

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 53

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
Mention D.E.S de Gastro-entérologie et Hépatologie

PAR

Rawand OTHMAN née TLILI
Née le 10/07/1989 à Enfidha- Tunisie

Titre de la thèse :

**Facteurs prédictifs de survie chez les patients atteints d'un carcinome
hépatocellulaire traités par Atezolizumab et Bevacizumab**

Président de thèse : Professeur Patrick PESSAUX

Directeur de thèse : Docteur Antonio SAVIANO



FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Vice Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :** (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. STEEGMANN Geoffroy



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

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
DOLLFUS Héléne Génétique clinique

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	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	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	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	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)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	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	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	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	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	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	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)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	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	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	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	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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	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	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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	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	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	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	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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	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	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé	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	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	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	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	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	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	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	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	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	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	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	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	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	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	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	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 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle de Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	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 / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	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	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	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	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
wOLF Philippe	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	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 - PTM = Plateau technique de microbiologie

* : 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

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

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 Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• 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 BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• 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
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• 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
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• 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
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER	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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• 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 SCHEIDCKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS ²	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• 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		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- Virologie biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	-----	---

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GRIES Jean-Luc
Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne
Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HILD Philippe
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Dre SANSELME Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REV David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (*membre de l'Institut*)
 - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
 - MULLER André (Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur)
 - ROUL Gérald (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

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)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARDT Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

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

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.76.67.67

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

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

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

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



SERMENT D'HIPPOCRATE

(version historique)

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

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

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

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

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

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le **Professeur Patrick Pessaux**, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous exprimer mon plus grand respect et ma gratitude pour votre temps et votre expertise. Veuillez croire en l'expression de mes respectueuses salutations.

A Monsieur le **Professeur François Habersetzer**, je vous remercie de juger cette thèse. Je vous remercie également pour tout ce que vous m'avez appris durant mon internat, pour votre gentillesse et votre soutien.

A Madame le **Docteur Simona Tripou**, je suis ravie que tu aies accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris en hépatologie durant mon passage au Nouvel Hôpital Civil. Merci pour ta bienveillance et pour la confiance que tu faisais à tes internes.

A Monsieur le **Docteur Antonio Saviano**, je suis vraiment ravie d'avoir eu l'opportunité de travailler avec une personne aussi passionnée et dévouée que toi. Je te remercie pour ta disponibilité malgré la distance et les circonstances. Tu as été d'un soutien inestimable. Je te remercie aussi pour ta générosité et ta bonne humeur. Tu avais toujours les mots qu'il fallait pour me rassurer et me permettre d'avancer. Tu fais partie des meilleurs, ne changes pas et encore une fois merci infiniment.

Aux seniors des services d'HGE de l'hôpital d'Haguenau, de l'hôpital de Haute-pierre, de l'hôpital de Colmar, du Nouvel Hôpital Civil et de la Clinique Sainte Barbe : merci de m'avoir appris votre spécialité et merci de m'avoir transmis votre savoir-faire. Je garde un très bon souvenir de tous mes stages d'internat. Je vous serais toujours reconnaissante.

Aux gastroentérologues oncologues de l'ICANS : Christine, Pascale et Meher :
Merci pour tout ce que vous m'avez appris et tout ce que vous m'avez transmis.

Aux Seniors du service d'oncologie de l'ICANS et du service de radiothérapie de Colmar : Merci de m'avoir accueillie dans votre service et m'avoir appris tant de choses.

Aux équipes soignantes et paramédicales de l'ensemble des services qui m'ont accueillie : Merci infiniment.

A mes co-internes,

Olatoundji, mon internat n'aurait pas pu mieux commencer. Merci pour tous les fous rires, tous les secrets et toutes les discussions philosophiques qu'on a eu. J'espère te revoir bientôt.

A Océane, de cointerne à cheffe : la best ! Merci Bibi pour ta gentillesse. J'ai énormément appris de toi, tu es un exemple à suivre pour moi.

A Mathou, la meilleure hépatologue. Je pense que tu es la personne la plus gentille et bienveillante que j'ai jamais rencontrée. On a hâte de te revoir bientôt.

A Salma, je n'oublierai jamais nos soirées sushi et musicothérapie aux HCC. La terrasse du quatrième étage aussi ;) La vie nous réserve parfois de beaux cadeaux, et tu es définitivement l'un d'entre eux pour moi.

A Mialou, la plus douce, celle qui ne se plaint jamais, merci pour ces belles années passées ensemble.

A Seb et Paulo, entre l'accent marseillais et l'accent toulousain, je ne saurais pas choisir ! On a quelque chose en commun, c'est la méditerranée sans doute. Merci pour les bons moments passés ensemble.

A mes autres co-internes de gastro, vous êtes les meilleurs. La période d'internat peut être difficile, mais avec des personnes comme vous autour de moi, on ne peut que persévérer et tout mettre en œuvre pour réussir. Ce qui fait la force de notre spécialité en Alsace, c'est notre relation solide et notre soutien mutuel indéfectible.

A mes amis,

A Wafa, la meilleure biologiste à Paris. Je ne sais pas si tu auras l'occasion de lire ma thèse un jour mais saches que tu étais la meilleure chose qui me soit arrivée pendant ma D4. Je remercie Dieu de t'avoir mis sur mon chemin. A tous nos souvenirs ensemble.

A mes copines de la faculté de Médecine de Sousse : Marwa, Jicem et Souha : la vie nous a séparé mais votre place dans mon cœur restera inchangée. Merci d'avoir égayé la meilleure période de ma vie.

A ma famille,

Papa, merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue. Je suis fière d'être la fille d'un grand homme comme toi. Je t'aime.

Maman, je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as fait et que tu continues de faire pour moi. Ton soutien indéfectible m'a permis de surmonter toutes les épreuves. Il m'est même arrivé de dire que si maman croit en moi et pense que je peux le faire, alors je suis capable de le faire. Merci d'avoir toujours été mon plus grand soutien et de m'avoir donnée la confiance en moi dont j'avais besoin. Je suis reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi. Je t'aime mama.

Yahia et Yefet, le plus grand trésor qu'un parent puisse offrir à ses enfants, c'est l'amour qu'ils se portent les uns aux autres. Je pense que Papa et Mama ont largement réussi, notre relation et notre amour sont d'une valeur inestimable. Je vous aime très fort. Vous allez enfin vivre avec moi ce grand jour tant attendu.

A Mema et mes tantes, je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie. Merci pour tout.

A mes beaux-parents, merci pour votre soutien et votre confiance.

A Zied, ma moitié, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour nous. J'ai de la chance de t'avoir à mes côtés. Merci pour ton soutien et ta patience. Les études sont finies, alors à nous le Haut-Rhin, à nous la nouvelle vie. Je sais que tu attendais ça impatiemment. Je t'aime plus que tout au monde.

À Jad, mon petit rayon de soleil, ma boule d'énergie, ma plus belle réussite. Les gens me demandent souvent comment je fais pour travailler et tenir le rythme de l'internat avec un bébé, je réponds toujours que je ne pourrais jamais y arriver sans toi. Tu es ma source d'inspiration, ma motivation et ma force. Merci d'être là et de m'apporter tant de bonheur. Je t'aime très fort mon bébé adoré.

Table des matières

INTRODUCTION	21
EPIDEMIOLOGIE	21
FACTEURS DE RISQUE	24
HEPATOPATHIES VIRALES	25
Virus de l'hépatite B	25
Virus de l'hépatite C	25
Virus de l'hépatite D	26
STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE (NAFLD/NASH)	27
ALCOOL	28
AFLATOXINE B1	28
AUTRES CAUSES	29
HISTOLOGIE	29
CARCINOGENESE ET ALTERATIONS GENETIQUES	30
VOIE WNT/B-CATENINE ET MUTATION CTNNB1	30
PROMOTEUR TERT	30
GENES DU CYCLE CELLULAIRE	31
DIAGNOSTIC	34
IMAGERIE	34
BIOPSIE	35
BILAN D'EXTENSION	35
MARQUEURS TUMORAUX	36
L'alphafoetoprotéine (AFP)	36
SCORES PRONOSTIQUES	37
BCLC (Barcelone Clinic Liver Cancer)	37
CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)	38
TRAITEMENT	40
TRAITEMENT CURATIF	40
La chirurgie	40
La transplantation hépatique	40
La résection chirurgicale	41
La thermo-ablation	42
Radiofréquence (RFA)	43
Ablation par micro-ondes (MWA)	43
Radiothérapie	44
TRAITEMENT ADJUVANT	45
TRAITEMENT PALLIATIF	45

La chimioembolisation artérielle	45
La radioembolisation (TARE)	46
Thérapies systémiques	47
Traitement de première ligne	47
Sorafenib	48
Lenvatinib	49
Donafenib	50
Traitement de deuxième ligne	50
Regorafenib	50
Cabozantinib	51
Ramucirumab	52
FACTEURS PRONOSTIQUES AU COURS DU TRAITEMENT PAR ATEZOLIZUMAB ET BEVACIZUMAB	52
Classe Child Pugh	52
Taux d'AFP	53
Grade ALBI	54
Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR)	55
Le score CRAFTY (CRP and AFP in ImmunoTherapY)	56
Invasion veineuse portale	57
CONTEXTE DE NOTRE ETUDE	58
MATERIELS ET METHODES	59
Type de l'étude	59
Patients	59
Protocole de traitement	59
Analyses statistiques	60
RESULTATS	61
Caractéristiques de la population	61
Caractéristiques tumorales	63
Sécurité	64
Survie	66
Comparaison des patients vivants et décédés	71
Analyses uni et multivariée des facteurs prédicteurs de survie	72
DISCUSSION	75
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE	85

Table des illustrations

Figure 1. Taux d'incidence standardisé pour 100000 habitants, par pays, données GLOBOCAN 2020 ¹	22
Figure 2. Taux de mortalité standardisé par 100000 habitants, par pays, données GLOBOCAN 2020 ¹²³	
Figure 3. Variation globale du taux de survie des patients avec un CHC ²	24
Figure 4. Classification du CHC selon des caractéristiques moléculaires et immunitaires ²⁹	33
Figure 5. Les stades de la classification BCLC et la stratégie de traitement proposée selon les recommandations de l'EASL. ³⁶	38
Figure 6. Utilité du grade ALBI en fonction du stade BCLC du CHC et de l'option thérapeutique choisie ⁸³	55
Figure 7. Estimation de survie de la cohorte par la méthode de Kaplan Meier. Survie médiane et IC 95%.	67
Figure 8. Courbes de survie de Kaplan Meier en fonction du nombre de cycles reçus (A) et de la raison d'arrêt du traitement (B)	69
Figure 9. Estimation de survie selon la méthode de Kaplan Meier en fonction des scores de fibrose et de la fonction hépatique. A) score APRI ; B) score FIB4 ; C) classe CHILD ; D) score ALBI	71
Figure 10. illustration de la réponse à C6 chez les patients ayant progressé à C3.	75
<hr/>	
Tableau 1. CLIP score	39
Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la population étudiée	62
Tableau 3. Caractéristiques tumorales	63
Tableau 4. Comparaison des caractéristiques des patients vivants et décédés	72

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), également connu sous le nom d'hépatocarcinome, est le cancer primitif du foie le plus fréquent. Il survient souvent sur un foie de cirrhose et exceptionnellement sur un foie sain. L'altération de la fonction hépatique sous-jacente complique les décisions thérapeutiques et rend le pronostic sombre. Au cours des dernières années, de nouvelles options de traitement systémique ont été approuvées, ce qui a entraîné un changement dans les approches de traitement du CHC. Une combinaison thérapeutique prometteuse utilisant l'atezolizumab et le bevacizumab a été approuvée en 2020 comme nouvelle norme de soins de première ligne pour le traitement des patients atteints de CHC avancé, basée sur les résultats positifs de l'essai clinique IMbrave150.

EPIDEMIOLOGIE

Le carcinome hépatocellulaire est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde avec 905.700 nouveaux cas en 2020. Il représente la troisième cause de décès par cancer dans le monde avec 830.200 décès en 2020.¹

Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Mongolie (85,6 nouveaux cas pour 100 000 personnes), en Égypte (34,1), au Laos (24,4) et au Cambodge (24,3).

(Figure 1)

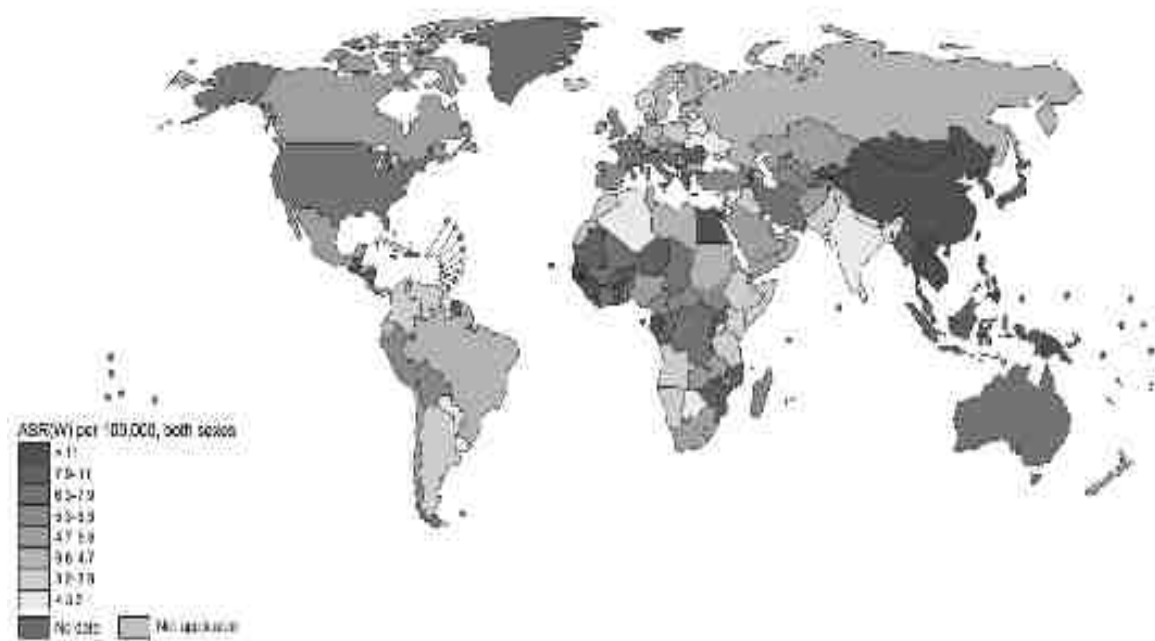


Figure 1. Taux d'incidence standardisé pour 100000 habitants, par pays, données GLOBOCAN 2020¹

Le CHC est considéré parmi les trois cancers les plus meurtriers. Les taux de mortalité les plus élevés sont observés en Asie de l'Est et du Sud-Est, en Afrique du Nord et de l'Ouest et en Amérique centrale (**Figure 2**).

Il est également l'une des cinq principales causes de mortalité par cancer dans certains pays d'Europe (Bosnie-Herzégovine, France, Italie, République de Moldavie et Roumanie).¹

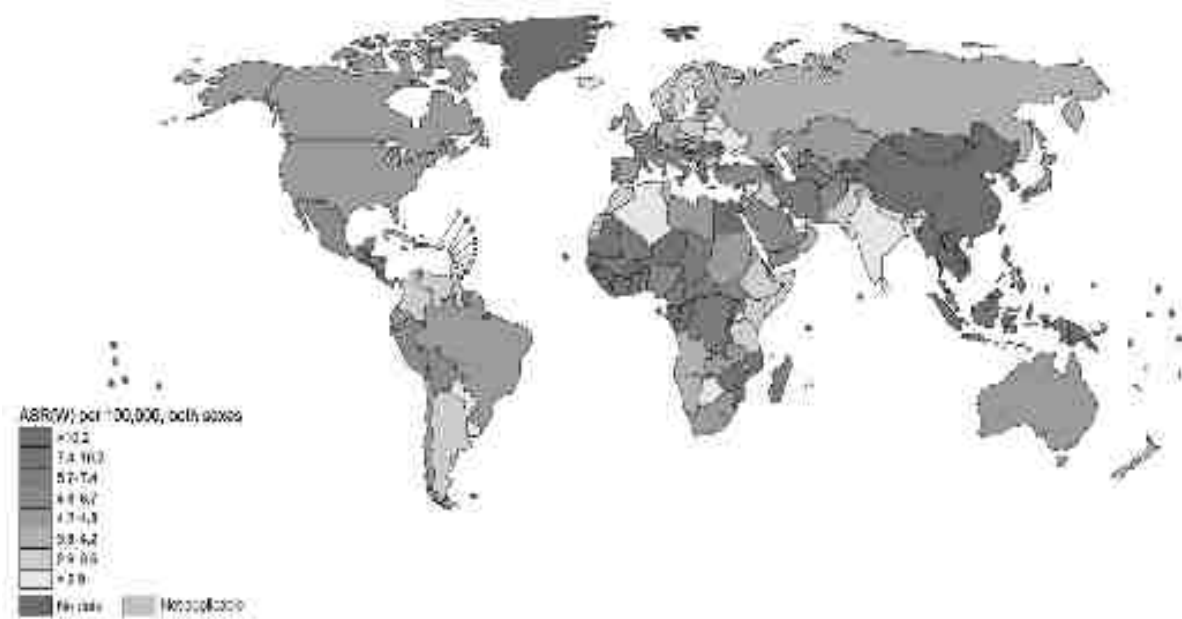


Figure 2. Taux de mortalité standardisé par 100000 habitants, par pays, données GLOBOCAN 2020¹

L'âge de diagnostic du CHC varie selon les régions. Le CHC a tendance à survenir plus tard dans la vie au Japon, en Amérique du Nord et dans les pays européens, où l'âge médian d'apparition est supérieur à 60 ans. En revanche, dans certaines régions d'Asie et dans la plupart des pays africains, le CHC est généralement diagnostiqué entre 30 et 60 ans.²

La survie globale des patients atteints de CHC varie considérablement à travers le monde (**Figure3**). La survie médiane à Taïwan et au Japon est significativement plus élevée qu'en Afrique subsaharienne, où la survie médiane n'est que de 2,5 mois, soulignant les effets dévastateurs du manque combiné de programmes de dépistage et de disponibilité de traitements efficaces².

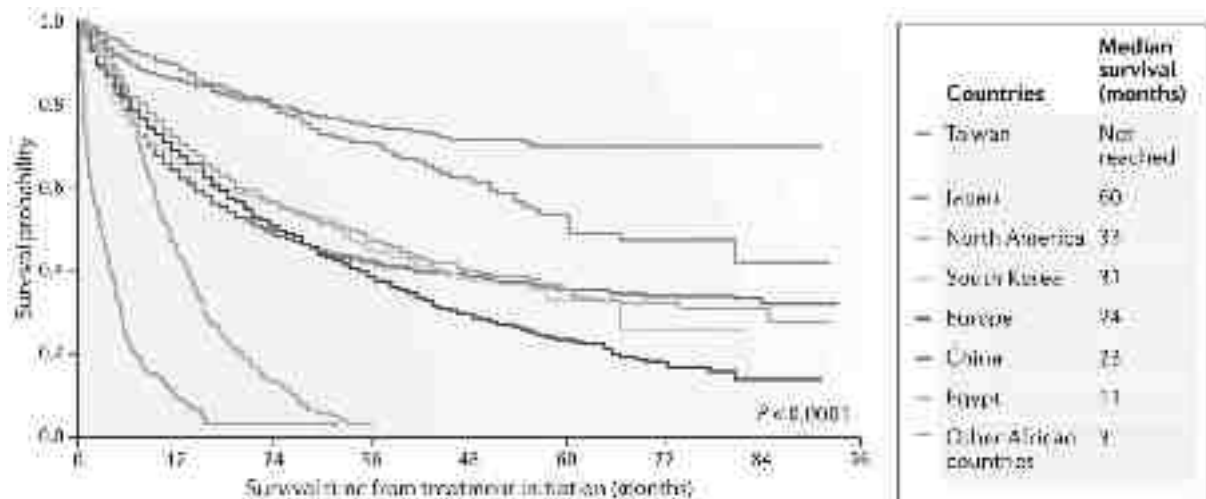


Figure 3. Variation globale du taux de survie des patients avec un CHC²

En France, selon les dernières données de l'institut national de cancer, 10'580 nouveaux cas de cancer primitif du foie ont été enregistrés en 2018 avec 8100 hommes et 2400 femmes. C'est l'équivalent de 12,5/100'000 personnes-années. Cette incidence a presque triplé entre 1990 et 2018. Le taux de mortalité est estimé à 9/100000 personnes-années en 2018 avec 8700 décès recensés.³

L'âge médian au diagnostic est 69 ans pour les hommes et 73 ans pour les femmes.³

FACTEURS DE RISQUE

Une cirrhose préexistante est présente chez plus de 80% des personnes diagnostiquées avec un CHC⁴. Par conséquent, tout agent étiologique entraînant une hépatopathie chronique et, en fin de compte, une cirrhose devrait être considéré comme un facteur de risque pour le CHC. Les principales causes de cirrhose, et donc de CHC, sont le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC), l'alcool et la stéatose hépatique non alcoolique ou NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease),

mais aussi des hépatopathies moins courantes, telles que l'hémochromatose héréditaire, la cholangite biliaire primaire (CBP) et la maladie de Wilson, ont également été associées au développement du CHC.

HEPATOPATHIES VIRALES

Virus de l'hépatite B

Les infections chroniques par le VHB et le VHC sont les principales causes de CHC et représentent 80 % des cas de CHC dans le monde, notamment dans les pays de l'Asie de l'Est et de l'Afrique subsaharienne.⁵

On estime que 257 millions de personnes dans le monde ont une infection chronique par le VHB et que 20 millions de décès survenus entre 2015 et 2030 seront attribuables au VHB (avec 5 millions de décès dus au seul CHC).⁶

Le CHC associé au VHB survient fréquemment en l'absence de cirrhose, ce qui représente 30 à 50 % des CHC dans les zones d'endémie du VHB telles que l'Asie de l'Est et la plupart des pays africains.⁷

L'effet oncogénique direct du VHB passe par l'action d'oncoprotéines virales comme HBx et par l'insertion du VHB dans le génome humain entraînant une perturbation d'expression ou de fonction de gènes impliqués dans la carcinogenèse, un phénomène appelé mutagenèse insertionnelle.

Virus de l'hépatite C

Contrairement au VHB, le VHC est un virus à ARN qui ne s'intègre pas dans le génome de l'hôte et, par conséquent, le risque de CHC est principalement limité à ceux qui développent une cirrhose ou des lésions hépatiques chroniques avec fibrose sévère.

Selon les dernières données de l’OMS, 57 millions de personnes souffrent d'une infection chronique par le VHC, avec environ 1,5 million nouvelles infections survenant chaque année⁸.

Le VHC est la principale cause de CHC liée aux virus en Amérique du Nord, en Europe, au Japon, dans certaines parties de l'Asie centrale, y compris la Mongolie, en Afrique du Nord et au Moyen-Orient, en particulier en Égypte.^{7,9}

Avec les thérapies antivirales actuelles, l'éradication de VHC permettrait de réduire de risque de développer un CHC de 50 à 80%.¹⁰

Virus de l'hépatite D

Le virus de l'hépatite D (VHD) est un virus à ARN défectif qui nécessite l'antigène S de surface du VHB pour l'infection.

On estimait que le VHD infecte 5 à 10% de tous les porteurs de VHB, une évaluation qui a récemment été remise en question par 2 méta-analyses estimant que jusqu'à 60 à 72 millions de personnes (13,02 à 14,6% de tous les porteurs de HBV) peuvent être infectées par le VHD.¹¹

Le VHD est considéré comme la forme la plus grave de l'hépatite virale chronique, conférant un risque 3 fois plus élevé de cirrhose et un risque 2 fois plus élevé de mortalité par rapport à l'infection à VHB seul.

Selon la revue publiée en 2019 par M. Puigvehí, le risque de CHC était significativement plus élevé chez les personnes atteintes d'une infection aiguë par le VHD (RR 6,1, IC à 95 % 2,8– 11,7) ou infection chronique par le VHD (RR 3,9, IC à 95 % 1,6–7,2) que chez les personnes infectées uniquement par le VHB.¹²

Ces résultats sont confirmés par la revue de littérature publiée par D. Alfaiate en 2020.¹¹

STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE (NAFLD/NASH)

La stéatose hépatique non alcoolique ou NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) est une pathologie associée au syndrome métabolique (obésité, hypercholestérolémie, diabète, hypertension, etc.). Elle se caractérise par l'accumulation de graisses dans le foie, en l'absence de consommation d'alcool. Elle est le plus souvent isolée (environ 80 % des cas), bénigne avec un très faible risque de complications. Dans 20 % des cas, cette stéatose est responsable de lésions hépatocytaires (gonflement hépatocytaire) et d'une inflammation du parenchyme hépatique, ce qui définit la stéatohépatite non alcoolique ou NASH (Non Alcoholic SteatoHepatitis). Cette dernière entité est une forme agressive de la maladie car elle favorise l'accumulation de fibrose hépatique dans le foie.

Aujourd'hui, selon les données de la cohorte française CONSTANCE (2020), la prévalence de la stéatose hépatique est de 18,2 %. Environ 220 000 personnes auraient une fibrose précirrotique avancée ou une cirrhose du foie. Elle est plus fréquente chez les hommes et son incidence augmente avec l'âge.¹³

De plus, 90% des personnes obèses et diabétiques de type 2 ont une stéatose hépatique. Il s'agit désormais de l'hépatopathie la plus courante et un facteur de risque majeur de CHC dans la plupart des pays développés.^{14,15}

Selon l'étude observationnelle de Piscaglia, publiée en 2016, un CHC pourrait survenir dans près de 40 % des cas en l'absence de cirrhose constituée.¹⁶

Entre 10 % et 20 % des cas de CHC aux États-Unis sont désormais attribués à la NAFLD.¹⁷

ALCOOL

La cirrhose liée à l'alcool est le deuxième facteur de risque le plus courant de CHC aux États-Unis et en Europe. La part du CHC attribuée à la maladie hépatique alcoolique du foie se situe entre 20% et 25%⁹.

La consommation d'alcool est une cause établie de cancer du foie. Le lien de causalité est clairement prouvé à partir d'un seuil de consommation d'alcool supérieur à 45 grammes par jour (environ 3 verres par jour) .¹⁸

Le risque de CHC chez les patients atteints de cirrhose alcoolique varie de 1,3 % à 3 % par an.⁴

Cependant, le risque absolu de développer un CHC chez les patients atteints de cirrhose liée à l'alcool semble être inférieur à celui des patients atteints de cirrhose due à une hépatite virale chronique.¹⁹

AFLATOXINE B1

Les aflatoxines sont des substances chimiques toxiques et cancérigènes produites principalement par les champignons *Aspergillus flavus* et *A. parasiticus*, qui infectent les cultures vivrières telles que le maïs, cacahuètes et fruits à coque. L'AFB1 est classée dans le groupe 1 par le Centre International de Recherche sur le Cancer, (*CIRC, 1987*) car elle peut induire l'apparition d'hépatocarcinome.

Environ 4,5 milliards de personnes dans le monde sont exposées aux aflatoxines alimentaires. Les expositions sont les plus élevées dans les régions tropicales et subtropicales du monde, où le maïs et les arachides sont des aliments essentiels.^{20,21}

La plus récente méta-analyse publiée en 2012 incluait 17 études cas-témoins et cohorte réalisées en Chine, à Taïwan et en Afrique subsaharienne. Pour les neuf

études portant sur la population générale (ajusté pour HBsAg positif), il y avait un risque accru statistiquement significatif [RR 4,75 (IC à 95 % 2,78–8,11)] de développer un CHC.²²

Dans les zones fortement exposées, l'aflatoxine interagit de manière multiplicative avec le VHB pour induire le CHC. L'effet synergique pourrait être expliqué par l'augmentation de production des cytochromes P450 qui produisent le métabolite génotoxique de l'aflatoxine. La réduction de l'exposition à l'aflatoxine à des niveaux non détectables pourrait réduire d'environ 23 % les cas de CHC dans les zones à haut risque.²²

AUTRES CAUSES

D'autres maladies chroniques du foie, telles que les maladies biliaires chroniques et les maladies hépatiques héréditaires ou métaboliques, peuvent conduire à la cirrhose et accélérer le développement du CHC, mais la proportion de CHC causés par ces étiologies reste faible dans le monde, variant de 5 % à 10 %.²³

HISTOLOGIE

Le CHC est un cancer très hétérogène, tant au niveau moléculaire qu'histologique.

Les principales caractéristiques histologiques associées aux premières étapes de la transformation maligne sont l'augmentation de la densité cellulaire, l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, et la formation de pseudo-glandes.

Classiquement, les CHC sont décrits selon leurs architectures (microtrabéculaire, macrotrabéculaire, pseudoglandulaire, compact) et leurs aspects cytologiques (cellules claires, cellules pléiomorphes, cellules fusiformes, stéatose, cholestase). La

différenciation du CHC est également graduée en 4 catégories selon la classification d'Edmondson et Steiner et en 3 sous-classes selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé des Tumeurs.²⁴

CARCINOGENESE ET ALTERATIONS GENETIQUES

Le séquençage à haut débit ou next-generation sequencing (NGS) ainsi que le profilage génétique ont permis d'identifier des sous-classes transcriptomiques distinctes et de nombreuses altérations génétiques récurrentes. Les altérations les plus fréquemment identifiées à ce jour sont celle du promoteur TERT, les mutations CTNNB1 et TP53.²⁵

VOIE WNT/B-CATENINE ET MUTATION CTNNB1

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine est importante dans l'embryogenèse, la zonation hépatique et dans le métabolisme des acides aminés. Il s'agit également de la voie oncogénique la plus fréquemment activée dans les CHC par des mutations somatiques activatrices de CTNNB1 (codant pour la β -caténine, 11 à 37 %) et par des mutations inactivatrices d'AXIN1 (5 à 15 %) ou d'APC (1 %), 2 inhibiteurs de cette voie²⁶. La mutation de CTNNB1 donne à la tumeur un profil génomique spécifique avec une surexpression des gènes cibles de la voie β -caténine comme GLUL et LGR5 et la présence d'une cholestase intratumorale.

Cette mutation est souvent retrouvée dans les CHC liés à l'alcool.

PROMOTEUR TERT

Les télomères sont des séquences répétées d'ADN situées à l'extrémité des chromosomes, ils sont essentiels pour protéger les régions codantes de d'ADN. En

cas de raccourcissement important des télomères, on observe une sénescence et une apoptose cellulaire.

Le complexe télomérase est nécessaire à la synthèse des télomères et se compose de TERC, de la matrice ARN et de TERT, qui est l'enzyme clé du complexe. Dans le foie sain, la télomérase n'est pas exprimée dans les hépatocytes matures. Dans 90% des CHC, on observe une réactivation de la télomérase, qui est responsable de la prolifération cellulaire tumorale et ainsi le développement du CHC. Cette réactivation est le plus souvent secondaire à des mutations somatiques du promoteur de TERT (54-60 %), à des amplifications du gène TERT (5-6 %) ou à une insertion du virus de l'hépatite B (VHB) dans le promoteur de TERT (10 à 15 %).²⁷

GENES DU CYCLE CELLULAIRE

Le gène P53 est un gène suppresseur de tumeurs assurant l'intégrité du génome de la cellule. Lorsqu'il est muté, le gène P53 perd cette fonction et se comporte comme un oncogène. Les gènes du cycle cellulaire sont mutés dans plus de 50% des CHC avec de fréquentes mutations de TP53 (12 à 48 %).²⁸

Parmi les autres mutations touchant le cycle cellulaire, on cite la voie du rétinoblastome qui est inactivée dans les CHC par délétion homozygote de CDKN2A (2 à 12 %) ou par des mutations de RB1 (3 à 8 %). Ces altérations génétiques de CDKN2A et RB1 sont fréquentes dans les tumeurs de mauvais pronostic suggérant leurs implications dans l'acquisition de l'agressivité tumorale.

Enfin, on observe des insertions récurrentes du VHB dans CCNE1 (4-5 %) codant pour cyclinE1, une protéine clé du cycle cellulaire.

Le CHC peut être schématiquement divisé en 2 grands sous-groupes:²⁵

- Tumeurs prolifératives : caractérisée par leur agressivité avec un faible degré de différenciation histologique, une forte invasion vasculaire et une augmentation du taux d' α -foetoprotéine (AFP). De plus, cette classe est caractérisée par la présence de mutation du gène P53, de l'instabilité chromosomique, de l'hypométhylation globale de l'ADN et par l'activation des voies de signalisation PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) /AKT et/ou MAPK (mitogen-activated protein kinase).
- Tumeurs non prolifératives : caractérisée par des tumeurs moins agressives avec une différenciation histologique bonne à modérée, de faibles taux d'AFP et une invasion vasculaire moins marquée. Ces tumeurs sont souvent liées à une stéatohépatite (NASH), une hépatopathie alcoolique ou une infection par le virus de l'hépatite C (VHC).

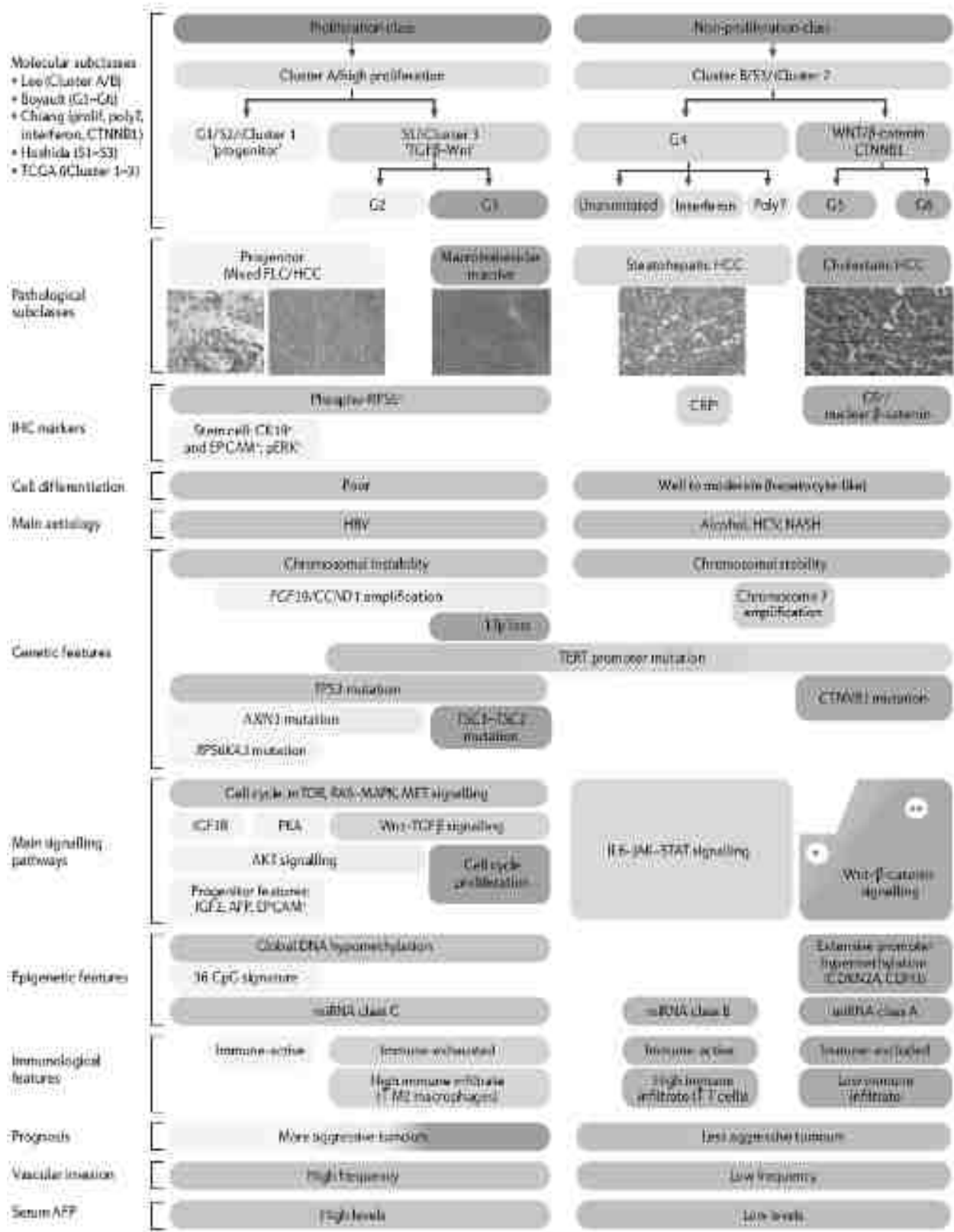


Figure 4. Classification du CHC selon des caractéristiques moléculaires et immunitaires²⁹

DIAGNOSTIC

IMAGERIE

L'imagerie joue un rôle essentiel dans le diagnostic du CHC chez les patients cirrhotiques. Contrairement à la plupart des cancers solides, le diagnostic de CHC peut être établi sur la base d'une imagerie non invasive : une tomodensitométrie ou une IRM multiphasique. Le signe radiologique le plus classique est un nodule hépatique hypervascularisé au temps artériel précoce (*wash-in*) avec lavage (*wash-out*) à la phase portale ou à la phase tardive par rapport au parenchyme non-tumoral. Ce phénomène de "rehaussement artériel et lavage retardé" a une sensibilité de 89% et une spécificité de 96% pour les nodules >1cm.³⁰

Selon la revue de Colli publiée en 2006, l'IRM semble légèrement supérieure à la tomodensitométrie en termes de sensibilité pour la détection et la caractérisation des nodules, et elle est particulièrement capable de distinguer les nodules régénératifs des nodules cancéreux.³¹

Depuis 2011, la description des lésions hépatiques suspectes se fait selon le système de rapport de données d'imagerie hépatique (LI-RADS : Liver Imaging Reporting and DataSystem) qui a été introduit afin de permettre de standardiser les comptes-rendus radiologiques pour le CHC.³² Ce système classe les nouvelles lésions hépatiques, en cinq classes, en fonction de leur rehaussement artériel, de leur taille, de leur vitesse de la croissance⁴ :

- LI-RADS 1 : lésion définitivement bénigne : probabilité de CHC de 0%
- LI-RADS 2 : lésion probablement bénigne : probabilité de CHC de 11%

- LI-RADS 3 : probabilité intermédiaire de malignité : probabilité de CHC de 33%
- LI-RADS 4 : CHC probable : probabilité de CHC de 80%
- LI-RADS 5 : CHC certain : probabilité de CHC de 96%
- LI-RADS M : lésion probablement ou certainement maligne, mais non spécifique de CHC

BIOPSIE

Il est important de rappeler que les critères de diagnostic non invasif par imagerie (TDM /IRM) s'appliquent uniquement aux patients à risque, atteints de cirrhose ou suivis pour une infection chronique par le VHB.

De nos jours, à l'ère du NGS et du profilage génomique, il est de plus en plus recommandé de faire des biopsies systématiques de toute lésion hépatique suspecte, indépendamment du terrain sous-jacent. En effet, les critères diagnostiques non invasifs exposent au risque d'erreur, surtout en cas de nodule de diamètre inférieur à 3 cm.³³ On peut citer comme exemple l'étude de Huang B et al qui montre que des cholangiocarcinomes intra-hépatiques (y compris pour des tailles de 2 à 3,5 cm) peuvent avoir une cinétique de rehaussement similaire à celle des CHC aussi bien en scanner qu'en IRM.³⁴

BILAN D'EXTENSION

Comme pour la majorité des cancers solides, outre l'examen clinique, le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est l'examen clé pour déterminer l'extension locorégionale et à distance de la maladie cancéreuse. Il permet aussi de préciser la morphologie tumorale, sa vascularisation et le retentissement sur les voies biliaires.

En fonction des symptômes et des points d'appel, une scintigraphie osseuse ou un scanner cérébral peuvent être réalisés.

MARQUEURS TUMORAUX

L'alphafoetoprotéine (AFP)

L'alpha-foetoprotéine est une de glycoprotéine dérivée de cellules endodermiques embryonnaires. La teneur en AFP dans le sérum fœtal est élevée et diminue progressivement jusqu'au niveau des adultes après la naissance. La faible teneur en AFP dans le sang adulte est principalement due à la perte de capacité à synthétiser l'AFP dans les hépatocytes matures. Une fois transformées, les cellules cancéreuses du foie peuvent retrouver la capacité de synthétiser l'AFP. Outre le cancer du foie, les tumeurs malignes de l'estomac, du pancréas et du système reproducteur sont souvent accompagnées d'une faible augmentation de l'AFP.

Chez les patients à haut risque de CHC, le dosage sérique d'AFP était longtemps utilisé comme un outil de surveillance en association avec l'échographie mais le bénéfice est controversé par plusieurs sociétés savantes.

En effet, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) et l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) ne recommandent plus le dosage systématique de l'AFP pour la détection précoce des tumeurs hépatiques chez les patients atteints de cirrhose. Cela est dû au fait que l'AFP seul n'a pas une sensibilité suffisante pour détecter tous les carcinomes hépatocellulaires dans les stades précoces, et que de nombreux faux positifs peuvent survenir en raison de l'augmentation des taux d'AFP liée à la cirrhose elle-même. Cependant, les directives de la Japan Society of Hepatology (JSH) et de l'Asian Pacific Association for the Study

of the Liver (APASL) recommandent toujours l'AFP sérique pour la surveillance du CHC.

SCORES PRONOSTIQUES

Il existe plusieurs systèmes de classification du CHC mais les études les comparant ont donné des résultats discordants.

BCLC (Barcelone Clinic Liver Cancer)

La classification BCLC (Barcelone Clinic Liver Cancer) est actuellement le système de stadification standard le plus couramment utilisé pour le CHC, et est le seul système de stadification qui a été validé de manière prospective par l'équipe de Llovet à Barcelone en 1999.³⁵ Cette classification est aussi applicable à toutes les populations : européennes, américaines et asiatiques.⁴

Ce système se divise en 5 stades : BCLC 0, BCLC A, BCLC B, BCLC C et BCLC D. En plus de sa valeur pronostique, ce système de classification, qui tient compte de l'état général du patient et de la fonction hépatique, est très couramment utilisé pour orienter les stratégies thérapeutiques.

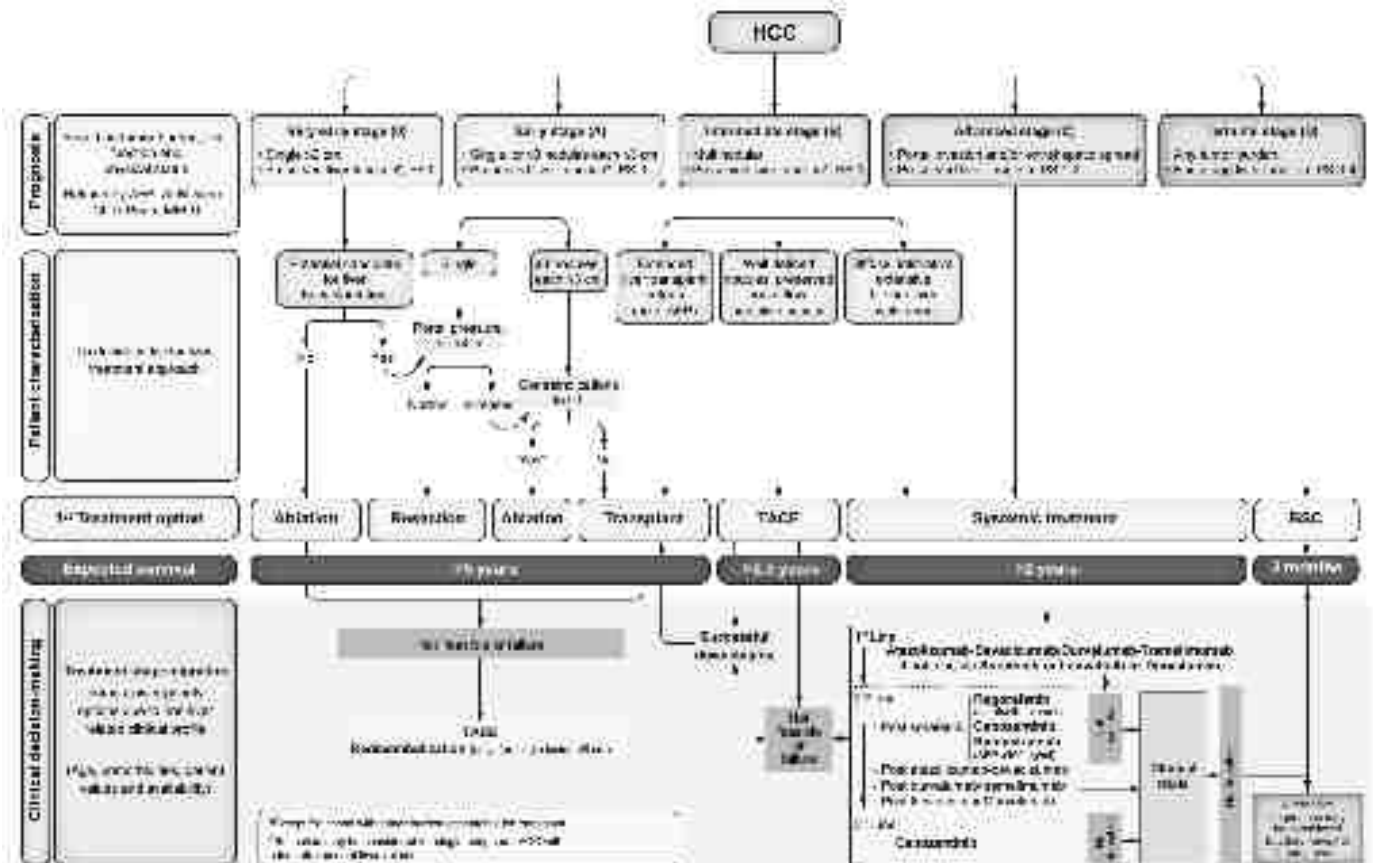


Figure 5. Les stades de la classification BCLC et la stratégie de traitement proposée selon les recommandations de l'EASL.³⁶

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program)

Le Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) est un système de classification pour évaluer l'agressivité des tumeurs hépatocellulaires et prédire le pronostic des patients atteints de CHC. Il se base sur l'analyse des caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de la tumeur, ainsi que sur les caractéristiques cliniques des patients.

Il existe trois sous-groupes de la classification CLIP³⁷ :

- CLIP-0 (SCORE 0-2) : tumeurs peu agressives avec un bon pronostic, survie médiane : 32 à 42,5 mois.

-CLIP-1 (SCORE 3-4) : tumeurs de moyenne agressivité avec un pronostic intermédiaire, survie médiane : 4,5 à 16,5 mois.

-CLIP-2 (SCORE 5-6) : tumeurs hautement agressives avec un mauvais pronostic, survie médiane : 1 à 2,5 mois.

Il s'agit d'une classification fréquemment utilisée dans les essais thérapeutiques, elle a été établie à partir d'une large cohorte rétrospective italienne en 1998³⁷ et a été validée plus tard par une étude prospective.

Tableau 1. CLIP score

Variable	Résultat	Score
Classe Child Pugh	A	0
	B	1
	C	2
Morphologie tumorale	Uni-nodulaire et extension < 50%	0
	Multi-nodulaire et extension < 50%	1
	Multi-nodulaire et extension >50%	2
AFP (ng/ml)	<400	0
	> 400	1
Thrombose porte	Oui	0
	Non	1

TRAITEMENT

Le CHC se développe dans environ 80 à 90 % des cas, chez des patients cirrhotiques et, par conséquent, l'application des différentes options thérapeutiques doit considérer la fonction hépatique sous-jacente.

Selon la classification de Barcelone (BCLC), les patients atteints de CHC à un stade précoce sont candidats à la résection, à la transplantation et à l'ablation locale, alors que les patients aux stades intermédiaires sont candidats à la chimio-embolisation (TACE) ou radioembolisation (TARE) et, en cas sélectionnés, à la transplantation hépatique après downstaging. Ceux atteints d'une maladie avancée recevront en première intention des thérapies systémiques.

TRAITEMENT CURATIF

La chirurgie

La transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) est une des meilleures options thérapeutiques pour les patients atteints d'un CHC.

Les critères de sélection varient selon le pays, et généralement il s'agit des tumeurs qui respectent les critères de Milan (tumeur unique ≤ 5 cm ou 2–3 tumeurs ≤ 3 cm sans invasion vasculaire)³⁸, en absence de métastases extra-hépatiques, et contre-indications à la transplantation. En France, la sélection des patients pour la transplantation est basée sur le score AFP.³⁹

Le taux de survie à long terme après une transplantation hépatique pour un CHC est généralement élevé, la survie à 5 ans et à 10 ans est de 70 % et 50 %, respectivement, et des taux de récurrence à 5 ans est de 10 à 15 % à 5 ans.⁴⁰

Mais il est important de noter que le risque de récurrence de la tumeur est élevé. Les patients qui ont subi une transplantation hépatique pour un CHC doivent être surveillés de près après l'intervention pour détecter tout signe de récurrence de la tumeur.

En France, le CHC représente 30% des 1000 transplantations réalisées annuellement. Globalement, les indications de TH sont envisagées chez 10 % des patients atteints de CHC et réalisées chez 3 à 4 %.

Malheureusement, il existe une pénurie de greffons pour la transplantation hépatique dans de nombreux pays, y compris en France. Cela est dû à plusieurs facteurs, notamment le manque de donneurs d'organes disponibles, les critères de sélection stricts pour les donneurs et les difficultés liées à la récupération et au transport des organes.⁴¹

La résection chirurgicale

Les critères de résectabilité pour le carcinome hépatocellulaire (CHC) ont été élaborés par plusieurs sociétés savantes, dont l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et l'European Association for the Study of the Liver (EASL). Ces critères dépendent principalement des caractéristiques de la tumeur, du foie sous-jacent et de l'état général du patient.

Les facteurs liés à la tumeur comprennent :

- La taille de la tumeur
- Le nombre de lésions
- La localisation de la tumeur
- La distance par rapport à la veine cave inférieure

Les facteurs liés au foie sous-jacent incluent :

- La volumétrie du foie restant après résection
- La fonction hépatique : en cas de cirrhose, celle-ci doit être compensée, classée Child-Pugh A, avec une bilirubinémie normale. Il ne doit pas y avoir une hypertension portale significative, qui est définie par un gradient de pression portocave ≥ 10 mmHg et pratiquement évaluée par la présence d'ascite, de varices œsophagiennes ou d'une thrombopénie $< 100\ 000$ /mm³ associée à une splénomégalie cliniquement significative.

Les facteurs liés à l'état général du patient incluent :

- Le terrain : des comorbidités comme l'insuffisance cardiaque ou pulmonaire, l'insuffisance rénale ou la maladie coronarienne peuvent rendre la résection chirurgicale plus risquée.
- Le statut OMS
- L'âge : les patients âgés présentent un risque accru de complications postopératoires.

En respectant l'ensemble de ces critères de sélection, la survie à cinq ans a été évaluée d'environ 70% et le taux de mortalité pendant et après l'opération a été inférieur à 3%⁴.

La thermo-ablation

L'ablation locale percutanée est un traitement curatif utilisé chez les patients atteints d'un CHC à un stade précoce. Les deux modalités les plus couramment utilisées sont l'ablation par radiofréquence et l'ablation par micro-ondes. Les deux approches induisent une nécrose tumorale en délivrant de la chaleur directement dans les tumeurs.

L'ablation locale est généralement utilisée chez les patients qui ne sont pas candidats à une transplantation hépatique ou à une résection chirurgicale en raison de comorbidités médicales ou d'un dysfonctionnement hépatique. L'ablation locale peut également être utilisée comme un traitement d'attente à la transplantation hépatique⁴².

Radiofréquence (RFA)

La RFA est la technique la plus utilisée pour l'ablation locale et plusieurs essais randomisés ont démontré sa supériorité sur l'injection percutanée d'éthanol et sa non-infériorité par rapport à la résection chirurgicale avec des taux de survie similaires chez des patients bien sélectionnés.

Ainsi, les directives de l'AASLD et de l'EASL ont adopté la RFA comme le traitement de première ligne des tumeurs uniques < 2 cm et en tant qu'alternative à la chirurgie dans les tumeurs uniques de stade précoce 3–4 cm ou 2–3 tumeurs <3 cm. Le principal facteur prédictif de l'échec du traitement est la taille de la tumeur.⁴³

Selon R. Lencioni et al, lorsque la RFA est utilisée comme traitement de première ligne pour le CHC à un stade précoce, les taux de réponse complète selon mRECIST vont de 70 % à 90 % et est significativement associée à une meilleure survie globale⁴⁴. De plus, d'autres études ont rapporté une survie globale médiane d'environ 60 mois.

Ablation par micro-ondes (MWA)

MWA a l'avantage d'atteindre une zone d'ablation plus grande que la RFA car plusieurs aiguilles peuvent être utilisés simultanément. Plusieurs essais comparant RFA et MWA n'ont signalé aucune différence dans le critère de jugement principal ou ni de progression tumorale locale à 2 ans.

De même, trois méta-analyses comparant la MWA et RFA ont montré une efficacité similaire entre les deux techniques percutanées, avec une tendance à une plus grande

efficacité mais des taux de complications plus élevés dans les tumeurs > 3 cm traités avec MWA par rapport au traitement avec RFA⁴⁵. Le manque de données de phase III a conduit à proposer ce traitement au stade précoce du CHC avec seulement un faible niveau de preuves⁴⁶.

Dans l'ensemble, la MWA est facile à livrer et est largement utilisé dans la pratique clinique, bien qu'aucune preuve de supériorité à RFA ne soit disponible.

Radiothérapie

La radiothérapie stéréotaxique a été examinée depuis le début des années 90. Des études de phases I et II ont démontré sa faisabilité et sa reproductibilité en utilisant des accélérateurs de dernière génération, avec des complications rares. Les taux de contrôle local à 1 an et 2 ans se situent entre 90 et 100%, avec des taux de survie globale à 1 an et 2 ans respectivement de 80-90% et 70%. Il est possible de réaliser cette technique même pour les cas de tumeurs hépatiques volumineuses, qui ne sont pas une contre-indication à la radiothérapie stéréotaxique - 6 séances de 6 à 9Gy en fonction de la dose reçue par le foie non tumoral.

Une étude randomisée de phase III a comparé l'efficacité d'une radiothérapie stéréotaxique utilisant des protons à celle de la radiofréquence pour traiter les récives de tumeurs hépatiques primitives de moins de 3 cm de taille. Les résultats ont montré que les deux approches étaient équivalentes⁴⁷.

La radiothérapie externe conformationnelle focalisée à haute dose peut être utilisée pour stériliser un nodule de CHC chez les patients Child-Pugh A, avec un profil de tolérance acceptable. Cette technique consiste à délivrer de fortes doses d'irradiation sur le nodule tumoral tout en épargnant le parenchyme hépatique environnant. Elle est

généralement réservée aux patients ayant un CHC unique ou peu de nodules de moins de 5 cm qui ne peuvent pas bénéficier d'autres options curatives.

La meilleure indication serait les CHC uniques de 4-10 cm non éligibles à la résection chirurgicale, la radiofréquence ou la transplantation hépatique. L'essai TACERTE est une étude en cours visant à valider cette stratégie.

TRAITEMENT ADJUVANT

Il n'existe pas de traitement adjuvant clairement établi pour prévenir les récurrences après un traitement curatif par résection ou destruction percutanée. Les preuves actuelles ne permettent pas de recommander un traitement spécifique.

Cependant, la prise en charge de l'hépatopathie chronique peut améliorer le pronostic et réduire le risque de récurrence tumorale. Il est donc important de traiter l'étiologie de la maladie, les comorbidités et, en cas de cirrhose, de prévenir les complications de l'hypertension portale.

TRAITEMENT PALLIATIF

La chimioembolisation artérielle

Le rationnel de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique (TACE) est basé sur le fait que la vascularisation du foie sain est différente de celle du foie tumoral, car le foie sain est alimenté par le système porte tandis que le foie tumoral est principalement alimenté par l'artère hépatique.

Historiquement, la TACE a fait ses preuves et a montré sa supériorité en termes de survie chez les patients atteints de CHC de stade intermédiaire par rapport aux thérapies suboptimales (tamoxifène ou soins palliatifs) grâce à deux essais cliniques randomisés publiés en 2002 et une méta-analyse publiée en 2003⁴⁸⁻⁵⁰. En

conséquence, la TACE a été adoptée comme un standard pour les patients atteints de CHC de stade intermédiaire.

Les principales contre-indications sont essentiellement une thrombose de la veine porte, une encéphalopathie, une cholestase hépatique (bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale) et une cirrhose hépatique, décompensée avec un score Child-Pugh supérieur à 8.

Les agents cytotoxiques les plus couramment utilisés sont la doxorubicine ou l'épirubicine, le cisplatine ou le miriplatine et la mitomycine, qu'ils soient utilisés seuls ou en combinaison^{14/04/2023 11:31:00}.

Globalement, la survie médiane varie de 19,4 mois dans les essais non contrôlés et jusqu'à 37 mois dans les essais contrôlés randomisés, avec une survie médiane globale estimée d'environ 30 mois⁵¹.

Le taux de mortalité lié à la TACE était de 0,6%. La principale cause rapportée était l'insuffisance hépatocellulaire. Les effets secondaires les plus fréquemment observés étaient une augmentation des enzymes hépatiques, des douleurs abdominales, la fièvre et une hématotoxicité liée à l'agent cytotoxique⁵².

La radioembolisation (TARE)

La technique de TARE implique l'injection d'yttrium contenu dans des microsphères de verre ou de résine par voie artérielle. Bien que des études non contrôlées et de petits essais randomisés menés dans des centres sélectionnés aient montré des résultats équivalents ou supérieurs à ceux obtenus avec la TACE pour le traitement du CHC à un stade intermédiaire, la place de la radio-embolisation dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement définie. Toutefois, les directives de l'AASLD et de

l'EASL recommandent la TARE pour les patients atteints de CHC à un stade intermédiaire avec un niveau de preuve 2^{43,46}.

Cette option de traitement a été étudiée suite aux résultats encourageants publiés par l'équipe de R. Salem en 2016, qui a trouvé un meilleur taux de contrôle tumoral et un temps jusqu'à progression plus long que la TACE chez les patients atteints de thrombose de la veine porte⁵³, mais trois essais contrôlés randomisés consécutifs comparant la TARE au sorafenib chez les patients atteints de HCC à un stade avancé n'ont pas démontré de bénéfice de survie globale⁵⁴⁻⁵⁶.

Bien que des résultats négatifs aient été observés, des études rétrospectives ont mis en évidence des arguments en faveur d'un bénéfice de la TARE chez les patients atteints d'un envahissement vasculaire qui ne touche pas le tronc porte. Par conséquent, en 2018, l'HAS a autorisé l'utilisation de la TARE pour les carcinomes hépatocellulaires de stade BCLC B/C avec thrombose portale chez des patients présentant un état général conservé, une fonction hépatique préservée et qui ne sont pas éligibles ou qui ont échoué au sorafénib⁵⁷.

Thérapies systémiques

Traitement de première ligne

En 2020, **l'essai IMbrave150**, qui est une étude ouverte et randomisée, a comparé la combinaison d'atezolizumab et de bevacizumab par rapport au sorafenib en traitement de première ligne pour les CHC avancés.⁵⁸ Les résultats ont montré une amélioration significative de la survie globale avec la thérapie combinée : la médiane de survie des patients recevant sorafenib était de 13,4 mois contre 19,2 mois dans le bras combiné (HR 0.66, $p < 0.0009$). La survie sans progression a été améliorée de 4,3 mois dans le bras sorafenib à 6,8 mois dans le bras combiné (HR 0,65, $p=0.0001$). Le taux de

réponse objective (ORR) selon les critères RECIST a augmenté de 11 % dans le bras de traitement avec sorafenib à 30 % dans le bras de traitement combiné, et la durée médiane de réponse pour ce dernier était de 18,1 mois selon les critères RECIST 1.1 et de 16,3 mois selon les critères mRECIST. Les résultats rapportés par les patients étaient également favorables pour le bras combiné, la durée médiane avant la détérioration de la qualité de vie étant de 11,2 mois, contre 3,6 mois pour le sorafenib.

La tolérance était meilleure dans le groupe traitement combiné par rapport au sorafenib, les effets secondaires les plus courants étant l'hypertension, la protéinurie et la diarrhée de bas grade. L'analyse des résultats montre aussi une augmentation du risque de saignement dû à l'hypertension portale sous bevacizumab (11% contre 2% de saignement dû à la rupture de varices œsophagiennes). Un examen endoscopique est requis avant le début du traitement et un traitement de prévention de la rupture des varices doit être mis en place si nécessaire.

En conséquence de ces résultats positifs, l'association d'atezolizumab plus le bevacizumab a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement des patients adultes atteints d'un (CHC) avancé ou non résécable qui n'ont pas reçu de traitement systémique précédent, et qui présentent une fonction hépatique préservée (stade Child-Pugh A), un score ECOG de 0 ou 1 et qui ne sont pas éligibles aux traitements locorégionaux ou ont échoué à un de ces traitements.

Sorafenib

Historiquement, le sorafenib était la première molécule validée dans la prise en charge des CHC avancés.

Il s'agit d'un inhibiteur multi-cible de la tyrosine kinase. Son efficacité par rapport à un placebo a été démontrée dans deux essais de phase III : l'essai SHARP (patients

occidentaux) et un deuxième essai Asie-Pacifique (patients asiatiques) : la survie globale ainsi que la survie sans progression étaient plus longues avec respectivement 10,7 mois contre 7,9 mois et 5,5 mois vs 2,8 mois. Des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été observés chez 8 % des malades traités (diarrhée et syndrome mains-pieds)^{59,60}.

Depuis 2007, cette molécule est indiquée pour le traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (TH, résection chirurgicale, destruction percutanée, TACE), ou en récurrence après traitement spécifique, chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2) et Child-Pugh A⁶¹.

Il est aussi à noter que depuis 2008, grâce à la meilleure gestion du sorafenib, on a vu la survie s'améliorer passant de 10,7 mois sur la période 2005-2007 à 11,8-15,1 mois entre 2008-et 2016⁶².

Lenvatinib

Le lenvatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui agit sur plusieurs cibles, y compris les récepteurs de la vascularisation endothéliale (VEGFR 1-3), ainsi que sur les récepteurs FGFR, PDGFRa, RET et KIT. Cette molécule a été approuvée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en 2018 en tant que traitement de première ligne pour le CHC non résécable, au stade B ou C de la classification BCLC, un stade A de Child-Pugh, et un indice ECOG PS ≤ 1 ⁵⁷. Cependant, le remboursement de ce médicament dans cette indication n'a pas été obtenu en France à ce jour.

Dans l'étude REFLECT, qui a comparé l'efficacité du lenvatinib et du sorafenib chez des patients atteints d'un CHC non curable, le critère principal de non-infériorité pour la survie globale a été atteint. Les résultats ont montré que le lenvatinib était supérieur au sorafenib en termes d'amélioration de la survie sans progression, du temps à

progression et du taux de réponse globale. La durée de survie globale était de 13,6 mois pour le lenvatinib et de 12,3 mois pour sorafenib. Cependant, les patients traités avec le lenvatinib ont présenté un taux d'hypertension artérielle plus élevé, avec 23% de grade 3 à 4, comparativement à 14% pour sorafenib. En revanche, le taux de syndrome main-pied était plus faible chez les patients traités avec le lenvatinib, avec seulement 3% de grade 3 à 4, comparativement à 11% pour sorafenib⁶³.

Donafenib

Une étude de phase II/III menée en Chine et présentée à l'ASCO 2020 a évalué l'efficacité du donafenib (qui est également un inhibiteur multicible de tyrosine kinase) par rapport au sorafenib chez des patients atteints de CHC ayant un score de CHILD ≤ 7 . Les résultats ont montré une amélioration de la survie globale par rapport au sorafenib, sans différence en termes de taux de réponse et de survie sans progression⁶⁴. Cependant, il n'existe pas de données de phase III sur une population occidentale.

Traitement de deuxième ligne

Regorafenib

Le regorafenib est aussi un inhibiteur multicible de tyrosine kinase. Son spectre d'action est plus large que celui du sorafenib, car il cible plusieurs protéines, notamment VEGFR1-3, c-KIT, TIE-2, PDGFR-b, FGFR-1, RET, RAF-1, BRAF et p38 MAP kinase.

Le regorafenib est la première molécule approuvée et remboursée en France pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) après échec du sorafenib, suite aux résultats de l'étude RESORCE⁵⁷. Cette étude de phase III, multicentrique, randomisée et en double aveugle, a porté sur des patients atteints de CHC avec une fonction

hépatique préservée (CHILD A), OMS 0-1, tolérants au sorafenib, mais ayant une progression radiologique sous sorafenib. Le regorafenib a été administré à la dose de 160 mg en une prise quotidienne pendant trois semaines sur quatre. Les résultats ont montré que les patients traités avec le regorafenib avaient une survie médiane de 10,7 mois, avec un risque relatif de 0,61 (IC à 95 % : 0,50-0,75). Les effets secondaires du regorafenib étaient moins fréquents que ceux observés chez les patients atteints de cancer colique et traités avec ce médicament, bien que le profil de tolérance soit similaire à celui du sorafenib. Cependant, il convient de noter que les patients intolérants au sorafenib ont été exclus de cette étude, ce qui peut expliquer en partie ce profil de tolérance plutôt favorable du regorafenib⁶⁵.

Cabozantinib

Le cabozantinib, inhibiteur des VEGFR 1-3, de c-met et AXL, a été utilisé en seconde ligne de traitement après échec du sorafenib. En juillet 2018, les résultats de l'étude CELESTIAL, une étude de phase III randomisée et en double aveugle, comparant le cabozantinib au placebo en deuxième ou troisième ligne, ont été publiés. Les patients inclus dans l'étude étaient en bon état (PS 0-1), avaient une fonction hépatique préservée (CHILD A) et avaient connu un échec (progression ou intolérance) sous sorafenib. La survie globale médiane des patients traités avec le cabozantinib était de 10,2 mois, contre 8 mois avec le placebo (HR 0,76). La survie sans progression était de 5,2 mois avec le cabozantinib, comparativement à 1,9 mois avec le placebo (HR 0,44). Les principaux effets secondaires étaient le syndrome pied-main, la diarrhée, l'hypertension artérielle et l'asthénie. Le cabozantinib peut être utilisé en traitement de seconde ligne après l'échec du sorafénib (progression ou intolérance) chez les patients en bon état⁶⁶.

Ramucirumab

Le ramucirumab est un anticorps humanisé qui inhibe les ligands du récepteur VEGF-2. L'efficacité du traitement a été évaluée dans une étude de phase III randomisée versus placebo appelée REACH, qui a inclus des patients atteints de CHC en progression ou intolérants au sorafenib et présentant un score CHILD A et un score OMS de 0 à 1. Bien que la survie globale médiane n'ait pas été significativement améliorée par rapport au placebo, les résultats ont montré un bénéfice significatif chez les patients ayant un taux d'AFP supérieur à 400 ng/ml.⁶⁷ Les résultats d'une deuxième étude de phase III, spécifiquement dédiée aux patients ayant une AFP > 400, appelée REACH-2, ont récemment montré que le ramucirumab améliore significativement la survie globale et la survie sans progression⁶⁸. Une analyse combinée des études REACH et REACH-2 confirme ces résultats et indique que le profil de tolérance du ramucirumab est meilleur que celui des inhibiteurs de la tyrosine kinase, avec un délai avant détérioration clinique augmenté chez les patients recevant le ramucirumab. Cependant, en France, le ramucirumab n'a pas encore reçu d'extension d'autorisation de mise sur le marché.

FACTEURS PRONOSTIQUES AU COURS DU TRAITEMENT PAR ATEZOLIZUMAB ET BEVACIZUMAB

Classe Child Pugh

Le score de Child-Pugh (SCP) est le score le plus couramment utilisé pour évaluer le risque de mortalité associé à la cirrhose. Bien que ce score ait été initialement introduit en 1964 pour évaluer la mortalité préopératoire due aux varices hémorragiques résultant d'une hypertension portale, il est aujourd'hui utilisé dans tous les domaines des hépatopathies chroniques et est inclus dans de nombreux systèmes de

classification du CHC. L'étude IMbrave 150 a inclus exclusivement des patients présentant une cirrhose de classe Child A. Cependant, une étude multicentrique rétrospective récente menée par D'Alessio *et al* a démontré la sécurité et la reproductibilité de l'association Atezo/Bev chez les patients de classe Child B⁶⁹.

Taux d'AFP

L'AFP est largement utilisé comme biomarqueur sérique pour le CHC. Une surexpression de l'AFP est considérée comme indiquant une biologie tumorale plus agressive. Près de 40% des patients atteints d'un CHC non résécable ont une AFP de base ≥ 400 ng/mL. Chez ces patients, une AFP ≥ 400 ng/mL est un facteur de pronostic négatif pour la survie globale, indépendamment du stade de la tumeur.^{70,71}

L'AFP est également utilisé dans le cadre de la surveillance des patients à haut risque de CHC et dans la prédiction de la récurrence après une transplantation hépatique ou une résection hépatique⁷². Des études ont montré qu'un taux d'AFP sérique de base ≥ 400 ng/ml permet d'identifier les patients qui bénéficieront du ramucirumab de deuxième ligne après le sorafénib⁷³. Des réductions d'AFP supérieures à 20 % après 2 à 8 semaines de traitement ont également été associées à une réponse au sorafénib chez les patients atteints de HCC traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase ou des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire⁷⁴.

L'équipe de Andrew X *et al* a étudié la variation de l'AFP comme un possible biomarqueur pour prédire le pronostic de la combinaison Atezo/Bev chez les patients ayant une AFP initiale élevée >20 ng/ml. En utilisant les données des patients de la cohorte de phase I de GO30140, ils ont montré que les variations d'AFP mesurées 6 semaines après le début du traitement, avec une diminution de ≥ 75 % ou une augmentation de ≤ 10 %, ont été associées à une survie globale et sans progression

plus longues. En utilisant les paramètres optimisés dérivés de GO30140, les auteurs ont validé la valeur pronostique de la réponse AFP chez les patients recevant de l'atezolizumab + bevacizumab dans l'étude de phase III IMbrave150⁷⁵.

Grade ALBI

Le grade albumine-bilirubine (ALBI) est apparu comme une alternative plus objective et reproductible pour mesurer la réserve fonctionnelle du foie chez les patients atteints de CHC. Le grade ALBI est calculé en utilisant l'équation suivante : prédicteur linéaire = \log_{10} bilirubine $\mu\text{mol/L} \times 0,66 + \text{albumine} \times (-0,085)$. Le prédicteur linéaire a ensuite été catégorisé en trois grades différents, reflétant une altération croissante de la fonction hépatique : grade 1 si $\leq -2,60$, grade 2 si supérieur à $-2,60$ et $\leq -1,39$, et grade 3 si supérieur à $-1,39$.

Plusieurs études rétrospectives ont montré que le grade ALBI est supérieur au score de Child Pugh (à la fois en pré et post-opératoire) pour la prédiction de la survie globale chez les patients qui subissent une résection chirurgicale⁷⁶⁻⁷⁸.

Pour les thérapies locorégionales non curatives telle que la chimioembolisation et radioembolisation, le grade ALBI a également été associé à une meilleure survie globale et une meilleure survie sans progression et a surpassé le score de Child Pugh en termes de capacité pronostique⁷⁹⁻⁸¹. Mohammed *et al.* ont démontré qu'un grade ALBI avant traitement plus élevé (III vs. I-II) était associé à des événements indésirables graves et prédisait indépendamment une insuffisance hépatique aiguë sur chronique à 90 jours après TACE⁸².

De nombreuses autres études rétrospectives ont confirmé l'importance du grade ALBI en tant que facteur pronostique pour la maladie avancée. Elles ont démontré que les

patients présentant des grades ALBI plus bas avaient de meilleurs résultats en termes de survie globale, de survie sans progression, de taux de réponse objective (ORR) et de tolérance lorsqu'ils étaient traités avec du sorafenib⁸³⁻⁸⁶.

Dans une étude multicentrique récente, portant sur 341 patients avec un CHC avancé, ayant reçu un traitement par immunothérapie, il a été démontré que le grade ALBI était un meilleur prédicteur de la survie globale et de la mortalité à 90 jours que le score CPS. De plus, le grade ALBI après l'arrêt de l'immunothérapie a également été un prédicteur indépendant de la survie globale post-immunothérapie⁸⁷.

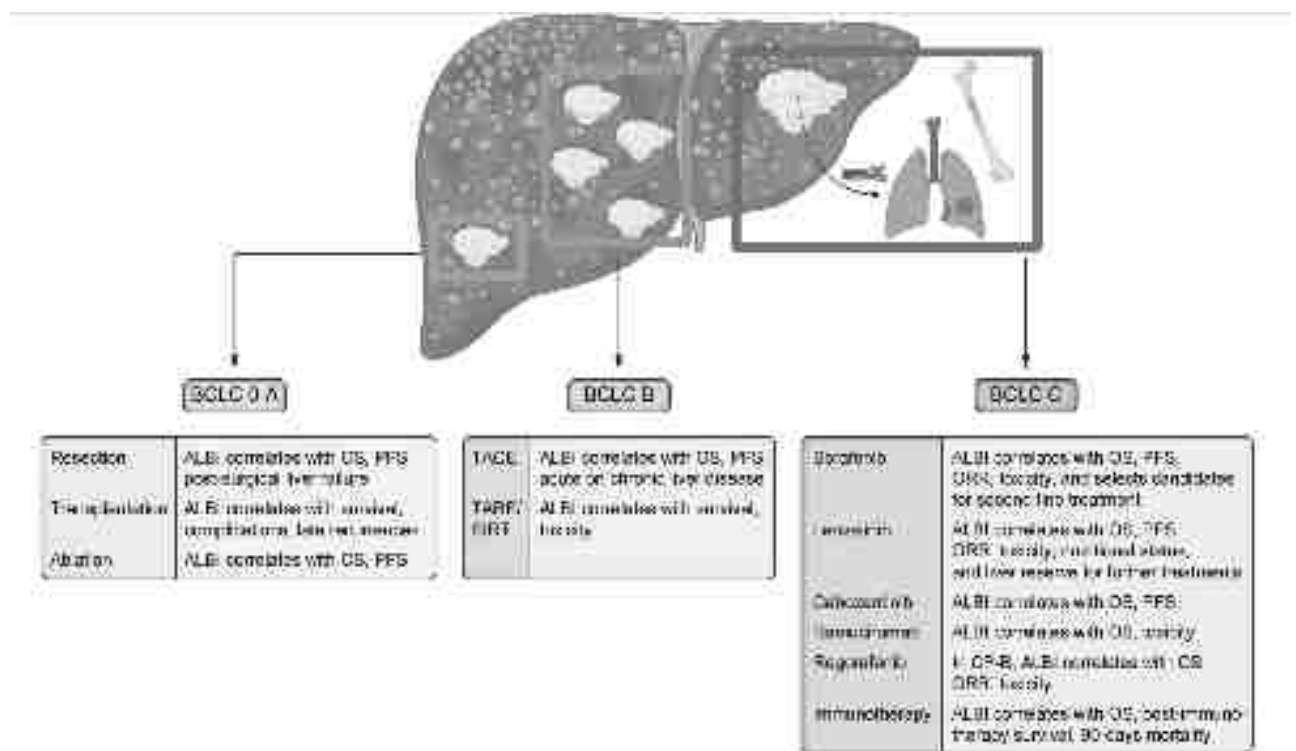


Figure 6. Utilité du grade ALBI en fonction du stade BCLC du CHC et de l'option thérapeutique choisie⁸³

Rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR)

Chez les patients atteints de CHC, un NLR élevé représente non seulement un facteur pronostique défavorable, mais également un facteur de risque de récurrence après un

traitement curatif incluant une transplantation hépatique, une résection, et une chimioembolisation transartérielle^{88,89}. Cependant, l'importance de NLR en tant que prédicteur de la réponse à la thérapie Atezo/Bev pour le CHC reste à déterminer. Deux récentes études japonaises, rétrospectives, trouvaient une association significative pour le rapport NLR et la survie globale cumulée ou le taux de contrôle de la maladie. Les toxicités ainsi que les interruptions de traitement étaient significativement moindres chez les patients avec un plus faible rapport NLR^{90,91}. A ce jour, il n'existe pas de valeur seuil déterminée.

Le score CRAFTY (CRP and AFP in ImmunoTherapY)

L'AFP et la CRP sont des marqueurs de pronostic reconnus pour le CHC et ont été intégrés à divers modèles de pronostic^{70,92}.

Pour prédire le taux de contrôle de la maladie et la survie globale chez les patients atteints de CHC traités par immunothérapie, un score basé sur le taux de référence de l'AFP sérique et le taux de CRP a été établi par l'équipe allemande de Scheiner. Ce score a été validé dans une cohorte européenne indépendante de patients atteints de CHC traités par inhibiteurs de checkpoints notamment les anti-PD1.

Ce score est basé sur deux critères : un taux de référence de l'AFP sérique ≥ 100 ng/ml qui rapporte 1 point, et un taux de CRP sérique ≥ 1 mg/dl qui rapporte également 1 point. En fonction de ces critères, le score CRAFTY est classé en trois niveaux : faible (0 point), intermédiaire (1 point) et élevé (2 points). Les résultats de l'étude montrent que les patients atteints de CHC avec un score CRAFTY faible (0 point), intermédiaire (1 point) ou élevé (2 points) présentent respectivement des médianes de survie globale de 27,6 mois (IC à 95 % : 19,5-35,8), 11,3 mois (IC à 95 % : 8,0-14,6) et 6,4 mois (IC à 95 % : 4,8-8,1). La valeur de p est inférieure à 0,001, ce qui indique

une significativité statistique de ces résultats. Le score était aussi significativement associé au taux de contrôle de la maladie et à la réponse radiologique⁹³. Toutefois, il convient de procéder à une validation prospective du score au sein d'une grande étude clinique.

Invasion veineuse portale

Le CHC a tendance à envahir le système porte et à former une thrombose tumorale de la veine porte (TVP), qui se produit chez 10 % à 60 % des patients selon les études. La présence de TVP est un facteur de pronostic très défavorable et est associée à une survie globale très courte, allant de 2 à 4 mois. Cette faible espérance de vie est probablement causée par un risque accru de propagation de la tumeur, une augmentation de la pression portale et une réduction du flux sanguin dans le foie, ce qui peut entraîner des complications supplémentaires telles que des saignements de varices, de l'ascite, et même une insuffisance hépatique⁹⁴.

CONTEXTE DE NOTRE ETUDE

Depuis 2020, à la suite de la publication de l'étude de phase III IMbrave 150, la combinaison de l'anticorps anti-PD-L1 Atezolizumab et l'inhibiteur du facteur de croissance endothéliale vasculaire Bevacizumab est devenue le nouveau traitement standard pour le CHC non résécable. Après une décennie de faibles avancées thérapeutiques, cette combinaison a montré pour la première fois une prolongation de la survie globale (SG) et de la progression sans maladie (PFS) comparativement au traitement par sorafenib. Elle a également démontré l'amélioration du taux de réponse objective (ORR) et de la qualité de vie des patients. La population incluse dans cet essai était majoritairement d'origine asiatique et l'hépatopathie sous-jacente la plus fréquente était l'hépatite B.

Peu de données sont disponibles à ce jour quant 'aux résultats de ce traitement dans la vie réelle et sur les facteurs pronostiques des patients traités par Atezo/Bev.

L'objectif de notre étude était d'évaluer, sur une cohorte de vie réelle, la survie et la sécurité de ce traitement ainsi que d'identifier les facteurs prédictifs de survie.

MATERIELS ET METHODES

Type de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, descriptive, rétrospective et prospective, menée sur une durée de 2 ans (entre septembre 2020 et novembre 2022), au sein du service d'Hépatogastro-entérologie des Hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Patients

Le recueil de la liste des patients concernés s'est fait grâce à l'aide du logiciel de prescription de chimiothérapie (ChimioWeb) qui répertoriait automatiquement le protocole atezolizumab / bevacizumab depuis la date de l'obtention de l'autorisation temporaire d'utilisation.

Au total, 41 patients ayant un CHC avancé ou non résécable, ont reçu au moins 1 séance la combinaison Atezolizumab et Bevacizumab durant cette période. L'ensemble de ces patients ont été inclus dans notre étude, sans aucune exclusion.

Les données ont été collectées de manière rétrospective pour les patients décédés, et de manière prospective pour les patients encore en cours de traitement. Les patients vivants ont été informés et ont donné leur consentement oral avant la collecte des données.

Protocole de traitement

Le schéma thérapeutique était identique à celui utilisé dans l'étude IMbrave150, à savoir une injection intraveineuse unique toutes les trois semaines contenant 1 200 mg d'atezolizumab et 15 mg/kg de bevacizumab. Il était possible de débiter le traitement par Atezolizumab seul dans l'attente de la gastroscopie ou en présence d'un

risque hémorragique important, ou alors d'arrêter temporairement un de deux médicaments en cas d'effet secondaire. Tous les patients ont reçu le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets indésirables inacceptables.

Analyses statistiques

Les variables continues ont été décrites par médiane et écart interquartile. Les variables catégoriques par nombre absolue et pourcentage. Les caractéristiques cliniques et biologiques de deux groupes de patients ont été comparées par le test de Kruskal-Wallis.

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie globale. La survie a été calculée, selon la méthode Kaplan-Meier, à partir de la première séance d'Atezo/Bev, jusqu'à le décès du patient ou la perte de suivi. Les données de survie ont été comparées par log-rank ou χ^2 . Les facteurs prédictifs de survie ont été évalués par analyse uni- et multivariée par régression de Cox. Seulement les variables significatives en univariée ont été testées en analyse multivariée.

La réponse au traitement a été examinée en utilisant des techniques d'imagerie telles que la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique, à des intervalles de 12 semaines après le début du traitement, par un radiologue local sans relecture centrale, en utilisant les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1.

Une valeur de $p < 0.05$ était considérée statistiquement significative.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

Entre septembre 2020 et novembre 2022, quarante-deux patients ont reçu au moins une cure du traitement par Atezo/Beva au sein de notre service. La majorité de nos patients étaient de sexe masculin (88,1%). L'âge médian était de 72 ans (IQR 64- 79). L'IMC médian était 28,01 (IQR 25,58- 31,2). Près des deux tiers de notre population avaient un syndrome métabolique avec un diabète, une dyslipidémie et une hypertension artérielle. Globalement, plus de la moitié de nos patients (52%) avait un état général conservé (ECOG PS 0), 15 patients avaient un score ECOG PS à 1 et 5 patients (11,9%) avait un état général moyen (ECOG PS 2).

Globalement, 83% de nos patients avaient une cirrhose sous-jacente dont la cause la plus fréquente était l'alcool (28,5%), suivie par l'origine mixte (alcool + NAFLD ou virus 27,3%), puis par l'origine métabolique (24,2%). L'étiologie virale C concernait 6 patients (18,2%) et un seul patient (3%) avait une cirrhose liée au VHB. Parmi les patients cirrhotiques, 78,2% des patients présentaient une cirrhose classée Child Pugh A, 17,1% avaient une cirrhose classée Child B7 et un seul patient avait une cirrhose classée B8 (2,4%). Le score de MELD médian était à 8 (IQR 7, 10). Le score albumine-Bilirubine (ALBI) initial était de grade 2 chez la moitié de la population et de grade 3 chez l'autre moitié. Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, 95% des patients ont bénéficié d'une gastroscopie diagnostique à la recherche des signes d'hypertension portale : 20 patients (57,1%) n'avaient pas de varices œsophagiennes (VO), 6 patients avaient des VO de grade 1 et 9 patients (25,7%) avaient des VO de grade 2 ou 3.

L'ensemble de ces caractéristiques est résumé dans le **Tableau 2**.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la population étudiée

Variable	N = 42
Sexe masculin	37 (88.1%)
Age	72 (64-79)
IMC	28.01 (25.58-31.20)
ECOG PS	
0	22 (52.4%)
1	15 (35.7%)
2	5 (11.9%)
Cirrhose	35 (83.3%)
Étiologie cirrhose	
Liée à l'alcool	10 (28.5%)
Métabolique	8 (24.2%)
Mixte	9 (27.3%)
VHC	6 (18.2%)
VHB	1 (3.0%)
Autre	1 (3.0%)
Child Pugh	
A5	21 (60.6%)
A6	7 (18.2%)
B7	6 (17.1%)
B8	1 (3.0%)
Score de MELD	8 (7-10)
Score ALBI (n=40)	
Grade 2	20 (50%)
Grade 3	20 (50%)
Varices œsophagiennes	
Absence ou grade 1	26 (72.7%)
Grade 2-3	9 (27.3%)

Note : Les variables continues sont décrites par médiane et écart interquartile.

Caractéristiques tumorales

En ce qui concerne les caractéristiques tumorales, plus de 71% de notre population présentait un CHC de stade BCLC C, tandis que le tiers restant (28,6%) avait un CHC classé en stade BCLC B. Le taux d'AFP médian était 23.80 (7,78-147,48).

On disposait de résultats de biopsies/ analyse histologique chez la majorité des patients (66,7%) : 40% avaient une CHC de grade d'Edmonson 1, 12% avaient un CHC de grade d'Edmonson 2 et 14% avaient un CHC de grade d'Edmonson 3.

Un tiers de nos patients (31%) avaient une invasion vasculaire du tronc porte ou d'une de ses branches principales. Une atteinte extra-hépatique était présente chez 18 patients (42,9%). Les sites métastatiques les plus fréquents étaient l'atteinte ganglionnaire intra-abdominale et l'atteinte pulmonaire.

En ce qui concerne les traitements antérieurs, 29 patients (69%) ont été traités auparavant. Parmi eux, 19 (45%) ont déjà subi au moins une séance de chimioembolisation, 13 (30%) ont subi au moins une résection chirurgicale, 11 (26%) ont subi au moins une séance de radiofréquence, et 7 patients ont déjà été traités avec du Sorafenib.

L'ensemble de ces caractéristiques tumorales est résumé dans le **Tableau 3**.

Tableau 3. Caractéristiques tumorales

Variable	N = 42
AFP (ng/ml)	23.80 (7.78-147.48)
Biopsie	28 (66.7%)
Grade d'Edmonson	
1	17 (40%)
2	6 (12%)
3	5 (14%)
BCLC	
B	12 (28,6%)
C	30 (71.4%)
Invasion vasculaire porte	13 (31,0%)
Atteinte extra-hépatique	18 (42.9%)
Traitement Antérieur	29 (69.0%)

Note : Les variables continues sont décrites par médiane et écart interquartile.

Sécurité

Le nombre médian de cycles de traitement reçus était de 6,5 cycles (IQR 3,11). Il n'y avait pas de réduction de doses de traitement mais 11 patients (32,2%) ont eu de l'atezolizumab seul pour une durée déterminée devant un risque vasculaire élevé (embolie pulmonaire, ulcère gastroduodéal, VO grade 2 avec signes rouges ou grade 3). Nous avons évalué rétrospectivement les événements indésirables liés au traitement selon Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 5.0).

Le **Tableau 4** présente les effets indésirables (EI) observés chez les 42 patients de l'étude. Les effets indésirables sont classés selon leur grade, allant de grade 1-2 (effets indésirables légers à modérés) à grade 3-4 (effets indésirables graves) et grade 5 (effets indésirables mortels). Les effets indésirables de grade 1-2 les plus fréquents étaient l'asthénie (88,1%), l'hypertension (40,5%), la cytolyse (61,9%), l'hyperbilirubinémie (47,6%) et la thrombopénie (40,5%). Les effets indésirables de

grade 3-4 étaient moins fréquents, mais incluait la cytolyse (9,6%), l'hémorragie (7,1%), l'hyperbilirubinémie (4,8%), la thrombopénie (4,8%) et l'hypertension (4,8%). En ce qui concerne les effets indésirables liés à la thyroïde, deux cas d'hypothyroïdie (4,8%) et trois cas d'hyperthyroïdie (7,1%) ont été observés.

Les événements hémorragiques de grade ≥ 3 comprenaient quatre cas (9,7%) d'hémorragie chez des patients sous traitement, avec une cause sous-jacente différente pour chacun : un ulcère duodénal, une œsophagite peptique et deux ruptures de VO. La première rupture de VO est survenue après la deuxième cure et était considérée comme liée au traitement. Le patient en question avait bénéficié d'une gastroscopie avant le début du traitement, qui mettait en évidence des VO de grade 2. Aucune donnée sur le traitement instauré n'était disponible. La deuxième rupture de VO est survenue longtemps après l'arrêt du traitement pour progression et n'était pas considérée liée au traitement. Malheureusement, cette dernière hémorragie a conduit au décès du patient concerné, et c'est le seul effet indésirable de grade 5 observé dans cette étude. Il s'agit d'un patient avec des VO de grade 2 à l'endoscopie initiale, ayant bénéficié d'une éradication par ligature avant le début du traitement. Les événements hémorragiques n'étaient pas associés au stade BCLC, à la classe Child Pugh, au grade ALBI ni à l'administration d'un traitement prophylactique pour les varices.

En plus des effets indésirables mentionnés précédemment, deux cas de pneumopathies interstitielles (4,8%), deux cas de colites auto-immunes (4,8%) et trois cas d'embolies pulmonaires (7,2%) ont également été rapportés dans cette étude.

Tableau 4. Effets indésirables les plus fréquents

EI	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 5
Hypertension	17 (40.5%)	2 (4.8%)	-
Asthénie	37 (88.1%)	-	-
Protéinurie	4 (9.6%)	-	-
Cytolyse	26 (61.9%)	4 (9.6%)	-
Hyperbilirubinémie	20 (47.6%)	2 (4.8%)	-
Nausées/vomissements	6 (14.3%)	-	-
Thrombopénie	17 (40.5%)	1 (2.4%)	-
Hémorragie	-	3 (7.1%)	1 (2.4%)
Hyperthyroïdie	3 (7.1%)	-	-
Hypothyroïdie	2 (4.8%)	-	-
Autres	2 pneumopathies interstitielles 2 colites auto-immunes 3 embolies pulmonaires		

Survie

Au terme de la période de recueil de données, 27 (64,3%) des patients étaient décédés. La durée de suivi médiane était de 10 mois (IQR 6- 15,75). La survie médiane estimée par la méthode Kaplan Meier était de 13 mois (IQR 9-24), **Figure 7**.

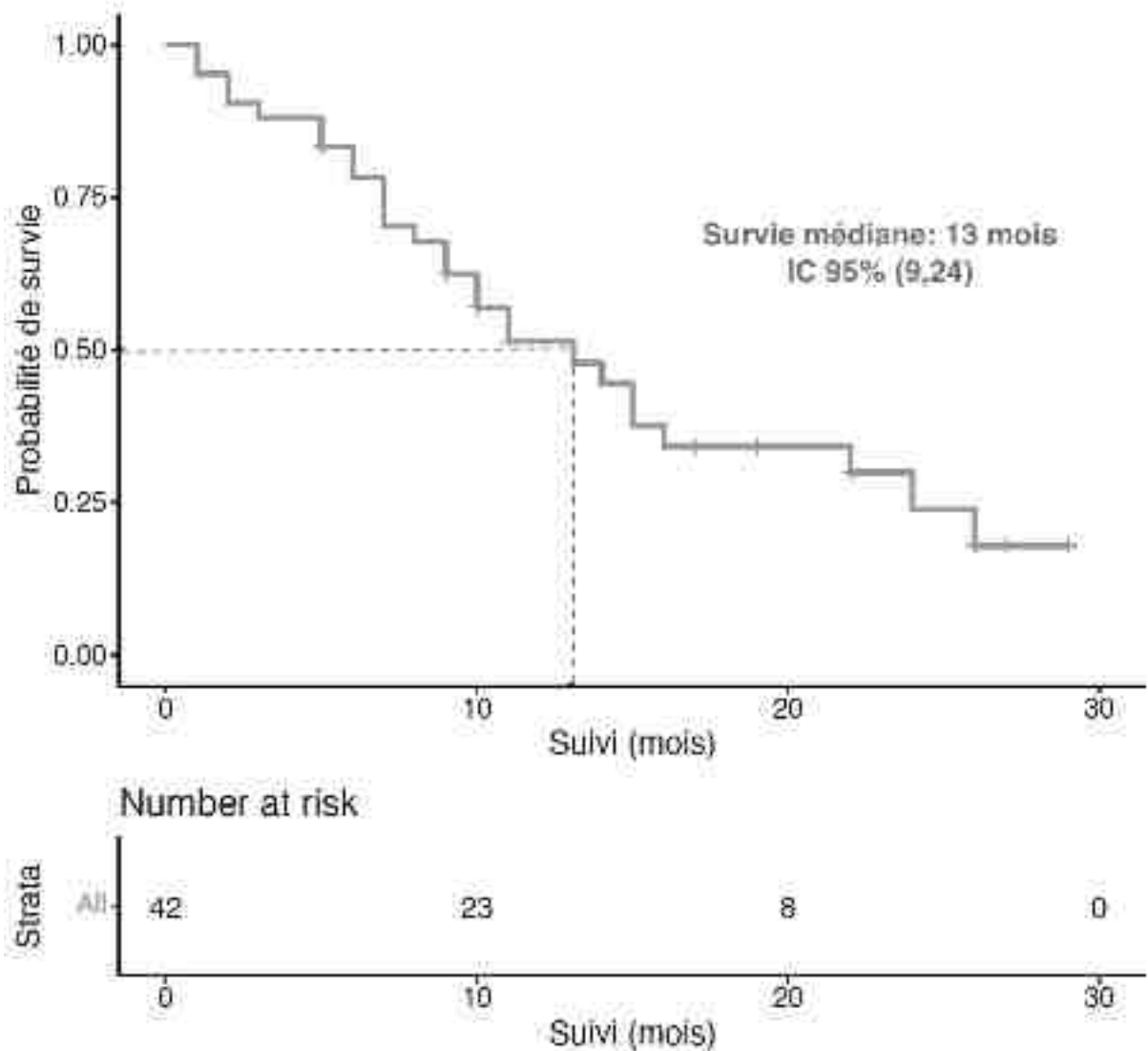


Figure 7. Estimation de survie de la cohorte par la méthode de Kaplan Meier. Survie médiane et IC 95%.

Le nombre médian de cycles de traitement reçus était de 6,5 cycles (IQR 3,11). Au moment de la collecte des données, 6 patients (18,2%) étaient encore en cours de traitement. En revanche, 14 patients (38,9%) ont arrêté le traitement en raison d'une décompensation de leur cirrhose, 20 patients (55,6%) ont dû interrompre leur traitement en raison d'une progression de leur maladie lors de la réévaluation, et 2 patients (5,6%) ont dû l'arrêter en raison d'une toxicité liée au traitement : il s'agissait d'une thrombopénie profonde de grade 3, chez les deux patients.

L'analyse de la courbe de survie de Kaplan-Meier a mis en évidence une association significative entre le nombre de cycles de traitement reçus (>6) et la survie des patients. Les patients ayant reçu plus de 6 cycles de traitement ont présenté une survie nettement plus élevée que ceux ayant reçu moins de 6 cycles de traitement. Cette différence de survie était à la fois cliniquement et statistiquement significative, avec une valeur p de 0,00017. En effet, la survie médiane dans le groupe ayant reçu plus de 6 cycles de traitement était de 26 mois (IQR 11- NA), tandis que celle du groupe ayant reçu moins de 6 cycles de traitement était de seulement 7 mois (IQR 6- 15).

Nous avons aussi observé que la raison d'arrêt du traitement exerçait une influence significative sur la survie des patients. En effet, les patients dont le traitement a été arrêté en raison d'une décompensation de leur cirrhose ont eu une médiane de survie significativement plus courte (8 mois, IQR 6-12,4) que ceux dont le traitement a été arrêté pour d'autres raisons (progression ou toxicité) ou qui ont continué le traitement jusqu'à la fin de l'étude. Cette observation a été mise en évidence par l'analyse de la survie selon la méthode Kaplan-Meier, qui a montré une divergence significative entre les deux groupes de patients, avec une valeur de p à 0,0085. La **Figure 8** représente les deux courbes susmentionnées.

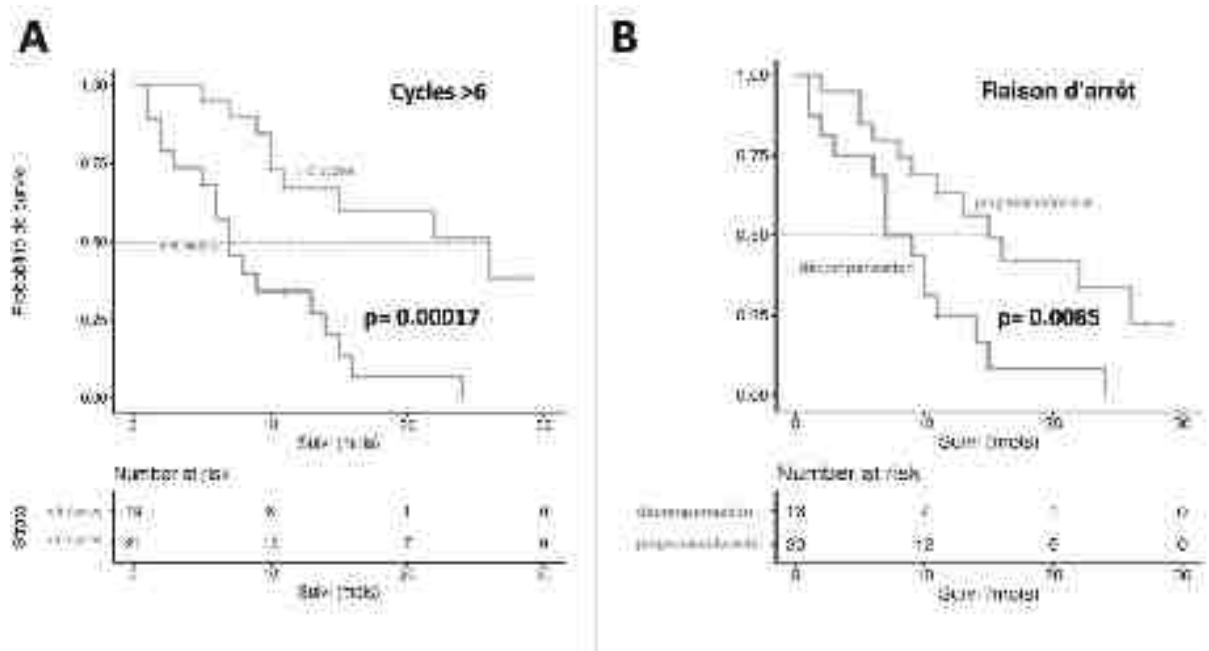


Figure 8. Courbes de survie de Kaplan Meier en fonction du nombre de cycles reçus (A) et de la raison d'arrêt du traitement (B)

Pour déterminer l'impact de la fonction hépatique sur la survie globale, les courbes de Kaplan-Meier ont été stratifiées en fonction de la classe Child Pugh ou du grade ALBI au début de l'étude : nous avons constaté qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie des patients en fonction de leur classification Child Pugh malgré une claire tendance vers une survie meilleure chez les patients de la classe Child Pugh A. La survie médiane était de 15 mois pour le groupe Child A contre 9 mois pour le groupe Child B ($p=0,061$).

L'évaluation de la survie selon le score ALBI a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les patients de grade ALBI 2 et ALBI 3. La courbe de survie Kaplan-Meier a montré que la probabilité de survie était similaire pour les deux groupes de patients, sans différence notable entre eux (survie médiane de 13 et 10 mois respectivement, avec un $p = 0,47$).

Afin d'analyser l'effet de la fibrose hépatique sur la survie globale, les courbes de Kaplan-Meier ont été stratifiées en fonction du score FIB-4 et du score APRI initial. Le

score FIB-4 est calculé à partir de la mesure de certains marqueurs sanguins, tels que l'âge, l'aspartate aminotransférase (AST), l'alanine aminotransférase (ALT) et le taux de plaquettes. Il est souvent utilisé pour évaluer la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C. Le score APRI est un autre indicateur de fibrose hépatique, qui utilise les taux de l'enzyme hépatique AST et du nombre de plaquettes dans le sang. Ce score est souvent utilisé pour évaluer la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite B ou C.

Les résultats de l'analyse de la survie en fonction du score APRI ont montré une absence de différence significative de survie entre les patients ayant un score APRI >1 et <1 . Les courbes de survie Kaplan-Meier pour les deux groupes de patients étaient similaires (survie médiane de 9 mois pour le groupe APRI <1 et 13 mois pour le groupe APRI >1 $p=0,69$). De même, l'évaluation de la survie en fonction du score FIB-4 a montré une absence de différence significative de survie entre les patients ayant un score FIB-4 $<3,25$ et $>3,25$. Les courbes de survie étaient similaires : la survie médiane était de 11 mois et 14 mois respectivement pour les deux groupes de patients ($p=0,19$). Toutefois, on note une séparation des courbes après 10 mois de traitement. Ci-dessous se trouve la compilation des courbes de survie précédemment décrites, **Figure 9**.

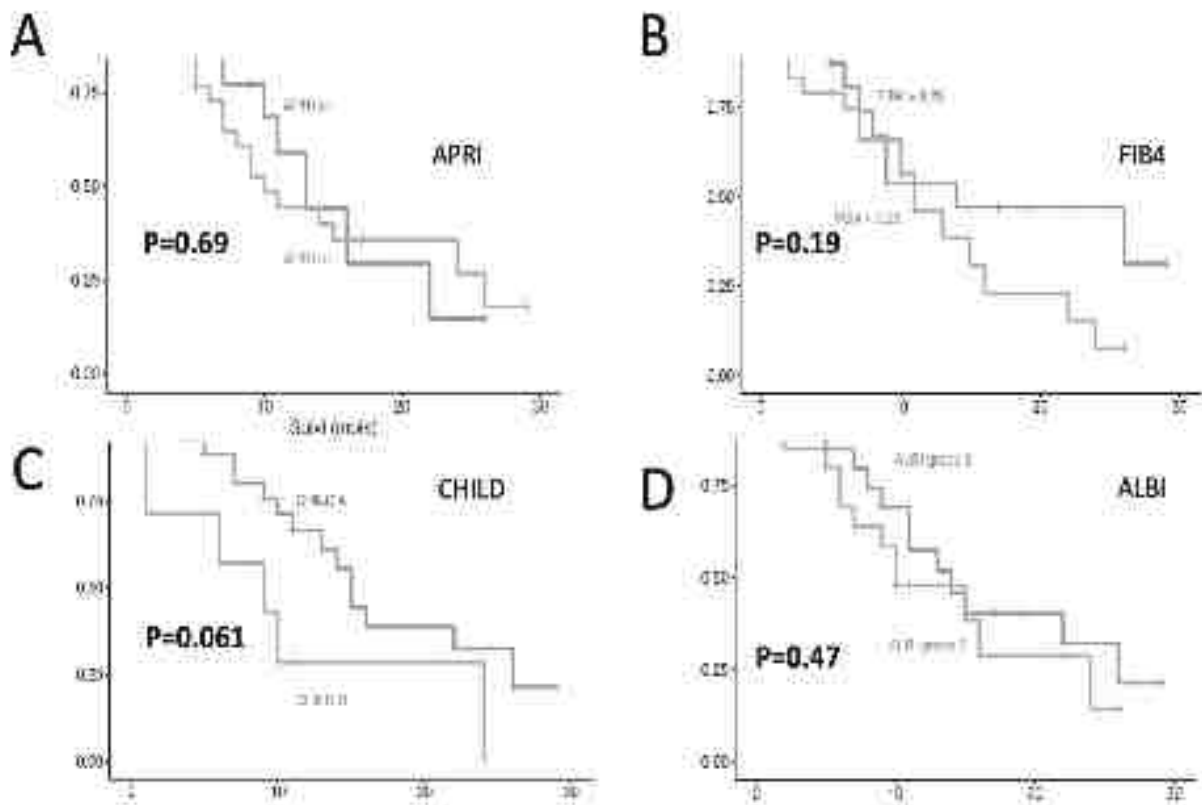


Figure 9. Estimation de survie selon la méthode de Kaplan Meier en fonction des scores de fibrose et de la fonction hépatique. A) score APRI ; B) score FIB4 ; C) classe CHILD ; D) score ALBI

Comparaison des patients vivants et décédés

Afin de mieux comprendre les facteurs déterminant la réponse au traitement, on a comparé les caractéristiques des patients vivants et décédés après un traitement par Atezo/Bev. Les résultats ont montré que le nombre de cycles reçus était significativement plus élevé chez les patients vivants que chez les décédés, avec une médiane de 9 cycles pour les patients vivants et de 3,5 cycles pour les décédés ($p=0,002$). De plus, les patients vivants étaient plus susceptibles d'avoir reçu au moins 6 cycles de traitement (85,7% contre 33,3% pour les décédés, $p=0,006$). La présence d'une décompensation de la cirrhose était également un facteur prédictif de décès, avec 13 (56,6%) décès liés à une décompensation, contre seulement 1 (8,3%) chez

les patients vivants. D'autres caractéristiques, telles que le sexe, l'âge, la cirrhose, le score MELD, le stade BCLC et l'invasion veineuse, la présence de varices œsophagiennes n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes. Le **Tableau 5** illustre les résultats obtenus.

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des patients vivants et décédés

Variable	Patients vivants (n=15)	Patients décédés (n=27)	p
Sexe masculin	13 (86.7%)	24 (88.9%)	1.000
Age	71 (63.00-77.00)	74 (64.50-79.50)	0.486
Cirrhose	12 (80.0%)	23 (85.2%)	1.000
Child Pugh B	1 (8.3%)	6 (26.1%)	0.35
Ascite initiale	3 (20.0%)	5 (21.8%)	1.000
Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)	60 (56.50, 80.00)	81 [60.50, 89.00]	0.074
Score de MELD	8 (7.00, 9.7)	7 [6.50, 10.50]	0.535
Varices œsophagiennes >G1	0 (0.0%)	4 (19.0%)	0.162
Score ALBI grade 3	7 (50.0%)	13 (50.0%)	1.000
Score FIB4	3.34 (1.92, 6.07)	3.73 (3.03, 4.66)	0.671
Stade BCLC C	11 (73.3%)	19 (70.4%)	1.000
Traitement antérieur	9 (60.0%)	20 (74.1%)	0.550
Invasion veineuse	3 (20.0%)	10 (37.0%)	0.426
Nombre de cycles	9 (7.25, 17.75)	3.50 (2.25, 8.00)	0.002
Arrêt pour décompensation	1 (8.3%)	13 (56.6%)	0.0085

Note : score de MELD : Model for End stage Liver Disease; score ALBI: score Albumin Bilirubin; score FIB4 : Fibrosis-4 index; BCLC: système de classification de Barcelona Clinic Liver Cancer

Analyses uni et multivariée des facteurs prédicteurs de survie

Après avoir décrit les résultats présentés, l'analyse a été approfondie en effectuant des analyses univariées et multivariées afin de mieux comprendre les facteurs qui pourraient influencer la survie des patients.

Le **Tableau 6** illustre les résultats des analyses univariées et multivariées menées pour évaluer les facteurs qui pourraient influencer la réponse au traitement et la survie chez les patients. L'analyse univariée a révélé que la cirrhose, l'ECOG PS, la présence d'ascite, l'invasion veineuse, l'atteinte extra-hépatique, le traitement antérieur, le score ALBI, le score MELD, le score FIB4, le rapport NLR et le score APRI n'étaient pas significativement associés à la survie des patients.

Toutefois, la présence de VO grade 2-3 a été trouvée significative, avec un HR de 0.37, un IC à 95% allant de 0.15 à 0.91 et une p-valeur de 0.029. Cependant, l'analyse multivariée a montré que la variable V.O grade 2-3 n'avait pas atteint un niveau significatif de p-valeur (0.66), avec un HR ajusté de 1.31 et un IC à 95% allant de 0.37 à 4.5. Quant au taux de créatinine en mg/dl, il a montré une association significative dans l'analyse univariée, avec un HR de 7,7, un IC à 95% de 1,4 à 43 et une p-valeur de 0.021. Dans l'analyse multivariée, l'HR était de 16.93 (IC à 95% de 1.59 à 179.51) avec une p-valeur de 0.018. L'analyse a également montré que le nombre de cycles de traitement était significativement associé à la survie des patients. L'analyse univariée a révélé un HR de 0,86 avec un IC à 95% de 0,79 à 0,94 et une p-valeur de 0,00063. Ces résultats suggèrent que chaque cycle de traitement supplémentaire est associé à une diminution de 14% du risque de décès. Dans l'analyse multivariée, le nombre de cycles de traitement a également été significativement associé à la survie, avec un HR ajusté de 0,20 et un intervalle de confiance à 95% de 0,05 à 0,71 et une valeur p de 0,01. En plus, nous avons observé que parmi les 12 patients (28,6%) ayant présenté une progression tumorale lors de l'évaluation radiologique après 3 cycles, 5 d'entre eux ont poursuivi le traitement et 4 parmi ces 5 patients (7,2%) ont présenté une stabilisation de la maladie lors de la deuxième évaluation après 6 cures, **Figure 10**. Enfin, l'analyse multivariée a montré que l'arrêt pour décompensation était associé

à un risque significativement plus élevé de décès. L'analyse univariée a révélé un HR de 4.3 avec un IC à 95% de 1.8-10, tandis que l'analyse multivariée a montré un HR de 3.61 avec un IC à 95% de 1.16-11.25. Ces résultats indiquent que l'arrêt du traitement pour décompensation est un facteur de risque important pour la survie des patients.

Tableau 6. Analyse uni et multivariée des facteurs prédictifs de survie

Variable	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Cirrhose	1 (0.36-3)	0.93		
ECOG PS	0.53 (0.24-1.2)	0.11		
Ascite	1.1 (0.42-3.1)	0.79		
V.O > G1	0.37 (0.15-0.91)	0.029	1.31 (0.37-4.5)	0.66
Créatinine (mg/dl)	7.7 (1.4-43)	0.021	16.93 (1.59-179.51)	0.018
Invasion veineuse	1.3 (0.59-2.9)	0.52		
Atteinte extra-hépatique	0.56 (0.24-1.3)	0.16		
Traitement antérieur	0.95 (0.4-2.3)	0.91		
Nombre de cycles>6	0.22 (0.094-0.52)	0.00057	0.20 (0.05-0.71)	0.01
Arrêt pour décompensation	4.3 (1.8-10)	0.00091	3.61 (1.16-11.25)	0.02
AFP (ng/ml)	1 (1-1)	0.035	1,04 (0.98-1.09)	0.15
Rapport NLR	1.2 (0.98-1.5)	0.079		
Score ALBI	1.3 (0.61-2.9)	0.47		
Score MELD	1.1 (0.91-1.2)	0.43		
Score FIB4	1 (0.95-1.1)	0.96		
Score APRI	0.99 (0.82-1.2)	0.91		

Note : ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; V.O: varices oesophagiennes; AFP: alphafoetoprotéine; rapport NLR: rapport neutrophiles/lymphocytes; score ALBI: Albumin Bilirubin; score de MELD : Model for End stage Liver Disease; score FIB4: Fibrosis-4 index; score APRI: AST to Platelet Ratio index

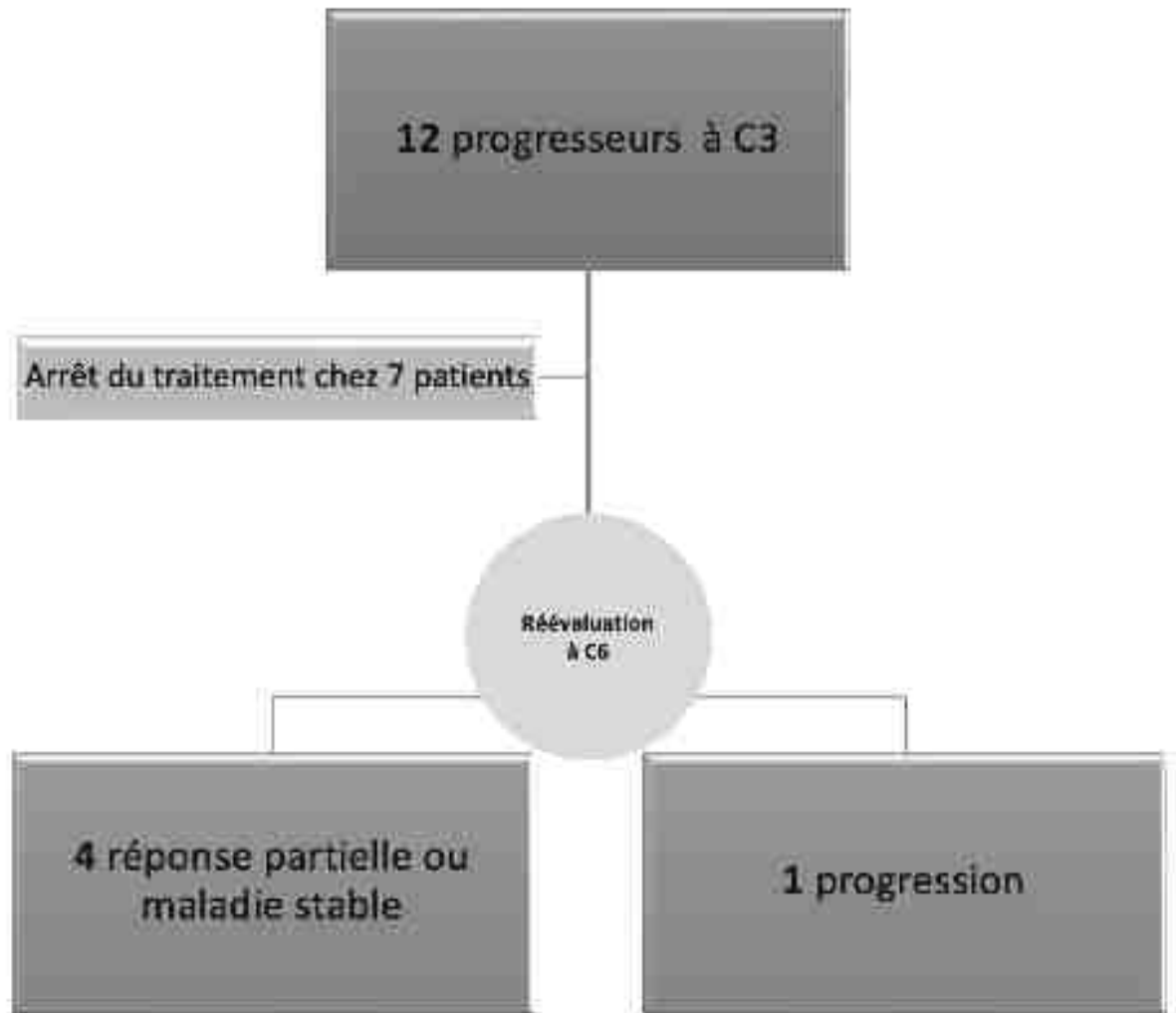


Figure 10.illustration de la réponse à C6 chez les patients ayant progressé à C3

DISCUSSION

Depuis la publication des résultats de l'essai IMbrave150 en 2020, la combinaison Atezo/Bev est devenue le traitement de première ligne pour les patients atteints d'un CHC avancé, remplaçant ainsi le Sorafenib qui était le traitement de référence jusqu'alors. Nous avons mené une étude de vie réelle pour évaluer l'efficacité et la

sécurité du traitement Atezo/Bev chez des patients atteints de CHC dans une cohorte française. Ces données sont particulièrement importantes pour évaluer l'impact de cette nouvelle stratégie thérapeutique dans la prise en charge de nos patients.

Tout d'abord, nous avons confirmé la sécurité du traitement Atezo/Bev dans notre population : notre étude a montré un profil de sécurité similaire à l'étude IMbrave150, avec des effets indésirables de toutes causes et tous grades survenant chez 96% des patients. Toutefois, les événements de grade 3 ou 4 liés au traitement étaient moins fréquents chez nos patients, affectant 26,4% d'entre eux contre 43% dans l'essai, et seulement un patient (2,4%) a présenté un événement de grade 5 contre 7%. Dans l'essai, les effets indésirables les plus courants étaient l'hypertension, la fatigue, la protéinurie et l'élévation des enzymes hépatiques. Cependant, dans notre étude, nous avons constaté une moindre incidence de protéinurie (9,6%) et une plus grande incidence d'hyperbilirubinémie (47,6%) et de thrombopénie (40,5%).

Il convient également de noter que la surveillance des effets indésirables est généralement moins stricte dans la vie réelle que dans le cadre des essais cliniques, ce qui peut contribuer à ces différences observées dans notre étude.^{69,95} Dans notre étude, les événements hémorragiques ont également été moins fréquents, avec un seul décès causé par une rupture de varices œsophagiennes considérée comme non liée au traitement en raison du délai de survenue, et deux saignements de grade 3-4. Nous n'avons trouvé aucune corrélation entre la présence de varices lors de l'endoscopie avant le traitement et le développement d'événements hémorragiques liés au traitement. Ces résultats suggèrent que le dépistage systématique et la prophylaxie opportune peuvent être efficaces pour prévenir les événements hémorragiques associés au traitement.

En terme d'efficacité, notre cohorte a une durée médiane de survie de 13 mois, ce qui est inférieure à celle du bras Atezo/Bev de l'essai IMbrave150 (19,2 mois) et comparable à la survie des patients traités par Sorafenib⁵⁸. Cependant notre médiane de survie se rapproche de la survie globale médiane combinée (14,7 mois) retrouvée dans une méta-analyse asiatique publiée en Janvier 2023, qui a regroupé l'ensemble de 32 études internationales de vie réelle évaluant l'Atezo/Bev⁹⁶.

La disparité avec l'essai IMbrave150 pourrait s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment l'intervalle de suivi plus court de notre étude par rapport à l'analyse mise à jour de l'essai (10 mois versus 15,6 mois). De même, la moyenne d'âge de nos patients était supérieure de 8 ans à celle de l'essai, sachant que l'âge est un facteur pronostic bien connu⁹⁷. En outre, notre cohorte avait une prévalence plus élevée de patients atteints de cirrhose alcoolique et métabolique qui sont associés à une moindre réponse en analyse de sous-groupe⁹⁸. De plus, nos patients avaient une hépatopathie plus avancée, comme en témoigne le recueil de données : la moitié des patients avait un grade ALBI 2 et l'autre moitié un grade ALBI 3, contrairement à la majorité des études publiées (majoritairement ALBI 1 et 2). D'après la revue validant ce score, ce dernier prédit la survie, la toxicité et l'insuffisance hépatique post-procédure chez les patients traités par les différentes méthodes connues, y compris les inhibiteurs de tyrosine-kinase et les inhibiteurs de checkpoints immunitaires⁸³. L'équipe allemande de De Castro, a aussi mis en évidence une association significative entre le grade ALBI et la survie globale chez les patients sous Atezo/ Bev (n=147) avec une survie médiane qui passe de 15 mois chez le groupe ALBI 1 à 8,6 mois chez le groupe ALBI 2 à 3,2 mois chez le groupe ALBI 3. Dans notre étude nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le grade ALBI et la survie ni le profil de tolérance

probablement en raison de l'absence de patients à meilleur pronostic avec un grade ALBI 1⁹⁹.

La cirrhose et ses complications constituent le risque concurrentiel le plus important de mortalité chez les patients atteints de CHC. En raison de ce fait, les essais cliniques sélectionnent souvent les populations dans lesquelles le CHC détermine le risque de mortalité, sans décompensation hépatique afin de mieux évaluer l'efficacité du traitement antitumoral. Il en résulte un manque de données robustes montrant comment prendre en charge les patients atteints de CHC avancé et d'une fonction hépatique altérée ou à risque de décompensation. D'autre part, la décompensation hépatique pendant la thérapie systémique entraîne un impact significatif sur la survie globale et une exclusion des options thérapeutiques systémiques ultérieures¹⁰⁰. Dans notre étude incluant un patient sur cinq avec une cirrhose classée Child Pugh B, nos résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie globale et de tolérance comparé aux patients classés Child Pugh A malgré une claire tendance vers une moindre survie pour ce patient. Cela peut en partie s'expliquer par le faible effectif de la cohorte. Par ailleurs, nous n'avons pas non plus observé de différence significative concernant la décompensation de la cirrhose entre les deux groupes. Ces résultats sont cohérents avec ceux d'une étude récente menée par D'Alessio, qui a également montré un profil de tolérance et une survie similaire comparable à celle de notre cohorte avec une survie médiane de 16,8 mois pour les patients classés Child Pugh A et 6.8 mois pour le patients Child Pugh B⁶⁹. Dans notre cohorte, une fois que la cirrhose est décompensée, les patients dont le traitement avait été interrompu en raison de cette complication ont présenté une durée médiane de survie significativement plus courte de seulement 8 mois (IQR 6-12,4), par rapport à ceux dont le traitement avait été interrompu pour d'autres raisons

(progression ou toxicité) ou qui ont continué le traitement jusqu'à la fin de l'étude. De plus, les analyses univariées et multivariées ont montré que l'arrêt du traitement en raison de la décompensation de la cirrhose était un facteur prédictif de survie, avec un hazard ratio (HR) de 3,61 (IC 95 % 1,16-11,25, $p=0,02$). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude menée en 2015 par l'équipe de Lavarone *et al* où les patients qui avaient arrêté le sorafénib en raison d'une détérioration de leur fonction hépatique avaient également présenté une survie très courte, en moyenne 1,8 mois, et n'étaient pas aptes à suivre des thérapies ciblées en deuxième ligne, par rapport à ceux ayant arrêté le traitement en raison de la progression de la tumeur ou des effets secondaires.

De nombreuses études ont identifié une diminution du taux d'AFP comme un facteur prédictif de réponse au traitement. Par exemple, une étude rétrospective menée par Andrew X sur 104 patients sous Atezo/Bev a montré qu'une diminution de $\geq 75\%$ des niveaux d'AFP par rapport au niveau initial à 6 semaines était associée à une survie globale plus longue, avec une médiane de survie globale qui n'avait pas encore été atteinte au moment de la dernière analyse des données. En revanche, une diminution de $< 75\%$ des niveaux d'AFP était associée à une médiane de survie globale de 14,2 mois (aHR, 0,36 ; IC à 95% : 0,20-0,66 ; $p < 0,001$)⁷⁵. Une deuxième étude française de C. Campani *et al* a également montré que les patients présentant une diminution d'au moins 20% de l'AFP après 3 semaines de traitement par Atezo/Bev avaient une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression¹⁰². Bien que la plupart de nos patients aient dépassé le seuil de 20 ng/ml d'AFP (médiane du taux d'AFP à 23,8 ng/ml), nous n'avons collecté que le taux initial d'AFP et n'avons pas suivi sa variation dans le temps en raison de nombreuses données manquantes.

Le rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR) est un indicateur facilement accessible et économique qui a été associé aux résultats du traitement de diverses tumeurs

malignes, y compris le CHC¹⁰³. Notre étude n'a pas révélé de différence significative dans la survie globale associée au rapport neutrophiles-lymphocytes (NLR). Cette absence d'association peut être expliquée par le faible effectif de notre étude, qui rend difficile la détection de telles associations. De plus, le rapport NLR médian dans notre étude était de 3,41 (IQR 2,31-4,63), ce qui est relativement faible en comparaison à d'autres études notamment celle de Wu et al qui a montré une association significative entre un rapport NLR supérieur ou égal à 5 et une survie globale plus courte chez les patients atteints de CHC non résécable traités avec Atezo-Bev¹⁰⁴.

L'étude a identifié des résultats significatifs, mettant en évidence une association entre la survie globale et le nombre de cures de traitement reçues. Les données ont montré qu'au-delà de six cycles de traitement, la survie était nettement améliorée, avec un HR de 0,20 (intervalle de confiance de 0,05 à 0,71) et une p-value de 0,02. Ces résultats montrent indirectement le bénéfice et l'efficacité du traitement même en absence de groupe de contrôle.

Toutefois, nous avons observé que parmi les 12 patients ayant présenté une progression tumorale lors de l'évaluation radiologique après 3 cycles, 5 d'entre eux ont poursuivi le traitement et 4 parmi ces 5 patients (7,2%) ont présenté une stabilisation de la maladie lors de la deuxième évaluation après 6 cures. Ces données pourraient être attribuables à une pseudoprogession, qui est généralement définie comme une apparence initiale de progression tumorale selon les critères d'imagerie, suivie par une stabilisation de la maladie (SD), une réponse partielle (PR) ou une réponse complète (CR) après la période initiale de progression apparente comme décrit pour d'autres cancers. La pseudoprogession constatée dans notre étude est en accord avec les taux rapportés dans une revue récente datant de 2020, qui indiquait que la pseudoprogession était observée chez 4,5% à 8% des patients traités par

immunothérapie pour divers types de cancers, avec une incidence spécifique de 5,6% pour les anti-PD1¹⁰⁵. Il est important de noter que cette pseudoprogression n'a pas été systématiquement décrite ni confirmée pour le CHC et donc nous ne pouvons pas exclure un effet lent du traitement¹⁰⁶. Ces résultats suggèrent que la poursuite du traitement pendant 3 cycles supplémentaires pourrait être bénéfique en cas de progression de la maladie après les 3 cycles initiaux, mettant en évidence l'impact potentiellement positif de la durée prolongée du traitement. Cela pourrait être une option en particulier pour les patients qui ont un bon profil de tolérance et une progression modeste en terme de charge tumorale. Des études futures sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de ce phénomène et guider les décisions cliniques dans ce contexte.

Les limitations de notre étude comprennent sa nature rétrospective, la taille limitée de la cohorte, l'absence de données sur la survie sans progression et l'absence d'une lecture centralisée de l'imagerie.

CONCLUSION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le cinquième cancer le plus fréquent dans le monde et était la troisième cause de décès liés au cancer en 2020. Il se développe fréquemment chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques préexistantes, et une altération de la fonction hépatique influence souvent et complique les décisions thérapeutiques. Grâce aux résultats positifs de l'essai IMbrave150, la combinaison d'atezolizumab et de bevacizumab est désormais le nouveau standard thérapeutique de première ligne pour le traitement des patients atteints de CHC avancé.

Notre étude de vie réelle portant sur 42 patients atteints de CHC de stade avancé et traités par Atezo/Bev a montré que ce schéma thérapeutique était bien toléré et peu de patients ont arrêté le traitement pour une toxicité.

La survie globale de notre cohorte est plus basse que celle observée dans l'essai IMBRAVE 150, ce qui peut être attribué à une prévalence plus élevée de cirrhose non virale, une sévérité initiale plus élevée de la maladie hépatique ainsi qu'à un taux élevé de décompensation pendant le traitement. Cependant, notre survie médiane est comparable à celle rapportée dans d'autres études de vie réelle publiées depuis 2020.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de survie dans cette cohorte étaient le taux de créatinine pré-traitement, la survenue d'une décompensation au cours du traitement, et un nombre de cures ≥ 6 . De plus, parmi les patients progressifs à C3 ayant poursuivi le traitement, 33,3% ont présenté une stabilisation ou régression de la maladie à la réévaluation. Ces résultats montrent l'efficacité du traitement en absence de groupe de contrôle et suggèrent la possibilité d'une pseudoprogression ou réponse tardive au traitement. De plus, ces données soulignent également l'importance d'une

surveillance étroite de la fonction hépatique chez les patients atteints de CHC traités avec Atezo/Bev. L'identification précoce d'une décompensation de la cirrhose et la gestion appropriée de cette complication peuvent améliorer la survie globale de ces patients, renforçant la nécessité d'une prise charge en hépatologie de ces patients.

En conclusion, ces résultats mettent en évidence les défis et les opportunités dans la prise en charge du CHC avec Atezo/Bev, et soulignent l'importance d'une approche individualisée tenant compte de la fonction hépatique et de la durée du traitement pour améliorer les résultats cliniques des patients atteints de cette maladie. L'optimisation de la gestion thérapeutique et de la surveillance peut contribuer à améliorer la survie globale des patients atteints de CHC. Il est nécessaire de poursuivre la recherche dans ce domaine pour mieux comprendre les facteurs influençant la survie et pour optimiser les stratégies de traitement pour cette population de patients.

VU :

Strasbourg, le 22/03/2023

Le président du jury de thèse

Professeur Patrick PESSAUX



VU et approuvé

Strasbourg, le 23 MARS 2023

Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Médecine et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



BIBLIOGRAPHIE

1. Runggay H, Arnold M, Ferlay J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040. *J Hepatol*. 2022;77(6):1598-1606. doi:10.1016/j.jhep.2022.08.021
2. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int*. 2015;35(9):2155-2166. doi:10.1111/liv.12818
3. Estimations nationales incidence et mortalite par cancer_juillet_2019.
4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913
5. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-1273.e1. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.061
6. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (2016)
7. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(2):103-111. doi:10.1016/S2468-1253(16)30161-3
8. Principaux repères sur l'hépatite C. Accessed December 29, 2022. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
9. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2015;35(9):2155-2166. doi:10.1111/liv.12818
10. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.012
11. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol*. 2020;73(3):533-539. doi:10.1016/j.jhep.2020.02.030
12. Puigvehí M, Moctezuma-Velázquez C, Villanueva A, Llovet JM. The oncogenic role of hepatitis delta virus in hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2019;1(2):120-130. doi:10.1016/j.jhepr.2019.05.001
13. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. Accessed December 30, 2022. <https://www.snfge.org/content/steatose-hepatique-non-alcoolique-nafldnash>
14. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
15. Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatol Baltim Md*. 2016;64(5):1577-1586. doi:10.1002/hep.28785

16. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827. doi:10.1002/hep.28368
17. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62(6):1723-1730. doi:10.1002/hep.28123
18. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. Published online 2015.
19. West J, Card TR, Aithal GP, Fleming KM. Risk of hepatocellular carcinoma among individuals with different aetiologies of cirrhosis: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):983-990. doi:10.1111/apt.13961
20. Human aflatoxicosis in developing countries: a review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions | The American Journal of Clinical Nutrition | Oxford Academic. Accessed January 2, 2023. <https://academic.oup.com/ajcn/article/80/5/1106/4690412?login=false>
21. Wild CP, Miller JD, Groopman JD, eds. *MYCOTOXIN CONTROL IN LOW- AND MIDDLE-INCOME COUNTRIES*. International Agency for Research on Cancer; 2015. Accessed January 2, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350558/>
22. Liu Y, Chang CCH, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2125-2136. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.009
23. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(8):448-458. doi:10.1038/nrgastro.2010.100
24. Paradis V. Histopathology of Hepatocellular Carcinoma. In: Vauthey JN, Brouquet A, eds. *Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma*. Recent Results in Cancer Research. Springer; 2013:21-32. doi:10.1007/978-3-642-16037-0_2
25. Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol*. 2019;71(3):616-630. doi:10.1016/j.jhep.2019.06.001
26. de La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(15):8847-8851. doi:10.1073/pnas.95.15.8847
27. Nault JC, Mallet M, Pilati C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun*. 2013;4(1):2218. doi:10.1038/ncomms3218
28. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hot spot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature*. 1991;350(6317):427-428. doi:10.1038/350427a0
29. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314. doi:10.1016/S0140-6736(18)30010-2
30. Pol CB van der, Lim CS, Sirlin CB, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy—A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):976-986. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.020
31. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic

- Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2006;101(3):513.
32. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatol Baltim Md*. 2015;61(3):1056-1065. doi:10.1002/hep.27304
 33. Compagnon P, Grandadam S, Lorho R, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Without Preoperative Tumor Biopsy. *Transplantation*. 2008;86(8):1068. doi:10.1097/TP.0b013e318187754c
 34. Huang B, Wu L, Lu XY, et al. Small Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Livers May Share Similar Enhancement Patterns at Multiphase Dynamic MR Imaging. *Radiology*. 2016;281(1):150-157. doi:10.1148/radiol.2016151205
 35. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of Hepatocellular Carcinoma: The BCLC Staging Classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-338. doi:10.1055/s-2007-1007122
 36. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-693. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.018
 37. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatol Baltim Md*. 1998;28(3):751-755. doi:10.1002/hep.510280322
 38. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104
 39. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.052
 40. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, et al. Ten-Year Outcomes of Liver Transplant and Downstaging for Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Surg*. 2022;157(9):779-788. doi:10.1001/jamasurg.2022.2800
 41. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):589-604. doi:10.1038/s41575-019-0186-y
 42. Lee MW, Raman SS, Asvadi NH, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as bridge therapy to liver transplantation: A 10-year intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2017;65(6):1979-1990. doi:10.1002/hep.29098
 43. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-380. doi:10.1002/hep.29086
 44. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-Stage Hepatocellular Carcinoma in Patients with Cirrhosis: Long-term Results of Percutaneous Image-guided Radiofrequency Ablation. *Radiology*. 2005;234(3):961-967. doi:10.1148/radiol.2343040350
 45. Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, et al. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology*. 2017;284(3):877-886. doi:10.1148/radiol.2017161413

46. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
47. Kim TH, Koh YH, Kim BH, et al. Proton beam radiotherapy vs. radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *J Hepatol*. 2021;74(3):603-612. doi:10.1016/j.jhep.2020.09.026
48. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9319):1734-1739. doi:10.1016/S0140-6736(02)08649-X
49. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(5):1164-1171. doi:10.1053/jhep.2002.33156
50. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-442. doi:10.1053/jhep.2003.50047
51. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(5):293-313. doi:10.1038/s41575-020-00395-0
52. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-116. doi:10.1002/hep.28453
53. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-1163.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.029
54. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1913-1921. doi:10.1200/JCO.2017.76.0892
55. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1624-1636. doi:10.1016/S1470-2045(17)30683-6
56. Rieke J, Klumpen HJ, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2019;71(6):1164-1174. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.006
57. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCU, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(2):101590. doi:10.1016/j.clinre.2020.101590
58. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
59. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
60. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-

controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7

61. Boige V, Barbare JC, Rosmorduc O. Utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire : recommandations Prodigé Afef. *Gastroentérologie Clin Biol.* 2008;32(1):3-7. doi:10.1016/j.gcb.2007.11.001
62. Faivre S, de Gramont A, Raymond E. Learning from 7 Years of Experience with Sorafenib in Advanced HCC: Sorafenib Better than Sorafenib? *Target Oncol.* 2016;11(4):565-567. doi:10.1007/s11523-016-0427-8
63. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 2018;391(10126):1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1
64. Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib Versus Sorafenib in First-Line Treatment of Unresectable or Metastatic Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Open-Label, Parallel-Controlled Phase II-III Trial. *J Clin Oncol.* Published online June 29, 2021. doi:10.1200/JCO.21.00163
65. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017;389(10064):56-66. doi:10.1016/S0140-6736(16)32453-9
66. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63. doi:10.1056/NEJMoa1717002
67. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):859-870. doi:10.1016/S1470-2045(15)00050-9
68. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-296. doi:10.1016/S1470-2045(18)30937-9
69. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology Baltim Md.* 2022;76(4):1000-1012. doi:10.1002/hep.32468
70. Galle PR, Foerster F, Kudo M, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(12):2214-2229. doi:10.1111/liv.14223
71. He C, Peng W, Liu X, Li C, Li X, Wen TF. Post-treatment alpha-fetoprotein response predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(31):e16557. doi:10.1097/MD.00000000000016557
72. Johnson P, Zhou Q, Dao DY, Lo YMD. Circulating biomarkers in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(10):670-681. doi:10.1038/s41575-022-00620-y
73. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-296. doi:10.1016/S1470-2045(18)30937-9
74. Shao YY, Liu TH, Hsu C, et al. Early alpha-fetoprotein response associated with treatment

- efficacy of immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(11):2184-2189. doi:10.1111/liv.14210
75. Zhu AX, Dayyani F, Yen CJ, et al. Alpha-Fetoprotein as a Potential Surrogate Biomarker for Atezolizumab + Bevacizumab Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2022;28(16):3537-3545. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3275
76. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, et al. Comparison of twelve liver functional reserve models for outcome prediction in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical resection. *Sci Rep.* 2018;8:4773. doi:10.1038/s41598-018-22923-4
77. Zhao S, Wang M, Yang Z, et al. Comparison between Child-Pugh score and Albumin-Bilirubin grade in the prognosis of patients with HCC after liver resection using time-dependent ROC. *Ann Transl Med.* 2020;8(8):539. doi:10.21037/atm.2020.02.85
78. Wang YY, Zhong JH, Su ZY, et al. Albumin–bilirubin versus Child–Pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2016;103(6):725-734. doi:10.1002/bjs.10095
79. Lee IC, Hung YW, Liu CA, et al. A new ALBI-based model to predict survival after transarterial chemoembolization for BCLC stage B hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2019;39(9):1704-1712. doi:10.1111/liv.14194
80. Ho SY, Liu PH, Hsu CY, et al. Prognostic role of noninvasive liver reserve markers in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0180408. doi:10.1371/journal.pone.0180408
81. Mohammadi H, Abuodeh Y, Jin W, et al. Using the Albumin-Bilirubin (ALBI) grade as a prognostic marker for radioembolization of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(5). doi:10.21037/jgo.2018.05.14
82. Mohammed MAA, Khalaf MH, Liang T, et al. Albumin-Bilirubin Score: An Accurate Predictor of Hepatic Decompensation in High-Risk Patients Undergoing Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(11):1527-1534.e1. doi:10.1016/j.jvir.2018.06.016
83. Demirtas CO, D'Alessio A, Rimassa L, Sharma R, Pinato DJ. ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep.* 2021;3(5). doi:10.1016/j.jhepr.2021.100347
84. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Impact of albumin–bilirubin grade on survival in patients with hepatocellular carcinoma who received sorafenib: An analysis using time-dependent receiver operating characteristic. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(6):1066-1073. doi:10.1111/jgh.14564
85. Abdel-Rahman O. Impact of baseline characteristics on outcomes of advanced HCC patients treated with sorafenib: a secondary analysis of a phase III study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(5):901-908. doi:10.1007/s00432-018-2610-z
86. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, Sanctis YD, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol.* 2017;67(5):999-1008. doi:10.1016/j.jhep.2017.06.026
87. Pinato DJ, Kaneko T, Saeed A, et al. Immunotherapy in Hepatocellular Cancer Patients with Mild to Severe Liver Dysfunction: Adjunctive Role of the ALBI Grade. *Cancers.* 2020;12(7):1862. doi:10.3390/cancers12071862
88. Huang ZL, Luo J, Chen MS, Li JQ, Shi M. Blood Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts

Survival in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(5):702-709. doi:10.1016/j.jvir.2010.12.041

89. Liao W, Zhang J, Zhu Q, et al. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a New Prognostic Marker in Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Transl Oncol*. 2014;7(2):248-255. doi:10.1016/j.tranon.2014.02.011

90. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic predictor after treatment of hepatocellular carcinoma." Review article | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.aohep.2020.08.067

91. Eso Y, Takeda H, Taura K, Takai A, Takahashi K, Seno H. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Marker of Response to Atezolizumab Plus Bevacizumab for Hepatocellular Carcinoma. *Curr Oncol*. 2021;28(5):4157-4166. doi:10.3390/currenol28050352

92. Sieghart W, Pinter M, Huckle F, et al. Single determination of C-reactive protein at the time of diagnosis predicts long-term outcome of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013;57(6):2224-2234. doi:10.1002/hep.26057

93. Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy – development and validation of the CRAFTY score. *J Hepatol*. 2022;76(2):353-363. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.035

94. Tao ZW, Cheng BQ, Zhou T, Gao YJ. Management of hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis: A narrative review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2022;21(2):134-144. doi:10.1016/j.hbpd.2021.12.004

95. Charonpongsuntorn C, Tanasanvimon S, Korphaisarn K, et al. Efficacy, Safety, and Patient-Reported Outcomes of Atezolizumab Plus Bevacizumab for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Thailand: A Multicenter Prospective Study. *JCO Glob Oncol*. 2022;(8):e2200205. doi:10.1200/GO.22.00205

96. Gao X, Zhao R, Ma H, Zuo S. *Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma in the Real World: A Systematic Review and Single-Arm Meta-Analysis*. In Review; 2023. doi:10.21203/rs.3.rs-2445357/v1

97. Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA, et al. Trial Design and Endpoints in Hepatocellular Carcinoma: AASLD Consensus Conference. *Hepatology*. 2021;73(S1):158-191. doi:10.1002/hep.31327

98. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2022;76(4):862-873. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.030

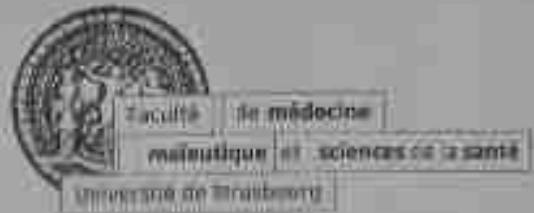
99. de Castro T, Jochheim LS, Bathon M, et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221080298. doi:10.1177/17588359221080298

100. Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatology*. 2015;62(3):784. doi:10.1002/hep.27729

101. Iavarone M, Cabibbo G, Biolato M, et al. Predictors of survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma who permanently discontinued sorafenib. *Hepatol Baltim Md*. 2015;62(3):784-791. doi:10.1002/hep.27729

102. Campani C, Bamba-Funck J, Campion B, et al. Baseline ALBI score and early variation of serum AFP predicts outcomes in patients with HCC treated by atezolizumab–bevacizumab. *Liver Int.* 2023;43(3):708-717. doi:10.1111/liv.15487
103. Zheng J, Cai J, Li H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44(3):967-981. doi:10.1159/000485396
104. Wu YL, Fulgenzi CAM, D'Alessio A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios as Prognostic Biomarkers in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with Atezolizumab plus Bevacizumab. *Cancers.* 2022;14(23):5834. doi:10.3390/cancers14235834
105. Park HJ, Kim KW, Pyo J, et al. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology.* 2020;297(1):87-96. doi:10.1148/radiol.2020200443
106. Lee DH, Hwang S, Koh YH, et al. Outcome of Initial Progression During Nivolumab Treatment for Hepatocellular Carcinoma: Should We Use iRECIST? *Front Med.* 2021;8:771887. doi:10.3389/fmed.2021.771887

DÉCLARATION 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 : Guillaume T. K. Prénom : Guillaume

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 écarte tout droit de propriété intellectuelle et que ce délit écarte tout droit de propriété intellectuelle et que ce délit écarte tout droit de propriété intellectuelle et que ce délit écarte tout droit de propriété intellectuelle 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 :

à Strasbourg le 22/03/2023

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