteurs isolés de contre-indication à la transplantation. L'évolution après traitement d'attente, le taux d'AFP et le grade de différenciation semblent des critères bien plus efficaces. Dans ce cas, l'accès à la greffe est limité mais reste possible (greffon hors-tour).

B. CHC : diagnostic, traitement et suivi :

1. Diagnostic

L'imagerie joue une part prépondérante dans le diagnostic de CHC. La classification LIRADS (Liver Imaging and Reporting Data System) recommandée par l'AASLD permet de standardiser le compte-rendu radiologique d'une anomalie hépatique, en assignant à chaque nodule de plus de 10mm, selon ses caractéristiques, la probabilité d'être un CHC (31). Chez le patient présentant une hépatopathie les critères diagnostiques morphologiques de CHC s'appliquent pour un nodule de plus de 1cm, sur une imagerie en coupe, injectée, 4 phases. Le diagnostic peut alors être retenu devant un aspect typique de CHC, soit une hypervascularisation au temps artériel et un lavage au temps portal ou tardif. En cas d'aspect non typique il est nécessaire de réaliser un deuxième examen d'imagerie ou une biopsie hépatique. Les nodules de moins de 1cm doivent être surveillés par imagerie tous les 3 mois.

La preuve histologique n'est donc pas nécessaire systématiquement en pratique courante chez les patients présentant une hépatopathie. La biopsie hépatique permet cependant d'éviter la confusion régulière de nodules de CHC avec des nodules hépatocytaires bénins ou un cholangiocarcinome.

Outre son intérêt diagnostique, elle permet également d'apporter des éléments pronostiques, grâce

au grade de différenciation cellulaire. Enfin l'intérêt est également thérapeutique, du fait de l'hétérogénéité tumorale précédemment décrite (21). En effet la stratégie thérapeutique est de plus en plus adaptée aux groupes de patients, selon les classifications cliniques, histologiques, et bientôt génétiques et moléculaires du CHC.

Enfin la biopsie hépatique a un intérêt dans la recherche, afin de mieux connaître les mécanismes de carcinogénèse.

2. Traitement

a. Les traitements curatifs

➤ *Transplantation hépatique*

Elle est considérée comme le traitement idéal des patients avec CHC sur foie cirrhotique.

Du fait du risque de récurrence de CHC post transplantation, les patients sont sélectionnés selon des critères le plus souvent morphologiques (nombre et taille), mais parfois aussi histologiques. Les critères les plus anciens sont les critères de Milan (un nodule unique de moins de 5 cm, ou moins de 3 nodules ne dépassant pas 3 cm, en l'absence de thrombose portale (32)), permettant d'obtenir la guérison de 2/3 des patients, avec une survie sans récurrence équivalente à la survie des patients greffés sans CHC (33). Il existe beaucoup d'autres critères (critères de San Francisco, de Toronto...)

L'objectif de ces critères est d'obtenir une survie équivalente à la survie des patients greffés sans CHC à 5 ans. Depuis 2013, dans le cadre de l'attribution des greffons pour CHC en France, c'est le score AFP qui est utilisé, avec un taux de survie à 5 ans identique à celui décrit avec les critères de Milan (29).

Le CHC représente en France 30% des indications de transplantation hépatique. La greffe hépatique est discutée chez 10% des patients atteints de CHC et réalisée dans 3-4% des cas (13).

➤ *Hepatectomie*

Il s'agit d'un des traitements proposés au stade BCLC 0/A.

Elle est le traitement de référence en cas de fibrose peu importante sur le foie non tumoral.

Elle est également réalisable sur foie cirrhotique Child A, sans signe d'hypertension portale.

Le volume du futur foie restant doit alors représenter 40% du volume hépatique total. Pour l'hépatectomie droite, une embolisation portale avec hypertrophie réactionnelle du foie gauche est souvent nécessaire. Idéalement, la résection doit être carcinologique, avec des marges de 2cm.

Une méta-analyse récente montre une médiane de survie à 5 ans de 67% avec une médiane de survie sans récurrence de 37% pour les patients avec CHC traités par hépatectomie (32).

➤ *Thermoablation*

Ce terme comprend la radiofréquence et le traitement par micro-ondes.

Ce traitement est envisageable si la tumeur mesure moins de 3cm, est accessible à une ponction sous échographie ou scanner, et se situe à distance du hile et des voies biliaires de gros calibre.

Elle est une alternative à la chirurgie pour les CHC BCLC 0/A. La stratégie thérapeutique entre chirurgie et traitement percutané est encore discutée, du fait d'un manque d'études puissantes comparant les deux méthodes.

Le traitement par thermoablation est une méthode simple, habituellement bien tolérée, et qui préserve le parenchyme non tumoral.

Une étude récente rétrospective sur 846 patients traités par thermoablation retrouvait une survie sans récurrence à 1 an de 72,3%, et à 5 ans de 16,1% (34).

b. *Les traitements palliatifs*

➤ *Chimioembolisation artérielle*

Elle est indiquée en traitement palliatif de première ligne des CHC évolués, en l'absence de métastase ou d'anomalie du flux portal, chez les patients Child-Pugh A ou B7 et OMS 0.

➤ *Traitement médicamenteux*

Il est indiqué en traitement palliatif du CHC non éligible aux traitements spécifiques précédemment décrits, chez les malades Child-Pugh A voire B7, et OMS 0-2.

En 1^{re} ligne, à ce jour, deux traitements ont l'AMM en Europe :

- Le Sorafenib, inhibiteur de Tyrosine-kinase administré par voie orale, est indiqué en 1^{re} ligne depuis 2007, avec une amélioration de 2 mois et demi de la survie globale et de la survie sans progression (35).
- Le Lenvatinib a montré une efficacité équivalente dans un essai de non-infériorité en 2018 (36) et est donc une alternative au Sorafenib en traitement de 1^{re} ligne.

En 2^{ème} ligne médicamenteuse, à ce jour 2 traitements ont l'AMM en Europe :

- Le Regorafenib, avec une survie globale par rapport au placebo de 10,6 mois versus 7.8 mois (37).
- Le Cabozantinib, avec une survie globale par rapport au placebo de 10,2 mois versus 8 mois (38).

De nombreux autres traitements médicamenteux sont en cours d'évaluation, comme le Ramucirumab (qui a prouvé un bénéfice sur la survie en seconde ligne chez les patients avec CHC et AFP supérieure à 400ng/mL), ou l'immunothérapie (principalement anti CTLA-4 et anti-PD1).

L'hétérogénéité des mécanismes tumoraux du CHC offrent de nombreuses cibles thérapeutiques à exploiter.

➤ *Radioembolisation ou Radiothérapie interne sélective*

Elle consiste en l'injection intra-artérielle hépatique de microsphères porteuses d'Yttrium-90, associant une embolisation et une radiothérapie interne par rayonnement β^- . Sa place par rapport au traitement médicamenteux n'est pas clairement définie. Elle est actuellement autorisée par l'HAS dans le traitement des CHC BCLC B/C avec thrombose portale, chez des patients ayant un état

général conservé, une fonction hépatique préservée, en échec du Sorafenib ou si celui-ci est contre-indiqué.

➤ *Thérapeutiques en développement (13)*

- Radiothérapie stéréotaxique

Cette technique a été validée par des essais de phase I et II et nécessite un équipement spécialisé, avec des accélérateurs de particules de dernière génération et un système d'imagerie intégré. Elle est réservée aux patients avec CHC unique ou paucinodulaire non accessible à la résection chirurgicale, la transplantation ou la radiofréquence. Elle s'applique aux lésions de moins de 5 cm, car au-delà il existe un risque important d'hépatite radique.

- Radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose

Elle se discute chez les patients avec CHC unique ou paucinodulaire de moins de 5 cm, Child A, qui ne peuvent pas bénéficier des options curatives. Pour les CHC de 5 à 10 cm il est préférable d'associer la radiothérapie à une chimioembolisation.

3. Surveillance selon traitement du CHC, évaluation de la récurrence et de la réponse au traitement

L'évaluation de la réponse au traitement du CHC se fait actuellement sur des critères radiologiques, avec principalement :

- Les critères mRecist, transposition des critères Recist, mais dans laquelle la taille globale est remplacée par la taille de la portion viable de la tumeur. Cette évaluation est unidimensionnelle (39).

Tableau 2 : Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon mRECIST

	Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelles lésions
Définition	-Plus grand diamètre ≥ 10 mm -Nodulaire (bien limité, non infiltrant) -Rehaussement au temps artériel sur scanner ou IRM -Pour les autres localisations: idem RECIST1.1	-Lésion trop petite (<10mm), -CHC infiltrant, -ou de rehaussement atypique (non artériel) -Pour les autres localisations: idem RECIST1.1	
Réponse complète	Disparition de tout rehaussement artériel intra-tumoral dans toutes les lésions cibles	Idem RECIST 1.1	Non
Réponse partielle	Diminution $\geq 30\%$ de la somme des diamètres des portions viables (rehaussement à la phase artérielle) des lésions cibles par rapport à la somme pré-traitement	Idem RECIST 1.1	Non
Maladie stable	Ni réponse, ni progression	Idem RECIST 1.1	Non
Maladie en progression	$\geq 20\%$ de la somme des diamètres des portions viables (se rehaussant) des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres des portions viables des lésions cibles depuis le début du traitement (nadir)	Idem RECIST 1.1	Oui : apparition de nouvelles lésions certaines de CHC (*), ou de lésion secondaire certaine.

Cette évaluation radiologique présente plusieurs limites dans le CHC :

- Premièrement, l'étude de nodules tumoraux peut devenir un vrai défi sur un foie cirrhotique (30).
- Deuxièmement, lorsque le cancer est infiltrant il est très difficile de mettre en évidence un changement de taille de la tumeur.
- Troisièmement, plusieurs études ont montré que les critères mRecist ne permettaient pas de prédire la survie avant trois mois (40).
- Les critères EASL : ces critères se basent sur l'évaluation de l'aire de la portion viable du CHC, soit une mesure bidimensionnelle (41).

Tableau 3 : Définition des lésions cibles et des catégories de réponse selon l'EASL

	Lésions cibles	Nouvelles lésions
Définition	Aire des portions rehaussées au temps artériel	
Réponse complète	Disparition de tout rehaussement au niveau de la zone traitée	Non
Réponse partielle	Diminution $\geq 50\%$ de l'aire tumorale	Non
Maladie stable	-Diminution $< 50\%$ de l'aire tumorale viable -ou augmentation $< 25\%$ de l'aire tumorale	Non
Maladie en progression	$\geq 25\%$ de l'aire tumorale	Oui

Le délai de surveillance dépend du traitement et est basé sur des avis d'experts (13):

Tableau 4 : Délai de surveillance du CHC traité

	Bilan hépatique + AFP	Imagerie hépatique	Scanner thoracique
Résection chirurgicale	/3 mois pendant 1 an Puis /6 mois	/3 mois pendant 2 ans Puis /6 mois	/6 mois pendant 2 ans
Thermoablation	/3 mois pendant 1 an Puis /6 mois	M1 Puis /3 mois pendant 2-3 ans Puis /6 mois	/6 mois pendant 2 ans
Chimioembolisation	A 6 semaines	A 6 semaines	
Traitement médicamenteux	/3 mois	/3 mois	

C. Dosage de l'ADN tumoral circulant

1. Qu'est-ce que l'ADN tumoral circulant ?

Depuis 1948, grâce à Mandel et Metais (42), nous savons que de l'ADN libre, circulant dans le plasma est présent en petite quantité de manière systématique. Il s'agit d'ADN génomique et d'ADN mitochondrial correspondant à l'apoptose et la nécrose physiologique de tissus sains. En 1977, Leon et Al ont montré que cette quantité d'ADN circulant était beaucoup plus importante chez les patients atteints de cancer (43). En effet on détecte chez ces patients une grande quantité d'ADN tumoral circulant. Son origine est incertaine : cellules tumorales apoptotiques ou tumeur nécrotique primitive ? Lyse des cellules tumorales circulantes ou des micrométastases ? Relargage actif d'ADN par la tumeur (44) ?

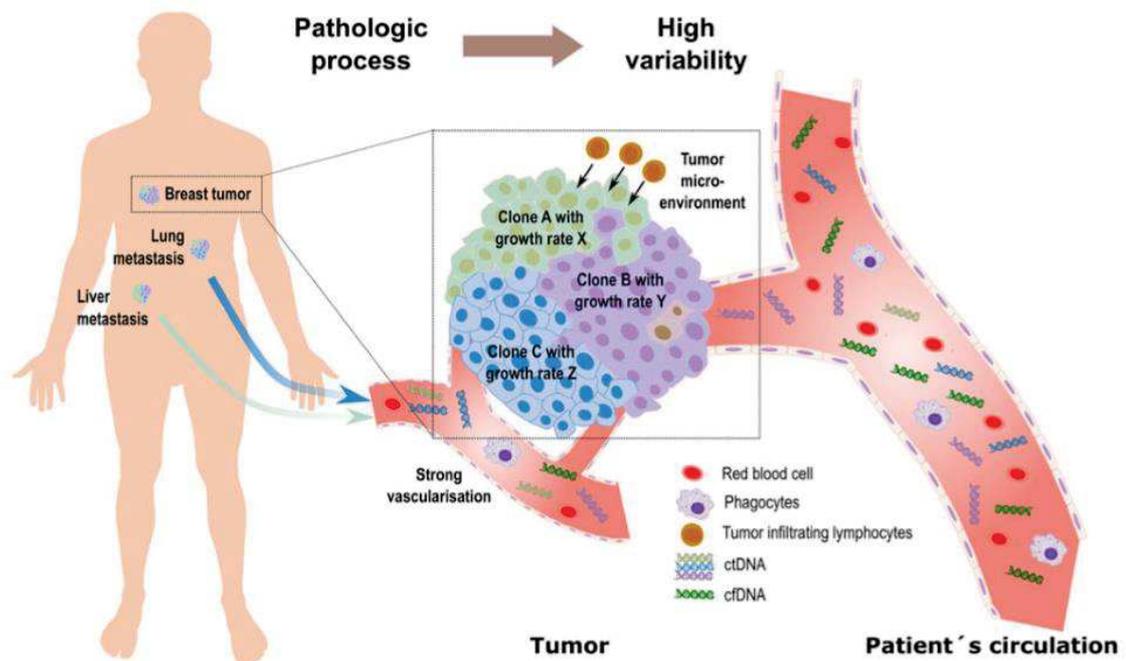


Figure 5 : Libération physiologique (cfDNA) ou en situation tumorale (ctDNA) d'ADN circulant, et reflet de l'hétérogénéité de la masse tumorale, d'après E. Heitzer (2017)

La détection de cet ADN circulant et, a fortiori de l'ADN tumoral circulant, se fait par une simple prise de sang. Cet ADN se présente sous forme d'ADN double brin de taille variable, de demi-vie courte, estimée entre 16 minutes et 2,5h (45,46).

La mise en évidence de l'ADN tumoral circulant réside dans l'identification de la fraction mutée de l'ADN libre circulant total. Il s'agit donc de mettre en évidence, sur cet ADN, les mutations spécifiques de la tumeur solide. Ces mutations peuvent intéresser la partie codante de l'ADN, par exemple des mutations de gènes suppresseurs de tumeur comme TP 53, ou des oncogènes comme KRAS ou BRAF. En plus des mutations, des modifications structurales d'origine épigénétique peuvent être observées, comme une hyperméthylation des cytosines. Ces hyperméthylations, retrouvées en particulier dans les îlots CpG des régions promotrices, peuvent réguler négativement l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs (44).

La fraction « ADN tumoral circulant/ADN circulant total » est très variable, de 0.1% à plus de 90% (47,48). Il semblerait que l'ADN tumoral circulant soit détecté d'autant plus fréquemment que le stade tumoral est avancé (49) et/ou que la taille de la tumeur est importante (50).

2. Méthode de dosage de l'ADN tumoral circulant

Les anomalies génomiques chez les patients atteints d'un cancer sont de différentes natures : mutation, insertion, délétion, translocation, inversion, amplification ou méthylation par exemple. Les mutations activatrices d'oncogènes (ex : KRAS, BRAF, NRAS, EGFR, HER2 ...) sont aujourd'hui couramment recherchées sur ADN libre circulant, au diagnostic ou à la rechute.

De même, les amplifications d'oncogènes ou les délétions de gènes suppresseurs de tumeurs sont fréquemment retrouvées dans les cancers. La délétion et l'amplification, dont la taille varie d'un kilobase à plusieurs mégabases, sont également appelées variation du nombre de copies, en anglais « copy number variation (CNV) » (4).

L'analyse des mutations ou des CNV sur l'ADN libre circulant peut aujourd'hui être réalisée en routine grâce à des techniques ultra-sensibles comme la PCR Digitale en émulsion (cf §F « Plan

Expérimental »). Mais d'autres techniques faisant appel à du séquençage nouvelle génération (NGS) et à des barcodes moléculaires sont en cours de développement et devraient permettre d'identifier en routine diagnostique des anomalies de séquence et de structure sur des panels beaucoup plus larges de gènes, dans un futur proche.

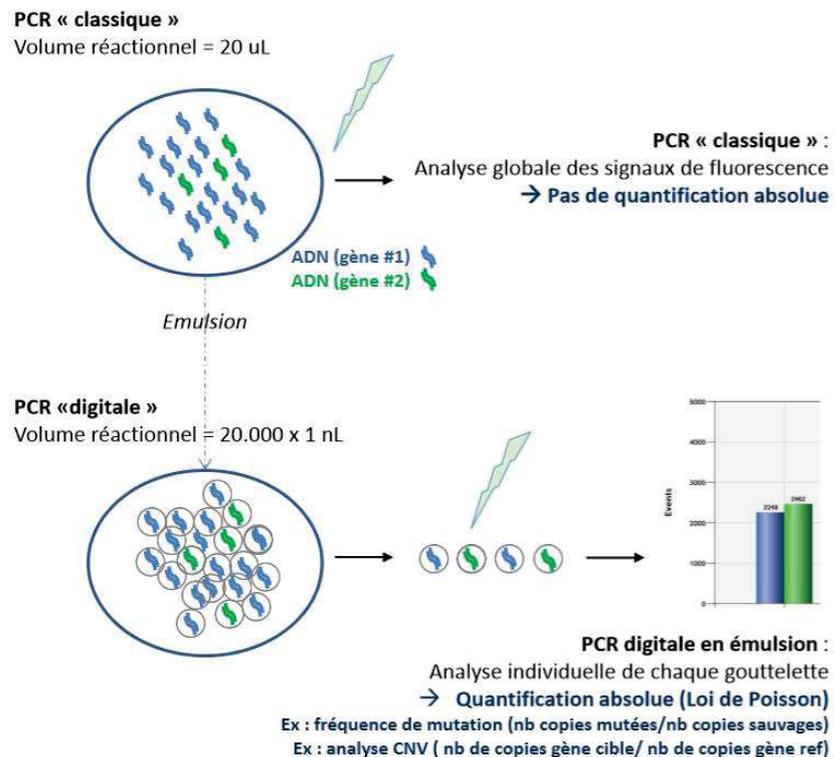


Figure 6 : Principe de la PCR digitale en émulsion

3. Intérêt du dosage de l'ADN circulant dans le CHC

a. Intérêt diagnostique

Il faut séparer l'exploitation de l'ADN tumoral circulant en analyse quantitative et qualitative.

➤ Analyse qualitative :

L'intérêt diagnostique le plus évident actuellement repose sur l'analyse qualitative de l'ADN. En effet, outre le fait qu'une prise de sang soit plus facile à obtenir qu'une biopsie d'organe solide, la biopsie

liquide nous offre théoriquement une représentation plus exacte de l'hétérogénéité tumorale sur le plan moléculaire, alors que la biopsie ne nous en donne qu'un fragment « sous-clonal » (5,47).

De multiples études ont cherché les altérations dans la méthylation de l'ADN tumoral circulant, sur de nombreux gènes. Les gènes p15, p16, APC, SPINT 2, SFRP1, p16INK4, TFPI2, GSTP1, RASSF1A, DBX2, TGR5, MT1M, MT1G semblent par exemple associés au CHC et à sa progression (51).

L'analyse qualitative de l'ADN tumoral circulant a encore de nombreux secrets. Il a par exemple été détecté des mutations d'ADN circulant, normalement retrouvées dans des situations de cancer (comme la mutation p53 du gène suppresseur de tumeur) chez des patients qui n'avaient pas et n'ont pas développé de cancer (52). Ceux-ci proviendraient de cellules du sang périphérique, qui auraient subi des mutations pendant l'hématopoïèse.

Il reste encore de multiples obstacles à franchir avant de pouvoir utiliser ces méthodes en pratique courante, et l'absence de standardisation des techniques d'analyse d'ADN tumoral circulant rendent les résultats difficiles à comparer entre les études.

➤ *Analyse quantitative :*

Ces dernières années, avec les progrès technologiques et notamment avec la PCR digitale, de multiples études se sont intéressées au dosage quantitatif de l'ADN circulant. On recherche notamment son éventuel intérêt diagnostique dans la détection du cancer à un stade précoce, avant les symptômes voire avant l'imagerie, notamment dans le cancer du poumon (53). Cette méthode est très tentante dans le CHC, avec une performance diagnostique intéressante lorsque le dosage de l'ADN tumoral circulant est couplé à l'AFP (AUC : 0,96) (54). Mais elle se heurte encore à de multiples obstacles qui la rendent pour le moment difficilement utilisable en pratique clinique courante :

- L'ADN circulant retrouvé dans le plasma est très hétérogène : ADN non tumoral, ADN tumoral sans mutation mise en évidence, (que l'on ne peut alors pas distinguer de l'ADN issu de tissu sain), ADN tumoral dont on ne connaît pas le mécanisme d'origine. Selon les mécanismes, l'ADN serait différent dans sa structure, sa taille, et donc sa détectabilité (55).

- Le dosage quantitatif de l'ADN circulant donne des valeurs très variables, de 0 à 1000 ng/mL selon les groupes, avec des petits effectifs et des techniques de mesure qui varient selon les études (44). Ce dosage varie aussi en fonction de facteurs comme le stress, les menstruations, le sport, les infections, les médicaments, la grossesse...(56)
- Les procédures pré-analytiques pour le prélèvement, le transport, la conservation ou le mode d'analyse de l'ADN circulant ne sont pas standardisées. A l'heure actuelle aucun protocole robuste, reproductible, validé n'a été mis en place à grande échelle. La stabilité de l'ADN circulant est faible une fois le prélèvement réalisé, et plus généralement les variations pré-analytiques desservent l'exploitation des données sur le sujet, avec de ce fait des résultats hétérogènes selon les études (44).

b. Intérêt pronostique

L'analyse quantitative et qualitative de l'ADN est également l'objet de multiples études concernant les facteurs pronostiques du CHC.

Ning Ren et Al, en 2006, (57) mettaient en évidence dans une étude prospective sur 79 patients avec CHC, que la présence d'un déséquilibre allélique sur le chromosome 8p, (marqueur microsatellite D8S258) associé à un haut niveau d'ADN tumoral circulant, était un facteur prédictif indépendant de mortalité et de récurrence de CHC.

Xu et Al, en 2017 (6), mettaient en évidence dix marqueurs (correspondant à 10 gènes hyperméthylés) qui distinguaient l'ADN tumoral circulant du CHC de l'ADN non tumoral avec une haute sensibilité et spécificité (AUC 0.944). A l'aide de ces 10 marqueurs un score a été créé : le cd-score (combined diagnostic score), dont la performance diagnostique était supérieure à l'AFP et comparable à l'échographie abdominale. L'étude a permis également, à partir d'un panel de 8 marqueurs méthylés, de créer un cp-score (combined-pronostic score), qui apparaissait comme facteur de risque indépendant de survie avec un HR à 1.548 (IC : 1.246–1.924 ; $p < 0.001$), supérieur à la valeur pronostique de l'AFP.

Huang et al ont analysé plusieurs types de mutations de l'ADN tumoral circulant du CHC et ont trouvé que la méthylation RASSF1A était un facteur pronostic indépendant de survie globale (HR=3.262, 95% CI: 1.476-7.209, P=0.003) (58) .

Une autre étude, de Liu Huang et al, montrait une diminution significative de la survie sans récurrence post-hépatectomie pour CHC chez les patients avec une hypométhylation LINE-1 et une hyperméthylation du promoteur RASSF1A (p=0.0001) (59).

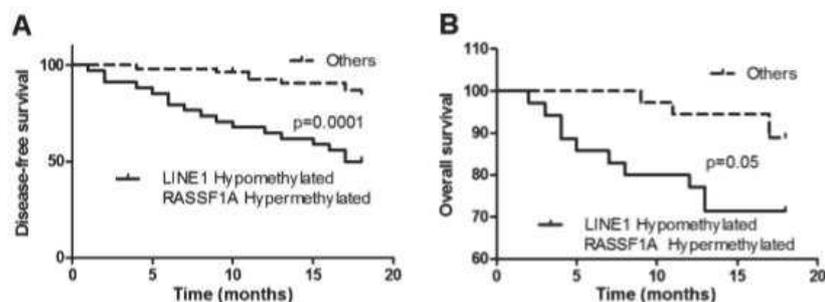


Figure 5. Kaplan Meier estimate of disease-free survival (A) and overall survival (B) for HCC categorized according to co-expression of *LINE-1* hypomethylation and *RASSF1A* promoter hypermethylation. The difference between groups was tested by log rank test.

Figure 7 : Survie sans récurrence et survie globale selon la co-expression de l'hypométhylation LINE-1 et de l'hyperméthylation RASSF1A

Piciocchi et al ont publié une des rares études caucasiennes sur le sujet en utilisant l'analyse quantitative de l'ADN circulant comme facteur pronostic. Leurs résultats ne permettaient pas de s'appuyer sur le dosage quantitatif de l'ADN circulant pour prédire la mortalité ou la récurrence (60).

c. Intérêt thérapeutique

L'analyse qualitative des mutations de l'ADN tumoral a un intérêt indéniable dans la recherche de traitements plus ciblés. Dans le cancer du poumon non à petites cellules par exemple, l'AMM de l'Osimertinib recommande la recherche de la mutation de résistance EGFR T790M par biopsie liquide sur ADN plasmatique en 1ère intention avant la biopsie solide chez les patients traités par inhibiteurs de Tyrosine kinase de 1re et 2nde génération (Erlotinib, Gefitinib ou Afatinib). L'identification de la

mutation T790M permet de prescrire l'Osimertinib chez ces patients en échappement avec un gain de survie sans progression de 12 à 14 mois (61).

Dans le cancer colo-rectal, de nombreuses études ont montré que l'analyse de l'ADN tumoral circulant permettait de détecter les mutations KRAS et NRAS, impliquées dans la résistance au traitement anti-EGFR et d'adapter le schéma thérapeutique chez les patients (62).

Dans le CHC, l'hétérogénéité génomique importante rend malheureusement cette approche peu réalisable en routine actuellement.

d. Intérêt dans le monitoring et l'évaluation de la réponse au traitement

Peu d'études ont évalué l'évolution du taux d'ADN circulant ou de certaines mutations de l'ADN circulant sur plusieurs prélèvements chez un même patient, dans le cadre de la surveillance du CHC.

Une étude américaine réalisée sur 10 patients en 2017, comparait le dosage de 3 mutations de l'ADN tumoral (TP 53, RASSF1A, GSTP1) dans les urines, par rapport aux IRM de réévaluation. Les traitements utilisés étaient la chimioembolisation et la radiofréquence. Il semblait y avoir une tendance à l'augmentation de la détection d'une ou de plusieurs des 3 mutations recherchées quelques mois avant la recrudescence de la maladie, et une négativation de cette détection chez les patients ou la maladie restait stable ou latente. Mais aucun résultat n'était statistiquement significatif (63).

Une étude coréenne a évalué la cinétique quantitative du taux d'ADN circulant avant et après traitement par radiothérapie (conventionnelle et stéréotaxique) chez 55 patients atteints de CHC. Les patients étaient divisés en « taux bas d'ADN circulant » et « taux élevé d'ADN circulant ». Un taux élevé d'ADN circulant post radiothérapie était associé à un meilleur contrôle local de la tumeur ($p=0.006$) (8).

Une étude conduite à Hong-Kong (64) a comparé le taux de méthylation de RASSF1A chez 63 patients avec CHC traités par résection chirurgicale, 63 patients avec VHB chronique sans CHC et 50 sujets sains. Les prélèvements étaient réalisés au moment du diagnostic, 1 mois après la résection, puis 1

an après la résection. Cette méthylation était observée chez 93% des patients avec CHC, 58% des patients VHB sans CHC, et 8% des sujets sains. Le taux médian de RASSF1A méthylé était significativement plus élevé dans le groupe CHC. Les patients porteurs du VHB ayant développé par la suite un CHC avaient une concentration de RASSF1A méthylé qui augmentait significativement entre l'inclusion et le diagnostic de CHC. La différence de taux de RASSF1A entre les patients du groupe CHC et ceux du groupe VHB était indépendante de la présence de cirrhose. Les patients du groupe CHC ayant au diagnostic et à un an des taux de RASSF1A méthylé supérieurs au taux médian avaient une survie sans récurrence significativement plus courte ($p=0,0034$ au diagnostic et $0,0028$ à 1 an) indépendamment de la présence d'une cirrhose, alors que le taux à 1 mois n'était pas prédictif.

Une étude chinoise publiée en 2019 (7) portait sur 34 patients avec CHC, traités initialement par chirurgie, et prélevés avant et après traitement. 168 échantillons de plasma et 168 échantillons de sérum ont été récoltés. Cette équipe a identifié de multiples mutations type « SNV » : variation d'un seul nucléotide (par une méthode sensible permettant de détecter les mutations de gènes préalablement retrouvées sur la biopsie hépatique), et « CNV » : variation du nombre de copies, moins sensible mais n'ayant pas besoin d'analyser au préalable les diverses mutations retrouvées sur la biopsie hépatique. Il existait une bonne corrélation entre le taux de mutations « SNV » associé au « CNV » et l'évolution de la tumeur visualisée à l'imagerie : 97% des prélèvements objectivaient un taux élevé de ces mutations lors de la récurrence ou de l'aggravation tumorale, et 100% des échantillons objectivaient un taux de mutations faible chez les patients sans récurrence.

Cette étude a aussi cherché à mettre en évidence une maladie résiduelle post-opératoire, ou « minimal residual disease » : la présence d'ADN tumoral était « positive » chez 10 (58.8%) des 17 patients ayant présenté une récurrence dans l'année, ce qui montrait déjà une meilleure détection que les marqueurs protéiques connus (AFP : 29.4%, AFP-L3% : 23.5%, et DCP : 23.5%). Concernant les marqueurs tumoraux AFP, AFP-L3%, et DCP, le schéma ci-dessous montre que l'ADN tumoral semble présenter une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité que ces marqueurs. L'une des

principales limites de cette méthode est qu'elle requiert une connaissance des mutations principalement retrouvées sur la biopsie hépatique pour chaque CHC.

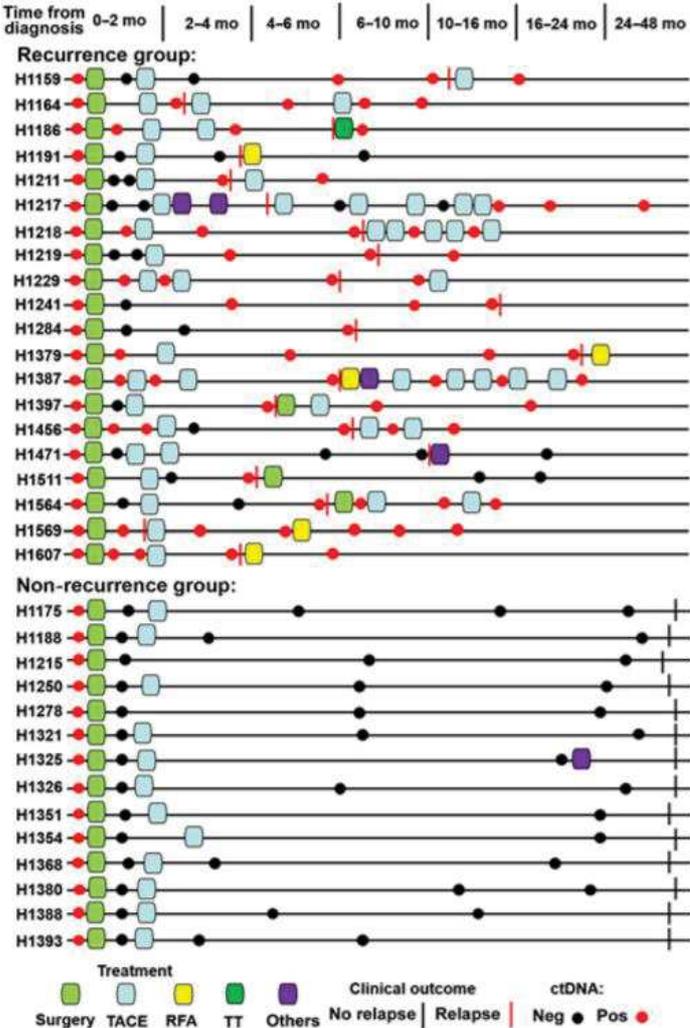


Figure 8 : Histoire linéaire de chaque CHC : traitement, récurrence, présence de mutations d'ADN tumoral circulant

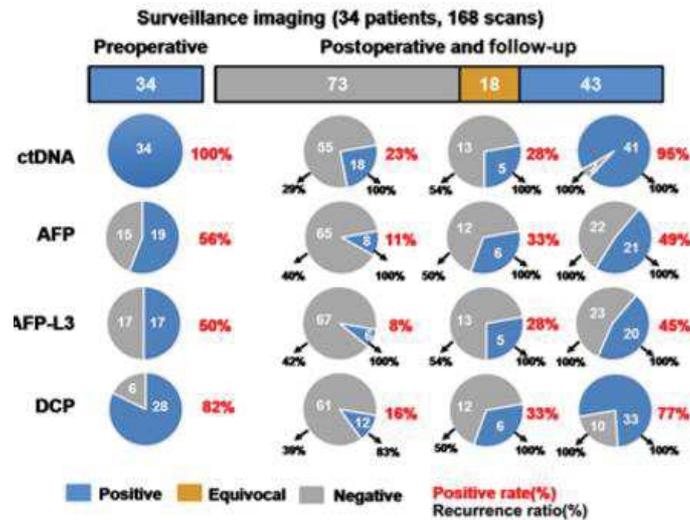


Figure 9 : Pourcentage de positivité des marqueurs tumoraux « ADN tumoral circulant », « AFP », « AFP-L3 » et « DCP » en pré-opératoire et au cours du suivi

Une seule étude caucasienne, issue de la cohorte SORAMIC (9), a étudié la valeur de l'ADN circulant dans le monitoring du CHC après traitement. Il s'agissait d'une étude sur 13 patients, traités par Sorafenib et radiofréquence ou Sorafenib et radioembolisation. Les prélèvements étaient réalisés à 4 temps du suivi. Leur analyse quantitative mettait en évidence une corrélation entre le taux d'ADN initial et la présence de métastase, mais pas de corrélation significative avec la survie globale. Leur analyse qualitative nécessitait 28 mutations SNV différentes pour en retrouver une chez chaque patient. Ces SNV étaient modifiées selon les prélèvements, suggérant des modifications géniques récurrentes et une grande hétérogénéité tumorale du CHC.

Ces études sont peu nombreuses, hétérogènes, il reste donc un vaste champ à explorer dans la recherche d'une corrélation entre l'analyse qualitative et quantitative de l'ADN circulant et l'évolution tumorale du CHC.

4. ADN circulant et monitoring dans les autres cancers

Dans les autres cancers, l'analyse de l'ADN tumoral circulant dans le monitoring tumoral avance également (65).

a. Cancer colo-rectal :

Dans le cancer colo-rectal (CCR), le paysage génomique est bien connu, notamment le gène KRAS dont la mutation rend inefficace un traitement anti-EGFR. En 2012, Misale et Al décrivaient la présence de mutation KRAS dans l'ADN tumoral circulant jusqu'à 10 mois avant la détection d'une progression tumorale. Les auteurs suggéraient alors que la biopsie liquide pouvait être un bon moyen de détecter précocement une résistance au traitement anti-EGFR, et ainsi permettre de modifier plus tôt la stratégie thérapeutique (66).

Garlan et AL, dans l'étude « PLACOL » en 2017, ont suivi la cinétique du taux d'ADN tumoral circulant chez 82 patients avec CCR métastatique sous chimiothérapie en 1^{re} ou 2^{ème} ligne, et ont trouvé que les patients dont le taux d'ADN tumoral circulant baissait rapidement après le cycle de chimiothérapie présentaient une meilleure réponse au traitement, avec un meilleur taux de survie sans récurrence (8,5 vs 2,4 mois, $p < 0,0001$) (67).

b. Cancer du sein :

Dans le cancer du sein, l'hétérogénéité génétique et immuno-histochimique est importante également, rendant illusoire la possibilité de déterminer un marqueur tumoral unique sur l'ADN tumoral circulant, mais on distingue 3 sous-groupes (Luminal A, luminal B, triple négatif).

Certaines mutations sont retrouvées de manière récurrente dans des sous-groupes. Par exemple dans le cancer du sein triple négatif, Riva et Al ont identifié en 2017 la mutation TP 53 en analysant l'ADN tumoral circulant par ddPCR chez 40 des 46 patients inclus. Ils mettaient en évidence une ascension initiale de cet ADN tumoral circulant aux premières cures de chimiothérapie néo-adjuvante, probablement due au relargage de cellules tumorales nécrotiques, puis une diminution de celui-ci. La persistance d'une détectabilité de cet ADN tumoral circulant à la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante était un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale et la survie sans récurrence (68).

Garcia-Murillas et al, en 2015, ont identifié sur la biopsie diagnostique des mutations somatiques

spécifiques de la tumeur du sein. Ils retrouvaient 14 de ces mutations en analysant l'ADN tumoral circulant des 55 patientes avec cancer du sein de leur étude. Ces patientes ont été toutes opérées. Il a été montré que la persistance d'une détectabilité de ces mutations 2 à 4 semaines après la chirurgie était associée à un très haut risque de récurrence précoce (HR 25,1, IC95% [4-130]) (69).

c. Cancer du pancréas :

Dans l'adénocarcinome canalaire du pancréas, on retrouve la mutation KRAS dans 90 à 95% des cas sur la biopsie solide (70) et dans 47 à 73% des cas de cancer et 13 à 20% des pancréatites chroniques sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant (71–73) . De multiples études ont montré que la présence de la mutation KRAS dans l'ADN tumoral circulant était associée à un mauvais pronostic et à une mauvaise réponse au traitement de l'adénocarcinome pancréatique. Par exemple Sausen et Al, en 2015, montraient que la présence précoce de mutations KRAS sur l'ADN tumoral circulant des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique était plus à risque de récidiver ($p < 0.02$) (74). La présence de mutation KRAS sur l'ADN tumoral circulant des patients sous chimiothérapie pour adénocarcinome pancréatique a été aussi associée à un marqueur de mauvaise réponse au traitement (75).

Matériel et Méthodes

A. Objectifs de l'étude

Notre étude visait à explorer l'ADN circulant et son intérêt dans le monitoring du CHC. Le but était de trouver une méthode simple et utilisable en routine pour l'analyse de l'ADN circulant. L'étude des mutations géniques par l'analyse de la variation des nucléotides (donc à l'échelle d'une paire de base) semblait peu adaptée, au vu de la multitude de gènes pouvant être mutés dans le CHC, et la multitude de mutations possibles pour un seul gène, ainsi que leurs variations au long de l'évolution du CHC. Nous nous sommes donc intéressés d'une part à quantifier de façon absolue la concentration en ADN total circulant chez les patients, au diagnostic et au décours du traitement, et d'autre part à analyser des variations du nombre de copies (CNV) de 2 gènes fréquemment amplifiés dans le CHC : MYC et EGFR (76) . Nous avons réalisé une analyse cinétique, en étudiant la corrélation entre l'évolution de la concentration en ADN plasmatique et la réponse au traitement à 6 mois, pour des patients traités par chirurgie, thermoablation, chimioembolisation, thérapies systémiques.

1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la corrélation entre la cinétique du taux d'ADN circulant (avant, précocement après traitement et 3 mois après traitement) et la réponse tumorale au traitement (réponse complète, partielle, stabilité, progression, récurrence) à 6 mois.

2. Objectifs secondaires

- Evaluer la corrélation entre la cinétique du taux d'ADN circulant et la réponse tumorale au traitement à 3 mois.

- Evaluer la corrélation entre les taux d'ADN circulant à l'inclusion et les caractéristiques du CHC (Taille et nombre des nodules, atteinte vasculaire, histologie, AFP...)

- Evaluer la valeur diagnostique des taux d'ADN tumoral circulant à l'inclusion, notamment l'influence de la sévérité de la cirrhose sous-jacente.

B. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la réponse au traitement, définie par les critères radiologiques mRECIST à six mois du traitement.

Les critères d'évaluation secondaire étaient :

- Les critères mRecist à l'imagerie de 3 mois post traitement ;
- Les caractéristiques du CHC (taille et nombre des nodules, atteinte macrovasculaire, caractéristiques histologiques) ;
- Le taux d'ADN circulant à l'inclusion chez les patients avec et sans CHC, associés aux marqueurs de gravité de la cirrhose (Child pugh, MELD).

C. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, réalisée au centre hospitalo-universitaire de Strasbourg-Hautepierre, sur 48 patients : 41 patients avec CHC et 7 patients « témoins » cirrhotiques sans CHC, inclus entre août 2018 et décembre 2019.

D. Patients

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- Age \geq 18 ans
- CHC diagnostiqué selon les critères EASL
- Patients éligibles à un traitement curatif par thermoablation ou résection chirurgicale

- Patients éligibles à un traitement palliatif par chimioembolisation, radio-embolisation, thérapies systémiques ;
- Patients affiliés à un régime de protection sociale, ayant donné son consentement libre et éclairé.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des patients étaient :

- CHC fibrolamellaire
- Hépto-cholangiocarcinome
- Patients traités par transplantation hépatique
- Antécédent de néoplasie active dans les 3 dernières années
- CHC déjà traité
- Patient sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice ;
- Grossesse, allaitement.

E. Méthode statistique

Les tests statistiques utilisés étaient les coefficients de corrélation de Pearson et de Spearman, le test de Mann et Whitney. Les pourcentages étaient comparés en utilisant le test du Chi², le test exact de Fisher, le test de Student corrigé pour comparaisons multiples avec la méthode de Bonferroni et l'analyse de variance à mesures répétées ANOVA.

Les logiciels statistiques utilisés étaient « JMPSAS » et « R ».

F. Plan expérimental :

Les patients potentiellement éligibles étaient identifiés lors de la réunion pluridisciplinaire hebdomadaire « Réunion tumeurs primitives du foie ». Ils étaient revus en consultation ou lors d'une hospitalisation pour initier le traitement. Le médecin investigateur présentait alors l'étude au

patient et lui remettait la notice d'information écrite. En cas de respect des critères d'inclusions et d'exclusion et avec l'accord des patients, ceux-ci étaient inclus dans l'étude de façon prospective. Le consentement écrit du patient était recueilli.

Les prélèvements sanguins pour recueil et analyse d'ADN tumoral circulant étaient effectués à 3 temps différents :

- T0 = à l'inclusion, avant le début du traitement
- T1 = lors de la première semaine après le traitement (pas de prélèvement effectué à T1 pour les patients sous thérapie systémique).
- T2 = 3 mois après le traitement, de façon concomitante au bilan de réévaluation morphologique.

Concernant la méthode d'extraction de l'ADN circulant, 10 ml de sang total étaient recueillis dans deux flacons EDTA. Dans les 4 heures suivant le prélèvement, le sang était centrifugé pendant 10 minutes à 2 000 × g. La fraction plasmatique était transférée dans des microtubes Eppendorf et centrifugée une seconde fois pendant 10 minutes à 16 000 x g. Le plasma centrifugé était ensuite transféré dans des microtubes Eppendorf sous forme d'aliquotes de 1 mL et stocké à -80 ° C jusqu'à extraction.

Concernant la méthode d'analyse de l'ADN tumoral circulant, la quantification absolue du nombre de copies et la mesure des « CNV » a été réalisée par PCR digitale par émulsion. Le système QX200 Droplet Digital PCR (Bio-Rad) a été utilisé pour détecter simultanément *EGFR* et *MYC* (2p24.3) dans une réaction en duplex avec un gène de référence diploïde normal, *RPP30* (10q23.31) ou *TERT* (5p15.33). Les réactions de PCR ont été effectuées sur un thermocycleur 96 puits Veriti (Applied Biosystems) selon le programme d'amplification suivant : 1 cycle à 95 ° C pendant 10 minutes, 40 cycles à 94 ° C pendant 30 secondes et à 58 ° C pendant 1 minute, puis 1 cycle à 98 ° C pendant 10 min. Après amplification par PCR, les gouttelettes ont été quantifiées dans le QX200 ddPCR Droplet

Reader (BioRad), et les nombres de copies des gènes cibles et des gènes de référence ont été analysés à l'aide du logiciel d'analyse QuantaSoft (BioRad).

Le patient bénéficiait d'une imagerie de réévaluation tumorale, le plus souvent par IRM, à 3 mois et à 6 mois du début du traitement.

G. Définitions

- Nous avons nommé C0 la concentration d'ADN circulant prélevé à T0, soit juste avant le début du traitement, C1 la concentration d'ADN circulant prélevé à T1, soit juste après le traitement spécifique (pendant la 1^{re} semaine post-traitement), C2 la concentration d'ADN circulant prélevé à T2, soit à 3 mois du traitement.
- La réponse au traitement évaluée en imagerie correspondait aux critères mRecist. Une réponse tumorale totale pour un patient ayant reçu un traitement loco-régional correspondait à une dévascularisation totale de la tumeur, visible en imagerie.

Résultats

A. Flow Chart et données manquantes

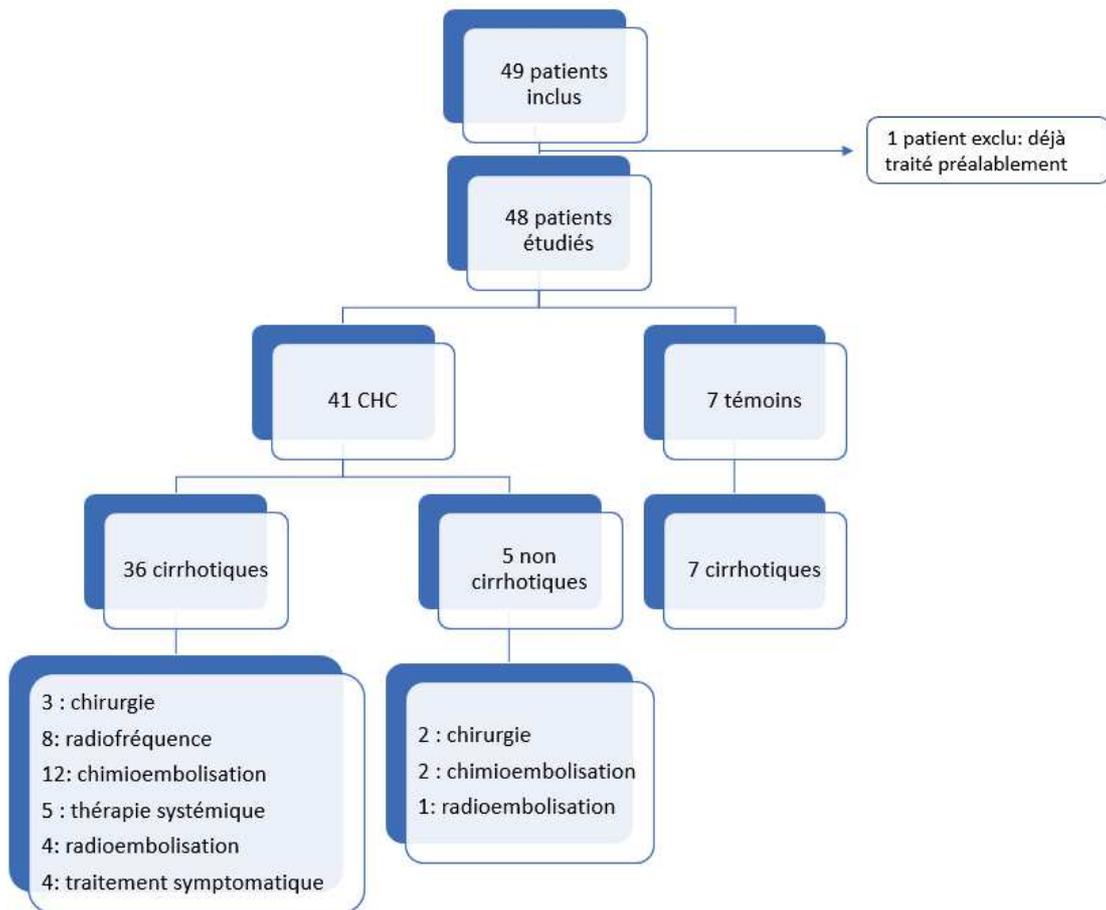


Figure 10 : Flow Chart

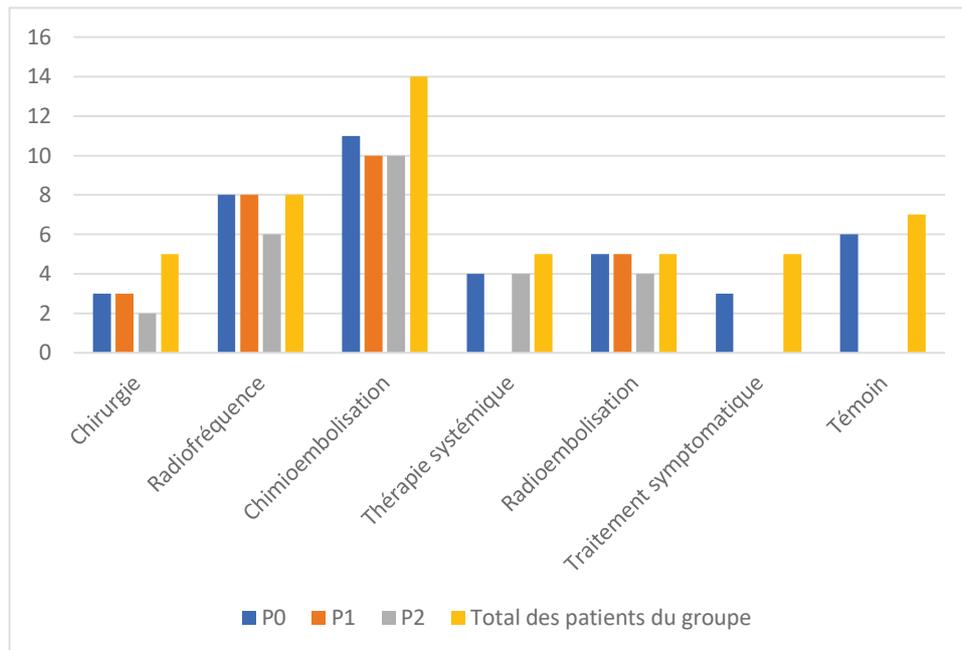


Figure 11 : prélèvements d'ADN réalisés pour chaque groupe de traitement

B. Caractéristiques initiales des patients

Les patients ont été regroupés selon le type de traitement :

- Traitement curatif : comprenant la chirurgie et la thermoablation
- Traitement loco-régional : comprenant la chimioembolisation et la radioembolisation
- Traitement médicamenteux : qui correspondait principalement à des patients sous Sorafenib. Un patient était sous immunothérapie, Atezolizumab associé au Bevacizumab.
- Traitement symptomatique
- Patients témoins

Tableau 5: Types de traitement selon les groupes

Type de traitement	Curatif (n=13)	Loco- régional (n=19)	Médicament eux (n=5)	Symptomati que (n=4)	Témoins (n=7)
Thermoablation	8	-	-	-	-
Chirurgie	5	-	-	-	-
Chimioembolisation	-	14	-	-	-
Radioembolisation	-	5	-	-	-
Thérapie systémique	-	-	5	-	-

Tableau 6 : Caractéristiques initiales des patients selon le groupe de traitement

	Curatif (n = 13)	Loco- régional (n = 19)	Médica menteux (n = 5)	Symptoma tique (n = 4)	Témoins (n = 7)
Général					
Sexe (Femme/Homme)	4/9	1/18	1/4	2/2	2/5
Age moyen (années)	66,6	67,2	64,2	73,5	57,7
Etiologie de l'hépatopathie					
Métabolique	5	10	1	4	2
OH	5	11	2	3	5
VHC	3	1	2	-	-
VHB	-	-	2	-	-
Auto-immun	-	-	-	-	2
Histologie					
Preuve histologique du CHC	10	11	0	1	0
Grades d'Edmonson					
Grade 1	5	5	0	0	0
Grade 2	4	3	0	0	0
Grade 3	1	2	0	0	0
Caractéristiques des nodules de CHC					
Nombre moyen de nodules	1,3	2,9	3	1,8	0
Taille moyenne du nodule principal (mm)	35,2	75,9	50,5	46,3	0

Extension du CHC					
Thrombose mésentérico-porte	1	1	0	2	0
Adénopathies	0	2	2	0	0
Métastase	0	0	0	0	0
Patients porteurs de cirrhose					
Child A	10	13	2	-	-
Child B7	1	3	3	-	1
Child B8-9	-	-	-	4	1
Child C	-	-	-	-	5
Signes d'hypertension portale	6	9	4	4	7
Taux d'AFP					
AFP positif	2	6	3	2	0
AFP négatif	11	13	2	1	6
AFP médian (ng/mL)	34,6	971,7	9486,1	237,4	7,8
Donnée manquante	-	-	-	1	1

Les signes d'hypertension portale étaient : une thrombopénie inférieure à 150 giga par litre, la présence de varices œsophagiennes, d'ascite et d'une splénomégalie (supérieure à 12 centimètres de grand axe).

Les patients Child B étaient séparés en B7 et B8-9, du fait de la possibilité d'un traitement spécifique jusqu'au stade B7.

La valeur seuil d'AFP séparant les taux positifs des taux négatifs était de 20 ng/mL.

C. Analyse à Baseline

1. Concentration d'ADN circulant à T0 selon les groupes de traitement :

Les concentrations d'ADN circulant à T0 n'étaient pas significativement différentes selon le groupe de traitement ($p = 0,078$), mais on observait une tendance à des taux d'autant plus élevés que le traitement était palliatif.

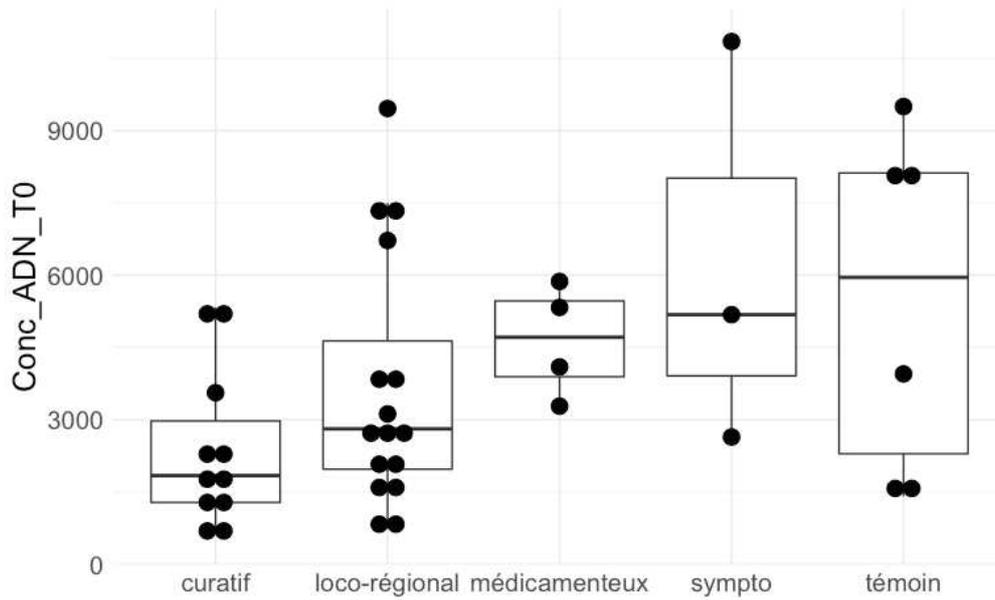


Figure 12: Concentration d'ADN circulant prélevé à T0 selon les groupes de traitement

2. Concentration d'ADN circulant C0 Selon le Meld :

Il existait une corrélation significative entre le taux d'ADN circulant et le score de MELD : plus le score de MELD était élevé, plus la concentration d'ADN circulant était élevée (corrélation de Pearson : $r(df=38) = 0.46, p < 0.01$).

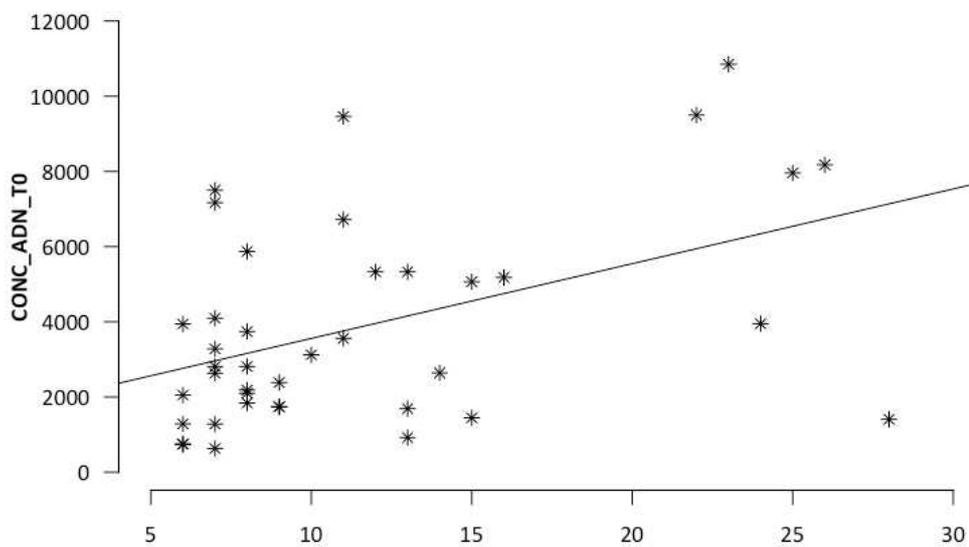


Figure 13: Taux d'ADN circulant à T0 selon le score de MELD

3. Concentration d'ADN circulant C0 selon le score de Child :

Similairement, le taux d'ADN tumoral circulant à T0 était significativement dépendant du niveau de gravité de la cirrhose. Plus le niveau de gravité de la cirrhose était élevé, plus la concentration d'ADN circulant à T0 était élevée ($p < 0.05$).

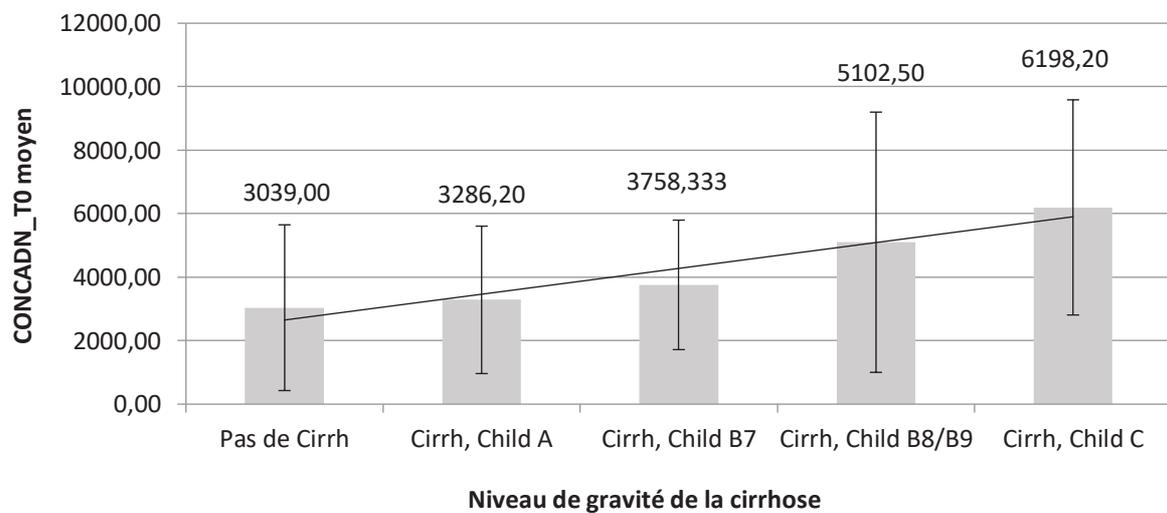


Figure 14: Concentration d'ADN circulant à T0 selon le score de Child

4. Taux d'ADN circulant C0 selon l'hypertension portale

Le taux d'ADN circulant C0 semblait plus élevé dans le groupe "hypertension portale", sans différence significative ($p = 0,02$).

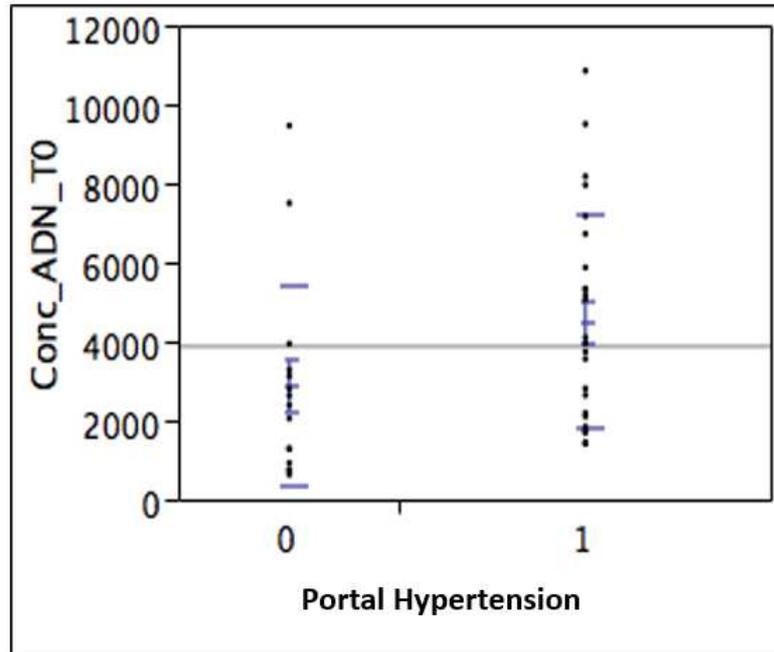


Figure 15 : Concentration d'ADN C0 selon la présence ou non de signe d'hypertension portale

5. Autres analyses à Baseline dans l'ensemble de la population :

Il n'y avait pas de corrélation entre C0 et :

- L'AFP à T0 ($p = 0,605$)
- La bilirubinémie à T0 ($p = 0,205$)
- Le degré de cytolyse à T0 : les TGO ($p = 0,169$), les TGP ($p = 0,09$)
- Le taux de GGT à T0 ($p = 0,291$)
- L'IMC ($p = 0,45$)
- Le sexe ($p = 0,108$)

6. Analyse en sous-groupe à Baseline :

Après exclusion des patients avec cirrhose décompensée, on notait une corrélation entre le taux d'ADN circulant C0 et la taille de la tumeur ($p=0,05$), mais pas avec le nombre de nodules ($p=0,06$) ni avec le grade d'Edmonson ($p = 0,06$).

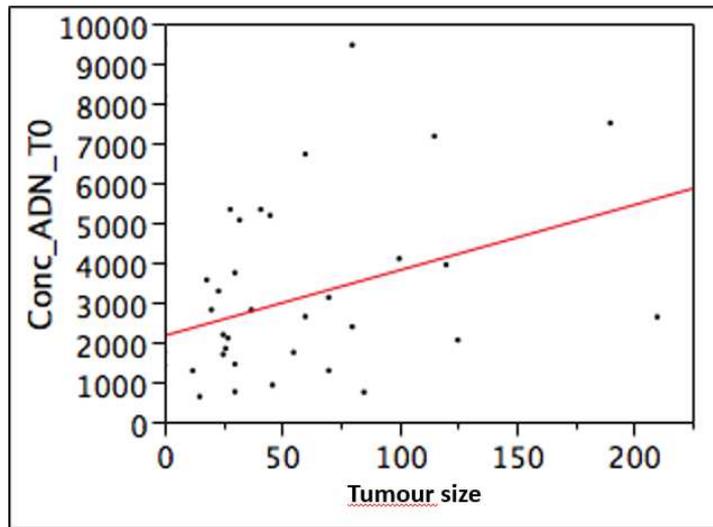


Figure 16 : C0 selon la taille de la tumeur

D. Réponse à M3 et M6 des différents groupes traités, traitements intermédiaires et décès

1. Réponse à M3

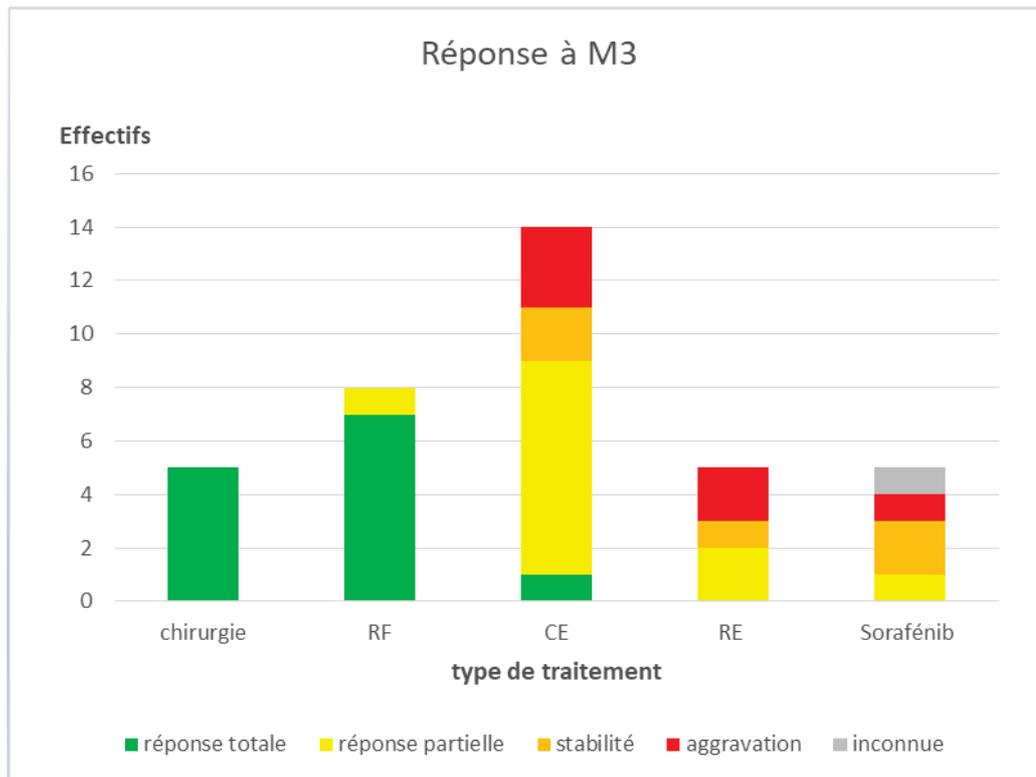


Figure 17 : Réponse morphologique à 3 mois du début du traitement

Concernant la donnée manquante à M3 : un patient sous Sorafenib a dû arrêter son traitement après 2 semaines, du fait d'une mauvaise tolérance. Le passage en traitement symptomatique a rendu inutile un suivi morphologique.

2. Réponse à M6

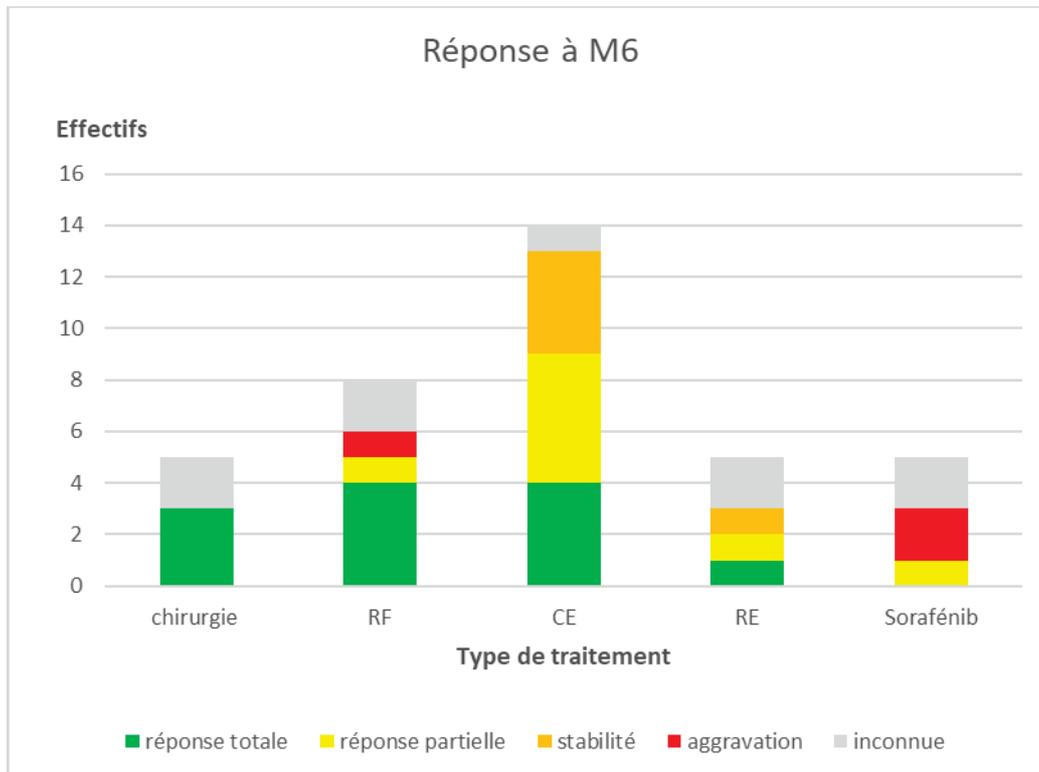


Figure 18 : Réponse morphologique à 6 mois du début du traitement

Concernant les données manquantes à M6 :

- 4 patients n'avaient pas encore eu leur IRM de réévaluation des 6 mois au moment de l'arrêt de l'étude ;
- 2 patients sous Sorafenib sont passés en soins de confort en 2 à 4 semaines, et n'ont donc plus eu de suivi morphologique ;
- Un patient est décédé avant M6 ;
- Un patient n'est pas venu à son rendez-vous d'IRM ;
- Une patiente n'a pas eu son IRM de réévaluation de 6 mois après chimioembolisation du fait de la réalisation de plusieurs séances de chimioembolisation entre-temps.

3. Traitements intermédiaires :

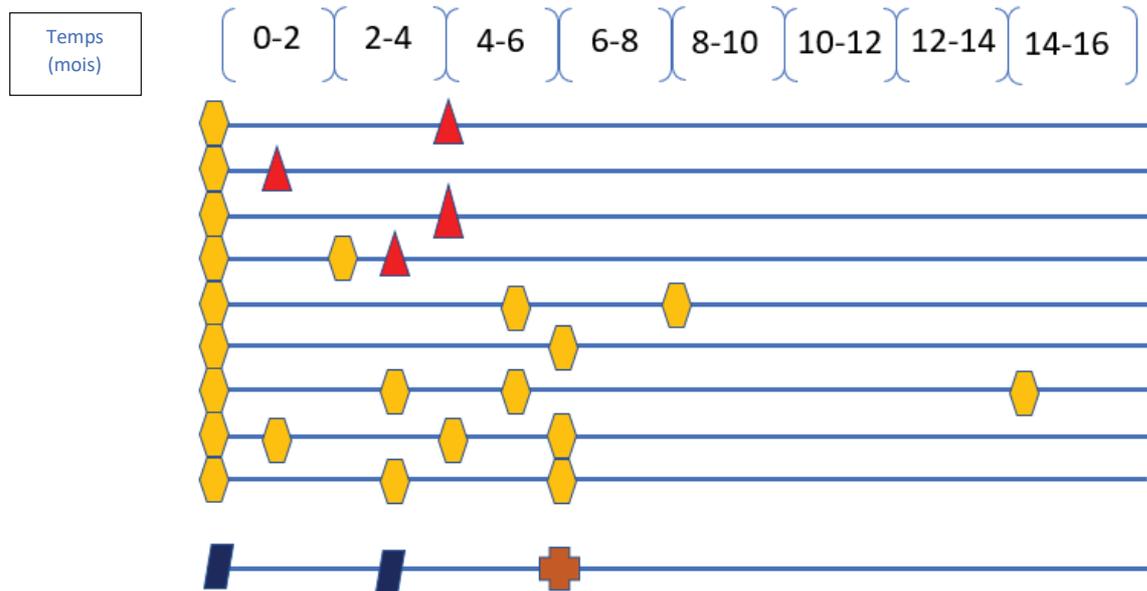
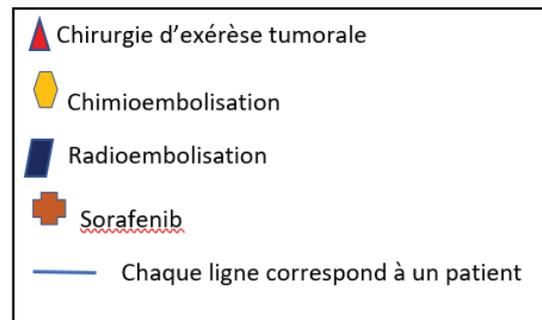


Figure 19 : Patients traités initialement par chimioembolisation et radioembolisation, ayant reçu des traitements supplémentaires



4. Décès :

Concernant les décès :

Au total 8 patients sont décédés au cours de cette étude.

Dans le groupe Chimioembolisation il y a eu un décès, à 4 mois du début du traitement.

Dans le groupe radioembolisation il y a eu deux décès, à 4 et 9 mois du début du traitement.

Dans le groupe Sorafenib il y a eu deux décès, à 6 mois et à 10 mois de l'initiation du traitement.

Dans le groupe traitement symptomatique il y a eu un décès, à un mois du 1^{er} prélèvement.

Dans le groupe témoin il y a eu deux décès, à M1 et à M3 du prélèvement.

Tous les patients de cette étude sont décédés d'une décompensation de cirrhose, sauf le patient du groupe chimioembolisation, décédé d'un arrêt cardiaque hypoxique, avec échec de réanimation.

E. Cinétique

1. Evaluation globale et individuelle des concentrations :

a. Evaluation globale des concentrations :

La concentration d'ADN circulant était significativement dépendante de la période de prélèvement ($p < 0.001$). En particulier C1 était significativement plus grand que C0 ($p < 0.001$), C2 était significativement plus petit que C1 ($p < 0.01$) tandis que C0 et C2 n'étaient pas significativement différents ($p = 1$).

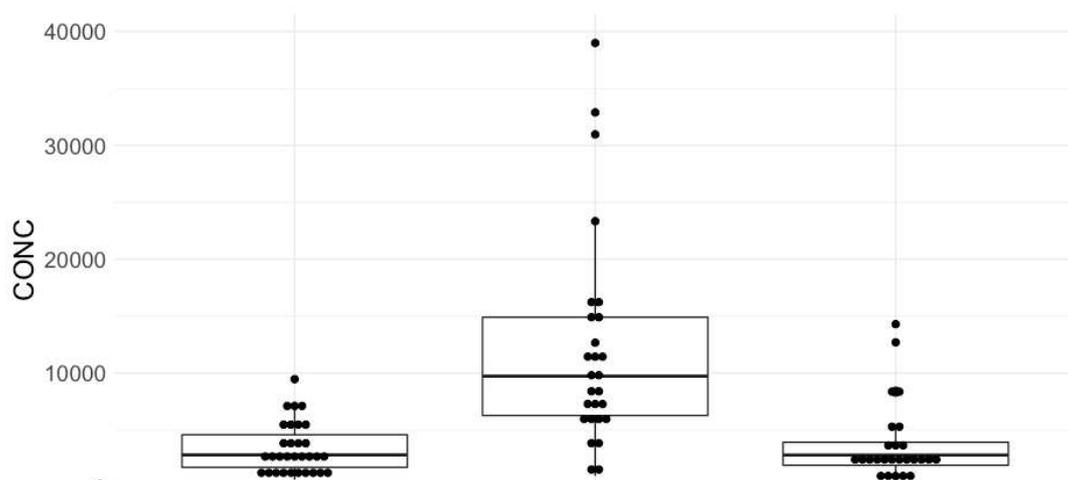


Figure 20 : Etude des concentrations totales selon les trois périodes de prélèvement

En revanche, cette variation de la concentration d'ADN circulant en fonction de la période de prélèvement ne semblait pas être significativement différente entre les groupes de traitement ($p=0.4$).

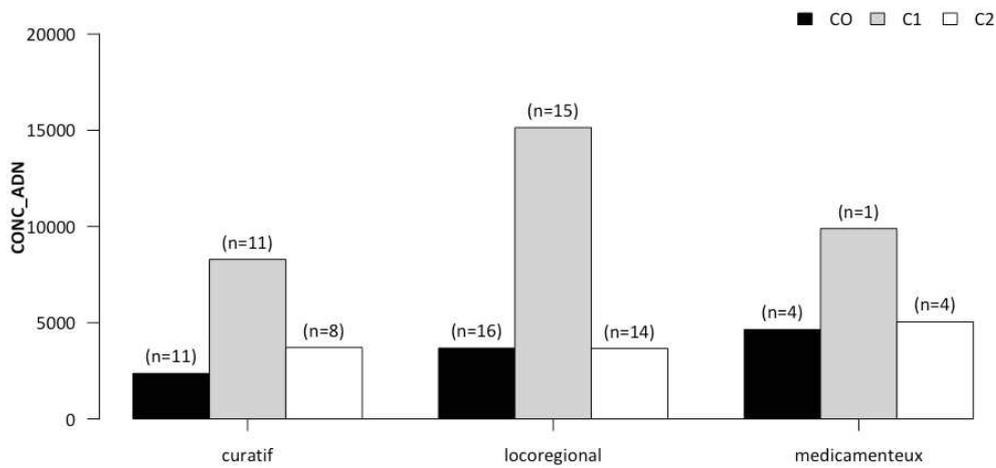
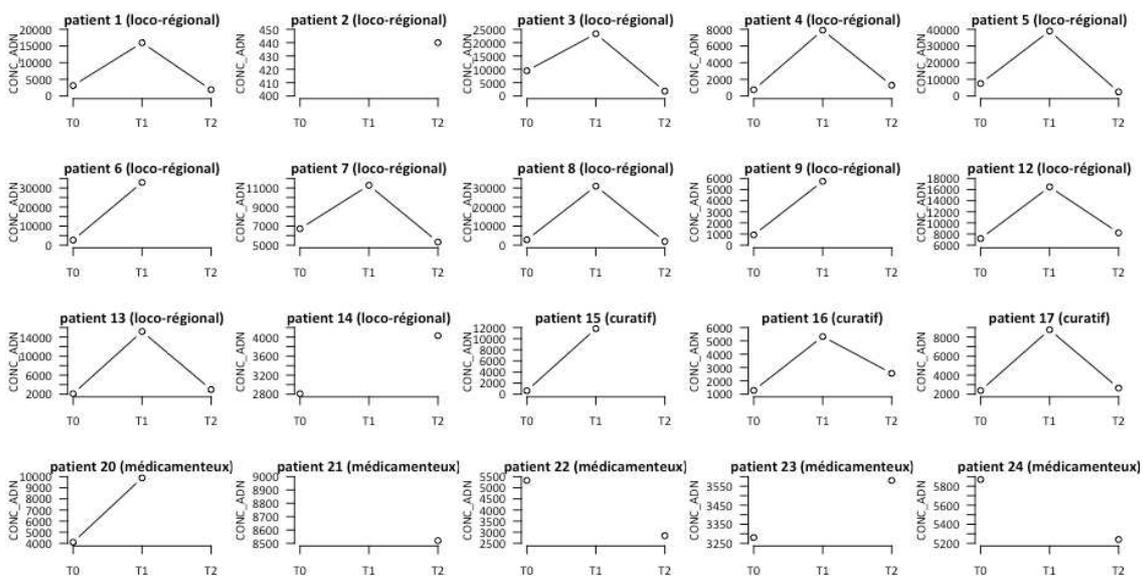


Figure 21 : Cinétique des concentrations d'ADN circulant selon les groupes traités

b. Evaluation individuelle des concentrations :



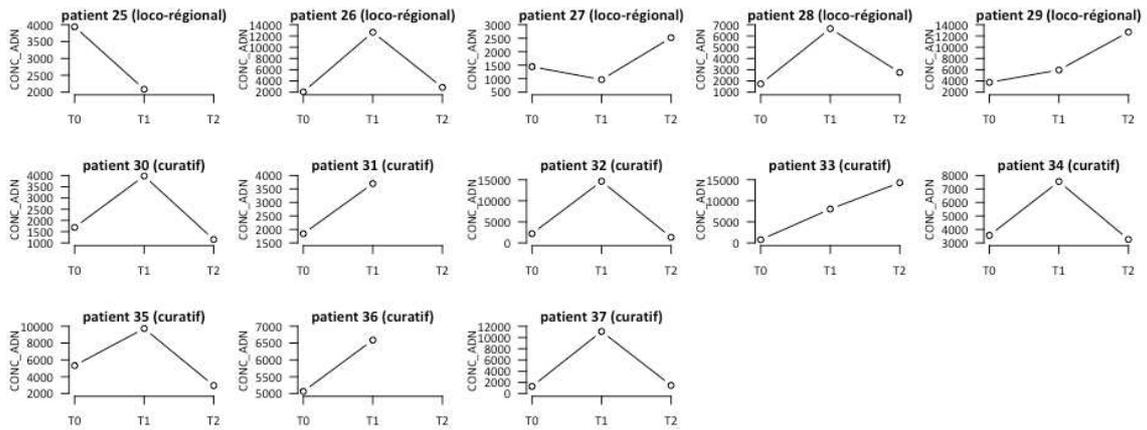


Figure 22: Cinétique des concentrations d'ADN circulant en fonction de la période de prélèvement pour chaque patient.

2. Ratio de concentrations :

Les rapports entre C0, C1 et C2 étaient calculés de la manière suivante : $C1\%C0 = (C1 - C0) / C0$;

$C2\%C1 = (C2 - C1) / C1$; $C2\%C0 = (C2 - C0) / C0$. De cette manière le niveau de base était 0.

Par exemple un rapport $C1\%C0$ négatif signifie que C1 est plus petit que C0, un rapport $C1\%C0$ positif signifie que C1 est plus grand que C0, un rapport $C1\%C0 = 0,2$ signifie que C1 est 20% plus grand que C0.

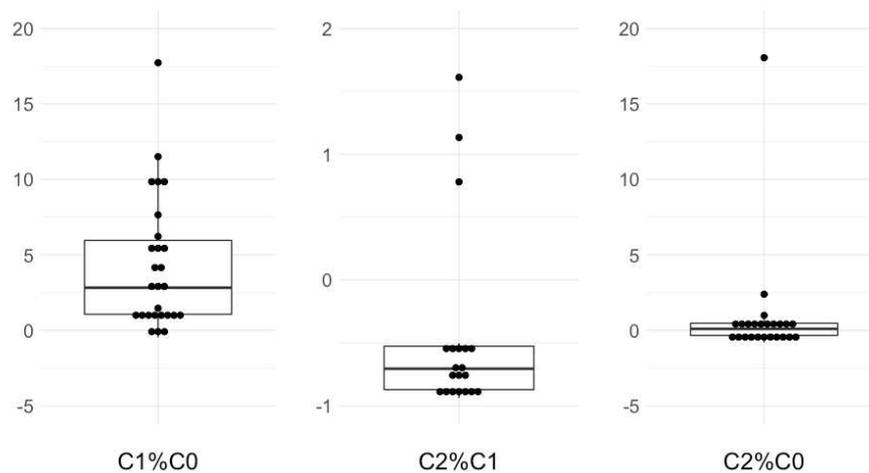


Figure 23 : Etude des 3 rapports $C1\%C0$, $C2\%C1$ et $C2\%C0$, avec adaptation des échelles en ordonnée pour chaque rapport

On observait des rapports $C2\%C1$ presque tous négatifs, donc une valeur de $C2$ souvent plus petite que $C1$.

Il est intéressant de constater que $C2\%C1$ était beaucoup plus petit en valeur absolue que $C1\%C0$, ce qui montrait une forte hausse entre $C0$ et $C1$, et une diminution moins importante entre $C1$ et $C2$.

Mais il n'y avait pas de différence significative entre $C0$ et $C2$, probablement lié à des valeurs manquantes.

3. Evaluation des concentrations selon le type de traitement :

Les variations de concentrations d'ADN n'étaient pas significativement dépendantes du type de traitement, que ce soit pour $C1\%C0$ ($p=0.78$), $C2\%C0$ ($p=0.45$), $C2\%C1$ ($p=0.75$).

4. Evaluation de la cinétique par rapport à l'imagerie de 6 mois :

La réponse morphologique à 6 mois a été transformée en variable numérique de la manière suivante : 1 = aggravation ; 2 = stabilité ; 3 = partielle ; 4 = totale.

On n'observait pas de dépendance significative entre les ratios ($C1\%C0$, $C2\%C0$, $C2\%C1$) et la réponse au traitement.

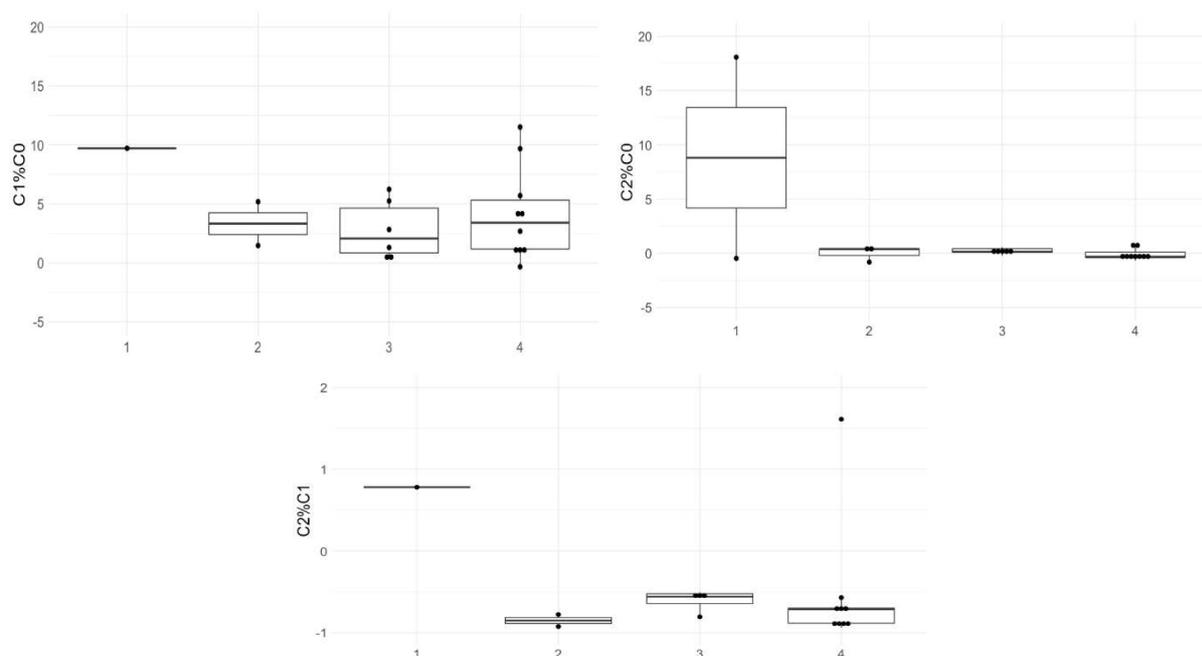


Figure 24 : Rapports de concentration selon la réponse en imagerie à 6 mois

Par ailleurs, en séparant la réponse morphologique à 6 mois uniquement en réponse totale/ pas de réponse totale, afin de diminuer le nombre de groupes, on n'obtenait pas de dépendance significative (C1%C0 (OR = 1.04, p=0.78), C2%C0 (OR = 0.51, p=0.52), C2%C1 (OR = 0.92, p=0.9)).

c. Etude du sous-groupe « Chimioembolisation » à 6 mois :

Le ratio C2/C1 semblait plus bas chez les patients traités par chimioembolisation et ayant présenté une réponse totale à l'imagerie de 6 mois (p= 0,0528).

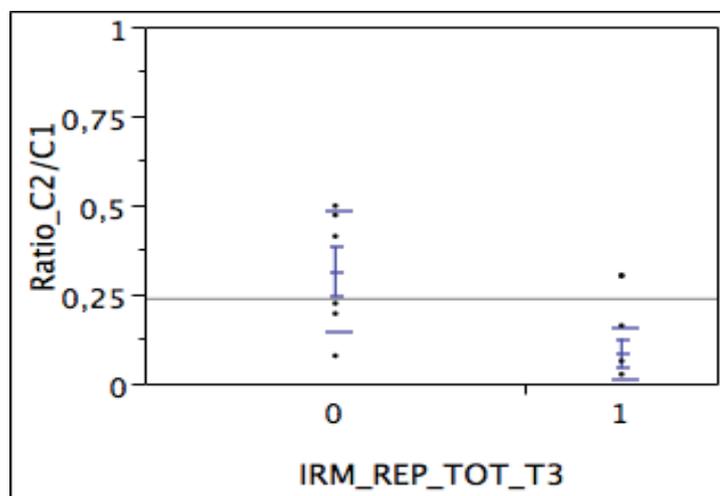


Figure 25: Ratio C2/C1 selon la réponse totale ou non des patients traités par chimioembolisation

5. Evaluation de la cinétique par rapport à l'imagerie de 3 mois :

La réponse à l'imagerie de T2 (3 mois) a été transformée en classe numérique de la manière suivante : 1 = aggravation ; 2= stabilité ; 3=partielle ; 4=totale.

On ne retrouvait pas de dépendance significative entre chaque ratio et la réponse au traitement.

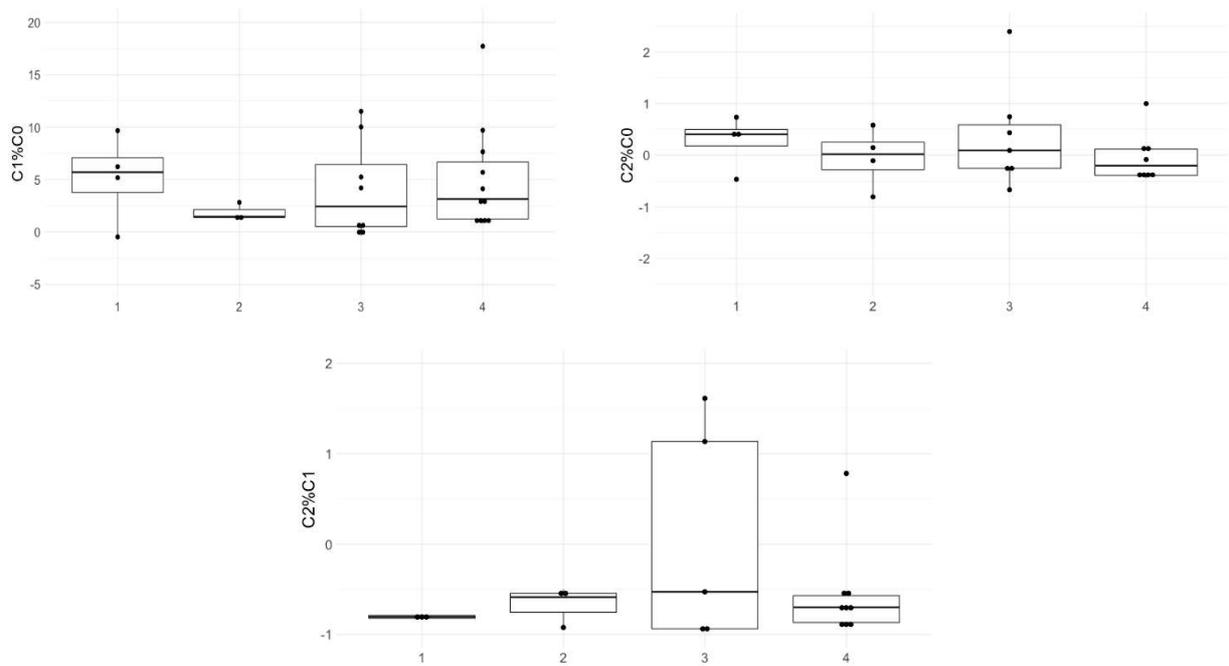


Figure 26 : Rapports de concentration selon la réponse morphologique à l'imagerie de 3 mois

Par ailleurs en séparant la réponse morphologique à 3 mois en réponse totale/pas de réponse totale pour diminuer le nombre de groupes, on n'observait pas non plus de dépendance significative (C1%CO (OR = 1.06, p=0.53), C2%CO (OR = 1.17, p=0.38), C2%C1 (OR = 0.6, p=0.56)).

F. Corrélation entre C1%CO et C0 :

On trouvait une corrélation statistiquement significative entre le rapport C1%CO et la concentration d'ADN circulant initiale C0 (Corrélation de Spearman : $\rho = -0.51$, $p < 0.01$). Plus la concentration initiale était élevée, plus l'augmentation du taux d'ADN circulant était faible.

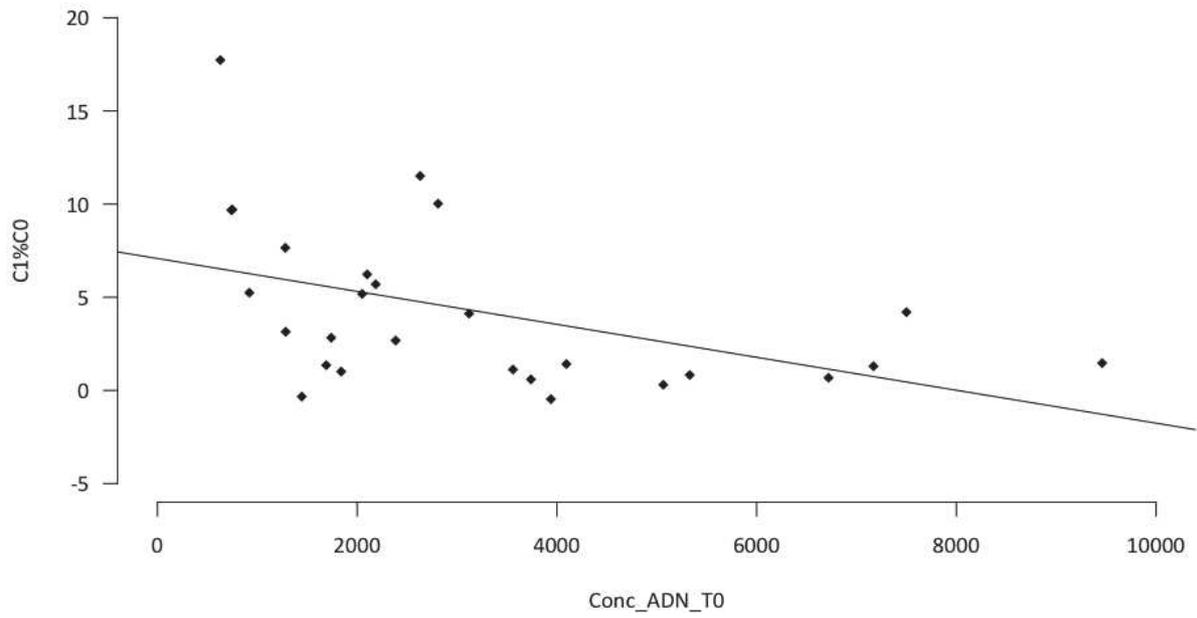


Figure 27: Rapport C1%CO selon la concentration d'ADN circulant à T0

Discussion

A. Cinétique

1. Taux C1%CO :

Le taux C1%CO montrait l'évolution du taux d'ADN circulant juste après traitement spécifique. Cette évolution correspondait dans la grande majorité des cas à une hausse du taux, souvent majeure.

Nous avons fait l'hypothèse que cette hausse importante et rapide et pourrait constituer un marqueur d'efficacité du traitement et, a fortiori, un facteur pronostique de réponse au traitement.

Nos résultats ne montrent pas de différence significative concernant ce taux, néanmoins on observait une tendance à un ratio C1%CO plus élevé dans le groupe réponse totale à 3 mois.

L'impact de cette cinétique très précoce du taux d'ADN circulant sur la réponse morphologique pourra être étudié sur de plus grands effectifs et pourrait permettre d'adapter précocement la prise en charge thérapeutique.

2. Taux C2%C1

On observait une tendance à un rapport C2%C1 plus élevé, bien que non significatif ($p=0,9$), chez les patients qui présentaient une aggravation à 6 mois. Ceci laisse également présager d'un rôle pronostic de la cinétique de l'ADN circulant.

De plus, il existait une tendance à un ratio C2/C1 plus bas, c'est-à-dire à une diminution plus franche du taux d'ADN circulant à 3 mois du traitement chez les patients traités par chimioembolisation et ayant présenté une réponse totale à l'imagerie de 6 mois. Ce résultat n'était pas significatif, possiblement à cause d'un effectif de petite taille ($p=0,0528$). Il serait intéressant de poursuivre les investigations en ciblant cette population traitée par chimioembolisation.

B. Analyse de CO à Baseline

1. Taux d'ADN circulant et gravité de la cirrhose

Dans cette étude nous avons constaté un taux d'ADN circulant d'autant plus élevé que les patients présentaient une cirrhose grave. Ce résultat était significatif lorsqu'on comparait le taux d'ADN circulant CO au score de Meld, et au score de Child.

Ceci n'a cependant quasiment pas été observé dans la littérature. Les études qui avaient recherché cette corrélation entre le taux d'ADN circulant et la gravité de la cirrhose ne l'ont pas mise en évidence (9,60,77). Seules deux études retrouvaient ce lien :

- Une étude qui ne portait pas sur les patients atteints de CHC, menée sur 57 patients ACLF et 52 patients avec une cirrhose décompensée, retrouvait un taux significativement plus élevé d'ADN circulant chez les patients cirrhotiques décompensés et les patients en ACLF, comparativement aux sujets sains ($p < 0,001$)(78).
- Une étude de Wang et al, menée sur 48 patients, retrouvait également un taux supérieur d'ADN circulant chez les patients atteints d'hépatite B avec cirrhose que ceux sans cirrhose ($p=0,044$) (79).

La forte quantité d'ADN circulant chez les patients cirrhotiques peut s'expliquer de plusieurs manières :

- L'ADN circulant est aussi le reflet d'un état inflammatoire (80) et d'une mort cellulaire relarguant de l'ADN libre. Ces mécanismes sont connus pour jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la cirrhose (81). Les remaniements endothéliaux portaux pourraient également être mis en cause (79).
- Le mécanisme de clairance de l'ADN circulant se fait en partie par le foie, la clairance est donc moins bonne chez les patients cirrhotiques (44,56).

2. Taux d'ADN circulant et caractéristiques tumorales

Après élimination des patients cirrhotiques décompensés, on trouvait une tendance à une corrélation entre le taux d'ADN circulant et la taille de la tumeur.

Aucune corrélation n'était retrouvée entre CO et le stade de différenciation tumoral, l'envahissement microvasculaire, la nécrose, l'envahissement portal. Cependant nous ne disposions que de 22 biopsies hépatiques, rendant les analyses histologiques peu interprétables du fait d'un défaut de puissance. Une corrélation entre l'envahissement vasculaire et le taux d'ADN circulant semble possible sur le plan physiopathologique, et a effectivement été mise en évidence dans plusieurs études de la littérature (79,82,83).

Outre la corrélation entre le taux d'ADN circulant et la gravité de la cirrhose, il semblerait donc que ce taux d'ADN circulant soit aussi corrélé à la gravité de la tumeur.

C. Points forts et limites de l'étude

Le principal point fort de cette étude est son caractère innovant. Il s'agissait d'une des premières études sur l'ADN circulant du CHC en population caucasienne, qui analysait les cinétiques des taux et leur impact sur la réponse au traitement. Cette étude était totalement prospective, et incluait une population large de patients présentant un CHC, avec différents schémas thérapeutiques, ce qui a aussi rendu complexe l'interprétation des résultats

La limite principale de cette étude était le petit nombre de prélèvements totaux, mais ce petit effectif était cohérent avec le but de cette étude, qui était une étude pilote sur le sujet.

Conclusion

La biopsie liquide, rendue possible par les méthodes d'extraction et détection de l'ADN circulant, est un enjeu majeur de la recherche en cancérologie. Elle ouvre des portes sur une meilleure connaissance génétique de la tumeur, une meilleure évaluation pronostique, une adaptation thérapeutique, en évitant les contraintes d'une biopsie d'organe solide. Dans le carcinome hépato-cellulaire, l'intérêt de la biopsie liquide dans la surveillance de la réponse au traitement a été très peu évalué.

Notre étude pilote chez des patients traités pour un CHC a montré que la quantité d'ADN circulant était le reflet à la fois de la gravité tumorale et surtout de la gravité de l'état hépatique sous-jacent, ce qui correspond aux deux critères pris en compte dans la stratégie thérapeutique du CHC. En matière de cinétique, notre étude montrait un pic de concentration d'ADN circulant en post traitement immédiat et suggérait que l'importance de ce pic pourrait prédire la réponse tumorale à 6 mois, en particulier dans le sous-groupe de patients ayant reçu un traitement loco régional. Cette augmentation massive et précoce du taux d'ADN circulant pourrait être le reflet du relargage tumoral et donc de l'efficacité du traitement.

Ces résultats justifient l'évaluation de la cinétique de l'ADN circulant comme marqueur précoce de la réponse au traitement chez des patients ayant un CHC. Les patients ayant une cirrhose compensée et un CHC justifiant un traitement loco régional représentent probablement la population cible à étudier en premier lieu. Un suivi à plus long terme permettra également de rechercher une corrélation avec la survie globale.

VU et approuvé

11/05/2020

Strasbourg, le.....

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



Le président du Jury de Thèse

Professeur L. Serfaty

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping loops, representing the signature of L. Serfaty.

Bibliographie

1. Petrick. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978-2012. 2019;
2. Fitzmaurice. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, BhuttaZA, et al. Global, regional and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015 : a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017;3(4):524–48. *JAMA Oncol*.
3. Parpart S. Modulation of miR-29 Expression by Alpha-fetoprotein is linked to the Hepatocellular Carcinoma Epigenome. *Hepatology*. 2014;
4. Xu H, Zhu X, Xu Z, Hu Y, Bo S, Xing T, et al. Non-invasive Analysis of Genomic Copy Number Variation in Patients with Hepatocellular Carcinoma by Next Generation DNA Sequencing. *J Cancer*. 2015;6(3):247-53.
5. Cai Z-X, Chen G, Zeng Y-Y, Dong X-Q, Lin M-J, Huang X-H, et al. Circulating tumor DNA profiling reveals clonal evolution and real-time disease progression in advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2017;141(5):977-85.
6. Xu. Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Nature materials*. 2017;
7. Cai. Comprehensive Liquid Profiling of Circulating Tumor DNA and Protein Biomarkers in Long-Term Follow-Up Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2019;
8. Park S, Lee EJ, Rim CH, Seong J. Plasma Cell-Free DNA as a Predictive Marker after Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Med J*. 2018;59(4):470.
9. Alunni-Fabbroni M, Rönsch K, Huber T, Cyran CC, Seidensticker M, Mayerle J, et al. Circulating DNA as prognostic biomarker in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a translational exploratory study from the SORAMIC trial. *J Transl Med*. déc 2019;17(1):328.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
11. Zhu RX. Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the Asia-pacific region. *Gut Liver* 2016;10(3):332– 9. *Gut*. 2016;
12. Bosetti C. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980– 2004. *Hepatology* 2008;48(1):137–45. *Hepatology*. 2008;
13. Jean-Frédéric BLANC coordonnateur (Bordeaux). Carcinome hépatocellulaire (cancer primitif du foie) (sous l'égide de l'AFEF, Association Française pour l'étude du Foie, de la SIAD, Société d'Imagerie Abdominale et Digestive, de la SFR (Société Française de Radiologie) et

de la FRI, Fédération de Radiologie interventionnelle. 2019.

14. Akinyemiju T. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol* 2017;3 (12):1683–91. *JAMA Oncol*. 2015;
15. Raoul. Epidémiologie du carcinome hépato-cellulaire : simple augmentation d'incidence ou futur drame? 2018;
16. El-Serag HB. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go?. *Hepatology* 2014;60(5):1767–75. *Hepatology*. 2014;
17. Trichopoulos D. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1686–95. 2011;
18. Xu. Genomic and transcriptional heterogeneity of multifocal hepatocellular carcinoma. 2019;
19. Jingxian. Genetic Biomarkers For Hepatocellular Carcinoma In The Era Of Precision Medicine. *Journal of hepatocellular carcinoma*. 2019;
20. Qiang Gao. Cell Culture System for Analysis of Genetic Heterogeneity Within Hepatocellular Carcinomas and Response to Pharmacologic Agents. *Gastroenterology*. 2016;
21. Calderaro. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *Journal of hepatology*. 2017;
22. Alpha-fetoprotein: a renaissance | SpringerLink [Internet]. [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-013-0904-y>
23. KOJIMA. microARN 122 is a key regulator of alphafoeto protein expression and influences the aggressiveness of hepatocellular carcinoma. *Nat Commun*. 2011;
24. M.Zhu. Alpha-fetoprotein antagonizes apoptosis induced by paclitaxel in hepatoma cells in vitro. *Sci Rep*. 2016;
25. M.Zhu. AFP activates AKT/mTOR signaling to promote CXCR4 expression and migration of hepatoma cells. *oncoscience* 2. 2015;
26. Zhang G. Combined analysis of AFP and HCCP-1 as a useful serological marker for small hepatocellular carcinoma: A prospective cohort study. *Disease markers*. 2012;
27. Jong Young Choi. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA- II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. *World J Gastroenterol*. 2013;
28. Luciana dos Santos Schraiber. Alpha fetoprotein level predicts recurrence after transplantation in hepatocellular carcinoma. *Medicine*. 2016;
29. C.DUVOUX. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including alpha-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria. 2012;

30. Silva JP, Gorman RA, Berger NG, et al. The prognostic utility of baseline alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma patients. *J Surg Oncol.* 2017;
31. Marrero J. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;
32. LIM. Systematic review of outcomes of liver resection for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *The british journal of Surgery.* 2012;
33. Dageforde. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: current update on treatment and allocation. *Current Opinion in Organ Transplantation.* 2017;
34. Ding J. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma: a large-scale analysis of long-term outcome and prognostic factors. *Clinical Radiology.* 2016;
35. Llovet. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) : results of a phase III randomized placebo-controlled trial (Sharp trial). *Clin Oncol.* 2007;
36. Kudo. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 2018;
37. Bruix. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;
38. Abou-Alfa. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *The new England Journal of Medicin.* 2018;
39. Koulakian H. Évaluation de la réponse tumorale des formes infiltrantes/endovasculaires de carcinome hépatocellulaire traitées par sorafénib: y a-t-il un intérêt de mesurer la densité tumorale? :98.
40. Liu. EASL- and mRECIST-evaluated responses to combination therapy of sorafenib with transarterial chemoembolization predict survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2014;
41. Bruix. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of hepatology.* 2001;
42. Mandel et Metais. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil.* févr 1948;
43. Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* mars 1977;37(3):646-50.
44. Schwarzenbach. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nature.* 2011;
45. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* sept 2008;14(9):985-90.
46. Wang Yao. Evaluation and comparison of in vitro degradation kinetics of DNA in serum, urine and saliva: A qualitative study. *Gene.* 2016;

47. Taly V, Pekin D, Benhaim L, Kotsopoulos SK, Le Corre D, Li X, et al. Multiplex Picodroplet Digital PCR to Detect KRAS Mutations in Circulating DNA from the Plasma of Colorectal Cancer Patients. *Clin Chem*. 1 déc 2013;59(12):1722-31.
48. Taniguchi K, Uchida J, Nishino K, Kumagai T, Okuyama T, Okami J, et al. Quantitative Detection of EGFR Mutations in Circulating Tumor DNA Derived from Lung Adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 15 déc 2011;17(24):7808-15.
49. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Sci Transl Med*. 19 févr 2014;6(224):224ra24-224ra24.
50. Abbosh C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017;
51. Li J, Han X, Yu X, Xu Z, Yang G, Liu B, et al. Clinical applications of liquid biopsy as prognostic and predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *J Exp Clin Cancer Res*. déc 2018;37(1):213.
52. Gormally E, Vineis P, Matullo G, Veglia F, Caboux E, Le Roux E, et al. *TP53* and *KRAS2* Mutations in Plasma DNA of Healthy Subjects and Subsequent Cancer Occurrence: A Prospective Study. *Cancer Res*. 1 juill 2006;66(13):6871-6.
53. Peng M, Xie Y, Li X, Qian Y, Tu X, Yao X, et al. Resectable lung lesions malignancy assessment and cancer detection by ultra-deep sequencing of targeted gene mutations in plasma cell-free DNA. *J Med Genet*. oct 2019;56(10):647-53.
54. Liao. MD Journal Meta analysis Value of quantitative and qualitative analysis of circulating cell-free DNA. *MD Journal*. 2015;
55. Bronkhorst. Early detection of cancer using circulating tumor DNA: biological, physiological and analytical considerations. *Clinical laboratory sciences*. 2019;
56. Maniesh van der Vaart. Circulating DNA Its Origin and Fluctuation. *Annals of the New York academy of sciences*. 2008;
57. Ren N, Qin L-X, Tu H, Liu Y-K, Zhang B-H, Tang Z-Y. The prognostic value of circulating plasma DNA level and its allelic imbalance on chromosome 8p in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1 juin 2006;132(6):399-407.
58. Huang. Quantitative analysis of multiple methylated genes in plasma for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Experimental and Molecular Pathology*. 2011;
59. Liu. Combination of LINE-1 hypomethylation and RASSF1A promoter hypermethylation in serum DNA is a non-invasion prognostic biomarker for early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Neoplasma*. 2017;
60. Picocchi. Circulating free DNA in the progression of liver damage to hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2013;
61. Kenneth S Thress. EGFR Mutation Detection in ctDNA From NSCLC Patient Plasma: A Cross-Platform Comparison of Leading Technologies to Support the Clinical Development of AZD9291. *Lung Cancer* (509-15).

62. Siravegna G, Bardelli A. Blood circulating tumor DNA for non-invasive genotyping of colon cancer patients. *Mol Oncol.* mars 2016;10(3):475-80.
63. Hann H-W, Jain S, Park G, Steffen JD, Song W, Su Y-H. Detection of urine DNA markers for monitoring recurrent hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res.* 6 juin 2017;3(6):105.
64. Chan KCA, Lai PBS, Mok TSK, Chan HLY, Ding C, Yeung SW, et al. Quantitative Analysis of Circulating Methylated DNA as a Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Chem.* 4 août 2008;54(9):1528-36.
65. Florence Schaffner. tumor liquid biopsy. springer; 2020.
66. Misale. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature.* 2012;
67. Garlan F, Laurent-Puig P, Sefrioui D, Siauve N, Didelot A, Sarafan-Vasseur N, et al. Early Evaluation of Circulating Tumor DNA as Marker of Therapeutic Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients (PLACOL Study). *Clin Cancer Res.* 15 sept 2017;23(18):5416-25.
68. RIVA F. Patient-Specific Circulating Tumor DNA Detection during Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. 2017;
69. Garcia-Murillas I. Mutation tracking in circulating tumour DNA predicts relapse in breast cancer. *Science Translational Medicine.* 2015;
70. Biankin. pancreatic cancer genome reveals aberrations in axon guidance pathway genes. *Nature.* 2012;
71. Maire. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: value of the detection of KRAS 2 mutations in circulating DNA. *Br J cancer.* 2002;
72. DAI. Combined detection of KRAS mutation and CA19-9 in plasma of patients with pancreatic cancer. *Chinese journal of surgery.* 2003;
73. Cheng. Analysis of circulating tumour DNA to predict prognosis and monitor treatment responses in metastatic pancreatic cancer patients. *International Journal of Cancer.* 2017;
74. Sausen. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nature.* 2015;
75. Sugimori M, Sugimori K, Tsuchiya H, Suzuki Y, Tsuyuki S, Kaneta Y, et al. Quantitative monitoring of circulating tumor DNA in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Cancer Sci.* janv 2020;111(1):266-78.
76. Yin Y, Sun M, Zhan X, Wu C, Geng P, Sun X, et al. EGFR signaling confers resistance to BET inhibition in hepatocellular carcinoma through stabilizing oncogenic MYC. *J Exp Clin Cancer Res.* déc 2019;38(1):83.
77. Yan L, Chen Y, Zhou J, Zhao H, Zhang H, Wang G. Diagnostic value of circulating cell-free DNA levels for hepatocellular carcinoma. *Int J Infect Dis.* févr 2018;67:92-7.

78. Blasi A, Patel VC, Adelmeijer J, Azarian S, Aziz F, Fernández J, et al. Plasma levels of circulating DNA are associated with outcome, but not with activation of coagulation in decompensated cirrhosis and ACLF. *JHEP Rep.* sept 2019;1(3):179-87.
79. Wang D, Hu X, Long G, Xiao L, Wang Z-M, Zhou L-D. The clinical value of total plasma cell-free DNA in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Ann Transl Med.* nov 2019;7(22):650-650.
80. Tang. Circulating tumor DNA in hepatocellular carcinoma: trends and challenges. *Cell and bioscience.*
81. Sawadogo A, Dib N, Cales P. Physiopathologie de la cirrhose et de ses complications. *Réanimation.* nov 2007;16(7-8):557-62.
82. Kelley RK, Magbanua MJM, Butler TM, Collisson EA, Hwang J, Sidiropoulos N, et al. Circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma: a pilot study of detection, enumeration, and next-generation sequencing in cases and controls. *BMC Cancer.* déc 2015;15(1):206.
83. Huang Z, Hua D, Hu Y, Cheng Z, Zhou X, Xie Q, et al. Quantitation of Plasma Circulating DNA Using Quantitative PCR for the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Pathol Oncol Res.* avr 2012;18(2):271-6.



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 : DERIDDER Prénom : Mathilde

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 11/5/2020

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

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la 6ème cause de cancer dans le monde. L'évaluation de la réponse tumorale aux différents traitements est fondée sur des imageries répétées. Le dosage de l'ADN circulant a déjà fait l'objet de nombreuses études dans certains cancers afin d'évaluer sa valeur diagnostique ou comme cible thérapeutique. Dans le CHC en revanche, peu d'études ont évalué les relations entre la réponse tumorale et la cinétique de l'ADN circulant avant et après traitement.

Méthode : Notre travail était une étude pilote, exploratoire, prospective sur 41 patients ayant un CHC (5 d'entre eux n'étaient pas cirrhotiques), dont 37 éligibles à un traitement (en dehors de la greffe), et 7 témoins cirrhotiques sans CHC. Un prélèvement d'ADN tumoral circulant a été réalisé avant traitement (C0), précocement après traitement (C1), et à 3 mois après le début du traitement (C2). La mesure de la concentration d'ADN circulant a été réalisée par PCR à partir de 2 gènes cibles codant pour MYC et EGFR.

Résultats : A l'inclusion, les niveaux d'ADN circulant étaient fortement corrélés à la sévérité de la cirrhose, que ce soit avec le score de Child-Pugh ou le score de MELD. En excluant les patients cirrhotiques décompensés on obtenait une tendance à une corrélation avec la taille de la tumeur. En matière de cinétique, on notait une forte augmentation du niveau d'ADN circulant en post-traitement précoce, comparativement aux prélèvements à T0 et à 3 mois. Chez les patients ayant reçu un traitement par chimioembolisation, le rapport C2/C1 semblait associé à la réponse tumorale à M6.

Discussion : Il semblerait que pour le CHC chez le patient cirrhotique, la cirrhose augmente le taux d'ADN circulant indépendamment du CHC. Il serait intéressant d'étudier la cinétique de l'ADN circulant dans une plus grande population de CHC sans cirrhose. Par ailleurs le taux d'ADN circulant post-traitement précoce, par son élévation rapide et intense, pourrait correspondre au relargage tumoral par la tumeur après traitement loco-régional, et constituer une piste de recherche de corrélation entre l'intensité de ce relargage et la réponse au traitement à 3 et à 6 mois chez un plus grand nombre de patients, notamment chez les patients traités par chimioembolisation.

Rubrique de classement : Hépatologie et Gastro-entérologie

Mots-clés : ADN circulant, Carcinome hépato-cellulaire, cinétique, surveillance, cirrhose

Président : Pr Serfaty

Asseseurs : Pr Reimund, Pr Bachellier, Dr Besch, Dr Pencreach, Dr Faitot

Adresse de l'auteur : 8 rue du faubourg de Saverne - 67000 STRASBOURG