UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021 N° : 285

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S Hépato-gastro-entérologie

PAR

DARRIUS Rémi

Né le 20/03/1993 à Bordeaux

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des carcinomes fibrolamellaires hépatiques multifocaux et facteurs pronostiques : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique française.

Président de thèse : MALOUF Gabriel, Professeur

Directeur de thèse : MALOUF Gabriel, Professeur

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNEE : 2021 N° : 285

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S Hépato-gastro-entérologie

PAR

DARRIUS Rémi

Né le 20/03/1993 à Bordeaux

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des carcinomes fibrolamellaires hépatiques multifocaux et facteurs pronostiques : étude observationnelle, rétrospective, multicentrique française.

Président de thèse : MALOUF Gabriel, Professeur

Directeur de thèse : MALOUF Gabriel, Professeur

1

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

Faculté de médecine maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GALY Michaël

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

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

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis — Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

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

BAHRAM Séiamak — Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène — Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique1/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01	Gastro-entérologie ; **hépatologie** Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : **Psychiatrie d'Adultes**
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	**Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ;** Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Opthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

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 Plastique et Maxillo-faciale / 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
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 - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	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-Vénéréologie
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 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô 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	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRPô NCS	• 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 Matfhieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / 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 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierrre	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
FAITOT François PO216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	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 / ICANS	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	NRPô 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
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• 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	NRPô CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	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 Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• 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 - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
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
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 II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatologie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• 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	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / PO217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Tranplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
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**
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
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-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	**Pneumologie** ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	**Gynécologie-Obstétrique** ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	**Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; **Radiothérapie** Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	**Anesthésiologie-réanimation** ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie PO196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	**Gynécologie-Obstétrique** ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatiqtiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	**Pédopsychiatrie** ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : **Hépatologie**
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• 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	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
CU : Chef d'unité fonctionnelle
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
(3)
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017
(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05	Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC		
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP		

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; **Radiothérapie**
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Parmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	**Pharmacologie fondamentale** ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Prédinique / 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-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	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
FILISETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme KEMMEL Véronique M0036		• 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 KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénéréologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise MO135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / 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 M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)

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

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

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

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

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

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

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

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

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

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

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

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

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

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- ***de droit et à vie*** *(membre de l'Institut)*
  CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
  Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- *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)
- *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
  BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

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

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 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 (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
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 (Hépato-Gastro-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 / 01.10.16)
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN 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) / 01.09.06
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
KREMER Michel / 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
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
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
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE 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) / 01.09.06
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) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
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) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : ***Nouvel Hôpital Civil :*** 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : ***Hôpital Civil :*** 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : ***Hôpital de Hautepierre :*** Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- ***Hôpital de La Robertsau :*** 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- ***Hôpital de l'Elsau :*** 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

---

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRETÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ETRE CONSIDERÉES 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'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

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

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

REMERCIEMENTS :

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Gabriel Malouf,
Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et de présider mon jury. Un immense merci pour votre soutien et votre accompagnement tout au long de ce travail qui m'aura permis de beaucoup apprendre sur la recherche clinique.

A Monsieur le Professeur Jean-Marie Reimund,
Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements, votre disponibilité et pour votre accompagnement tout au long de mon internat. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame la Professeure Marie Pierre Chenard,
Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Veuillez recevoir ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe Bachellier,
Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie de l'aide que vous nous avez fourni dans ce travail en nous mettant en contact avec les chirurgiens digestifs des autres villes.

A Monsieur le Professeur Emmanuel Boleslawski,
Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous remercie de l'aide précieuse que vous nous avez fourni dans ce travail en nous permettant d'inclure les patients pris en charge de votre centre et pour l'accueil de vos équipes lors de ma venue à Lille dans votre service.

A ceux et celles qui ont contribués à la formation,

A Bénédicte, ma première cheffe lorsque j'étais « bébé interne », sans toi je n'aurai pas résisté à ce premier semestre. Merci pour tout ce que tu m'as appris, je te suis profondément reconnaissant, merci pour ta gentillesse, ton humanité, tu es un véritable exemple pour moi.

A tout le service de Haguenau, Yves, Bacha, Annélie et Kevin, merci pour votre accueil incroyable, votre intégration à l'équipe, ce service est une petite famille, 6 mois que je n'oublierai jamais.

A toute l'équipe de Colmar, un semestre très enrichissant dans une équipe géniale ou j'ai pu grandir en tant qu'interne. J'ai hâte d'intégrer votre équipe en tant que Docteur Junior.

Au service d'Hautepierre, où j'aurai passé 3 semestres, pas des plus faciles mais qui m'auront permis de progresser et d'en arriver où j'en suis aujourd'hui.

Au service d'Oncologie du 6931, Justine, Frédéric et Sebastian merci de m'avoir fait découvrir l'oncologie avec toute votre humanité et votre bienveillance, cela n'a fait que confirmer ma volonté de faire de la cancérologie digestive. Merci à mes co-internes Laura et Colin et toutes ces grandes discussions dans le bureau du 6931.

A la filière digestive de l'ICANS, Meher, Pascale, Agathe et Hélène, merci pour votre accueil dans votre super équipe, j'aurai appris énormément à vos côtés.

A mes co-internes de l'ICANS, Hervé, Laryssa, Laekhena, Cynthia, Sophie, Simon et Isaline, merci de m'avoir accueilli comme si j'étais presque un oncologue.

A mes co-internes de gastro, Anne et Marion S. pour ce premier semestre ou une belle solidarité se sera créée, Laura, Daniel, Julien, Jérome, Lucile (et ton accueil plus que chaleureux à Strasbourg), Eloise, Victor, Mialy, Sebastian, Rawand, Marion G. (et ces semestres incroyables à Colmar et HTP), Hadrien, Paul et Clément, une sacré équipe, les journées DES resteront vraiment des souvenirs mémorables !

A mes amis,

Thomas et Elsa, ami de toujours, c'est grâce à des amitiés comme la nôtre que l'on arrive à se surpasser, tu auras toujours été là depuis le début, je mesure la chance d'une telle amitié.

Tristan et Julie, que de fous rires avec vous, une vraie bouffée d'oxygène à chaque fois qu'on vous retrouve, SOSlétis toujours présent. J'espère pouvoir venir vous voir à Paris (ou Toulouse…) plus souvent.

Antoine et Lucie, mes Choupitos, une rencontre incroyable comme je ne l'avais pas imaginé. Que de bons moments passés avec vous et encore tant de folles aventures à vivre ensemble !! Vous êtes des personnes incroyables !

Victor et Emilie, une forte amitié s'est créée en peu de temps, passer des moments avec vous est toujours un plaisir, j'ai encore beaucoup à apprendre de votre expertise dans le vin rouge et le saucisson.

Dimitri, l'homme aux 7 vies, tu es une personne incroyable, vraiment très heureux de t'avoir rencontré, j'ai découvert tes incroyables biceps, aussi hors norme que ta générosité.

Matthieu, avec toi nous avons traversé ces longues années d'études, toujours dans la bonne humeur, tu auras été d'un soutien sans faille, mon acolyte du BAC à la D4, du WE d'intégration à nos colles pré-ECN, tu m'auras permis de me surpasser et de garder le moral.

A tous nos amis Strasbourgeois, Lucas, Max, Charline, Pauline, Christian et Béatrice, grâce à vous nos années d'internat Strasbourgeois resteront un souvenir impérissable.

A ma famille,

A mes cousins et ma famille du Nord, pour votre soutien et votre motivation, je voyais à travers vous les étapes futurs qui m'attendaient et cela m'a donné de la force.

A Eric, Mylène et mes 3 supers cousines (Justine, Fanny et Clémence), toujours un plaisir de vous voir quand je rentre à Bordeaux.

A mes grands-mères, merci pour votre soutien, et pour tous ces moments heureux passés à vos côtés. J'espère vous rendre fières.

A ma belle-famille, vous m'avez toujours accueilli avec beaucoup de gentillesse et m'avez vu grandir au cours de ces études. Merci pour tout.

A mes parents et mon frère, merci d'avoir été là, de m'avoir toujours soutenu dans les moments difficiles, merci de m'avoir supporté dans mes périodes pré-examen alors que j'étais « un peu » susceptible, sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez apporté, j'espère vous rendre fier aujourd'hui.

A Mélanie, cette thèse est un peu aussi la tienne tant tu en auras entendu parler… Merci de m'avoir épaulé au long de toutes ces années, tu auras connu toutes les étapes de ces longues études et m'aura aidé à les traverser. Tu m'as accompagné dans cette aventure Strasbourgeoise où nous construisons notre vie et vivons des années magnifiques. J'espère que nous allons continuer ce chemin main dans la main encore longtemps. Tellement de projets à accomplir ensemble. Merci d'ensoleiller ma vie au quotidien. Je t'aime.

Table des matières

Première partie : Introduction 21
1. Epidémiologie 21
2. Facteurs de risque 22
3. Présentation clinique 23
4. Bilan biologique 23
5. Imagerie 24
5.1. Echographie 24
5.2. Scanner 25
5.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) 26
5.4. Imagerie nucléaire 27
6. Classification 27
7. Histologie 29
7.1. Examen macroscopique 29
7.2. Examen microscopique 30
7.3. Biologie moléculaire 32
8. Diagnostics différentiels 33
8.1. Hyperplasies nodulaires focales (HNF) 33
8.2. Hémangiome 34
8.3. Adénome hépatocellulaire 34
8.4. Carcinome hépatocellulaire 34
9. Prise en charge thérapeutique 35
9.1. Chirurgie 35
9.2. Transplantation hépatique 36
9.3. Place de la chimiothérapie 36
9.4. Place de l'immunothérapie et des thérapies ciblées 37
9.5. Chimio-embolisation 38
9.6. Radioembolisation 38
10. Pronostique 38
10.1. Tout stades confondus 38
10.2. Maladie localisée 39
10.3. Maladie métastatique 40
11. Résumé 40
Deuxième partie : Article 42
Troisième partie : Conclusion 62

Abréviations 64
Bibliographie 65

Table des illustrations

Figure 1 : Images scanographiques d'un CFL chez une femme de 18 ans 26
Figure 2 : IRM pondération T2 : CFL du segment IV/V hépatique..... 27
Figure 3 : « AJCC staging » 8ème édition 29
Figure 4 : Image de pièce opératoire d'un carcinome fibrolamellaire hépatique 30
Figure 5. Image de pièce opératoire d'un carcinome fibrolamellaire hépatique 30
Figure 6 : Image de pièce opératoire de carcinome fibrolamellaire hépatique sur fond noir..... 30
Figure 7. Carcinome fibrolamellaire : Hématoxyline Éosine (x40) 31
Figure 8. Carcinome fibrolamellaire hépatique : Hématoxyline Éosine (x200)..... 32
Figure 9. Kaplan Meier Recurrence free survival of multifocal Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with curative surgery A) multifocality B) portal thrombosis C) tumor size..... 58
Figure 10. Kaplan Meier curves of overall survival for Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in patients according to A) multifocality B) distant metastasis C) Performance Status 60

Table 1. Baseline Disease Characteristics and Treatments in 61 Evaluable Patients With fibrolamellar hepatocellular carcinoma..... 52
Table 2. Clinicopathological features of patients with multifocal versus unifocal fibrolamellar carcinomas 54
Table 3. Clinicopathological features of patients with multifocal versus unifocal fibrolamellar hepatocellular carcinoma..... 55
Table 4. Prognostic Factors for Recurrence Free Survival of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma after curative surgery (n=44) 56
Table 5. Prognostic Factors for Overall Survival of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in the Entire Cohort of Patients (n=61) 57

Première partie : Introduction

Les cancers primitifs du foie sont dominés par les carcinomes hépatocellulaires (CHC) représentant 78% des tumeurs hépatiques malignes, survenant majoritairement sur des foies cirrhotiques (1). Moins connus car beaucoup plus rares, les carcinomes hépatiques de type fibrolamellaires (CFL) sont un autre type de tumeur hépatique maligne.

Le premier cas a été décrit par Edmonson en 1956 (2). Ces tumeurs primitives du foie diffèrent du CHC conventionnel du fait de leurs caractéristiques épidémiologiques, histologiques, radiologiques, mais aussi de leur présentation clinique, leur prise en charge, et surtout, de leur meilleur pronostique.

Du fait de sa rareté, cette maladie est mal connue et la plupart des études comportent de faibles effectifs et sont nord-américaines. Par ailleurs la prise en charge thérapeutique est basée sur la chirurgie pour les tumeurs localisées mais pour les tumeurs métastatiques, la prise en charge n'est pas clairement codifiée et souvent centre dépendant.

1. Epidémiologie

Sur le plan épidémiologique, les CFL sont des tumeurs hépatiques extrêmement rares et représentent environ 1% des tumeurs hépatiques malignes (3). La rareté de cette tumeur limite l'évaluation claire de la différence de ses taux d'incidence entre les pays. Pour exemple, aux Etats-Unis 1% des tumeurs malignes hépatiques sont des CFL, contre 5,8% au Mexique (4).

L'étude regroupant le plus de patients, à ce jour, a été publiée par Mavros et al. en 2012, il s'agit d'une méta analyse composée de 35 études, internationales, incluant 575 patients (5). Une autre série importante est américaine, publiée par Eggert et al. en 2013 et incluait 191 patients atteints d'un CFL, diagnostiqués entre 2000 et 2010 (6). Une série américaine plus récente publiée en janvier 2021 par Ramai et al incluait 300 patients diagnostiqués entre 2000 et 2016 (7).

Dans la première série, l'âge médian au diagnostic était de 21 ans (de 1 à 62 ans) (5), il était de 25 ans dans l'étude de Njei (8), de 27 ans dans la cohorte américaine de Ramai (7). Dans la plupart des études

environ 60% des patients ont moins de 40 ans au diagnostic (3,6). L'incidence est extrêmement basse, estimée à 0,02 cas pour 100 000 habitants/an aux Etats-Unis, et semble se répartir de manière biphasique avec un premier pic d'incidence entre 15 et 19 ans et un second entre 70 et 74 ans (7). Globalement sur les 20 dernières années, l'incidence semble stable aux Etats-Unis (6,7).

Contrairement au CHC où la prédominance masculine est évidente (4 à 8 fois plus fréquent chez l'homme (3) (notamment en lien avec la consommation d'alcool), l'incidence semble être similaire chez les hommes et les femmes (3,5,6), bien que certaines études montrent une légère prédominance masculine avec 61.3% d'hommes dans l'étude de Ramai (7). Il ne semble pas exister de prédominance ethnique dans l'incidence du CFL. (6,7)

La grande particularité des CFL, en comparaison au CHC, est de survenir sur des foies non pathologiques dans la très grande majorité des cas (3% de foies cirrhotiques, 2% infectés par le virus de l'hépatite B et 1% infectés par le virus de l'hépatite C) (5), cette particularité explique en partie pourquoi cette maladie touche des sujets plus jeunes et pourquoi le pronostic est nettement meilleur (patients en meilleur état général avec moins de comorbidités).

2. Facteurs de risque

Les facteurs de risques ne sont actuellement pas connus et il semble très difficile, du fait de la rareté, de cette maladie de pouvoir les déterminer. L'alcool ne semble pas impliquer dans la carcinogénèse, en effet la consommation d'alcool chez les patients atteints de CFL est similaire à celle de la population générale. Aucun lien n'a pu être démontré entre CFL et hépatites virales. L'infection par les hépatites virales est bien moins fréquentes dans CFL que dans les CHC (9). Aucune étude n'a pu montrer d'implication du tabac dans la cancérogénèse de cette maladie, de même que le rôle de la stéatose hépatique ou de la présence d'antécédents familiaux. La contraception oestro-progestative ne semble pas non plus être un facteur favorisant (9).

3. Présentation clinique

La présentation clinique est variable et les symptômes surviennent souvent à un stade avancé de la maladie. L'apparition des symptômes peut précéder parfois de plusieurs mois le diagnostic de la maladie, dans une population jeune souvent en bon état général, pour laquelle le diagnostic de néoplasie n'est pas la première hypothèse. Les symptômes sont variables : douleurs abdominales (hypochondre droit, flanc droit et épigastre) qui est le symptôme le plus fréquemment retrouvé (72% des patients), suivi par la distension abdominale (44%), l'anorexie (32%), la fièvre et l'ictère (10). D'autres symptômes peuvent être retrouvés tels que des nausées, une masse palpable, une hépatomégalie plus ou moins associée à des douleurs en hypochondre droit, des ballonnements, une dyspepsie. Des cas de gynécomastie sont décrits chez l'homme (aromatisation des androgènes), ou encore d'hépatite aigue fulminante, de thrombose veineuse récidivante, d'obstruction de la veine cave, d'hémopéritoine sur rupture de la tumeur, d'encéphalopathie, d'anémie, ou d'hypoglycémie (par utilisation du glucose par la tumeur)(11). Dans un certain nombre de cas le diagnostic est de découverte fortuite, lors d'un bilan biologique ou d'un examen d'imagerie prescrit pour un tout autre motif.

4. Bilan biologique

Biologiquement, le bilan hépatique est le plus souvent peu modifié ou normal (4,12,13). L'anomalie la plus fréquente est la cholestase, avec des cas ou les phosphatases alcalines dépassent les 1000 IU/ml, ceci étant le reflet de l'envahissement des voies biliaires, phénomènes se majorant avec la taille de la tumeur (13). Pour exemple, une série datant de 1988 publiée par Berman et al. incluant 19 patients, objectivait une cholestase chez 70% des patients (14). Concernant la bilirubine, les élévations sont retrouvées chez 10 à 20 % des patients et volontiers pour des tumeurs volumineuses (14,15).

Les enzymes hépatiques (ASAT : Aspartate-Amino-Transférase et ALAT : Alanine-Amino-Transférase) peuvent être normales (absence de cytolyse sur les 10 patients inclus dans cette étude canadienne de Hemming et al. (16)) ou peu élevée (cytolyse hépatique chez 12 des 14 patients inclus dans cette étude

de Craig et al., mais seulement 6 patients avec une cytolyse supérieure à 3 fois la normale)(15). Le taux de prothrombine n'est pas modifié chez ces malades sans hépatopathie sous-jacente pour la grande majorité.

L'alpha fœtoprotéine (AFP) peut être normale ou faiblement augmentée, seulement 6% des patients inclus dans l'étude de Malouf et al (17) ou encore 7% dans l'étude de Stipa et al. (18). Certaines études montrent cependant que l'élévation de l'AFP serait un facteur indépendant de mauvais pronostic (19) de plus. Son augmentation, notamment chez les patients plus âgés, pourrait inciter à un traitement par SORAFENIB dans l'idée d'une composante de carcinome hépatocellulaire (CHC) chez ces patients (20). Il semble difficile avec les données actuelles de déterminer une association entre l'élévation de l'AFP et le degré de différenciation tumoral. Une élévation importante de l'AFP doit cependant faire réorienter le diagnostic vers un CHC.

Chez ces patients jeunes, souvent en bon état général au diagnostic et sans hépatopathie sous-jacente, l'albumine est normale ou faiblement diminuée et pourrait être un facteur pronostic (9). Une anémie au diagnostic est peu fréquente, 3 sur 12 patients au diagnostic dans la série de Craig et al. (15).

A noter que certains patients avaient une augmentation des taux sériques de vitamine B12, de transcobalamine ou encore de neurotensine, marqueurs ayant une trop faible sensibilité et spécificité pour apporter un intérêt dans le diagnostic (21).

5. Imagerie

5.1. Echographie

L'échographie est souvent le premier examen morphologique réalisé dans l'histoire de la maladie des patients. Il ne permet pas à lui seul de poser le diagnostic mais amène à des examens complémentaires plus poussés (imagerie en coupe, biopsie). L'aspect échographique n'est pas spécifique. On peut distinguer une volumineuse masse bien définie, avec une échogénicité variable, une cicatrice centrale est visible dans 50 % des cas (22,23). L'échographie de contraste ultrasonore peut aider à différencier

un CFL d'une hyperplasie nodulaire focale (un des principaux diagnostic différentiel), en effet, la prise de contraste est systématique au temps portal, contrairement à un CFL qui ne prendra le contraste qu'au temps artériel (23).

5.2. Scanner

Un scanner injecté en 4 temps (sans injection, temps artériel, temps portal et temps tardif) est indispensable dans la prise en charge initiale. Il mettra en évidence une volumineuse tumeur intrahépatique, bien définie, aux contours lobulés et hétérogènes.

- Au temps non injecté : la tumeur apparait hypodense (91% des cas)
- Au temps artériel : rehaussement hétérogène de la tumeur (82% des cas)
- Au temps portal : prise de contraste variable, 36% des CFL apparaissent hyperdenses, 18% hypodenses et 46% isodenses.
- Au temp tardif : la tumeur apparait isodense (67% des cas) (24)

Dans la série de Ganeshan et al. (24), une cicatrice centrale hypodense, comparée au parenchyme hépatique adjacent au temps artériel et portal, était visible dans 100 % des cas. Au temps tardif, un rehaussement au sein de la cicatrice centrale était visible dans 12% des cas (56% dans la série de Ichikawa et al. et 25% dans la série de McLarney et al.)(25,26). Cette dernière caractéristique radiologique est présente dans les hyperplasies nodulaires focales (HNF). A la différence des HNF, les CFL peuvent présenter une calcification centrale, éléments déterminant pour le diagnostic différentiel. Une dilatation des voies biliaires est visible dans 33 à 45% des cas (24,26).

Un envahissement tumoral de la veine porte, de la veine hépatique et de la veine cave inférieure est observé dans respectivement 54%, 48%, et 42%. Un thrombus tumoral dans la veine porte et dans la veine cave inférieure est visible dans 6% et 3% des cas respectivement (24).

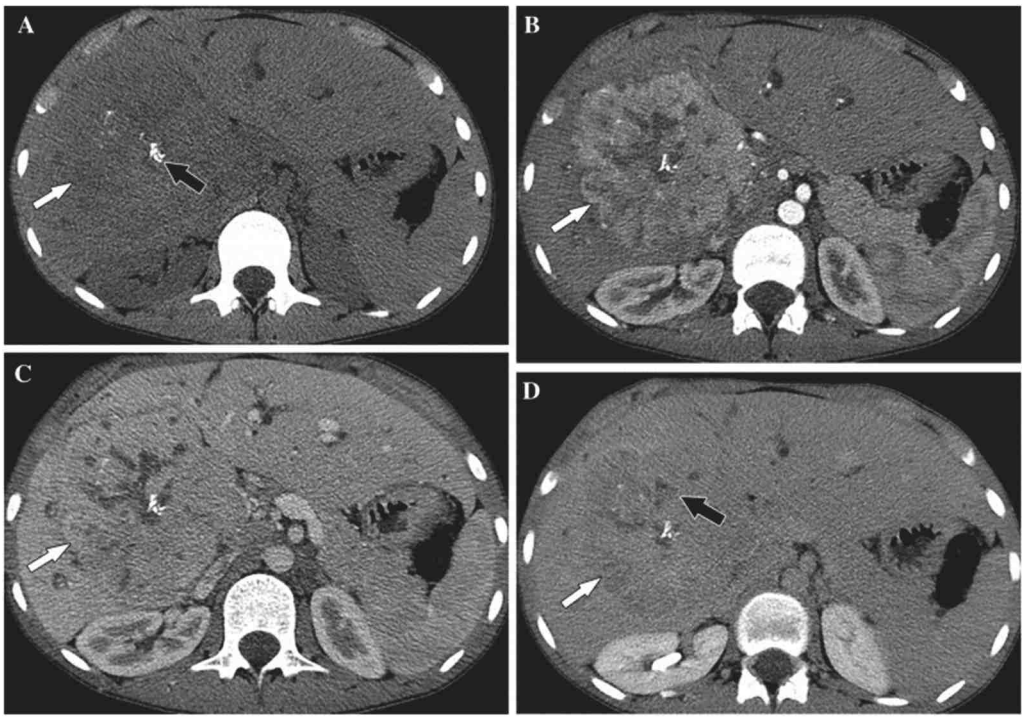


Figure 1 : Images scanographiques d'un CFL chez une femme de 18 ans. A : coupe axiale avant injection de produit de contraste, large tumeur unique hypodense (flèche blanche), avec calcification centrale (flèche noire). B : coupe axiale au temps artériel, rehaussement hétérogène au sein de la masse (flèche blanche). Une grande cicatrice calcifiée, stellaire centrale est visible au sein de la masse. C : coupe axiale au temps portal, tumeur isodense (flèche blanche) en comparaison au parenchyme hépatique adjacent. Ganeshan et al. (25)

5.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

En IRM, les CFL apparaissent hypo-intenses en pondération T1 et hyperintenses en pondération T2. La cicatrice centrale est hypo-intense aussi bien en pondération T1 que T2, ce qui les différencie de certaines tumeurs bénignes (notamment les HNF dont la cicatrice centrale est hyper-intense en T2) (27). La calcification centrale est rarement visible en IRM. Lors de l'injection de Gadolinium, la prise de contraste est similaire à celle du scanner (prise de contraste hétérogène au temps artériel puis lésion devenant isodense ou hypodense au temps portal et tardif) (11,28). Les CFL ne prennent pas le contraste aux produits de contrastes spécifiques hépato-biliaires (tels que le Gadolinium EOB-DTPA ou le Gadolinium BOPTA), cette caractéristique peut aider à la différenciation avec les HNF (29). En séquence de diffusion, il existe une restriction de la diffusion.

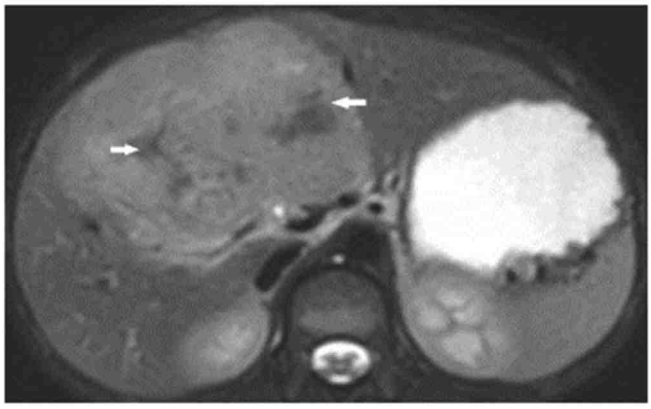


Figure 2 : IRM pondération T2 : CFL du segment IV/V hépatique, avec cicatrice centrale hypodense (flèche blanche). Chaudhari et al. (11)

5.4. Imagerie nucléaire

Très peu de données dans la littérature traitent du rôle de la tomographie par émissions de positons au 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG-PET/CT) et sont basées sur de petites séries. L'avidité au 18F-fluorodésoxyglucose est d'environ 75%. Le 18F-FDG-PET/CT pourrait avoir un rôle dans la localisation de lésions secondaires et pourrait permettre de différencier les CFL des HNF (ne fixant pas au 18F-FDG-PET/CT) (30,31). Devant le peu de données disponible dans la littérature, il est difficile de définir la place du 18F-FDG-PET/CT dans la prise en charge des CFL. Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'avidité du CFL au TEP scanner utilisant la 18F-choline, marqueur utilisé dans le CHC.

6. Classification

Le stade TNM des CFL est basé sur la 8ème classification «AJCC » des CHC, mise à jour en 2017 (32). La taille médiane de la tumeur au diagnostic est de 12cm (Q1-Q3 : 4-20) (5). Dans 30 à 40% des cas, il s'agit d'une maladie localement avancée (envahissement ganglionnaire loco-régional) et dans 33% des cas, la maladie est métastatique d'emblée (12,33) . Dans la série de Ramai et al. la plupart des tumeurs sont modérément différenciées (20.7%), suivi par les peu différenciées (7.7%) et les bien différenciées (7%). Aucun cas de tumeur indifférenciée n'était décrit, cependant beaucoup de tumeurs n'étaient pas

gradées (64.7%)(7). Dans cette même série, le stade I était le plus fréquent au diagnostic (21.7%) suivi par les stades III (20%), les stades IV (20.3%) et les stades II (6.3%). Chez 31.7% des patients, le stade était inconnu. Des chiffres similaires sont retrouvés dans d'autres séries, 41.2% de tumeurs localisées, 23.5% de tumeurs localement avancées, 23.5% de maladies métastatiques au diagnostic et 11.8% des patients pour qui le stade n'était pas connu dans l'étude de El-Serag et al. (3). Ou encore dans l'étude de Eggert et al. : 45% de tumeurs localisées, 27% de tumeurs localement avancées, 16 % de maladies métastatiques d'emblée et 13% des patients pour qui le stade n'était pas connu (6). Des chiffres similaires sont retrouvés dans les autres études (6,12). Dans 14 à 20 % des cas les CFL se présentent sous une forme multifocale avec plusieurs nodules intra-hépatiques (33–35). Dans le CHC traditionnel, l'envahissement ganglionnaire est corrélé à la taille de la tumeur primitive et est un facteur de mauvais pronostic (les tumeurs de moins de 3 cm sont rarement accompagnées d'adénopathies métastatiques, alors que 40% des tumeurs de plus de 10 cm le sont). De plus les patients avec une cirrhose ont moins souvent une atteinte ganglionnaire que les patients non cirrhotiques. Des études ont montrées que les CFL avaient un envahissement ganglionnaire au diagnostic plus fréquent que les CHC, probablement en lien avec une taille tumorale plus importante au diagnostic et des foies non cirrhotiques (12). Une atteinte ganglionnaire classe la maladie en stade IV selon la classification « AJCC », ce qui en fait un facteur de mauvais pronostic mais n'est pas un critère de non résécabilité.

	Primary tumor (T)	Regional lymph nodes (N)		Distant metastases (M)	
T1a	Solitary tumor ≤2 cm with/without vascular invasion	Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed	M0	No distant metastasis
T1b	Solitary tumor >2 cm without vascular invasion	N0	No regional lymph node metastasis	M1	Distant metastasis
T2	Solitary tumor >2 cm with vascular invasion or multifocal tumors, none >5 cm	N1	Regional lymph node metastasis		
T3	Multifocal tumors at least one of which is >5 cm				
T4	Single tumor or multifocal tumors of any size involving a major branch of the portal vein or hepatic vein or tumor(s) with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of visceral peritoneum				
Stage					
Stage IA	T1a	N0	M0		
Stage IB	T1b	N0	M0		
Stage II	T2	N0	M0		
Stage IIIA	T3	N0	M0		
Stage IIIB	T4	N0	M0		
Stage IVA	Any T	N1	M0		
Stage IVB	Any T	Any N	M1		

Figure 3 : « AJCC staging » 8ème édition

7. Histologie

La biopsie dans le but d'un diagnostic histologique est indispensable. Cette tumeur présente des caractéristiques macroscopiques, histologiques et moléculaires bien spécifiques qui permettent de les distinguer des CHC. Il a notamment été montré un sous type de tumeur les CFL mixte (composante de CFL et composante de CHC) avec des caractéristiques biomoléculaires et une présentation clinique différente, dont la prise en charge est plus proche de celle du CHC (17).

7.1. Examen macroscopique

La présentation la plus fréquente est celle d'une volumineuse tumeur unique, avec une cicatrice centrale dans plus de deux tiers des cas, au sein d'un parenchyme hépatique sain. La présence de plusieurs nodules est aussi possible. Certaines séries rapportent une prédominance de tumeurs dans le lobe hépatique gauche. On peut noter une teinte verte sur fond brun, due à la production de bile par les cellules néoplasiques (15,36).

Figure 5. Image de pièce opératoire d'un carcinome fibrolamellaire hépatique. Smith et al. (24)

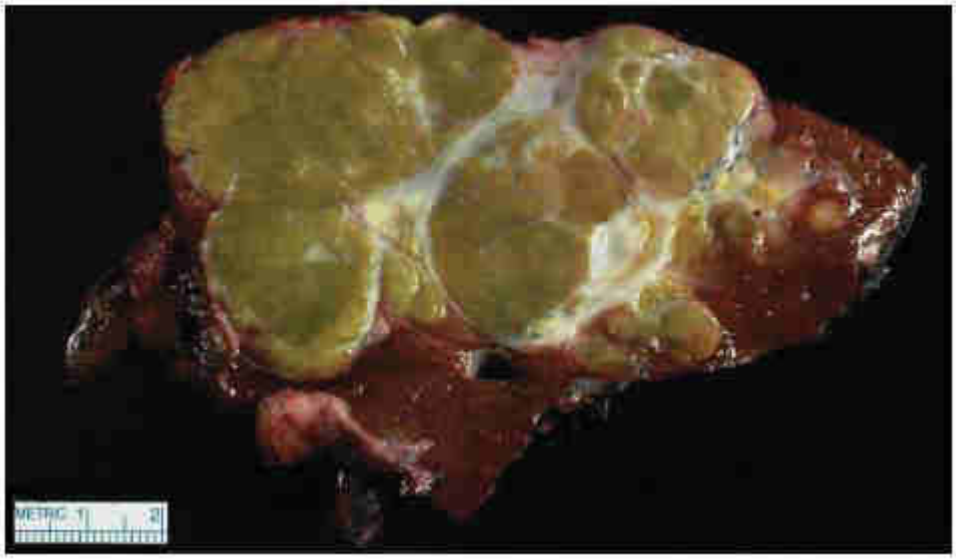


Figure 6 : Image de pièce opératoire de carcinome fibrolamellaire hépatique sur fond noir. Graham et al. (23)

7.2. Examen microscopique

Histologiquement, ces tumeurs présentent des caractéristiques morphologiques typiques, avec des cellules tumorales hépatiques polygonales bien différenciées contenant un cytoplasme granulaire éosinophile (reflet de la présence de nombreuses mitochondries) entouré d'un stroma fibreux. Les cellules tumorales sont généralement disposées en travées trabéculaires, séparées par des rubans de fibrose interposés. D'autres caractéristiques morphologiques communes comprennent la cholestase intracellulaire et canaliculaire et les calcifications qui peuvent se trouver à l'intérieur des cellules

tumorales ou dans les bandes fibreuses, caractéristique cependant non spécifique des CFL (11,12,36). Les données d'un consortium de recherche sur les CFL indiquent que 42 % des patients présentent une invasion vasculaire, la majorité d'entre eux présentant une invasion vasculaire majeure (branche majeure de la veine hépatique ou porte)(12). En immunohistochimie, le CFL présente quelques similitudes avec le CHC, notamment une fixation à la paraffine hépatocytaire 1. Cependant, contrairement au CHC, les CFL présentent souvent une forte coloration pour CK7, CD 28 et l'antigène de la membrane épithéliale, qui sont caractéristiques de la différenciation biliaire, ainsi que des marqueurs de la différenciation hépatique (CK1, CK2, CK3, CK4) (11,37).

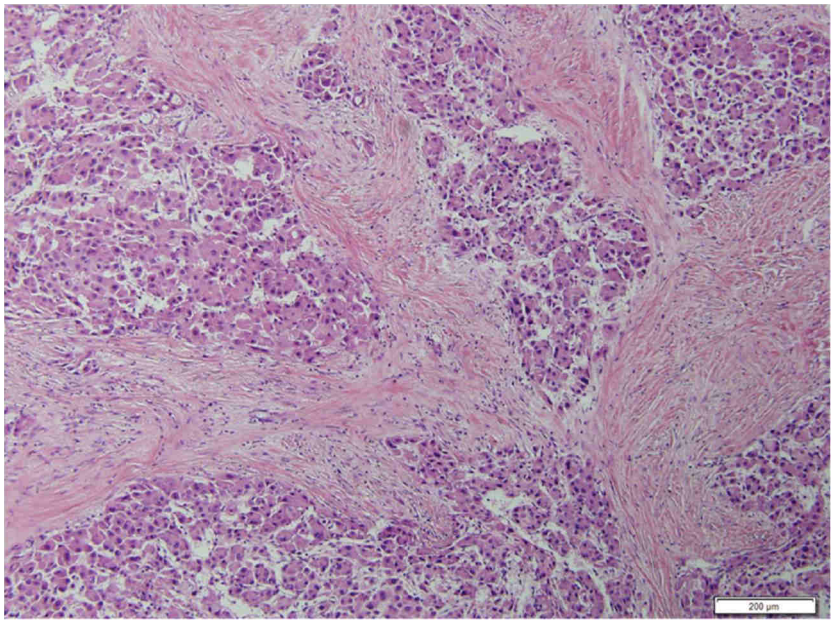


Figure 7. Carcinome fibrolamellaire : Hématoxyline Éosine (x40) ; larges nids et travées de cellules tumorales présentant des atypies nucléaires modérées, entourées de larges septas fibreux.

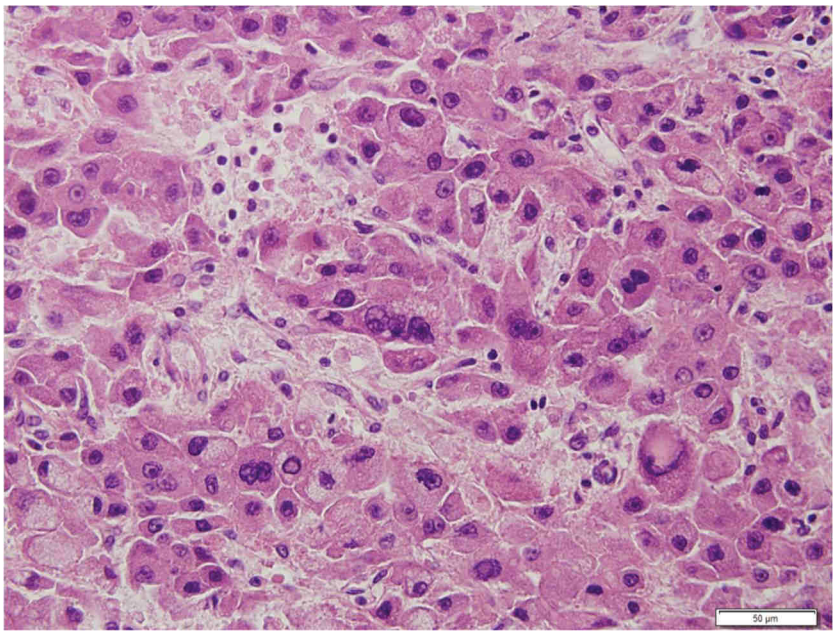


Figure 8. Carcinome fibrolamellaire hépatique : Hématoxyline Éosine (x200) ; cellules tumorales de grande taille, au cytoplasme éosinophile abondant, avec un pléomorphisme nucléaire modéré à marqué et des nucléoles proéminents.

7.3. Biologie moléculaire

En 2014, Honeyman et al. ont mis en évidence un gène transcrit de fusion DNAJB1-PRKACA très fortement spécifique des CFL, en faisant le meilleur marqueur histologique pour le diagnostic (38). Ce marqueur n'est cependant pas pathognomonique des CFL car il a été retrouvé dans certaines tumeurs oncocytiques pancréatobiliaires (39). La conséquence d'une délétion dans le chromosome 19 est la fusion de 2 gènes DNAJB1 et de la sous-unité catalytique de la protéine kinase A (PRKACA). Le transcrit de fusion codant pour une protéine de fusion conservant l'activité kinase (Aurora kinase A) (40,41).

Il a aussi été mis en évidence que les CFL ont un profil génomique particulier avec notamment une surexpression de l'oncogène ERBB2 et une surexpression de gènes impliqués dans la glycolyse pouvant expliquer l'hyperplasie mitochondriale de ces tumeurs. De plus les CFL surexpriment plusieurs gènes des tumeurs neuroendocrines tel que la pro hormone convertase 1 (PSCK1), ceci soulevant l'hypothèse de l'origine neuroendocrine de ces tumeurs (42). Cette caractérisation moléculaire a non seulement un intérêt diagnostic mais aussi thérapeutique car cela pourrait permettre l'utilisation de thérapies ciblées (telle que les inhibiteurs de tyrosine kinase). Une autre étude a mis en évidence que les CFL

avait une activation de mTORC1 et une surexpression de FGFR1, ceci laissant supposer une potentielle réponse à des inhibiteurs de FGFR1 ou à des analogues de rapamycine dans le traitement des formes non opérables (43). Une équipe américaine a étudié 32 cas de CFL et a mis en évidence que 63% des tumeurs présentaient une expression membranaire de PD-L1 sur les cellules tumorales, et près de 70 % des cas présentaient des lymphocytes infiltrant la tumeur et des macrophages associés à la tumeur PD-L1+ (44).

8. Diagnostics différentiels

Le caractère hypervasculaire des CFL peut porter à confusion avec d'autres tumeurs hépatiques bénignes ou malignes en imagerie, telles que les hyperplasies nodulaires focales (HNF), les hémangiomes, les adénomes hépatiques et les CHC. Devant ces similitudes en imagerie, une biopsie de la lésion est nécessaire pour le diagnostic de certitude.

8.1. Hyperplasies nodulaires focales (HNF)

L'hyperplasie nodulaire focale est un amas de cellules du foie (hépatocytes), organisées à l'intérieur de nodules fibreux, dont la taille varie entre 1 et 10 centimètres, avec une cicatrice centrale. Elle apparaît chez les femmes jeunes, cette tumeur ne se complique jamais. On estime que l'HNF touche 0.03 % de la population.

Radiologiquement il s'agit du principal diagnostic différentiel, les HNF apparaissent hyperdenses au temps portal, à la différence du CFL qui apparait hypodense (23). Longtemps, le rehaussement au temps tardif de la cicatrice centrale fut considéré comme pathognomonique des HNF, on sait maintenant que c'est un aspect décrit aussi dans les CFL. Cependant, à la différence des HNF, une calcification de la cicatrice centrale peut être visible dans les CFL (24,45).

En IRM, la cicatrice centrale apparait hyperdense en pondération T2 dans les HNF, alors qu'elle apparait hypodense dans les CFL (12).

8.2. Hémangiome

Autre tumeur hépatique bénigne, les hémangiomes (ou angiomes hépatiques) sont issus de malformations vasculaires, visibles sous la forme d'une petite masse composée de vaisseaux anormaux, située en intra-hépatique. Sa taille est généralement stable et inférieure à quatre centimètres. Il ne dégénère jamais et se complique exceptionnellement. La prise de contraste de cette lésion est assez spécifique avec un rehaussement en « mottes » périphériques progressant vers le centre de la tumeur et finissant par la remplir totalement. Cette caractéristique n'est pas visible dans les CFL (46).

8.3. Adénome hépatocellulaire

Tumeur hépatique bénigne rare, essentiellement retrouvée chez la femme jeune sous contraception oestroprogestative. Au scanner, cette lésion apparait hypervasculaire au temps artériel alors que les CFL ont un rehaussement hétérogène (47).

8.4. Carcinome hépatocellulaire

Les CHC sont les tumeurs hépatiques malignes les plus fréquentes. La principale différence avec les CFL est de survenir chez des patients jeunes sans hépatopathie sous-jacente (pas de consommation d'alcool excessive, pas d'hépatite virale…). En effet, le diagnostic de CFL doit être remis en question en cas de cirrhose sous-jacente et faire évoquer le diagnostic de CFL mixte, dont la prise en charge est plus proche de celle du CHC (17).

Radiologiquement, les CHC présentent une prise de contraste périphérique a temps artérielle et un rehaussement prolongé dans les phases tardives, alors que les CFL ont tendance à prendre le contraste de manière hétérogène sur la phase artérielle et sont isodenses sur les phases tardives (12).

Une autre différence majeure, comme vu précédemment est l'absence d'élévation de l'alphafoetoprotéine. Encore une fois, l'élévation de l'AFP doit réorienter le clinicien vers le diagnostic d'un CHC mixte (17).

9. Prise en charge thérapeutique

9.1. Chirurgie

Concernant la prise en charge thérapeutique, la maladie survenant chez des patients jeunes, souvent en bon état général et sur des foies non cirrhotiques, la chirurgie est le traitement à privilégier et faisable même en cas de volumineuse tumeur. Dans les séries, entre 60 et 70% des patients sont opérés, avec dans 70 % des cas des hémi-hépatectomies ou des hépatectomies élargies (48,49), environ 24% des patients bénéficient d'une hépatectomie partielle ou « mineure » (48). La taille moyenne de la tumeur réséquée varie entre 9 et 13 cm (10,18,24). L'hépatectomie doit être associée à un curage ganglionnaire (le long de la veine porte, de la veine cave inférieur, de l'artère hépatique et du pédicule hépatique) (12,50). Un envahissement ganglionnaire est retrouvé dans 30 à 60 % des cas, ce qui en fait un facteur pronostic majeur.

La survie moyenne à 5 ans varie de 26 à 76% selon les séries avec des médianes de survie entre 32 à 174 mois chez les patients opérés (51). La survie sans récidive à 5 ans varie entre 18% à 45% selon les séries. Cependant, une stratégie chirurgicale agressive même chez les patients récidivants semble bénéfique en terme de survie globale, d'autant plus que la récidive est uniquement hépatique dans environ 40% des cas (17,18,31,34,51).

Le taux de résection avec marges saines est estimé de 54 à 83 %. Une résection en marges saines est un facteur de bon pronostic (51.6% de survie à 5 ans vs 42.6% de survie à 5 chez les patients en marges non saines dans la série de Darcy et al.) (10).

La récidive après une chirurgie complète est élevée (de 33 à 100%), la récidive est souvent précoce (en moyenne entre le 10ème et le 33ème mois), les récidives après 5 ans de la chirurgie sont beaucoup plus rares (51).

9.2. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique est une autre option thérapeutique potentiellement curatrice, chez les patients dont la tumeur est trop volumineuse pour être réséquée mais reste limitée au foie (52). Il est difficile de juger de l'efficacité de la transplantation hépatique tant les séries sont limitées à de petits effectifs.

Dans la méta-analyse de Mavros et al. (5), regroupant les résultats de 14 études dont 109 patients transplantés hépatiques, parmi elles, 6 études reportaient des données sur la survie sur 79 patients, les survies à 1,3 et 5 ans étaient de 63-100%, 43-75% et 29-55%. Il semblait dans cette étude que la survie était moins bonne chez les patients transplantés, comparée à celles des patients ayant bénéficiés d'une résection chirurgicale. Une série de 9 patients transplantés, publiée par El-Gazzaz et al., la survie à 1, 3 et 5 ans était respectivement de 90, 75 et 50% (53). Njei et al. ont montré que la survie chez les patients opérés pour un CFL était meilleure que celle des patients opérés pour un CHC, cependant il n'était pas mis de différence de survie concernant la transplantation (8). Une autre série regroupant 63 patients transplantés pour un CFL, publiée par Atienza et al., montrait une survie comparable aux patients transplantés pour un CHC (54).

9.3. Place de la chimiothérapie

Pour les patients dont la tumeur est non résécable, un traitement par chimiothérapie est habituellement réalisé mais aucun traitement n'a été approuvé à ce jour dans cette indication (31). Dans certain cas une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante peut aussi être utilisée sans que sa place soit clairement définie (5). Les CFL sont des tumeurs peu chimio-sensibles ; les chimiothérapies utilisées sont les sels de platines (oxaliplatine et cisplatine), le 5FU, la gemcitabine, l'irinotecan et l'interféron alpha (35,55,56). Selon une étude anglaise, le traitement semblant donner les meilleurs résultats est l'association de 5FU/Interferon-a-2B avec une médiane de temps avant échec du traitement de 23,5 mois contre 7,4 pour les autres thérapies, avec une bonne tolérance du traitement (57,58). Un autre schéma de chimiothérapie largement utilisé est l'association

gemcitabine/oxaliplatine, ou encore de 5FU/acide folique/oxaliplatine avec des réponses très modestes (11). Un cas de réponse complète sous GEMOX a néanmoins été décrit (59). Une étude a évalué le Sorafenib sur 10 patients, l'efficacité était plus que médiocre avec 80% de progression, 20% de réponse partielle et 10% de perdus de vue (49)

9.4. Place de l'immunothérapie et des thérapies ciblées

Une étude récente de 2021, a rapporté 2 cas de patients ayant bénéficié d'un traitement par Atezolizumab-Bevacizumab. Les 2 patients ont progressé sous ce traitement, à noter cependant un mauvais état général lors du début du traitement et l'administration de seulement 2 et 3 cures. De plus le statut PDL1 de la tumeur n'était pas connu (60). Une autre étude allemande de 2019 rapportait le cas d'un patient de 29 ans traité par Pembrolizumab en 2ème ligne d'un CFL métastatique. Là encore le scanner de réévaluation réalisé après 2,5 mois de traitement montrait une progression de la maladie. Le statut PDL1 n'était pas connu chez ce patient (61). L'équipe de la Mayo Clinic a rapporté le cas d'un patient dont 10% des cellules tumorales surexprimées PD-L1, traité par Nivolumab, en réponse complète après 2 mois de traitement, réponse complète maintenue à 11 mois (62).

En mars 2021, Gottlieb et al. ont publié une série de 14 patients traités par une « triple thérapie » : 5-FU, interféron et Nivolumab, avec 5 patients en rémission clinique, 8 patients stables et 1 patient en progression (63). En 2020 un essai de phase II avec une molécule ciblant l'Aurora kinase A (protéine résultant du transcrit de fusion DNAJB1-PRKACA, impliqué dans la cancérogénèse des CFL), a été publié avec des résultats négatifs (64).

Des études avec l'utilisation d'anti FGFR1 ou d'analogues de la rapamycine, sembleraient intéressantes. En effet il a été montré une activation de mTORC1 et une surexpression de FGHFR1 dans les CFL (43). Un exemple retrouvé dans la littérature d'un patient dont la tumeur était pS6 positive, marquant une activité de mTORC1, a été traitée par Everolimus avec une réponse partielle et une nette amélioration de la qualité de vie, maintenue pendant 10 mois (65).

A ce jour, très peu de données sur l'efficacité d'une immunothérapie dans le traitement du CFL sont disponible.

9.5. Chimio-embolisation

La chimio-embolisation artérielle semble être un traitement envisageable en cas de tumeur inopérable mais localisée. Sa place en traitement néo-adjuvant n'est pas clairement définie mais est utilisée par certaines équipes. Différentes molécules sont utilisées : doxorubicine, cisplatine et mitomycine-C (49).

9.6. Radioembolisation

Un rapport de cas fait référence d'une patiente ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant par chimio-embolisation suivi de 2 séances de radio-embolisation avec de l'Yttrium90, l'une pour le foie gauche et l'autre pour le foie droit (tumeur initiale de 9.5 cm). Le traitement s'est avéré très efficace avec une réduction du volume tumorale de 350 cm^3 à 20 cm^3 à 7 mois, ayant permis une résection chirurgicale en marge saine (66). Un deuxième rapport de cas chez un patient de 16 ans inopérable a montré une diminution en taille de 20% de la tumeur après une unique séance, sans complication liée au geste (67).

10. Pronostique

Les facteurs pronostiques sont globalement mal connus et sont basés sur des études de faibles effectifs.

10.1. Tout stades confondus

Tout stades confondus, les CFL ont un meilleur pronostic que les CHC, c'est ce que confirme notamment cette méta analyse publiée par Njei et al comparant 368 patients atteints de CFL à 9877 CHC, la survie moyenne à 5 ans était plus élevée dans le groupe de CFL (RR, 2.09; 95% CI, 1.38–3.16) (8).

Une autre étude a comparé un groupe de patient atteint d'un CFL opéré (65 patients) à un groupe de patient atteint d'un CHC sur foie sain opéré (158 patients). Les CFL étaient associé à un taux de récidive plus important (10% de survie sans récidive à 5 ans contre 55% dans le groupe CHC sur foie sain), mais la survie à 5 ans entre les 2 groupes étaient comparables (58% pour les CFL versus 67% pour les CHC) (68).

Tout stades confondus, la survie à 1 an est estimée entre 62,5% et 100%, à 3 ans entre 14 et 90% et à 5 ans entre 0 et 70% avec une médiane de survie entre 14 et 112 mois (5).

10.2. Maladie localisée

Le nombre de patients résécables au diagnostic est de 55 à 77% selon les séries (18,48,49). La survie à 5 ans est d'environ 70% chez les patients opérés contre 0% chez les patients non opérés (5). Les facteurs semblant avoir un impact pronostic péjoratif sur la survie sont l'âge, le stade de la maladie, les tumeurs multiples, une thrombose porte, une invasion vasculaire, un envahissement ganglionnaire et une chirurgie incomplète (11,69).

La récidive survient chez 33 à 100 % selon les séries, la survie sans récidive à 5 ans est estimée entre 18 et 45 % selon les séries avec une médiane de survie sans récidive entre 10 et 33 mois (5,18,34). Dans la série de Groesch et al. concernant 35 patients opérés, parmi les patients ayant atteint 4 ans de suivi sans récidive, aucun n'a développé de récidive par la suite (34). Les sites de récidives sont le plus souvent extra-hépatiques, la récidive était hépatique dans 17% des cas, extra-hépatique dans 53% des cas et hépatique et extra-hépatique dans 30% des cas sur les 23 patients ayant récidivé dans la série de Malouf et al. (17). D'autres séries rapportent une récidive uniquement hépatique dans 40% des cas (31,34).

Les facteurs semblant être de mauvais pronostic sur la récidive sont la taille tumorale, un envahissement ganglionnaire et le stade avancé au diagnostic. La survie sans récidive est influencée négativement par le sexe féminin selon certaines études alors que d'autres séries mettent en évidence le sexe féminin comme facteur de bon pronostic (35) (49).

10.3. Maladie métastatique

Les patients diagnostiqués au stade métastatique (stade 4b selon la classification AJCC) ont un pronostic péjoratif avec selon certaines études 0% de survie à 5 ans chez les patients non opérés (5,11,48,49). L'ensemble de la littérature est ainsi basé sur des cohortes de faibles effectifs et dans la grande majorité des cas sur des populations nord-américaines. Aucune étude n'étudie particulièrement les CFL multifocaux qui représentent environ 20 % des cas au diagnostic (33–35). De plus, certaines études définissent la multifocalité comme une forme de plus mauvais pronostic, ce qui n'est pas retrouvé dans d'autres études (33–35,70).

Ainsi les objectifs de notre travail étaient de décrire l'histoire naturelle des CFL et particulièrement des formes multifocales, et de définir les facteurs influençant la survie globale et la survie sans récidive. Nous avons constitué une cohorte rétrospective de 61 patients issus de 6 centres français. Les résultats de notre étude sont exposés sous forme d'un article scientifique dont le résumé est présenté ci-dessous.

11. Résumé

Introduction : Les carcinomes fibrolamellaires hépatiques (CFL) sont une forme rare de tumeur maligne hépatique dont les principales différences avec les carcinomes hépatocellulaires sont de survenir sur un foie sain et chez des patients jeunes. Les caractéristiques cliniques et l'histoire naturelle des patients atteints de CFL multifocaux sont mal connues.

Méthodes : Nous avons recueilli rétrospectivement les données clinicopathologiques de patients atteints de CFL traités dans plusieurs centres experts français et avons comparé les caractéristiques cliniques des patients présentant une maladie multifocale à ceux présentant une maladie unifocale. La survie sans récidive et la survie globale des patients ont également été analysées. Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs pronostiques associés à la survie des patients.

Résultats : Au total, 61 patients ont été identifiés, avec un âge médian de 31 ans. Parmi eux, 12 (19,7%) patients présentaient des CFL hépatiques multifocaux et 44 (72,1%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale curative. La comparaison des CFL unifocaux et multifocaux a mis en évidence que ces derniers étaient moins souvent réséqués (41,7 % contre 95,9 % ; p<0,001) et présentaient plus souvent une invasion vasculaire (85,7 contre 41,3 % ; p=0,043), bien qu'aucune différence en terme de métastases à distance au moment du diagnostic n'ait été observée entre les 2 sous-groupes. Parmi les patients réséqués, l'analyse multivariée a montré qu'une tumeur supérieure à 10 cm, une thrombose portale et les formes multifocales étaient associées à une moins bonne survie sans récidive. Dans la population totale, bien que les formes multifocales soient associées à une survie plus courte dans l'analyse univariée, seules une altération de l'état général (PS>0) et des métastases à distance étaient associées à une survie globale plus courte.

Conclusions : Les CFL multifocaux sont une forme particulière de CFL avec un plus mauvais prognostique, une caractérisation moléculaire serait intéressante afin de définir s'il s'agit d'une entité à part de CFL ou d'une forme plus avancée de la maladie.

Deuxième partie : Article

Multifocal fibrolamellar hepatocellular carcinomas: Clinical features and prognostic factors

Remi Darrius[1], Antonin Fattori[2], Philippe Bachellier[3], François Severac[4], Safi Dokmak[5], Amine Sebai[6], Serban Puia-Negulescu[7], Marie-Pierre Chenard[2], Ahmet Ayav[8], Jean-Yves Mabrut[7], Karim Boudjema[6], Emmanuel Boleslawski[9] & Gabriel G. Malouf[10,11]

[1]Department of Hepatology and Gastroenterology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France.

[2]Department of Pathology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

[3]Department of Hepato-pancreatic Surgery, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

[4]Department of Public Health and Epidemiology, Strasbourg University Hospital, Strasbourg, France

[5]Department of Surgery, Beaujon Hospital, Paris, France

[6]Department of Hepatobiliary and Digestive Surgery, Rennes University Hospital, Rennes, France

[7]Department of Digestive Surgery and Liver Transplantation, Croix Rousse University Hospital, University of Lyon I, Lyon, France

[8]Department of Digestive Surgery, University Hospital of Nancy-Brabois, Vandoeuvre-les-Nancy, France

[9]Department of Digestive Surgery and Transplantation, Lille University Hospital, Lille, France

[10]Department of Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, ICANS, Strasbourg, France

[11]Department of Cancer and Functional Genomics, Institute of Genetics and Molecular and Cellular Biology, CNRS/INSERM/UNISTRA, 67400 Illkirch, France

Running title: multifocal fibrolamellar hepatocellular carcinomas

Keywords: fibrolamellar hepatocellular carcinoma, multifocal, surgery, natural history, prognostic, overall survival, recurrence-free survival

Correspondence: Gabriel G. Malouf, Department of medical oncology, Institut de Cancérologie de Strasbourg, Strasbourg, France. E-mail: g.malouf@icans.eu

Abstract

Background: Fibrolamellar hepatocellular carcinomas (FLC) represent a rare subtype of primary liver cancer which often occur in young patients as unique lesions within an underlying healthy liver. The clinical features and natural history of patients with hepatic multifocal CFLs are poorly known.

Methods: We retrospectively collected clinicopathological data of patients with FLCs treated in several French expert centres and compared clinical features of those with multifocal versus unifocal disease. Recurrence-free survival and overall survival of patients where also examined. Univariate and multivariate analysis were performed to identify prognostic factors associated with patient's survival.

Results: Overall, 61 patients were identified, with a median age of 31 years. Among those, 12 (19.7%) patients presented with multifocal hepatic FLCs and 44 (72.1%) underwent curative surgical resection. Comparison of unifocal versus multifocal FLCs revealed that the latter ones were less frequently resected (41.7% vs. 95.9%; $p<0.001$) and displayed often vascular invasions (85.7 vs. 41.3%; $p=0.043$), although no difference in distant metastasis at diagnosis were observed between the 2 subgroups. Among resected patients, multivariate analysis showed that tumor size greater than 10 cm, portal thrombosis and multifocal FLC were associated with shorter recurrence-free survival. In the total population, although multifocal FLC was associated with shorter survival in univariate analysis, only poor performance status and distant metastasis were associated with shorter overall survival.

Conclusion: Multifocal FLC is a particular form of FLC with a worse prognosis. A molecular characterization of these tumors would be interesting to define if they represent a separate entity of FLC or a more advanced form of the disease.

Introduction

Fibrolamellar hepatocellular carcinomas (FLC), first described in 1956 by Edmondson, represent a rare type of primary liver tumors (2). FLC occurs most often in young patients with a median age ranging between 25-33 years (3,7,8). To date, no underlying liver disease, and no risk factors have been identified. The sex ratio of this disease is close to 1:1, with some studies showing female predominance (3,5,6). The most frequent symptomatology at diagnosis is the presence of abdominal pain (72%) followed by abdominal distension (44%) and anorexia (32%)(10). Biologically, cholestasis is common with bilirubin being increased in 10-20% of patients reflecting often a large tumor size (4,12–15). Alpha-feto protein (AFP) has been reported to be mildly increased in less than 10% of cases, however a significant elevation should lead to reconsideration of the diagnosis of FLC (17,18).

In 2014, Honeyman et al. identified a DNAJB1-PRKACA fusion transcript that is recurrently found in the majority of cases (38). The fusion transcript encodes a chimeric protein retaining kinase activity (Aurora kinase A), which is thought to drive carcinogenesis of FLC (40,41). Followed-up studies by several authors confirmed these findings regarding pure FLC (71), while mixed FLC seem to harbour *BAP1* mutations with no fusion transcripts observed (72). Recently, DNAJB1-PRKACA fusion transcript was also identified in pancreatobiliary oncocytic tumors making it not pathognomonic for the diagnosis of FLC (39). At presentation, FLCs often present as localized tumors (30-45%), with 16-33% displaying distant metastasis (3,6,7,12,33). Classically, FLCs present as a single large tumor with a central calcified scar on CT scan, and a median size of 12 cm (range 4-20) (5,24–26).

Treatment of localized tumors is based on surgery, with a hemi-hepatectomy or major hepatectomy performed in 70% of patients; this is often possible because the patients are young, in good general condition and with a healthy liver (48,49). These data are based on studies of small numbers and for the large majority on series of North American patients. Overall, the prognosis of FLC is better than that of classical hepatocellular carcinomas (HCC) (8,68). All stages combined, patients overall survival at 3-year is estimated to range between 14% and 90% (5). In localized disease, the 5-year survival is

estimated around 70% in patients with resected tumours versus 0% in patients without surgery (5). Following surgical resection, around 50% of patients experience local or distant recurrence (34).

To date, prognostic factors of localized and metastatic disease are poorly understood and differ among studies. Among factors identified, stage of disease, portal thrombosis, vascular invasion, lymph node involvement and incomplete surgery have been found to be associated with poor overall survival (11,69). In patients who underwent surgical tumor resection, TNM stage, vascular invasion and portal thrombosis appear to be poor risk factors for recurrence (35,49). However, regarding the rarity of these tumors, there is no consensus regarding these factors.

Although FLC often presents as single lesion, between 0-20% of FLCs have been shown to present initially as multiple hepatic nodules, with discordant results regarding prognostic impact of multifocality (33–35,70). In addition, it is unclear if these multifocal forms are associated with distant metastasis, as FLC are thought to arise in healthy liver. This clarification is also to put in the context with HCCs which might present as multifocal disease in 50-75% of cases in the context of a cirrhotic liver, with only 13% of cases arising in non-cirrhotic liver (73,74). Moreover, studies have shown biomolecular heterogeneity between the different tumors in multifocal HCC, a form with a worse prognosis (73,75). Thus, the objective of the current study was to better analyse clinical features of multifocal FLCs and define the epidemiological characteristics and prognostic factors for recurrence and overall survival in large cohort of patients collected in several centres in France.

Material and Methods

Data source and study population

This is a national, French, multicentre, retrospective and observational study of patients diagnosed with FLC between 1995 and 2020 at any stage in 6 French university hospital centers. Our study was performed according to the MR004 methodology and was registered on the Health Data Hub platform. Each participating centres obtained regulatory approval through their institutional guidelines. The inclusion criteria were patients with histologically confirmed FLC and with available clinical features and outcome data.

Outcome and predictive variables

Data of interest related to population characteristics, pathological tumor features, surgery (resection topography) and resection margins (negative margin, microscopic positive margin and macroscopic positive margin), adjuvant chemotherapy, follow-up (recurrence and death) were collected retrospectively. Disease stage was defined according to the 8th classification "AJCC staging" updated in 2017 (1). We retained the cutoff of 10 µg/l to define an increase in AFP.

Statistical Analyses

We used descriptive statistics to describe population characteristics, management data, survival and recurrence-free survival data. Quantitative variables were described by their averages and standard deviations and qualitative variables by their numbers and percentages. Overall survival (OS) was defined as the interval between diagnosis and the date of last report or death. Recurrence-free survival (RFS) was defined as the time interval between surgery and disease recurrence. Overall survival and recurrence-free survival were estimated using the Kaplan Meier method. Prognostic factors that could influence survival or recurrence were analysed with the log-rank test. We used the Cox model to estimate the univariate and multivariate hazard ratios of factors that may influence survival or recurrence with a 95% confidence interval (CI). $P<0.05$ was considered statistically significant and all tests were 2-sided.

We assessed the impact of the following factors on overall survival and risk of recurrence: age > 40 years, gender, general health impairment, disease stage, metastasis, vascular invasion, portal thrombosis, cirrhosis, mixed FLC, tumor size, multiple/single tumor, AFP level, surgery and resection margins.

Results

Patient and tumor characteristics

Among 72 patients identified, 61 patients with available data were retained for the study (Table 1). Majority of patients were women (56%). The median patient age at diagnosis was 31 years (range, 23-59). The largest number of patients were symptomatic at diagnosis (75%), with the most frequent symptoms being abdominal pain (52%), followed by weight loss (25%). Only 1 patient (2%) was diagnosed with jaundice, and the diagnosis was made fortuitously in 26% of patients. Three quarters of the patients (76%) were in good general condition at diagnosis with performance status (PS) of 0-1, 8% were PS 2, no patient was PS 3 or 4.

Histologically, pure FLC was present in the majority of cases (n=48; 79 %) and mixed FLC was found in 13 patients (21%). The median size of the largest liver lesion was 10 cm (range, 7-14) and the tumor was single in 80% of patients. A multifocal form was observed in 12 patients (20%). AFP elevation was present in 16% of patients. The disease was mostly localized at diagnosis (n=52; 75%), with 9 patients (15%) presenting distant metastasis. Sixteen patients (26%) had lymph nodes involvement. Portal thrombosis and vascular invasion were found in 8 (13%) and 25 (41%) of cases, respectively. Forty-six (75%) patients with localized disease underwent surgery, which was mainly major hepatectomy (≥ 3 liver segments) in 36 patients; 80% of patients had negative surgical margin, two (4%) have macroscopic positive margins. Only 24% (n=11) of patients received adjuvant chemotherapy.

Characteristics of patients with multifocal versus unifocal FLC

We identified 12 patients with multifocal tumors; the individual patients characteristics are described in table 2. Only 5 patients (41.7%) with multifocal disease underwent surgical resection as compared

to the majority of patients with unifocal disease (n=47, 95.9%) (p<0.001). For the 5 resected multifocal tumors, only 2 had negative margins and it concerned patients with few lesions (2 nodules for the first patient and 3 nodules for the second). Furthermore, multifocal tumors were often associated with vascular invasion (p<0.04). No difference was observed between multifocal versus unifocal tumors regarding gender, alpha-fetoprotein elevation, size of the largest lesion, presence of cirrhosis or portal thrombosis (Table 3). Interestingly, multifocal tumors did not present more extrahepatic metastases at diagnosis (16.7% vs 14.3%; p=1). 5-year OS of patients with multifocal and unifocal tumors were 75% and 15%, respectively (p<0.01) (Figure 2A).

Univariate and multivariate analysis of recurrence-free survival in resected patients

Out of 61 patients, 44 out of them (72%) underwent curative surgical resection; out of those, 37 patients had negative surgical margins and 7 had microscopic positive margins. 2 patients with macroscopic margins were excluded from further analysis in this section. Overall, 1-year and 5-year recurrence-free survival rates were 69.3% (95% CI:56.7-84.7) and 29.8% (95% CI:17.5-50.8), respectively. Univariate analysis identified that multifocal tumours, higher tumour size and portal thrombosis were associated with shorter recurrence-free survival (Table 4). In multivariate analysis, all the three factors were retained (Table 4). Of interest, all patients with multifocal tumors recurred versus 31% of patients with unifocal tumors (HR= 4.09; 95% CI: 1.13-14.84, p=0.03) (Figure 1A-C).

Univariate and multivariate analysis of overall survival of the whole cohort

The 5-year overall survival in our study was 63.8% (95% CI:50.9-80.0), with a median follow-up of 32 months (95% CI: 11-69). Using univariate analysis, multifocal tumors, perfomance status, higher tumor size, lymph node invasion, presence of metastasis, absence of surgical resection and portal thrombosis were associated with shorter overall survival (Table 5). In multivariate analysis, only distant metastasis and poor performance status were retained as independent factors associated with poor overall survival (Figure 2B-C).

Discussion

To our knowledge, this French multicenter study is the largest European series to date to report on natural history and prognosis of multifocal fibrolamellar carcinomas. Our study shows that although the disease is advanced in these tumors locally, patients do not harbour higher rate of distant metastasis as compared to unifocal FLC cases. In addition, patients with multifocal FLC had a poor outcome; although multifocality was independent prognostic factors in patients who underwent surgery, it was not the case in the whole population. Beside multifocality, we also identified metastatic disease and altered general state (PS>0) as poor prognostic factors on the 5-year survival. These poor prognostic factors are similar to those found in the American cohorts (11,35,49,69).

It is interesting to note, that out of the 44 patients who underwent surgical resection with negative or microscopic positive margin, 28 patients recurred, with the large majority of recurrences occurring within the first 3 years (only 5 patients recurred after 3 years, and only 1 patient after 5 years), suggesting the need for careful surveillance by CT and MRI during the first 3 years. Moreover, this study confirms the chemoresistance of these tumors, because, on the one hand adjuvant chemotherapy did not seem to decrease the number of recurrences after surgery and on the other hand, none of the metastatic patients treated only with chemotherapy were alive at 5 years.

In our cohort, we identified 12 (19.7%) patients with multifocal FLC, which is similar to some cohorts in the published literature, although several cohorts report on FLC as unifocal tumors (12,33–35,70). Notably, very few data are available in the literature concerning these multifocal tumors and their natural history. In our study, these tumors seem to describe a different pattern of evolution than unifocal tumors. Indeed, it is interesting to note that the characteristics of these two populations at diagnosis are similar in terms of age, sex, and alpha fetoprotein levels.

It is known that HCC with multifocal lesions are either hepatic metastases of a primary lesion or metachronous tumors, enhanced by the underlying cirrhosis; we also know that these tumors present a genomic and transcriptional heterogeneity (73,75). In the case of multifocal FLC, two hypotheses are

therefore possible, the first one being that it is a separate entity with a different carcinogenesis. A strong argument for this, is that at initial presentation there were no more metastatic patients than in the single tumor group (16.7 vs. 14.3%; p=1) suggesting that multifocal tumors are not a more advanced form in the disease history of initially unifocal tumors. Since the risk factors for FLCs are not known, as the disease occurs in young patients (no cirrhosis in this group), it is possible to imagine that a genetic predisposition is involved in carcinogenesis, explaining that in 20% of cases metachronous tumors are present at diagnosis. We also noticed that in a number of patients, a significant steatosis (mostly microvacuolar) was present, in patients without metabolic syndrome (not shown in the results). It is known that some metabolic diseases generated steatosis (76,77), especially as histologically LFCs are characterized by an eosinophilic granular cytoplasm, reflecting the presence of abundant mitochondria (36) : mitochondrial metabolic disease with deficiency in the beta-oxidation of fatty acids, which is the breeding ground for cancer and characteristic of multifocal forms?

The second hypothesis is that multifocal tumors are a more advanced form of the disease. There are several arguments for this, the first being that vascular invasion is statistically more frequent in the multifocal group (85.7% vs 41.3%, p=0.043). Moreover, although there was no statistically significant difference between the 2 groups for the following characteristics, multifocal FLCs seemed to occur in slightly older patients (45 years vs 31 years, p=0.297), the general condition at diagnosis seemed worse (63.6% PS 1-2 vs 32.5% in the unifocal tumor group, p=0.085) and lymph node involvement seemed to show tendency to be more frequent (58.3% vs 32.7%, p=0.182).

Further studies with molecular characterization of these multifocal FLCs would be interesting to better understand the disease story of these tumors and to assess if they are a separate entity of FLC or the evolution of an initially unifocal classic form.

Our study shows that these multifocal tumors have a worse prognosis with a higher risk of recurrence after surgery with a HR in multivariate analysis and a trend to worse survival than unifocal forms although we did not find that it was independent from other parameters in multivariate analysis. This

is mainly explained by the surgical treatment of these patients in 41.7% of the cases versus 95.9% of the patients with unifocal tumors ($p<0.001$). Indeed, although the patients are young, in good general condition at diagnosis and without underlying hepatopathy allowing extended hepatic resections, these tumors have extended to both lobes in the 12 patients, and surgery with healthy margins is very rarely made possible (only 2 patients out of 5 operated with negative margin). It appears that these tumors have a better prognosis than metastatic forms but very similar to forms with lymph node involvement.

Our study presents several limitations, first of all, it is a retrospective study, although the number of patients included in our cohort is superior to a large part of the literature, it remains that the number of patients included is small with important lack of power. Moreover, no anatomopathological review was performed to confirm the diagnosis of LFC.

Conclusion

Our study is to date and to our knowledge the largest European series of hepatic fibrolamellar carcinoma. We have shown that an alteration of the general state at diagnosis (PS>0) as well as a metastatic status were poor prognostic factors on the 5-year survival. We also showed that a large tumor (>10cm), portal thrombosis and multifocal FLC had a worse 5-year recurrence-free survival. Moreover, multifocal FLC seems to be a separate entity with less frequently operated patients and a higher recurrence rate after surgery, without being more often metastatic at diagnosis than unifocal tumors. As this multifocal disease occurs in a healthy liver (unlike HCC), it would be interesting to perform more precise molecular characterizations to define whether it is really a separate LFC entity or a locally advanced disease.

Table 1. Baseline Disease Characteristics and Treatments in 61 Evaluable Patients With fibrolamellar hepatocellular carcinoma.

Characteristics	Number of patients (%)
Gender	
Male	27 (44)
Female	34 (56)
Median age (range)	31 (23-59)
Symptomatic at diagnosis n (%)	46 (75)
Abdominal pain n (%)	32 (52)
Weight loss n (%)	15 (25)
Jaundice n (%)	1 (2)
Incidental finding n (%)	16 (26)
PS at diagnosis n(%)	
0	31 (51)
1	15 (25)
2	5 (8)
3-4	0 (0)
Unknown	10 (16)
Cirrhosis n (%)	
Yes	2 (4)
No	59 (96)
Type of FLC n (%)	
Mixed	13 (21)
Pure	48 (79)
Unifocal tumor n (%)	49 (80)
Multifocal tumor n (%)	12 (20)
AFP level	
> 10 µg/l n (%)	13 (21)
< 10 µg/l n (%)	46 (75)
Unknown n (%)	2 (3)
Nodal involvement n (%)	
Yes	23 (38)
No	38 (62)
Metastasis n (%)	
Yes	9 (15)
No	52 (85)
AJCC staging n (%)	
I	18 (30)
II	11 (18)
III	7 (11)
IVa	16 (26)
IVb	9 (15)
Portal thrombosis n (%)	
Yes	8 (13)
No	53 (87)
Vascular invasion n (%)	
Yes	25 (41)
No	28 (46)
Unknown	8 (13)

Abbreviations: No, number ; PS, Performance Status ; FLC, Fibrolamellar hepatocellular carcinoma ; AFP, alpha foeto protein ; AJCC, American Joint Committee on Cancer.

Table 2. Clinicopathological features of patients with multifocal versus unifocal fibrolamellar carcinomas

Features	**Pt 1**	**Pt 2**	**Pt 3**	**Pt 4**	**Pt 5**	**Pt 6**	**Pt 7**	**Pt 8**	**Pt 9**	**Pt 10**	**Pt 11**	**Pt 12**
Age (years)	50	30	64	69	20	26	62	40	71	20	30	52
FLC Mixed/pure	Pure	Pure	Pure	Pure	Pure	Pure	Pure	Mixed	Pure	Mixed	Pure	Pure
Sex	Female	Female	Male	Male	Female	Female	Female	Male	Male	Female	Female	Female
AFP level (µg/l)	16000	0	8	0	0	0	0	27	0	60000	0	24000
Surgery	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	No
Surgical Margins	Negative	Positive	NA	NA	NA	Negative	NA	Positive	NA	Positive	NA	NA
Distant Metastasis	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes
Positive lymph nodes	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
Microvascular invasion	Yes	Yes	NA	No	NA	NA	NA	Yes	NA	Yes	Yes	Yes
Cirrhosis	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Bilobar	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Number of tumors	2	2	3	3	3	3	>5	8	>10	>10	>10	>10
Size of largest lesion (cm)	10	27	4.2	5.7	11	10	8	12	NA	27	NA	10

Abbreviations: AFP, α fetoprotein; FLC, fibrolamellar hepatocellular carcinoma; NA, not available.

Table 3. Clinicopathological features of patients with multifocal versus unifocal fibrolamellar hepatocellular carcinoma

	Unifocal FLC (n=49)	Multifocal FLC (n=12)	p-value
Age - Median (IQR)	31.0 (30.0)	45.0 (33.5)	0.30
Sex			
Female	26 (53.1)	8 (66.7)	0.52
Male	23 (46.9)	4 (33.3)	
PS			
0	27 (67.5)	4 (36.4)	0.09
1-2	13 (32.5)	7 (63.6)	
Unknown	10		
AFP > 10 ng/ml			
No	38 (80.9)	8 (66.7)	0.44
Yes	9 (19.1)	4 (33.3)	
Unknown	2		
Median tumor size (cm)	10	10	0.72
Mixed FLC			
No	38 (77.6)	10 (83.3)	1.00
Yes	11 (22.4)	2 (16.7)	
Regional lymph node			
No	33 (67.3)	5 (41.7)	0.18
Yes	16 (32.7)	7 (58.3)	
Metastasis			
No	42 (85.7)	10 (83.3)	1.00
Yes	7 (14.3)	2 (16.7)	
Surgery			
No	2 (4.1)	7 (58.3)	<0.01
Yes	47 (95.9)	5 (41.7)	
Portal thrombosis			
No	44 (89.8)	9 (75.0)	0.18
Yes	5 (10.2)	3 (25.0)	
Vascular invasion			
No	27 (58.7)	1 (14.3)	0.04
Yes	19 (41.3)	6 (85.7)	
Unknown	8		
Cirrhosis			
No	47 (95.9)	12 (100.0)	1.00
Yes	2 (4.1)	0 (0.0)	

Abbreviations: PS, Performance status; AFP, alpha fetoprotein; FLC, fibrolamellar hepatocellular carcinoma.

Table 4. Prognostic Factors for Recurrence Free Survival of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma after curative surgery (n=44)

			Univariate analysis			Multivariate Analysis		
Characteristics	**No. of patients**	**5-Year RFS rate**	**HR**	**95% CI**	**p**	**HR**	**95% CI**	**p**
All	44	29.8						
Sexe								
Female	25	39,0	0.5	0.23-1.12	0.09	-	-	-
Male	19	27.3						
PS								
0	25	26.2	0.52	0.19-1.46	0.22	-	-	-
1	9	44.4						
Unknown	10							
AFP > 10 ng/ml								
No	35	35.8	2.01	0.87-4.65	0.10	-	-	-
Yes	9	11,0						
Tumor size (cm)								
<10 cm	27	43,0	2.68	1.21-5.95	0.02	3.45	1.45-8.21	0.01
>10 cm	17	0,0						
FLC mixe								
No	32	31,0	0.87	0.38-1.99	0.74	-	-	-
Yes	12	28.1						
Regional lymph node								
No	32	35.1	2.04	0.93-4.47	0.07	-	-	-
Yes	12	16.7						
Adjuvant chemotherapy								
No	31	36.8	1.48	0.58-3.81	0.41	-	-	-
Yes	9	25.4						
Unknow	4							
Margins								
Negative	37	31.2	1.65	0.62-4.38	0.31	-	-	-
Positive	7	21.4						
Portal thrombosis								
No	41	32.1	3.76	1.11-12.71	0.03	7.58	1.98-29.11	0.01
Yes	3	0,0						
Vascular invasion								
No	24	34.7	1.31	0.59-2.92	0.50	-	-	-
Yes	18	28.2						
Unknow	2							
Multifocal tumors								
No	41	32.2	3.79	1.05-13.65	0.04	4.09	1.13-14.84	0.03
Yes	3	0,0						

Abbreviations: No, number; RFS, recurrence-free survival ; HR, hazard ratio ; CI, confidence interval ; AFP, alpha feto protein ; FLC, fibrolamellar hepatocellular carcinoma

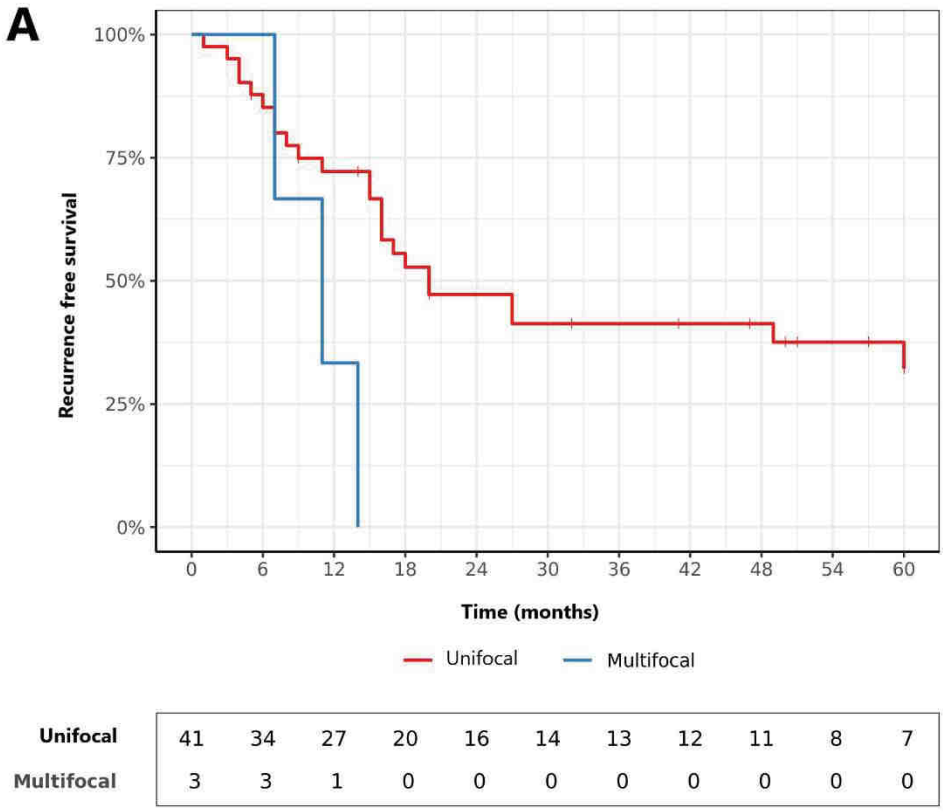
Table 5. Prognostic Factors for Overall Survival of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in the Entire Cohort of Patients (n=61)

			Univariate analysis			Multivariate Analysis		
Characteristics	**No. of patients**	**5-Year OS rate**	**HR**	**95% CI**	**p**	**HR**	**95% CI**	**p**
All	61	63.8%						
Sexe								
Male	34	67.0%	0.91	0.35-2.39	0.85	-	-	-
Female	27	60.5%						
PS								
0	31	72.8%	3.32	1.23-8.97	0.02	7.15	1.26-40.52	0.03
1-2	20	39.3%						
Unknown	10	-						
AFP > 10 ng/ml								
No	46	72.2%	1.60	0.54-4.69	0.39	-	-	-
Yes	13	48.5%						
Unknown	2	-						
Tumor size (cm)								
<10 cm	27	77.2%	4.10	1.17-14.43	0.03	5.60	0.94-33.27	0.06
>10 cm	32	49.7%						
Unknown	2	-						
Mixed FLC								
No	48	61.1%	0.52	0.15-1.80	0.30	-	-	-
Yes	13	73.3%						
Regional lymph nodes								
No	38	78.8%	4.24	1.55-11.58	0.01	0.42	0.08-2.22	0.31
Yes	23	40.3%						
Metastasis								
No	52	75.7%	15.88	5.24-48.16	<0.01	17.07	2.30-126.63	0.01
Yes	9	0.0%						
Surgery								
Yes*	52	72.0%	0.05	0.01-0.18	<0.01	0.12	0.01-1.54	0.10
No	9	0.0						
Portal thrombosis								
No	53	71.9%	5.18	1.78-15.11	0.01	1.28	0.16-10.34	0.82
Yes	8	0.0%						
Vascular invasion								
No	28	83.8%	3.03	0.91-10.14	0.07	-	-	-
Yes	25	55.8%						
Unknown	8	-						
Multifocal tumors								
No	49	75.4%	6.57	2.48-17.42	<0.001	3.08	0.45-21.19	0.25
Yes	12	15.0%						

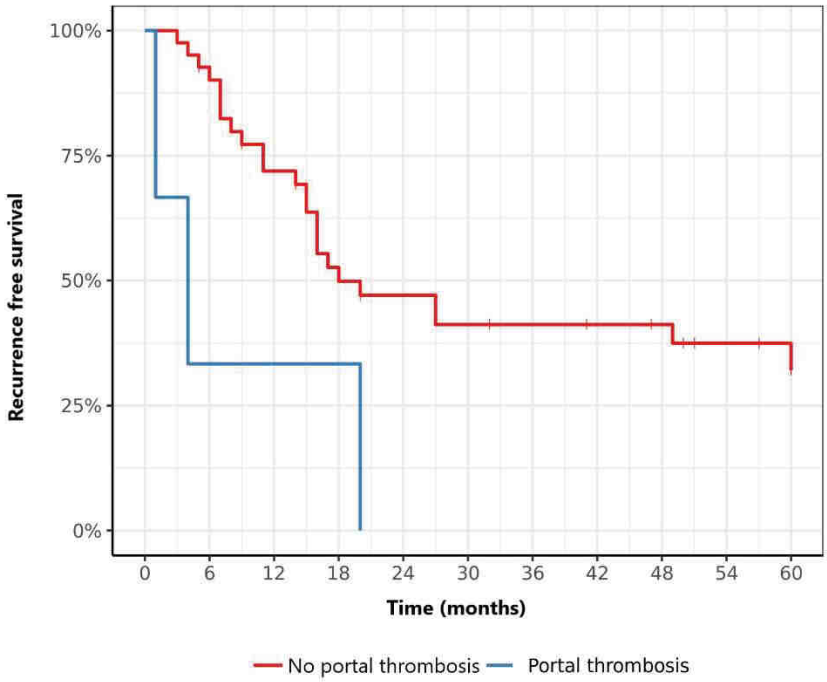
Abbreviations: No, number ; OS, overall survival ; HR, hazard ratio ; CI, confidence interval ; AFP, alpha feto protein ; FLC, fibrolamellar hepatocellular carcinoma.

*Include 6 metastatic patients and 2 patients with localized tumor and positives margins

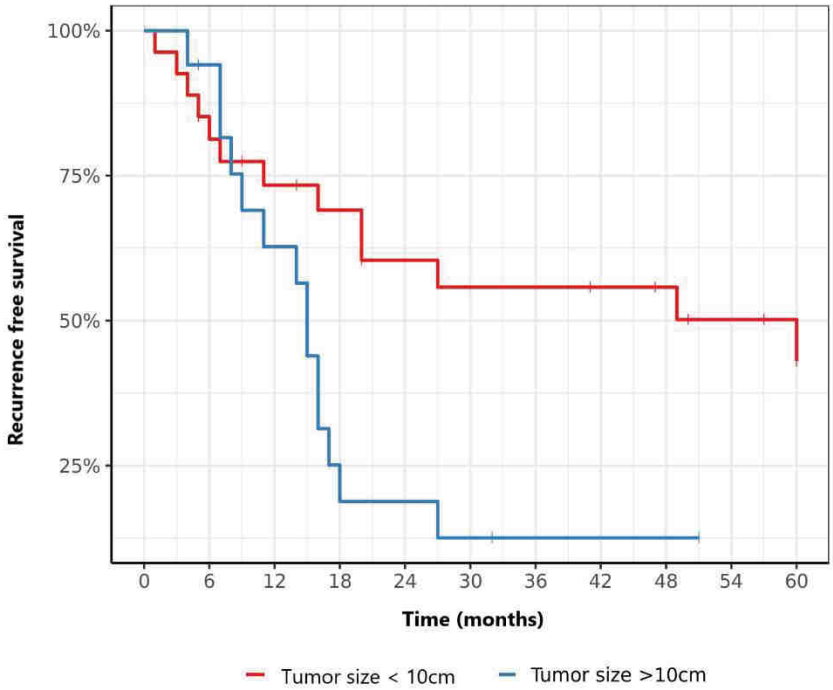
Figure 9. Kaplan Meier Recurrence free survival of multifocal Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with curative surgery A) multifocality B) portal thrombosis C) tumor size



Unifocal	41	34	27	20	16	14	13	12	11	8	7
Multifocal	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0

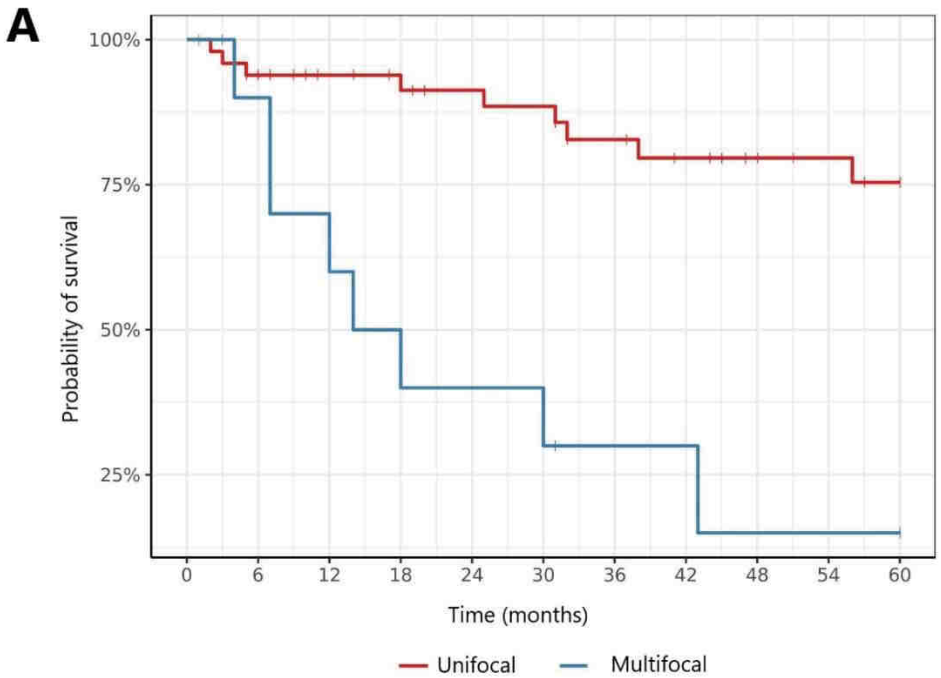


No portal thrombosis	41	36	27	19	16	14	13	12	11	8	7
Portal thrombosis	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0

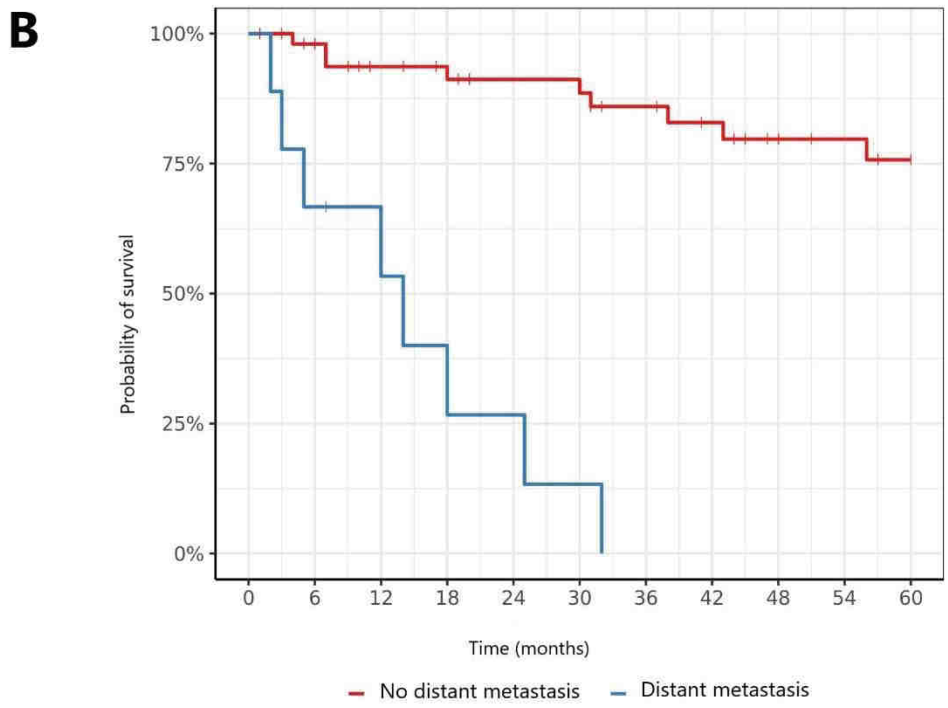


Tumor size < 10cm	27	22	18	16	13	12	12	11	10	8	7
Tumor size >10cm	17	15	10	4	3	2	1	1	1	0	0

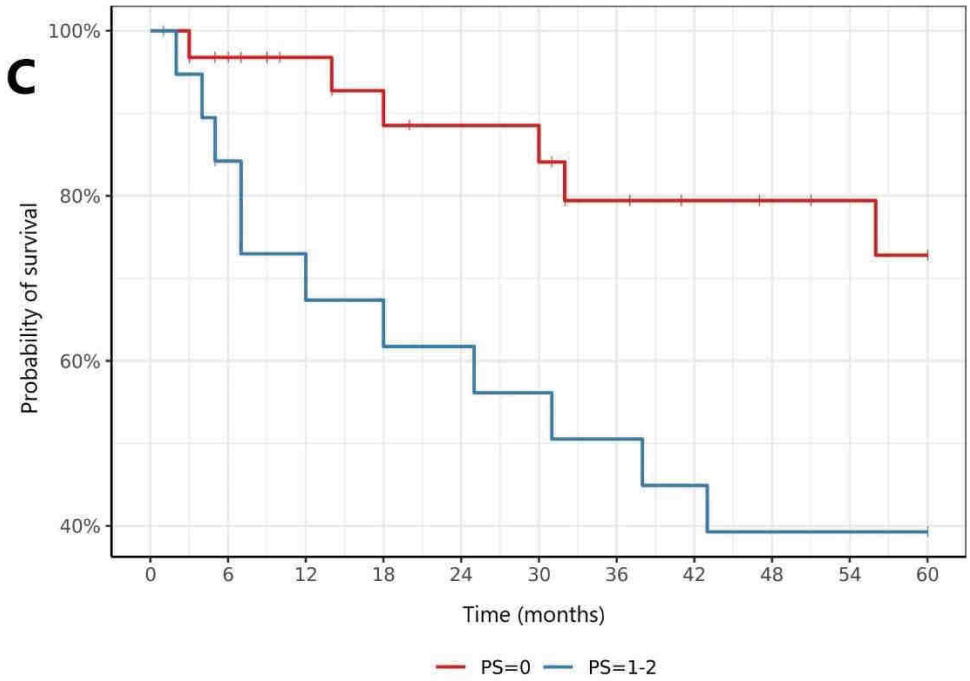
Figure 10. Kaplan Meier curves of overall survival for Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in patients according to A) multifocality B) distant metastasis C) Performance Status



Unifocal	49	43	38	36	33	32	27	24	21	19	17
Multifocal	12	9	7	5	4	4	2	2	1	1	1



No distant metastasis	52	46	40	38	35	35	29	26	22	20	18
Distant metastasis	9	6	5	3	2	1	0	0	0	0	0



PS=0	31	28	24	22	20	20	16	14	13	12	11
PS=1-2	20	15	13	12	11	10	9	8	7	7	7

Troisième partie : Conclusion

Le carcinome fibrolamellaire hépatique est une tumeur hépatique maligne très rare et peu de données basées sur des populations européennes sont disponibles dans la littérature. Ainsi notre étude multicentrique française est à ce jour et à notre connaissance la plus grosse série européenne de carcinome fibrolamellaire hépatique. De plus, nous nous sommes particulièrement intéressés à une forme peu connue et représentant environ 20% des cas : les CFL multifocaux.

Nous avons mis en évidence qu'une altération de l'état général au diagnostic (OMS >0), ainsi qu'un statut métastatique étaient des facteurs de mauvais pronostic sur la survie à 5 ans dans l'ensemble de notre cohorte. Nous avons aussi montré qu'une volumineuse tumeur (>10cm), une thrombose porte et les CFL multifocaux avaient une plus mauvaise survie sans récidive à 5 ans chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie à visée curative.

Par ailleurs, les CFL multifocaux semblent être une entité à part avec des patients moins souvent opérés et un taux de récidive après chirurgie plus important, sans pour autant être plus souvent métastatique au diagnostic que les tumeurs unifocales. Cette maladie multifocale survenant sur un foie sain (contrairement au CHC), il serait intéressant de réaliser des caractérisations moléculaires plus précises pour définir s'il s'agit réellement d'une entité de CFL à part ou d'une maladie localement plus avancée. Ainsi, nous allons réaliser une relecture anatomopathologique centralisée des formes multifocales avec une étude plus poussée du foie sain adjacent.

VU

Strasbourg, le 20/10/2021

Le président du Jury de Thèse

Professeur Gabriel MALOUF

Vu et approuvé
Strasbourg, le 20 OCT. 2021
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA

Abréviations

AFP : alpha fœto protéine

CFL : carcinome fibrolamellaire hépatique

CHC : carcinome hépatocellulaire

CI : intervalle de confiance

Classification AJCC : classification American Joint Committee on Cancer

FLC : fibrolamellar hepatocellular carcinoma

HNF : hyperplasies nodulaires focales

HR : hazar ratio

IRM : imagerie par résonnance magnétique

Q1 : premier quartile

Q3 : troisième quartile

18F-FDG-PET/CT : tomographie par émissions de positrons au 18F-fluorodésoxyglucose

Bibliographie

1. Gravitz L. Liver cancer. Nature. 2014 Dec;516(7529):S1–S1.

2. Edmondson HA. Differential Diagnosis of Tumors and Tumor-Like Lesions of Liver in Infancy and Childhood. Arch Pediatr Adolesc Med. 1956 Feb 1;91(2):168.

3. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. Hepatology. 2004 Mar;39(3):798–803.

4. Arista-Nasr J, Gutierrez-Villalobos L, Nuncio J, Maldonaldo H, Bornstein-Quevedo L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in Mexican patients. Pathol Oncol Res. 2002 Jun;8(2):133–7.

5. Mavros MN, Mayo SC, Hyder O, Pawlik TM. A Systematic Review: Treatment and Prognosis of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. J Am Coll Surg. 2012 Dec;215(6):820–30.

6. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in the USA, 2000–2010 : a Detailed Report on Frequency, Treatment and Outcome Based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. United Eur Gastroenterol J. 2013 Oct;1(5):351–7.

7. Ramai D, Ofosu A, Lai JK, Gao Z-H, Adler DG. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A Population-Based Observational Study. Dig Dis Sci. 2021 Jan;66(1):308–14.

8. Njei B, Konjeti VR, Ditah I. Prognosis of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Versus Conventional Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. 2014;7(2):6.

9. Moreno-Luna LE, Arrieta O, García-Leiva J, Martínez B, Torre A, Uribe M, et al. Clinical and Pathologic Factors Associated with Survival in Young Adult Patients with Fibrolamellar Hepatocarcinoma. BMC Cancer. 2005 Dec;5(1):142.

10. Darcy DG, Malek MM, Kobos R, Klimstra DS, DeMatteo R, La Quaglia MP. Prognostic Factors in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in Young People. J Pediatr Surg. 2015 Jan;50(1):153–6.

11. Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Current Clinical Perspectives. J Hepatocell Carcinoma. 2015;2:151–7.

12. Chaudhari VA, Khobragade K, Bhandare M, Shrikhande SV. Management of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Chin Clin Oncol. 2018 Oct;7(5):51–51.

13. Torbenson M. Fibrolamellar Carcinoma: 2012 Update. Scientifica. 2012;2012:1–15.

14. Berman MA, Burnham JA, Sheahan DG. Fibrolamellar carcinoma of the liver: An immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. Hum Pathol. 1988 Jul;19(7):784–94.

15. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. Cancer. 1980 Jul 15;46(2):372–9.

16. Hemming A. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. 1997 Aug;1(4):342–6.

17. Malouf GG, Brugières L, Le Deley M-C, Faivre S, Fabre M, Paradis V, et al. Pure and Mixed Fibrolamellar Hepatocellular Carcinomas Differ in Natural History and Prognosis After Complete Surgical Resection: Pure and Mixed Fibrolamellar HCC. Cancer. 2012 Oct 15;118(20):4981–90.

18. Stipa F, Yoon SS, Liau KH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, et al. Outcome of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Cancer. 2006 Mar 15;106(6):1331–8.

19. McDonald JD, Gupta S, Shindorf ML, Gamble LA, Ruff SM, Drake J, et al. Elevated Serum α-Fetoprotein is Associated with Abbreviated Survival for Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Who Undergo a Curative Resection. Ann Surg Oncol. 2020 Jun;27(6):1900–5.

20. McDonald JD, Hernandez JM. ASO Author Reflections: Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma and Alpha-Fetoprotein. Ann Surg Oncol. 2020 Jun;27(6):1906–7.

21. Collier NA, Bloom SR, Hodgson HJF, Weinbren K, Lee YC, Blumgart LH. Neurotensin Secretion by Fibrolamellar Carcinoma of the Liver. The Lancet. 1984 Mar;323(8376):538–40.

22. Friedman AC, Lichtenstein JE, Goodman Z, Fishman EK, Siegelman SS, Dachman AH. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Radiology. 1985 Dec;157(3):583–7.

23. Dong Y, Wang W-P, Mao F, Zhang Q, Yang D, Tannapfel A, et al. Imaging Features of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with Contrast-Enhanced Ultrasound. Ultraschall Med - Eur J Ultrasound. 2020 Feb 26;a-1110-7124.

24. Ganeshan D, Szklaruk J, Kaseb A, Kattan A, Elsayes KM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: multiphasic CT features of the primary tumor on pre-therapy CT and pattern of distant metastases. Abdom Radiol. 2018 Dec;43(12):3340–8.

25. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Imaging and Pathologic Findings in 31 Recent Cases. Radiology. 1999 Nov;213(2):352–61.

26. McLarney JK, Rucker PT, Bender GN, Goodman ZD, Kashitani N, Ros PR. From the Archives of the AFIP: Fibrolamellar Carcinoma of the Liver: Radiologic-Pathologic Correlation. RadioGraphics. 1999 Mar;19(2):453–71.

27. Brandt D, Johnson C, Stephens D, Weiland L. Imaging of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Am J Roentgenol. 1988 Aug;151(2):295–9.

28. Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. Radiology. 1992 Jun;183(3):819–25.

29. Palm V, Sheng R, Mayer P, Weiss K-H, Springfeld C, Mehrabi A, et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI. Cancer Imaging. 2018 Dec;18(1):9.

30. Liu S, Chan KW, Tong J, Wang Y, Wang B, Qiao L. PET-CT scan is a valuable modality in the diagnosis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a case report and a summary of recent literature. QJM. 2011 Jun 1;104(6):477–83.

31. Maniaci V, Davidson BR, Rolles K, Dhillon AP, Hackshaw A, Begent RH, et al. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma – Prolonged Survival with Multimodality Therapy. Eur J Surg Oncol EJSO. 2009 Jun;35(6):617–21.

32. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to Build a Bridge from a Population-Based to a more “Personalized” Approach to Cancer Staging: The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):93–9.

33. Lemekhova A, Hornuss D, Polychronidis G, Mayer P, Rupp C, Longerich T, et al. Clinical features and surgical outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: retrospective analysis of a single-center experience. World J Surg Oncol. 2020 Dec;18(1):93.

34. Groeschl RT, Miura JT, Wong RK, Bloomston M, Lidsky ML, Clary BM, et al. Multi-institutional analysis of recurrence and survival after hepatectomy for fibrolamellar carcinoma: Hepatectomy for Fibrolamellar Carcinoma. J Surg Oncol. 2014 Sep;110(4):412–5.

35. Kaseb AO, Shama M, Sahin IH, Nooka A, Hassabo HM, Vauthey J-N, et al. Prognostic Indicators and Treatment Outcome in 94 Cases of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Oncology. 2013;85(4):197–203.

36. Graham RP. Fibrolamellar Carcinoma. Surg Pathol Clin. 2018 Jun;11(2):377–87.

37. Sergi CM. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. A Primer. Diagn Basel Switz. 2015 Dec 30;6(1).

38. Honeyman JN, Simon EP, Robine N, Chiaroni-Clarke R, Darcy DG, Lim IIP, et al. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Science. 2014 Feb 28;343(6174):1010–4.

39. Vyas M, Hechtman JF, Zhang Y, Benayed R, Yavas A, Askan G, et al. DNAJB1-PRKACA Fusions Occur in Oncocytic Pancreatic and Biliary Neoplasms and Are not Specific for Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Mod Pathol. 2020 Apr;33(4):648–56.

40. Simon EP, Freije CA, Farber BA, Lalazar G, Darcy DG, Honeyman JN, et al. Transcriptomic characterization of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci. 2015 Nov 3;112(44):E5916–25.

41. Averill AM, Rehman H tul, Charles JW, Dinh TA, Danyal K, Verschraegen CF, et al. Inhibition of the chimeric DnaJ-PKAc enzyme by endogenous inhibitor proteins. J Cell Biochem. 2019 Aug;120(8):13783–91.

42. Malouf GG, Job S, Paradis V, Fabre M, Brugières L, Saintigny P, et al. Transcriptional profiling of pure fibrolamellar hepatocellular carcinoma reveals an endocrine signature: MALOUF, JOB ET AL. Hepatology. 2014 Jun;59(6):2228–37.

43. Riehle KJ, Yeh MM, Yu JJ, Kenerson HL, Harris WP, Park JO, et al. mTORC1 and FGFR1 signaling in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Mod Pathol. 2015 Jan;28(1):103–10.

44. Kim AK, Gani F, Layman AJ, Besharati S, Zhu Q, Succaria F, et al. Multiple Immune-Suppressive Mechanisms in Fibrolamellar Carcinoma. Cancer Immunol Res. 2019 May;7(5):805–12.

45. Blachar A, Federle MP, Ferris JV, Lacomis JM, Waltz JS, Armfield DR, et al. Radiologists' Performance in the Diagnosis of Liver Tumors with Central Scars by Using Specific CT Criteria. Radiology. 2002 May;223(2):532–9.

46. McFarland EG, Mayo-Smith WW, Saini S, Hahn PF, Goldberg MA, Lee MJ. Hepatic hemangiomas and malignant tumors: improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin-echo MR imaging. Radiology. 1994 Oct;193(1):43–7.

47. Paulson EK, McClellan JS, Washington K, Spritzer CE, Meyers WC, Baker ME. Hepatic adenoma: MR characteristics and correlation with pathologic findings. Am J Roentgenol. 1994 Jul;163(1):113–6.

48. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, Cosgrove D, Herman JM, Kamel I, et al. Treatment and Prognosis of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A National Perspective. J Am Coll Surg. 2014 Feb;218(2):196–205.

49. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D, et al. Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Patients With Fibrolamellar Carcinoma: Data From the Fibrolamellar Carcinoma Consortium. 2013;6(1):7.

50. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Hepatocellular carcinoma in children: Epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. J Pediatr Surg. 2013 Nov;48(11):2194–201.

51. Kassahun WT. Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments. World J Surg Oncol. 2016 Dec;14(1):151.

52. Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG, Todo S, Madariaga JR, Marsh JW, et al. Treatment of Fibrolamellar Hepatoma with Subtotal Hepatectomy or Transplantation. Hepatology. 1997 Oct;26(4):877–83.

53. El-Gazzaz G, Wong W, El-Hadary MK, Gunson BK, F. Mirza *, , A. D. Mayer D, Buckels JAC, et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Transpl Int. 2000 Apr 28;13(0):S406–9.

54. Atienza LG, Berger J, Mei X, Shah MB, Daily MF, Grigorian A, et al. Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A national perspective: Liver Transplants for FL-HCC. J Surg Oncol. 2017 Mar;115(3):319–23.

55. Bower M, Newlands ES, Habib N. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma responsive to platinum-based combination chemotherapy. Clin Oncol R Coll Radiol G B. 1996;8(5):331–3.

56. Weeda VB, Murawski M, McCabe AJ, Maibach R, Brugières L, Roebuck D, et al. Fibrolamellar Variant of Hepatocellular Carcinoma Does Not Have a Better Survival than Conventional Hepatocellular Carcinoma – Results and Treatment Recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) Experience. Eur J Cancer. 2013 Aug;49(12):2698–704.

57. Lamarca A, Frizziero M, Fulton A, McNamara MG, Filobbos R, Hubner RA, et al. Fibrolamellar carcinoma: Challenging the challenge. Eur J Cancer. 2020 Sep;137:144–7.

58. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, Brown TD, Vauthey JN, Curley SA, et al. Phase II Trial of Systemic Continuous Fluorouracil and Subcutaneous Recombinant Interferon Alfa-2b for Treatment of Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol. 2003 Feb 1;21(3):421–7.

59. Gras P, Truant S, Boige V, Ladrat L, Rougier P, Pruvot F-R, et al. Prolonged Complete Response after GEMOX Chemotherapy in a Patient with Advanced Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Case Rep Oncol. 2012;5(1):169–72.

60. AL Zahrani A, Alfakeeh A. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab and bevacizumab: two case reports. J Med Case Reports. 2021 Dec;15(1):132.

61. Bauer U, Mogler C, Braren RF, Algül H, Schmid RM, Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. Visc Med. 2019;35(1):39–42.

62. Chakrabarti S, Tella SH, Kommalapati A, Huffman BM, Yadav S, Riaz IB, et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Oncol. 2019 Jun;10(3):554–61.

63. Gottlieb S, O'Grady C, Gliksberg A, Kent P. Early Experiences with Triple Immunochemotherapy in Adolescents and Young Adults with High-Risk Fibrolamellar Carcinoma. Oncology. 2021 Mar 9;1–8.

64. Abou-Alfa GK, Mayer R, Venook AP, O'Neill AF, Beg MS, LaQuaglia M, et al. Phase II Multicenter, Open-Label Study of Oral ENMD-2076 for the Treatment of Patients with Advanced Fibrolamellar Carcinoma. The Oncologist [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Apr 2];25(12). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/theoncologist.2020-0093

65. Bill R, Montani M, Blum B, Dufour J-F, Escher R, Bühlmann M. Favorable response to mammalian target of rapamycin inhibition in a young patient with unresectable fibrolamellar carcinoma of the liver. Hepatology. 2018 Jul;68(1):384–6.

66. Mafeld S, French J, Tiniakos D, Haugk B, Manas D, Littler P. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Yttrium-90 and Subsequent Surgical Resection. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 May;41(5):816–20.

67. Ljuboja D, Weinstein JL, Ahmed M, Sarwar A. Extrahepatic transarterial radioembolization to treat fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A case report. Radiol Case Rep. 2020 Dec;15(12):2613–6.

68. Yamashita S, Vauthey J-N, Kaseb AO, Aloia TA, Conrad C, Hassan MM, et al. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. J Gastrointest Surg. 2016 Oct;20(10):1725–31.

69. Lafaro KJ, Eng OS, Raoof M, Ituarte P, Warner SG, Singh G, et al. A prognostic nomogram for patients with resected fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary Surg Nutr. 2019 Aug;8(4):338–44.

70. Cornella H, Alsinet C, Sayols S, Zhang Z, Hao K, Cabellos L, et al. Unique Genomic Profile of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2015 Apr;148(4):806-818.e10.

71. Malouf GG, Tahara T, Paradis V, Fabre M, Guettier C, Yamazaki J, et al. Methylome sequencing for fibrolamellar hepatocellular carcinoma depicts distinctive features. Epigenetics. 2015 Sep 2;10(9):872–81.

72. Hirsch TZ, Negulescu A, Gupta B, Caruso S, Noblet B, Couchy G, et al. BAP1 Mutations Define a Homogeneous Subgroup of Hepatocellular Carcinoma with Fibrolamellar-Like Features and Activated PKA. J Hepatol. 2020 May;72(5):924–36.

73. Xu LX, He MH, Dai ZH, Yu J, Wang JG, Li XC, et al. Genomic and transcriptional heterogeneity of multifocal hepatocellular carcinoma. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2019 Jun 1;30(6):990–7.

74. Lafitte M, Laurent V, Soyer P, Ayav A, Balaj C, Petit I, et al. MDCT features of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver. Diagn Interv Imaging. 2016 Mar;97(3):355–60.

75. Xie D-Y, Fan H-K, Ren Z-G, Fan J, Gao Q. Identifying Clonal Origin of Multifocal Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Implications. Clin Transl Gastroenterol. 2019 Feb;10(2):e00006.

76. Idilman IS, Ozdeniz I, Karcaaltincaba M. Hepatic Steatosis: Etiology, Patterns, and Quantification. Semin Ultrasound CT MR. 2016 Dec;37(6):501–10.

77. Anand AC, Nandi B, Acharya SK, Arora A, Babu S, Batra Y, et al. Indian National Association for the Study of the Liver Consensus Statement on Acute Liver Failure (Part 1): Epidemiology, Pathogenesis, Presentation and Prognosis. J Clin Exp Hepatol. 2020 Aug;10(4):339–76.

Faculté de médecine maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

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 : DARRIUS **Prénom :** Rémi

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*** 17/08/21

RESUME :

Introduction : Les carcinomes fibrolamellaires hépatiques (CFL) sont un type rare de tumeurs malignes hépatiques dont les principales différences avec les carcinomes hépatocellulaires sont qu'ils surviennent sur un foie sain et chez des patients jeunes. Les caractéristiques cliniques et l'histoire naturelle des patients atteints de CFL multifocaux sont mal connues.

Méthodes : Nous avons recueilli rétrospectivement les données clinicopathologiques de patients atteints de CFL traités dans plusieurs centres experts français et avons comparé les caractéristiques cliniques des patients présentant une maladie multifocale à ceux présentant une maladie unifocale. La survie sans récidive et la survie globale des patients ont également été analysées. Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour identifier les facteurs pronostiques associés à la survie des patients.

Résultats : Au total, 61 patients ont été identifiés, avec un âge médian de 31 ans. Parmi eux, 12 (19,7%) patients présentaient des CFL hépatiques multifocaux et 44 (72,1%) ont bénéficié d'une résection chirurgicale curative. La comparaison des CFL unifocaux et multifocaux a mis en évidence que ces derniers étaient moins souvent réséqués (41,7 % contre 95,9 % ; p<0,001) et présentaient plus souvent une invasion vasculaire (85,7 contre 41,3 % ; p=0,043), bien qu'aucune différence en terme de métastases à distance au moment du diagnostic n'ait été observée entre les 2 sous-groupes. Parmi les patients réséqués, l'analyse multivariée a montré qu'une tumeur supérieure à 10 cm, une thrombose portale et les formes multifocales étaient associées à une moins bonne survie sans récidive. Dans la population totale, bien que les formes multifocales soient associées à une survie plus courte dans l'analyse univariée, seules une altération de l'état général (PS>0) et des métastases à distance étaient associées à une moins bonne survie globale.

Conclusion : Le CFL multifocal est une forme particulière de CFL avec un plus mauvais pronostic, une caractérisation moléculaire serait intéressante pour définir s'il s'agit d'une entité distincte de CFL ou d'une forme plus avancée de la maladie.

Rubrique de classement : Hépato-gastro-entérologie

Mots-clés : carcinome fibrolamellaire hépatique, multifocal, chirurgie, histoire naturelle, pronostique, survie globale, survie sans récidive, multicentrique, France

Président : Pr MALOUF Gabriel

Assesseurs : Pr REIMUND Jean Marie, Pr CHENARD Marie-Pierre, Pr BACHELLIER Philippe, Pr BOLESLAWSKI Emmanuel.

Adresse de l'auteur : remi.darrius@gmail.com