UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Évènements de décompensation hépatique et impact sur la survie chez les patients traités par Atezolizumab-Bevacizumab pour un carcinome hépatocellulaire avancé

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2023 à 16h00
Au Pôle Recherche
Par Léa BRUGES

JURY

Président :
Monsieur le Professeur Philippe MATHURIN

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY
Monsieur le Professeur Alexandre LOUVET
Monsieur le Docteur Stéphane CATTAN

Directeur de thèse :
Monsieur le Docteur Massih NINGARHARI

AVERTISSEMENT

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

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 3

ABREVIATIONS 4

INTRODUCTION 5

MATERIELS ET METHODES 8

Déroulement de l'étude 8
Patients 8
Variables 8
Critères de jugement 9
Analyse statistique 10

RESULTATS 12

Caractéristiques générales des patients 12
Évènements de décompensation de la maladie hépatique chronique 15
Survies et efficacité anti tumorale 18
Impact de la survenue d'un évènement hépatique sur la survie 19

DISCUSSION 22

BIBLIOGRAPHIE 26

ABREVIATIONS

ATZ/BEVA	Atezolizumab-Bevacizumab
AFP	Alpha Foeto-Protéine
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CHU	Centre hospitalier Universitaire
CE	Chimio Embolisation
DOA	Décompensation Oedémato-Ascitique
EASL	European Association for Study of the Liver
EH	Encéphalopathie Hépatique
FOGD	Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale
HTP	Hypertension Portale
IQR	Interquartil Range
MHC	Maladie Hépatique Chronique
MELD	Model for End stage Liver Disease
LVO	Ligature Varices Œsophagiennes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDL 1	Programmed cell Death protein 1
RE	Radio Embolisation
RECIST	Response Evaluation In Solid Tumors
RT	Radiothérapie
SG	Survie Globale
VHB	Virus Hépatite B
VHC	Virus Hépatite C
VO	Varices Œsophagiennes

INTRODUCTION

Les cancers primitifs du foie représentent le 6ème cancer le plus diagnostiqué et la 3ème cause de mortalité par cancer à travers le monde en 2020. 75 à 85% des cancers primitifs du foie sont des carcinomes hépatocellulaires (CHC). Un tiers des patients cirrhotiques, toutes causes confondues, développeront un CHC au cours de leur vie (1,2). Les options thérapeutiques du CHC comprennent des traitements considérés comme curatifs (résection chirurgicale, ablation percutanée, transplantation hépatique), et des traitements considérés comme palliatifs. Ces derniers se divisent en traitements loco-régionaux (chimio-embolisation, radio-embolisation, radiothérapie externe), et en traitements dits « systémiques » (3).

En 2020, l'essai randomisé de phase 3 IMBrave-150 a comparé la combinaison Atezolizumab-Bevacizumab (ATZ/BEVA), association respectivement d'un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (anti-PDL1) et d'un anti-angiogénique (anti-VEGF), au sorafenib, inhibiteur de tyrosine kinase, en tant que traitement de 1e ligne du CHC dit avancé (non accessible aux traitements curatifs ou locorégionaux). La supériorité du traitement par ATZ/BEVA (médiane de survie globale à 19,2 mois contre 13,4 mois sous sorafenib), en a fait le nouveau standard de traitement dans cette indication, avec en France l'utilisation en routine dès juillet 2020. Malgré ces données, plusieurs éléments font discuter l'applicabilité de ces résultats en vraie vie dans une population moins sélectionnée que l'étude pivotale. Dans cette étude, l'étiologie virale était prédominante et les données sur la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente très limitées. La survenue d'évènements hépatiques n'y est pas décrite par un regard hépatologique (4).

La fonction hépatique joue un rôle pronostique majeur dans la prise en charge du CHC, faisant partie des principaux critères pronostiques et pré-thérapeutiques classifiant les patients dans l'algorithme BCLC (3). Cet impact s'observe pour chaque modalité de traitement. Plusieurs séries ont rapporté des résultats inférieurs avec le traitement par ATZ/BEVA par rapport à l'étude

pivotale IMBrave-150 lorsqu'appliquée à une population moins sélectionnée. Dans une étude rétrospective portant sur 35 patients Child-Pugh B, la médiane de survie globale sous ATZ/BEVA était de 6,2 mois. Le grade ALBI, attribué selon un score basé sur le taux d'albumine et de bilirubine totale, et applicable aux patients non-cirrhotiques contrairement au score de Child-Pugh ou le score MELD, a été également associé dans plusieurs séries au pronostic sous traitement par ATZ/BEVA (5,6).

Au-delà de la sévérité pré-thérapeutique de la dysfonction hépatique, le risque d'aggravation de celle-ci sous traitement a été peu documenté. Le risque d'aggravation de l'hypertension portale (HTP) sous ATZ/BEVA est notamment débattu. Le rôle du VEGF dans la physiopathologie de l'HTP est complexe. Dans des modèles pré-cliniques, son inhibition a été associée à une amélioration ou une aggravation de l'HTP selon les études (7). Sur ce point, les données cliniques avec le traitement par ATZ/BEVA sont peu nombreuses. Dans une série monocentrique de 16 patients, il n'était pas observé de modification significative du gradient de pression porto-sus-hépatique à 3 mois de traitement par ATZ/BEVA en comparaison à une mesure baseline (8). Néanmoins, dans l'étude IMBrave-150, la survenue d'hémorragies par RVO était numériquement plus fréquente dans le bras ATZ/BEVA que dans le bras sorafenib (2,4% vs 0,6% respectivement). L'étude intégrait pourtant dans ses critères d'exclusion la présence de varices œsophagiennes ou gastriques non traitées ou non complètement traitées avec saignement ou à haut risque de saignement (4). Plusieurs séries de vraie vie ont depuis rapporté une fréquence de RVO allant de 3 à 21% dans les 12 premiers mois de traitement. La plupart de ces études soulignent la sévérité initiale de l'HTP comme principal facteur de risque de RVO de même que l'invasion tumorale vasculaire (9).

La fréquence de survenue des autres évènements de décompensation hépatique autres que RVO, tel que la décompensation ascitique ou les épisodes d'encéphalopathie hépatique, a été quant à elle peu documentée dans la littérature. Si la mortalité compétitive représentée par la

dysfonction hépatique rend discutable l'initiation du traitement chez des patients déjà décompensés, le bénéfice à la poursuite du traitement lorsque ces évènements surviennent en cours de prise en charge n'est pas connu.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la fréquence, le type et l'impact pronostique des évènements de décompensation hépatique dans une population de patients traités par Atezolizumab-Bevacizumab pour CHC avancé, avec fonction hépatique et état général préservés à baseline, et d'évaluer les facteurs prédictifs de décompensation.

MATERIELS ET METHODES

Déroulement de l'étude

La collection et l'analyse des données ont été déclarées à l'autorité française de protection des données (CNIL) par déclaration au registre du DPO du CHU de Lille, en accord avec la réglementation sur la recherche non interventionnelle rétrospective portant sur des données existantes. L'identification des patients ayant été effectivement traités a été effectuée via le logiciel de prescription et de délivrance de chimiothérapie/immunothérapie du CHU de Lille, CHIMIOWEB. L'ensemble des variables recueillies est issu de soins courants, enregistrés dans les dossiers médicaux informatisés du CHU de Lille.

Patients

Ont été évalués pour inclusion tous les patients majeurs ayant bénéficié d'au moins une cure de traitement par ATZ/BEVA entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022.

Les critères d'exclusion étaient :

- La présence d'une ascite clinique, d'un ictère ou d'une encéphalopathie hépatique avant l'initiation du traitement,
- Un stade ECOG selon l'OMS 2 ou plus,
- Un score de Child-Pugh B7 et plus,
- Un grade ALBI 3 ou plus,
- Les patients perdus de vue après la première perfusion, sans information sur la survenue d'évènements hépatiques, oncologiques et de statut vital.

Variables

Nous avons recueilli les données suivantes à l'initiation du traitement : âge, sexe, stade ECOG selon l'OMS, comorbidités (hypertension artérielle, diabète, antécédent de thrombose artérielle ou veineuse, néoplasie), les facteurs de risque de maladies hépatiques chroniques (dont le caractère sevré ou non d'une consommation excessive d'alcool le cas échéant), les variables

biologiques usuelles, les signes endoscopiques (varices œsophagiennes, gastriques ou ectopiques, gastropathie d'hypertension portale) et scannographiques (épanchement infra-clinique, voies de dérivation) d'hypertension portale, les caractéristiques tumorales (nombre de nodules, présence de métastases, présence d'une thrombose porte, stade BCLC), les traitements anti-tumoraux antérieurs, le dosage d'alpha-fœtoprotéine (AFP). Pour les patients cirrhotiques, le score de Child-Pugh et le MELD ont été recueillis. Pour l'ensemble des patients, les antécédents de décompensation hépatique (décompensation oedémato-ascitique, ictère, rupture de varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique, infection de liquide d'ascite) ont été recueillis et le grade ALBI a été calculé pour tous les patients selon la formule (log10(bilirubine (µmol/L)*0,66) + (Albumine (g/L)*-0,085) (10).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la fréquence de survenue d'une décompensation hépatique définie par l'apparition d'une ascite clinique et/ou d'un ictère et/ou d'une encéphalopathie et/ou d'une rupture de varices œsophagiennes. Ces évènements ont été enregistrés si survenant sous traitement, ou jusqu'à 28 jours après la dernière perfusion d'ATZ/BEVA, ou décès, ou date de point fixée au 30/04/2023, selon la première de ces dates atteintes. En cas d'apparition de plusieurs évènements consécutifs dans le temps chez le même patient, seule la date du 1^{e} évènement survenu était considérée pour le calcul de la fréquence.

Les critères de jugement secondaires sont :

- La réponse radiologique selon RECIST 1.1 à la première réévaluation.
- La meilleure réponse radiologique selon RECIST 1.1.
- Le temps à progression tumorale, défini comme le temps entre l'initiation du traitement par ATZ/BEVA et la date de progression radiologique ou date de dernière nouvelle ou date de point fixée au 30/04/2023.
- Le mode de progression (majoration ou nouvelles lésions intra-hépatiques, majoration ou nouvelles lésions extra-hépatiques, majoration ou nouvelle invasion vasculaire).

- La survie globale (SG), définie comme le temps entre l'initiation du traitement par ATZ/BEVA et la date de décès toute cause, ou date de dernière nouvelle, ou date de point fixée au 30/04/2023.
- La survie post-décompensation (SPD), calculée chez les patients ayant présenté une décompensation, définie comme le temps entre la survenue du 1e évènement de décompensation et la date de décès toute cause ou date de dernière nouvelle ou date de point fixée au 30/04/2023.

Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

L'incidence cumulée du risque de survenue de décompensation a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès en événement concurrent. La recherche de facteurs associés à la survenue d'une décompensation a été réalisée à l'aide d'un modèle de Fine & Gray. Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale et en cas d'hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée, l'association a été évaluée avec le risque de décompensation avant 6 mois et avec le risque de décompensation à 6 mois ou au-delà. Parmi les facteurs significativement associés en analyse univariée, les plus pertinents cliniquement ont été introduits dans un modèle de Fine & Gray multivarié. Les sub-Hazard Ratio (sHR) et leur intervalle de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet. L'impact de la réponse radiologique selon RECIST sur la survenue d'une décompensation a été évaluée à l'aide d'un modèle de Fine & Gray temps-dépendant.

Pour l'analyse multivariée sur la survenue d'une décompensation, les paramètres ayant des valeurs manquantes ont été traités par imputation multiple. Les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse « missing at random » en utilisant la méthode des équations chaînées avec m=20 imputations. Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode « predictive mean matching method » et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomial, ordinale ou multinomial selon le nombre et ordre des modalités) (11). La procédure d'imputation a été réalisée en utilisant les caractéristiques de baseline et les outcomes. Les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputées ont été combinées à l'aide des règles de Rubin (12,13).

La survie globale des patients et la survie post-décompensation chez les patients ayant présenté l'événement ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La recherche des facteurs associés à la survie globale des patients a été réalisée à l'aide d'un modèle de Cox. Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale et, en cas d'hypothèse de proportionnalité des risques non vérifiée, l'association a été évaluée avec la survie avant 6 mois et avec la survie à 6 mois ou au-delà. Parmi les facteurs significativement associés en analyse univariée, les plus pertinents cliniquement ont été introduits dans un modèle de Cox multivarié. Les Hazard Ratio (HR) et leur intervalle de confiance à 95% ont été dérivés des modèles comme mesure de la taille d'effet. L'impact de la survenue d'une décompensation ainsi que l'impact de la réponse radiologique selon RECIST sur la survie globale ont été évalués à l'aide d'un modèle de Cox temps dépendant. Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RESULTATS

Caractéristiques générales des patients

A partir du logiciel de délivrance pharmaceutique CHIMIOWEB, 179 patients ayant bénéficié d'au moins une cure d'ATZ/BEVA entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022 ont été identifiés. Après analyse des dossiers médicaux informatisés, 28 patients ont été exclus : 7 avec un OMS à 2 ou plus, 14 avec un score de Child-Pugh B7 et au-delà, 5 présentant une ascite clinique à l'inclusion, 2 perdus de vue après la première injection de traitement.

Au total, 151 patients ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients sont décrites dans le Tableau 1. En début de traitement, l'âge médian était de 69 ans. 82,8% de la population était de sexe masculin, et 64,9% des patients inclus étaient OMS 0. Une consommation excessive d'alcool était déclarée dans 65,6% des cas, dont 74,7% déclarés sevrés en début de traitement. Les comorbidités comprenaient un diabète dans 48,3% des cas, insulino-dépendant dans 20% des cas, une hypertension artérielle dans 67,5% des cas. Un traitement par anticoagulants était observé dans 16,6% des cas, bétabloquants 44,3% (carvedilol ou propranolol 31,1%, autre bétabloquant 13,2%), statines 22,5%. Parmi les patients ne présentant pas de consommation excessive d'alcool et pas d'étiologie virale B ou C, on observait une stéatose radiologique dans 10,6% ou histologique dans 22,4% des cas.

Concernant la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente, 70,9% des patients présentaient une cirrhose, avec pour ceux-ci, un score Child-Pugh A5 ou A6 dans 58,9% et 41,1% des cas, respectivement, et un MELD médian à 8 (IQR 7,0-10,0). 32,4% des patients ont eu une évaluation histologique du foie non tumoral, retrouvant un score de fibrose F0-F2, F3 ou F4 dans 30,6%, 32,7% ou 36,7% des cas, respectivement. Les patients étaient classés en grade ALBI 1 dans 43,7% des cas et ALBI 2 dans 56,3% des cas. Un antécédent de décompensation hépatique était décrit chez 19,2% des patients : décompensation oedémato-ascitique (DOA), encéphalopathie hépatique (EH), ictère et rupture de varices œsophagiennes (RVO) respectivement chez 9,9%, 4%, 3,3% et 10% des cas.

L'évaluation endoscopique de l'HTP pré-thérapeutique était disponible chez 77,4% des

patients. Chez ces patients, on observait 53,5% de varices tous grades confondus et 52,2% de gastropathie d'hypertension portale. L'imagerie à baseline révélait des voies de dérivation porto-systémiques dans 44,4% des cas et de l'ascite infra-clinique dans 24,5% des cas. Concernant la pathologie tumorale, le stade BCLC était A, B ou C dans 7,9%, 28,5% ou 63,6% des cas respectivement, avec 21,2% d'envahissement macrovasculaire (vp1-2 6%, vp3-4 15,2%). Le taux médian d'AFP était de 29 ng/ml (IQR 6-844).

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population à l'initiation du traitement par Atezolizumab Bevacizumab (n =151)

	Nbr (%)	**Médiane (IQR)**
Age (années)		69,4 (64,2-74,2)
Sexe masculin	125 (82,8)	
ECOG		
0	98 (64,9)	
1	53 (35,1)	
Diabète	73 (48,3)	
Dont insulino-dépendant	31 (42,6)	
Hypertension artérielle	102 (67,5)	
Traitement anti-coagulant	25 (16,6)	
Traitement bêtabloquant		
Carvedilol/propranolol	47 (31,1)	
Autres	20 (13,2)	
Traitement statines	34 (22,5)	
Étiologie de l'hépatopathie		
Consommation excessive d'alcool	99 (65,6)	
Dont sevrée	74 (74,7)	
Virus Hépatite B ou C	17 (11,3)	
Si non liée à l'alcool et non viral		
Stéatose radiologique	16 (10,6)	
Stéatose histologique*	11 (22,4)	
Sévérité de l'hépatopathie		
Cirrhose	107 (70,9)	
Child A5	62 (58,9)	
Child A6	44 (41,1)	
MELD		8 (7,0-10,0)
Histologie*	49 (32,4)	
F0-F2	15 (30,6)	
F3	16 (32,7)	
F4	18 (36,7)	
Sévérité de l'hypertension portale		
Endoscopie pré-thérapeutique	117 (77,4)	

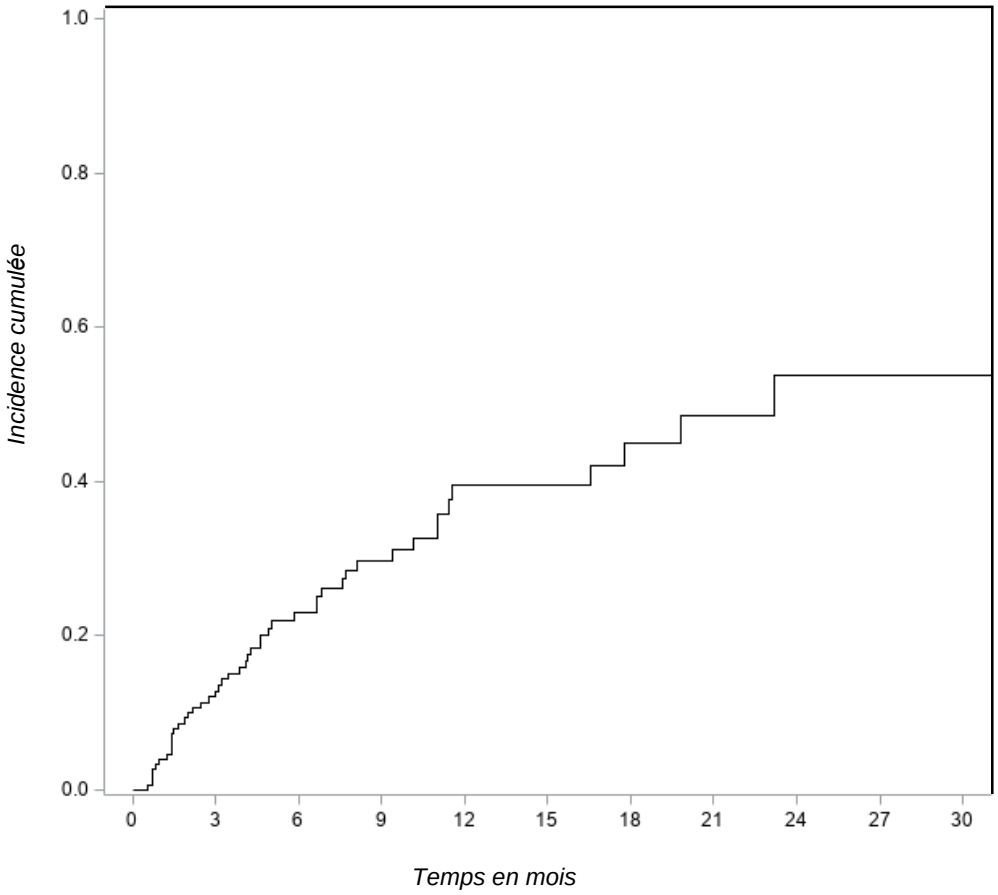
Délai FOGD-C1 (jours)		17 (7-44)
VO grade 1	30 (25,9)	
VO grade 2	31 (26,7)	
VO grade 3	1 (0,9)	
Gastropathie d'HTP	60 (52,2)	
Données radiologiques		
Voies de dérivation	67 (44,4)	
Ascite infra-clinique	37 (24,5)	
Données biologiques		
Plaquettes (G/L)		167,5 (112-250)
TP (%)		84 (75-93)
Albumine (g/L)		38 (34-42)
Bilirubine (mg/L)		7,7 (5-11)
ALBI Grade 1	66 (43,7)	
ALBI Grade 2	85 (56,3)	
Antécédents de décompensation	29 (19,2)	
Ascite clinique	15 (9,9)	
Encéphalopathie hépatique	6 (4)	
Ictère	5 (3,3)	
RVO	10 (6,6)	
Caractéristiques tumorales		
Nombre de nodules		
Unique	20 (13,4)	
2 ou 3 nodules	36 (24,2)	
4 nodules ou plus ou infiltrant	93 (62,4)	
Taille du plus gros nodule (cm)		4 (2,8-8,3)
Envahissement vasculaire	32 (21,2)	
VP 1-2	9 (6)	
VP 3-4	23 (15,2)	
Métastatiques	44 (29,1)	
BCLC		
BCLC A	12 (7,9)	
BCLC B	43 (28,5)	
BCLC C	96 (63,6)	
Ligne systémique		
1e ligne	129 (85,4)	
2e ligne	7 (4,6)	
3e ligne ou au-delà	15 (9,9)	
Traitements antérieurs		
Curatif (résection et/ou ablation)	40 (26,5)	
Loco-régional (CE, RE, RT)	73 (51,7)	
Systémique	22 (14,6)	
AFP (ng/ml)		29 (6,0-844,0)

* : effectifs et pourcentages calculés sur 49 patients avec une analyse histologique.

Évènements de décompensation hépatique

Les patients ont été suivis vis-à-vis du risque d'évènement hépatique sous ATZ/BEVA pendant une médiane de 7,2 mois (IQR 4,2-11,9). L'incidence cumulée de décompensation hépatique était de 23% à 6 mois et de 39% à 12 mois. (Figure 1).

Figure 1: Incidence cumulée de décompensation hépatique sous traitement (n=151)



Exposés	151	117	74	50	29	24	17	11	8	2	1
Evènements	0	18	30	35	43	43	44	45	47	47	47

Quarante-sept patients (31%) ont présenté une décompensation hépatique durant la période d'exposition considérée. Le premier évènement est survenu dans un délai de 4,1 mois (IQR 1,6-7,6). Le type de premier évènement hépatique a été : 30 DOA (63.8%), dont isolées chez 21 patients (44,6%), 14 ictères (29,8%), 7 RVO (14,8%) et 3 EH (6,3%).

Parmi les 47 patients ayant présenté un évènement, 11 (23,4%) étaient en réponse partielle selon RECIST. Trente-quatre patients (72%) ayant présenté un évènement de décompensation ont reçu au moins une cure d'immunothérapie malgré la survenue de cette décompensation. La

poursuite du traitement était aussi fréquente que l'évènement soit une DOA isolée ou un autre type d'évènement (71 vs 73%).

Les facteurs associés à la survenue d'une décompensation sont résumés dans le Tableau 2. En analyse univariée, un diabète (HR 2,02 ; IC95% 1,12 ; 3,64 ; p=0,02), un traitement bêtabloquant spécifique de l'HTP par carvedilol ou propranolol (HR 3,05 ; IC95% 1,70-5,45 ; p=0,0002), un antécédent de décompensation hépatique (HR 2,09 ; IC95% 1,14 ; 3,82 ; p=0,02) et plus particulièrement un antécédent de décompensation oedémato-ascitique (HR 2,12 ; IC95% 1,02 ; 4,43 ; p=0,04) et de rupture de varices œsophagiennes (HR 2,89 ; IC95% 1,42 ; 5,89 ; p=0,003), l'albumine (HR 0,88 par g/l ; IC95% 0,84 ; 0,94 ; p<0,0001), la bilirubine (HR 1,11 par mg/l ; IC95% 1,05 ; 1,2 ; p=0,0005), le MELD (HR 1,13 par point ; IC95% 1,01 ; 1,26 ; p=0,03), le score de Child-Pugh A6 versus A5 (HR 2,69 ; IC95% 1,38 ; 5,27 ; p=0,004), le grade ALBI 2 versus ALBI 1 (HR 4,35 ; IC95% 2,12 ; 8,90 ; p<0,0001), la présence de VO quel que soit le grade (HR 5,26 ; IC95% 2,17 ; 12, 73 ; p=0,0002), la présence de voies de dérivation en imagerie (HR 1,92 ; IC95% 1,08 ; 3,42 ; p=0,03), la présence d'ascite infra-clinique en imagerie (HR 5,32 ; IC95% 3,03 ; 9,34 ; p<0,0001), un envahissement macrovasculaire (HR 2,97 ; IC95% 1,18 ; 7,44 ; p=0,02), un stade BCLC C versus BCLC A (HR 0,37 ; IC95% 0,14 ; 0,98 ; p=0,04) et une progression selon RECIST 1.1 à la 1e imagerie de réévaluation (HR 4,39 ; IC95% 1,23 ; 15,7 ; p=0,02), sont associés au risque de décompensation de la maladie hépatique chronique sous traitement.

En analyse multivariée, le grade ALBI 2 versus ALBI 1 (HR 3,01 ; IC 95% 1,5 ; 6,01 ; p=0,002) et la présence d'ascite infra-clinique en imagerie (HR 4,21 ; IC95% 2,21 ; 7,9 ; p<0,0001) étaient significativement associés à la survenue d'une décompensation de la maladie hépatique chronique sous ATZ/BEVA.

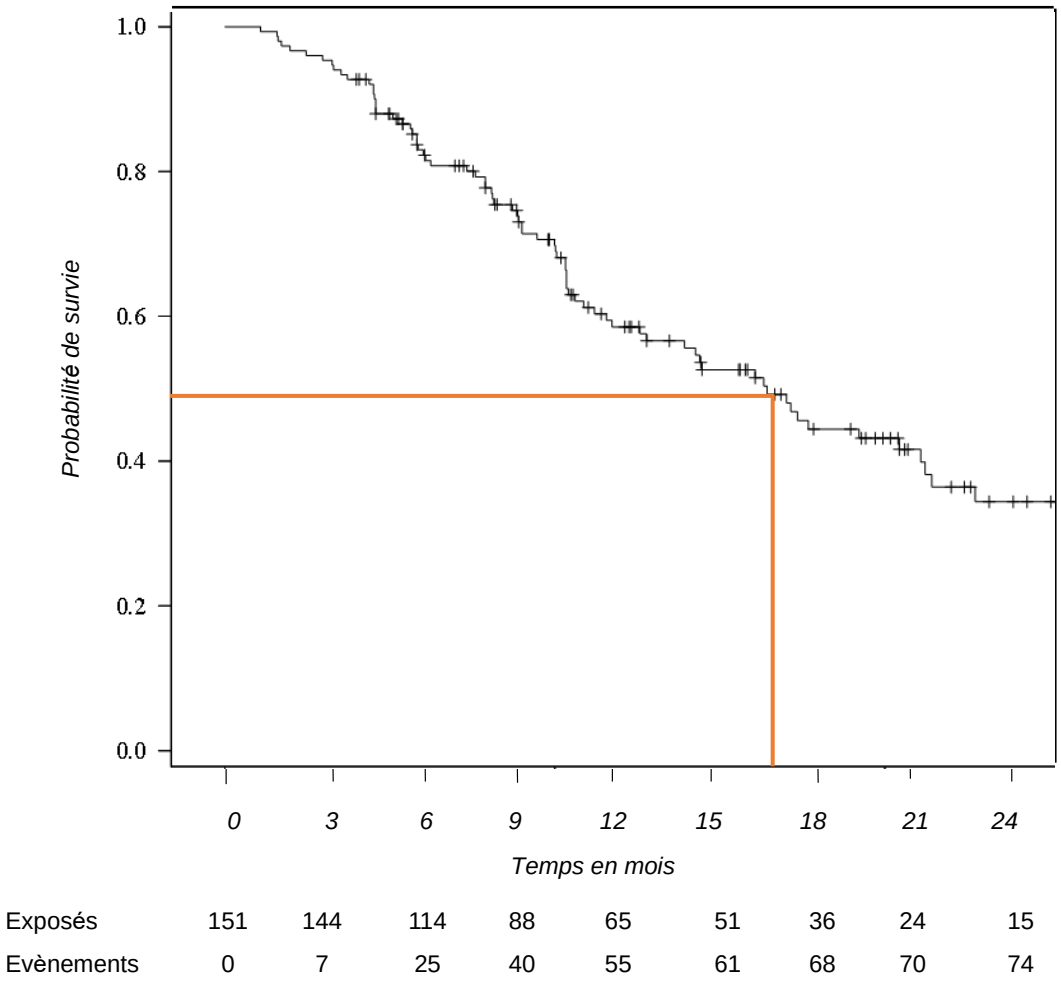
Tableau 2 : Facteurs associés à la survenue d'un évènement de décompensation hépatique sous traitement

		Analyse univariée			Analyse multivariée		
	n disponible	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Age	151	0,97	0,95-1,00	0,1	-	-	-
Stade OMS 1 (vs. 0)	151	0,96	0,53-1,74	0,9	-	-	-
Diabète	151	2,02	1,12-3,64	0,02	-	-	-
Traitement anticoagulant	151	1,53	0,72-3,26	0,26	-	-	-
Traitement beta bloquant	151						
Carvedilol-Propranolol		3,05	1,70-5,45	0,0002	1,57	0,63-3,9	0,32
Autres		0,97	0,31-3,04	0,96	0,98	0,35-2,7	0,97
Traitement statines	151	0,94	0,45-1,93	0,86	-	-	-
Cirrhose	151	1,06	0,55-2,02	0,86	-	-	-
Consommation excessive alcool	151	1,04	0,57-1,91	0,89	-	-	-
Antécédent de décompensation de la MHC	151	2,09	1,14-3,82	0,02	0,56	0,25-1,28	0,17
DOA		2,12	1,02-4,43	0,04	-	-	-
RVO		2,89	1,42-5,89	0,003	-	-	-
TP (par %)	151	0,98	0,96-1,00	0,05	-	-	-
Albumine (par mg/l)	151	0,88	0,84-0,94	<0,0001	-	-	-
Bilirubine (par mg/l)	151	1,11	1,05-1,2	0,0005	-	-	-
MELD (par point)	107	1,13	1,01-1,26	0,03			
Hépatopathie (vs. cirrhose Child A5)	151				-	-	-
Cirrhose Child A6		2,69	1,38-5,27	0,004	-	-	-
Fibrose F3		2,50	0,97-6,47	0,06	-	-	-
Fibrose F0-F2		1,06	0,40-2,82	0,9	-	-	-
ALBI grade 2 (vs 1)	151	4,35	2,12-8,90	<0,0001	3,01	1,5-6,01	0,002
VO baseline (tous grades)	117	5,26	2,17-12,73	0,0002	-	-	-
VO grade 1 (vs 0)		2,86	1,08-7,55	0,03	1,10	0,45-2,72	0,82
VO grade 2/3 (vs 0)		5,97	2,49-14,28	<0,0001	1,72	0,7-4,3	0,24
Imagerie HTP	151						
Voies dérivation		1,92	1,08-3,42	0,03	-	-	-
Ascite		5,32	3,03-9,34	<0,0001	4,21	2,21-7,9	<0,0001
Envahissement macro vasculaire	151	2,97	1,18-7,44	0,02	-	-	-
Stade BCLC (vs BCLC A)	151						
BCLC B		0,38	0,13-1,11	0,08	-	-	-
BCLC C		0,37	0,14-0,98	0,04	-	-	-
Réponse RECIST 1.1 premier scanner (vs. stabilité)	148						
Progression		4,39	1,23-15,7	0,02	-	-	-
Réponse partielle		0,54	0,19-1,53	0,25	-	-	-

Survies et efficacité antitumorale

La survie globale médiane de notre cohorte est de 16,4 mois (IC95% 11,7 ; 21,09) (Figure 2). Le taux survie est de 58% (IC95% 0,49 ; 0.66) à 12 mois et 34% (IC95% 0,24 ; 0,44) à 24 mois.

Figure 2 : Survie globale



Exposés	151	144	114	88	65	51	36	24	15
Evènements	0	7	25	40	55	61	68	70	74

La réponse tumorale selon RECIST 1.1 a été évaluable chez 148 patients (3 patients étant décédés avant toute imagerie de réévaluation). A la 1e imagerie (délai médian de réalisation 1,8 mois, IQR 1,7-2), la réponse radiologique était classée : progression n=26 (17,6%), stabilité n=102 (68,9%), réponse partielle n=20 (13,5%).

Parmi les patients classés en stabilité au 1e scanner, 24 (31%) atteignaient ultérieurement une réponse partielle ou complète dans un délai médian de 5,9 mois (IQR 4-7,1), et 38 (49%) finissaient par progresser dans un délai médian de 7,3 mois (IQR 4,2-10,1). La meilleure réponse RECIST était : progression n=26 (17,6%), stabilité n=78 (52,7%), réponse partielle n=41 (27,7%),

complète n=3 (2%). En cas de meilleure réponse partielle ou complète, 37 patients (84%) ont maintenu cette réponse jusqu'à la fin du suivi.

Au total, 66 patients (43,7%) ont présenté une progression tumorale. Le temps à progression était de 6,1 mois (IQR 3,3-10,7). Le type de progression était : une majoration des lésions intra-hépatiques connues pour n=26 (36,6%), une apparition ou majoration d'envahissement macro-vasculaire pour n=19 (26,8%), l'apparition de nouvelles lésions intra-hépatiques pour n=17 (23,9%), une progression métastatique extra-hépatique pour n=9 (12,7%). Parmi les 74 patients ayant interrompu le traitement pour progression ou toxicité, 41 (54,5%) ont bénéficié d'une nouvelle ligne de traitement systémique.

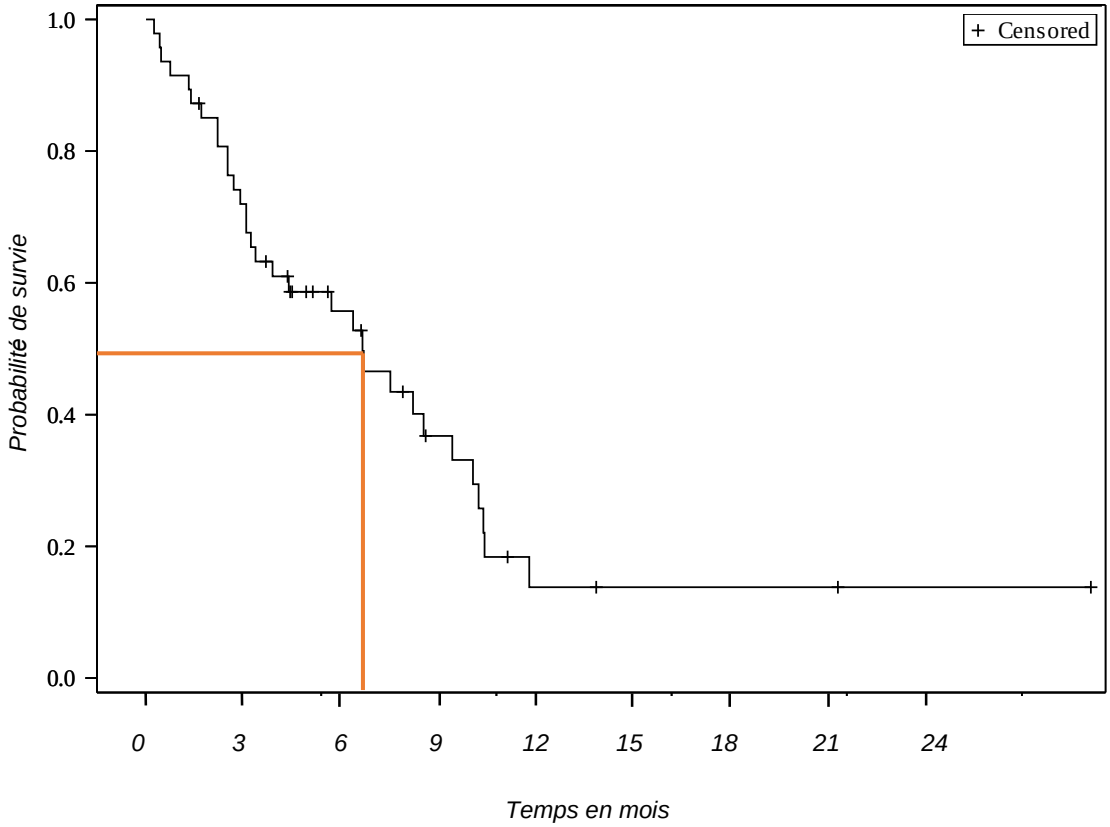
Impact de la survenue d'un évènement hépatique sur la survie

La survie globale médiane à partir de la date du premier évènement de décompensation est de 6,2 mois (IC 95% 2,9 ; 8,7) (Figure 3). Il n'y avait pas de différence significative en termes de survie globale selon que le 1^{e} évènement soit une décompensation œdémato-ascitique seule ou un autre type d'évènement (7,6 vs 6,2 mois, p=0,78). Les patients présentant une décompensation bénéficiaient moins fréquemment de l'initiation d'une nouvelle ligne de traitement systémique lorsqu'une progression tumorale était observée que les patients n'en ayant pas présenté (24% vs. 67% respectivement, p<0,003).

Les facteurs associés à une diminution de la survie globale sont présentés dans le tableau 3. En analyse univariée, un traitement anticoagulant (HR 2,06 ; IC95% 1,07 ; 3,92 ; p=0,03), un traitement par carvedilol ou propranolol (HR 1,87 ; IC95% 1,13 ; 3,08, p=0,015), l'albumine (HR 0,93 ; IC95% 0,87 ; 0,97 ; p=0,002), le grade ALBI 2 versus ALBI 1 (HR 1,88 ; IC95% 1,17 ; 3,03 ; p=0,009), la présence d'ascite infra-clinique en imagerie (HR 1,91 ; IC95% 1,15-3,14 ; p=0,01) étaient significativement associés à la survie globale. Aucun de ces facteurs n'atteignait la significativité en analyse multivariée, bien qu'une tendance soit observée pour le grade ALBI 2 (HR 1,60 ; IC95% 0,97-2,65 ; p=0,07).

Dans l'analyse incluant les variables temps-dépendantes, la survenue d'une décompensation hépatique était significativement associée avec la mortalité globale (HR 3,95 ; IC95% 2,48 ; 6,29 ; p<0,0001 pour décès avant 6 mois ; HR 2,98 ; IC95% 1,45 ; 6,15 ; p=0,003 pour décès au-delà de 6 mois). De même, une progression lésionnelle selon RECIST 1.1 versus une stabilité (HR 2,32 ; IC95% 1,37-3,92 ; p=0,002), était associée à une diminution de la survie globale, tandis que la réponse partielle ou complète selon RECIST 1.1 était associée à une meilleure survie globale (HR 0,38 ; IC95% 0,18-0,82 ; p=0,01).

Figure 3 : Survie globale après un premier évènement de décompensation hépatique



Exposés	47	30	18	9	3	2	2	1	1
Evènements	0	16	21	27	32	32	32	32	32

Tableau 3 : Facteurs associés à la survie globale

	n disponible	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	151	**HR**	**IC95%**	**p**	**HR**	**IC95%**	**p**
Age	151	0,99	0,97-1,02	0,72	-	-	-
Stade OMS 1 (vs. 0)	151	1,57	0,98-2,51	0,06	-	-	-
Traitement anticoagulant	151	2,06	1,07-3,92	0,03	1,68	0,87-3,22	0,12
Traitement beta bloquant	151						
Carvedilol-Propranolol	151	1,87	1,13-3,08	0,02	1,39	0,81-2,38	0,23
Autres	151	1,62	0,82-3,19	0,16	1,57	0,8-3,11	0,2
Traitement statines	151	1,04	0,60-1,78	0,89	-	-	-
Cirrhose (< 6 mois de traitement)	151	0,70	0,31-0,59	0,4	-	-	-
Consommation excessive Alcool	151	0,88	0,55-1,40	0,58	-	-	-
Antécédent de décompensation de la MHC	151	1,61	0,95-2,75	0,08	-	-	-
Plaquettes (par G/l) (< 6 mois de traitement)	151	1,00	0,99-1,00	0,12	-	-	-
TP (par %)	151	0,99	0,98-1,01	0,52	-	-	-
Albumine (par mg/l)	151	0,93	0,87-0,97	0,002	-	-	-
Bilirubine (par mg/l)	151	1,05	0,99-1,10	0,06	-	-	-
MELD (par point)	107	1,06	0,96-1,18	0,23	-	-	-
Hépatopathie (vs. cirrhose Child A5)	151						
Cirrhose Child A6		1,18	0,69-2,05	0,53	-	-	-
Fibrose F3	151	0,77	0,34-1,76	0,54	-	-	-
Fibrose F0-F2	117	1,14	0,61-2,12	0,67	-	-	-
ALBI grade 2 (vs 1)	151	1,88	1,17-3,03	0,009	1,61	0,96-2,71	0,07
VO baseline (tous grades)	117	1,48	0,87-2,52	0,14	-	-	-
VO grade 1 (vs 0)		1,25	0,66-2,36	0,48	-	-	-
VO grade 2/3 (vs 0)		1,51	0,82-2,87	0,18	-	-	-
Imagerie HTP	151						
Voies dérivation		1,15	0,72-1,83	0,56	-	-	-
Ascite		1,91	1,15-3,14	0,01	1,49	0,87-2,55	0,14
Envahissement macro vasculaire	151	0,91	0,52-1,61	0,76	-	-	-
Stade BCLC (vs BCLC A)	151						
BCLC B		0,52	0,21-1,29	0,16	-	-	-
BCLC C		0,65	0,28-1,54	0,33	-	-	-
AFP (par ng/ml)	151	1	1-1	0,86	-	-	-
Décompensation hépatique	151						
Mortalité <6 mois		3,95	2,48-6,29	<0,0001	-	-	-
Mortalité entre 6 et 12 mois		2,98	1,45-6,15	0,003	-	-	-
Mortalité après 12 mois		2,48	0,93-6,45	0,06	-	-	-
Meilleure réponse RECIST 1.1 (vs. Stabilité)	148						
Progression		2,32	1,37-3,93	0,002	-	-	-
Réponse partielle ou complète		0,38	0,18-0,82	0,01	-	-	-

DISCUSSION

Cette étude souligne la problématique fréquente que constitue les évènements de décompensation hépatique chez les patients traités par Atezolizumab-Bevacizumab pour carcinome hépatocellulaire avancé. Elle témoigne de leur impact sur la survie globale, quelle que soit la réponse tumorale selon RECIST. Le risque de décompensation est fortement associé à la sévérité de l'hypertension portale. La survenue d'une ascite isolée est l'évènement le plus fréquent (près de la moitié des cas), mais ne semble pas être moins grave que d'autres types de décompensation. Les ruptures de VO ne sont pas la problématique prédominante de ces patients. Cette étude appelle à une prise en charge nécessairement mixte hépato-gastro-entérologique et oncologique du CHC avancé.

Notre étude observe la survenue d'une décompensation hépatique clinique chez près d'1 patient sur 3. Cette fréquence importante a été observée dans une population respectant pourtant les critères de fonction hépatique qui permettaient l'inclusion dans l'étude pivotale IMBrave-150 (Child-Pugh A, OMS 0 ou 1, bilirubine inférieure à 3 fois la limite supérieure de la normale, albumine > 28 g/l, absence d'ascite clinique ou d'encéphalopathie). Elle est supérieure également à la fréquence de 9,5% rapportée de l'aggravation ou de l'apparition d'ascite dans le sous-groupe IMBrave-In d'une étude rétrospective de vie réelle portant sur 147 patients traités par ATZ/BEVA en Allemagne et en Autriche, et se rapproche des 39,5% dans le sous-groupe IMBrave-Out (5). Cette variabilité souligne les limites du seul score de Child-Pugh comme critère d'évaluation de la fonction hépatique avant l'initiation d'un traitement systémique du CHC, et suggère en particulier que les seuils d'albumine, de bilirubine et de quantité d'ascite ne sont peut-être pas assez sélectifs.

La survenue d'une décompensation impacte significativement la mortalité des patients initiant un traitement par Atezolizumab-Bevacizumab, avec une médiane de survie d'environ 6 mois à partir de l'évènement. La survie globale de notre cohorte apparaît plus faible que celle

observée dans IMBrave-150, comme rapporté par plusieurs séries rétrospectives et prospectives de vie réelle (5,9). Cette observation contraste avec des taux de réponse tumorale selon les critères RECIST comparables à l'étude pivotale (29,7% versus 28% dans les résultats actualisés d'IMBrave-150) (14). Elle pourrait refléter le risque de mortalité compétitive par décompensation hépatique plus important dans notre cohorte, mais également la lourdeur des comorbidités non-hépatiques d'une population européenne avec consommation excessive d'alcool et éléments du syndrome métabolique plus prévalents. Ces différences marquées de survie globale appellent à la stratification des patients inclus dans les essais de traitement systémique du CHC selon la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente, selon des critères à définir.

Notre étude confirme le lien entre carcinome hépatocellulaire et hypertension portale. La présence d'un CHC est un facteur pronostique majeur après évènement hépatique en lien avec l'hypertension portale. Les évènements hépatiques en lien avec l'hypertension portale apparaissent prépondérants sous Atezolizumab-Bevacizumab. La fréquence des ruptures de VO est certes d'environ 5%, mais n'est pas la problématique prédominante, alors qu'elle est celle ayant fait l'objet de l'essentiel des études sur le risque hépatique (8). L'apparition d'une ascite, et ce dès le stade infra-clinique de l'épanchement péri-hépatique, même isolée, c'est-à-dire sans ictère, encéphalopathie ou hémorragie associée, est de loin l'évènement le plus fréquent. Son impact pronostique sur le risque de décompensation ultérieure mais aussi sur la survie globale doit la faire considérer comme un tournant évolutif de l'hépatopathie sous traitement par ATZ/BEVA. Notre étude suggère qu'une ascite même minime et infra-clinique doit être prise en compte lors de l'évaluation pré-thérapeutique et la décision de mise sous traitement.

L'identification des patients à risque, et en conséquence la place des traitements préventifs de la décompensation, sont des enjeux cruciaux (15). De manière attendue, les principaux facteurs de risque de décompensation dans notre série sont en lien avec la sévérité pré-thérapeutique de l'hypertension portale. Elle résonne avec le contexte récent des

recommandations Baveno VII, où l'utilisation des bêtabloquants pour prévenir la décompensation hépatique chez les patients avec hypertension portale « cliniquement significative » a été recommandée (16). Cependant, aucun des critères de sélection proposés par Baveno VII n'apparaît fiable dans la population des patients avec CHC. La mesure du gradient n'est pas fiable en cas d'invasion tumorale portale. L'élastométrie hépatique et le taux de plaquettes sont également d'interprétation difficile, notamment en cas de lésions du lobe droit ou de syndrome inflammatoire d'origine tumorale (17). De même, les approches radiologiques d'estimation du volume et de la surface hépatique peuvent être prises en défaut par le volume tumoral. L'utilité d'autres approches telles que l'élastométrie splénique doit encore être démontrée chez les patients avec CHC et en particulier avant traitement par ATZ/BEVA (18). La présence de varices tout grade, d'épanchement même minime, d'antécédents d'ascite, et d'invasion tumorale portale pourraient constituer des critères simples et non équivoques de sélection pour de futures études prospectives évaluant le bénéfice de traitements préventifs de la décompensation dans cette population.

Enfin, ces données confirment la problématique complexe de mortalité compétitive entre cancer et hépatopathie lors de prise en charge des patients atteints de CHC avancé. Il est important de souligner qu'elle ne permet pas d'établir un lien de causalité entre exposition au traitement et risque de décompensation. Cependant, elle témoigne du risque de futilité du traitement antitumoral chez les patients en décompensation, notamment en raison de la précocité d'apparition de ces évènements (médiane d'environ 4 mois après initiation du traitement) et d'une survie faible au décours (médiane d'environ 6 mois). Cette problématique semble se poser quelle que soit la réponse tumorale. Bien que la survenue d'une progression tumorale semble associée à un risque majoré de décompensation hépatique, celle-ci est observée dans près d'un quart des cas chez des patients en réponse tumorale partielle selon les critères RECIST. Même chez ces patients, le bénéfice théorique associé à cette réponse tumorale pourrait être remis en cause. Le risque de décompensation doit être pris en compte en cas de stratégie de « downstaging » ou de

combinaison avec des traitements locaux. Il impacte également l'accès à une nouvelle ligne de traitement pour les patients présentant une progression tumorale. Le maintien ou non du traitement en cas de décompensation, même en cas de « simple » ascite isolée, doit être questionné. Des études avec de plus larges effectifs de patients présentant une décompensation devront préciser les critères devant amener ou non à l'interruption du traitement antitumoral.

Notre étude présente plusieurs limites, dont son caractère monocentrique et rétrospectif. Néanmoins, la population incluse est sélectionnée et respecte les critères de fonction hépatique imposés par l'étude pivotale d'IMBrave-150. Elle présente une plus grande homogénéité que les séries publiées de vie réelle et permet d'estimer le risque de décompensation dans des conditions conventionnelles. Le manque de standardisation des critères de poursuite ou d'arrêt de traitement et le manque de puissance ne permettent pas d'identifier des facteurs pronostiques de survie après décompensation. Ce manque de puissance ne permet pas en l'état la démonstration en analyse multivariée de l'impact sur la survie globale de critères comme la présence d'épanchement infra-clinique, mais appelle à l'extension de ce travail pour répondre à ces questions irrésolues. Elle soutient également l'intérêt de cohortes prospectives pour l'évaluation du bénéfice en vie réelle des traitements approuvés du CHC avancé, comme la cohorte CHIEF.

En conclusion, les évènements hépatiques sous ATZ/BEVA sont fréquents et le plus souvent en lien avec l'hypertension portale. Ils impactent significativement le pronostic des patients et le bénéfice du traitement antitumoral. L'identification des patients à risque, la place des traitements préventifs et la stratification des patients selon leur risque hépatique dans les essais évaluant les traitements antitumoraux dans le CHC avancé sont des enjeux majeurs pour les futures études. La prise en charge du CHC avancé doit être mixte, hépato-gastro-entérologique et oncologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA A Cancer J Clin. mai 2021;71(3):209-49.

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. juill 2018;69(1):182-236.

3. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Journal of Hepatology. mars 2022;76(3):681-93.

4. 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.

5. de Castro T, Jochheim LS, Bathon M, Welland S, Scheiner B, Shmanko K, et al. Atezolizumab and bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma with impaired liver function and prior systemic therapy: a real-world experience. Ther Adv Med Oncol. janv 2022;14:175883592210802.

6. Deng M, Ng SWY, Cheung ST, Chong CCN. Clinical application of Albumin-Bilirubin (ALBI) score: The current status. The Surgeon. juin 2020;18(3):178-86.

7. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. Gastroenterology. mars 2004;126(3):886-94.

8. Larrey E, Campion B, Evain M, Sultanik P, Blaise L, Giudicelli H, et al. A history of variceal bleeding is associated with further bleeding under atezolizumab–bevacizumab in patients with HCC. Liver International. déc 2022;42(12):2843-54.

9. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, Schönlein M, von Felden J, Schulze K, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. Hepatology. oct 2022;76(4):1000-12.

10. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of Liver Function in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A New Evidence-Based Approach—The ALBI Grade. JCO. 20 févr 2015;33(6):550-8.

11. Buuren SV, Groothuis-Oudshoorn K. **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in *R*. J Stat Soft [Internet]. 2011 [cité 9 sept 2023];45(3). Disponible sur: http://www.jstatsoft.org/v45/i03/

12. Rubin DB. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys [Internet]. 1re éd. Wiley; 1987 [cité 9 sept 2023]. (Wiley Series in Probability and Statistics). Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470316696

13. Li K, Meng X, Raghunathan T, Rubin D. Significance levels from repeated p-values with multiply-imputed data. Statistica Sinica 1991;1(1):65-92.

14. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology. avr 2022;76(4):862-73.

15. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. Journal of Hepatology. mars 2023;78(3):658-62.

16. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. Journal of Hepatology. avr 2022;76(4):959-74.

17. Allaire M, Campion B, Demory A, Larrey E, Wagner M, Rudler M, et al. Baveno VI and VII criteria are not suitable for screening for large varices or clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. août 2023;58(3):346-56.

18. Souhami A, Sartoris R, Rautou PE, Cauchy F, Bouattour M, Durand F, et al. Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. JHEP Reports. oct 2020;2(5):100147.

AUTEURE : Nom : BRUGES **Prénom : LEA**
Date de soutenance : 27 septembre 2023

Titre de la thèse : Évènements de décompensation hépatique et impact sur la survie chez les patients traités par ATEZOLIZUMAB-BEVACIZUMAB pour un carcinome hépatocellulaire avancé.

Thèse - Médecine - Lille 2023
Cadre de classement : Médecine
DES : *Hépato-Gastro-Entérologie* **FST** *: Oncologie Médicale*
Mots-clés : carcinome hépatocellulaire – immunothérapie – décompensation hépatique

Résumé :

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC) survient dans plus de 95% des cas sur une hépatopathie sous-jacente. L'incidence, le type et le rôle pronostique des décompensations hépatiques sous traitement par Atezolizumab-Bevacizumab (A/B) ont été peu évalués.

Matériels et Méthodes : Étude monocentrique rétrospective au CHU de Lille, incluant les patients sans cirrhose ou avec cirrhose compensée Child A, OMS 0-1, traités par A/B pour CHC avancé entre le 01/07/2020 et le 31/12/2022. La survenue d'une décompensation hépatique (DH) (définie par ascite et/ou ictère clinique et/ou encéphalopathie hépatique et/ou rupture de varices œsophagiennes-RVO) a été observée jusqu'à 28 jours après la dernière perfusion d'A/B ou décès ou date de point (30/04/2023). Les facteurs associés au risque de DH ont été analysés par modèle de Fine & Gray. L'impact de la DH sur la survie globale a été analysée par modèle de Cox.

Résultats : Cent-cinquante et un patients (cirrhose 71%, liée à l'alcool 65% dont 74% sevrée, plaquettes médiane 167 G/l (IQR 112-250), TP 84% (75-93), bilirubine 7,7mg/l (5-11), albumine 38 g/l (34-42), BCLC-C 64%, thrombose vp3-4 15%) ont été inclus. La survie globale médiane était de 16,4 mois (IC95 11,7 ; 21,09). 47 patients (31%) ont présenté une DH (dont ascite isolée n=21, RVO n=7), dans un délai médian de 4,1 mois (IQR1,6-7,6) après 1^{e} cure. La survie médiane après DH était de 6,2 mois (IC95% 2,9 ; 8,7). En analyse univariée, un diabète (p=0,02), un traitement par propranolol ou carvedilol (p=0,0002), un antécédent de décompensation de MHC (p=0,02), un grade ALBI 2 (p<0,0001), des varices tous grades (p=0,0002), la présence d'ascite infraclinique en imagerie (HR 5,32, IC95% 3,03-9,34 ; p<0,0001). En analyse multivariée, un grade ALBI 2 (HR 3,01 ; IC95% 1,5-6,01 ; p=0,002), et la présence d'ascite radiologique (HR 4,21 ; IC95% 2,21-7,9 ; p<0,0001) restaient associés de manière indépendante au risque de DH. La survenue d'une DH était associée à une réduction de l'accès à une nouvelle ligne systémique (p=0,003) et à la mortalité globale (HR 3,95 ; IC95% 2,48 ; 6,29 ; p<0,0001 pour décès avant 6 mois ; HR 2,98 ; IC95% 1,45 ; 6,15 ; p=0,003 pour décès au-delà de 6 mois).

Conclusion : La survenue d'une DH (le plus souvent sous forme d'ascite isolée, peu fréquemment une RVO) concerne près d'1 patient sous A/B sur 3, et impacte la survie globale. Elle peut survenir quelle que soit la réponse tumorale. L'hypertension portale semble être la problématique prédominante. La prise en charge du CHC est une problématique mixte hépato-gastro-entérologique et oncologique.

<u>Composition du Jury</u> :

Président : Pr. Philippe MATHURIN

Assesseurs : Pr. Sébastien DHARANCY – Pr. Alexandre LOUVET – Dr. Stéphane CATTAN

Directeur de thèse : Dr. Massih NINGARHARI