

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2015 à Poitiers
par **Monsieur Romain LASSET**

Evaluation de la concordance des traitements proposés par la réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée au carcinome hépatocellulaire en région Poitou-Charentes de janvier 2011 à décembre 2013.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN
Monsieur le Professeur Jean-Pierre RICHER
Monsieur le Docteur Florian CHARIER

Directeur de thèse : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2015 à Poitiers
par Monsieur Romain LASSET

Evaluation de la concordance des traitements proposés par la réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée au carcinome hépatocellulaire en région Poitou-Charentes de janvier 2011 à décembre 2013.

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN
Monsieur le Professeur Jean-Pierre RICHER
Monsieur le Docteur Florian CHARIER

Directeur de thèse : Madame le Professeur Christine SILVAIN



Le Doyen,

Année universitaire 2014 - 2015

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie (en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Amand, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A mon Maître, Juge, Présidente et surtout Directrice de thèse,

Madame le Professeur Christine Silvain

Professeur en Hépatologie et Gastro-entérologie.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse,

Mais surtout vous m'avez soutenu tout au long de l'élaboration de cette thèse,

Veillez recevoir l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN

Professeur en Anatomie et Cytologie Pathologiques.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, merci pour l'intérêt que vous portez à notre spécialité,

Veillez recevoir ici toute ma gratitude et mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Jean Pierre RICHER

Professeur en Anatomie.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse, merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail,

Veillez recevoir ici toute ma gratitude et mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Florian CHARIER

Docteur en Hépatologie et Gastro-entérologie.

Merci de m'avoir fait partager tes connaissances au cours de mon internat, toujours avec ta bonne humeur et surtout beaucoup humour...Respect!

Je remercie également tous les médecins ayant contribué à ma formation lors de mon internat en région Poitou-charentes : Dr Chagneau, Dr Beau, Dr Wangermez, Pr Tougeron; Dr Barrioz, Dr Haineaux, Pr Beauchant, Dr Croquet, Dr Vuillemin, Dr Ouali, Dr Le Jean Colin, Dr Borderie et les Drs Combes! Merci au Pr Robert en réanimation médicale et à son équipe.

Je remercie aussi les autres membres du personnel hospitalier du CHU de Poitiers, de l'hôpital de Niort et de Thouars

Et merci...

A Aude, pour me faire confiance et me soutenir, à notre future installation !

A mes parents, à Clermont-Ferrand, pour leur soutien année après année !

A ceux de ma famille, en Auvergne, qui savent que je ne les oublie pas !

A mes amis de longue date : Romain et Marion, Thibault, Bastien, Elise, Antoine, Eric, Olivier, Jean Manuel, Grégoire, Guillaume, Bertille, ... et ceux de la faculté de médecine de Clermont : Jean, Bertrand, Adrien, Clément et les autres...

A mes co-internes et amis de gastro-entérologie et des autres spécialités : les anciens avec Quentin, Sofia, Camille (CQL!) Gaëlle, Philippe, Laura, Ginette, Pauline, Clémence, Benjamin, Alexandre, Anaïs... puis les plus jeunes : Coralie, Elodie, Rayan, Anne Lise, Raphael, Camille, ...Alexandra en néphrologie, les anesthésistes de la Réa-méd...

Tables des matières

Tables des figures et tableaux	1
Liste des principales abréviations.....	2
1. Introduction	3
2. Epidémiologie.....	4
2.1. Généralités	4
2.2. Facteurs de risques.....	5
3. Dépistage	6
3.1. Groupes de dépistage	6
3.2. Moyen/efficacité.....	6
4. Diagnostic.....	8
4.1. Méthodes non invasives.....	8
4.1.1. Scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste.....	8
4.1.2. IRM hépatique avec injection de gadolinium	9
4.1.3. L'échographie de contraste.....	9
4.1.4. Stratégie diagnostique	10
4.2. Méthodes invasives : ponction-biopsie hépatique dirigée	10
4.3. Marqueurs.....	11
5. Classifications pronostiques	12
5.1. Classification TNM.....	12
5.2. Classification d'Okuda.....	12
5.3. Classification BCLC.....	12
5.3.1. Stades précoces	13
5.3.2. Stade intermédiaire (BLCL B).....	14
5.3.3. Stades avancés.....	14
6. Approche multidisciplinaire du carcinome hépatocellulaire.....	15
6.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)	15
6.2. Intervenants en RCP du CHC.....	15
6.3. Evaluation de la RCP du CHC.....	16
7. Traitements du CHC.....	17
7.1. Traitements curatifs	17
7.1.1. Chirurgie.....	17
7.1.1.1. Exérèse.....	17
7.1.1.2. Transplantation	18

7.1.2.	Technique d'ablathermie.....	19
7.2.	Traitements palliatifs	21
7.2.1.	Chimioembolisation trans artérielle (TACE ou CEL)	21
7.2.2.	Radioembolisation	23
7.2.3.	Radiothérapies externes.....	23
7.2.4.	Chimiothérapie	24
7.2.5.	Soins de support.....	25
8.	Thérapies combinées	27
9.	Surveillance après traitement.....	29
10.	Etude.....	31
10.1.	Objectifs	31
10.2.	Matériel et méthodes	31
10.2.1.	Population	31
10.2.2.	Traitements étudiés	32
10.2.3.	Statistiques	32
10.3.	Résultats	33
10.3.1.	Population	33
10.3.2.	Traitements décidés.....	35
10.3.3.	Traitements réalisés et délai de traitement	36
10.3.4.	Motif de non traitement	37
10.3.5.	Analyse de survie.....	39
10.3.5.1.	Survie globale.....	39
10.3.5.2.	Survie selon les données initiales.....	40
10.3.5.3.	Survie selon le type de traitement et sa réalisation.....	41
10.3.5.4.	Survie selon le délai médian.....	44
10.4.	Discussion.....	50
10.4.1.	Concordance des traitements	50
10.4.2.	Délai des traitements	54
10.4.3.	Motif de non traitement	56
10.4.4.	Etude de survie	57
10.5.	Conclusion.....	60
11.	Bibliographie.....	61

Tables des figures et tableaux

Figure 1 : Répartition de l'incidence du CHC d'après GLOBOCAN 2012.....	4
Figure 2 : Algorithme diagnostique du CHC chez le patient cirrhotique d'après l'EASL	10
Figure 3 : Classification BCLC Version 2011 d'après l'EASL.	13
Figure 4 : Flow chart de l'étude.....	33
Figure 5 : Courbe de survie globale.....	39
Figure 6 : Courbes de survie selon le statut de cirrhose.	40
Figure 7 : Courbes de survie selon la réalisation ou non du traitement.	41
Figure 8 : Courbes de survie entre décision de transplantation avec ou sans chimioembolisation préalable.....	42
Figure 9 : Courbes de survie selon le délai médian général.....	44
Figure 10 : Courbes de survie selon le délai médian (groupe curatif).....	46
Figure 11 : Courbes de survie selon le délai médian (groupe palliatif).....	47
Figure 12 : Courbes de survie selon le délai médian de réalisation d'une radiofréquence.	48
Tableau 1 : Caractéristiques des populations des groupes curatifs et palliatifs.....	34
Tableau 2 : Répartition des différents traitements proposés à la RCP et caractéristiques des patients pour chaque groupe de traitement.....	35
Tableau 3 : Traitements spécifiques réalisés et leur délai de réalisation	36
Tableau 4 : Traitements médicaux réalisés.....	37
Tableau 5 : Motifs de non réalisation du traitement en fonction du traitement retenu en RCP	37
Tableau 6 : Survie médiane globale et survie à 1 an en fonction du traitement décidé ou réalisé.....	43
Tableau 7 : Comparaison des patients avec délai de traitement du CHC inférieur ou égal et supérieur à 50 jours.....	45

Liste des principales abréviations

AFP : Alphafoetoprotéine

AASLD : Société américaine d'hépatologie

CEL (TACE) : Chimioembolisation trans-artérielle

CHC : Carcinome hépatocellulaire

EASL : Société européenne d'hépatologie

HAS : Haute Autorité de Santé

HTP : Hypertension portale

IC : Intervalle de confiance

IQ : Interquartile

IRM : Imagerie par résonance magnétique

OR : Odd ratio

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

TDM : Tomodensitométrie (scanner)

TH : Transplantation hépatique

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

1. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la principale tumeur primitive du foie. Macroscopiquement, cette tumeur se présente dans 90 % des cas sous la forme d'un ou plusieurs nodules au sein du parenchyme hépatique mais il existe aussi des formes infiltrantes. En histologie, il s'agit d'une tumeur de type épithéliale maligne dont les cellules ressemblent histologiquement et fonctionnellement à des hépatocytes avec un nombre plus ou moins important d'atypies selon le degré de différenciation tumorale. La prise en charge thérapeutique fait appel à des traitements chirurgicaux, radiologiques et médicaux. Elle doit faire intervenir plusieurs spécialités médicales et chirurgicales différentes. Depuis quelques années, les décisions thérapeutiques ont été formalisées grâce aux réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) dédiées à ce cancer. Cependant, la concordance entre traitement décidé et traitement réalisé demeure mal connue. Notre étude s'est intéressée à l'évaluation de la bonne concordance entre les décisions thérapeutiques prises lors des RCP dédiées et les traitements finalement réalisés ainsi qu'à étudier le délai de traitement et son impact sur la survie.

2. Epidémiologie

2.1. Généralités

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 90 % des cancers primitifs du foie. D'après les statistiques du projet GLOBOCAN mises à jour en 2012, il est le 5^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme et le 9^{ème} chez la femme dans la population mondiale (1). Toujours selon la même étude, il est aussi le deuxième cancer le plus mortel dans le monde et a représenté environ 746 000 décès en 2012. Cette même année, on dénombre 778 922 nouveaux cas à travers le monde dont 50 % en Chine. La répartition de l'incidence mondiale est représentée dans la figure 1. Le ratio hommes/femmes est de 2,4. Les estimations indiquent une augmentation de l'incidence avec plus de 846 582 cas en 2015. Plus de 80 % des cas sont enregistrés en Asie du Sud-Est et en Afrique sub-saharienne avec par exemple une incidence de 37,4 cas pour 100 000 hommes en Chine en 2008 (2).

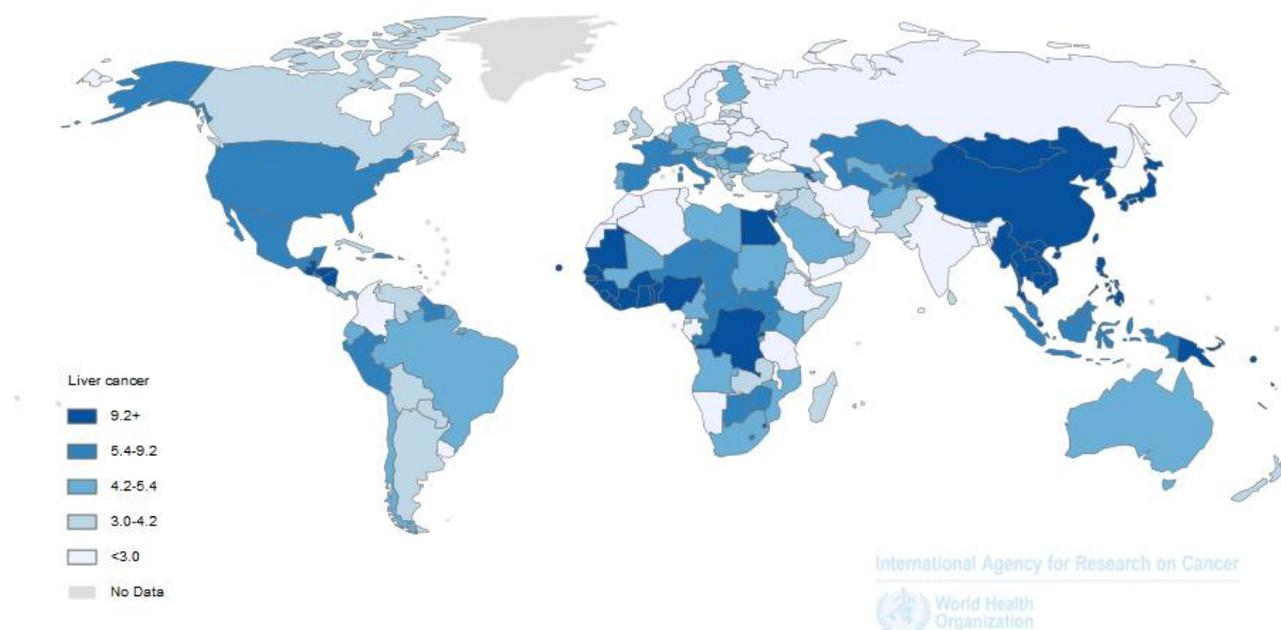


Figure 1 : Répartition de l'incidence du CHC (couleur foncée = forte incidence) d'après GLOBOCAN 2012

En France, l'incidence annuelle en 2012 est de 12,1/100 000 chez l'homme et de 2,4/100 000 chez la femme avec un sex-ratio de 5 hommes pour 1 femme (3). Il a été estimé par l'InVS et l'INca que le nombre de nouveaux cas était passé de 1800 cas en 1980 à 7100 en 2008 puis 8723 en 2012. Les estimations par l'étude GLOBOCAN 2012 tablent sur 8832 nouveaux cas en 2015 et 11073 en 2030. La mortalité liée au CHC en France a été de 8050 cas en 2012 et est estimée à 8496 cas en 2015. Le nombre annuel de décès est équivalent à celui des nouveaux cas, ce qui signifie que la survie moyenne ne dépasse pas un an. Enfin, l'étude

épidémiologique française réalisée en 2006 à partir du réseau FRANCIM a estimé la survie relative à 5 ans à 9 % chez la femme et 8 % chez l'homme (4).

2.2. Facteurs de risques

Pour 90 % des CHC, il existe au minimum un facteur de risque associé. La cirrhose est le plus important facteur de risque de cancer du foie. Un tiers des patients cirrhotiques développent un CHC au cours de leur vie (5). Toutes les causes de cirrhoses sont impliquées mais le risque est plus élevé dans l'infection au virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C et l'alcoolisme chronique. Dans les hépatites B, le risque de CHC existe même sans la constitution préalable d'une fibrose sévère en raison du renouvellement permanent des hépatocytes résultant de l'inflammation constante (6). Cela explique la forte incidence du CHC en Asie du Sud-Est où l'incidence de l'hépatite B est particulièrement élevée.

La vaccination contre le virus de l'hépatite B est un moyen de prévention primaire du CHC. Une vaste étude taïwanaise a montré un effet significativement bénéfique de la vaccination contre l'hépatite B avec un risque relatif diminué à 0,31 ($p < 0,001$) chez les sujets vaccinés après un suivi de 20 ans. Le risque de développer un CHC dans la population vaccinée était lié à un échec de la vaccination ou à la présence d'antigènes HBs et HBe maternels positifs en période prénatale (7). D'autres études ont montré que la présence d'un antigène HBe positif, une charge virale élevée et le virus de génotype C étaient des facteurs prédictifs indépendants de développement d'un CHC (8). Pour le virus de l'hépatite C, l'émergence de nouveaux traitements efficaces ces dernières années permet de guérir plus d'infections. Une méta-analyse américaine de 2013 incluant 25 497 patients a démontré un effet bénéfique de l'éradication du VHC sur le risque de CHC avec un hazard ratio de 0,24 (0,18–0,31) quelque soit le stade de fibrose et de 0,23 (0,16–0,35) pour les patients avec une fibrose avancée (9). Cependant, même si ce risque de développer un CHC diminue significativement, il persiste après éradication chez les patients ayant une fibrose avancée (10).

L'exposition prolongée à l'aflatoxine, produit par l'*Aspergillus Flavus* et se retrouvant dans l'alimentation à base de soja et de maïs, est un autre facteur de risque important en Asie et en Afrique.

De nouveaux facteurs de risque, indépendants de la cirrhose, ont récemment été mis en évidence tels que l'obésité, le diabète de type 2 et l'insulinorésistance. Ces trois facteurs de risque contribuent au développement d'une NAFLD (Non-Alcoholic Fatty liver disease), une hépatopathie chronique liée au syndrome métabolique (11). Le tabac est habituellement décrit comme un cofacteur (12).

3. Dépistage

3.1. Groupes de dépistage

Le but du dépistage est de diminuer la mortalité liée au CHC. L'AASLD ainsi que l'EASL recommandent un dépistage du CHC dans la population dite à haut risque. Voici celle proposée par l'EASL en 2012 (5) :

- Patient cirrhotique, quelque soit l'étiologie, avec un score CHILD A ou B,
- Patient cirrhotique, quelque soit l'étiologie, avec un score CHILD C en attente de transplantation,
- Patient non cirrhotique atteint d'une hépatite virale B étant soit active soit ayant des antécédents familiaux de CHC,
- Patient non cirrhotique atteint d'une hépatite virale C avec un stade de fibrose avancée (F3 ou F4).

3.2. Moyen/efficacité

D'après les recommandations de l'EASL 2012, le dépistage consiste en la réalisation tous les 6 mois d'une échographie hépatique. L'échographie a été choisie en raison d'un bon ratio coût/efficacité. Son but est de repérer le maximum de nodules suspects au sein du parenchyme hépatique. Une étude japonaise a montré qu'un dépistage optimal, c'est-à-dire avec un opérateur entraîné, permettait de détecter des nodules de taille inférieure à 30 mm dans 98,6 % des cas (13). L'intervalle de 6 mois entre deux échographies a été choisi initialement arbitrairement. Une étude italienne rétrospective de 2002 ayant étudiée des patients cirrhotiques principalement liées à l'hépatite C n'a pas montré de différence de mortalité entre la surveillance annuelle et biannuelle (36 vs 34 mois, $P < 0,0001$) (14). Il n'y a pas non plus d'intérêt à proposer une surveillance plus intensive, c'est-à-dire tous les 3 mois, d'après une récente étude française de 2011 (15).

Il y a peu d'études démontrant un effet significativement bénéfique de la surveillance. En 2004, une étude chinoise a montré un effet bénéfique significatif sur la survie de la surveillance semestrielle (échographie et alphafœtoprotéine (AFP)) en réduisant la mortalité de 37 % dans le groupe « surveillance », malgré une adhérence sous optimale au programme de surveillance (58% des patients) (16).

D'après l'EASL 2012, le dosage de l'alphafœtoprotéine n'a pas de performance optimale pour être inclus dans le dépistage. En effet, les valeurs d'AFP sont fréquemment élevées chez les patients atteints d'hépatite C même en l'absence de CHC et ces valeurs varient en fonction

de la sévérité de l'infection virale (17). L'AFP a une sensibilité de seulement 61 % et une spécificité de 81 % pour une valeur seuil de 20ng/ml contre respectivement 22 % et 100 % pour un cut-off de 200ng/ml dans une étude de 2010 comprenant des patients suivis pour une hépatite C chronique (18). D'autre part, seules 10 à 20 % des petites tumeurs (inférieures à 20mm) sont associées à une élévation de l'AFP.

La majeure partie des nodules de taille inférieures à 1 cm ne sont pas des CHC selon les études d'anatomo-pathologie (19). La découverte de ces nodules doit faire l'objet d'un nouveau contrôle échographique à 3 mois et des procédures diagnostiques ne sont engagées qu'en cas d'augmentation de taille ou de changement d'aspect du nodule. Les nodules de taille supérieure ou égale à 1 cm découverts à l'échographie de dépistage doivent faire l'objet d'une procédure de diagnostic.

4. Diagnostic

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans dans une population moyenne d'Amérique de Nord (5). Pour faire le diagnostic de CHC, il faut en théorie prouver histologiquement la présence de cellules cancéreuses. Cependant en cas de cirrhose constituée, certains critères permettent d'établir le diagnostic seulement avec l'imagerie hépatique.

4.1. Méthodes non invasives

Certains critères d'imageries permettent de faire le diagnostic de CHC mais uniquement chez le patient au stade de cirrhose. Le guide de l'AASLD 2010, révisé en 2011, convient qu'il faut réaliser une imagerie avec une injection de produit de contraste dès qu'un nodule supérieur ou égal à 1 cm de diamètre a été découvert à l'échographie (20). L'EASL a adopté la même stratégie. Nous allons voir les différents examens possibles.

4.1.1. Scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste

Le scanner hélicoïdal doit être réalisé avec 4 temps : phase sans injection, phase artérielle, phase portale et phase tardive. Des reconstructions en coupes fines, avec des espaces inter-coupes de 4 mm permettent la visualisation des petites structures (21). L'aspect typique d'un nodule de CHC est décrit comme une masse prenant le contraste à la phase artérielle en se rehaussant plus que le parenchyme hépatique adjacent puis devenant hypodense à la phase veineuse dite "portale" et à la phase tardive en se rehaussant moins que le foie sain. Cela s'explique par le fait que le nodule cancéreux est vascularisé majoritairement par un flux d'origine artérielle prenant le contraste à la phase artérielle, contrairement au parenchyme sain qui a une double vascularisation (artérielle et principalement portale). A la phase portale de l'injection, le nodule est moins vascularisé que le reste du foie ce qui réalise le "washout" ou lavage du nodule. Ce washout persiste à la phase tardive de l'injection. La présence d'une prise de contraste artérielle sans washout au temps portal diminue la sensibilité du diagnostic et il n'est pas admis de conclure au diagnostic de CHC sans la cinétique complète. Cela concerne 40 % des petits CHC (< 2 cm) ainsi que certains CHC histologiquement peu différenciés (22). D'autre part, certains nodules de CHC de taille inférieure à deux centimètres ne prennent le contraste ni à la phase artérielle ni à la phase veineuse en raison d'une double vascularisation artério-veineuse. Une biopsie est requise pour les distinguer des nodules dysplasiques (20).

Toutes tailles de lésions confondues, la sensibilité du scanner injecté varie de 68 à 91 %. Elle diminue avec la taille des lésions passant de 100 % pour les lésions supérieures à 2 cm de diamètre à 40 - 75 % pour les lésions entre 1 et 2 cm (22).

Un scanner thoracique est habituellement réalisé lors du diagnostic ayant pour objectif de rechercher des localisations extra hépatiques du CHC.

4.1.2. IRM hépatique avec injection de gadolinium

Comme pour le scanner, l'IRM hépatique nécessite une injection de produit de contraste et doit comporter les quatre phases d'injection. Le produit de contraste utilisé est le gadolinium et on observe une cinétique spécifique du nodule de CHC similaire à celle du scanner. En séquence T1 fat-sat sans injection de produits de contraste, la lésion est d'aspect hypo-intense par rapport au parenchyme hépatique sain. La sensibilité de l'IRM toutes tailles confondues varie de 77 à 100 %. Pour diagnostiquer les lésions de plus de deux centimètres la sensibilité de l'IRM est proche de 100 % mais elle diminue entre 45 à 80 % pour les lésions de 1 à 2 centimètres de diamètre.

4.1.3. L'échographie de contraste

L'échographie de contraste est une technique associant une échographie à une injection de microbulles (habituellement Sonovue). L'association d'un renforcement hyper-échogène homogène durant la phase artérielle et d'un wash-out hypoéchogène durant la phase tardive a aussi été retrouvée en échographie de contraste et correspond à un CHC dans 97 % des cas chez le patient cirrhotique. Cependant, ce wash out est observé seulement dans la moitié des cas, principalement dans les nodules de taille supérieure à deux centimètres, ce qui limite l'étude des petits nodules (23). La sensibilité de cet examen est plus faible que celles du scanner et de l'IRM. Il n'est pas recommandé dans la prise en charge diagnostique du carcinome hépatocellulaire (22).

4.1.4. Stratégie diagnostique

Le référentiel de l'EASL de 2012 a développé un algorithme de diagnostic du CHC chez le patient cirrhotique en fonction de la taille du nodule découvert à l'échographie (figure 2).

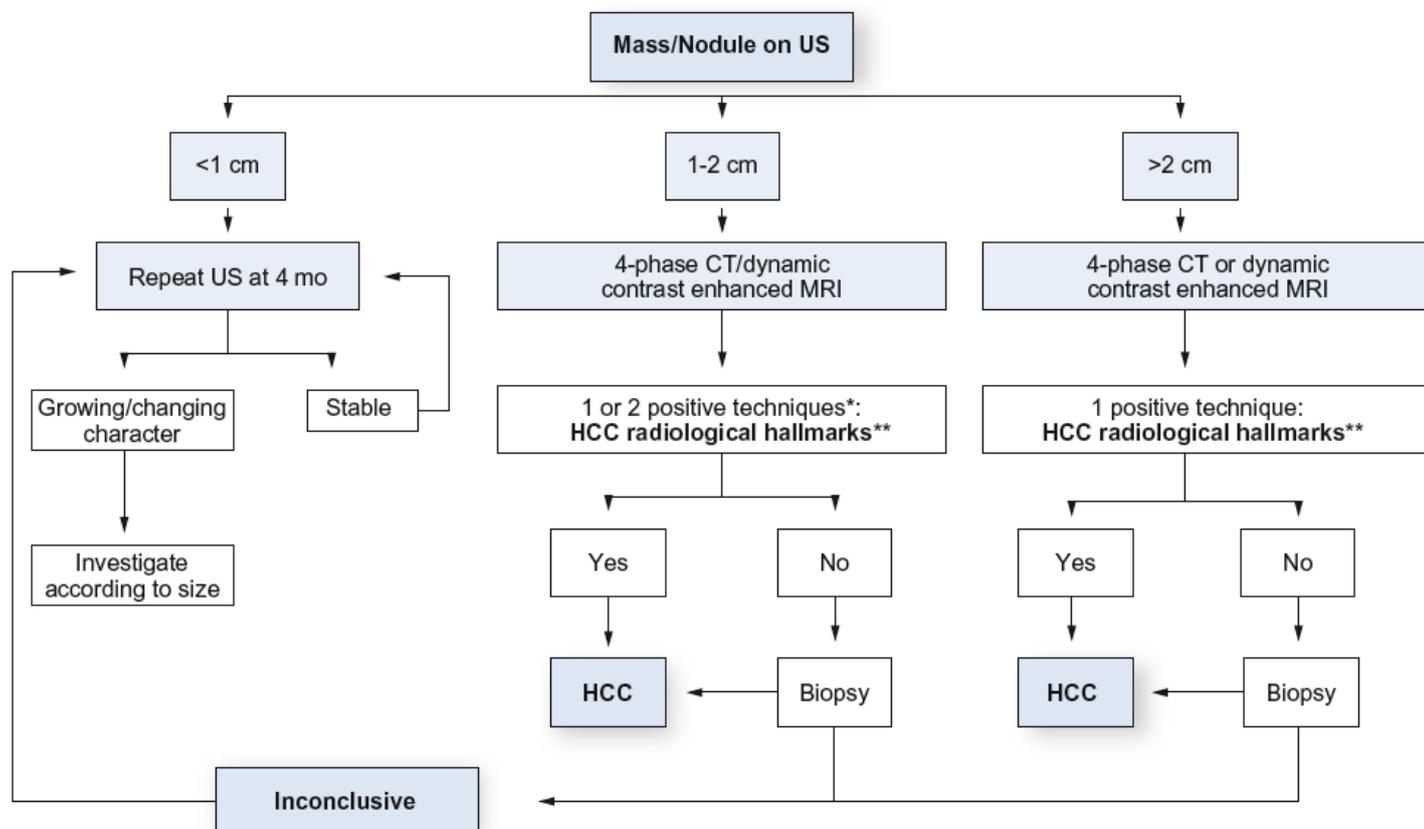


Figure 2 : Algorithme diagnostique du CHC chez le patient cirrhotique d'après l'EASL (5)

* Il est recommandé de faire le diagnostic avec deux techniques d'imageries différentes sauf dans les centres experts où une seule technique d'imagerie suffit.

** Caractéristiques radiologiques : prise de contraste artérielle et washout au temps portal

La conférence de consensus de l'AASLD préconise un algorithme diagnostique quasi identique qui est aussi valable pour les patients suivis pour une hépatite B chronique sans cirrhose.

4.2. Méthodes invasives : ponction-biopsie hépatique dirigée

La biopsie d'un nodule hépatique suspect a pour indication les nodules sur foie non cirrhotique ou les nodules n'ayant pas les caractéristiques typiques de CHC à l'imagerie chez le patient cirrhotique.

Elle est habituellement réalisée avec repérage échographique et par voie per cutanée avec une aiguille de 14 à 18 G. Une carotte de foie non tumorale doit être prélevée chez les patients asymptomatiques à la recherche de signe de cirrhose. La sensibilité de la biopsie varie de 70 à 90 % et elle diminue avec la taille de la tumeur, les nodules de moins de 2 cm étant plus difficiles à prélever. Le risque d'essaimage de cellule tumorale lors de la ponction biopsie est évalué à 2,8 % après un intervalle moyen de 17 mois (5). Ce risque diminue si une procédure thérapeutique, comme une radiofréquence, est associée à la biopsie (24). Les autres complications majeures de la biopsie hépatique sont l'hématome sous-capsulaire (0,35 à 0,5 %), l'hémorragie intra péritonéale (0,16 à 0,32 %), l'hémobilie, les complications infectieuses, le pneumothorax, la péritonite biliaire et les fistules artério-veineuses. Il faut éviter la ponction directe d'un nodule sous-capsulaire ou réaliser une ponction tangentielle pour diminuer le risque hémorragique et d'essaimage. Les contre-indications sont la présence d'ascite, les troubles sévères de la coagulation ainsi qu'une localisation tumorale difficilement accessible.

La lecture du matériel obtenu doit être réalisée par un anatomo-pathologiste expert, d'autant plus que la taille du nodule est petite. En cas de résultat négatif, les patients doivent être suivis par une imagerie tous les 3 à 6 mois jusqu'à ce que le nodule disparaisse ou remplisse les critères du diagnostic de CHC ; si le nodule augmente de taille et reste d'aspect atypique, une nouvelle biopsie est recommandée (20).

4.3. Marqueurs

A la différence de la situation du dépistage, on peut penser que l'alphafoetoprotéine peut être utile pour le diagnostic, son taux augmentant avec sa spécificité : ainsi un taux d'AFP > 400ng/ml à une spécificité de 100 % en faveur d'un nodule de CHC. Cependant, son élévation peut aussi être rencontrée dans les cholangiocarcinomes intra hépatiques et dans les métastases du cancer colorectal, c'est pourquoi son utilisation n'est pas recommandée (20).

5. Classifications pronostiques

Les classifications pronostiques ont pour but de définir le pronostic de la maladie et la sélection du traitement adéquat. Le pronostic du CHC est lié à son stade de développement lors du bilan initial. Cette évaluation comprend le stade tumoral initial (défini par la taille et le nombre des nodules, la présence d'une invasion vasculaire et extra hépatique), la fonction hépatique (présence d'une cirrhose et calcul du score CHILD) et l'état général de santé du patient.

5.1. Classification TNM

La classification TNM, qui est couramment utilisée pour les autres tumeurs solides, l'est peu pour le cancer du foie. En effet ses items ne comprennent que la taille et le nombre de nodules, la présence d'une invasion vasculaire et extra hépatique et aucun élément lié à la fonction hépatique. Elle a été créée sur des données de patients opérés du foie ce qui représente 20 % des CHC (25). D'autre part, une étude américaine de 2001 a montré une absence de différence significative de survie entre les deux stades les moins sévères (T1 et T2) et entre les deux stades les plus sévères (T3 et T4) ce qui limite l'intérêt pronostic de cette classification (26).

5.2. Classification d'Okuda

Cette classification japonaise datant de 1985 est basée sur le volume tumoral, la présence d'un ictère, d'une ascite et le taux d'albumine (27). Son point faible est une mauvaise différenciation des stades précoces et intermédiaires du CHC ; stades pour lesquels il y a le plus de traitements curatifs à proposer.

5.3. Classification BCLC

La classification de Barcelone ou Barcelone-Clinic Liver Cancer est la classification la plus couramment utilisée dans les essais thérapeutiques. Elle permet de diviser les patients en cinq stades de sévérité : des patients des stades les plus précoces (stade 0, A) aux stades les plus sévères (stades B, C, et D). Son principal avantage est de relier décision thérapeutique et pronostic de survie et d'inclure la fonction hépatique et l'état général de santé en plus des caractéristiques de la tumeur. Sa validité a été démontrée dans plusieurs essais dont une étude prospective italienne de 2006 comprenant 195 patients suivis sur quatre ans : la médiane de survie des patients BCLC A était de 53 %, celle des patients BCLC B de 16 % puis 7 et 3 % respectivement pour les stades BCLC C et D (28).

La fonction hépatique se détermine grâce au score CHILD-PUGH. L'état général du patient est défini grâce au score Performance statut (PS) qui classe les patients en 4 groupes : PS 0

activité normale, PS 1 patient symptomatique mais restant ambulatoire, PS 2 patient alité moins de 50 % de son temps, PS 3 patient alité plus de 50 % du temps et PS 4 patient grabataire (29).

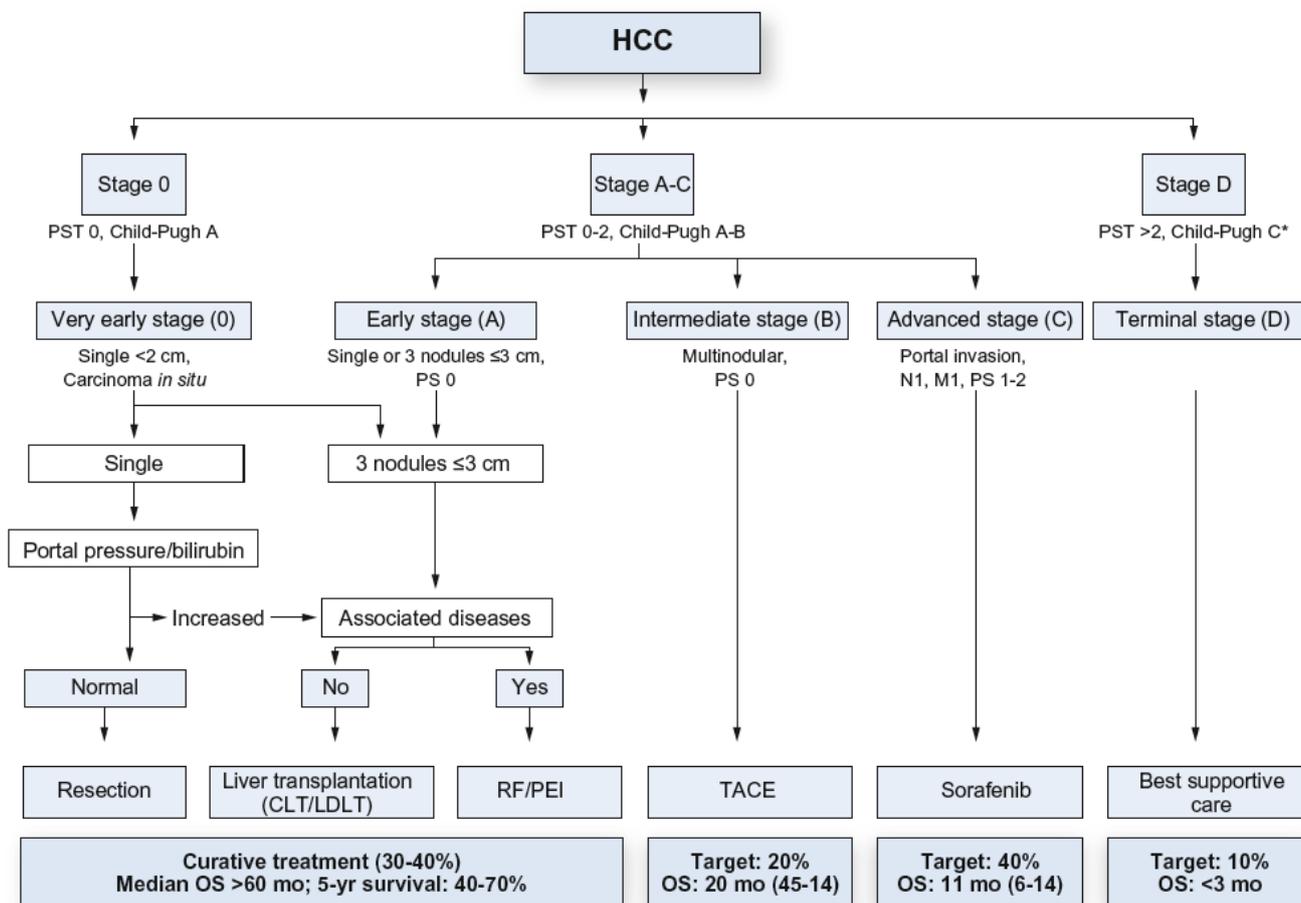


Figure 3 : Classification BCLC Version 2011 d'après l'EASL (5)

5.3.1. Stades précoces

Les CHC très précoces (BCLC 0) sont des tumeurs diagnostiquées chez des patients en bon état général et sans dysfonction hépatique avec un seul nodule de taille inférieure à 2 centimètres. Cela représente 5 à 10 % des patients. Ces tumeurs sont facilement accessibles aux traitements curatifs et la survie globale est de 80 à 90 % à cinq ans.

Les CHC dit précoces (BCLC A) comprennent les tumeurs uniques entre 2 et 5 centimètres ou deux à trois nodules inférieurs à trois centimètres de diamètre chez les patients en bon état général avec une fonction hépatique peu altérée (CHILD A ou B).

5.3.2. Stade intermédiaire (BLCL B)

Ce stade correspond à des tumeurs multiples sans dissémination extra hépatique chez des patients asymptomatiques à la fonction hépatique préservée. L'atteinte tumorale ne permet souvent pas de réaliser de traitement curatif. Leur médiane de survie à 1 an est de 49,6 % selon une méta analyse italienne de 2009 (30).

5.3.3. Stades avancés

Le stade avancé (BCLC C) comprend des tumeurs chez des patients symptomatiques avec invasion intra hépatique (atteinte d'autres segments hépatiques ou invasion du tronc porte) ou extra hépatique (atteintes ganglionnaires ou métastases). La médiane de survie est de 25 % à un an et diminue avec l'altération de la fonction hépatique (30).

Le stade terminal (BCLC D) correspond à des patients présentant une altération de l'état général sévère reflétant une tumeur évoluée. La médiane de survie globale est de trois à quatre mois.

6. Approche multidisciplinaire du carcinome hépatocellulaire

6.1. La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)

Le plan cancer de 2003 est à l'origine de la mise en place des RCP. Elle définit la prise en charge thérapeutique du patient, en concertation avec le médecin traitant. La RCP est un lieu d'échange entre spécialistes de plusieurs disciplines sur les stratégies diagnostiques et thérapeutiques en cancérologie. La Haute Autorité de Santé (HAS) a décrit dans son référentiel de 2014 les conditions nécessaires à la bonne réalisation des RCP des tumeurs cancéreuses. Les buts de cette réunion sont de définir les stratégies diagnostiques, thérapeutiques (initiale ou lors de la reprise évolutive) ou palliatives.

Le référentiel utilisé doit être spécifié. L'avis de la RCP doit faire l'objet d'une traçabilité comportant la date, la proposition thérapeutique ainsi que les noms et la qualification des participants. L'avis de cette réunion doit être communiqué au patient.

Une évaluation de la RCP doit être régulièrement réalisée afin de vérifier l'adéquation des décisions avec les recommandations et la concordance entre la proposition thérapeutique et le traitement effectivement délivré.

Concernant le CHC, des RCP dédiées ont été mises en place dans les centres tertiaires français. Une étude de 2014 de Barbare *et al* a comparé les données de réalisation des RCP françaises dédiées au CHC avec celles des RCP de cancérologie non spécialisée (31). Le nombre de dossiers de CHC discutés par an était plus important dans les RCP dédiées au CHC ($p=0,0014$).

6.2. Intervenants en RCP du CHC

Les différentes spécialités se composent d'au minimum un hépatologue, un chirurgien hépatique et un radiologue interventionnel hépatique. L'hépatologue a pour rôle de dépister le CHC au sein de la population à risque, de faire le diagnostic de la tumeur et de présenter le dossier du patient pour un premier avis thérapeutique. Il est aussi celui qui se charge de la maladie hépatique sous jacente et de mettre en place les chimiothérapies systémiques conjointement avec l'oncologue. Le chirurgien hépatique et/ou transplantateur évalue les possibilités de résection tumorale. Le radiologue interventionnel peut établir le diagnostic de CHC par les techniques non invasives ainsi que valider les indications de traitements loco régionaux comme la chimioembolisation. A ces principaux acteurs peuvent s'ajouter un anatomopathologiste et un médecin de soins palliatifs (32). Dans l'étude des RCP françaises dédiées au CHC de Barbare *et al*, il a été montré que la participation de radiologues interventionnels et de chirurgiens transplantateurs était plus importante que dans les RCP non

spécialisées (respectivement $p=0,009$ et $p=0,02$ pour chaque spécialités). De plus, la disponibilité de tous les traitements spécifiques du CHC était plus importante dans les RCP dédiées (76,5 % versus 36,4 %, $p=0,015$). Enfin, les patients étaient plus souvent inclus dans des essais cliniques dans les RCP spécialisées (82,4 % versus 59,5 %, $p=0,0086$) (31).

6.3. Evaluation de la RCP du CHC

L'évaluation des différentes RCP de cancérologie est coordonnée par la HAS et comporte différents niveaux à satisfaire. Le niveau 1 est satisfait si la trace d'une RCP datée avec la proposition de traitement est retrouvée lors de la prise en charge initiale du patient. Le niveau 2 se trouve validé si la RCP comporte au moins trois professionnels de santé de spécialités différentes. La RCP doit aussi être évaluée par rapport à l'adéquation des décisions avec les recommandations et la concordance entre le traitement décidé et celui finalement réalisé. En 2014, une étude américaine a montré que la prise en charge du CHC par une équipe pluridisciplinaire permet : d'augmenter le nombre de patients évalués pour un CHC, d'augmenter la part de traitement curatif (6 % versus 19 %) mais aussi palliatif (31 % versus 45 %) et d'améliorer la survie globale (de 21 à 65 %) (33).

7. Traitements du CHC

7.1. Traitements curatifs

Les traitements curatifs comprennent les traitements chirurgicaux dont la transplantation hépatique et le traitement par radio fréquence. Ces traitements bénéficient majoritairement aux patients porteurs de tumeurs à des stades peu avancés et en bon état général. Il convient donc de rappeler l'importance de faire le diagnostic de cancer du foie de façon précoce.

7.1.1. Chirurgie

7.1.1.1. Exérèse

La chirurgie hépatique est possible dans environ 10 à 37 % des cas lors du diagnostic initial (34). Tout patient confondu, le taux de survie globale à 5 ans est de 30-50 % (35). La résection hépatique est le traitement de choix du CHC chez les patients non cirrhotiques où des résections importantes peuvent être réalisées sans risque de complications majeures. Dans une méta-analyse chinoise de 2014 portant sur 3771 patients non cirrhotiques ayant été opérés d'un CHC, le taux survie à 5 ans était de 47,9 % et celui de survie sans récurrence à 5 ans de 38 % (36). Le taux de morbidité a été estimé à 29,5 % et celui de mortalité à 2,7 %.

Chez le patient cirrhotique, la sélection des candidats à la résection hépatique se fait après évaluation de la fonction hépatique et de l'extension tumorale. Il s'agit principalement de patient BCLC 0. La résection tumorale est exclue de principe pour les tumeurs avec extension extra hépatique. Les meilleurs taux de survie sont observés chez les patients n'ayant qu'un nodule unique. Les taux de survie à 5 ans pour des nodules uniques ≤ 2 cm, entre 2 et 5 cm et >5 cm sont respectivement de 66 %, 52 et 37 % (5). En cas d'atteinte multi nodulaire, le taux de survie à 5 ans diminue à 26 % quand il y a plus de 3 nodules. Il est recommandé de ne pas réaliser de résection chez les patients sortant des critères de Milan, c'est-à-dire ayant au maximum 3 nodules de taille ≤ 3 cm. Dans ces cas là, le taux de survie à 5 ans reste proche de 50 % (37).

La mortalité péri-opératoire chez ces patients est de 2 à 3 % (5). Les facteurs prédictifs de morbidité et mortalité postopératoires sont la présence d'une hypertension portale significative et d'une élévation de la bilirubine. Leur présence réduit le taux de survie globale à 5 ans en dessous de 50%. L'hypertension portale peut être évaluée indirectement par un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm³, la présence d'une ascite, d'une splénomégalie, la présence de varices œsophagiennes à la fibroscopie oeso-gastro duodénale et directement par la mesure du gradient de pression porto-cave supérieur à 10mmHg. Il a aussi été démontré qu'une élévation du MELD score supérieure ou égale à 10 est associée à une incidence de 40

% de défaillance de la fonction hépatique postopératoire (38). Le volume du foie restant doit être supérieur à 40 % pour limiter le risque d'insuffisance hépatique post-opératoire. Pour les hépatectomies droites, cela explique la nécessité de réaliser une embolisation de la veine portale droite afin d'obtenir une hypertrophie du lobe hépatique gauche. Une résection anatomique est recommandée.

La fréquence des récurrences tumorales reste très élevée après la résection d'un CHC. Dans les différentes séries de patients cirrhotiques, entre 43 % et 65 % des patients ont une récurrence avant trois ans et entre 70 et 80 % dans les cinq premières années post chirurgie. L'application de marge de résection de sécurité réduit le taux de récurrence mais doit être mise en balance avec la nécessité du volume hépatique sain à préserver. Des marges de résections de 2 centimètres ou plus permettent d'obtenir des taux de survie sans récurrence significativement supérieurs à ceux obtenus avec des marges de résection d'1 centimètre (74,9 % versus 49,1 % à 5 ans) (39). Les traitements néo adjuvants et adjuvants tels que la chimioembolisation et les chimiothérapies n'apportent pas de bénéfice en termes de prévention des récurrences et d'amélioration de la survie (20).

7.1.1.2. Transplantation

La transplantation hépatique est considérée comme un traitement de choix pour les patients présentant une tumeur peu étendue mais ne pouvant bénéficier d'une résection chirurgicale, notamment quand la fonction hépatique est altérée. Cela concerne les stades BCLC 0 et A. L'avantage supplémentaire de la greffe est le traitement simultané de la tumeur et de la cirrhose sous jacente. Le score de MELD, permettant de grader la sévérité de l'insuffisance hépatique, ne prend pas en compte la mortalité liée au CHC ce qui désavantage ce groupe de patient par rapport aux autres hépatopathies chroniques (20). Concernant l'extension tumorale, les critères d'éligibilités couramment utilisés sont les critères de Milan soit un nodule unique $\leq 5\text{cm}$ ou 2 à 3 nodules de taille $\leq 3\text{cm}$ et une absence de lésion macrovasculaire ou extra-hépatique. Ils ont été une première fois validés dans l'étude italienne de Mazzaferro en 1996 en obtenant un taux de survie globale à 5 ans de 85 % et de survie sans récurrence de 92 % sur un panel de 35 patients greffés (40). Ces données ont été validées sur le long terme par une méta analyse, parue 15 ans plus tard, concernant 3949 patients ayant eu une transplantation en respectant les critères de Milan avec un taux de survie à 5 ans de 70 % (41). Des critères plus larges ont été ensuite développés comme les critères UCSF de San Francisco (un nodule $\leq 6,5\text{cm}$ ou 2-3 nodules $\leq 4,5\text{cm}$). Ces critères ont été validés lors d'une étude de survie prospective mais ne sont pas encore utilisés en pratique courante (42). Récemment en France, le score AFP a permis d'affiner ces critères qui ne prennent en compte

que le nombre et la taille des nodules, en ajoutant le taux d'alphafoetoprotéine. Ainsi chez des patients avec un CHC répondant aux critères de Milan et un taux d'alphafoetoprotéine supérieur à 1000 ng/mL (Score AFP > 2), le risque de récurrence à 5 ans est de $37,1 \pm 8,9$ % alors qu'il est de $14,4 \pm 5,3$ % pour des CHC en dehors des critères de Milan avec un taux d'alphafoetoprotéine inférieur à 100 ng/mL (Score AFP < 2) (43). Le meilleur facteur prédictif de récurrence est déterminé après l'analyse de l'explant, par la présence de signes d'invasion micro ou macro vasculaire et de nodules satellites microscopiques (44).

Le greffon est habituellement prélevé sur un donneur cadavérique. La greffe à partir d'un donneur vivant n'est pas recommandée principalement en raison de la morbi-mortalité opératoire chez le donneur (39 % de complications) (45).

Le principal désavantage de la transplantation est un long temps d'attente, estimé entre 6 et 12 mois en France, qui expose au risque de progression tumorale et donc de sortie des critères de transplantation. Le taux de sortie de liste est de 25 % après un an d'attente ce qui se traduit par une diminution du taux de survie globale en intention de traiter de 10 % (46). Cela s'explique principalement par le nombre limité de greffon disponible. Ce risque de progression tumorale augmente avec la taille et le nombre de nodules. Des traitements d'attente sont réalisés pour limiter la sortie de liste. La radiofréquence semble connaître un plus grand taux de destruction tumorale par rapport à la chimioembolisation pour les tumeurs inférieures à 3 cm mais est moins efficace pour les tumeurs plus volumineuses (47)(48)(49). Il n'existe pas d'étude randomisée comparant les traitements d'attente et donc pas de recommandations établies pour le choix du traitement. Enfin, ces traitements sont recommandés lorsque le délai d'attente prévisible est supérieur à 6 mois chez les patients BCLC A (50). Le principe de downstaging consiste à proposer un traitement locorégional pour les tumeurs sortant des critères de transplantation. Il n'y a pas actuellement de recommandation concernant ses indications et ses modalités (5).

7.1.2. Technique d'ablathermie

La radiofréquence des nodules hépatiques est la principale technique d'ablathermie utilisée en France. Son but est d'induire des lésions de thermo-coagulation par le biais d'un courant électromagnétique après mise en place de la sonde au sein de la tumeur. Elle peut être réalisée par voie percutanée (guidée par l'imagerie échographique ou scanographique) ou durant une chirurgie, toujours de manière radioguidée (51). Elle est indiquée dans les tumeurs BCLC 0 ou A ne relevant pas de la chirurgie et ayant une fonction hépatique préservée (20). Plusieurs nodules peuvent être traités simultanément. Une étude italienne de 2008 étudiant l'efficacité

de la radiofréquence sur des nodules uniques de taille inférieure ou égale à 2cm chez des patients principalement CHILD A a montré un taux de survie à 5 ans de 68,5 % (52). Cependant, d'autres études comme celle de Lancioni R. avec une population comprenant 1/4 de patients CHILD B et des nodules de 2,8 cm de diamètre moyen a montré un taux de survie globale à 5 ans de 48 % (53). Les analyses histologiques sur l'explant chez des patients greffés ayant eu au préalable une radiofréquence ont montré que les nodules de taille supérieure à 3 cm avaient significativement plus de résidu tumoral que les nodules de taille inférieure (54). La radiofréquence est donc à mettre en balance avec la chirurgie pour les patients BCLC A. Dans une méta-analyse récente incluant 8612 patients, la survie globale était significativement plus importante à 3 et 5 ans chez les patients BCLC 0 et A traités par chirurgie par rapport aux patients traités par radiofréquence (respectivement OR 0,54 [0,46 – 0,64] et OR 0,54 [0,44 – 0,66]). Par contre, le taux de complications était plus élevé chez les patients traités par chirurgie (OR 0,32 [0,18 – 0,56]) (55). Les principaux facteurs prédictifs de survie sont la présence d'une réponse complète, le score CHILD et le taux d'AFP initiale et le nombre de nodule et leur taille (5). Les principales limitations de la radiofréquence sont liées à la localisation des nodules (nodules près de la vésicule, des voies biliaires et des gros vaisseaux, difficulté d'accès dans le segment I, nodule sous capsulaire à risque d'hémopéritoine), à leur nombre (limite de 3 ou 5 selon les auteurs), leur taille (limitée à 5cm maximum) et à l'absence de visualisation du nodule à l'imagerie de repérage (56). Elle est contre-indiquée chez les patients CHILD C ou présentant une ascite. L'efficacité du traitement est établie lors d'une imagerie de contrôle généralement réalisée un mois après le geste.

L'alcoolisation per cutanée du nodule est de moins en moins réalisée en raison d'un taux de survie globale à 3 ans significativement inférieur à celui de la radiofréquence dans une méta-analyse de 2008 comprenant 602 patients et d'une moindre efficacité sur les nodules de plus de 2 cm (57).

Certains traitements comme la cryo-ablation, l'ablation par micro-onde ou encore l'ablation par laser sont encore en cours d'évaluation. L'ablation par micro-onde présente l'avantage de ne pas être contre indiquée par la présence de gros vaisseaux à proximité. Dans un essai chinois récent comportant 182 patients avec un unique nodule de 3,7 cm de diamètre moyen, le taux de destruction complète du nodule était de 93 % avec un taux de survie globale à 3 ans de 60 % (58).

7.2. Traitements palliatifs

Les traitements palliatifs concernent les patients présentant des tumeurs à un stade avancé associés à des symptômes cliniques.

7.2.1. Chimioembolisation trans artérielle (TACE ou CEL)

Les procédures « radio-vasculaires » incluent la chimioembolisation trans-artérielle, l'embolisation trans-artérielle simple et la chimiothérapie trans-artérielle sans embolisation (59). La chimioembolisation trans-artérielle est la procédure la plus courante et est recommandée pour les patients BCLC B, c'est-à-dire les patients ayant un cancer multinodulaire non accessible à la chirurgie et aux techniques d'ablathermies ainsi qu'une fonction hépatique modérément altérée (score CHILD < B8 sans ascite ni ictère). Cette technique repose sur le principe d'hyperartérialisation des nodules de CHC. L'embolisation de l'artère nourricière du nodule tumorale entraîne son hypoxie destructrice sans atteindre le parenchyme sain dont la vascularisation dépend du réseau portal. L'adjonction d'une dose d'agent cytotoxique préalablement à l'embolisation ajoute un effet cytotoxique à l'ischémie (5). L'efficacité de la chimioembolisation a été démontrée dans une étude randomisée de 2002, comparant la CEL et l'embolisation seule versus l'abstention thérapeutique avec des taux de survie à 3 ans de 29 % pour la CEL et l'embolisation seule contre 17% pour le dernier groupe (60). Les principales contre-indications sont : l'absence d'un flux portale liée par exemple à une thrombose portale complète ; une cirrhose décompensée avec la présence d'une ascite ou d'un ictère, une extension tumorale extra hépatique et un volume tumorale supérieur à 50% du volume hépatique total. Les principaux effets secondaires sont le syndrome post embolisation avec fièvre, nausées et vomissements ainsi qu'une défaillance hépatique pouvant être plus ou moins grave selon l'état de la fonction hépatique initiale. Il existe des complications infectieuses telles que l'abcès hépatique et la cholécystite et des complications hémorragiques sur ulcère gastro intestinal (61). Certains effets secondaires comme l'alopécie, la neutropénie et l'insuffisance rénale aigue sont liés au passage systémique de la chimiothérapie (20).

La technique conventionnelle utilise le lipiodol, un ester éthyliques d'acide gras, comme agent vecteur de diffusion de l'agent cytotoxique permettant une réponse tumorale 4 fois plus fréquente (62). Le Gelfoam, fabriqué à partir de peau de porc purifiée, est couramment utilisé pour l'embolisation artérielle. Les chimiothérapies utilisées sont le cisplatine, l'épirubicine et la doxorubicine qui reste la plus utilisée. Il n'y a pas de preuve de la supériorité d'une molécule sur une autre. L'efficacité des cytotoxiques semble minorée par rapport à l'effet

ischémique de l'embolisation, car il n'y avait pas de différence significative du taux de survie entre le groupe chimioembolisation et le groupe embolisation artérielle seule dans l'étude de Llovet (60). Il n'y a pas de recommandation sur les doses de chimiothérapie à administrer.

L'utilisation de Dc-Bead ou d'Hepasphere est une technique récente utilisant des microsphères chargées avec un agent cytotoxique, principalement la doxorubicine. Son avantage est de fournir une concentration de cytotoxique plus élevée à l'intérieur de la tumeur et un passage systémique inférieure par rapport à la chimioembolisation lipiodolée. Ceci est obtenu par la libération prolongée de l'agent cytotoxique par les billes. Le diamètre des microsphères varie suivant le constructeur, allant de 100-300µm pour les Dc-Bead à 50 - 200µm pour les Hepaspheres (63). La petite taille des sphères permet de réaliser des embolisations dites sélectives, c'est à dire intéressant seulement l'artère nourricière de la tumeur et d'avoir moins d'effet secondaire. L'autre avantage de cette technique est le moindre passage systémique des agents cytotoxiques.

L'efficacité de la CEL est controversée. Une première méta-analyse datant de 2002 et recensant 2466 patients a trouvé une réduction significative de la mortalité à 2 ans chez les patients ayant bénéficié d'une CEL versus l'absence de traitement (OR 0,54 ; IC 0,33–0,89 ; p = 0,015) (61). Une autre méta-analyse japonaise plus récente a aussi montré un effet bénéfique de la CEL sur la survie globale par rapport à un second groupe traité par infusion de chimiothérapie sans embolisation artérielle (OR 0,60 ; IC 0,56–0,64 ; p=0,0001) (64). Cependant, la méta-analyse de Cochrane de 2011 ne montre pas d'effet significativement bénéfique de la CEL ou de l'embolisation artérielle seule versus contrôle avec un hazard ratio de 0,88 (IC 0,71 – 1,10).

Il est possible de répéter un traitement par CEL plusieurs fois par an, au maximum 3 à 4 fois par an. La décision de répéter une CEL prend en compte la réponse tumorale sur l'imagerie de contrôle ainsi que la tolérance lors de la première procédure. Le ART score a été développé en 2013 afin de prédire la réponse tumorale à une deuxième séance de chimioembolisation trans-artérielle (65). Il prend en compte l'élévation de l'ASAT et du score CHILD après la CEL ainsi que la réponse tumorale radiologique. Ainsi un score >2,5 identifie les patients ayant une médiane de survie moins importante que ceux ayant un art score entre 0 et 1.5points (survie médiane de 6,6 mois versus 23,7 mois, p<0,001). Certains auteurs discutent sa précision, argumentant que la valeur de l'ASAT peut être fluctuante chez les CHC liés à une hépatite virale. L'ABCR score, publié en 2015, utilise la valeur de l'alphafoetoprotéine et du score CHILD initial et la réponse tumorale après premier traitement. Un score > 4 est en défaveur

d'une deuxième CEL en raison d'une survie médiane de 9 mois versus 26 mois pour un score ≤ 0 ($p < 0,0001$).

7.2.2. Radioembolisation

Il s'agit d'une nouvelle technique de traitement radio vasculaire reposant sur le principe de la radiothérapie ciblée. La radioembolisation est définie comme la perfusion de substances radioactives telles que l'iode 131 marqué au lipiodol ou des microsphères contenant de l'yttrium-90 (^{90}Y) dans l'artère hépatique. Les microsphères délivrées au niveau de la zone de la tumeur produisent un rayonnement beta de haute énergie et de faible pénétration. Une artériographie est nécessaire avant l'embolisation afin d'obturer les shunts artériels partant du foie vers les organes voisins. En raison de l'effet emboligène minime des microsphères, ce traitement peut être utilisé en cas de thrombose porte. Les autres contre indications rejoignent celle de la chimio-embolisation (5).

Dans l'étude rétrospective de Sangro B *et al* de 2011, la survie médiane globale était de 16,9 mois dans le groupe de patients classé « intermédiaires » ou BCLC B et de 10 mois dans le groupe BCLC C et chez les patients ayant une thrombose du tronc porte (66). Le taux de réponse radiologique est de 35 à 50 %. Une étude prospective de 2010 sur des patients majoritairement cirrhotiques, montre une survie globale de 17,2 mois chez les patients CHILD A contre 7,7 pour les CHILD B ($p=0,002$). Les effets secondaires étaient : la fatigue (57 %), la douleur (23 %), les nausées/vomissements (20 %), la fièvre (10 %) et une élévation importante de la bilirubine (19 %) (67).

Il n'y a pas d'étude comparant la radioembolisation aux différents traitements des tumeurs du foie avancées ce qui limite sa place dans les recommandations. Pour cette raison et aussi à cause de son coût élevé, son utilisation n'est pas encore très répandue.

7.2.3. Radiothérapies externes

La radiothérapie conventionnelle n'est pas effectuée pour les tumeurs hépatiques en raison de la mauvaise tolérance générale lorsque l'ensemble du foie est irradié. Dès les années 90, la radiothérapie conformationnelle focalisée à haute dose a permis de traiter des CHC localisés en minimisant la toxicité hépatique grâce à l'assistance informatique et la prise en compte des mouvements respiratoires du patient. Elle utilise une dose totale de 50 à 90 Grays fractionnée en plusieurs séances. Elle a montré de bons résultats sur de volumineuses tumeurs de plus de 10 cm avec un taux de réponse de 56 à 68 % et une médiane de survie 11 à 15 mois après traitement (68). Les études ont montré un taux de toxicité hépatique élevé chez les patients CHILD B et C ce qui limite le traitement aux patients avec fonction hépatique préservée (69).

La radiothérapie stéréotaxique avec le système Cyberknife®, apparue depuis 10 ans, peut délivrer une forte dose d'irradiation avec une précision millimétrique grâce à de multiples faisceaux convergents vers la zone cible. La tumeur doit être préalablement repérée par l'implantation de grains d'or. Une étude rétrospective de 2011 incluant 60 patients avec des tumeurs de 3 cm de diamètre moyen a présenté un taux de réponse de 30 et 40 % selon les critères RECIST, pour les CHILD A et B respectivement. Le taux de survie globale à 2 ans était de 67 % (70). Selon les différentes études, le taux de survie globale à 1 an varie de 48 à 79 % (69). Les principales limitations à ce traitement sont l'obésité, la proximité de l'estomac et du duodénum, le nombre de lésion > à 3 et les CHILD B et C.

Ces techniques sont indiquées quand les autres traitements locorégionaux ne sont pas réalisables et quand l'état fonctionnel du foie non tumoral le permet. Elle reste une technique dite palliative. Il n'y a pas d'essai contrôlé concernant la radiothérapie conformationnelle et la radiothérapie stéréotaxique, c'est pourquoi elles ne sont pas recommandées en première ligne thérapeutique par l'EALSD (5).

7.2.4. Chimiothérapie

Le carcinome hépatocellulaire est connu pour être une tumeur peu chimio-sensible (5). Par exemple, la doxorubicine par voie systémique a un taux de réponse partielle de 10 % et de 20 % quand elle est associée à l'oxaliplatine (71). Seules les thérapies ciblées ont permis une avancée dans le traitement médical des CHC. Depuis 2007, le Sorafenib (commercialisé par Bayer sous le nom de Nexavar®) est le seul traitement médical validé pour le CHC. Cette molécule a une action sur la prolifération tumorale et la néo-angiogenèse en inhibant l'activité de plusieurs tyrosines kinases (72). Sa posologie optimale est de 400 mg 2 fois par jour par voie orale soit 800 mg par jour. Son efficacité a été démontrée une première fois en 2008 dans l'essai multicentrique de phase III SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol), incluant 602 patients occidentaux porteurs de CHC en soins palliatifs et répartis 2 groupes. La médiane de survie globale était supérieure de 3 mois dans le groupe Sorafenib soit 10,7 mois dans le groupe Sorafenib contre 7,9 mois dans le groupe placebo, avec un hazard ratio de 0,69 (IC 0,55 – 0,87 ; $p < 0,001$) (73). La survie à un an était de 44 % dans le groupe Sorafenib contre 33 % dans l'autre groupe. Il n'y avait pas de différence significative pour la survie sans progression clinique mais l'intervalle sans progression radiologique était significative plus longue dans le groupe Sorafenib (5,5 mois versus 2,8 mois, $p < 0,001$). En 2009, ces résultats ont été retrouvés dans une autre étude asiatique de phase III, confirmant le rapport bénéfice / risque favorable du Sorafenib (HR (Survie Globale)

0,68 ; $p = 0,01414$). Actuellement, le Sorafenib est indiqué dans les CHC non éligibles à un traitement spécifique du fait d'une progression tumorale extra-hépatique, chez les patients CHILD A avec un score OMS inférieur ou égal à 2 (patients BCLC C). Dans les essais contrôlés, l'incidence des effets secondaires était de 50 % environ avec dans l'ordre de fréquence : la diarrhée, le syndrome main-pied, l'hypertension artérielle et les douleurs abdominales (72). Le traitement doit être arrêté en cas de progression tumorale avérée ou de survenue d'une toxicité inacceptable. Il n'y a pas de traitement recommandé en cas d'échec du Sorafenib (5). Les indications de traitement chez les patients CHILD B doivent être discutées au cas par cas. Dans une étude de 2011, il n'y avait pas d'augmentation de l'incidence de survenue de toxicité du Sorafenib chez les patients CHILD A et CHILD B. Par contre, les patients CHILD A avaient un taux de réponse au traitement plus élevé que les CHILD B (respectivement 53,3 % versus 28,9 % ; $p < 0,001$). Le sous-groupe de patients CHILD B7 présentait moins d'arrêts du traitement liés à une décompensation de la cirrhose que les autres patients du groupe CHILD B (74).

D'autres thérapies ciblées ont fait l'objet d'études depuis quelques années mais aucune n'a montré sa supériorité face au Sorafenib, qui reste le traitement de référence. Par exemple, le Sunitinib, un autre inhibiteur de tyrosine kinase, était inférieur au Sorafenib en terme de survie globale (7,9 mois versus 10,2 mois ; $p < 0,0014$) et était associé à plus d'effets indésirables (75). Le Linifanil et le Brivanib, deux autres inhibiteurs de tyrosines kinases ayant notamment une action sur le VEGFR (vascular endothelial growth factor) n'ont pas d'efficacité significativement supérieure au traitement de référence lors des essais de phase III (76)(77). Enfin plus récemment, les résultats de l'essai SEARCH n'a pas montré d'effet bénéfique sur la survie globale de l'ajout de l'Erlotinib, un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) avec le Sorafenib (78).

7.2.5. Soins de support

Les patients ayant un CHC en phase terminale présentent une altération de l'état général (Score OMS 3 à 4) ou une fonction hépatique altérée (score CHILD B > 7) ainsi que des caractéristiques tumorales sortant des critères de transplantation hépatique. Ils ne peuvent pas avoir de traitement spécifique du fait de l'état d'avancement de leur tumeur. Il s'agit des patients BCLC D de la classification de Barcelone. La médiane de survie de ces patients est de 3 à 4 mois (5). Le traitement est uniquement symptomatique et vise à améliorer la qualité de vie en prenant en compte la douleur, l'état nutritionnel et l'état moral du patient. Les complications de la cirrhose doivent être prises en charge uniquement dans le but d'une amélioration de la qualité de vie.

Environ deux tiers de ces patients ont des douleurs abdominales, dont l'origine est poly-factorielle et dont le traitement repose sur l'utilisation des morphiniques et des corticostéroïdes (79).

Les métastases du CHC sont fréquemment pulmonaires, ganglionnaires et enfin osseuses. Les métastases osseuses sont plutôt des lésions ostéolytiques situées au niveau du squelette axial et sont accessibles à une radiothérapie externe qui permet le soulagement des douleurs dans 99,5 % des cas dans une étude indienne de 2009 (80). Dans cette étude, la cause du décès était dans 88,5 % des cas la défaillance hépatique. Les facteurs associés à une mauvaise survie étaient un score de Performance Statut élevé ainsi qu'une AFP et une GGT élevées.

Un mauvais état nutritionnel est corrélé avec un pronostic plus sombre chez les patients suivis pour un CHC. Cependant, dans le cadre de la nutrition en soins palliatifs, aucune étude n'a été conduite chez ces patients et il n'est pas recommandé de mettre à titre systématique un soutien nutritionnel (79).

8. Thérapies combinées

Plusieurs essais récents s'intéressent à la combinaison de différents traitements existants. L'association chimioembolisation et Sorafenib a été étudiée dans plusieurs études, dont 3 essais randomisés. Le plus important d'entre eux, l'essai SPACE, incluait 154 patients dans le groupe Sorafenib + CEL et 153 dans le groupe CEL seule (81). Le délai médian de progression radiologique n'était pas significativement plus important après l'ajout du Sorafenib (hazard ratio de 0,797 (IC 0,588 - 1,080 ; $p=0,072$)). Deux méta analyses asiatiques rassemblant les rares essais randomisés comparant la CEL avec et sans Sorafenib ne montrent pas d'effet significatif sur la survie globale et la survie sans progression (82) (83).

Un essai chinois randomisé a comparé la radiofréquence de nodules de CHC chez des patients cirrhotiques avec une hépatite B chronique, principalement de stade BCLC C avec association ou non du Sorafenib. Le groupe avec adjonction du Sorafenib après radiofréquence présentait une survie sans récurrence significativement plus élevée que le premier groupe (17 mois versus 6,1 mois, $p<0,05$). Il n'y avait pas de donnée sur la survie globale. Cette association n'est pas encore recommandée par l'EASL et l'AASLD.

La chimioembolisation est le traitement d'attente de la transplantation hépatique le plus fréquemment employé. Le traitement d'attente a pour but de diminuer le taux de sortie de liste de transplantation liée à une progression tumorale. Dans cette indication, la CEL a fait l'objet de plusieurs petits essais non randomisés comme l'étude de Eswaran *et al* en 2012 comparant la survie de 28 patients bénéficiant d'une CEL avant transplantation contre 7 patients transplantés sans délai. Pour un temps avant transplantation différent (308 jours versus 93 jours), il n'y avait pas de différence significative de survie entre les deux groupes ($p=0,99$) (84). Cependant, une méta-analyse plus ancienne regroupant une douzaine d'essais de faible niveau de preuve ne concluait pas à un effet bénéfique de la CEL en traitement d'attente (85). La réalisation d'études randomisées de grande envergure sera nécessaire pour établir des recommandations.

La chimioembolisation peut aussi être utilisée à des fins de "downstaging", c'est-à-dire réduire le volume tumoral pour inclure le patient dans un projet de transplantation. En 2008, l'étude américaine non randomisée de Francis Y. Yao *et al* a permis de faire un downstaging par CEL chez 70,5 % des 62 patients ayant une tumeur sortant des critères de Milan (86). Des 35 patients ayant finalement bénéficié d'une transplantation hépatique, 92 % étaient en vie après 4 années de suivi. Il faut tout de même noter que 40 % des patients initiaux n'avaient qu'un seul nodule d'une taille moyenne de 6 cm. Une étude rétrospective récente provenant d'Asie est en défaveur du downstaging car les patients qui avaient bénéficiés d'une CEL en pré transplantation ont fait plus de métastases que le groupe sans CEL, ce qui diminuait la

survie globale (87). Cependant l'essai n'était pas randomisé et il n'y avait de comparaison initiale des caractéristiques de la tumeur entre les 2 groupes. D'après les recommandations de l'EASL en 2012, le downstaging n'ayant pas été évalué par des essais de bonne qualité, il n'est pas recommandé.

9. Surveillance après traitement

L'évaluation de la réponse tumorale après un traitement local ou systémique est réalisée grâce à des critères radiologiques prédéfinis permettant leur reproductibilité. En ce qui concerne les critères de jugements, L'EASL préconise actuellement l'utilisation des critères RECIST modifiés (mRECIST). Lors d'une imagerie de contrôle avec injection de produit de contraste, ces critères permettent de classer la réponse tumorale en 4 catégories (5). La réponse complète est définie par la disparition totale de tout rehaussement tumoral à la phase artérielle. La réponse partielle est définie par une diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions tumorales analysées. Une progression tumorale est retrouvée quand il existe une augmentation d'au moins 20 % de la somme des diamètres des lésions. La tumeur est dite stable si elle ne correspond ni au critère de la réponse partielle ni à ceux de la progression tumorale. Ces critères ont été validés dans l'étude de *Gillmore* en 2011 chez 83 patients avec atteinte principalement multi-nodulaire traités par chimioembolisation. L'imagerie de contrôle était réalisée 1 mois après la procédure. Il y avait 57 % de patients dit répondeurs (ayant une réponse complète ou partielle) avec une survie significativement plus élevée chez ces patients par rapport aux non répondeurs (tumeur dite stable ou progression). Il en résultait une survie respectivement de 20,7 mois versus 13,3 mois ($p = 0,019$) (88). En cas de CHC infiltrant sans lésion cible identifiable, l'évaluation de la réponse tumorale s'établit avec la disparition ou non de l'hyper-artérialisation de la tumeur et l'apparition ou la progression des lésions.

Le dosage du taux d'AFP avant et après traitement n'a pas d'utilisation consensuelle pour la surveillance post traitement. Néanmoins, un taux sérique d'AFP élevé avant traitement et se normalisant après est un argument pour une réponse tumorale.

Le rythme de surveillance après traitement n'est pas codifié et dépend du traitement utilisé. Le thésaurus français de cancérologie digestive définit des modalités d'après des avis d'experts (89). L'examen de choix est l'IRM hépatique puis le scanner hépatique lorsqu'elle n'est pas disponible. Le thorax est surveillé par scannographie plutôt que par radiographie standard. Après transplantation, la surveillance est adaptée au risque individuel en fonction des critères tumoraux pré greffe (taille et nombre de nodules, taux d'AFP). Les sites extra hépatiques sont les plus fréquemment atteints par les récives. En post résection tumorale, les modalités de surveillance sont une IRM hépatique tous les 3 mois pendant 2 à 3 ans puis tous les 6 mois avec une imagerie thoracique tous les 6 mois pendant les 2 premières années. Le bilan biologique avec l'AFP et l'examen clinique sont à répéter tous les 3 mois pendant un an puis tous les 6 mois. Après réalisation d'une technique d'ablathermie, l'attitude de surveillance est similaire à celle de la résection. L'imagerie hépatique après une séance de chimioembolisation

se fait dans les 4 à 6 semaines. Dans le cadre d'une thérapie ciblée par Sorafenib, un examen clinique et biologique est réalisé tous les mois ainsi qu'une imagerie thoracique et hépatique tous les 2 à 3 mois. Concernant les autres traitements non standards du CHC, les modalités de surveillance sont à adapter selon les habitudes de chaque centre.

10. Etude

10.1. Objectifs

La prise en charge thérapeutique du carcinome hépatocellulaire doit prendre en compte différents facteurs pronostics tels que l'état général du patient, la présence d'une hépatopathie chronique sous jacente et l'extension de la tumeur. En connaissance de ces éléments, un traitement est décidé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). L'instauration d'une RCP hebdomadaire des tumeurs primitives du foie au CHU de Poitiers en 2010 a permis d'évaluer ces décisions. Cependant, la concordance entre l'avis de la RCP et le traitement réalisé n'est pas connue. D'autre part, chaque traitement présente des délais variables de réalisation et cette variabilité peut influencer le devenir du patient. Notre étude vise à évaluer la concordance entre l'avis de la RCP et le traitement réalisé, les causes de non réalisation du traitement et le délai de réalisation des différents traitements ainsi que l'impact sur la survie globale.

10.2. Matériel et méthodes

10.2.1. Population

Tous les dossiers présentés lors de la RCP de Poitiers des tumeurs primitives du foie entre janvier 2011 et décembre 2013 ont été évalués. Seuls les dossiers des patients ayant été discutés pour une première décision de traitement du CHC ont été inclus. Une fiche de renseignement standardisée était remplie pour chaque dossier présenté lors de la RCP. Les données démographiques (âge, sexe), le statut de la cirrhose, le score CHILD si nécessaire et la décision de traitement étaient recueillis rétrospectivement à partir de données de la base informatisée du CHU de Poitiers (fiche RCP et courriers du patient) et du recueil de données prospectif réalisé par la secrétaire coordinatrice de la RCP. Toutes les données cliniques et démographiques des patients sont issues des données disponibles au moment du diagnostic. Par ailleurs, le diagnostic de cirrhose était le plus souvent réalisé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imageries avant ou au moment du diagnostic de CHC sauf pour les traitements chirurgicaux où l'histologie du foie non tumoral était connue avec la pièce opératoire. L'indication du traitement retenu par la RCP n'était pas systématiquement révisée. Les référentiels utilisés par la RCP sont le thésaurus national de cancérologie digestive (89) et le référentiel de l'EALSD (5).

10.2.2. Traitements étudiés

Les différents traitements pouvant être proposés lors de la RCP ont été classés en deux groupes. Le premier groupe concerne les traitements dits "curatifs" qui regroupent la chirurgie, la transplantation hépatique, la radiofréquence et la chimioembolisation quand elle est réalisée dans un but de "downstaging" avant une greffe. Le second groupe comprend les traitements dits "palliatifs" avec la chimioembolisation, la radioembolisation, et les traitements médicaux (chimiothérapies et thérapies ciblées) et les soins de support. Pour les traitements non médicamenteux, le délai de traitement était calculé de la date de la RCP à celle de la réalisation du traitement. Il était exprimé en jours.

Le statut du patient à la date des dernières nouvelles était recueilli en consultant les données informatiques pour les patients suivis au CHU de Poitiers ou en contactant le médecin hépato gastro-entérologue référent du patient ou son médecin généraliste. La date du décès était systématiquement recueillie grâce au courrier de décès ou en prenant contact avec le médecin traitant.

10.2.3. Statistiques

Les analyses descriptives ont été réalisées avec le logiciel SPSS. Les comparaisons étaient réalisées avec un test du Chi 2. Les analyses de survie ont été réalisées grâce à la loi de Kaplan Meier et les comparaisons avec le test du Log Rank. Les tests étaient considérés significatifs pour une valeur de p inférieure ou égale à 0,05. Le logiciel SPSS version 20 (2011) a été utilisé pour les analyses statistiques.

10.3. Résultats

Il s'agissait d'une étude épidémiologique rétrospective et analytique.

10.3.1. Population

De janvier 2011 à décembre 2013, 851 dossiers ont été discutés lors de la RCP hebdomadaire des tumeurs primitives du foie du CHU de Poitiers. Soit un total de 268 dossiers en 2011, 283 en 2012 et 300 en 2013. Après avoir été analysés, 283 dossiers de patients concernaient une décision de primo-traitement du CHC.

Sur 283 patients, 124 (43,8%) ont été éligibles pour un traitement curatif ; les 159 autres (soit 56,2 %) étaient dans le groupe palliatif (figure 4).

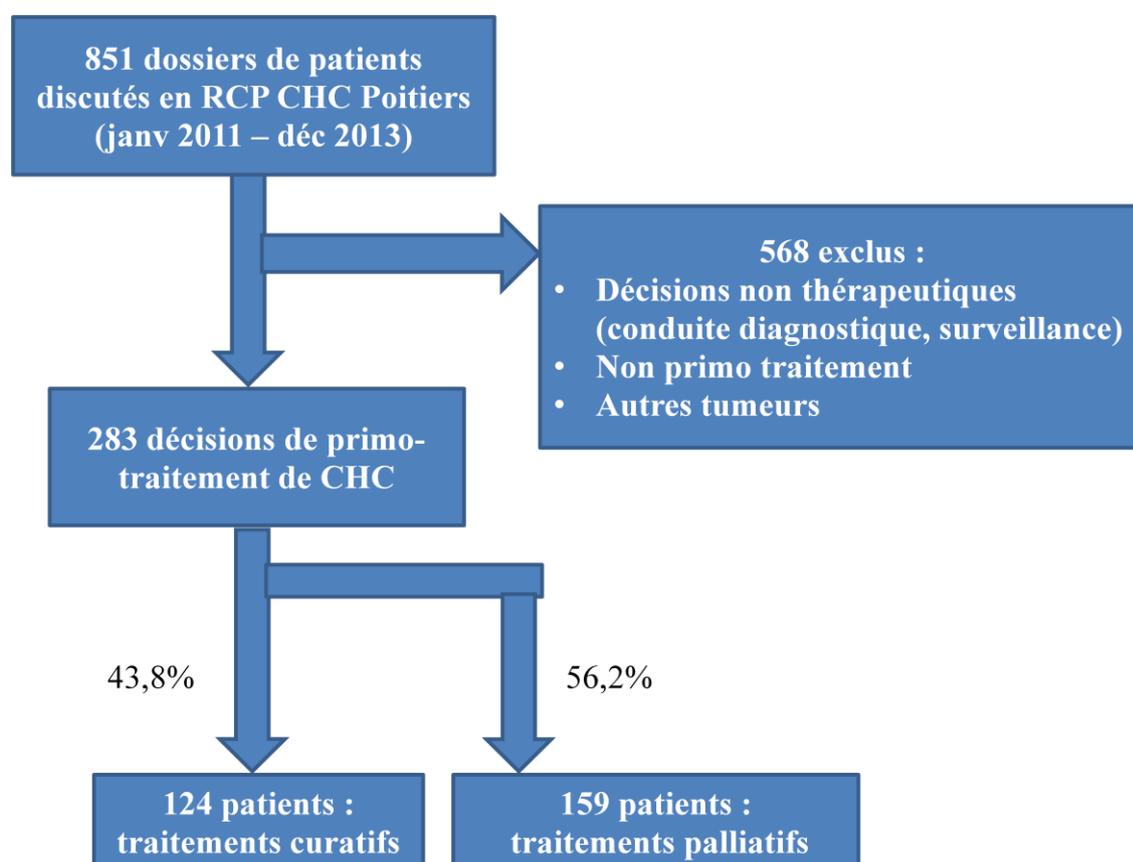


Figure 4 : Flow chart de l'étude

Les principales caractéristiques des deux populations sont rassemblées dans le tableau 1. La moyenne d'âge était significativement plus élevée dans le groupe avec traitement palliatif que dans le groupe curatif (70,6 ans vs 64,2 ans, $p=0,022$). Les âges minimum et maximum étaient respectivement de 38 ans et de 89 ans. Il y avait 86,3 % d'hommes dans le groupe curatif et 90,6 % dans le groupe palliatif. La majorité des patients avait un foie au stade de cirrhose au moment du diagnostic (N = 216/283 ; 76,3 %). Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le sexe et le taux de cirrhose (respectivement $p = 0,26$ et $p = 0,86$). Les patients cirrhotiques du groupe curatif avaient un taux de score CHILD A plus important que les patients du groupe palliatif ($p<0,001$). Ceux du groupe palliatif avaient un taux de score CHILD B significativement plus important que dans le groupe curatif ($p<0,001$).

Tableau 1 : Caractéristiques des populations des groupes curatifs et palliatifs. Comparaison entre les deux sous groupes.

	Générale	Groupe Curatif	Groupe Palliatif	p
Patients (N)	283	124	159	
Age moyen (écart type) min- max	67,8 (+/-9,8) 38 - 89	64,2 (+/-9,1) 38 - 84	70,6 (+/-9,5) 40 - 89	0,022
Homme (%)	251 (88,7%)	107 (86,3%)	144 (90,6%)	0,260
Cirrhose	216 (76,3%)	94 (75,8%)	122 (76,7%)	0,860
CHILD A (%)		73 (77%)	62 (50,8%)	<0,001
CHILD B (%)		15 (16%)	53 (43,4%)	<0,001
CHILD C (%)		6 (6,4%)	7 (5,7%)	

10.3.2. Traitements décidés

La répartition des patients en fonction des différents primo-traitements décidés lors des RCP et les caractéristiques des patients sont regroupées dans le tableau 2. La chirurgie a été le traitement le plus souvent décidé (N = 66/283 ; 23,3 % des traitements). La radioembolisation était un traitement rarement entrepris (N = 6/283 ; 2,1 %). Pendant la période du recueil, elle entrainait dans le cadre d'un protocole thérapeutique la comparant avec le Sorafenib.

Le taux de cirrhose était plus faible chez les patients opérés (N=38 ; 56,7 %). Les comptes rendus d'anatomie pathologique postopératoires ont permis de trouver le taux de patients ayant un foie « pré cirrhotique » avec un score de fibrose classé F3. Il s'élevait à 10,6 % des patients opérés (N=7). Les patients avec un projet de transplantation avaient une moyenne d'âge moins élevée que celle des autres traitements curatifs. Les soins de support étaient la deuxième décision par ordre de fréquence et concernaient les patients les plus âgés (âge moyen 73,6 ±8,9) et ayant un taux de score CHILD B le plus élevé (N30/59 soit 73,2 %)

Tableau 2 : Répartition des différents traitements proposés à la RCP et caractéristiques des patients pour chaque groupe de traitement. ET, écart type ; TH, transplantation hépatique ; CEL, chimioembolisation.

	Traitements curatifs				Traitements palliatifs			
	Chirurgie	TH	Radio- fréquence	TH + CEL	CEL	Radio- embolisation	Chimio- thérapies	Soins de support
Patients (N)	66	20	27	11	46	6	48	59
Age moyen (± ET)	65,4 (±9,2)	57,3 (±7,2)	68,8 (±7,6)	58,8 (±6,4)	71,1 (± 9)	67,1 (± 11,1)	66,7 (± 8,9)	73,6 (± 8,9)
Homme (%)	57 (85,1)	15 (75)	25 (96)	10 (90,9)	40 (87)	6 (100)	45 (93,8)	53 (89,8)
Cirrhose (%)	38 (56,7)	20 (100)	25 (92,6)	11 (100)	36 (78,3)	6 (100)	39 (81,3)	41 (69,5)
Fibrose F3 (%)	7 (10,6)							
CHILD A (%)	36 (94,7)	5 (25)	23 (92)	9 (81,8)	27 (75)	4 (66,7)	25 (64,1)	6 (14,6)
CHILD B (%)	2 (5,3)	9 (45)	2 (8)	2 (18,2)	8 (22)	2 (33,3)	13 (33,3)	30 (73,2)
CHILD C (%)	0	6 (30)	0	0	1 (3)	0	1 (2,6)	5 (12,2)

10.3.3. Traitements réalisés et délai de traitement

L'avis de la RCP a été suivi dans 233 cas (82,3 %) : dans 93 cas (75 %) dans le groupe curatif et dans 137 cas (86,1 %) dans le groupe palliatif. Les soins de support étaient théoriquement systématiquement appliqués. Ainsi, la décision la plus fréquemment suivie concernait la radioembolisation dans 5 cas sur 6 (83 %) puis la CEL, la chirurgie, la radiofréquence et les thérapies ciblées dans respectivement 80,4 % ; 79 % ; 76,9 % et 76 % des cas. La chimiothérapie par protocole GEMOX a concerné seulement 2 cas, et n'a pu être réalisée que chez un patient. Seuls 20 patients sur 31 (64,5 %) ont été transplantés. Au final, 93 patients (32,8 %) ont bénéficié d'un traitement curatif.

Le délai médian de réalisation du traitement était de 50 jours (31-80). Le délai médian le plus court concernait la CEL et la chirurgie (42 jours, interquartiles respectivement 32-59 et 30-68) et le plus long la transplantation seule (361 jours ; 268-524). Le délai médian de la transplantation avec ou sans chimioembolisation préalable était de 360 jours \pm 285. Les chimiothérapies ont été scindées en 2 groupes : thérapies ciblées (Sorafenib) et autres chimiothérapies. Le délai de traitement n'a pas été calculé pour les thérapies ciblées et les autres chimiothérapies car il n'a pas été possible de récupérer à posteriori la date de prescription initiale de ces traitements. De plus, il n'y a pas de délai calculé pour les soins de support étant donné qu'il n'y a pas de thérapeutique spécifique pouvant être datée. Le tableau 3 résume les traitements réalisés et leurs délais pour les thérapeutiques spécifiques tandis que le tableau 4 ne prend en compte que les chimiothérapies et les soins de support.

Tableau 3 : Traitements spécifiques réalisés et leur délai de réalisation. CEL, chimioembolisation ; TH, transplantation hépatique.

traitement	Traitements décidés	Traitements réalisés (%)	Délai médian (jours) [interquartile]
Chirurgie	67	53 (79.1%)	42 [30 - 68]
Radiofréquence	26	20 (76.9%)	44 [30 - 64]
TH	20	14 (70%)	361 [268 - 524]
TH + CEL	11	CEL 10/11 (90,9%) TH 6/11 (54%)	CEL : 42,5 [26.7-100.5] TH : 340 [169 - 639]
CEL	46	37 (80,4%)	42 [32 - 59]
Radioembolisation	6	5 (83,3%)	57 [53 - 90]

Tableau 4 : Traitements médicaux réalisés. Les deux autres chimiothérapies sont des protocoles GEMOX.

traitement	Traitements décidés	Traitements réalisés (%)
Sorafénib	46	35 (76%)
Autres Chimiothérapies	2	1 (50%)
Soins de support	59	59 (100%)

Entre 2011 et 2013, le délai moyen était en augmentation passant de 42 jours en 2011 à 48 jours en 2012 et 57 jours en 2013. Cependant, en retirant les décisions de transplantation du calcul, le délai de traitement est resté stable dans le temps ; passant de 41 à 41,5 jours de 2011 à 2013.

10.3.4. Motif de non traitement

Cinquante patients n'ont pas eu le traitement initialement décidé lors de la RCP (tableau 5). La principale raison de non réalisation d'un traitement décidé a été un élément nouveau dans le dossier contre indiquant le traitement initialement décidé dans 18 cas (36 %). L'aggravation de l'état de santé du patient a été la deuxième cause de non réalisation du traitement. Trois CHC ont été infirmés avant réalisation du traitement. Pour 2 patients, un résultat de biopsie connu après l'avis de la RCP a montré la présence d'un cholangiocarcinome dans un cas et d'une hyperplasie nodulaire régénérative dans l'autre cas. Dans le troisième cas, le nodule de CHC n'a pas été retrouvé lors du repérage échographique au moment de la procédure de radiofréquence.

Tableau 5 : Motifs de non réalisation du traitement en fonction du traitement retenu en RCP. TH , transplantation hépatique ; RF , radiofréquence ; CEL , chimioembolisation.

	Elément nouveau	Aggravation patient	Refus du traitement	Perdu de vue	CHC infirmé	Total
Chirurgie	7	1	4	2	1	15
TH (±CEL)	3	2	1	1	0	7
RF	2	0	1	1	2	6
CEL	5	2	2	0	0	9
Radio-embolisation	0	1	0	0	0	1
Thérapies ciblées	1	9	0	2	0	12
Total (%)	18 (36%)	15 (30%)	8 (14%)	6 (12%)	3 (6%)	50

Les éléments nouveaux contre indiquants la chirurgie était la découverte de métastases dans 2 cas, la non opérabilité de la tumeur dans 2 cas, la survenue d'une rupture sous capsulaire du CHC avant la chirurgie dans 1 cas, une HTP sévère dans 1 cas et une contre-indication anesthésique dans le dernier cas. Pour la transplantation, il s'agissait de la découverte de métastase dans 1 cas, l'absence de sevrage en alcool dans 1 autre cas. Dans le dernier cas, l'amélioration de la fonction hépatique du patient l'a rendu éligible à la chirurgie et le projet de transplantation a été abandonné. Ce n'est donc pas réellement une contre-indication. Pour le traitement par radiofréquence, la découverte d'une ascite et une localisation tumorale rendant le traitement non réalisable ont été les deux éléments contre indiquant le traitement dans respectivement 2 cas. Concernant la chimioembolisation, la survenue d'une thrombose de la veine porte chez 3 patients et d'une ascite chez 2 patients l'ont contre indiqué. Enfin, chez un patient éligible pour le Sorafenib, l'existence d'une artérite sévère préexistante a contre indiqué le traitement.

10.3.5. Analyse de survie

10.3.5.1. Survie globale

La date des dernières nouvelles a pu être recueillie pour tous les patients, exceptés 32 patients ayant eu une décision de soins de support pour lesquels aucune information n'a pu être récupérée après la date de la RCP. La survie globale médiane des 251 patients restants était de 28 mois (+/-3,6) (Figure 5). Le taux de survie à 1 an était de 69,3 %. Le temps de suivi médian était de 16 mois (+/-12,6 mois).

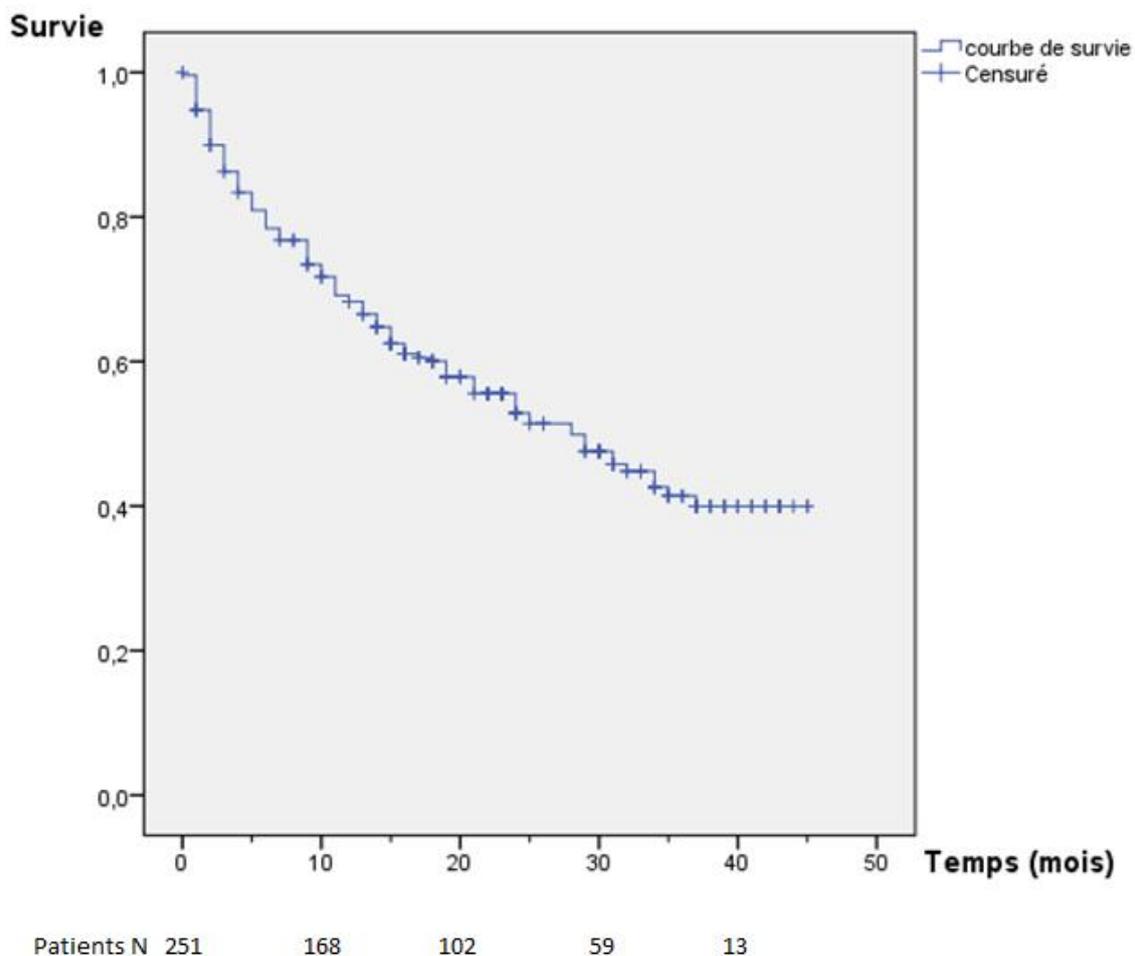


Figure 5 : Courbe de survie globale.

10.3.5.2. Survie selon les données initiales

Survie selon le statut de cirrhose. Il n'y avait pas de différence significative de survie suivant le statut de cirrhose ($p=0,240$) (Figure 6).

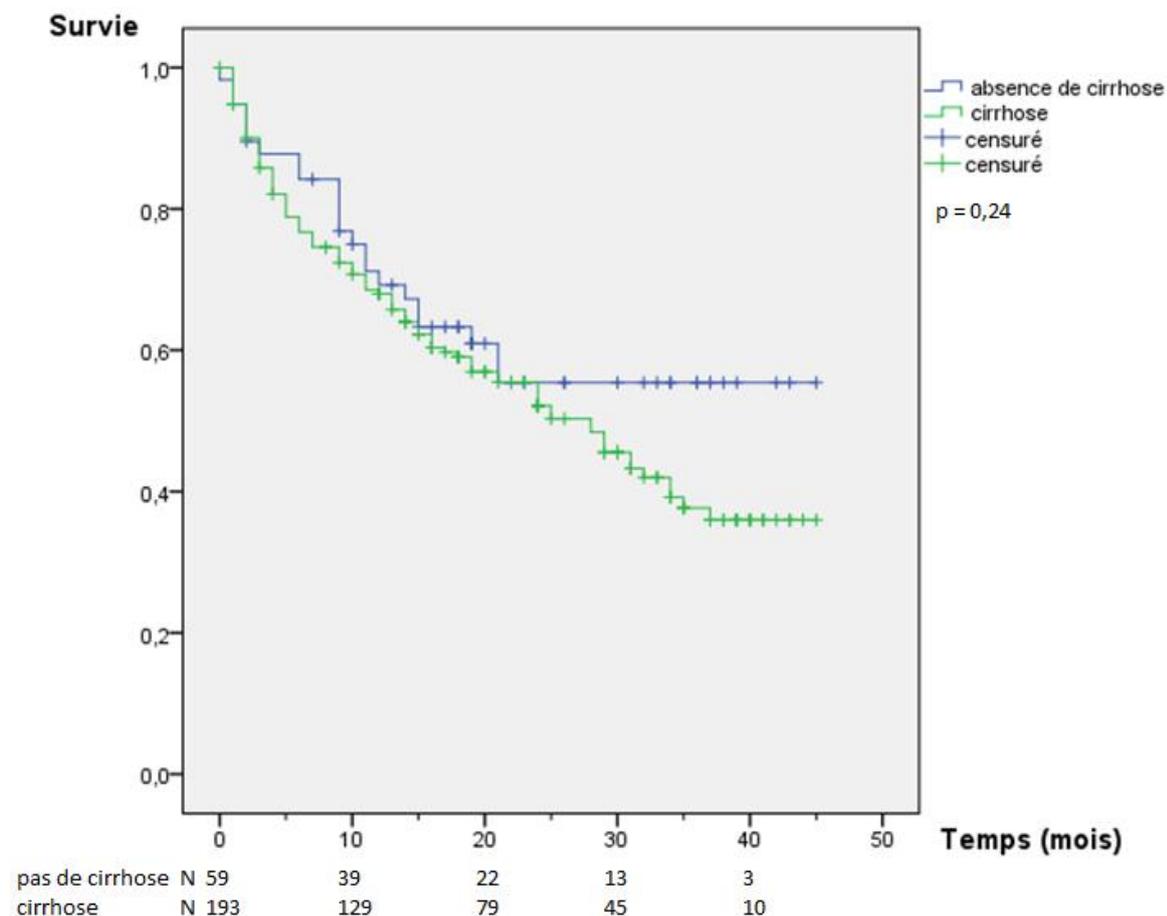


Figure 6 : Courbes de survie selon le statut de cirrhose.

Survie selon sexe. A 1 an, le taux de survie était de 70 % chez les femmes ($N=30$) et de 69,2 % chez les hommes. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les hommes et les femmes ($p = 0,902$).

Survie selon âge moyen. La moyenne d'âge était de 67,8 ans ($\pm 9,8$). Il n'y avait pas de différence significative de survie entre les patients de moins de 68 ans ($N=137$) et ceux de 68 ans et plus ($p=0,920$). Ces groupes de patients avaient respectivement un taux de survie à 1 an de 69,3 % et 69,2 %.

10.3.5.3. Survie selon le type de traitement et sa réalisation

Survie selon la réalisation du traitement. Sur les 251 patients analysés, 50 patients n'ont pas reçu le primo-traitement initialement décidé lors de la RCP. A 1 an, le taux de survie était de 56 % chez ces 50 patients contre 72,6 % chez les patients traités. La survie médiane globale était respectivement de 13 mois (+/-3,8) et 34 mois (+/-3,6). Il y avait une différence significative de la survie entre les deux groupes ($p < 0,001$) (figure 7).

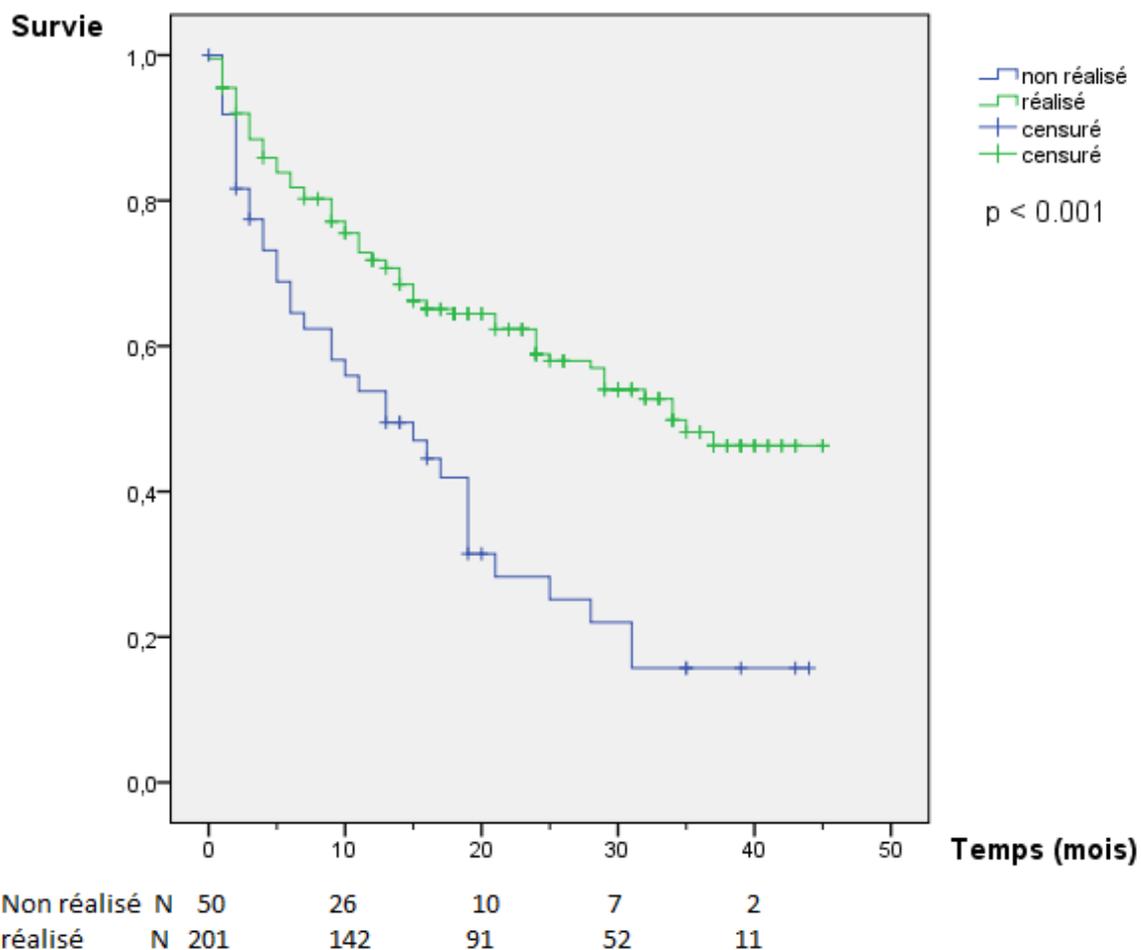


Figure 7 : Courbes de survie selon la réalisation ou non du traitement.

Survie entre décision de transplantation avec ou sans chimioembolisation préalable. Le taux de survie à 2 ans des patients ayant un projet de transplantation avec ou sans chimioembolisation préalable était respectivement de 81,8 % et 80 %. Il n'y avait pas de différence significative de survie entre ces 2 groupes de patient ($p=0,917$) (figure8). La survie médiane et le taux de survie à 1 an pour chaque traitement sont donnés dans le tableau 6.

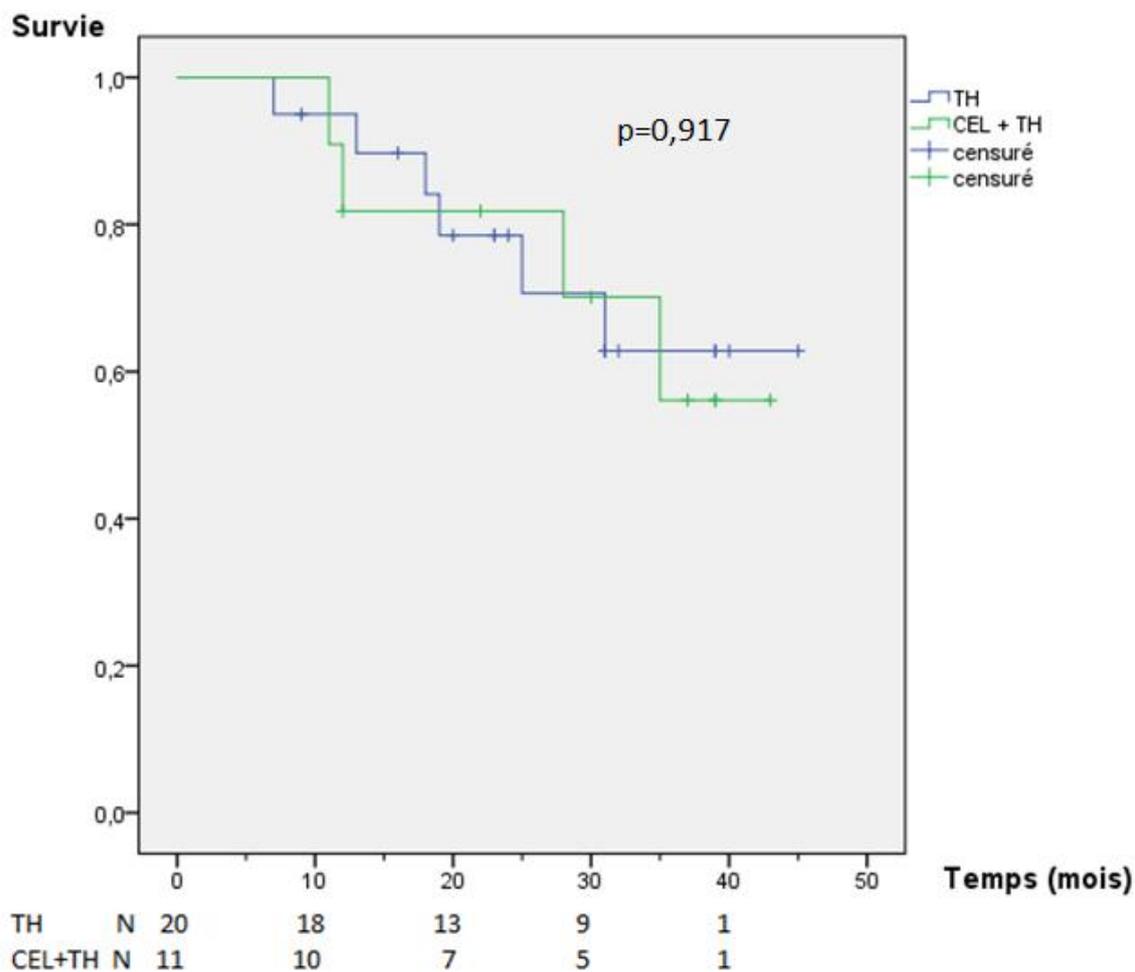


Figure 8 : Courbes de survie entre décision de transplantation avec ou sans chimioembolisation préalable. TH, transplantation hépatique ; CEL, Chimioembolisation.

Tableau 6 : Survie médiane globale et survie à 1 an en fonction du traitement décidé ou réalisé. TH, transplantation hépatique ; CEL, chimioembolisation ; RF, radiofréquence ; NC, non calculable.

* seul 27 patients sur 59 ont été analysés

** estimation (N = 6 patients)

	Traitement décidé		Traitement réalisé	
	Survie médiane	Survie à 1 an	Survie médiane	Survie à 1 an
Chirurgie	NC	92,4%	NC	92,1%
TH (±CEL)	NC	90,3%	NC	87,5%
RF	NC	77,7%	NC	85,7%
CEL	34 mois (±1,5)	76%	NC	86,5%
Radio-embolisation	6 mois **	50%	NC	60%
Chimiothérapies	6 mois (±1,3)	31,2%	9 mois (±2,24)	38,8%
S de support *	6 mois (±2,6)	40%	-	-

10.3.5.4. Survie selon le délai médian

Traitements curatifs et palliatifs. Pour l'analyse de survie selon le délai médian de traitement, seuls les patients ayant finalement reçu le traitement décidé ont été analysés. Les patients ayant eu des soins de supports ou une chimiothérapie n'ont pas été inclus dans cette étude car il n'a pas été possible d'évaluer le délai de traitement. Sur 138 patients analysés, 74 ont eu un traitement dans un délai inférieur ou égal à 50 jours. Le taux de survie à 1 an était de 87,5 % dans le groupe « délai > 50 jours » et de 87,8 % dans le groupe « délai ≤ 50 jours ». Il n'y avait pas de différence significative entre les deux courbes de survie des deux groupes ($p=0,780$) (figure 9).

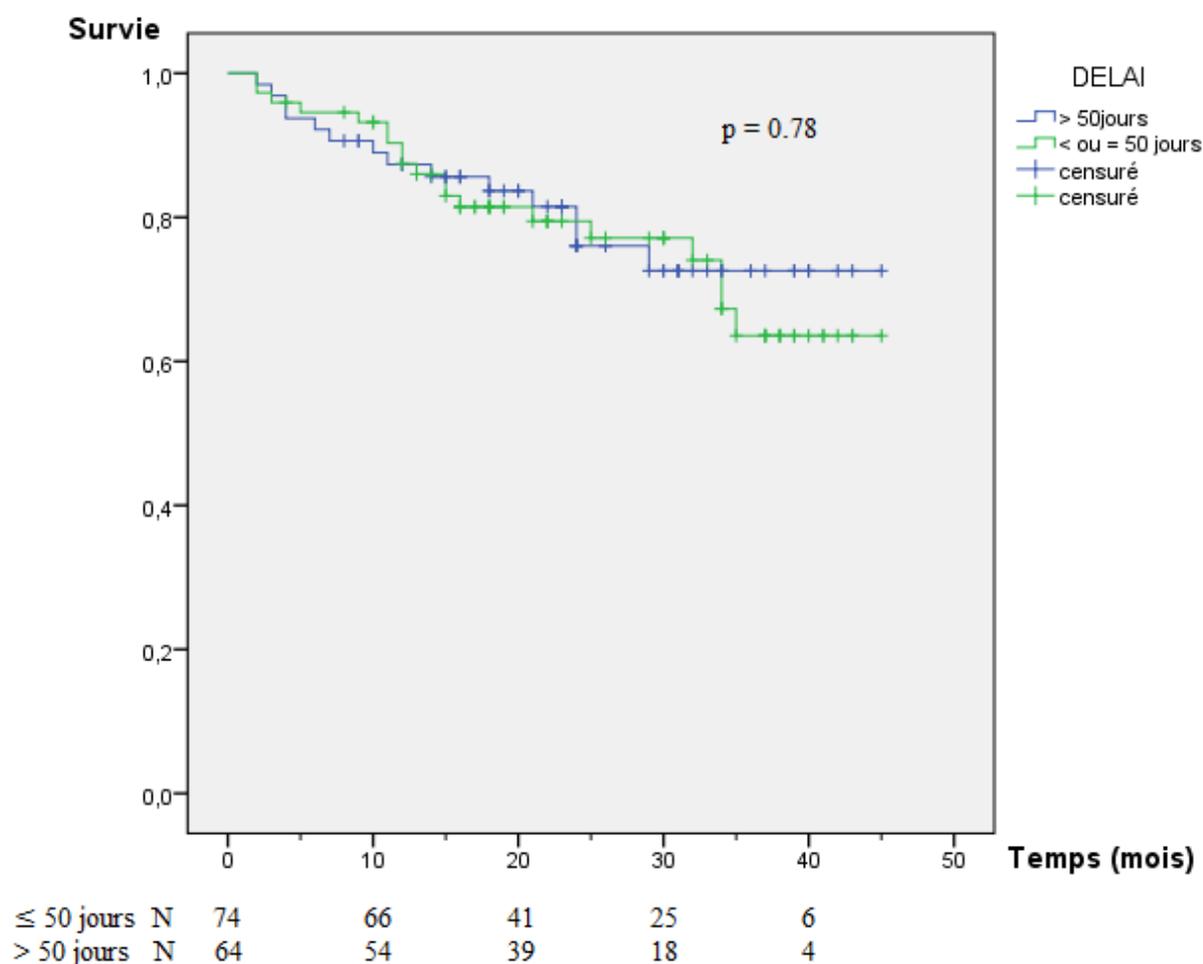


Figure 9 : Courbes de survie selon le délai médian général.

Il n'y a pas de différence significative de survie entre ces mêmes groupes avec des délais de traitement arbitrairement fixés à 21 jours, 30 jours et 60 jours.

La comparaison des caractéristiques initiales des patients entre les 2 groupes « délai > 50 jours » et « délai ≤ 50 jours » est présentée dans le tableau 7. La seule différence significative concernait les taux de cirrhose CHILD A et de CHILD B et C entre les deux groupes (p=0,004).

Tableau 7 : Comparaison des patients avec délai de traitement du CHC inférieur ou égal et supérieur à 50 jours.

	Délai ≤ 50 jours	Délai > 50 jours	Valeur de p
Nombre de patients	74	64	
Age moyen (années)	67,8 (+/-9)	65,2 (+/-10)	0,592
Hommes (N)	64	54	0,725
Cirrhose (N)	51	50	0,223
Child (A / B+C)	47 / 4	35 / 15	0,004
CURATIF (N)	50	47	0,452

Traitements curatifs. En prenant en compte uniquement les traitements du groupe curatif, on obtenait un délai médian de 50 jours (+/-191 jours). A noter que le délai retenu pour les chimioembolisations avec projet de transplantation était celui de la CEL. Le taux de survie à 1 an était de 87,3 % dans le groupe « délai > 50 jours » et de 85,7 % dans le groupe « délai ≤ 50 jours ». Il n’y avait pas de différence significative entre les deux groupes (p=0,926) (figure 10).

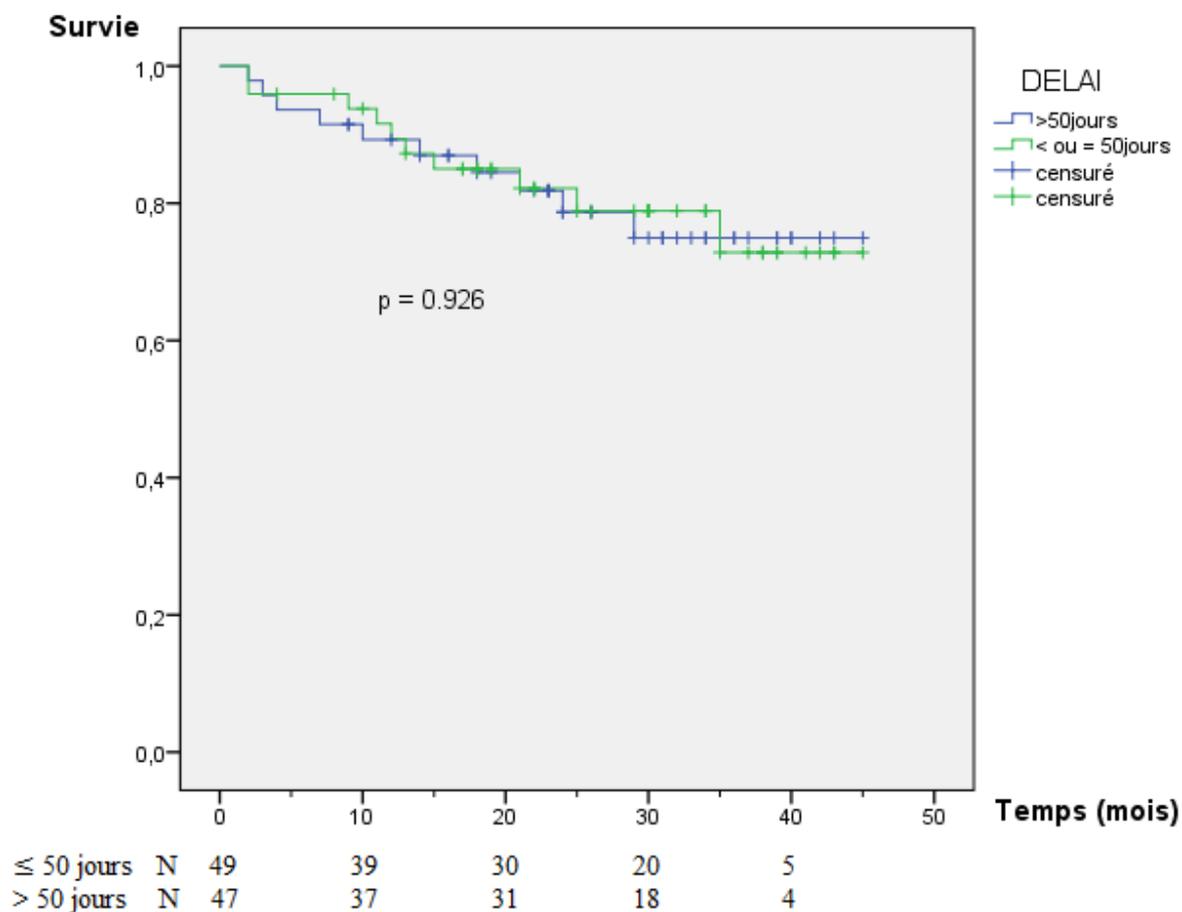


Figure 10: Courbes de survie selon le délai médian (groupe curatif)

Traitements Palliatifs. En prenant en compte uniquement les traitements palliatifs par chimioembolisation seule et radioembolisation, on déterminait un délai médian de 45 jours (+/-27,5 jours). Le taux de survie à 1 an était de 80,9 % dans le groupe « délai > 50 jours » et de 85,7 % dans le groupe « délai ≤ 50 jours ». Il n’y avait pas de différence significative sur la survie entre ces 2 groupes (p=0,990) (figure 11).

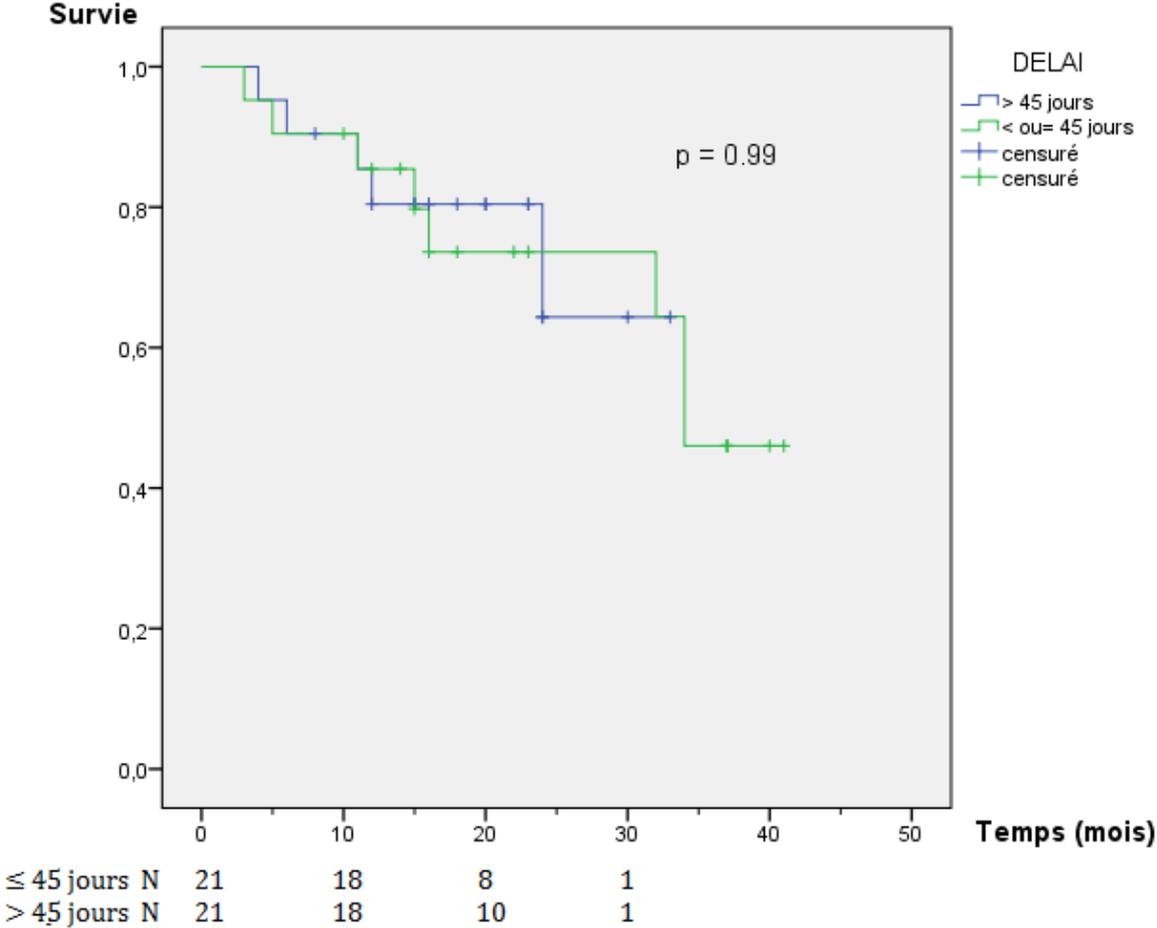


Figure 11 : Courbes de survie selon le délai médian (groupe palliatif)

Survie selon délai pour chaque traitement.

Pour la chirurgie, avec un délai de traitement médian de 42 jours, il n'y avait pas de différence significative de survie entre le groupe de patient opéré après 42 jours et celui avant ($p=0,690$).

En raison du délai long de transplantation (délai moyen 361 jours) et du faible nombre de décès, l'analyse de survie n'a pas été faite pour ce traitement. Dans le groupe transplantation seule, 2 décès sur 20 patients sont survenus comparés aux 3 décès sur 11 patients du groupe transplantation après CEL.

Pour la radiofréquence le délai médian de traitement était de 44 jours. Il existait une différence significative entre le groupe de patients traités avant 44 jours et ceux traités après ce délai ($p=0,043$) (figure 12). Le taux de survie à 1 an était de 80 % dans le groupe « délai > 44 jours » et de 90,9 % dans le groupe « délai \leq 44 jours ». Cependant, les effectifs étaient faibles avec 10 patients dans le premier groupe et 11 patients dans le second respectivement.

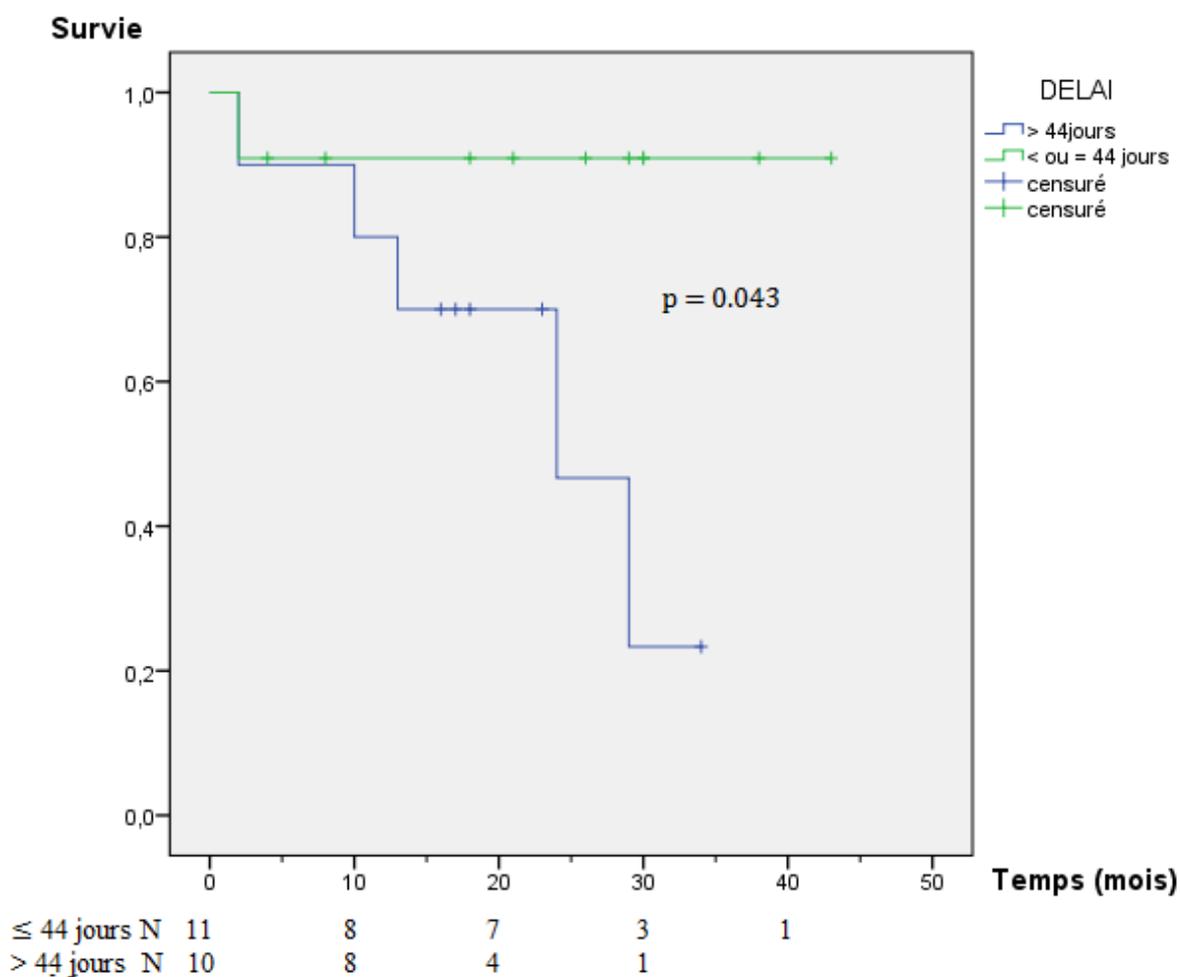


Figure 12 : Courbes de survie selon le délai médian de réalisation d'une radiofréquence

En ce qui concerne la chimioembolisation, avec un délai de traitement médian de 42 jours, il n'y avait pas de différence significative de survie entre le groupe de patients avec délai > 42 jours et \leq 42 jours ($p=0,740$). En incluant les chimioembolisations précédant une éventuelle transplantation, la différence de survie en fonction du délai médian de réalisation de la CEL n'était pas significative ($p=0,534$)

Enfin, l'analyse n'a pas été effectuée pour la radioembolisation en raison du trop faible effectif (6 patients).

10.4. Discussion

10.4.1. Concordance des traitements

Dans notre étude épidémiologique rétrospective analytique basée sur une sélection de patients présentés lors de la RCP d'un centre tertiaire dédiée au CHC entre janvier 2011 et décembre 2013, 283 patients ont été concernés par une décision de primo traitement et donc retenus dans l'analyse finale. Cela représente un peu moins de 2 dossiers par session hebdomadaire et 33,2 % du total des dossiers discutés. Parmi les 283 patients, 124 (43,8 %) de ces patients étaient éligibles à un traitement curatif et finalement, 93 (32,8 %) ont eu le traitement curatif décidé. Cette proportion de patients traités de façon curative est comparable à celle de la littérature soit 30 à 40 % des patients stade BCLC 0 et A éligibles à un traitement curatif dans la classification de Barcelone de 2012 (5). En 2008, dans l'étude épidémiologique multicentrique de Borie *et al* ayant pour but de faire le point sur le traitement du CHC en France, la proportion de primo-traitement curatif était plus faible que celle de notre étude, avec seulement 17,3 % des 1007 patients ayant un diagnostic de CHC (90). Cette augmentation de la part des traitements curatifs est cruciale dans le cas du CHC, pour permettre la réduction du taux de mortalité actuellement encore trop élevé.

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la concordance entre traitements décidés et traitements réalisés. Pour les traitements curatifs, 75 % des traitements décidés étaient correctement suivis. Cela concernait 86,1 % des traitements palliatifs. Le taux de concordance entre les traitements décidés et réalisés fait partie des moyens d'évaluation des RCP décrits dans le référentiel de l'HAS de 2014 (91), au même titre que l'adéquation des décisions avec les recommandations et la pertinence des classements entre simple présentation et demande de discussion. L'étude de ces autres critères ne faisait pas partie de nos objectifs. Ces bon taux de concordance sont des marqueurs de l'efficacité de notre RCP. Il n'existe pas d'étude dans la littérature internationale s'intéressant au taux de concordance pour les traitements du CHC. Concernant d'autres cancers, des études françaises ont évaluées ce taux de concordance. Le réseau d'oncologie de Midi Pyrénées ONCOMIP propose un recueil prospectif des données issues de ses différentes RCP. Pour l'instant, seule une étude dans le cancer de la prostate concernant l'adéquation du traitement réalisé avec la proposition de la RCP a été publié en 2007. Cette étude a montré un taux de concordance de 90,5 % pour 220 décisions thérapeutiques durant cette année (92). Dans une autre étude rétrospective ayant évalué 455 dossiers de RCP de neurochirurgie dans un centre hospitalier lyonnais entre 2011 à 2013, le taux de concordance entre traitements décidés et réalisés était de 93 % (199 cas sur 214) (93). D'autre part une vaste étude va être réalisé en Ile de France visant à faire la comparaison du

parcours du patient prévu par la RCP par rapport au parcours réellement effectué concernant le traitement du cancer du sein (réseau ONCORIF). Si les taux de concordance sont plus élevés que ceux de notre étude, il n'est pas possible de faire de comparaison qualitative avec ces cancers à la prise en charge différente. La particularité du CHC est sa survenue dans 90 % des cas chez des patients ayant une cirrhose. En plus de la tumeur, l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale sont des paramètres qui vont influencer le traitement en plus du stade OMS.

Dans notre étude, près de 60 % des décisions de transplantation ont pu aboutir. Il s'agissait du traitement curatif le moins proposé en première intention. En effet, les indications étaient restreintes aux patients ayant une tumeur peu évoluée (critères de Milan) et contre indiquée pour les traitements chirurgicaux ou d'ablathermies percutanées en raison de leur fonction hépatique altérée. D'autre part, les résultats du bilan pré transplantation pouvaient trouver une contre-indication à la transplantation hépatique après la décision de RCP. La décision de greffe hépatique peut être prise en deuxième intention en cas d'échec d'un premier traitement curatif. Le taux de réalisation est plus faible (54 %) lorsqu'une chimioembolisation première est décidée en attente de la transplantation hépatique. Un échec de la chimioembolisation en terme de réponse doit remettre en cause le projet de greffe. 30 % des transplantations proposées concernaient des patients ayant une fonction hépatique altérée avec un score CHILD C. L'intérêt est double car la transplantation permet de réaliser un traitement curatif à la fois pour le foie malade et pour la tumeur. Le temps d'attente sur liste chez ces patients à fonction hépatique altérée est responsable de la non réalisation de la transplantation hépatique soit par sortie de liste en raison des critères tumoraux, soit par décès liés à l'insuffisance hépato-cellulaire terminale.

La chirurgie était le principal traitement curatif choisi pour nos patients (soit 42,7 % des traitements curatifs réalisés) et avait le meilleur taux de concordance du groupe curatif. Selon les recommandations de l'EASL, c'est le traitement de choix des tumeurs du foie sur foie non cirrhotique et des CHC très localisés chez les patients ayant une cirrhose compensée. Une étude chinoise de 2002 estimait un taux de 10 à 34 % de patients ayant eu accès à la chirurgie au moment du diagnostic du CHC (34). Dans notre étude, 67 (23,6 %) des 283 patients initiaux étaient éligibles à une chirurgie lors de la RCP, et 18,7 % ont finalement pu être opérés. Dans l'étude épidémiologique de Borie *et al*, la chirurgie concernait 107 patients (61 % des 174 primo-traitements curatifs) et la transplantation seulement 24 patients sur 174 (13,7 %). Dans notre étude, le groupe chirurgie concernait le plus de patients non cirrhotiques, soit 28 patients opérés sur 66 (42,4 %) identiques aux 45 % des patients non cirrhotiques opérés

dans l'étude de Borie *et al* (90). La chirurgie reste donc le traitement de choix pour ces patients sans cirrhose comme cela est recommandé. Sur nos 28 patients sans cirrhose constituée, 7 patients avaient quand même un stade de fibrose F3, c'est-à-dire un foie pré-cirrhotique. Pour rappel, il a été montré que chez des patients ayant une hépatite B chronique, l'incidence des complications hépatiques incluant le CHC n'était pas significativement différente chez les patients cirrhotiques et chez les patients avec une fibrose F3 (94). Dans notre étude, la cause de la cirrhose n'a pas été recherchée.

Dans le groupe des patients palliatifs, un tiers des patients (37 %) n'étaient pas éligibles à un traitement spécifique du CHC et seuls des soins de supports étaient envisagés. Il était difficile d'avoir des informations ultérieures à la RCP chez ces patients du fait qu'ils étaient ensuite suivis par leur médecin personnel dont nous avons rarement eu un retour d'information.

La radioembolisation a été très exceptionnellement décidée en primo traitement. De 2011 à 2013, cette technique était réalisée dans le cadre du protocole national SARAH (95). Son objectif était la comparaison de la radioembolisation au traitement de référence par Sorafenib chez les patients BCLC C ou ceux en échec d'autres traitements spécifiques. Le critère de jugement principal était la survie globale. Actuellement les inclusions sont terminées et les résultats ne sont pas encore connus. Ce traitement avait le plus fort taux de concordance de l'étude (83,3 %). Le fait que la radioembolisation faisait partie d'un protocole d'étude a probablement permis une sélection plus stricte des dossiers et un suivi du patient plus rigoureux avant et après traitement.

La chimioembolisation était le principal traitement instrumental réalisé chez les patients non éligibles pour un traitement curatif et 4/5^{ème} des chimioembolisations proposées en RCP ont été effectuées. Il s'agissait du meilleur taux de concordance des traitements palliatifs : 80,4 %. Comme pour la radioembolisation, la nécessité d'hospitaliser les patients dans notre centre hospitalier pour la réalisation du traitement a permis de limiter les perdus de vue.

Sur les 48 chimiothérapies décidées, il y avait 46 thérapies ciblées (Sorafenib) et 2 chimiothérapies systémiques (protocole GEMOX). Seul 76 % des patients éligibles au Sorafenib ont réellement eu le traitement. Parmi les essais thérapeutiques sur le Sorafenib, il n'y a pas d'étude explorant le taux réel de traitement débuté par rapport à celui de traitement décidé en RCP. L'étude GIDEON, actuellement en cours, se propose d'étudier prospectivement et dans des conditions plus proches de la réalité courante, la prescription du Sorafenib chez les patients ayant un CHC non opérable (96). Cette étude a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité du Sorafenib mais on peut espérer avoir des données sur le taux de prescription du traitement.

Il n'était pas possible de comparer le nombre de nos patients ayant eu accès à un traitement palliatif avec ceux de l'étude de Borie *et al* de 2008, car certains traitements comme le Sorafenib ou la radioembolisation n'existaient pas à l'époque du recueil. Néanmoins, il est intéressant de noter que dans cette étude, 51,8 % des 833 patients en situation palliatives n'ont eu accès qu'à des soins de supports contre 37 % de nos patients et que le taux de chimioembolisation était 12 % dans l'étude de 2008 contre 24 % dans notre étude. L'apparition des thérapies ciblées avec le Sorafenib a permis de proposer un traitement aux patients BCLC C qui n'avaient pas de traitement de référence avant 2008.

Enfin, on remarque que les traitements faisant appel à la radiothérapie externe étaient absents de l'étude. La radiothérapie externe du foie n'était pas disponible au CHU de Poitiers lors de la période du recueil. D'autre part, ce traitement qui n'a pas encore sa place dans la classification de Barcelone, est peu utilisé pour le primo traitement.

Dans notre étude, la moyenne d'âge était de 67,8 ans ; ce qui correspond à la moyenne d'âge de diagnostic du CHC dans la population française. Dans l'étude française d'Archambeaud *et al* de 2014, la cohorte de 282 patients cirrhotiques avec CHC avait un âge moyen de 66,7 ans \pm 8,90 (97). On note une différence significative entre l'âge moyen des patients des groupes curatifs et palliatifs. Cette donnée a déjà été mise en évidence. Dans l'étude de Chie *et al* de 2015 qui s'intéressait à la qualité de vie dans les différents sous-groupes de traitement du CHC, l'âge était significativement moins élevé dans le groupe des résections hépatiques que dans celui du groupe chimioembolisation (55 ans versus 64,7 ; $p < 0,001$) (98). Dans notre centre, l'âge moyen des patients choisis pour la transplantation était inférieur à 60 ans. Cette donnée se retrouvait dans une autre étude française de Duvoux *et al* sur le score de transplantation AFP (âge moyen 55,8 ans) (43). On remarque aussi que la moyenne d'âge des patients du groupe chimioembolisation était plus élevée (71,1 ans) que celle des autres traitements spécifiques. Dans les études récentes comme celle de 2012 de Burrel *et al* sur l'utilisation des microsphères en CEL, l'âge moyen était aussi élevé (68,2 ans) (99).

Le sex-ratio est de 9 hommes pour 1 femme confirmant la nette majorité d'homme dans la population française. Pour rappel, le ratio homme/femme en France est proche de 5 pour 1 (3). Le taux de cirrhose de 76 % est en adéquation avec les données de la littérature, confirmant le rôle de la cirrhose comme important facteur de risque de CHC. Par exemple, dans l'étude épidémiologique française de Borie *et al* en 2008, le taux de cirrhose est de 83,5 % dans un cohorte de plus de 900 patients (90).

Le recueil de données n'était pas toujours possible avec les fiches RCP c'est pourquoi un premier recueil exhaustif a été réalisé auprès du relevé fait par la secrétaire référente de la RCP. Pour cette raison, les données de la tumeur initiale, des paramètres biologiques et des antécédents des patients n'ont pas été recueillies. Cependant, l'étude portait essentiellement sur les traitements décidés et réalisés. Le retour aux dossiers du patient a été nécessaire pour recueillir les informations concernant les événements ayant lieu après la RCP telle que la date du traitement.

10.4.2. Délai des traitements

Dans notre étude, le délai de traitement a été calculable pour les patients dont la date de réalisation du primo-traitement a pu être recueillie à postériori. Cela n'était pas possible pour les chimiothérapies comme le Sorafenib car il n'a pas été possible de trouver la date de la première prescription. D'autre part, la décision de soins de support n'était pas compatible avec le calcul d'un délai de traitement.

Pour l'ensemble des autres traitements, le délai médian de traitement était de 50 jours. La moitié des délais était comprise entre 31 et 80 jours. Le délai médian le plus long était comme attendu celui de la transplantation avec un délai médian de 361 jours. Le délai médian de traitement le plus court de 42 jours concernait à la fois la chirurgie et la chimioembolisation seule.

Peu d'études dans la littérature internationale ont étudié l'impact du délai de traitement dans le cancer du foie. Dans l'étude taïwanaise de Huo *et al.* de 2007, seuls les patients éligibles uniquement à une chimioembolisation ou une technique d'ablathermie comme primo traitement du CHC sur cirrhose principalement virale entre 1998 et 2003 étaient pris en compte (100). 48 patients avec un délai de traitement supérieur à 2 mois ont été appariés sur l'âge et le sexe avec 96 patients ayant eu un traitement dans un délai inférieur. Le délai de 2 mois avait été fixé arbitrairement. Les patients traités dans un délai inférieur à 2 mois avaient une survie médiane de 40 mois contre 25 mois pour l'autre groupe ($p < 0,009$). Les facteurs indépendants associés à une moins bonne survie étaient le délai de traitement, la taille tumorale > 5 cm, un score CLIP ≥ 2 (score pronostic italien) et un score CHILD B. Dans notre étude il n'y avait pas de différence de survie entre les groupes de patient ayant un délai de traitement supérieur ou inférieur au délai médian. Aussi, on trouvait la présence d'un score CHILD élevé, c'est-à-dire "CHILD B ou C", significativement plus importante dans le groupe avec délai de traitement supérieur au délai médian ($p = 0,004$). Cette différence n'était cependant pas corrélée à la survie. On peut regretter de ne pas avoir recherché les causes d'allongement du délai de traitement comme il a été fait dans l'étude taïwanaise de Huo *et al.*

Les principales raisons évoqués étaient la volonté d'un second avis médical dans 11 cas, une hésitation prolongé dans 9 cas et liées à des comorbidités dans 8 cas (100).

Une seconde étude taiwanaise de 2011 par Chen *et al*, s'est intéressée à l'étude du délai de traitement par radiofréquence sur la survie chez les patients cirrhotiques appartenant à un programme de surveillance (101). 121 patients ont été répartis en deux groupes : 100 patients avec un délai de traitement inférieur à 5 semaines et 21 patients ayant un délai supérieur. Ce délai était le délai moyen observé par les investigateurs entre le diagnostic et la réalisation de la radiofréquence. Il y avait une différence significative entre les survies des deux groupes, avec un taux de survie à 2 ans de 83,8 % dans le groupe avec le délai le plus court contre 66 % dans l'autre groupe ($p=0,019$). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'âge, le sexe et le score CHILD entre les deux groupes. Enfin, un délai de traitement allongé était associé statistiquement avec un plus fort de taux de récurrence post radiofréquence. Dans notre étude, en analysant chaque traitement indépendamment, la survie était significativement meilleure chez les patients ayant eu une radiofréquence dans un délai inférieur au délai médian de 44 jours de réalisation de la radiofréquence ($p=0,043$). La faiblesse des effectifs dans les deux groupes doit cependant relativiser la comparaison de cette analyse avec celle de l'étude de Chen *et al*.

Nous n'avons pas trouvé d'autre étude publiée évaluant la survie globale en fonction du délai de traitement. Il existe de vastes études françaises évaluant le délai de traitement des principaux cancers en fonction des régions, mais les données manquent concernant le CHC. Si on compare le délai médian de traitement du CHC dans notre étude par rapport au délai de traitement des autres cancers digestifs, on peut remarquer qu'il reste le plus long. Par exemple, une étude de l'institut national du cancer de 2013 a étudié le délai de réalisation du traitement du cancer colorectal en prenant en compte les patients de plusieurs régions françaises (102). Le délai moyen d'accès à la chirurgie était de 18,9 jours (+/-14,9) et de 27,3 (+/-14,6 jours) jours pour le délai moyen d'accès à la chimiothérapie post opératoire. Une autre étude de l'institut national de veille sanitaire de 2013 a calculé différents délais entre le diagnostic et le début de traitement des cancers à l'échelle nationale (103). Le délai médian pour le cancer du colon était de 9 à 14 jours et de 29 à 38 jours pour le cancer du rectum. Contrairement à notre étude, ces deux études épidémiologiques françaises ont calculé le délai de traitement en prenant pour date de départ la date du diagnostic et non la date de la RCP.

10.4.3. Motif de non traitement

Il est important de connaître les raisons de non réalisation du traitement décidé lors de la RCP. Dans notre étude, le principal motif de non traitement après la présentation d'un dossier à la RCP du CHC était la présence d'un élément nouveau contre indiquant le traitement. Ceci souligne l'importance de récupérer tous les éléments du dossier avant la RCP. La standardisation des fiches RCP a pour but de limiter cette cause. Aussi, il est possible qu'une nouvelle discussion du dossier du patient dès ce nouvel élément connu puisse permettre de prendre une décision thérapeutique différente. Parfois, l'avis du clinicien lors d'une consultation après la décision de la RCP permet d'adapter celle-ci à ce nouvel élément. La non réalisation du traitement du fait d'une aggravation de l'état du patient concernait dans 80 % des cas un traitement palliatif. Cela s'explique car la majorité des patients symptomatiques sont dans ce groupe et sont le plus à risque de décompensation de leur hépatopathie chronique.

La chirurgie était le traitement ayant le taux de non réalisation le plus élevé. La moitié des refus du traitement par le patient la concernaient. Ce taux de refus peut aussi être mis en lien avec le risque de morbi-mortalité élevé. En effet, le taux de morbidité a été estimé à 29,5 % et celui de mortalité à 2,7 % chez les patients ne présentant pas de cirrhose dans l'étude de Zhou Y *et al* (36). Chez le patient cirrhotique la mortalité est de 2,9 % et le taux de morbidité entre 6 et 30,2 % dans une étude comparant la laparoscopie à la chirurgie ouverte (104). Ces données doivent être expliquées simplement au patient afin qu'il décide de son traitement de manière éclairé. D'après nos résultats, un nouvel élément contre indiquait la chirurgie dans 7 cas. Pour ce traitement, la découverte après la décision thérapeutique d'une hypertension portale significative doit faire remettre en cause sa réalisation. Une méta analyse parue en 2015 a montré que la présence d'une hypertension portale augmentait significativement les taux de mortalité à 3 et 5 ans et le taux de complication (respectivement OR 2,09[1,52-2,88] , OR 2,07 [1,51 - 2,84] et OR 3,04 [2,02 - 4,59]) (105).

La mise en route d'un traitement par Sorafenib ou par une autre chimiothérapie a le plus souvent été empêchée par l'aggravation du patient. En effet, ces patients sont BCLC-C de la classification de Barcelone et sont donc le plus à risque de décompensation de l'hépatopathie sous-jacente.

10.4.4. Etude de survie

Dans notre étude, la survie globale médiane des patients était de 28 mois (+/-3,6) et le taux de survie à 1 an de 69,3 %. Cette population incluait aussi bien des patients avec une tumeur peu évoluée pouvant bénéficier d'un traitement curatif que des patients en soins de support. Cependant, 32 patients du groupe soins de supports n'ont pas été pris en en raison de données manquantes. Il est possible que la survie globale soit donc meilleure que celle d'une population générale de patients à la phase initiale de leur CHC. Notre durée médiane de suivi était seulement de 16 mois, ce qui est court par rapport aux études de survie dans la littérature. Dans une étude rétrospective allemande de 2005 ayant pour but de déterminer la survie des patients ayant un diagnostic de CHC, la survie médiane globale des 389 patients inclus entre 1998 et 2003 était de 11 mois et le taux de survie à 1 an de 49 % (106). Le temps de suivi moyen était de 20,4 mois. La population de l'étude comportait un taux plus important de cirrhose (80,5 %) par rapport à celui de notre étude et une proportion de traitement curatif proche de la notre (37 % de traitements curatifs incluant 25 chirurgies, 121 alcoolisations percutanées dont 59 précédées de chimioembolisation). Des études asiatiques similaires existent mais ne sont pas appropriées pour une comparaison avec nos résultats en raison de caractéristiques de population éloignées des nôtres. Par exemple, dans l'étude coréenne de KW Park *et al* regroupant 904 patients ayant un CHC entre 2000 et 2003, la moyenne d'âge était seulement de 56 ans et l'hépatopathie chronique sous jacente était liée à une infection à hépatite B chronique dans 76 % des cas (107). Avec une durée médiane de suivi de 14,4 mois, la survie médiane globale n'était que de 14,3 mois et le taux de survie à 1 an de 53,8 %. La transplantation hépatique n'était pas disponible dans cette étude diminuant la survie des patients ayant une hépatopathie chronique sévère. L'étude allemande a montré comme la notre une absence de différence de survie entre les patients cirrhotiques et non cirrhotiques. Cependant, il existait dans cette étude une survie moindre chez les patients cirrhotiques avec un CHILD B ou C versus les patients CHILD A. Les facteurs indépendants liés à une hausse de la mortalité étaient la présence d'une thrombose porte, une cirrhose avec un CHILD stade B ou C et un score CLIP élevé.

Une survie significativement meilleure dans le groupe ayant reçu le traitement décidé par la RCP par rapport au groupe ne l'ayant pas reçu était attendue et confirme l'intérêt du suivi des patients après chaque décision de RCP pour faire aboutir la proposition thérapeutique. L'étude de Barbare *et al* avait montré à partir d'une évaluation sur cas clinique, une tendance non statistiquement significative en faveur des décisions thérapeutiques plus conformes aux référentiels dans les RCP dédiées au CHC que pour les RCP non spécifiques (31). La décision thérapeutique pour le CHC devant prendre en compte aussi bien le stade tumoral que l'état de

la fonction hépatique, il est clair que l'intérêt des RCP dédiées réside dans la prise en compte de la globalité du patient et notamment de la cirrhose par la présence des différentes spécialités médicales et chirurgicales impliquées.

Notre étude ne montre pas de différence de survie entre les patients devant avoir une chimioembolisation préalable à une transplantation et ceux pouvant directement accéder à la transplantation ($p=0,917$). Les deux groupes avaient chacun de faibles effectifs limitant la puissance statistique. La chimioembolisation pouvait être réalisée dans le cas d'un traitement d'attente en raison d'un long délai prévisible avant transplantation aussi bien que pour un downstaging pour les patients sortant des critères de transplantation. L'étude ne permet donc pas d'évaluer si le downstaging a une influence sur la survie globale. Dans la littérature, une étude de Yao FY *et al* en 2015 a montré une absence de différence significative sur le taux de survie globale et celui de survie sans progression à 5 ans du downstaging par traitements loco-régional de patients sortant des critères de Milan par rapport aux patients rentrant dans ces critères (77,8 % et 90,8 % versus 81 % et 88 % respectivement, $p = 0,69$ et $p = 0,66$ respectivement) (108).

Le taux de survie des patients sans traitement spécifique du CHC est de 40 % à 1 an avec une survie médiane de 6 mois. Si ces chiffres semblent aussi élevés que pour les patients devant avoir une chimiothérapie ; il faut rappeler que dans le groupe soins de support seuls 27 patients sur 59 ont pu être analysés. Les patients inclus sont ceux ayant eu probablement une survie assez longue pour avoir un suivi dont on a pu retrouver la trace. Les patients décédés peu après la RCP ont donc pu être plus souvent exclus. Pour comparer, dans la méta-analyse de Caddibo *et al* de 2009 regroupant des patients sans traitement spécifique du CHC dans 30 essais contrôlés, le taux de survie à 1 an est 17,5 % (11 % - 27 %) avec des taux variant de 0 à 75 %. Cette dispersion des résultats montre bien qu'il est difficile d'obtenir des données précises dans cette population. En 2015, une étude italienne a montré une survie globale médiane de 9 mois chez les patients non traités, tous stades tumorales confondus, une survie médiane de 7 mois pour les patients BCLC C et une survie médiane de 6 mois pour les patient stade BCLC D (109). La principale cause de décès était la progression tumorale. Dans notre étude, c'était la principale raison de non réalisation du traitement dans le groupe des thérapies ciblées.

Pour l'ensemble de ces cas, il n'a pas été étudié si le patient a bénéficié ensuite d'un autre traitement ou n'a eu finalement aucun traitement. Cependant, cela n'a probablement pas induit de biais car dans l'étude de survie selon la réalisation ou non du traitement, la survie est significativement diminuée lorsque le traitement n'est pas réalisé.

Enfin, notre recueil de donnée débutant après la mise en place des RCP, il n'était pas possible de comparer la survie globale à celle des patients traités avant l'existence des RCP. Une étude américaine en 2008 a montré une amélioration de la survie globale chez les patients traités après la mise en place d'une prise en charge par une équipe multidisciplinaire (survie globale de 65 % contre 25 % sans prise en charge multidisciplinaire ; $p < 0,0001$) (110).

10.5. Conclusion

L'évaluation de la RCP du CHC en région Poitou-Charentes de janvier 2011 à décembre 2013 a mis en évidence un bon taux de concordance entre les traitements proposés et ceux réalisés. Lorsqu'un traitement curatif a été décidé, il a pu être réalisé dans trois cas sur quatre. Près de 60 % des décisions de transplantation pour CHC ont pu aboutir. Ces résultats plaident en faveur d'une RCP dédiée au CHC permettant de donner accès aux patients à l'ensemble des traitements recommandés et une prise en charge globale du patient, de la cirrhose et des comorbidités associées. La principale cause de non réalisation d'un traitement était l'apparition d'un élément nouveau contre indiquant le traitement ce qui souligne l'importance d'une standardisation des fiches RCP. Le délai médian de traitement était de 50 jours et il n'avait pas d'influence significative sur la survie pour les traitements curatifs comme palliatifs. L'ensemble de ces données montrent le rôle déterminant des RCP dédiées au CHC dans l'amélioration de la prise en charge avec pour objectif à terme une amélioration de la survie du patient.

11. Bibliographie

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359–86.
2. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jan;24(1):1–17.
3. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2010 Jul;42 Suppl 3:S206–14.
4. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2007 Jan;43(1):149–60.
5. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908–43.
6. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):753–70.
7. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, Liu C-J, Lee C-M, Lin S-M, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Oct 7;101(19):1348–55.
8. Lok ASF. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S303–9.
9. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):329–37.
10. Aleman S, Rahbin N, Weiland O, Davidsdottir L, Hedenstierna M, Rose N, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*. 2013 Jul;57(2):230–6.
11. Noureddin M, Rinella ME. Nonalcoholic Fatty liver disease, diabetes, obesity, and hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015 May;19(2):361–79.
12. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2005 Feb 1;42(2):218–24.
13. Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int*. 2009 Aug 6;3(4):544–50.
14. Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegnù L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patient survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):734–44.

15. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1987–97.
16. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul 1;130(7):417–22.
17. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005 Sep;43(3):434–41.
18. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy Prothrombin and Alpha fetoprotein as Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):493.
19. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis*. 2011 May;15(2):245–59, vii – x.
20. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011 Mar;53(3):1020–2.
21. Dupas B, Neel J-CL, Masliah C, Nombalais F. Scanner hélicoïdal : principes et applications à l'exploration du foie. *Hépto-Gastro Oncol Dig*. 1996 Jun 7;3(2):129–38.
22. Ronot M, Vilgrain V. Hepatocellular carcinoma: diagnostic criteria by imaging techniques. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):795–812.
23. Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsøe CP, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol*. 2013 Feb;39(2):187–210.
24. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 2007 Aug;33(5):437–47.
25. Marrero JA. Staging systems for hepatocellular carcinoma: should we all use the BCLC system? *J Hepatol*. 2006 Apr;44(4):630–2.
26. Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, Do K-A, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1527–36.
27. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):918–28.
28. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanusi G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol*. 2006 Apr;44(4):723–31.
29. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br J Cancer*. 1993 Apr;67(4):773–5.

30. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1274–83.
31. Barbare J-C, Franco D, André T, Bronowicki J-P, Merle P, Péron J-M, et al. Les dossiers de carcinome hépatocellulaire peuvent-ils être discutés dans une RCP non spécialisée ? *Bull Cancer (Paris)*. 2014 Jun;101(6):558–63.
32. Barone C, Koeberle D, Metselaar H, Parisi G, Sansonno D, Spinzi G. Multidisciplinary approach for HCC patients: hepatology for the oncologists. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24 Suppl 2:ii15–23.
33. Naugler WE, Alsina AE, Frenette CT, Rossaro L, Sellers MT. Building the multidisciplinary team for management of patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;13(5):827–35.
34. Poon RT-P, Fan S-T, Tsang FH-F, Wong J. Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective. *Ann Surg*. 2002 Apr;235(4):466–86.
35. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25(2):181–200.
36. Zhou Y, Lei X, Wu L, Wu X, Xu D, Li B. Outcomes of hepatectomy for noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Surg Oncol*. 2014 Dec;23(4):236–42.
37. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1908–16.
38. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):922–8.
39. Shi M, Guo R-P, Lin X-J, Zhang Y-Q, Chen M-S, Zhang C-Q, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2007 Jan;245(1):36–43.
40. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 14;334(11):693–9.
41. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transplant*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S44–57.
42. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2587–96.
43. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143(4):986–94.e3.

44. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S86–90.
45. Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):468–76.
46. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transplant*. 2002 Oct;8(10):873–83.
47. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl*. 2011 Oct 1;17(S2):S98–108.
48. DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, Ho CS, Beecroft JR, Vollmer CM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB*. 2011 Jan;13(1):24–32.
49. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 21;19(43):7515–30.
50. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):e11–22.
51. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):762–73.
52. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008 Jan;47(1):82–9.
53. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):961–7.
54. Lu DSK, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005 Mar;234(3):954–60.
55. Duan C, Liu M, Zhang Z, Ma K, Bie P. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of early-stage hepatocellular carcinoma meeting Milan criteria: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):190.
56. Vivarelli M, Montalti R, Risaliti A. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhosis: an update. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 14;19(42):7316–26.

57. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009 Feb;49(2):453–9.
58. Sun A-X, Cheng Z-L, Wu P-P, Sheng Y-H, Qu X-J, Lu W, et al. Clinical outcome of medium-sized hepatocellular carcinoma treated with microwave ablation. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Mar 14;21(10):2997–3004.
59. Talenfeld AD, Sista AK, Madoff DC. Transarterial therapies for primary liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014 Apr;23(2):323–51.
60. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 18;359(9319):1734–9.
61. Cammà C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002 Jul;224(1):47–54.
62. Yoshikawa M, Saisho H, Ebara M, Iijima T, Iwama S, Endo F, et al. A randomized trial of intrahepatic arterial infusion of 4'-epidoxorubicin with Lipiodol versus 4'-epidoxorubicin alone in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;33 Suppl:S149–52.
63. Nicolini A, Crespi S, Martinetti L. Drug delivery embolization systems: a physician's perspective. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011 Aug;8(8):1071–84.
64. Takayasu K, Arai S, Ikai I, Kudo M, Matsuyama Y, Kojiro M, et al. Overall survival after transarterial lipiodol infusion chemotherapy with or without embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: propensity score analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Mar;194(3):830–7.
65. Sieghart W, Huckle F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C, et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2013 Jun;57(6):2261–73.
66. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011 Sep 2;54(3):868–78.
67. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010 Jan;138(1):52–64.
68. Merle P, Mornex F, Trepo C. Innovative therapy for hepatocellular carcinoma: three-dimensional high-dose photon radiotherapy. *Cancer Lett*. 2009 Dec 1;286(1):129–33.
69. Klein J, Dawson LA. Hepatocellular Carcinoma Radiation Therapy: Review of Evidence and Future Opportunities. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 2013 Sep 1;87(1):22–32.

70. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 15;81(4):e447–53.
71. Patrikidou A, Sinapi I, Regnault H, Fayard F, Bouattour M, Fartoux L, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma after failure of anti-angiogenic therapies. *Invest New Drugs*. 2014 Apr 22;32(5):1028–35.
72. Di Marco V, De Vita F, Koskinas J, Semela D, Toniutto P, Verslype C. Sorafenib: from literature to clinical practice. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24 Suppl 2:ii30–7.
73. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378–90.
74. Kim JE, Ryoo B-Y, Ryu M-H, Chang H-M, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 Nov;68(5):1285–90.
75. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10;31(32):4067–75.
76. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3517–24.
77. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):172–9.
78. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):559–66.
79. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Aug;4(Suppl 3):S130–9.
80. He J, Zeng Z-C, Tang Z-Y, Fan J, Zhou J, Zeng M-S, et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2710–20.
81. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* [Internet]. [cited 2015 May 10]; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/87707-115>
82. Liu L, Chen H, Wang M, Zhao Y, Cai G, Qi X, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(3):e91124.

83. Yang M, Yuan J-Q, Bai M, Han G-H. Transarterial chemoembolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2014 Oct;41(10):6575–82.
84. Eswaran SL, Pierce K, Weaver F, Rogers T, Brems JJ, Sontag SJ, et al. Transarterial chemoembolization for HCC in patients with extensive liver transplantation waiting times. *Angiology*. 2012 Apr;63(3):206–12.
85. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien P-A. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant*. 2006 Nov;6(11):2644–50.
86. Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent Outcome Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation: An Intention-to-Treat Analysis. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):819–27.
87. Li H-L, Ji W-B, Zhao R, Duan W-D, Chen Y-W, Wang X-Q, et al. Poor prognosis for hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization pre-transplantation: Retrospective analysis. *World J Gastroenterol WJG*. 2015 Mar 28;21(12):3599–606.
88. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1309–16.
89. Blanc JF, Barbare JC, Boige V, Boudjema K, Créhange G, Decaens T, Farges O, Guiu B, Merle P, Selves L, Trinchet JC. «Carcinome hépatocellulaire». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 29]. Available from: <http://www.tncd.org/>
90. Borie F, Bouvier A-M, Herrero A, Faivre J, Launoy G, Delafosse P, et al. Treatment and prognosis of hepatocellular carcinoma: a population based study in France. *J Surg Oncol*. 2008 Dec 1;98(7):505–9.
91. Développement professionnel continu (DPC) - Fiche méthode - Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) Mai 2014;HAS.
92. S. Huo Yung Kai, C. Delpierre, C. Gaudin, J. Goddard, L. Daubisse-Marliac, E. Bauvin, P. Grosclaude. Exemple de collaboration entre un réseau régional et un registre des cancers : étude de l'exhaustivité du passage en RCP et des facteurs qui y sont associés dans un département français Symposium HAS - BMJ : Impact clinique des programmes d'amélioration de la qualité. 2007
93. Tringali S, Daveau C, Zaouche S, Favrel V, Jouanneau E, Dubreuil C. Réunion de concertation pluridisciplinaire des tumeurs de la base du crâne : analyse rétrospective de 455 dossiers. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2014 Oct;131(4, Supplement):A59.
94. Kim SU, Lee JH, Kim DY, Ahn SH, Jung KS, Choi EH, et al. Prediction of Liver-Related Events Using Fibroscan in Chronic Hepatitis B Patients Showing Advanced Liver Fibrosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 May 4 [cited 2015 Jul 19];7(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3344942/>

95. Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A, Ronot M, Lebtahi R, Castéra L, et al. Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014;15:474.
96. Lencioni R, Marrero J, Venook A, Ye S-L, Kudo M. Design and rationale for the non-interventional Global Investigation of Therapeutic DEcisions in Hepatocellular Carcinoma and Of its Treatment with Sorafenib (GIDEON) study. *Int J Clin Pract*. 2010 Jul;64(8):1034–41.
97. Archambeaud I, Auble H, Nahon P, Planche L, Fallot G, Faroux R, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with non-viral cirrhosis: the importance of prior obesity. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2014 Dec 19;
98. Chie W-C, Yu F, Li M, Baccaglini L, Blazeby JM, Hsiao C-F, et al. Quality of life changes in patients undergoing treatment for hepatocellular carcinoma. *Qual Life Res Int J*. 2015 May 6;
99. Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, de Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1330–5.
100. Huo T-I, Huang Y-H, Chiang J-H, Wu J-C, Lee P-C, Chi C-W, et al. Survival impact of delayed treatment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy: Is there a lead-time bias? *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jan 1;42(4):485–92.
101. Chen W-T, Fernandes ML, Lin C-C, Lin S-M. Delay in treatment of early-stage hepatocellular carcinoma using radiofrequency ablation may impact survival of cirrhotic patients in a surveillance program. *J Surg Oncol*. 2011 Feb;103(2):133–9.
102. Délais de prise en charge des quatre cancers les plus fréquents dans plusieurs régions de France en 2011 et 2012 : sein, poumon, côlon et prostate, INCa, juin 2013.
103. Bouvier AM, Arveux P, Baldi I, Bouvier V, Dabakuyo S, Robaszkiewicz M et al. Quels sont les délais de prise en charge des cancers en France ? Étude menée à partir des registres de cancers (InVS). 2013 dec;BEH 43-44-45.581
104. Ker CG, Chen JS, Kuo KK, Chuang SC, Wang SJ, Chang WC, et al. Liver Surgery for Hepatocellular Carcinoma: Laparoscopic versus Open Approach. *Int J Hepatol*. 2011;2011:596792.
105. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015 Feb;61(2):526–36.
106. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, Kirchhoff T, Wohlberedt T, Kubicka S, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer*. 2005 May 23;92(10):1862–8.
107. Park KW, Park J-W, Choi JI, Kim TH, Kim SH, Park HS, et al. Survival analysis of 904 patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;23(3):467–73.

108. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015 Jun;61(6):1968–77.
109. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):184–90.
110. Chang TT, Sawhney R, Monto A, Davoren JB, Kirkland JG, Stewart L, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *HPB*. 2008;10(6):405–11.

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



RESUME

Evaluation de la concordance des traitements proposés par la réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée au carcinome hépatocellulaire en région Poitou-Charentes de janvier 2011 à décembre 2013.

Introduction : Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont nécessaires à chaque décision de traitement d'un cancer. Des RCP dédiées aux carcinomes hépatocellulaires (CHC) ont été mises en place dans les centres tertiaires et ont été peu évaluées. L'objectif de cette étude était d'étudier la concordance entre l'avis de la RCP et le traitement effectivement réalisé ainsi que son délai de réalisation.

Matériels et méthodes : De janvier 2011 à décembre 2013, tous les dossiers discutés lors de la RCP des tumeurs primitives du foie ont été évalués. Seuls les dossiers concernant une première décision thérapeutique de CHC ont été inclus. Une fiche RCP standardisée est remplie avec tous les éléments nécessaires à la décision thérapeutique. Les traitements étaient classés en 2 groupes : curatif (transplantation +/- précédée de chimioembolisation (CEL), chirurgie, radiofréquence) et palliatif (CEL, thérapies ciblées, radioembolisation et soins de support).

Résultats : Parmi les 851 dossiers étudiés, 283 ont concerné une décision de traitement à la phase initiale du CHC : 124 (43,8%) pour un traitement curatif (66 chirurgies, 27 radiofréquences, 31 transplantations dont 11 précédées de CEL) et 159 (56,2%) pour un traitement palliatif (46 CEL, 6 radioembolisations, 48 thérapies ciblées et 59 soins de support). Une cirrhose était présente dans 216 cas (76,3%). L'avis de la RCP a été suivi dans 233 cas (82,3%) : 75% dans le groupe curatif et 86% dans le groupe palliatif. Les soins de support étant théoriquement systématiquement appliqués, la décision la plus fréquemment suivie concernait la radioembolisation dans 5 cas sur 6 (83%) puis la chimioembolisation, la chirurgie, la radiofréquence et les thérapies ciblées dans respectivement 80,4%; 79%; 76,9% et 75% des cas. La transplantation, réalisée dans 20 cas sur 31 (64,5%) était la moins suivie. Le délai médian de réalisation du traitement (hors thérapies ciblées) était de 50 jours (31-80). Le délai médian le plus court concernait la CEL et la chirurgie (42 jours, interquartiles respectivement 32-59 et 30-68) et le plus long la transplantation (361 jours, 268-524). Les causes de non réalisation d'un traitement étaient : un élément nouveau contre indiquant le traitement dans 18 cas, l'aggravation de l'état du patient dans 15 cas, 8 refus du patient, 6 patients perdus de vue et 3 erreurs de diagnostic. La survie globale médiane des patients ayant reçu une proposition de traitement spécifique du CHC était de 28 mois (+/-3,6) et n'était pas influencé par le délai médian de traitement (P=0,780).

Conclusion : Cette étude montre que dans un centre tertiaire discutant chaque dossier lors d'une RCP CHC, il existe une adéquation supérieure à 75% entre le traitement décidé et celui effectivement réalisé. Près de 60% des décisions de transplantation pour CHC ont pu aboutir. Cependant, seulement un tiers des patients auront finalement accès à un traitement curatif.

Mots clés : Cancer, Carcinome hépatocellulaire, Cirrhose, Réunion de concertation pluridisciplinaire, Transplantation hépatique.

RESUME

Evaluation de la concordance des traitements proposés par la réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée au carcinome hépatocellulaire en région Poitou-Charentes de janvier 2011 à décembre 2013.

Introduction : Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) sont nécessaires à chaque décision de traitement d'un cancer. Des RCP dédiées aux carcinomes hépatocellulaires (CHC) ont été mises en place dans les centres tertiaires et ont été peu évaluées. L'objectif de cette étude était d'étudier la concordance entre l'avis de la RCP et le traitement effectivement réalisé ainsi que son délai de réalisation.

Matériels et méthodes : De janvier 2011 à décembre 2013, tous les dossiers discutés lors de la RCP des tumeurs primitives du foie ont été évalués. Seuls les dossiers concernant une première décision thérapeutique de CHC ont été inclus. Une fiche RCP standardisée est remplie avec tous les éléments nécessaires à la décision thérapeutique. Les traitements étaient classés en 2 groupes : curatif (transplantation +/- précédée de chimioembolisation (CEL), chirurgie, radiofréquence) et palliatif (CEL, thérapies ciblées, radioembolisation et soins de support).

Résultats : Parmi les 851 dossiers étudiés, 283 ont concerné une décision de traitement à la phase initiale du CHC : 124 (43,8%) pour un traitement curatif (66 chirurgies, 27 radiofréquences, 31 transplantations dont 11 précédées de CEL) et 159 (56,2%) pour un traitement palliatif (46 CEL, 6 radioembolisations, 48 thérapies ciblées et 59 soins de support). Une cirrhose était présente dans 216 cas (76,3%). L'avis de la RCP a été suivi dans 233 cas (82,3%) : 75% dans le groupe curatif et 86% dans le groupe palliatif. Les soins de support étant théoriquement systématiquement appliqués, la décision la plus fréquemment suivie concernait la radioembolisation dans 5 cas sur 6 (83%) puis la chimioembolisation, la chirurgie, la radiofréquence et les thérapies ciblées dans respectivement 80,4%; 79%; 76,9% et 75% des cas. La transplantation, réalisée dans 20 cas sur 31 (64,5%) était la moins suivie. Le délai médian de réalisation du traitement (hors thérapies ciblées) était de 50 jours (31-80). Le délai médian le plus court concernait la CEL et la chirurgie (42 jours, interquartiles respectivement 32-59 et 30-68) et le plus long la transplantation (361 jours, 268-524). Les causes de non réalisation d'un traitement étaient : un élément nouveau contre indiquant le traitement dans 18 cas, l'aggravation de l'état du patient dans 15 cas, 8 refus du patient, 6 patients perdus de vue et 3 erreurs de diagnostic. La survie globale médiane des patients ayant reçu une proposition de traitement spécifique du CHC était de 28 mois (+/-3,6) et n'était pas influencé par le délai médian de traitement (P=0,780).

Conclusion : Cette étude montre que dans un centre tertiaire discutant chaque dossier lors d'une RCP CHC, il existe une adéquation supérieure à 75% entre le traitement décidé et celui effectivement réalisé. Près de 60% des décisions de transplantation pour CHC ont pu aboutir. Cependant, seulement un tiers des patients auront finalement accès à un traitement curatif.

Mots clés : Cancer, Carcinome hépatocellulaire, Cirrhose, Réunion de concertation pluridisciplinaire, Transplantation hépatique.