



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude de l'influence du statut socio-économique sur la survie du
carcinome hépatocellulaire en France : étude observationnelle
rétrospective à partir des données du PMSI entre 2014 et 2021**

Présentée et soutenue publiquement le 14 septembre 2022 à 18h
au Pôle Formation
par **Simon DAUCHY**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Madame le Docteur Amélie BRUANDET

Monsieur le Docteur Massih NINGARHARI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Table des matières	3
Abréviations	4
I. Introduction	5
II. Objectifs de l'étude	8
1. Objectif principal	8
2. Objectifs secondaires	8
III. Patients et méthodes	9
1. Source des données	9
2. Population de l'étude	9
3. Définition du statut socio-économique	13
4. Validation de la qualité du recueil des données (analyse locale)	14
5. Analyse statistique	14
IV. Résultats	16
1. Description de la population	16
a. Population totale	16
b. Validation de la qualité de saisie des données (comparaison codage/diagnostic)	18
c. Population CHC sur cirrhose	19
2. Survie hospitalière du CHC en France à 2 ans	23
3. Analyse univariée	24
4. Analyse multivariée	26
V. Discussion	29
VI. Conclusion	35
Liste des tableaux	36
Liste des figures	37
Références bibliographiques	38
Annexes	41

Abréviations

CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CHC	Carcinome hépatocellulaire
CIM-10	Classification Internationale des Maladies, 10 ^{ème} édition
DA	Diagnostic associé
DP	Diagnostic principal
DR	Diagnostic relié
DS	Déviation standard
FDep	French Deprivation index
GHM	Groupe Homogène de Malades
HR	Hazard ratio
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IQR	Interquartile range
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RSA	Résumé de sortie anonyme
RSS	Résumé de sortie standardisé
RUM	Résumé d'unité médicale

I. Introduction

Le carcinome hépatocellulaire ou CHC est une tumeur épithéliale maligne hépatocytaire. Ce cancer touche principalement les hommes et survient dans 90% des cas sur foie cirrhotique. Le CHC constitue un groupe de tumeurs hétérogènes tant sur le plan clinique que génétique. Les principales mutations génétiques impliquées dans la carcinogénèse hépatique affectent les télomères, la télomérase et les gènes du cycle cellulaire dont le gène *P53*. Plusieurs voies de signalisation cellulaire sont également impliquées comme la voie Wnt/ β -caténine, la voie AKT/mTOR ou encore celle des RAS/RAF/MAP kinase (1). Outre ces anomalies génétiques, les autres facteurs de risque sont les hépatites B et C chroniques, la consommation chronique d'alcool, l'obésité, le diabète et le tabac (2).

Le CHC est le 5^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde et la 2^{ème} cause de décès par cancer (2, 3). L'incidence du CHC se stabilise actuellement en France avec des taux annuels de 12,5 cas pour 100 000 chez l'homme et 2,5 cas pour 100 000 chez la femme (4). Malgré de nombreux progrès thérapeutiques ces dernières années, le pronostic du CHC reste très sombre avec une survie médiane en Europe de 11,7% à 5 ans en 2014 (5). Une étude française souligne des résultats similaires entre 2009 et 2012 avec une survie médiane de 9,4 mois après diagnostic et une survie à 1 an et à 5 ans de respectivement 45% et 9,6% (6).

Le CHC, en survenant majoritairement sur foie de cirrhose, est une tumeur accessible à un dépistage non invasif semestriel par imagerie (échographie, scanner ou IRM) chez les patients cirrhotiques. Ce dépistage ne concerne donc pas les CHC sur foie sain à l'exception des CHC développés sur hépatite B chronique. Le dépistage du CHC constitue un enjeu de santé publique et implique une coopération étroite entre médecins généralistes, hépatologues et radiologues. Le dépistage du CHC a en effet

montré une amélioration de la survie chez les patients à haut risque en permettant un diagnostic plus précoce des tumeurs de petite taille, accessibles à un traitement curatif (7).

Les différences de survie dans le CHC sont associées au type de traitement qui dépend du stade de la maladie et de la fonction hépato-cellulaire du malade. Les recommandations européennes classent les CHC en quatre catégories selon la classification BCLC (2). On distingue ainsi les CHC BCLC A correspondant à des tumeurs uniques ou de petite taille chez des malades dont la maladie hépatique est compensée. Ces tumeurs sont accessibles à un traitement curatif comme la transplantation hépatique avec une survie globale de 63 à 80% (8). Les autres traitements curatifs sont la résection chirurgicale et la destruction percutanée pour les lésions uniques de CHC mesurant moins de 3 cm (9-11). Les tumeurs BCLC B correspondent à des CHC inaccessibles à un traitement curatif mais pouvant bénéficier d'un traitement loco-régional comme la chimio-embolisation chez des malades ayant une maladie hépatique compensée (9). Les CHC BCLC C sont des tumeurs avancées relevant d'un traitement systémique. L'association ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB est une immunothérapie recommandée en première intention dans les CHC BCLC C montrant un gain de survie globale significatif (19,2 vs 13,4 mois) par rapport au SORAFENIB qui était pendant longtemps la chimiothérapie de référence avec un allongement de survie globale significatif (10,7 vs 7,9 mois) par rapport au placebo (12, 13). Enfin, les CHC BCLC D sont des tumeurs qui relèvent d'un traitement symptomatique car survenant chez des malades ayant une maladie hépatique non compensée et une altération majeure de l'état général (14).

Au-delà des variations de survie du CHC liées au traitement, une étude française a montré une différence significative de la survie de ce cancer entre régions

et départements français avec des survies médianes variant respectivement de 5,7 à 12,1 mois et 4,3 à 16,5 mois après diagnostic (6). Ces différences de survie persistent après ajustements sur le type de traitement et le lieu de prise en charge (CHU, hôpitaux périphériques, hôpitaux privés). Ces différences de survie sur un même territoire pourraient s'expliquer par des différences socio-économiques entre les différentes régions responsables d'une problématique d'accès aux soins. Cette hypothèse s'appuie sur des données de la littérature. Une étude canadienne avait montré que le taux de survie dans la prise en charge du CHC entre 1990 et 2009 en Ontario était 10% plus élevé chez les patients ayant les revenus les plus importants (15). Une autre étude évaluant la survie dans le CHC entre 1973 et 2010 aux Etats-Unis retrouvait des résultats similaires (16).

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'impact du statut socio-économique sur la mortalité et la prise en charge du CHC en France.

II. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

Évaluer l'influence du statut socio-économique sur la mortalité à 2 ans du CHC en France entre 2014 et 2021.

2. Objectifs secondaires

Étudier l'influence des traitements du CHC sur la mortalité à 2 ans.

Étudier l'incidence du CHC sur cirrhose compensée et décompensée en France entre 2014 et 2021.

III. Patients et méthodes

1. Source des données

L'ensemble des données ont été extraites du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Le PMSI est une base de données incluant l'ensemble des séjours hospitaliers réalisés annuellement dans tous les hôpitaux français. Toute hospitalisation dans un hôpital du territoire français donne lieu à la création d'un résumé de sortie standardisé (RSS). Ce RSS est constitué des résumés d'unité médicale (RUM), établis lors de chaque séjour du patient dans une unité médicale de l'hôpital. A la sortie d'hospitalisation, le RSS est transformé en résumé de sortie anonyme (RSA) qui fournit des informations médico-administratives incluant des données démographiques et des données médicales. Les données médicales comprennent les diagnostics principaux (DP), les diagnostics associés (DA), les diagnostics reliés (DR) et les actes médicaux et chirurgicaux. Les diagnostics sont codés à partir de la dixième révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) tandis que les actes médicaux sont codés à partir de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM).

2. Population de l'étude

Tous les RSA contenant les codes C22.0 (cirrhose) de 2012 à 2021 ont été inclus. Les patients âgés de moins de 18 ans et vivant hors de France métropolitaine ont été exclus. Les RSA contenant le code C22.9 (tumeur maligne du foie sans précision), les RSA associés à un numéro anonyme de patient douteux et les séjours aboutissant à des Groupes Homogènes de Malades (GHM) discordants ont été exclus. Les données des patients des années 2012 et 2013 ont été exclues secondairement afin de ne

retenir que des cas incidents de CHC. Les données des années 2020 et 2021 ont été utilisées pour le suivi et le calcul de la mortalité à 2 ans.

L'association du code C22.0 aux codes K70.0 (cirrhose alcoolique graisseuse du foie), K70.3 (cirrhose alcoolique), K17.7 (maladie toxique du foie avec fibrose et cirrhose), K74.3 (cirrhose biliaire primitive) et K47.6 (cirrhose du foie sans précision) a permis de distinguer les CHC développés sur foie de cirrhose des CHC sans cirrhose. Au sein des CHC développés sur foie de cirrhose, la présence des codes R18 (ascite), R17 (ictère), K72 (encéphalopathie hépatique), I85.0 (varices œsophagiennes hémorragiques), I86.4 (varices gastriques) et/ou HPJB001/HBJB003 (ponction d'un épanchement péritonéal) a permis de séparer les CHC sur cirrhose compensée des CHC sur cirrhose décompensée (**Tableau I**).

Diagnostic	Code CIM-10 et/ou CCAM
CHC	C22.0
Cirrhose compensée	K70.0, K70.3, K71.7, K74.3, K74.6 EN EXCLUANT les codes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - R17 (ictère), - R18 (ascite), HPJB001/HBJB003 (ponction d'un épanchement péritonéal), - K72.9/K72*/G93.4 (encéphalopathie hépatique), - I85.0/I86.4 (varices œsophagiennes et gastriques)
Cirrhose décompensée	K70.0, K70.3, K71.7, K74.3, K74.6 ET un des codes suivants : <ul style="list-style-type: none"> - R17 (ictère), - R18 (ascite), HPJB001/HBJB003 (ponction d'un épanchement péritonéal), - K72.9/K72*/G934 (encéphalopathie hépatique), - I85.0/I86.4 (varices œsophagiennes et gastriques)
Traitement du CHC	Code CIM-10 et/ou CCAM
Transplantation hépatique	HLEA001/HLEA002
Hépatectomie	HLFA004/HLFA005/HLFA006/HLFA007/HLFA009/HLFA010, HFLA011/HFLA017/HFLA018, HFLA019, HFLA020, HLFC002/HLFC003/HLFCOO4/HLFC027/HLFC032/HLFC037/HLFC801
Radiofréquence et thermodestruction	HLNA007/HLNC003/HLNK001/HLNM001/HLNN900
Radio-embolisation	EDLL001
Chimio-embolisation	EDLF014, EDLF015, EDLF016, EDLF017
Chimiothérapie	Z51.1/Z51.2
Traitement symptomatique	Z51.5

Tableau I. Codes CIM-10 et CCAM utilisés pour l'extraction des données de la population d'étude.

CHC : carcinome hépatocellulaire

À partir de ces données, l'ensemble des séjours contenant le code C22.0 ont pu être classés en 3 catégories : CHC développé sur foie non cirrhotique, CHC développé sur foie de cirrhose compensée et CHC développé sur foie de cirrhose décompensée (**Figure 1**). Chaque patient a ensuite été classé dans une de ces 3 catégories selon les types de séjours qui lui étaient rattachés.

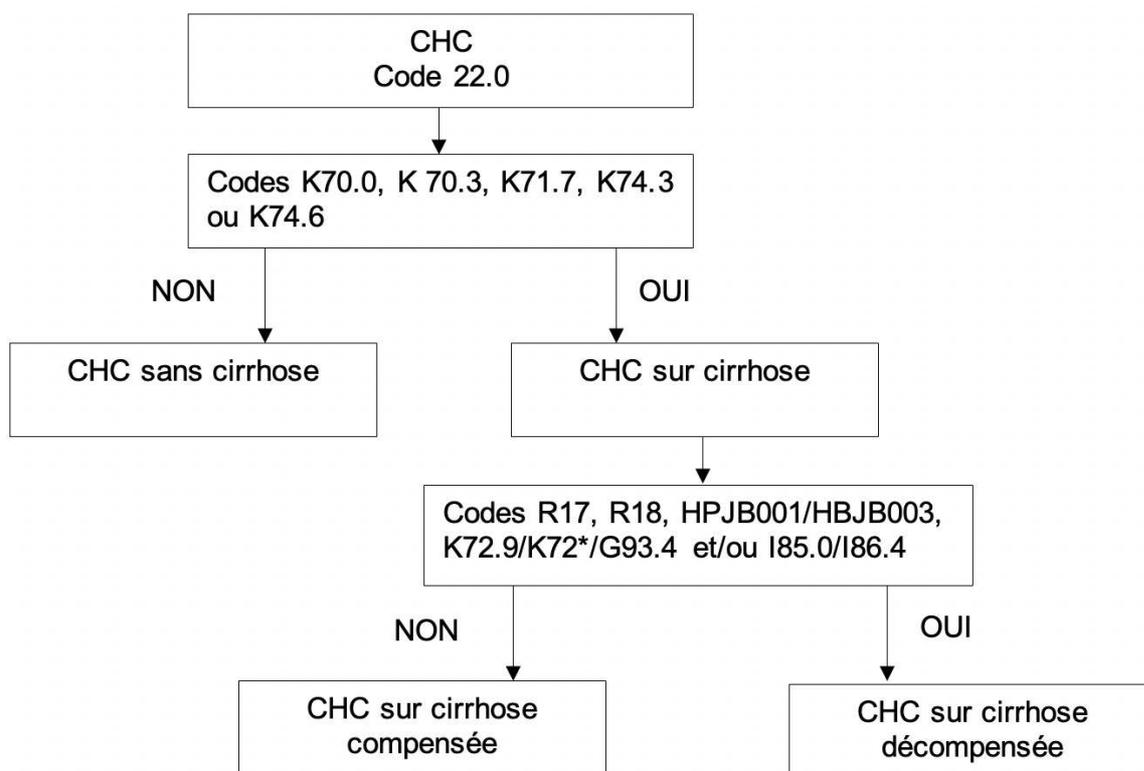


Figure 1. Répartition de la population de l'étude selon les séjours du PMSI contenant le code C22.0 (CHC).

CHC : carcinome hépatocellulaire

Des informations démographiques concernant l'âge et le sexe ont été recueillies pour chaque patient. Les traitements reçus (hépatectomie, transplantation hépatique, chimio-embolisation, radio-embolisation et radiofréquence) ont été recueillis à partir de la CCAM (**Tableau I**). Les scores de comorbidités de Charlson et Elixhauser ont été enregistrés pour chacun des patients (**Annexes 1A et 1B**). Il s'agit de scores construits à partir des comorbidités des patients afin de prédire leur risque de mortalité hospitalière à 1 an.

3. Définition du statut socio-économique

L'indice de déprivation sociale FDep (French DEPrivation index) a été utilisé pour apprécier le statut socio-économique des patients et rendre compte des disparités territoriales. Il s'agit d'un indicateur géographique du désavantage social en population générale française. Cet indice est calculé au niveau régional, départemental et communal à partir des données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), issues des recensements et des revenus fiscaux. Ces données comprennent le taux de chômage et d'ouvriers dans la population active de 15 à 64 ans, le taux de bacheliers dans la population non scolarisée de plus de 15 ans et le revenu médian déclaré par unité de consommation.

Un score FDep a été attribué à chaque patient à partir du code postal de sa commune de résidence, extrait des données du PMSI. Plus le score FDep est élevé, plus le désavantage social est important. Les scores FDep recueillis ont été répartis et étudiés en quartile.

4. Validation de la qualité du recueil des données (analyse locale)

A partir des données de la base locale du CHU de Lille, 130 dossiers de patients ont été extraits pour vérifier la pertinence du codage à partir de la base PMSI. Le diagnostic de CHC et ses caractéristiques (cirrhose ou non ; compensée ou non) ainsi que le parcours de soin des malades ont été vérifiés en aveugle des données extraites du PMSI.

5. Analyse statistique

Les paramètres qualitatifs sont décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens sont décrits en moyenne avec leur déviation standard (DS) et les paramètres non gaussiens en médiane avec leur intervalle interquartile (IQR).

La survie des patients présentant un CHC sur cirrhose compensée ou décompensée a été calculée à 2 ans depuis le diagnostic du CHC. Les survies sont décrites et estimées à l'aide de courbes de survie (courbes de Kaplan-Meier).

L'impact du statut socio-économique sur la survie du CHC a été étudié en 2 étapes. Dans un premier temps, des facteurs confondants potentiels de mortalité du CHC ont été recherchés à l'aide de modèles univariés (modèle de régression univarié de Cox). Les variables étudiées étaient le sexe, l'âge et le type de traitement. Le surrisque de décès pour chacune des variables a été étudié dans le groupe cirrhose compensée et dans le groupe cirrhose décompensée. Dans un second temps, les variables associées significativement au risque de décès par CHC ($p < 0,05$) dans le modèle univarié ont été intégrées dans une analyse multivariée (modèle de régression multivarié de Cox). Cette analyse a été réalisée respectivement dans le groupe CHC sur cirrhose compensée et le groupe CHC sur cirrhose décompensée.

La validation du recueil d'informations a été effectuée en comparant les données cliniques extraites du dossier patient du CHU de Lille à celles du PMSI. L'analyse du dossier clinique a été effectuée en aveugle de la cotation PMSI.

IV. Résultats

1. Description de la population

a. Population totale

Entre 2014 et 2019, 48 786 patients avec un diagnostic incident de CHC en France métropolitaine ont été inclus. Les CHC sur foie non cirrhotique concernaient 24 570 patients (50%). Les CHC sur foie de cirrhose concernaient 24 216 patients (50%) dont 9 860 sur cirrhose compensée (20,5%) et 14 356 sur cirrhose décompensée (29,5%). Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le **Tableau II**.

L'incidence annuelle moyenne du CHC était de 8 131 cas par an.

Variables	N	N = 48,786¹
Type	48,786	
<i>CHC sans cirrhose</i>		24,570 (50%)
<i>CHC sur cirrhose compensée</i>		9,860 (20%)
<i>CHC sur cirrhose décompensée</i>		14,356 (29%)
Sexe	48,786	
<i>Homme</i>		37,022 (76%)
<i>Femme</i>		11,764 (24%)
Âge à l'inclusion	48,786	
<i>Moyenne (DS)</i>		71 (12)
<i>Médiane (IQR)</i>		71 (63, 79)
Délai de survie	48,786	
<i>Moyenne (DS)</i>		295 (496)
<i>Médiane (IQR)</i>		69 (17, 327)
Décès	48,786	
0		20,005 (41%)
1		28,781 (59%)
Chimio-embolisation	48,786	
<i>Non</i>		46,732 (96%)
<i>Oui</i>		2,054 (4.2%)
Radio-fréquence	48,786	
<i>Non</i>		46,106 (95%)
<i>Oui</i>		2,680 (5.5%)
Hépatectomie	48,786	
<i>Non</i>		45,718 (94%)
<i>Oui</i>		3,068 (6.3%)
Transplantation	48,786	
<i>Non</i>		48,531 (99%)
<i>Oui</i>		255 (0.5%)
Score de comorbidités de Charlson	48,786	
<i>Moyenne (DS)</i>		4.1 (2.0)
<i>Médiane (IQR)</i>		3 (2, 6)
Score de comorbidités d'Elixhauser	48,786	
<i>Moyenne (DS)</i>		3.2 (2.0)
<i>Médiane (IQR)</i>		3 (2, 4)
Catégorie d'établissement	48,786	
<i>CHR/U</i>		18,135 (37,2%)
<i>CH</i>		18,513 (37,9%)
<i>Privé</i>		7,978 (16,4%)
<i>Autres</i>		4,161 (8,5%)
FDep médian	47,014	
<i>Moyenne (DS)</i>		0.32 (1.44)
<i>Médiane (IQR)</i>		0.47 (-0.44, 1.27)
<i>Données manquantes</i>		1,772
FDEP médian (quartiles)	47,014	
<i>[-5.96,-0.436]</i>		11,762 (25%)
<i>(-0.436,0.472]</i>		11,760 (25%)
<i>(0.472,1.27]</i>		11,773 (25%)
<i>(1.27,4.68]</i>		11,719 (25%)

Tableau II. Caractéristiques des patients avec un CHC de 2014 à 2021.
N, nombre de patients ; *DS*, déviation standard ; *IQR*, intervalle interquartile ; *CHC*, carcinome hépatocellulaire

b. Validation de la qualité de saisie des données (comparaison codage/diagnostic)

Parmi les 130 dossiers de patients atteints de CHC dans la base locale du CHU de Lille, 7 dossiers ont été exclus (tumeurs autres que CHC). Sur les 123 dossiers restants, il existait 18 dossiers (15%) de CHC sans cirrhose et 105 dossiers (85%) de CHC sur cirrhose. Les 123 dossiers conservés pour l'analyse ont ensuite été classés à partir des données du PMSI, en aveugle du classement réalisé à partir de la base locale. 25 dossiers (20%) étaient alors classés dans le groupe CHC sans cirrhose et 98 dossiers (80%) dans le groupe CHC sur cirrhose. Ces chiffres sont comparables aux données épidémiologiques attendues, témoignant d'un algorithme de codage correct au sein du CHU de Lille. Néanmoins, la prévalence du CHC sans cirrhose est surestimée avec ce même algorithme lorsque l'on considère les données nationales du PMSI dans la mesure où l'on obtient près de 50% de CHC sans cirrhose. Ce chiffre est largement supérieur à celui décrit dans la littérature où le CHC sans cirrhose concerne habituellement 10 à 20% de l'ensemble des CHC (2). En conséquence, il a été décidé de ne pas inclure le groupe CHC sans cirrhose dans l'analyse du critère de jugement principal au vu de ces discordances, pour se concentrer sur le groupe CHC sur cirrhose, dont le diagnostic concorde avec le codage. L'analyse de la base locale du CHU de Lille et l'analyse réalisée à partir du PMSI retrouvaient par ailleurs un nombre comparable de patients dans le groupe CHC sur cirrhose compensée (respectivement 60% et 58%) et dans le groupe CHC sur cirrhose décompensée (respectivement 40 et 42%).

c. Population CHC sur cirrhose

CHC sur cirrhose compensée

9 860 patients avec un CHC sur cirrhose compensée ont été étudiés. L'âge moyen au diagnostic du CHC sur cirrhose compensée était de 68 ans avec une nette prédominance masculine (79%). Les traitements reçus sont détaillés dans le **Tableau III**. La médiane du FDep était de 0,43 (0,49 ; 1,23). La médiane des scores de comorbidités de Charlson et d'Elixhauser était de 4 (3 ; 5). Concernant le lieu de prise en charge, une large majorité de patients étaient suivis dans les CHR/U (58,9%).

L'incidence moyenne du CHC sur cirrhose compensée en France métropolitaine de 2014 à 2019 était de 1 643,3 cas par an.

CHC sur cirrhose décompensée

14 356 patients avec un CHC sur cirrhose décompensée ont été étudiés. L'âge au diagnostic du CHC sur cirrhose décompensée était comparable à celui du CHC sur cirrhose compensée avec une moyenne de 69 ans. On observait également une nette prédominance masculine (80%). Les traitements reçus sont détaillés dans le **Tableau IV**. La médiane du FDep était de 0,56 (-0,36 ; 1,35). La médiane du score de comorbidités de Charlson était de 5 (3 ; 6) et de 4 (3 ; 5) pour le score d'Elixhauser. La majorité des patients avec un CHC sur cirrhose décompensée étaient pris en charge dans des hôpitaux périphériques (51,1%).

L'incidence moyenne du CHC sur cirrhose décompensée en France métropolitaine de 2014 à 2019 était de 2 392,7 cas par an.

Les caractéristiques des patients avec CHC sur cirrhose compensée étaient significativement différentes de celles des patients avec CHC sur cirrhose décompensée ($p < 0,001$) à l'exception du sexe ($p = 0,38$). Au vu des différences significatives des caractéristiques de ces 2 populations de patients, l'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en sous-groupes, dans chacun de ces 2 groupes.

Variabes	N	N = 9,860¹
Sexe	9,860	
<i>Homme</i>		7,827 (79%)
<i>Femme</i>		2,033 (21%)
Âge à l'inclusion	9,860	
<i>Moyenne (DS)</i>		68 (11)
<i>Médiane (IQR)</i>		68 (61, 75)
Délai de survie	9,860	
<i>Moyenne (DS)</i>		419 (606)
<i>Médiane (IQR)</i>		113 (16, 600)
Décès	9,860	
0		5,888 (60%)
1		3,972 (40%)
Chimio-embolisation	9,860	
<i>Non</i>		8,804 (89%)
<i>Oui</i>		1,056 (11%)
Radio-fréquence	9,860	
<i>Non</i>		8,295 (84%)
<i>Oui</i>		1,565 (16%)
Hépatectomie	9,860	
<i>Non</i>		8,935 (91%)
<i>Oui</i>		925 (9.4%)
Transplantation	9,860	
<i>Non</i>		9,797 (99%)
<i>Oui</i>		63 (0.6%)
Score de comorbidités de Charlson	9,860	
<i>Moyenne (DS)</i>		4.4 (1.8)
<i>Médiane (IQR)</i>		4 (3, 5)
Score de comorbidités d'Elixhauser	9,860	
<i>Moyenne (DS)</i>		4.1 (1.7)
<i>Médiane (IQR)</i>		4 (3, 5)
Catégorie d'établissement	9,860	
<i>CHR/U</i>		5,810 (58,9%)
<i>CH</i>		2,930 (29,7%)
<i>Privé</i>		633 (6,4%)
<i>Autres</i>		488 (4,9%)
FDep médian	9,508	
<i>Moyenne (DS)</i>		0.28 (1.45)
<i>Médiane (IQR)</i>		0.43 (-0.49, 1.23)
<i>Données manquantes</i>		352
FDep médian (quartiles)	9,508	
[-5.96,-0.436]		2,458 (26%)
(-0.436,0.472]		2,460 (26%)
(0.472,1.27]		2,301 (24%)
(1.27,4.68]		2,289 (24%)

Tableau III. Caractéristiques des patients avec CHC sur cirrhose compensée.
N, nombre de patients ; DS, déviation standard ; IQR, intervalle interquartile.

Variables	N	N = 14,356¹
Sexe	14,356	
<i>Homme</i>		11,461 (80%)
<i>Femme</i>		2,895 (20%)
Âge à l'inclusion	14,356	
<i>Moyenne (DS)</i>		69 (11)
<i>Médiane (IQR)</i>		69 (62, 77)
Délai de survie	14,356	
<i>Moyenne (DS)</i>		128 (319)
<i>Médiane (IQR)</i>		30 (13, 83)
Décès	14,356	
0		2,888 (20%)
1		11,468 (80%)
Chimio-embolisation	14,356	
<i>Non</i>		14,234 (99%)
<i>Oui</i>		122 (0.8%)
Radio-fréquence	14,356	
<i>Non</i>		14,222 (99%)
<i>Oui</i>		134 (0.9%)
Hépatectomie	14,356	
<i>Non</i>		13,968 (97%)
<i>Oui</i>		388 (2.7%)
Transplantation	14,356	
<i>Non</i>		14,174 (99%)
<i>Oui</i>		182 (1.3%)
Score de comorbidités de Charlson	14,356	
<i>Moyenne (DS)</i>		5.1 (2.2)
<i>Médiane (IQR)</i>		5 (3, 6)
Score de comorbidités d'Elixhauser	14,356	
<i>Moyenne (DS)</i>		4.2 (1.6)
<i>Médiane (IQR)</i>		4 (3, 5)
Catégorie d'établissement	14,356	
CHR/U		4,495 (31,3%)
CH		7,331 (51,1%)
Privé		1,695 (11,8%)
Autres		835 (5,8%)
FDep médian	13,848	
<i>Moyenne (DS)</i>		0.40 (1.42)
<i>Médiane (IQR)</i>		0.56 (-0.36, 1.35)
<i>Données manquantes</i>		508
FDep médian (quartiles)	13,848	
[-5.96,-0.436]		3,242 (23%)
(-0.436,0.472]		3,308 (24%)
(0.472,1.27]		3,526 (25%)
(1.27,4.68]		3,772 (27%)

Tableau IV. Caractéristiques des patients avec un CHC sur cirrhose décompensée.
N, nombre de patients ; DS, déviation standard ; IQR, intervalle interquartile.

2. Survie hospitalière du CHC en France à 2 ans

La médiane de survie du CHC sur cirrhose compensée était de 820 jours. La médiane de survie du CHC sur cirrhose décompensée était quant à elle de 37 jours. La survie dans chacun de ces 2 groupes est illustrée par les courbes des **Figures 2A** et **2B**.

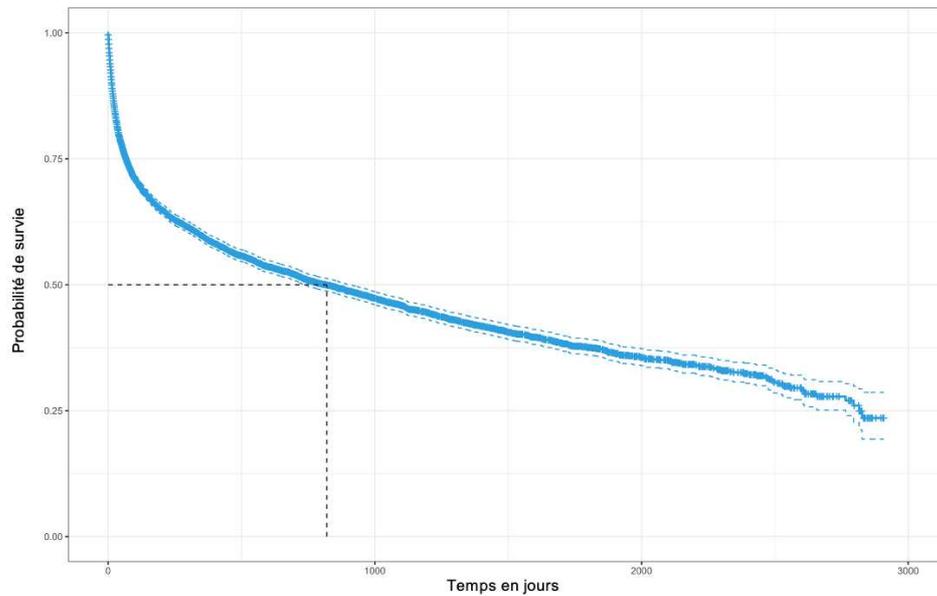


Figure 2A. Courbe de survie du CHC sur cirrhose compensée de 2014 à 2021.

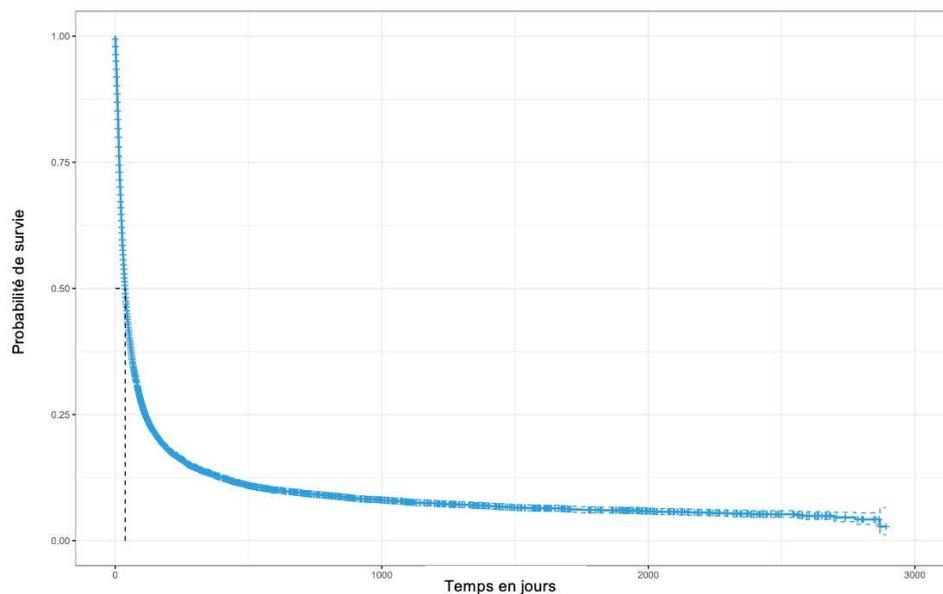


Figure 2B. Courbe de survie du CHC sur cirrhose décompensée de 2014 à 2021.

3. Analyse univariée

La survie du CHC sur cirrhose compensée était significativement associée au statut socio-économique. Le taux de survie était ainsi significativement associé à l'indice FDep médian avec un *hazard ratio* (HR) de 1,11 (1,08 ; 1,13). Cette survie diminuait selon l'importance de la déprivation sociale avec des *hazard ratio* pour les deuxième, troisième et quatrième groupes de quartiles FDep de respectivement 1,16 (1,06 ; 1,27), 1,33 (1,21 ; 1,46) et 1,47 (1,34 ; 1,61). La survie était significativement associée à l'âge (HR 1,03 [1,03 ; 1,03]) mais pas au sexe féminin (HR 0,98 [0,91; 1,06]). L'administration d'un traitement augmentait significativement le taux de survie d'autant plus qu'il s'agissait d'un traitement curatif (**Tableau V**).

La survie du CHC sur cirrhose décompensée était aussi significativement associée au statut socio-économique avec un *hazard ratio* de mortalité pour l'indice FDep médian de 1,03 (1,02 ; 1,05). Cette survie semblait également diminuer avec l'importance de la déprivation sociale (**Tableau VI**). L'âge était significativement associé à la survie en cas de CHC sur cirrhose décompensée, avec un *hazard ratio* de mortalité de 1,01 (1,01 ; 1,02), mais pas au sexe féminin ((HR 0,91 [0,87; 0,95]). Le bénéfice des traitements était également retrouvé avec une hausse de survie particulièrement marquée en cas de transplantation hépatique (HR 0,09 [0,07; 0,13]).

Caractéristiques	N	HR¹	95% CI¹	p-value
Âge à l'inclusion	9,860	1.03	1.03, 1.03	< 0.001
Sexe	9,860			
Homme		—	—	
Femme		0.98	0.91, 1.06	0.61
Chimio-embolisation	9,860			
Non		—	—	
Oui		0.56	0.49, 0.63	< 0.001
Radio-fréquence	9,860			
Non		—	—	
Oui		0.24	0.21, 0.27	< 0.001
Hépatectomie	9,860			
Non		—	—	
Oui		0.27	0.23, 0.32	< 0.001
Transplantation	9,860			
Non		—	—	
Oui		0.25	0.13, 0.46	< 0.001
FDep médian	9,508	1.11	1.08, 1.13	< 0.001
FDep médian	9,508			
(quartiles)				
[-5.96,-0.436]		—	—	
(-0.436,0.472]		1.16	1.06, 1.27	0.001
(0.472,1.27]		1.33	1.21, 1.46	< 0.001
(1.27,4.68]		1.47	1.34, 1.61	< 0.001

Tableau V. Analyse univariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose compensée.

HR, Hazard Ratio ; CI, Intervalle de Confiance.

Caractéristiques	N	HR¹	95% CI¹	p-value
Age à l'inclusion	14,356	1.01	1.01, 1.02	< 0.001
Sexe	14,356			
Homme		—	—	
Femme		0.91	0.87, 0.95	< 0.001
Chimio-embolisation	14,356			
Non		—	—	
Oui		0.46	0.36, 0.57	< 0.001
Radio-fréquence	14,356			
Non		—	—	
Oui		0.24	0.18, 0.31	< 0.001
Hépatectomie	14,356			
Non		—	—	
Oui		0.34	0.29, 0.39	< 0.001
Transplantation	14,356			
Non		—	—	
Oui		0.09	0.07, 0.13	< 0.001
FDep médian	13,848	1.03	1.02, 1.05	< 0.001
FDep médian (quartiles)	13,848			
[-5.96,-0.436]		—	—	
(-0.436,0.472]		1.11	1.05, 1.17	< 0.001
(0.472,1.27]		1.11	1.05, 1.17	< 0.001
(1.27,4.68]		1.13	1.07, 1.19	< 0.001

Tableau VI. Analyse univariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose décompensée.

HR, Hazard Ratio ; CI, Intervalle de Confiance.

4. Analyse multivariée

Après ajustement sur le sexe, des résultats similaires étaient retrouvés. Le taux de survie du CHC sur cirrhose compensée était diminué en fonction de l'indice FDep avec des *hazard ratios* croissants pour les deuxième, troisième et quatrième groupes de quartiles FDep de respectivement 1,15 (1,05 ; 1,26), 1,33 (1,21 ; 1,46) et 1,37 (1,26 ; 1,50). L'impact positif des traitements était également retrouvé avec une hausse significative de la survie du CHC sur cirrhose compensée en cas de chimio-embolisation (HR 0,46 [0,41; 0,52]), de radiofréquence (HR 0,20 [0,17; 0,23]), d'hépatectomie (HR 0,21 [0,17; 0,25]) et de transplantation hépatique (HR 0,24 [0,13; 0,45]), (**Tableau VII**).

Caractéristiques	HR¹	95% CI¹	p-value
Age à l'inclusion	1.03	1.03, 1.03	< 0.001
Chimio-embolisation			
Non	—	—	
Oui	0.46	0.41, 0.52	< 0.001
Radio-fréquence			
Non	—	—	
Oui	0.20	0.17, 0.23	< 0.001
Hépatectomie			
Non	—	—	
Oui	0.21	0.17, 0.25	< 0.001
Transplantation			
Non	—	—	
Oui	0.24	0.13, 0.45	< 0.001
FDep médian (quartiles)			
[-5.96,-0.436]	—	—	
(-0.436,0.472]	1.15	1.05, 1.26	0.003
(0.472,1.27]	1.33	1.21, 1.46	< 0.001
(1.27,4.68]	1.37	1.26, 1.50	< 0.001

Tableau VII. Analyse multivariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose compensée.

HR, Hazard Ratio ; CI, Intervalle de Confiance.

Des résultats similaires étaient observés dans le groupe CHC sur cirrhose décompensée après ajustement sur le facteur confondant du sexe. Le risque de décès était également augmenté selon l'indice FDep dans ce groupe avec des *hazard ratios* de respectivement 1,15 (1,09 ; 1,22), 1,11 (1,05 ; 1,17) et 1,12 (1,06 ; 1,18) pour les deuxième, troisième et quatrième groupes de quartiles FDep. Les traitements étaient aussi associés à une hausse significative de la survie en cas de CHC sur cirrhose décompensée avec des HR de 0,44 (0,35 ; 0,56) pour la chimio-embolisation, 0,24 (0,18 ; 0,31) pour la radiofréquence, 0,33 (0,29 ; 0,38) pour l'hépatectomie et 0,10 (0,07 ; 0,13) pour la transplantation hépatique (**Tableau VIII**).

Caractéristiques	HR¹	95% CI¹	p-value
Âge à l'inclusion	1.01	1.01, 1.01	< 0.001
Chimio-embolisation			
Non	—	—	
Oui	0.44	0.35, 0.56	< 0.001
Radio-fréquence			
Non	—	—	
Oui	0.24	0.18, 0.31	< 0.001
Hépatectomie			
Non	—	—	
Oui	0.33	0.29, 0.38	< 0.001
Transplantation			
Non	—	—	
Oui	0.10	0.07, 0.13	< 0.001
FDep médian (quartiles)			
[-5.96,-0.436]	—	—	
(-0.436,0.472]	1.15	1.09, 1.22	< 0.001
(0.472,1.27]	1.11	1.05, 1.17	< 0.001
(1.27,4.68]	1.12	1.06, 1.18	< 0.001

Tableau VIII. Analyse multivariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose décompensée.

HR, Hazard Ratio ; CI, Intervalle de Confiance.

V. Discussion

Cette étude, incluant 24 216 patients avec un CHC sur foie de cirrhose de 2014 à 2019 avec un suivi jusqu'en 2021, montre une augmentation significative de la mortalité du CHC à 2 ans en fonction du statut socio-économique, représenté par l'indice FDep. Dans le groupe cirrhose compensée, la survie médiane observée était de 820 jours et diminuait significativement selon l'indice FDep de respectivement 1,15 (1,05 ; 1,26), 1,33 (1,21 ; 1,46) et 1,37 (1,26 ; 1,50). Ces chiffres semblent témoigner d'une relation inverse entre la survie et le statut de déprivation sociale. Dans le groupe cirrhose décompensée, la survie médiane observée n'était que de 37 jours et diminuait également significativement avec l'indice FDep de respectivement 1,15 (1,09 ; 1,22), 1,11 (1,05 ; 1,17) et 1,12 (1,06 ; 1,18).

La mise en place d'une stratégie préventive de dépistage du CHC chez les patients avec une cirrhose compensée réduit significativement la mortalité. De plus, il est démontré que l'observance de la fréquence de ce programme de dépistage, avec une imagerie tous les 6 mois, améliore la survie (7). L'adhésion au parcours de soin dépend de l'insertion sociale dans la mesure où elle est influencée par la déprivation (score FDep). Ainsi, le statut compensé ou décompensé de la cirrhose peut être influencé par le score FDep. Dans notre étude, la médiane du score FDep diffère significativement entre les cirrhoses compensées (0.43) et décompensée (0.56). L'analyse de survie a donc été effectuée séparément sur les 2 groupes pour éviter tout biais. Par ailleurs, cette analyse différentielle se justifie également par l'histoire naturelle du CHC qui diffère significativement entre ces 2 groupes.

Comme attendu, l'accès à un traitement diminuait la mortalité du CHC sur cirrhose compensée et décompensée. Cette baisse de mortalité était observée en cas de

traitement palliatif comme la chimio-embolisation avec des HR de 0,46 (0,41 ; 0,42) dans le groupe cirrhose compensée et 0,44 (0,35 ; 0,46) dans le groupe cirrhose décompensée. La diminution de la mortalité était plus particulièrement notable en cas de traitement curatif comme la transplantation hépatique avec des HR de 0,24 (0,13 ; 0,45) dans le groupe cirrhose compensée et 0,10 (0,07 ; 0,13) dans le groupe CHC sur cirrhose décompensée. L'augmentation de la survie au CHC en cas de traitement est bien décrite dans la littérature. Ainsi, l'étude de Goulté *et al.* montrait un taux de survie à 2 ans de 72,2% (HR 0,21 [0,20; 0,22]), en cas de traitement curatif et de 18% (HR 0,46 [0,43; 0,48]), en cas de traitement palliatif (6). Une étude canadienne montrait des résultats similaires avec un taux de survie à 2 ans du CHC de 68% (65,5 ; 70,1) en cas de traitement curatif, de 24,3% (22,3 ; 26,3) en cas de traitement palliatif et de 15,4% (13,7 ; 17,1) en l'absence de traitement (15). L'étude de Goulté *et al.* avait mis en évidence des variations géographiques de survie du CHC en France entre 2009 et 2012 (6). Ces différences étaient expliquées principalement par l'accès à un traitement curatif ou palliatif. Néanmoins, après ajustements sur ces facteurs, il persistait une différence significative de survie du CHC entre départements et régions. Les auteurs évoquaient alors des différences socio-économiques entre les régions et départements pour expliquer ces variations de survie.

Dans notre étude, l'incidence moyenne du CHC était de 8 131 cas par an de 2014 à 2019. Nos chiffres sont comparables à ceux de l'étude de Goulté *et al.* où l'incidence du CHC était de 7 982 nouveaux cas par an (6). Nos chiffres se rapprochent également de ceux de l'Institut National du Cancer où l'incidence du cancer du foie, incluant majoritairement des CHC, était de 8 723 cas en 2012 et de 10 580 cas en 2018. Malgré des chiffres d'incidence du CHC similaires à ceux de la littérature, nous avons effectué notre analyse sur les CHC sur cirrhose en excluant les CHC sans cirrhose. En effet,

bien que le pourcentage de CHC sans cirrhose dans l'analyse de la base locale du CHU de Lille (15%) soit similaire à celui de la littérature (10-20%), le pourcentage de CHC sans cirrhose (50%) obtenu à partir de l'analyse de la base du PMSI était quant à lui largement supérieur à celui décrit dans la littérature. Cela témoigne donc d'une des limites d'utilisation de la base du PMSI, où le codage du statut cirrhose ou non cirrhose du CHC semble erroné, alors même que notre algorithme de codage semble correct. Par ailleurs, on peut également supposer que le CHC puisse être « sur-déclaré » en cas de présence de lésion hépatique compte tenu des chiffres observés.

Le statut socio-économique des patients de notre étude a été déterminé à partir de l'indice de déprivation sociale FDep. Cet indice est tout particulièrement adapté aux études de santé en population française et son utilisation a été validée dans plusieurs études épidémiologiques (16, 17). Néanmoins, cet indice reste macroscopique. La déprivation sociale est certainement associée à d'autres comorbidités individuelles qui peuvent biaiser nos résultats. Les scores de comorbidités de Charlson et Elixhauser ont pu être extraits pour chacun des patients à partir des données du PMSI, sans toutefois pouvoir les intégrer à l'analyse. Il conviendra de faire des études complémentaires les incluant pour éviter des facteurs confondants, mais aussi de confirmer l'influence du statut socio-économique en utilisant d'autres indices de déprivation sociale individuels.

L'impact du statut socio-économique sur la survie du CHC avait déjà été soulevé dans d'autres pays. Une étude réalisée aux Etats-Unis entre 1973 et 2010 avait montré que les patients atteints de CHC avec des revenus faibles avaient une espérance de vie réduite en comparaison aux patients avec des revenus élevés (18). Cette différence de survie s'expliquait essentiellement par l'impossibilité d'accéder à un traitement curatif du CHC en cas de revenus bas. Une autre étude américaine monocentrique

avait conforté cette hypothèse en montrant que le taux de transplantation hépatique pour CHC était significativement plus faible chez les sujets ayant une assurance de base, ne couvrant que certains frais médicaux (19).

En France, malgré l'existence d'un système d'assurance maladie universelle, notre étude montre qu'il persiste des différences de survie du CHC sur cirrhose en fonction du statut socio-économique. Plusieurs hypothèses, concernant principalement la problématique d'accès aux soins, peuvent être évoquées pour expliquer ces variations de survie. La première hypothèse est celle de l'information et l'éducation de la population quant à la nécessité du dépistage du CHC en cas de cirrhose. La connaissance de la nécessité du dépistage du CHC sur cirrhose est probablement moins importante chez les patients avec un faible niveau socio-économique. Cette hypothèse est appuyée par des données de la littérature concernant le dépistage d'autres cancers. Ainsi, une étude française s'intéressant au dépistage du cancer du sein avait montré que la participation la plus faible au dépistage se retrouvait chez les femmes ayant les indices FDep les plus élevés (20). La seconde hypothèse est celle de la problématique de la densité médicale. La distance à parcourir du domicile au centre de soins le plus proche semble être un facteur influençant la survie de nombreux cancers bien que la littérature soit discordante à ce sujet. En effet, une revue de 27 articles s'intéressant à ce paramètre avait montré que le diagnostic de plusieurs cancers était plus tardif et la survie plus faible chez les patients les plus éloignés des centres de santé (21). A l'inverse, une autre étude française de 2018 ne retrouvait pas de différence de survie des patients atteints de CHC liée à la densité de médecins généralistes dans la région Champagne-Ardennes (22). On notera cependant que la prise en charge du CHC relève le plus souvent d'une prise en charge spécialisée avec des filières de soins dédiés. La troisième hypothèse est celle de la problématique

d'accès à un plateau technique adapté. Cet accès impacte directement à la fois le dépistage du CHC mais également le traitement de ce dernier. La difficulté d'accéder à du matériel de dépistage spécifique pourrait ainsi influencer la survie du CHC sur cirrhose. La littérature appuie cette hypothèse avec une étude française s'intéressant au dépistage du cancer du sein (23). Cette étude avait montré que l'utilisation d'un dispositif mobile permettant la réalisation de mammographies avait permis de réduire les inégalités sociales et géographiques du dépistage de ce cancer. Le traitement du CHC est quant à lui généralement mis en œuvre dans des centres experts. L'étude de Goutté *et al.* avait montré une différence significative de survie des patients pris en charge dans des centres hospitaliers universitaires par rapport aux centres hospitaliers périphériques, où les traitements curatifs du CHC ne sont généralement pas mis en œuvre (6). Notre étude conforte cette hypothèse en montrant une différence significative du lieu de prise en charge du CHC en fonction du statut compensé ou décompensé de la cirrhose. Les difficultés d'accès à des soins tertiaires pourraient ainsi expliquer les variations observées.

Le statut socio-économique, à travers la problématique du dépistage et de l'accès géographique aux traitements curatifs, pourrait donc expliquer certaines variations de survie du CHC sur cirrhose. Ces problématiques concernent essentiellement le CHC sur cirrhose compensée. En effet, le CHC sur cirrhose décompensée, inaccessible à un traitement, ne tire pas de bénéfice du dépistage. Néanmoins, notre étude montre qu'il existe des variations de survie du CHC sur cirrhose décompensée en fonction de la déprivation sociale. Ce résultat témoigne probablement d'une problématique plus large, à savoir celle du dépistage de la cirrhose dans des populations à risque. La consommation excessive d'alcool représente la première cause de cirrhose en France (24). Or, la littérature montre que la déprivation sociale favorise les conséquences

médicales de la consommation excessive d'alcool (25). Ainsi, diagnostiquer la cirrhose à un stade précoce et compensé permettrait d'inclure les patients dans un parcours de soins afin de dépister précocement le CHC. Ces données restent encore à vérifier mais suggéraient de mener des campagnes de dépistage du CHC en France dans des populations ciblées de patients défavorisés avec une cirrhose compensée et des campagnes de dépistage de la cirrhose dans des populations défavorisées à risque, notamment parmi les consommateurs excessifs d'alcool.

Notre étude présente plusieurs forces. Il s'agit en effet d'une étude réalisée sur l'ensemble du territoire français avec un échantillon de 24 216 patients. L'analyse de l'influence du statut socio-économique sur la survie du CHC en 2 groupes en fonction du statut compensé ou non de la cirrhose constitue une autre force de l'étude. On notera enfin que la qualité du recueil des données du PMSI a été vérifiée en validant l'algorithme de codage sur la base locale du CHU de Lille.

Notre étude présente cependant plusieurs limites. La première limite est celle liée au codage des données du PMSI. Ensuite, certaines caractéristiques des patients ont pu être mal enregistrées créant ainsi des biais de confusion, non pris en compte dans l'analyse multivariée. Enfin, le statut socio-économique a été défini à partir de l'indice FDep qui est un indicateur géographique macroscopique de la déprivation sociale. Une analyse avec des données individuelles du statut socio-économique serait donc nécessaire pour conforter nos résultats.

VI. Conclusion

Notre étude montre pour la première fois qu'il existe une augmentation significative de la mortalité du CHC sur cirrhose en France en fonction du statut socio-économique. La problématique d'accès aux soins, à travers l'information et l'éducation des populations, les déserts médicaux, le dépistage et l'accès à des centres experts, pourrait expliquer les variations de survie observées. Ces résultats soulignent donc l'importance de développer des programmes de dépistage du CHC et de la cirrhose dans des populations ciblées.

Liste des tableaux

Tableau I : Codes CIM-10 et CCAM utilisés pour l'extraction des données de la population d'étude.....	19
Tableau II : Caractéristiques des patients avec un CHC de 2014 à 2021.....	25
Tableau III : Caractéristiques des patients avec CHC sur cirrhose compensée.....	29
Tableau IV : Caractéristiques des patients avec CHC sur cirrhose décompensée...30	
Tableau V : Analyse univariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose compensée.	33
Tableau VI : Analyse univariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose décompensée.	34
Tableau VII : Analyse multivariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose compensée.	35
Tableau VIII : Analyse multivariée des variables associées à la survie du CHC sur cirrhose décompensée.	36

Liste des figures

Figure 1 : Répartition de la population d'étude selon les séjours du PMSI contenant le code C22.0 (CHC)20

Figure 2A : Courbe de survie du CHC sur cirrhose compensée de 2014 à 2021.....31

Figure 2B : Courbe de survie du CHC sur cirrhose décompensée de 2014 à 2021..31

Références bibliographiques

1. Allaire M, Nault JC. Génétique du carcinome hépatocellulaire.
2. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 1 juill 2018;69(1):182-236.
3. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 1 déc 2017;3(12):1683-91.
4. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, et al. Hepatocellular carcinoma: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. mars 2021;45(2):101590.
5. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. janv 2014;15(1):23-34.
6. Goutté N, Sogni P, Bendersky N, Barbare JC, Falissard B, Farges O. Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country. *J Hepatol*. mars 2017;66(3):537-44.
7. Singal AG, Mittal S, Yerokun OA, Ahn C, Marrero JA, Yopp AC, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. *Am J Med*. sept 2017;130(9):1099-1106.e1.
8. Clavien PA, 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*. janv 2012;13(1):e11-22.

9. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. nov 2005;42(5):1208-36.
10. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. nov 2009;250(5):738-46.
11. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. juill 2003;228(1):235-40.
12. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 14 mai 2020;382(20):1894-905.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 24 juill 2008;359(4):378-90.
14. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. mars 2011;53(3):1020-2.
15. Jembere N, Campitelli MA, Sherman M, Feld JJ, Lou W, Peacock S, et al. Influence of socioeconomic status on survival of hepatocellular carcinoma in the Ontario population; a population-based study, 1990-2009. *PLoS One*. 2012;7(7):e40917.
16. Temam S, Varraso R, Pornet C, Sanchez M, Affret A, Jacquemin B, et al. Ability of ecological deprivation indices to measure social inequalities in a French cohort. *BMC Public Health*. 15 déc 2017;17:956.
17. Letellier N, Carrière I, Cadot E, Berkman L, Goldberg M, Zins M, et al. Individual and neighbourhood socioeconomic inequalities in cognitive impairment: cross-sectional findings from the French CONSTANCES cohort. *BMJ Open*. 18 mars 2020;10(3):e033751

18. Artinyan A, Mailey B, Sanchez-Luege N, Khalili J, Sun CL, Bhatia S, et al. Race, ethnicity, and socioeconomic status influence the survival of patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 1 mars 2010;116(5):1367-77.
19. Sarpel U, Suprun M, Sofianou A, Berger Y, Tedjasukmana A, Sekendiz Z, et al. Disentangling the effects of race and socioeconomic factors on liver transplantation rates for hepatocellular carcinoma. *Clin Transplant*. juin 2016;30(6):714-21.
20. Deborde T, Chatignoux E, Quintin C, Beltzer N, Hamers FF, Rogel A. Breast cancer screening programme participation and socioeconomic deprivation in France. *Prev Med*. oct 2018;115:53-60.
21. Ambroggi M, Biasini C, Del Giovane C, Fornari F, Cavanna L. Distance as a Barrier to Cancer Diagnosis and Treatment: Review of the Literature. *Oncologist*. déc 2015;20(12):1378-85.
22. Barrault F, Dramé M, Heurgue A, Piardi T, Bernard-Chabert B, Hoeffel C, et al. [General practitioner density is not associated with survival in patients with hepatocellular carcinoma]. *Sante Publique*. oct 2018;30(5):679-87.
23. Guillaume E, Launay L, Dejardin O, Bouvier V, Guittet L, Déan P, et al. Could mobile mammography reduce social and geographic inequalities in breast cancer screening participation? *Prev Med*. juill 2017;100:84-8.
24. Rosa I, Denis J, Renard P, Lesgourgues B, et al. A french multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (THE CHANGH COHORT): preliminary results. Abstract 586. EASL 2010.
25. Sydén L, Sidorchuk A, Mäkelä P, Landberg J. The contribution of alcohol use and other behavioural, material and social factors to socio-economic differences in alcohol-related disorders in a Swedish cohort. *Addiction*. nov 2017;112(11):1920-30.

Annexes

Annexe 1A : score de comorbidités de Charlson

	Total		CHC sur cirrhose compensée (2)		CHC sur cirrhose décompensée (3)		P Value
Total	48 786		9 860		14 356		(2)/(3)
Myocardial Infarction	489	1,0%	88	0,9%	127	0,9%	p = 0.9496
Congestive Heart Failure	3 183	6,5%	644	6,5%	1 023	7,1%	p = 0.0723
Periphral Vascular Disease	1 805	3,7%	377	3,8%	529	3,7%	p = 0.5775
Cerebrovascular Disease	1 146	2,3%	240	2,4%	310	2,2%	p = 0.159
Dementia	1 076	2,2%	175	1,8%	276	1,9%	p = 0.403
Chronic Pulmonary Disease	2 646	5,4%	665	6,7%	815	5,7%	p = 0.0007
Connective Tissue Disease-Rheumatic Disease	143	0,3%	28	0,3%	27	0,2%	p = 0.1236
Peptic Ulcer Disease	819	1,7%	177	1,8%	470	3,3%	p < 0.0001
Mild Liver Disease	13 422	27,5%	7 906	80,2%	4 495	31,3%	p < 0.0001
Diabetes without complications	8 957	18,4%	2 162	21,9%	3 155	22,0%	p = 0.9233
Diabetes with complications	1 521	3,1%	349	3,5%	491	3,4%	p = 0.619
Paraplegia and Hemiplegia	681	1,4%	117	1,2%	181	1,3%	p = 0.6063
Renal Disease	2 441	5,0%	453	4,6%	837	5,8%	p < 0.0001
Cancer	40 991	84,0%	9 128	92,6%	11 864	82,6%	p < 0.0001
Moderate or Severe Liver Disease	9 129	18,7%	1 955	19,8%	6 615	46,1%	p < 0.0001
Metastatic Carcinoma	7 796	16,0%	733	7,4%	2 492	17,4%	p < 0.0001
AIDS/HIV	171	0,4%	80	0,8%	42	0,3%	p < 0.0001

Annexe 1B : score de comorbidités d'Elixhauser

	Total		CHC sur cirrhose compensée (2)		CHC sur cirrhose décompensée (3)		P Value
Total	48 786		9 860		14 356		(2)/(3)
Congestive Heart Failure	3 183	6,5%	644	6,5%	1 023	7,1%	p = 0.0723
Cardiac Arrhythmia	5 530	11,3%	1 055	10,7%	1 792	12,5%	p < 0.0001
Valvular Disease	1 174	2,4%	240	2,4%	372	2,6%	p = 0.4432
Pulmonary Circulation Disorders	1 118	2,3%	186	1,9%	416	2,9%	p < 0.0001
Peripheral Vascular Disorders	1 805	3,7%	377	3,8%	529	3,7%	p = 0.5775
Hypertension Uncomplicated	12 006	24,6%	2 752	27,9%	3 753	26,1%	p = 0.0023
Hypertension Complicated	241	0,5%	39	0,4%	82	0,6%	p = 0.0568
Paralysis	681	1,4%	117	1,2%	181	1,3%	p = 0.6063
Other Neurological Disorders	1 857	3,8%	369	3,7%	834	5,8%	p < 0.0001
Chronic Pulmonary Disease	2 646	5,4%	665	6,7%	815	5,7%	p = 0.0007
Diabetes Uncomplicated	8 588	17,6%	2 070	21,0%	3 010	21,0%	p = 0.9626
Diabetes Complicated	1 890	3,9%	441	4,5%	636	4,4%	p = 0.8763
Hypothyroidism	1 065	2,2%	222	2,3%	323	2,2%	p = 0.9944
Renal Failure	2 440	5,0%	453	4,6%	836	5,8%	p < 0.0001
Liver Disease	23 124	47,4%	9 861	100,0%	11 683	81,4%	p < 0.0001
Peptic Ulcer Disease excluding bleeding	274	0,6%	57	0,6%	173	1,2%	p < 0.0001
AIDS/HIV	171	0,4%	80	0,8%	42	0,3%	p < 0.0001
Lymphoma	217	0,4%	34	0,3%	61	0,4%	p = 0.3271
Metastatic Cancer	7 796	16,0%	733	7,4%	2 492	17,4%	p < 0.0001
Solid Tumor without Metastasis	40 991	84,0%	9 128	92,6%	11 864	82,6%	p < 0.0001
Rheumatoid Arthritis-collagen	206	0,4%	41	0,4%	47	0,3%	p = 0.2614
Coagulopathy	1 976	4,1%	539	5,5%	976	6,8%	p < 0.0001
Obesity	2 987	6,1%	890	9,0%	1 037	7,2%	p < 0.0001
Weight Loss	9 957	20,4%	1 405	14,2%	4 343	30,3%	p < 0.0001
Fluid and Electrolyte Disorders	7 846	16,1%	1 179	12,0%	4 011	27,9%	p < 0.0001
Blood Loss Anemia	668	1,4%	127	1,3%	333	2,3%	p < 0.0001
Deficiency Anemia	1 579	3,2%	293	3,0%	648	4,5%	p < 0.0001
Alcohol Abuse	14 319	29,4%	5 801	58,8%	7 594	52,9%	p < 0.0001
Drug Abuse	240	0,5%	88	0,9%	121	0,8%	p = 0.6821
Psychoses	132	0,3%	27	0,3%	51	0,4%	p = 0.2718
Depression	1 275	2,6%	251	2,5%	398	2,8%	p = 0.2826

AUTEUR : Nom : DAUCHY

Prénom : Simon

Date de soutenance : 14 septembre 2022

Titre de la thèse : Étude de l'influence du statut socio-économique sur la survie du carcinome hépatocellulaire en France : étude observationnelle rétrospective à partir des données du PMSI entre 2014 et 2021.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Médecine

DES + FST/option : Hépto-gastro-entérologie

Mots-clés : carcinome hépatocellulaire – statut socio-économique - PMSI

Résumé :

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur maligne du foie qui se développe principalement sur foie de cirrhose. Le CHC, dont le pronostic est très péjoratif, est une tumeur accessible à un dépistage non invasif. On observe d'importantes variations de survie du CHC en France. Ces différences de survie s'expliquent en partie par les traitements du CHC mais des facteurs socio-économiques, responsables d'une problématique d'accès aux soins, pourraient également expliquer ces variations. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'influence du statut socio-économique sur la mortalité du CHC en France.

Patients et méthodes : Cette étude observationnelle rétrospective a été réalisée à partir des données du PMSI de 48 786 patients français atteints d'un CHC sur cirrhose entre 2014 et 2019 avec un suivi jusqu'en 2021. L'impact du statut socio-économique des patients a été évalué à partir de l'indice de déprivation sociale FDep. L'incidence et la survie du CHC sur cirrhose compensée et cirrhose décompensée ont été déterminées. L'impact du statut socio-économique sur la survie du CHC a ensuite été calculé en analyse univariée et multivariée dans le groupe cirrhose compensée et décompensée.

Résultats : Dans notre étude, l'incidence moyenne du CHC était de 8131 cas par an. La survie du CHC sur cirrhose compensée était de 820 jours et de 37 jours sur cirrhose décompensée. La survie du CHC était significativement associée à l'indice FDep en analyse multivariée en cas de cirrhose compensée avec des HR de 1,15 (1,05 ; 1,26), 1,33 (1,21 ; 1,46) et 1,37 (1,26 ; 1,50) et de cirrhose décompensée avec des HR de 1,15 (1,09 ; 1,22), 1,11 (1,05 ; 1,17) et 1,12 (1,06 ; 1,18). La survie du CHC sur cirrhose était également significativement augmentée en cas de traitements palliatif et curatif dans le groupe cirrhose compensée et le groupe cirrhose décompensée.

Conclusion : Cette étude montre une augmentation significative, en France, de la mortalité du CHC sur cirrhose compensée et décompensée en fonction du statut socio-économique.

Composition du Jury :

Président : Pr Philippe MATHURIN

Assesseurs : Pr Sébastien DHARANCY – Dr Amélie BRUANDET – Dr Massih NINGARHARI

Directeur de thèse : Dr Guillaume LASSAILLY