AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Guillaume CONROY

le 21 Septembre 2016

Etude de l'impact pronostique des scores d'inflammation sur la survie globale chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire de stade avancé traités par sorafenib

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur **Jean-Pierre Bronowicki**	Président
Monsieur le Professeur **Didier Peiffert**	Juge
Monsieur le Professeur **Ahmet Ayav**	Juge
Madame le Docteur **Laurence Chone**	Juge

1er septembre 2016

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen Pr
Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER
Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission
Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Chantal KOHLER
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========
DOYENS HONORAIRES
Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER Professeur Henry COUDANE

==========
PROFESSEURS HONORAIRES
Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Jean AUQUE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL - Pierre MATHIEU Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT – Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Pierre BEY - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Alain GERARD - Professeure Michèle KESSLER – Professeur François KOHLER
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ Professeure Simone GILGENKRANTZ – Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur François PLENAT Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Paul VERT
Professeur Michel VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)*** Professeur Christo CHRISTOV– Professeur Bernard FOLIGUET **3ème sous-section :**
(Anatomie et cytologie pathologiques)
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*** Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER **2ème sous-section :**
(Parasitologie et Mycologie)
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur François ALLA - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT – Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : ***(Réanimation ; médecine d'urgence)***

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY **3ème sous-section :** ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*** Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU - Professeur Patrick NETTER

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)***

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*** Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN **4ème sous-section :** ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)*** Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT - Professeur Yves MARTINET

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*** Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET **3ème sous-section :** ***(Néphrologie)***

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)*** Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY **2ème sous-section :** ***(Chirurgie générale)***

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : ***(Médecine générale)***

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD - Professeur Jean-Luc GEORGE
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER
43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Jean-Marie ESCANYE
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY - Docteur Pedro TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS *(stagiaire)*
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN *(stagiaire)*
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET - Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL
Monsieur Alain DURAND

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA - Monsieur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Céline HUSELSTEIN - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section: PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) *Brown University, Providence (U.S.A)* Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) *Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)* Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) *Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A) Université de Pennsylvanie (U.S.A)* Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) *Université d'Helsinki (FINLANDE)* Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)* Professeur Daniel G. BICHET (2001) *Université de Montréal (Canada)* Professeur Marc LEVENSTON (2005) *Institute of Technology, Atlanta (USA)*
Professeur Brian BURCHELL (2007) *Université de Dundee (Royaume-Uni)* Professeur Yunfeng ZHOU (2009) *Université de Wuhan (CHINE)*
Professeur David ALPERS (2011) *Université de Washington (U.S.A)* Professeur Martin EXNER (2012) *Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

Remerciements

A mon Maître et président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
Professeur d'HépatoGastro-Entérologie

Vous me faîtes l'honneur de présider cette thèse,
je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée,
de votre accessibilité, des différentes possibilités de formation que vous m'avez permises, et du partage de vos connaissances et de votre curiosité pour l'Hépatologie, veuillez trouver à travers ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Didier PEIFFERT
Professeur d'Oncologie-Radiothérapie

Pour votre disponibilité et votre aide dans l'élaboration de cette thèse,
pour l'écoute et la bienveillance dont vous faîtes part auprès votre équipe,
avec laquelle j'ai pu découvrir la radiothérapie et l'oncologie,
veuillez trouver l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon Maître et juge,

Monsieur le Professeur Ahmet AYAV
Professeur de Chirurgie générale

Je vous remercie de l'honneur que vous me faîtes en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.
Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et juge,

Madame le Docteur Laurence CHONE
Docteur en HépatoGastro-Entérologie

Je vous remercie de votre encadrement et de votre sympathie au cours de mon internat, de l'exemple d'humanité dans la prise en charge de vos patients, mais aussi de votre écoute et de vos conseils.
Soyez assurée de mon profond respect.

A ceux qui ont compté dans ma formation,

A Monsieur le Docteur Damien Corberand,

L'idéal du médecin à mes yeux, au service des autres et de son équipe. La liste de compliments que j'aurais à te faire serait beaucoup trop longue. Je ne cesserai de me rappeler les bons moments passés ensemble à l'hôpital Legouest et de garder pour objectif un exercice de la Médecine telle que tu la pratiques. Je ne saurais te remercier suffisamment.

A Madame le Docteur Muriel Frederic,

Un grand merci pour la gentillesse et la patience dont vous avez fait preuve pour me former et m'autonomiser pendant ces six mois passés à Epinal. C'était un plaisir quotidien d'apprendre à vos côtés.

A Monsieur le Professeur Philippe Rey,

Merci de votre encadrement et de la transmission de vos connaissances au cours de mon stage, et de la sympathie que vous me témoignez à chaque fois que nous nous revoyons depuis.

A Monsieur le Docteur Christophe Clavière,

Pour votre gentillesse, la transmission si facile (d'une partie) de vos impressionnantes connaissances, je vous remercie beaucoup. Vous êtes un exemple pour tous les internes qui ont pu vous voir travailler.

A Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet,

Votre capacité de travail et de recherche force l'admiration. Merci pour votre encadrement et notamment pour l'apprentissage de l'écriture d'un article médical, ce qui m'a grandement aidé dans la rédaction de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Marc-André Bigard,

Pour vos histoires incroyables et votre humour qui égayent le service du CHU,
vous allez nous manquer…

A Mesdames les Docteurs Anne-Sophie Baumann, Hélène Barraud, Anne Dietemann-Barabinot, Mouni Bensenane-Oussalah, Claudia Sava, Emmanuelle Valsesia,

A Messieurs les Docteurs Jean-Baptiste Chevaux, Hervé Hudziak, Abdelbasset Nani, Stéphane Ruck, et Jérôme Watelet,

Je vous remercie de votre gentillesse et de votre accompagnement pour transmettre vos connaissances au cours de mes années d'internat. J'ai eu un grand plaisir à travailler avec chacun d'entre vous.

Aux médecins qui ont été des exemples durant mon externat nancéien : Monsieur le Professeur Denis Régent, Monsieur le Professeur Pierre Lederlin, Monsieur le Professeur Thomas Lecomte notamment.

A mes actuels et anciens assistants et/ou co-internes,
Mesdames les Docteurs Marie-Caroline D'Huart, Charlène Duchesne, Virginie Filipe, Chloé Maréchal, Claire Pillot-Geist, Anne-Laure Radiguet-Seigne, Camille Zallot,
Et un remerciement particulier à **Madame le Docteur Delique**,
qui a fait partie des personnes qui m'ont donné envie de faire cette spécialité et m'a aidé à garder confiance lors de mon premier semestre.
Messieurs les **Docteurs Abdenour Babouri, Anthony Lopez, Sebastien Naudé,**
Mention spéciale à Monsieur le **Docteur Arthur Belle** dont les connaissances et l'envie d'aider son prochain sont impressionnantes,
Mentions très spéciales **à Messieurs les Docteurs Vincent Billioud, Benjamin Collet,**
et Emmanuel Gizard avec qui il est tout aussi agréable de boire un verre ou de faire du sport que de travailler (c'est dire…).
Manu, toi et Marion allez nous manquer sérieusement, il n'est pas trop tard pour rester!

Et **aux futurs Docteurs** Bastien (à 1j près, tu montais d'un cran), Linda, Marie-Lise, Jean, Wissam, Anne, Marion, Laura, Sarah, Raphaëlle et Simon (et plus à venir).
Merci pour tous les bons moments, les cafés, les soirées de DES/congrès, que nous avons pu passer ensemble (et désolé pour ces derniers temps « moroses »).

Un remerciement spécial à la team HDJ, **Charlotte Andrianjafy et Mathilde Morin**,
dont les personnalités sont aussi intéressantes et différentes qu'impressionnantes. Ça aura été un plaisir de passer ces six mois ensemble et de découvrir par la suite vos (actuel ou futur) maris, tout aussi sympas ! J'espère que nous continuerons à nous voir tous ensemble !

A Anwar, mon co-interne marocain passionné d'oncologie et de culture française !

Sans oublier, merci :
Aux copains et rencontres faites grâce **à l'AFIHGE, José, Noura, William, Chloé, Sabrina, Marie**,… Une expérience associative fantastique, qui aura été d'une richesse incroyable.

Aux externes qui m'ont tellement aidé et **aux équipes soignantes** des différents stages
avec qui j'ai eu la chance d'apprendre et de travailler.

A **Valérie et Marie-Christine**, les secrétaires les plus sympathiques de Lorraine.

A ma famille,

A Anne,
Pour la chance que j'ai que tu me fasses rire du matin au soir,
Qu'on puisse tout partager sans limites,
Pour le soutien quand je baissai dernièrement les bras,
Je suis heureux à l'idée que ces moments studieux soient terminés,
Que l'on puisse enfin profiter l'un de l'autre.

A mes parents,
Qui m'ont soutenu tout au long de mes études (parfois en les vivant autant que moi),
pour votre aide et votre écoute inestimables dans mes choix de vie et de carrière,
pour m'avoir transmis vos goûts et votre curiosité,
et surtout des valeurs qui m'accompagneront tout au long de ma carrière.
Je m'appliquerai à les respecter quoi qu'il arrive, en essayant de garder, comme vous,
cet espoir indéfectible envers mon prochain.

Aux absents,
qui ont fait de moi un enfant et un homme heureux.
Comme vous me l'avez appris, je m'efforcerai d'être au service de l'autre tout au long de ma carrière et dans ma vie personnelle.

A Mamy,
Merci pour tes encouragements et ton affection,

A Antoine et Jean-Philippe, Marie-Caroline et Clara, Camille, Paul et Martin
J'ai une chance incroyable de vous avoir, mais revenez plus près, vous me manquez.
Je m'excuse de ne jamais être suffisamment présent et vais essayer de changer cela.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines bien aimés,
Vous êtes un soutien constant et je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous faîtes pour moi.
Spéciale dédicace à Sophie qui vivra également une thèse de Médecine par procuration et à Nicolas pour son énergie qui déplacerait des montagnes.

A Marie-Laurence et Jean-Marc, Jean-Loup, Camille et Domitille,
Merci de votre gentillesse, de votre aide, et de votre accueil dans votre famille,
dont je suis heureux de faire partie.

Aux amis de longues dates**, Christian, Guillaume, Bruno, Hugues,** et leurs épouses ou conjointes, j'ai une chance incroyable d'avoir des amis si proches depuis les bancs de l'école… Déjà 20 ans! Un remerciement spécial à Christian pour les messages fous qui redonnent le sourire quand on travaille sa thèse. Tu n'imagines pas à quel point cela aide…

Aux amis de fac (au début, mais maintenant beaucoup plus), à l'« incroyable mais vrai » **Guillaume**, au monocycliste vedette **Alban**, à mon chirurgien préféré **Mathias**, à notre maman à tous et bientôt d'un(e) seul(e) **Jennifer**, à l'énergique **Clémence**
et la petite mais grande **Sophie,**
Aux joies de revoir vos compagnes et compagnons (que j'adore) et de voir vos enfants grandir, aux souvenirs des si bons moments passés ensemble, des foires aux vins aux WEI,
à l'amour des déguisements, à cette complicité sans faille...

Aux bons moments avec les copains de fac, Panda, Guillaume H, Paul, Clément, Fabien, Alex, Olivia, Aline, …

A **Oliviane et Arthur**, des amis plus que des collègues, **et Léo**
D'une rencontre plus qu'étonnante (mes petits bras s'en souviennent encore), une amitié fulgurante est née. C'est toujours un grand plaisir de vous voir et je suis impressionné par ce que vous réussissez à entreprendre de façon si simple. Merci pour le soutien de ces derniers mois, pleins de vœux de bonheur en famille et bon courage à Arthur pour la dernière ligne droite.

A Léa, la fantastique rencontre de Master, pour ce soutien mutuel dans notre stage, dans nos choix professionnels, dans notre organisation de mariage, etc. Aux conversations autours de cafés solubles les plus longues possibles, les WB attendront… et à P.-A., chaque rencontre est un plaisir, j'ai hâte qu'on se voit plus.
Et à mes autres compagnons de galère, Hélène et Clément, Ilef, Alexandre,…

Aux supers rencontres que j'ai pu faire ces dernières années et qu'il me tarde de voir plus, des amis actuels ou en devenir,
à **Thomas et Jess, Estebann, François, Maëlle et Matthieu, Quentin Dumoul', Clesse, Marion, Fanny, Bénédicte, aux Charlotte(s)**, **Morgane, Cynthia et Bastien, la super équipe d'oncologues et de radiothérapeutes,**
Merci, merci, merci !

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières :

1. INTRODUCTION 24

2. REVUE DE LA LITTERATURE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE DE STADE AVANCE 25

2.1 GENERALITES 25
2.1.1 DEFINITION 25
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE 27
2.1.3 FACTEURS DE RISQUE IDENTIFIES DE CARCINOME HEPATOCELLULAIRE 28
2.1.3.1 Environnementaux 28
2.1.3.2 Facteurs de risque génétiques et familiaux 31
2.1.4 FACTEURS PRONOSTIQUES DE CHC AVANCE 31
2.2 TRAITEMENT DU CHC AVANCE 31
2.2.1 SORAFENIB 31
2.2.1.1 Présentation et mode d'action 31
2.2.1.2 Efficacité 32
2.2.1.3 Indications 33
2.2.1.4 Tolérance 34
2.2.2 FACTEURS PRONOSTIQUES DE SURVIE GLOBALE ET DE REPONSE 34
2.2.2.1 Généralités 34
2.2.2.2 Marqueurs pronostiques 35
2.2.3 ALTERNATIVES 36
2.3 INFLAMMATION ET CHC 37
2.3.1 BASES FONDAMENTALES 37
2.3.1.1 Inflammation et carcinogénèse 37
2.3.1.2 Rôle des neutrophiles 39
2.3.1.3 Rôle des lymphocytes 40
2.3.1.4 Rôle des plaquettes 42
2.3.1.5 Rôle des monocytes 43
2.3.2 PRINCIPAUX SCORES D'INFLAMMATION 43
2.3.2.1 Rationnel 43
2.3.2.2 Ratio Neutrophiles – Lymphocytes 44
2.3.2.3 Ratio plaquettes – lymphocytes 45
2.3.2.4 Ratio lymphocytes- monocytes 45
2.3.2.5 Systemic-immune inflammatory index 46
2.3.2.6 Indice nutritionnel pronostique 46
2.3.2.7 Protéine C-réactive et scores composites 47

3. ARTICLE 48

2.1 TITRE, AUTEURS ET AFFILIATIONS 48
2.2 INTRODUCTION: 49
2.3 MATERIALS AND METHODS 50
2.3.1 PATIENTS 50
2.3.2 DATA COLLECTION 50
2.3.3 TREATMENTS AND ASSESSMENT 51
2.3.4 STATISTICAL ANALYSIS 51

2.4 RESULTS **53**
2.4.1 PATIENT AND TUMOR CHARACTERISTICS 53
2.4.2 PROGNOSTIC FACTORS FOR HCC 53
2.5 DISCUSSION **55**
2.6 TABLES AND FIGURES **57**
2.6.1 TABLES 57
2.7 FIGURES **63**
2.8 CONCLUSION **65**

BIBLIOGRAPHIE: **68**

Abréviations :

AASLD : American association of the study of the liver disease

AF : aflatoxine

AFEF : Association française pour l'étude du foie

AFP : α-foetoproteine

ALT : alanine aminotransferases

AST : aspartate aminotransferases

BCLC : Barcelona clinic liver cancer

CD : cluster de differenciation

CEL (TACE) : chimio-embolisation artérielle lipiodolée

CHC (HCC) : Carcinome hépatocellulaire/hepatocellularcarcinoma

CLIP : classification of the liver Italian program

CP : score de Child-Turcotte-Pugh

CRP : protéine C reactive

dNLR : ratio dérivé neutrophiles-lymphocytes

EASL : European association of the study of the liver

ECOG : eastern cooperative oncology group

ES (AE) : effets secondaires

GPS : indice prognostique de Glasgow

HR : hazard-ratio

HSC : hepatic stellate cells (cellules étoilées du foie)

HTA : hypertension artérielle

IBI : inflammation based index

IBS : inflammation-based scores

IC (CI) : intervalle de confiance

IGF : insulin-like growth factor

IMC (BMI) : indice de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IRM (MR) : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineux

KC : cellules de Kupffer

LDH : lactate deshydrogenase

LB : lymphocyte B

LMR : ratio lymphocytes-monocytes

LT : lymphocte T

MEC : matrice extracellulaire

mGPS : indice pronostique modifié de Glasgow

NLR : ratio neutrophiles-lymphocytes

OMS : organisation mondiale de la santé

PAL (ALP) : phosphatases alkalines

PD : programmed cell death

PDC : produit de contraste

PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes

PDGF-R: récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes

PH : Proportional Hazard

PLR : ratio plaquettes-lymphocytes

PNI : prognostic nutritional index

PS : performans status

SG (OS) : survie globale

SHNA : stéato-hépatite non-alcoolique

SII : systemic immune inflammatory index

SMP : syndrome main-pied

SSR : Scaled Schoenfeld Residuals

STATE : Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment

TAM : macrophages associés aux tumeurs

TGF : facteur de croissance transformant

TH : transplantation hépatique

TK : tyrosine kinase

TNM : Tumor-Nodes-Metastasis classification of malignant tumors

TP (PT) : temps de prothrombine

TTP : temps jusqu'à progression

VEGF : facteur de croissance endothélial vasculaire

VEGF-R : récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VO : varices oesophagiennes

WBC : white blood count (leucocytes)

1. INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est un cancer grave, dont l'incidence est en augmentation. Paucisymptomatique, il est le plus souvent diagnostiqué tardivement, à un stade avancé et sans traitement curatif possible. Son développement survient en majorité sur un terrain d'hépatopathie chronique sous-jacente, voire de cirrhose, le plus souvent liées aux virus des hépatites B (VHB) et C (VHC). Son pronostic est ainsi lié aux caractéristiques de la tumeur mais également à l'étiologie et à la sévérité de la maladie hépatique sous-jacente.

Pour les patients atteints de CHC de stade avancé, ayant un bon état général et une fonction hépatique conservée, l'unique traitement actuellement recommandé est le sorafenib. Il s'agit de la seule molécule ayant prouvée son efficacité lors d'essais de phase III. Toutefois, le bénéfice sur la survie globale et la survie sans progression est modeste, avec une médiane de survie restant inférieure à un an et avec une toxicité non négligeable.

Face aux nombreuses données suggérant l'importance de l'inflammation dans la carcinogénèse, dans l'invasion tumorale, la progression et la survenue de métastases dans de nombreuses localisations de cancers, les scores d'inflammation pourraient être utiles pour stratifier les patients selon leur pronostic et définir le traitement le plus adapté.

Dans un premier temps, nous réaliserons une revue de la littérature sur la place de l'inflammation dans le CHC puis l'impact pronostique des scores basés sur l'inflammation sur la survie globale chez les patients atteints de CHC. Enfin, nous présenterons notre étude sur l'impact des scores d'inflammation sur la survie globale des patients atteints de CHC et traités par sorafenib.

2. REVUE DE LA LITTERATURE DU CARCINOME HEPATOCELLULAIRE DE STADE AVANCE

2.1 GENERALITES

2.1.1 Définition

De nombreux CHC sont diagnostiqués à un stade localement avancé ou métastatique au diagnostic et ne peuvent être traités par des traitements locorégionaux, tels que la résection chirurgicale, la transplantation hépatique, l'ablation locale et la chimio-embolisation artérielle (CEL). La définition d'un stade avancé de CHC englobe un large spectre de tumeurs, dont les caractéristiques ou le terrain sous-jacent peuvent être très différents.

Le développement des techniques radiologiques a complétement bouleversé l'approche diagnostique du CHC au cours des dix dernières années. Actuellement, le diagnostic de CHC peut être fait chez un patient cirrhotique dès qu'un nodule supra centimétrique a un rehaussement artériel et un « wash-out » en temps portal ou retardé au cours d'un seul examen radiologique (scanner ou imagerie par résonance magnétique [IRM])[1–3].

La majorité des CHC se développe sur une maladie chronique du foie, dont la gravité peut modifier le pronostic du patient. Ceci rend le pronostic de CHC singulier, car il ne dépend pas uniquement des caractéristiques tumorales mais aussi de l'importance de la dysfonction hépatique et de l'hypertension portale. Ainsi, à la différence des autres cancers, la classification TNM est insuffisante et de nombreux autres systèmes de classification ont été développés pour prédire la survie[4]. L'identification de facteurs pronostiques pertinents du CHC et de la fonction hépatique a mené au développement de systèmes les associant. De nombreux scores et classifications ont été publiés ces dernières années, dont le but est d'aider à définir le traitement de choix du CHC.

Parmi les scores les plus connus, le score OKUDA est le premier score associant des paramètres de la tumeur (envahissement hépatique) à ceux de la fonction hépatique (présence d'ascite, albuminémie, bilirubinémie) de façon simple, mais peu performante[5]. Par

la suite, le score « cancer of the liver italian program » (CLIP) intègre des paramètres différents, comme l'existence d'une thrombose portale et le taux sérique d'alpha-foetoprotéine (AFP)[6]. La Barcelona clinic liver cancer (BCLC) est le système d'évaluation le plus souvent utilisée, permettant à la fois une évaluation pronostique et un algorithme à la décision thérapeutique[7]. Elle intègre la taille, le nombre de lésions, la sévérité de la cirrhose et l'état général du patient. Selon l'extension de la tumeur, le retentissement clinique et la fonction hépatique, on distingue quatre stades de pronostic différents, dont les stades C, avancé, et D, terminal. Le système BCLC a été validé sur des cohortes occidentales et asiatiques, s'imposant par l'aspect pratique de son algorithme de traitement[3]. Elle est ainsi la classification de référence en Occident, à la fois recommandée par l'European Association of the study of the liver (EASL) et l'American association of liver disease (AASLD)[2,3,8].

Un stade avancé, qui correspond au stade C de la classification BCLC, est défini par la présence d'un CHC non-résécable :

- avec un envahissement extrahépatique (invasion lymphatique ou métastatique)
- et/ou un envahissement vasculaire (portal ou segmentaire)
- et/ou des symptômes généraux, définis par un statut fonctionnel (ou performance status [PS]), 1 ou 2 selon l'Eastern cooperative oncology group (ECOG),
- avec une fonction hépatique relativement conservée, définie par le stade Child Pugh (CP), A ou B[7].

Ainsi, on comprend aisément l'hétérogénéité de la population de patients atteints de CHC de stade avancé et à quel point leur pronostic peut être différent. De nombreux scores pronostiques, applicables à chaque modalité thérapeutique, ont été proposés, permettant de stratifier de façon plus précise ces patients et d'évaluer leur pronostic.

2.1.2 Epidémiologie

Le CHC est le cancer primitif du foie le plus fréquent (91.5%)[9]. Estimé responsable d'environ 745 000 décès par an dans le monde en 2012, il s'agit de la seconde cause de mortalité par cancer et l'une des premières causes de décès chez les patients atteints de cirrhose[8,10]. Cinquième cancer dans le monde en terme de prévalence, son incidence globale est variable dans le monde et en augmentation (6/100 000 habitants), parallèlement au développement mondial du diabète, du surpoids et de la consommation d'alcool[8,11].

Les zones de forte endémie (>20/100 000 habitants) correspondent le plus souvent à celles de forte prévalence du VHB et d'exposition à des carcinogènes alimentaires de comme l'Asie du Sud-Est ou l'Afrique sub-saharienne. Parallèlement, 83% des nouveaux cas de CHC en 2012 auraient lieu dans les zones en voie de développement, dont 50% en Chine[10]. Il s'agit également de zones où la prévalence du CHC tend à diminuer grâce aux programmes de vaccination antivirale B, notamment en Chine et à Taiwan.

Les zones de faible endémie telles que l'Europe et l'Amérique du Nord, se définissent par une incidence <10/100 000 habitants, principalement secondaire à une cirrhose, induite le plus souvent par la consommation excessive d'alcool, le VHC, ou la stéato-hépatite non-alcoolique (SHNA)[12,13]. En France, l'incidence annuelle en 2012 était de 12.1/100 000 chez l'homme et de 2.4/100 000 chez la femme avec une augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer primitif du foie en France passant de 1 800 en 1980 à 8 723 en 2012[14]. De façon superposable, l'incidence du CHC aux Etats-Unis a plus que doublé en vingt ans, passant de 1.51/100 000 cas en 1973 à 6.20/100 000 cas en 2011[15]. Dans l'ensemble des pays occidentaux, l'augmentation d'incidence devrait se poursuivre dans les vingt prochaines années, suite à plusieurs facteurs : l'augmentation d'incidence de patients porteurs d'une hépatite C ou de SHNA, une meilleure identification diagnostique et une meilleure survie des patients cirrhotiques grâce à une amélioration de leur prise en charge[15].

Le CHC se développe habituellement sur une cirrhose (75 à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain. On estime que 30 à 40% des cirrhoses, toutes causes confondues, se compliqueront d'un carcinome hépatocellulaire[16]. Le risque cumulatif de développer un carcinome à 5 ans

est estimé de 5 à 30% et augmente avec la gravité de la cirrhose, la présence de varices œsophagiennes (VO), un taux de plaquettes bas et une valeur d'élastométrie hépatique élevée[17].

Pour une moitié des patients, la découverte du CHC s'effectue à un stade d'ores et déjà tardif, éligible uniquement à un traitement palliatif, voire à des soins de support exclusifs[15]. Ceci est dû à sa survenue insidieuse, son agressivité et la difficulté de réaliser un diagnostic précoce. Avec des soins de support exclusifs, leur survie globale est de 6-9 mois pour les patients américains ou européens et seulement de 3-4 mois pour les patients asiatiques (excepté japonais)[18].

2.1.3 Facteurs de risque identifiés de carcinome hépatocellulaire

2.1.3.1 Environnementaux

Alcool

L'incidence cumulée de développer un CHC chez les patients avec une cirrhose éthylique serait de 6.8-28.7% à 10 ans. Le risque de développer une cirrhose et un CHC augmente avec l'âge, la quantité, la durée, voire du mode de consommation d'alcool et est majoré chez les femmes. De plus, l'alcool semble potentialiser le risque de développer un CHC de façon synergique ou additive avec d'autres étiologies et facteurs de risque, tels que les hépatites virales, l'hémochromatose primitive, le diabète et l'obésité. Le meilleur moyen de réduire ce risque semble être l'abstinence, bien que cela soit très dépendant de la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente à l'arrêt[19]. Un âge >55 ans avec une thrombopénie < 125 G/L augmenterait l'incidence annuelle de 0.3% (sans ces facteurs de risque) à 4.8%[20].

Virus de l'hépatite B (VHB)

240 millions de personnes seraient infectées de façon chronique par le VHB[21,22], dont 25% vont développer un CHC[23]. Première cause de CHC dans le monde, le VHB contribue au développement de CHC à travers différents mécanismes. Le VHB possède des capacités

oncogéniques par l'intégration de l'ADN VHB dans le génome de l'hôte, induisant à la fois une instabilité génomique et des mutations d'insertion de gènes liés à la cancérogenèse[24]. De plus, l'infection du VHB au long cours est responsable d'une inflammation hépatique et d'un stress oxydatif chronique, responsables d'agressions hépatocytaires et d'une accumulation de mutations, puis d'une hépatite chronique et enfin d'une cirrhose. Le VHB est une étiologie connue de CHC en l'absence de cirrhose, bien que la plupart des CHC (80-90%) se développe sur des foies cirrhotiques[25]. Il constitue un risque de CHC, quel que soit le statut réplicatif, le degré de fibrose hépatique et ce risque persiste malgré la clairance de l'antigène de surface du VHB (HBsAg)[26].

Hépatite chronique C

L'hépatite C chronique, dont la prévalence est estimée à 1,6% de la population mondiale, est un facteur de risque majeur de carcinome hépatocellulaire, principalement par l'apparition d'une cirrhose. Cette dernière survient chez 20-30% des patients infectés dans les 20-30 ans après l'infection. Le VHC augmenterait le risque de CHC en induisant une inflammation hépatique et une fibrose, mais aussi en favorisant la transformation maligne de cellules infectées[27]. Une fois la cirrhose développée, le risque annuel de CHC de 1-5%[28]. Ce risque de carcinogénèse varie considérablement au sein des sous-populations et entre les études. Il dépend notamment de la sévérité de la fibrose présente au diagnostic et du nombre de facteurs de risque identifiés, tels que le niveau d'AFP, le sexe masculin, les génotypes 1b et 3, les co-infections VHB et/ou VIH, le diabète, l'obésité, la consommation d'alcool. L'obtention d'une réponse virale soutenue diminuerait le risque de survenue d'un CHC[29].

Obésité, diabète et stéato-hépatite non alcoolique.

De façon similaire aux autres localisations tumorales, les données épidémiologiques suggèrent que le surpoids et l'obésité sont associés à un risque augmenté de CHC, estimé respectivement à 1,17 (IC 95% 1,02-1,34) et 1,89 (IC 95% 1,51-2,36) comparé à des sujets de poids normaux. Cet effet serait dû, en partie, à la forte interaction du surpoids avec

l'incidence du diabète. En effet, le diabète est associé à un risque relatif de CHC d'environ 2,40 (IC 95% 1,85-3,11), lié de façon forte à l'ancienneté du diabète[12]. La stéatose hépatique est l'hépatopathie chronique la plus fréquente dans le monde, en parallèle avec l'épidémie d'obésité et de diabète de type 2. Il s'agit d'un large spectre de maladie allant de la stéatose simple à une SHNA marquée par une activité nécrotico-inflammatoire, qui peut être responsable d'une fibrose, voire d'une cirrhose. Bien que le facteur prédictif de survenue de CHC soit principalement la sévérité de la fibrose, celui-ci peut survenir sur une stéatose hépatique simple. Il est également associé à la présence d'un syndrome métabolique et du sexe masculin. Le lien entre le syndrome métabolique, l'obésité, le diabète de type 2 et la survenue d'un CHC, particulièrement en l'absence de cirrhose, est probablement dû à la physiopathologie de la maladie sous-jacente, plus qu'à la fibrose seule. En effet, l'insulinorésistance et la stéatose hépatique induisent une inflammation du tissue adipeux, des changements hormonaux, un stress oxydatif, et une lipotoxicité[30]. Les facteurs de risque associés au développement de CHC dans les populations atteintes de SHNA comprennent le diabète, l'âge, la consommation d'alcool, et la présence de fer intrahépatique.

Autres facteurs de risques environnementaux

Le tabagisme actif constitue également un facteur de risque estimé de 1,51 (IC 95% 1,37-1,67), qui serait plus important chez les hommes et proportionnel à la quantité et à la durée de consommation[12].

La contamination de la nourriture par l'aflatoxine (AF) constitue un risque majeur de développer un CHC, particulièrement en Afrique sub-saharienne, en Chine et en Asie du sud-est. Il s'agit d'une mycotoxine produite par un champignon de la famille des *Aspergillus*, qui contamine le maïs, les arachides et les noix dans les environnements chauds et humides. L'AF de type B1 est un hépatocarcinogène responsable de mutation génétique sur le gène suppresseur de tumeur p53[31]. Cette exposition à l'AF multiplie par 4 le risque relatif de développer un CHC et par 7 en cas d'hépatite chronique B, avec laquelle elle interagit de façon synergique. Les changements de politique sanitaire et le développement économique de régions endémiques ont permis une diminution majeure de l'exposition à l'AF ces dernières années[32].

2.1.3.2 Facteurs de risque génétiques et familiaux

De nombreuses situations d'agrégation familiale de cancer du foie ont été rapportées. Un antécédent familial de cancer du foie constitue un risque relatif pour l'individu multiplié par 2[33]. Des maladies génétiques héréditaires sont associées à un risque de CHC, telles que l'hémochromatose héréditaire autosomale récessive, les deux types de porphyries (cutanée tardive et aiguë intermittente), et le déficit en α-1-antitrypsine[2]. D'autres susceptibilités génétiques ont été mises en évidence, principalement en rapport avec les gènes permettant la détoxification de l'AF par les hépatocytes.

2.1.4 Facteurs pronostiques de CHC avancé

Le stade C de la classification BCLC correspond à un groupe hétérogène de patients dont le pronostic est très différent selon les caractéristiques du patient, du CHC et de la hépatopathie sous-jacente. En l'absence de traitement, la survie à 1 an varie de 12 à 25%; peu d'études ont évalué le pronostic de ces patients non-traités[34,35]. Parmi les facteurs de mauvais pronostic connus, on retrouve : le statut fonctionnel ECOG ≥1, une hépatopathie liée à l'éthylisme chronique, la présence d'ascite, d'une thrombose portale ou d'une tumeur multinodulaire (>3), un INR et un taux d'AFP élevés[34,35]. Le sexe féminin, un statut OKUDA égal à 1 et une hépatopathie liée au VHC seraient en revanche de meilleur pronostic, de même que les patients avec une fonction hépatique conservée (CP-A).

2.2 TRAITEMENT DU CHC AVANCE

2.2.1 Sorafenib

2.2.1.1 Présentation et mode d'action

Le sorafenib constitue le seul traitement recommandé pour le CHC avancé selon l'algorithme de traitement BCLC[2]. De nom commercial Nexavar® (BAY43-9006) et développé par le laboratoire Bayer, il s'agit d'une thérapie ciblée orale palliative. Inhibiteur oral multi-kinase, il possède une action double, anti-angiogénique et antiprolifération. D'une part, il inhibe directement la croissance des cellules tumorales en interférant sur les voies de

signalisation RAF/MEK/ERK. D'autre part, il empêche l'angiogenèse tumorale en réprimant l'activité tyrosine-kinase (TK) des récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR) et du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR).

Le sorafenib est métabolisé par le foie par le biais d'une glucuronoconjugaison et un mécanisme oxydatif par le cytochrome CYP34A. La dose recommandée chez l'adulte est de 800mg par jour en continu, en deux prises (soit 2 comprimés de 200mg deux fois par jour). Le coût journalier est de 122,38 euros. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Le ciblage de l'angiogenèse et des facteurs pro-angiogéniques répond à un fort rationnel. En effet, le CHC est une tumeur solide richement vascularisée et fortement prédisposée à l'invasion vasculaire. L'hypoxie et l'inflammation observées dans la maladie hépatique sont de puissants stimuli de l'angiogenèse. Nécessaire au stade initial de la carcinogénèse et au développement du CHC, la néovascularisation va permettre un apport en nutriments et en oxygène, éléments indispensables à la croissance tumorale et à l'invasion tissulaire. Au stade avancé et métastatique de la maladie, les néovaisseaux sont nécessaires pour le développement de métastases par voie hématogène. Impliqué dans la croissance, la migration, la morphogénèse des cellules endothéliales vasculaires, et dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire, le VEGF est l'un des facteurs les plus importants pour la formation de néovaisseaux dans le CHC. Du fait de la chimiorésistance du CHC et du rôle majeur de la néo-angiogenèse dans son développement et sa progression, cibler les vaisseaux est une piste thérapeutique de choix. Les récepteurs à TK incluant le VEGFR et le PDGFR présents sur les péricytes représentent une cible intéressante pour la thérapie moléculaire du CHC[36–38].

2.2.1.2 Efficacité

L'efficacité du sorafenib sur la survie globale a été démontrée dans deux grands essais cliniques randomisés de phase III chez des patients atteints de CHC avancés inaccessibles à un traitement locorégional et avec une fonction hépatique conservée[39,40]. Dans l'essai SHARP, sur une population européenne et nord-américaine (n=602), le sorafenib est associé à une amélioration de la survie globale médiane de 2,8 mois comparé au placebo (10,8 mois

versus 7,9 mois, HR = 0,69 ; p = 0,00058) et de la survie sans progression (5,5 mois vs 2,8 mois)[39]. Cet effet sur la survie globale a été confirmé sur une population asiatique dans l'essai randomisé ASIA PACIFIC (6,5 mois versus 4,2 mois, HR = 0,68 ; p = 0,014), où la majorité des patients avaient une infection virale B (73%) et une maladie plus avancée que dans l'essai SHARP[40].

Ces résultats ont été explorés et confirmés en pratique hors essai. Une large étude prospective multicentrique (GIDEON) a été menée évaluant la tolérance et l'efficacité du sorafenib chez plus de 3000 patients atteints d'un CHC. Le bénéfice du sorafenib est plus important pour les patients CP-A que pour les patients CP-B (respectivement 10,3 et 4,8 mois de survie), reflétant le mauvais pronostic de l'hépatopathie sous-jacente[41,42].

A l'image des autres traitements anti-angiogéniques, aucun biomarqueur moléculaire prédictif de réponse au sorafenib d'utilisation routinière n'a pu être mis en évidence pour déterminer une sous-population pouvant en bénéficier préférentiellement.

2.2.1.3 Indications

A la suite des essais randomisés de phase III, le sorafenib a bénéficié d'une extension d'AMM en octobre 2007 avec le libellé «indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire». Considérant cette indication comme insuffisamment précise, compte tenu des critères d'inclusion et des résultats de l'essai SHARP, un groupe de travail PRODIGE-AFEF a retenu comme indication du sorafenib :

- traitement palliatif du CHC non éligible pour un traitement spécifique (transplantation hépatique, résection chirurgicale, destruction percutanée, CEL), ou en récidive après traitement spécifique,
- chez les malades en état général conservé (OMS 0 à 2)
- en cas de cirrhose, celle-ci doit être compensée (CP-A).

L'indication doit être posée en réunion de concertation pluridisciplinaire. En l'absence de données plus précises sur des traitements de substitution, les critères d'arrêt sont restés ceux de l'essai SHARP : soit une aggravation significative des symptômes cliniques, soit la

survenue d'une toxicité jugée inacceptable[39]. Bien qu'une progression tumorale radiologique ne nécessite pas une interruption, celle-ci est recommandée des experts.

2.2.1.4 Tolérance

La survenue d'effets secondaires peut réduire l'observance au traitement et aggraver le pronostic. Dans l'essai SHARP, la survenue d'effets secondaires (ES) était de 70-85% (vs 43-60% dans le groupe placebo), dont 9,4-14,6% d'ES sévères. La durée médiane de traitement était de 5,3 mois et 176 patients (38%) ont interrompu le traitement à cause d'ES. Les plus fréquents étaient la diarrhée, l'asthénie et le syndrome main-pied (39%, 22% et 21% des cas). L'hypertension artérielle (HTA) et le syndrome main-pied (SMP) sont des toxicités considérées comme spécifiques du sorafenib, leur apparition pouvant être associée à l'efficacité de la molécule[43]. De façon similaire au traitement du carcinome rénal à cellules claires, les patients atteints de CHC présentant des effets secondaires dermatologiques ou une HTA nécessitant un ajustement de dose dans les 60 premiers jours de traitement par sorafenib auraient un meilleur pronostic, encourageant ainsi les praticiens à une gestion optimale des effets secondaires[44]. Les études de phase IV suggèrent une incidence plus élevée des ES sévères, de l'ordre de 24-28%[41,42].

2.2.2 Facteurs pronostiques de survie globale et de réponse

2.2.2.1 Généralités

Le traitement par sorafenib n'améliore pas le pronostic chez tous les patients atteints de CHC avancé et une partie des répondeurs n'ont pas un bénéfice suffisant pour justifier le coût et la survenue des ES liés au traitement. C'est pourquoi la recherche de biomarqueurs pouvant prédire l'efficacité du sorafenib a toujours été un objectif principal, afin d'aider le clinicien à sélectionner les meilleurs répondeurs possibles.

2.2.2.2 Marqueurs pronostiques

Cliniques

De nombreux facteurs pronostiques cliniques ont été mis en évidence, mais les études cliniques varient beaucoup pour définir les facteurs indépendants de mauvais pronostic[45,46]. Parmi les plus fréquemment rapportés[18,44–47], les facteurs associés à un mauvais pronostic sont liés :

- à l'état général, tel que le statut ECOG 2-3, l'amaigrissement ou l'IMC < 25 kg/m^2,
- à une mauvaise fonction hépatique, comme la présence d'ascite (et à un score composite CP-B),
- à la tumeur, notamment le degré de différenciation,
- à l'absence d'effets secondaires liés au sorafenib.

Biologiques

De nombreuses études ont essayé de définir ces biomarqueurs et se sont focalisées sur les concentrations sériques de facteurs anti-angiogéniques. A partir de l'essai SHARP, Llovet et al ont mis en évidence qu'une faible concentration de VEGF-A à l'initiation et une haute concentration d'angiotensine-2 étaient corrélées avec une meilleure survie dans les deux bras, sans corrélation avec la prise de sorafenib. Des résultats préliminaires ont également mis en évidence une corrélation entre le taux élevé initial de facteur de croissance insuline-like (IGF) -1 et une meilleure survie globale [47].

Les taux d'AFP au cours du traitement par sorafenib peuvent également être intéressants. Des taux élevés sont généralement corrélés avec un mauvais pronostic, à la fois pour les stades B et C. Plusieurs études ont mis en évidence qu'une baisse du taux d'AFP en cours de traitement est associée à une meilleure survie, cependant le seuil de diminution n'est pas clairement défini, allant de 20% à 50% après 8 semaines de traitement et n'est utilisable que pour des patients ayant une AFP initialement élevée (p.e. AFP > 200 µg/L). Parmi les autres facteurs pronostiques publiés, on retient l'élévation des phosphatases

alcalines (PAL), des aspartate-aminotransferases (AST) et des alanine-aminotransferases (ALT), les lactate dehydrogenase (LDH)[48–52].

Radiologiques

Réalisée tous les 2-3 mois en cours de traitement, l'évaluation radiologique par imagerie dynamique (scanner ou IRM) est une mesure importante, en appliquant les critères mRECIST. Ces derniers évaluent les dimensions des lésions mais également les portions viables de la tumeur, qui prennent le contraste après injection de produit de contraste (PDC). Aucun paramètre radiologique n'a pu être confirmé sur un grand nombre de patients et les données restent encore limitées, mais certains paramètres tels que le caractère multifocal du CHC, une grande taille (> 5 cm), un envahissement vasculaire ou métastatique extrahépatique et la présence d'une thrombose portale sont fréquemment retrouvés. Les rôles de la densité cellulaire, la vascularisation et le rehaussement de contraste sont des pistes de recherche actuelles en radiologie. Le coefficient de diffusion apparent élevé en IRM de diffusion prétraitement pourrait être en lien avec une densité cellulaire faible et une plus grande vascularisation. Ce facteur pourrait servir d'indice de sensibilité préalable au sorafenib[53].

2.2.3 Alternatives

Bien qu'il s'agisse du traitement recommandé des CHC BCLC-C, l'utilisation du sorafenib en première ligne de traitement n'est pas systématique en pratique courante [54]. En raison du faible taux de réponse du sorafenib aux dépens d'effets secondaires et d'un prix élevé, des avis d'experts recommandent initialement la CEL en première intention chez des patients de bon pronostic. Cependant les patients répondeurs à la CEL ont généralement une moindre réponse au sorafenib par la suite.

Aucun autre traitement, en monothérapie ou en combinaison avec le sorafenib, n'a permis d'amélioration significative du pronostic. Ces essais ont évalué des inhibiteurs « multi-cibles » (comme le brivanib, le sunitinib, le linifanib), le ramucirumab (anticorps monoclonal anti-VEGFR-2), l'everolimus (inhibiteur mTOR) et l'erlotinib (inhibiteur

EGFR)[55,56]. En cas de CHC avancé réfractaire au sorafenib, aucun traitement de seconde ligne n'est actuellement recommandé.

Le regorafenib, dérivé du sorafenib, est également un inhibiteur multi-cible contre de nombreuses TK. Les données de phase I et II ont montré un profil de tolérance satisfaisant avec une médiane de survie globale de 13,8 mois et de survie sans progression de 4,3 mois[57,58]. Les résultats de l'étude de phase III (RESORCE, NCT01774344) sont attendus prochainement. Des thérapies ciblant le système immunitaire, telle que le nivolumab, un anticorps monoclonal inhibiteur de PD-1, ou le tremelimumab (anti-CTLA-4), sont en cours d'évaluation[59,60].

2.3 INFLAMMATION ET CHC

2.3.1 Bases fondamentales

2.3.1.1 Inflammation et carcinogénèse

L'inflammation est un processus initié par l'hôte en réponse à une agression. Un réseau de chimiokines et de cellules est recruté jusqu'au site d'agression tissulaire. L'accumulation de mutations et de modifications génétiques au sein d'hépatocytes provoque une transformation maligne qui mène au développement d'un CHC.

De nombreuses données indiquent que le cancer et l'inflammation sont liés. Plusieurs mécanismes possibles ont été proposés expliquant cette relation. Tout d'abord, la croissance ou l'invasion tumorale peuvent induire une inflammation des tissus. La nécrose de la tumeur et l'hypoxie peuvent également induire une réponse inflammatoire. Enfin, les cellules cancéreuses elles-mêmes et/ou des leucocytes associés à la tumeur peuvent induire la production de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale (TNF), les interleukines (ILs) -1, -6 et -8, et le VEGF dans l'environnement péritumoral [61–63]. Ces derniers facilitent ainsi la croissance du cancer, son invasion, sa capacité à métastaser, son angiogenèse, son échappement à la réponse immunitaire de l'hôte, et une résistance aux médicaments cytotoxiques.

L'importance de l'inflammation dans la pathogénie du CHC est encore plus évidente que dans les autres localisations tumorales. En effet, l'inflammation chronique du parenchyme hépatique représente un environnement pré-néoplasique à la suite d'une exposition à de nombreux stimuli pro-inflammatoires, comme l'infection par les virus de l'hépatite ou la consommation d'alcool. L'exposition à des substances toxiques et l'induction de réponses immunitaires dans le foie peuvent aboutir à une inflammation, via l'activation de cellules de Kupffer (KCs) et de cellules étoilées hépatiques (ou hepatic stellate cells [HSCs]) et ainsi provoquer une nécrose. Le processus de nécrose et de régénération de cellules hépatiques entraîne une sensibilité exacerbée des cellules aux agents mutagènes. En réponse aux agressions hépatiques, les HSCs se dédifférencient en myofibroblastes et produisent également cytokines, chimiokines, facteurs de croissance et composants de matrice extracellulaire (MEC). Il s'agit d'un évènement majeur dans le développement de la fibrose hépatique.

L'inflammation a également des effets protecteurs, participant la réponse antitumorale primitive, médiée par l'immunité cellulaire. Le système immunitaire intervient dans la prévention et le contrôle des tumeurs à trois niveaux[64,65] :

- Il protège l'hôte contre les tumeurs viro-induites en contrôlant les infections virales;
- il élimine les organismes pathogènes et permet la résolution rapide des phénomènes inflammatoires qui pourraient conduire à la tumorigenèse;
- il identifie et détruit les cellules tumorales, en reconnaissant des antigènes ou des molécules spécifiques produites lors de l'apparition des cellules tumorales.

Ce phénomène est appelé l'immunosurveillance antitumorale. Il peut rapidement faire place à une phase d'équilibre entre le système immunitaire et la tumeur, puis d'échappement de la tumeur. C'est le concept d'immuno-editing.

Le foie possède un système de régulation immunitaire qui peut favoriser l'immunotolérance face aux antigènes rencontrés. Par ses rôles de barrière physique aux antigènes provenant du tractus digestif et de synthèse des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, de composants du système du complément et de la majorité des cytokines circulantes, le foie est un organe capital de l'immunité[66]. Afin d'effectuer un tri parmi les

différents antigènes et protéger le foie de dommages auto-immuns engendrés par une activation incessante de la réponse immune, les cellules immunitaires du foie sont capables d'adapter l'intensité de leur réponse et disposent ainsi d'une plus grande « tolérance immunitaire » que le reste du corps. Cette inhibition de l'activité immunitaire hépatique, généralement bénéfique, se fait au détriment de l'hôte lors du développement du CHC. Cette immunotolérance hépatique constitue un frein à l'obtention d'une réponse efficace face aux antigènes tumoraux, comme par exemple l'AFP. Du fait de l'immunotolérance apparue lors du développement fœtal, des taux élevés d'AFP n'induisent pas de réponse immune suffisante. Par ailleurs, le foie est caractérisé par l'existence d'un microenvironnement fortement immunosuppresseur. Il a été montré que les hépatocytes, les cellules endothéliales sinusoïdales, les KCs et les DCs hépatiques pouvaient induire un état d'anergie des lymphocytes T CD8+[67].

De nombreuses données de la littérature semblent indiquer que le type de réponse immunitaire antitumorale a un rôle pronostique chez les patients atteints de CHC. La réponse inflammatoire systémique reflète la promotion de l'angiogenèse, des dommages de l'ADN et de l'envahissement tumoral par le biais de la surexpression de cytokines.

2.3.1.2 Rôle des neutrophiles

Les neutrophiles sont les leucocytes les plus abondants chez l'Homme et servent d'effecteurs principaux en première ligne de la défense de l'hôte contre les micro-organismes infectieux. En plus de leurs activités directes bactéricides, les neutrophiles peuvent réguler l'angiogenèse et le remodelage tissulaire, en sécrétant de nombreuses protéases[68]. Une augmentation du nombre de neutrophiles a été observée dans de nombreux cancers chez l'Homme et de nombreuses études chez les souris suggèrent que, selon les stimuli du micro-environnement, les neutrophiles infiltrant la tumeur peuvent être pro- ou anti-tumorigènes. Ils peuvent avoir une action antitumorale, en larguant des granules toxiques contre les cellules tumorales, et au contraire, un rôle d'inhibition de la réponse tumorale et de promotion de l'angiogenèse. Ils peuvent favoriser la différenciation des macrophages hépatiques en macrophages associés à la tumeur (TAMs) dans le micro-environnement tumoral, stimulant la progression tumorale et l'épuisement de la réponse

tumorale médiée par les LT[68]. La densité de l'infiltration en TAM est ainsi négativement corrélée avec la survie globale et la survie sans progression dans le CHC[69]. L'infiltration intratumorale des cellules neutrophiles stimule également l'invasion tumorale par la production du facteur de croissance des hépatocytes.

Les neutrophiles péritumoraux peuvent avoir une activité pro-angiogénique, car ils sont une source majeure de métalloprotéinase-9 dans le CHC, favorisant les mécanismes d'angiogenèse par les cellules tumorales[70]. Par ailleurs, une élévation des neutrophiles circulants favoriserait la sécrétion du VEGF, une molécule pro-angiogénique de circulation, au sein des tumeurs. Toutefois il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre le nombre de neutrophiles et l'expression du VEGF, tumoral, péritumoral ou circulant[70].

2.3.1.3 Rôle des lymphocytes

Que ce soit dans la tumeur primitive ou dans les métastases, l'infiltration des cellules immunitaires joue un rôle majeur dans l'évolution tumorale. Les lymphocytes T (LT) sont les médiateurs principaux de la réponse immunitaire antitumorale adaptative. Ils sont activés par les cellules présentatrices d'antigènes dans les organes lymphoïdes secondaires, suite à la présence et à la reconnaissance d'antigènes tumoraux. Après leur activation, les LT naïfs prolifèrent et se différencient en LT effecteurs : les LT cytotoxiques, les LT helpers (LTh), dont les lymphocytes régulateurs (Treg), et les LT mémoires. Selon leurs clusters de différenciation (CD), on distingue deux grandes sous-catégories de LT : les LT CD4+ et les LT CD8+.

L'action principale des LT CD4+ est la production de cytokines qui vont amplifier la réaction immunitaire en activant et en recrutant d'autres lymphocytes. Les LT CD4+ naïfs se différencient en LTh et en LT mémoires. Certains LTh (Th1, Th2, Th17) activent les macrophages, aident les lymphocytes B à produire des anticorps, ont une action pro-inflammatoires. D'autres sont des LT régulateurs, ayant une action immunosuppressive sur les LT effecteurs et sur les cellules présentatrices d'antigène.

Une tumeur solide est un ensemble complexe composé de cellules tumorales, de cellules stromales, de cellules inflammatoires, d'une vascularisation et d'une matrice

extracellulaire. Les cellules immunitaires au sein de ce microenvironnement tumoral comprennent les lymphocytes infiltrant la tumeur (TILs) correspondant aux LT CD4+, LT CD8+ et cellules Natural Killer, les TAMs, des cellules dendritiques et des cellules myéloïdes suppressives[71].

La quantité et le phénotype des TILs influencent l'efficacité de la réponse immunitaire anti-tumorale. Au stade de développement initial de la tumeur, les infiltrats lymphoïdes sont activés, nombreux, et permettent de générer une réponse immunitaire locale efficace, engendrant ainsi des LT mémoires pouvant contenir des cellules métastatiques qui se disséminent hors de la tumeur primitive. Au cours de la progression tumorale, cet infiltrat se modifie : on observe une diminution du nombre de LT cytotoxiques CD4 et CD8, et une prolifération de TAMs et de cellules myéloïdes suppressives, conduisant à l'échappement tumoral[72].

De nombreuses études ont montré qu'une faible densité de LT CD8+ dans le microenvironnement tumoral était associée à un mauvais pronostic chez les patients atteints de CHC après résection, de même d'une forte densité intra-tumorale de LT régulateurs[73]. Par ailleurs, une infiltration lymphocytaire tumorale réduite associée à un faible ratio CD4+/CD8+ sont deux facteurs prédictifs indépendants de récidive d'un CHC après transplantation hépatique[74].

Une lymphopénie périphérique est fréquemment observée dans les cancers avancés et serait un marqueur prédictif de toxicités chimio-induites, avec un risque accru de neutropénie fébrile, de recours à un support transfusionnel et de décès précoce [75,76]. Le mécanisme de cette lymphopénie reste mal compris. Elle pourrait être liée aux caractéristiques des cellules immunitaires du microenvironnement tumoral, alors riche en phénotypes immunosuppresseurs et exprimant plusieurs molécule de la famille du TNF-α, impliquées dans la régulation de l'activité et de la survie des lymphocytes. De même, la sécrétion de TGF-β par les cellules tumorales, puissant inducteur de la mort des lymphocytes B, pourrait également expliquer cette lymphopénie périphérique. Une autre hypothèse est que la lymphopénie résulterait d'un épuisement des LT par stimulation chronique par les cellules tumorales, conduisant à leur déplétion par mort cellulaire par activation. L'expression de molécules de surface inhibitrices telles que PD-1 (Programmed Death-1), la

sécrétion de cytokines immunosuppressives comme l'interleukine-10 ou la prolifération de LT régulateurs immunosuppresseurs sont des mécanismes complémentaires menant à l'épuisement des LT[72,77].

2.3.1.4 Rôle des plaquettes

La relation entre la coagulation du sang et le cancer a commencé dans les années 1860, lorsque le médecin français Armand Trousseau a observé une augmentation d'incidence de thrombose veineuse et/ou d'une hypercoagulabilité sanguine associée à certains cancers (syndrome de Trousseau). L'influence des plaquettes circulantes sur la physiopathologie de la tumorigenèse est variée et importante. Les plaquettes sont de petits fragments de cellules, responsables de l'hémostase primaire et de l'amplification de la cascade de la coagulation. Les plaquettes jouent également un rôle important dans la régénération, l'inflammation, la reconstitution de tissus après une blessure. En cas de cirrhose, une thrombocytopénie peut survenir, secondaire à l'hypertension portale, l'interaction virale directe, la diminution de production de la thrombopoïétine et/ou à la séquestration splénique.

Le cancer peut conduire à une altération de l'activité des plaquettes et à l'inverse, ces dernières influent sur la croissance du cancer et sa capacité à métastaser. Les plaquettes produisent plusieurs facteurs de croissance, qui favorisent la croissance tumorale et l'angiogénèse, tandis que leur adhésion aux cellules cancéreuses circulantes les protège des contrainte de cisaillement de la voie hématogène et leur permet ainsi d'échapper à la surveillance immunitaire et faciliter les métastases [78–81]. Plusieurs indices basés sur des plaquettes ont été identifiés comme facteurs prédictifs de la formation d'un CHC, comme *p.e.* le test non-invasif simple FIB-4> 3,25, augmentant indépendamment le risque de développer un carcinome hépatocellulaire par un facteur de 1,7. Une thrombocytose au diagnostic serait associée à une survie plus courte dans de nombreuses tumeurs solides, y compris le HCC, et à l'inverse, une hypertension portale, reflétée par une thrombopénie, augmente la mortalité, la morbidité, les complications et d'insuffisance hépatique chez les patients atteints de CHC [82]. Il est donc difficile de montrer le rôle pronostique des

plaquettes dans le CHC et les études dans la survie globale (SG) ou la récidive post-traitement montrent des résultats très contradictoires[80].

2.3.1.5 Rôle des monocytes

Les monocytes sont également des cellules immunitaires importantes dans le développement de cancer. Recrutés dans les tumeurs, ils modifient le microenvironnement de la tumeur pour promouvoir la progression du cancer grâce à la suppression immunitaire locale et de l'angiogenèse, l'invasion des cellules tumorales et les métastases[69,83]. Les monocytes circulants sont recrutés dans le stroma tumoral et se différencient en TAMs, dont la densité tumorale a été décrite comme facteur de mauvais pronostic dans plusieurs localisations tumorales[83,84]. En tant que composant majeur du microenvironnement tumoral dans le CHC, les TAMs peuvent interagir avec des cellules cancéreuses afin d'améliorer la progression de la tumeur par la production de diverses cytokines et chimiokines[85–87]. Les études immunohistochimiques ont démontré l'association entre une densité élevée de TAM et un pronostic défavorable chez les patients CHC après résection curative[88].

2.3.2 Principaux scores d'inflammation

2.3.2.1 Rationnel

L'inflammation est un phénomène complexe impliquant de nombreuses cellules et cytokines, systémiques et locales (dans la tumeur). Malgré l'immunodépression fréquente des patients atteints de cancer, la réaction inflammatoire intratumorale favorise la progression du cancer. Elle est notamment à l'origine de la survenue d'une cachexie et corrélée négativement au pronostic de nombreux cancers.

La recherche d'un marqueur reflétant l'impact pronostique de la réaction inflammatoire liée au cancer, qui serait facilement détectable, peu coûteux, fiable est difficile. Jusqu'à présent, un certain nombre de scores pronostiques basés sur l'inflammation ont été proposé, dont l'intérêt est certain, malgré leurs limites de sensibilité et de spécificité. En

routine, l'inflammation peut être mesurée par de nombreux marqueurs, tels que la protéine-C-réactive (CRP), l'albumine, ou d'autres paramètres hématologiques, comme le ratio neutrophiles-lymphocytes (NLR) ou le ratio plaquettes-lymphocytes (PLR). De nombreux scores ont ainsi été récemment développés, afin de prédire la survie et la récurrence après une résection hépatique ou une TH.

2.3.2.2 Ratio Neutrophiles – Lymphocytes

Le NLR est un index de l'inflammation systémique simple, qui est associé à un moindre pronostic dans de nombreuses localisations tumorales et notamment digestives, incluant le cancer colorectal, le CHC, le cholangiocarcinome intrahépatique et le cancer du pancréas. Un NLR élevé reflète un amoindrissement relatif des lymphocytes, nuisant au bon fonctionnement de la réponse immunitaire antitumorale et une augmentation du nombre de neutrophiles circulants.

Une méta-analyse de Xiao et al. confirme la relation entre un NLR élevé et un mauvais pronostic lié au CHC[89]. Le seuil de NLR le plus fréquemment utilisé dans les études est 5 et son élévation chez les patients atteints de CHC est significativement corrélée avec :

- une moindre survie globale: en cas de TH (HR = 3,42 ; IC 95% : 2,41-4,85 ; P < 0,001), de CEL (HR = 2,52 ; IC95% : 1,64-3,86 ; P < 0,001), en cas de résection hépatique (HR = 3,33 ; IC 95% : 2,23-4,98, P<0,001) et de radiofréquence (HR = 1,28 ; IC95% : 1,10-1,48 ; P = 0,001) ;
- une moindre survie sans maladie : en cas de TH (HR = 9,90; IC 95% : 3,99-8,70; P<0,001), en cas de résection hépatique (HR = 2,1; IC 95% : 2,06-2,14 ; P<0,001).
- avec l'invasion vasculaire (HR = 2,69; IC 95% : 2,01-3,59 ; P<0,001), le caractère multifocal de la tumeur (HR = 1,74; IC 95% : 1,30-234 ; P<0,001), le taux d'AFP (HR = 1,46; IC 95% : 1,01-2,09 ; P = 0,04).

Le NLR a également été étudié chez les patients traités par sorafenib, confirmant qu'il s'agit d'un facteur indépendant négatif sur la SG au sein de cohortes chinoise (6,5 mois si NLR > 4 vs 12,5 si NLR <4 ; P = 0,01) et brésilienne (5,2 mois si NLR > 3,5 vs 10,1 mois si NLR < 3,5; P = 0,002)[90,91].

2.3.2.3 Ratio plaquettes – lymphocytes

Le PLR est considéré comme un facteur prédictif d'états thrombotique et inflammatoire et est donc un marqueur biologique d'inflammation intéressant. De nombreuses études cliniques ont montré que l'élévation du PLR est associée à un mauvais pronostic en cas de volumineux CHC, de CHC résécables, et à la récurrence de CHC après CEL ou TH[92–96]. La plupart des patients inclus dans ces études avaient un CHC de stade avancé ou terminal. La valeur-seuil optimale varie selon les études et est le plus souvent comprise entre 100 et 200. Cet indice a également montré sa valeur pronostique chez des patients atteints de CHC avancés ou terminaux non traités (n=243) : alors que ni le NLR, ni le taux de plaquettes seuls n'étaient des indicateurs pronostiques, un PLR élevé (>111) était un facteur indépendant de moindre SG à 3 mois (37,6% vs 57,6%)[93].

2.3.2.4 Ratio lymphocytes- monocytes

Récemment, le ratio lymphocytes-monocytes (LMR), défini comme le nombre absolu de lymphocytes divisé par le nombre de monocytes absolu, s'est révélé être un prédicteur de la survie dans diverses tumeurs malignes. Supposé être un biomarqueur indirect des TIL et TAMs, il permettrait d'estimer respectivement l'homéostasie immunitaire de l'hôte (par le nombre absolu de lymphocytes) et du microenvironnement tumoral (par le nombre de monocytes absolu)[97]. Une diminution du LMR reflète un état inflammatoire qui favorise la progression tumorale et abaisse la surveillance immunitaire de l'hôte [88]. La valeur pronostique de LMR a été confirmée dans d'autres maladies malignes, comme le cancer du côlon, le cancer du sein, le cancer gastrique, le cancer du poumon, le lymphome de Hodgkin classique, les métastases colorectales hépatiques. Il n'y a pas de valeur-seuil clairement identifiée du LMR. Un LMR inférieur à 3 est le plus souvent associé à un mauvais pronostic.

Dans le cadre de CHC traités par hépatectomie curative, deux études ont démontré qu'un LMR élevé était significativement associé à un bon pronostic de la SG (HR = 0.398 et HR = 0.371) et à une moindre récurrence (HR = 0.584)[97,98].

2.3.2.5 Systemic-immune inflammatory index

Plusieurs scores pronostiques basés sur l'inflammation ont été développés pour prédire la survie et la récurrence, associant la numération lymphocytaire, le NLR et le PLR. Cependant, un indicateur intégrant simultanément les lymphocytes, neutrophiles et la numération plaquettaire reflèterait mieux l'équilibre des états inflammatoire et immunitaire de l'hôte. Un nouvel index, défini comme l'indice immunitaire-inflammation systémique (SII), a été développé. Sa valeur pronostique a tout d'abord été évaluée dans deux cohortes indépendantes de patients atteints de CHC ayant subi une résection hépatique curative, avec un HR de 2.56 (IC95%, 1.17–5.76 ; P = 0.019)[99]. Les patients avec un SII pré-opératoire élevé ont généralement une thrombopénie, une polynucléose neutrophile et lymphopénie, ce qui suggère un état inflammatoire élevé et une faible réponse immunitaire chez ces patients. Un SII > 300 a également été retrouvé comme facteur indépendant de survie du CHC traité par CEL (HR = 3,6; IC95% : 1,97-4,45 ; P = 0,003)[100]. En revanche, la valeur pronostique de ce score n'a pas encore été décrite dans les CHC avancés.

2.3.2.6 Indice nutritionnel pronostique

L'indice nutritionnel pronostique (PNI) est calculé ainsi: taux de lymphocytes x5 + albuminémie sérique. Le seuil en-dessous duquel le pronostic s'assombrit et le plus souvent décrit est 45. Le PNI a été initialement conçu pour évaluer les aspects immunologiques et nutritionnels des patients subissant une chirurgie gastro-intestinale, principalement comme un indicateur de l'état nutritionnel d'un patient donné. L'albuminémie est un indicateur largement utilisé de la nutrition et a montré une corrélation avec les complications post-opératoires. Cependant, il existe des preuves croissantes que la cachexie, reflétée en partie par une diminution de l'albumine, résulte d'une réaction inflammatoire prolongée.

Dans le CHC, le PNI a principalement été étudié dans le cadre de résection chirurgicale à visée curatrice. Un PNI est un facteur indépendant de SG et de la récurrence dans plusieurs séries publiées, mais son utilisation en pratique courante reste complexe [98,101,102].

2.3.2.7 Protéine C-réactive et scores composites

La CRP est un marqueur biologique de l'inflammation. Il s'agit d'une protéine produite majoritairement par le foie et régulée par l'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire. Elle est capable de se fixer sur les immunoglobulines G et d'activer le système du complément. Il s'agit d'un marqueur précoce de la réaction inflammatoire, augmentant proportionnellement à son intensité. Une élévation de la CRP pré-opératoire est associée à une récidive précoce du CHC et à une moindre survie après résection chirurgicale de CHC. Cependant c'est un marqueur qui n'est pas réalisé de façon routinière. Un taux de CRP sérique élevé (>10mg/L) était significativement corrélé [103] :

- à la SG avec une estimation des HR à 2,15 (IC à 95%: 1,76 à 2,63 ; P = 0,19),
- à la survie sans récurrence en cas de traitement curatif (HR = 2.66 ; 95%CI: 1.54-4.58 ; P = 0,21)
- au nombre de nodules de CHC (HR = 2,36; IC à 95%: 1,36 à 4,10, P = 0,002), et à la taille tumorale (HR = 3.41 ; 95% CI: 1.04-11.18, p=0.043).

De nombreux autres scores composites ont été publiés tels que :

- le ratio CRP/Albuminémie, le Glasgow prognostic index (GPS) et le modified Glasgow prognostic index (mGPS), l'inflammation-based index (IBI) et le modified-IBI (incluant l'IL-8), qui reflètent à la fois la réponse immunitaire et l'état nutritionnel des patients atteints de cancer[104–111],
- le score STATE (Selection for TrAnsarterial chemoembolisation TrEatment), combinant la CRP, l'albuminémie et la charge tumorale, et qui est associé à une mortalité accrue chez les patients traités par CEL (HR: 2,06 ; IC95%: 1,28 à 3,34, P = 0,0031)[112].

3. ARTICLE

2.1 TITRE, AUTEURS ET AFFILIATIONS

Prognostic significance of inflammation-based scores

in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib

Guillaume Conroy[1], Julia Salleron[2], Arthur Belle[1], Mouni Bensenane[1], Abdelbasset Nani[1], Ahmet Ayav[3], Didier Peiffert[4], Anthony Lopez[1], Cédric Baumann[5], Hélène Barraud[1], Jean-Pierre Bronowicki[1]

[1]Inserm U954, service d'Hépato-gastroentérologie, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy;

[2]Department of Biostatistics, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy;

[3]Department of Digestive, Hepatobiliary and Endocrine Surgery, Université de Lorraine, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy;

[4]Department of Radiotherapy, Université de Lorraine, Institut de Cancérologie de Lorraine, Vandœuvre-lès-Nancy;

[5]ESPRI-BioBase Unit, Platform of Clinical Research Support PARC, Nancy University Hospital, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

2.2 INTRODUCTION:

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer and the second leading cause of cancer-related death in the world[10]. Without obvious symptoms in its early stage, most of HCC are diagnosed at an advanced stage[113]. Sorafenib, an oral multi-tyrosine kinase inhibitor, is the only recommended palliative therapy for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C-HCC. Allowing three months of survival improvement, it survival benefit remains limited and prolonged survival is relatively uncommon in clinical practice, with a median overall survival (OS) in the range of 6.5-10.7 months in the SHARP trial[39,40]. The spectrum of advanced HCC is heterogeneous, including symptomatic tumours and/or with an invasive tumoral pattern (macroscopic vascular invasion/extrahepatic spread)[2,3,7] and predictive factors of sorafenib-treated patients' outcomes remain unclear[114]. Recent attention has been focused on the cancer-associated inflammation, key determinant of disease progression and survival in several solid tumors. Scoring systems based on the systemic inflammatory response have been shown to be helpful assessing the prognosis of these patients[52,88,115–121]. In particular, the combination of haematological components, including the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), the derived-NLR (dNLR), the lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), the platelet-lymphocyte ratio (PLR), the systemic-immune inflammation index (SII) and the prognostic nutritional index (PNI) have been evaluated as predictors of recurrence and/or survival in HCC[92,95,97,98,100,101,122–125]. The objective of our study was to investigate the prognostic significance of initial inflammation-based scores (IBS) on OS for patients with advanced HCC treated with sorafenib.

2.3 MATERIALS AND METHODS

2.3.1 Patients

Eligible patients were treated with sorafenib for an advanced HCC (BCLC stage C, according to the updated BCLC staging system[7]) in our the Department of Hepatology and Gastroenterology of the Nancy University Hospital from October 2007 to September 2015. The diagnostic criteria for HCC were based on radiologic or histologic grounds according to the American Association for the Study of the Liver guidelines[3]. Patients may have undergone liver transplantation, surgical resection or locoregional therapies (radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization (TACE), radio-embolization with microsphere containing yttrium 90 or stereotaxic body radiation therapy) before sorafenib. All patients had contrast enhanced computed tomography (CT) or magnetic resonance (MR) imaging prior to sorafenib. The study was approved by our institutionnal Ethics board.

2.3.2 Data collection

A computer-based systematic search in medical files from October 2007 to September 2015 with "sorafenib" as search terms was performed. All patients involved in clinical trials were included, after study blinding was lifted. The patients' demographics, clinical and biological data were collected retrospectively by review of their medical charts. Variables recorded at inclusion were: gender, age, body mass index (BMI), Child Pugh (CP) score (albumin, prothrombin time (PT), total bilirubin, ascites, encephalopathy), etiology of cirrhosis (hepatitis C or B virus, alcoholic or non-alcoholic steatohepatitis, hemochromatosis), number and characteristics of tumors. Results of blood routine test, liver function test, alpha-fetoprotein (AFP) performed in the month preceding the initiation of sorafenib were collected.

To identify the risk factors associated with OS at the initiation of sorafenib, we evaluated 10 clinical and radiological factors (age, BMI, ascites, cirrhosis, number of lesion > 3, macroscopic vascular invasion, lymph nodes or distant metastasis, CP score, previous locoregional treatment), 11 biological factors (white blood count (WBC), platelets, PT, total

bilirubin, albumin, ALT, AST, AFP, alkaline phosphatase (ALP), and six inflammatory-based scores. These latter were neutrophils to lymphocytes ratio (NLR), derived NLR, platelets to lymphocytes ratio (PLR), monocytes to lymphocytes ratio (MLR), prognostic nutritional index (PNI) and systemic-immune inflammation index (SII). They were calculated using the following formulas, where M, L, N, P, W are the absolute monocyte, lymphocyte, neutrophil, platelet and white blood-cell counts, respectively: NLR = N/L; dNLR = N/(W-N); MLR = M/L; PLR = P/L; PNI = serum albumin + 0.005 x L; SII = P × N/L. Serum complete blood count levels were used to calculate these scores at baseline.

2.3.3 Treatments and assessment

Sorafenib prescribed dose was 400 mg orally twice daily. Patients were followed up at least every 4 weeks for clinical assessment and toxicity management. Dose reductions were done during treatment for the management of adverse events (AE) depending on their grade. Treatment was continued until unacceptable toxicity, radiological or clinical progression, death or patient refusal.

2.3.4 Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SAS software (SAS Institute Inc., Cary, NC 25513). Significant level was set at 0.05.

OS was defined as the time interval between the first day of sorafenib and death. Patients alive were censored at the date of last follow-up or 4 years after the start of sorafenib treatment.

The association between OS and each prognostic factor was first investigated using bivariate and multivariable Cox proportional hazard models. Results were expressed by hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI). Quantitative variables were transformed into binary variables. The thresholds were identified applying 2 approaches: (1) the known clinical significance; (2) in other cases, a threshold was identified using an algorithm to identify the value that maximizes the likelihood of the bivariate Cox model. The validity of the Proportional Hazard (PH) assumption was checked using the Scaled Schoenfeld Residuals (SSR). The PH assumption was tested for each covariate by correlating the corresponding SSR

with the rank of time[126]. All variables with a p-value <0.1 in bivariate Cox model were introduced in a multivariable Cox model with a backward selection at the level p=0.10. The stability of the model was investigated using a bootstrap resampling method[127]. Multivariable Cox model with a backward selection at the level 0.1 were performed on each of these replicates. The variable was kept in the final model if it was selected in at least 70% of 500 analyses[127]. Selection frequencies of all possible pairs of variables were also considered to cope with the problem of the correlated variables. In case of the selection of a pair of variable in more than 90% of replicates, the covariate with the higher inclusion frequency was selected[127]. Results of the final multivariable model were presented with adjusted HR and 95% CI. The same model was applied in the subgroup of patients with a CP-A. The discrimination power on OS of the independent prognostic factors in multivariable analysis was represented with Kaplan-Meier estimates of survival curves. The predictions of survival function (S(t)) for particular sets of risk factors were computed thanks to the "phreg" procedure with the "baseline" statement. The median survival time was obtained by finding the smallest value of the time t such as S(t)=<0.50.

2.4 RESULTS

2.4.1 Patients and tumor characteristics

A total of 161 out of 200 consecutive patients with advanced BCLC-C HCC treated by sorafenib that met the inclusion criteria were included (Figure 1). The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. They were mainly men (87.0%) with a median age of 67.1 years (range, 44.6-80.1 years) and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-1 (87.0%). The median follow-up period was 11.74 months (range, 0.2–73.0 months) and the median duration of sorafenib therapy 130 days. Median OS was 9.1 months (range: 7.9-10.1); 148 patients (91.9%) died. The rates of OS at 6, 12 and 24 months were 67.5% (95% CI: 59.7-74.2%), 35.0% (95% CI: 27.6-42.4%) and 13.0% (95% CI: 8.1-19.0%) respectively. Chronic liver diseases, mainly due to excessive alcohol consumption (49.0%), were classified as CP-A and CP-B in 75.8% and 24.2% of cases respectively. The cause of cirrhosis was multifactorial in 11.8% of the patients. Seven HCC were diagnosed by liver biopsy, others using imaging. Extrahepatic spread was found in 62.7% and vascular invasion in 44.7%. Before sorafenib, 66 patients (41.0%) were previously treated with one or several specific therapy. Sorafenib was definitively interrupted because of unacceptable toxicities (35.1%), tumour progression (21.4%), worsened hepatic function (28.6%), and death (14.9%). Baseline laboratory parameters of patients are reported in Table 2.

2.4.2 Prognostic factors for HCC

The cut-off levels chosen for their clinical significance were the upper limit for WBC, PLT, ALT, AST, ALP and the lower limit for PT. Age, albumin and AFP cut-off levels were chosen according to previous published threshold proven to have a prognostic significance. GGT, NLR, dNLR, PLR, LMR, PNI, SII cut-off levels corresponded to the value that maximizes the likelihood of the bivariate Cox model.

Results of univariate analysis are presented in table 3. Variables significantly associated OS were: BMI > 25 kg/m2 (HR 0.63; 95% CI 0.44-0.91;), macroscopic vascular invasion (HR 1.74; 95% CI 1.26-2.42;), CP-B (HR 2.40; 95% CI 1.75-3.47;), AST >38 UI/L (HR

2.57; 95% CI 1.63-4.03), AFP ≥ 400 ng/mL (HR 1.43; 95% CI 1.03-2.00), ALP > 120 UI/L (HR 2.54; 95% CI 1.64-3.95). WBC and platelets alone were not found to be predictive factor of OS and no significant difference was found between non-pretreated and pre-treated patients (HR 0.749; 95% CI 0.54-1.04; *P*=0.08), including those with previous hepatic surgery. Each IBS was found to be a risk factor for OS, including NLR ≥ 4 (HR 1.74; 95% CI 1.25-2.40), dNLR ≥ 3 (HR 2.28; 95% CI 1.59-3.28), PLR ≥ 200 (HR 1.54; 95% CI 1.09-2.18), LMR < 3 (HR 1.45; 95% CI 1.02-2.06), PNI < 45 (HR 2.01; 95% CI 1.40-2.88), and SII ≥600 x 10^9 (HR 1.54; 95% CI 1.11-2.13).

Results of the multivariable analysis in the whole sample are shown in table 4. The final model identified five significant independent predictors of OS: AST > 38 UI/L (HR 2.65; 95% CI 1.67-4.19), BMI < 25 kg/m^2 (HR 1.55; 95% CI 1.08-2.24), SII > 600 x 10^9 (HR 1.72; 95% CI 1.22-2.43), CP-B (HR 2.59; 95% CI 1.75-3.28) and macroscopic vascular invasion (HR 1.63; 95% CI 1.16-2.30). The discrimination power of these independent variables on OS is represented with Kaplan-Meier estimates of survival curves (Figure 2a). The median survival time for patients having all independent risk factors (n=6) was 2.6 months (versus 35.6 months in absence of all risk factors).

The multivariable model was applied to the subgroup of CP-A patients, and SII ≥600 x 10^9 was an independent negative prognostic significance for OS (HR 1.49; 95% CI 1.01-2.20), along with AST > 38 UI/L (HR 2.28; 95% CI 1.37-3.79), BMI < 25 kg/m^2 (HR 1.89; 95% CI 1.25-2.86), and macroscopic vascular invasion (HR 1.57; 95% CI 1.06-2.34) (Table 5). The discrimination power of these independent variables on OS is represented figure 2b. Similarly, the median OS for CP-A patients having all independent risk factors was estimated to be 5.8 months. Thirteen CP-A patients had these four independent risk factors.

2.5 DISCUSSION

In the present study, we evaluated the prognostic value of six inflammation-based prognostic scores in advanced HCC treated with sorafenib. We demonstrated that IBS are significantly associated with OS, and that the systemic-immune inflammation index (SII) is the strongest independent predictor on OS in patients with an advanced HCC treated with sorafenib. SII is a standard and low-cost laboratory measurement, and is a more objective and complete marker than indexes such as NLR and PLR or its components alone. This highly reliable and simple index includes neutrophil, lymphocyte and platelet counts and its elevation suggest a severe inflammatory status and/or weak immune response in patients. As the benefit of sorafenib is uncertain in CP-B patients[42], it is worthy to note that SII remains an independent predictive factor of OS when only CP-A patients are analysed.

Our results are consistent with previous clinical studies, demonstrating that high SII is a risk factor of poor survival. SII has been first described as an independent prognostic factor after curative resection for HCC BCLC 0+A in two independent Chinese cohorts, for both time to progression (HR, 1.92; 95% CI, 1.04–3.54; P = 0.037) and OS (HR, 2.10; 95% CI, 1.14–3.85; P = 0.017)[99]. SII was also significantly associated with a poor OS in HCC following TACE among BCLC stages A, B and C HCC patients[100]. Similarly to our study, SII was the strongest prognostic factor compared to the other indices (PLR, NLR, tumor number, AFP…). Hu and al. concluded that the high recurrence rate in resected patients with high SII scores might be due to high circulating tumor cells levels. In this study the optimal cut-off point for SII (330 x 10^9) was lower than the one we found in our study (600 x 10^9), but most patients were hepatitis B virus–positive and BCLC 0 or A. As in our study, HCC patients with BCLC stage C patients had also significantly higher SII scores than those with BCLC stage A to B (P < 0.0001) in another study[100]. Moreover, our cut-off value is close to the cut-off established in metastatic renal carcinoma and metastatic colorectal cancer[128,129].

Systemic inflammatory response is known to promote tumor angiogenesis, invasion and metastasis through multiple mechanisms, and to be associated with poor survival outcome in patients in different types of cancers[63]. On one hand, lymphocytes enhance the antitumor immune response and control tumor defence by inducing cytotoxic cell death and

inhibiting tumor cell proliferation and migration. On the other hand, neutrophils promote cancer cell invasion, proliferation and metastasis, and modify the tumor micro-environnement[130,131] and platelets interact with tumor cells and facilitate tumor cell survival and metastasis through different mechanisms, including the protection against shear stresses during circulation of circulating tumor cells[79,81,95,132–134].

The other independent negative prognostic factors on OS found in our study were often described in the literature, such as an elevated AST, a CP-B score, macroscopic vascular invasion[18,42,114,135], and, less frequently analysed in previous studies, BMI < 25 kg/m^2 [136–138]. Low BMI (< 25 kg/m^2) is associated with dose-limiting toxicity of sorafenib in patients with advanced HCC, especially among patients with sarcopenia[136–138].

We have shown that the median OS for patients having all negative independent factors was 2.6 months, and 5.8 months for CP-A patient. Thus physicians may consider not to initiate sorafenib in patients with most of these factors or to stop sorafenib prematurely in case of any adverse event affecting the quality of life.

The present study has several limitations. As the study design is retrospective, measurements of the CRP levels was not assessed routinely and thus we could not assess the Glasgow prognostic score (GPS), the modified GPS (mGPS) or the CRP/albumin ratio[104,106,139]. Furthermore, it is a single institution study, and 26 patients, representing 13% the overall population, were excluded due to missing data.

In conclusion, AST above the upper normal limit, SII > 600 x 10^9, BMI < 25 kg/m^2, macrovascular invasion, and CP-B cirrhosis, are unfavourable predictors of OS in this population. SII is a non-invasive and low cost promising index, which can be routinely assessed as a prognostic factor for patients with advanced HCC and to help to treatment strategy decision. Prospective evaluations are needed to confirm these results.

2.6 TABLES AND FIGURES

2.6.1 Tables

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of patients with advanced HCC.

Characteristics	Patients (n = 161)
Median age (SD)(years)	
At diagnostic of HCC	67.1 (±8.3)
At initiation of sorafenib	67.9 (±8.6)
Gender (%)	
Male	140 (86.96)
Female	21 (13.04)
BMI (kg/m^2) (±SD)	27.3 (±6.37)*
PS (%)	
0	59 (36%)
1	81 (50.31%)
2	21 (13.04%)
Etiology of cirrhosis (%)	
Alcohol consumption	82 (50.93%)
Chronic hepatitis B	16 (9.94%)
Chronic hepatitis C	31 (19.25%)
Metabolic syndrom	31 (19.25%)
Hemochromatosis	7 (4.35%)
Others	8 (4.97%)
Cirrhosis (%)	140 (86.96%)
Child-Pugh stage (%)	
A5	79 (49.07%)

A6	43 (26.71%)
B7	21 (13.04%)
B8	13 (8.07%)
B9	5 (3.11%)
Ascitis	27 (16.77%)
Nodules(%)	
1-2	48 (29.81%)
≥3	113 (70.19%)
Macrovascular invasion (%)	72 (44.72%)
Lymph nodes (%)	53 (32.92%)
Distant metastasis (%)	48 (29.81%)
Lung	24 (14.90%)
Bone	14 (8.70%)
Carcinomatosis	12 (7.45%)
Adrenal	6 (3.73%)
Others	2 (1.24%)
Prior treatment(s) (%)	95 (59.01%)
Hepatic resection	17 (17.89%)
Hepatic transplantation	3 (3.16%)
TACE	67 (70.53%)
Radiofrequency ablation	15 (15.79%)
Stereotactic body radiation	6 (6.32%)
Intra-arterial iodine-131-iodized oil hepatic injection	16 (16.84%)

*3 missing data

Abbreviations: SD = standard deviation; BMI = body mass index; PS = performance status; MS= metabolic syndrome; TACE = transarterial chemoembolization;

Table 2. Baseline laboratory parameters of patients with advanced HCC.

Caracteristics	Patients (n=161)
Hemoglobin (g/L)	13.00 (±1.99)
WBC ($x10^9$/L)	6.11 (±2.94)
Platelets	163.00 (±136.77)
Neutrophils ($x10^9$/L)	4.27 (±2.54)
Lymphocytes ($x10^9$/L)	1.10 (±0.59)
Monocytes ($x10^9$/L)	0.49 (±0.26)
PT (%)	83.00 (±12.86)
Creatinine (µmol/L)	9.10 (±11.78)
MDRD (ml/min/1.73 m^2)	88.00 (±31.29)
Total serum bilirubin (µmol/L)	17.00 (±19.92)
Albumin (g/dL)	35.90 (±5.33)
ALT (U/L)	48.00 (±59.28)
AST (U/L)	76.00 (±110.66)
AFP (ng/mL)	126.00 (±80027.31)
GGT (U/L)	251.50 (±285.26)
ALP (U/L)	178.00 (±238.28)
NLR	3.97 (±4.101)
dNLR	2.28 (±1.48)
PLR	161.47(±181.269)
LMR	2.97 (±2.95)
PNI	41.83(±26.550)
SII (x 10^9)	614.94(±1317.67)

Abbreviations : WBC= White blood cell count ; PT= Prothombin time ; PLT= platelets ; ALT= alanine aminotransferase ; AST = aspartate aminotransferase ; AFP= alpha-foetoprotein level ; ALP= alkaline phosphatase ; GGT= gamma-glutamyl transpeptidase ; NLR= neutrophil to lymphocyte ratio ; dNLR= derived-neutrophil to lymphocyte ratio ; PLR= platelet to lymphocyte ratio ; LMR= lymphocyte to monocyte ratio ; PNI= prognostic nutritional index ; SII= systemic-immune inflammation index

Table 3. Prognostic factors of Overall survival in the overall population: Bivariate Analyses

Variable	Description	HR [95% CI]	p value
Age≥ 65 years	130(64.0%)	0.76 [0.55;1.07]	0.114
BMI ≥25 kg/m2	107(68.1%)	0.63 [0.44;0.91]	0.014
Ascitis	27(16.77%)	0.83 [0.54;1.26]	0.380
Cirrhosis	140(87.0%)	1.22 [0.75;1.99]	0.412
Number of lesions≥3	113(70.2%)	1.30 [0.90;1.86]	0.151
Macroscopic vascular invasion	72(44.7%)	1.74 [1.26;2.42]	0.001
Lymph nodes	53(32.9%)	1.36 [0.96;1.91]	0.080
Distant metastasis	48(24.2%)	0.90 [0.62;1.29]	0.550
Child Pugh score B *(vs A)*	39(24.2%)	2.40 [1.75;3.47]	<.001
Previous locoregional treatment	95(59.0%)	0.75 [0.54;1.04]	0.084
WBC >10 x109/L	14(8.70%)	1.56 [0.88;2.76]	0.130
Platelets ≥150 G/L	88(55%)	0.98 [0.70;1.36]	0.882
PT < 70%	27(18%)	1.85 [1.20;2.84]	0.005
Total bilirubin > 17 µmol/L	79(49.1%)	1.61 [1.16;2.22]	0.004
Albumin <3.5 g/dL	68(43.0%)	1.62 [1.16;2.26]	0.004
ALT >40 U/L	101(63.1%)	1.63 [1.16;2.30]	0.006
AST >38 U/L	133(82.6%)	2.57 [1.63;4.03]	<.001
AFP ≥400 ng/mL	60(37.3%)	1.43 [1.03;2.00]	0.033
ALP >120 U/L	129(81.1%)	2.54 [1.64;3.95]	<.001
GGT > 250 U/L	81(51.9%)	1.67 [1.19;2.34]	.0027
NLR≥4	78(48.5%)	1.74 [1.25;2.40]	0.001
dNLR ≥3	45(28.1%)	2.28 [1.59;3.28]	<0.001
PLR≥200	54(33.8%)	1.54 [1.09;2.18]	0.014
LMR<3	112(69.6%)	1.45 [1.02;2.06]	0.037
PNI<45	106(67.1%)	2.01 [1.40;2.88]	<.001
SII≥600 (x 10^9)	84(66.9%)	1.54 [1.11;2.13]	0.010

Abbreviations : WBC= White blood cell count ; PT= Prothombin time ; PLT= platelets ; ALT= alanine aminotransferase ; AST = aspartate aminotransferase ; AFP= alpha-foetoprotein level ; ALP= alkaline phosphatase ; GGT= gamma-glutamyl transpeptidase ; NLR= neutrophil to lymphocyte ratio ; dNLR= derived-neutrophil to lymphocyte ratio ; PLR= platelet to lymphocyte ratio ; LMR= lymphocyte to monocyte ratio ; PNI= prognostic nutritional index ; SII= systemic-immune inflammation index

WBC, PT, PLT, ALT, AST, ALP cut-off levels were defined due to the clinical significance of their normal upper limit. Age, albumin and AFP cut-off levels were chosen according to previous published threshold proven to have a prognostic significance. GGT, NLR, dNLR, PLR, LMR, PNI, SII cut-off levels corresponded to the value that maximizes the likelihood of the bivariate Cox model.

Table 4. Factors predicting Overall survival (n=156): Multivariable Analyses

Variable	Description	Multivariable analysis	
		HR [95% CI]	p value
BMI < 25 kg/m2	50(31.86%)	1.56 [1.08;2.24]	0.017
Macroscopic vascular invasion	72(44.7%)	1.74 [1.26;2.42]	0.001
Child Pugh score B *(vs A)*	37(23.7%)	2.59 [1.75;3.83]	<.001
AST >38 U/L	133(82.6%)	2.65 [1.67;4.19]	<.001
SII≥600 (x 10^9)	84(66.9%)	1.63 [1.16;4.19]	0.002

Abbreviations: BMI = body-mass index AST = aspartate aminotransferase; SII= systemic-immune inflammation index

Table 5. Factors predicting Overall survival in Child-Pugh A patients (n=119): Multivariable Analyses

Variable	Description	Multivariable analysis	
		HR [95% CI]	p value
BMI < 25 kg/m2	41(35.2%)	1.89 [1.25;2.86]	0.003
Macroscopic vascular invasion	51 (41.8%)	1.57 [1.06;2.34]	0.026
AST >38 U/L	98 (80.3%)	2.28 [1.37;3.79]	0.002
SII≥600 (x 10^9)	63(52.1%)	1.49 [1.06;2.20]	0.047

Abbreviations: BMI = body-mass index AST = aspartate aminotransferase; SII= systemic-immune inflammation index

2.7 FIGURES

Figure 1. Flow chart of enrolled patients in this study

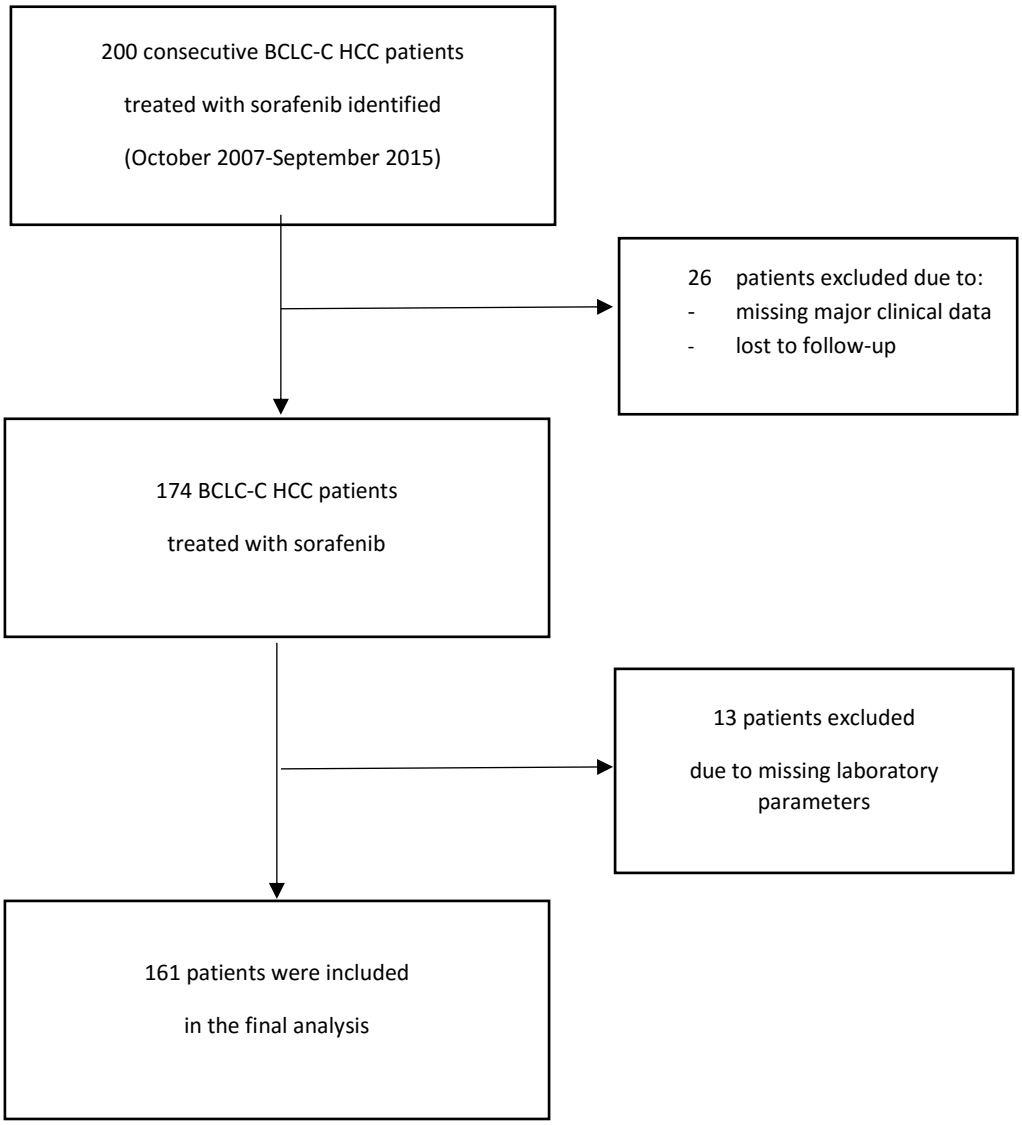


Figure 2a. Kaplan-Meier estimates of survival curves with advanced BCLC-C HCC, depending on the presence of the identified independent prognostic factors.
(a) No independent risk factor. ; (b) BMI < 25 kg/m^2. ; (c) Macroscopic vascular invasion .; (d) SII > 600.10^9. ; (e) Child-Pugh B ; (f) AST > 38 UI/L. ; (g) Presence of all risk factors .

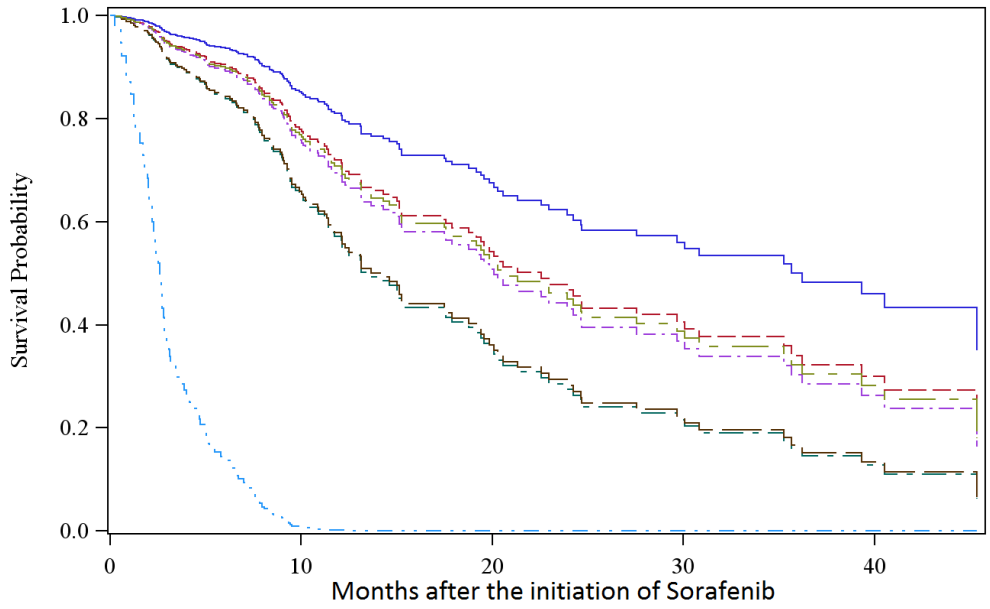
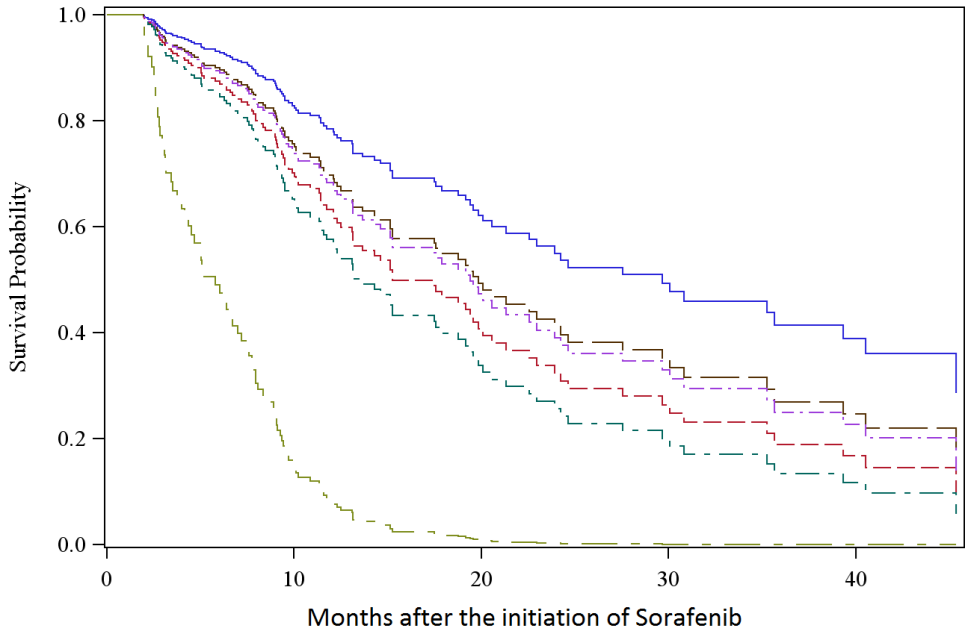


Figure 2b. Kaplan-Meier estimates of survival curves with advanced BCLC-C HCC in the subgroup of CP-A patients, depending on the presence of the identified independent prognostic factors. (a) no independent risk factor. ; (b) BMI < 25 kg/m^2. ; (c) macroscopic vascular invasion. ; (d) SII > 600.10^9. ; (e) AST > 38 UI/L. ; (f) presence of all risk factors.



2.8 CONCLUSION

Recommandé dans le traitement du CHC de stade avancé, le sorafenib permet un bénéfice en terme de SG limité et l'interruption du traitement est fréquente en raison d'ES, d'une altération de la fonction hépatique, de l'état général ou d'une maladie progressive. La recherche de facteurs pronostiques de SG et/ou prédictifs de réponse au sorafenib est nécessaire pour mieux identifier le pronostic d'un patient donné et lui proposer le traitement le plus adapté. Cependant, aucun n'a été entièrement validé à ce jour pour les patients atteints de CHC de stade BCLC-C sous sorafénib[49,114,140]. Le développement de biomarqueurs pronostiques est un défi pour la biomédecine personnalisée. Cette étude est la première à évaluer l'impact de scores basés sur l'inflammation sur la SG à l'initiation du traitement par sorafenib dans une population homogène de patient atteints de CHC de stade BCLC-C, et à valider leur utilité pour estimer le pronostic dans une population européenne.

La réponse inflammatoire systémique est connue pour favoriser la néo-angiogénèse, l'invasion tumorale et les métastases par de multiples mécanismes et est associée à un mauvais pronostic dans de multiples localisations tumorales[63]. D'une part, les lymphocytes favorisent la réponse immunitaire antitumorale et inhibent la prolifération des cellules tumorales et leur migration. D'autre part, les neutrophiles favorisent l'invasion tumorale et la prolifération et les métastases, et modifient le micro-environnement tumoral [130,131]. Les plaquettes ont quant à elle la capacité d'interagir avec les cellules tumorales et de faciliter la survie des cellules tumorales circulantes et la survenue de métastases par différents mécanismes, y compris la protection des cellules tumorales circulantes contre les contraintes de cisaillement de la circulation sanguine[79,81,95,132–134].

Dans notre étude, nous avons évalué la valeur pronostique de six scores basés sur l'inflammation. Nous avons montré qu'ils sont significativement associés à la SG. Parmi ceux-ci, le SII est le plus discriminant pour prédire la SG chez les patients traités par sorafenib pour un CHC avancé. Le SII est basé sur des mesures biologiques faciles, standardisées et peu coûteuses. C'est le marqueur le plus objectif et le plus complet, comparé aux autres indices

tels que le NLR et le PLR ou aux valeurs de l'hémogramme seules. Cet indice, fiable et simple, comprend le taux de neutrophiles, de lymphocytes et la numération plaquettaire. Son élévation suggère un état inflammatoire élevé et / ou une faible réponse immunitaire chez les patients.

Nos résultats sont cohérents avec les précédentes études cliniques publiées, qui démontrent qu'un SII élevé est un facteur de risque négatif de SG. Il a d'abord été décrit comme un facteur pronostique indépendant après résection hépatique curative de CHC dans deux cohortes chinoises indépendantes, à la fois pour le temps jusqu'à progression (HR, 1,92; IC 95%, 1,04 à 3,54; P = 0,037) et la SG (HR, 2,10; IC 95%, 1,14 à 3,85; P = 0,017) [99]. Le SII a également été significativement associé à une mauvaise SG dans le CHC traité par CEL[100]. De façon similaire à notre étude, le SII était le facteur pronostique le plus fort parmi les autres indices (PLR, NLR, nombre de lésions tumorales, AFP,...). Hu et al. concluent que le taux élevé de récidive chez les patients réséqués ayant des scores élevés de SII pourrait être expliqué par des taux élevés de cellules tumorales circulantes. Dans cette étude, le seuil optimal de SII (330 x 109) était inférieur à celui que nous avons trouvé dans notre étude (600 x 109), mais il s'agissait d'une population différente (patient atteints de VHB et de CHC de stade BCLC 0 ou A). Les patient BCLC-C avaient également des scores de SII significativement plus élevés que ceux de stade BCLC A à B (P <0,0001) dans une autre étude[100].

Les autres facteurs pronostiques indépendants péjoratifs de SG retrouvés dans notre étude ont souvent été décrits dans la littérature, comme un taux d'AST élevé, un score CP-B, la présence d'un envahissement vasculaire macroscopique[18,42,114,135], et, moins fréquemment analysé, un IMC <25 kg/m^2 [136–138]. Un faible IMC (<25 kg/m^2) est associé une toxicité limitante pour la dose de sorafenib chez des patients avec CHC avancé, en particulier chez les patients atteints d'une atrophie musculaire avancée[136–138]. Même chez les patients CP-A, la sarcopénie prédit la survenue de toxicités dans le premier mois de traitement par sorafenib[138].

Nous avons montré que la SG médiane des patients présentant l'ensemble des facteurs négatifs indépendants retrouvés dans notre étude était de 2,6 mois et notamment de 5,8 mois dans le sous-groupe de patient CP-A. A la vue de ces résultats, il semble

discutable pour les hépatologues de débuter du sorafenib chez les patients ayant la plupart de ces facteurs, ou d'arrêter le sorafenib prématurément en cas de survenue d'un événement indésirable affectant la qualité de vie.

Il existe plusieurs limites associées à cette étude. Comme il s'agit d'une étude rétrospective, le dosage de la CRP n'a pas été évalué régulièrement et, en raison de trop nombreuses données manquantes, nous ne pouvions pas comparer ces scores d'inflammation au GPS, mGPS ou à l'IBI. 26 patients, représentant 13% de la population globale, ont dû être exclus en raison de données manquantes. En outre, l'étude est monocentrique. Des évaluations prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

En conclusion, une élévation des AST au-dessus de la limite supérieure de la normale, un SII>$600x10^9$, un IMC<$25kg/m^2$, la présence d'une invasion macrovasculaire et un CP-B, sont des facteurs péjoratifs de SG dans notre population. Le SII semble être un indice prometteur, de faible coût et non invasif, qui peut être utilisé comme facteur pronostique chez les patients atteints de CHC avancé traité par sorafenib et serait une aide simple pour décider de la stratégie de traitement.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology 2016;150:835–853.

2. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2012;56:908–943.

3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatology 2011;53:1020–1022.

4. Kee K-M, Wang J-H, Lin C-Y, et al. Validation of the 7th edition TNM staging system for hepatocellular carcinoma: an analysis of 8,828 patients in a single medical center. Dig. Dis. Sci. 2013;58:2721–2728.

5. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56:918–928.

6. Anon. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatol. Baltim. Md 1998;28:751–755.

7. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin. Liver Dis. 1999;19:329–338.

8. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 2011;365:1118–1127.

9. Borie F, Trétarre B, Bouvier A-M, et al. Primitive liver cancers: epidemiology and geographical study in France. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2009;21:984–989.

10. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer 2015;136:E359–E386.

11. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. J. Clin. Gastroenterol. 2013;47 Suppl:S2-6.

12. Bosetti C, Turati F, La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2014;28:753–770.

13. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. Hepatol. Baltim. Md 2008;48:137–145.

14. Anon. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau français. Partie 1 - Tumeurs solides, juillet 2013. 2013. Available at: http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/.

15. Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. Hepatol. Baltim. Md 2015;61:191–199.

16. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. Hepatol. Baltim. Md 2006;43:1303–1310.

17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35-50.

18. Lee S, Kim BK, Kim SU, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as first-line therapy: a Korean multicenter study. J. Gastroenterol. Hepatol. 2014;29:1463–1469.

19. Joshi K, Kohli A, Manch R, et al. Alcoholic Liver Disease: High Risk or Low Risk for Developing Hepatocellular Carcinoma? Clin. Liver Dis. 2016;20:563–580.

20. Mancebo A, González-Diéguez ML, Cadahía V, et al. Annual incidence of hepatocellular carcinoma among patients with alcoholic cirrhosis and identification of risk groups. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2013;11:95–101.

21. Locarnini S, Hatzakis A, Chen D-S, et al. Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs. J. Hepatol. 2015;62:S76-86.

22. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, et al. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212–2219.

23. Tan Y-J. Hepatitis B virus infection and the risk of hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol. 2011;17:4853–4857.

24. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2016;64:S84–S101.

25. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2011;9:64–70.

26. Liu F, Wang X-W, Chen L, et al. Systematic review with meta-analysis: development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with hepatitis B surface antigen seroclearance. Aliment. Pharmacol. Ther. 2016;43:1253–1261.

27. Lemon SM, McGivern DR. Is hepatitis C virus carcinogenic? Gastroenterology 2012;142:1274–1278.

28. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. J. Hepatol. 2014;61:S58-68.

29. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2015;13:2140–2151.

30. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int. J. Mol. Sci. 2016;17.

31. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, et al. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. Nature 1991;350:427–428.

32. Goh GB-B, Chang P-E, Tan C-K. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2015;29:919–928.

33. Yang Y, Wu Q-J, Xie L, et al. Prospective cohort studies of association between family history of liver cancer and risk of liver cancer. Int. J. Cancer 2014;135:1605–1614.

34. Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. World J. Hepatol. 2012;4:256–261.

35. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. Hepatol. Baltim. Md 2015;61:184–190.

36. Cao G, Li X, Qin C, et al. Prognostic Value of VEGF in Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Sorafenib: A Meta-Analysis. Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res. 2015;21:3144–3151.

37. Tsuchiya K, Asahina Y, Matsuda S, et al. Changes in plasma vascular endothelial growth factor at 8 weeks after sorafenib administration as predictors of survival for advanced hepatocellular carcinoma. Cancer 2014;120:229–237.

38. Scartozzi M, Faloppi L, Svegliati Baroni G, et al. VEGF and VEGFR genotyping in the prediction of clinical outcome for HCC patients receiving sorafenib: the ALICE-1 study. Int. J. Cancer 2014;135:1247–1256.

39. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 2008;359:378–390.

40. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10:25–34.

41. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. Int. J. Clin. Pract. 2014;68:609–617.

42. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: the GIDEON study. J. Hepatol. 2016.

43. Dienstmann R, Braña I, Rodon J, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anticancer drugs. The Oncologist 2011;16:1729–1740.

44. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. J. Hepatol. 2014;61:318–324.

45. Cho J-Y, Paik Y-H, Lim HY, et al. Clinical parameters predictive of outcomes in sorafenib-treated patients with advanced hepatocellular carcinoma. Liver Int. Off. J. Int. Assoc. Study Liver 2013;33:950–957.

46. Inghilesi AL, Gallori D, Antonuzzo L, et al. Predictors of survival in patients with established cirrhosis and hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. World J. Gastroenterol. 2014;20:786–794.

47. Colagrande S, Regini F, Taliani GG, et al. Advanced hepatocellular carcinoma and sorafenib: Diagnosis, indications, clinical and radiological follow-up. World J. Hepatol. 2015;7:1041–1053.

48. Shao Y-Y, Shau W-Y, Chan S-Y, et al. Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. Oncology 2015;88:345–352.

49. Shao Y-Y, Hsu C-H, Cheng A-L. Predictive biomarkers of sorafenib efficacy in advanced hepatocellular carcinoma: Are we getting there? World J. Gastroenterol. WJG 2015;21:10336–10347.

50. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Sorafenib treatment in Child-Pugh A and B patients with advanced hepatocellular carcinoma: safety, efficacy and prognostic factors. Invest. New Drugs 2015;33:729–739.

51. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Analysis of Sorafenib Outcome: Focusing on the Clinical Course in Patients with Hepatocellular Carcinoma. PloS One 2016;11:e0161303.

52. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, et al. Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. Acta Oncol. Stockh. Swed. 2015;54:961–970.

53. Sacco R, Mismas V, Romano A, et al. Assessment of clinical and radiological response to sorafenib in hepatocellular carcinoma patients. World J. Hepatol. 2015;7:33–39.

54. Chen M, Therneau T, Orsini LS, et al. Design and rationale of the HCC BRIDGE study in China: a longitudinal, multicenter cohort trial in hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol. 2011;11:53.

55. Gong X-L, Qin S-K. Progress in systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol. 2016;22:6582–6594.

56. Brizzi MP, Pignataro D, Tampellini M, et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: why so many failures in the development of new drugs? Expert Rev. Anticancer Ther. 2016.

57. Mross K, Frost A, Steinbild S, et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic, and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2012;18:2658–2667.

58. Bruix J, Tak W-Y, Gasbarrini A, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2013;49:3412–3419.

59. AB El-Khoueiry, Malero, I, TS C. Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Ca209-040. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.

60. Sangro B, Gomez-Martin C, Mata M de la, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2013;59:81–88.

61. Hernandez-Gea V, Toffanin S, Friedman SL, et al. Role of the microenvironment in the pathogenesis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2013;144:512–527.

62. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation. J. Hepatol. 2013;59:583–594.

63. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. Lancet Oncol. 2014;15:e493-503.

64. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science 2011;331:1565–1570.

65. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer Immunoediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2013;1284:1–5.

66. Jacob AI, Goldberg PK, Bloom N, et al. Endotoxin and bacteria in portal blood. Gastroenterology 1977;72:1268–1270.

67. Tagliamonte M, Petrizzo A, Tornesello ML, et al. Combinatorial immunotherapy strategies for hepatocellular carcinoma. Curr. Opin. Immunol. 2016;39:103–113.

68. Kuang D-M, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 2011;54:948–955.

69. Zhu X-D, Zhang J-B, Zhuang P-Y, et al. High Expression of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Peritumoral Liver Tissue Is Associated With Poor Survival After Curative Resection of Hepatocellular Carcinoma. J. Clin. Oncol. 2008;26:2707–2716.

70. Motomura T, Shirabe K, Mano Y, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment. J. Hepatol. 2013;58:58–64.

71. Fridman WH, Sautès-Fridman C. Le microenvironnement tumoral: Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. médecine/sciences 2014;30:359–365.

72. Disis ML. Immune Regulation of Cancer. J. Clin. Oncol. 2010;28:4531–4538.

73. Fu J, Xu D, Liu Z, et al. Increased regulatory T cells correlate with CD8 T-cell impairment and poor survival in hepatocellular carcinoma patients. Gastroenterology 2007;132:2328–2339.

74. Unitt E, Marshall A, Gelson W, et al. Tumour lymphocytic infiltrate and recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. J. Hepatol. 2006;45:246–253.

75. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. Cancer 2004;101:2675–2680.

76. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. Cancer Res. 2009;69:5383–5391.

77. Fridman WH, Galon J, Pagès F, et al. Prognostic and predictive impact of intra- and peritumoral immune infiltrates. Cancer Res. 2011;71:5601–5605.

78. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. Blood 2015;126:582–588.

79. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. Cancer Cell 2011;20:576–590.

80. Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the "villain" to do evil. Int. J. Cancer 2016;138:2078–2087.

81. Bihari C, Rastogi A, Shasthry SM, et al. Platelets contribute to growth and metastasis in hepatocellular carcinoma. APMIS Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. 2016;124:776–786.

82. Choi GH, Han S, Shim JH, et al. Prognostic Scoring Models for Patients Undergoing Sorafenib Treatment for Advanced Stage Hepatocellular Carcinoma in Real-Life Practice. Am. J. Clin. Oncol. 2014.

83. Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, et al. Tumor-associated macrophage (TAM) infiltration in gastric cancer. Anticancer Res. 2003;23:4079–4083.

84. Liao R, Jiang N, Tang Z-W, et al. Systemic and intratumoral balances between monocytes/macrophages and lymphocytes predict prognosis in hepatocellular carcinoma patients after surgery. Oncotarget 2016;7:30951–30961.

85. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I, et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. Immunobiology 2013;218:1402–1410.

86. Capece D, Fischietti M, Verzella D, et al. The inflammatory microenvironment in hepatocellular carcinoma: a pivotal role for tumor-associated macrophages. BioMed Res. Int. 2013;2013:187204.

87. Lahmar Q, Keirsse J, Laoui D, et al. Tissue-resident versus monocyte-derived macrophages in the tumor microenvironment. Biochim. Biophys. Acta 2016;1865:23–34.

88. Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, et al. Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat. Rev. 2015;41:971–978.

89. Xiao W-K, Chen D, Li S-Q, et al. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. BMC Cancer 2014;14:117.

90. Zheng Y-B, Zhao W, Liu B, et al. The blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving sorafenib. Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP 2013;14:5527–5531.

91. Fonseca LG da, Barroso-Sousa R, Bento A da SA, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio affects survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. Med. Oncol. Northwood Lond. Engl. 2014;31:264.

92. Lai Q, Castro Santa E, Rico Juri JM, et al. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer. Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant. 2014;27:32–41.

93. Li X, Chen Z-H, Xing Y-F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med. 2015;36:2263–2269.

94. Li C, Wen T-F, Yan L-N, et al. Postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio predicts the outcomes of hepatocellular carcinoma. J. Surg. Res. 2015;198:73–79.

95. Pang Q, Zhang J-Y, Xu X-S, et al. Significance of platelet count and platelet-based models for hepatocellular carcinoma recurrence. World J. Gastroenterol. 2015;21:5607–5621.

96. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst. 2014;106:dju124.

97. Lin Z-X, Ruan D-Y, Li Y, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio predicts survival of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. World J. Gastroenterol. 2015;21:10898–10906.

98. Wu S-J, Lin Y-X, Ye H, et al. Lymphocyte to monocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival outcomes of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma patients after curative hepatectomy. J. Surg. Oncol. 2016;114:202–210.

99. Hu B, Yang X-R, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2014;20:6212–6222.

100. Yang Z, Zhang J, Lu Y, et al. Aspartate aminotransferase-lymphocyte ratio index and systemic immune-inflammation index predict overall survival in HBV-related hepatocellular carcinoma patients after transcatheter arterial chemoembolization. Oncotarget 2015;6:43090–43098.

101. Chan AWH, Chan SL, Wong GLH, et al. Prognostic Nutritional Index (PNI) Predicts Tumor Recurrence of Very Early/Early Stage Hepatocellular Carcinoma After Surgical Resection. Ann. Surg. Oncol. 2015;22:4138–4148.

102. Peng W, Li C, Wen T-F, et al. Postoperative prognostic nutritional index change is an independent predictor of survival in patients with small hepatocellular carcinoma. Am. J. Surg. 2016;212:122–127.

103. Zheng Z, Zhou L, Gao S, et al. Prognostic role of C-reactive protein in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int. J. Med. Sci. 2013;10:653–664.

104. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio, a Novel Inflammation-Based Prognostic Score, Predicts Outcomes in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Ann. Surg. Oncol. 2014;22:803–810.

105. Abe T, Tashiro H, Hattori M, et al. Prediction of long-term survival by using the Glasgow Prognostic Score in patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Hepatol. Res. 2016;46:622–633.

106. Li M, Bi X, Li Z, et al. Prognostic Role of Glasgow Prognostic Score in Patients With Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Medicine (Baltimore) 2015;94:e2133.

107. Ni X-C, Yi Y, Fu Y-P, et al. Prognostic Value of the Modified Glasgow Prognostic Score in Patients Undergoing Radical Surgery for Hepatocellular Carcinoma. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1486.

108. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. Cancer Treat. Rev. 2013;39:534–540.

109. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2011;47:2633–2641.

110. Fu Y-P, Ni X-C, Yi Y, et al. A Novel and Validated Inflammation-Based Score (IBS) Predicts Survival in Patients With Hepatocellular Carcinoma Following Curative Surgical Resection: A STROBE-Compliant Article. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2784.

111. Nagarajan P, Mahesh Kumar MJ, Venkatesan R, et al. Genetically modified mouse models for the study of nonalcoholic fatty liver disease. World J. Gastroenterol. WJG 2012;18:1141–1153.

112. Rekik S, Guyot E, Bhais M, et al. The CRP level and STATE score predict survival in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial embolization. Dig. Liver Dis. Available at: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1590865816304649 [Accessed July 9, 2016].

113. Park J-W, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. Liver Int. 2015;35:2155–2166.

114. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, et al. Plasma Biomarkers as Predictors of Outcome in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. Clin. Cancer Res. 2012;18:2290–2300.

115. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2009;12:223–226.

116. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 2011;47:2633–2641.

117. Shrotriya S, Walsh D, Bennani-Baiti N, et al. C-Reactive Protein Is an Important Biomarker for Prognosis Tumor Recurrence and Treatment Response in Adult Solid Tumors: A Systematic Review. PloS One 2015;10:e0143080.

118. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. J. Natl. Cancer Inst. 2014;106:dju124.

119. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol. 2014;23:1204–1212.

120. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. Future Oncol. Lond. Engl. 2010;6:149–163.

121. Bugada D, Allegri M, Lavand'homme P, et al. Inflammation-based scores: a new method for patient-targeted strategies and improved perioperative outcome in cancer patients. BioMed Res. Int. 2014;2014:142425.

122. Liu Y, Wang Z-X, Cao Y, et al. Preoperative inflammation-based markers predict early and late recurrence of hepatocellular carcinoma after curative hepatectomy. Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. HBPD INT 2016;15:266–274.

123. Li X, Chen Z-H, Xing Y-F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med. 2015;36:2263–2269.

124. Qi X, Li J, Deng H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prognostic assessment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Oncotarget 2016.

125. Yamamura K, Sugimoto H, Kanda M, et al. Comparison of inflammation-based prognostic scores as predictors of tumor recurrence in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. J. Hepato-Biliary-Pancreat. Sci. 2014;21:682–688.

126. Therneau TM. Extending the Cox model. 1996.

127. sauerbrei W. The use of resampling methods to simplify regression models in medical statistics. Appl. Stat. 1999.

128. Lolli C, Basso U, Derosa L, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. Oncotarget 2016.

129. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. Oncotarget 2016.

130. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. Nature 2008;454:436–444.

131. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646–674.

132. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2014;111:E3053-3061.

133. Schumacher D, Strilic B, Sivaraj KK, et al. Platelet-derived nucleotides promote tumor-cell transendothelial migration and metastasis via P2Y2 receptor. Cancer Cell 2013;24:130–137.

134. Xue T-C, Ge N-L, Xu X, et al. High platelet counts increase metastatic risk in huge hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol. 2016.

135. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011;34:1193–1201.

136. Hiraoka A, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Muscle volume loss as a prognostic marker in hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. Hepatol. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hepatol. 2016.

137. Huillard O, Mir O, Peyromaure M, et al. Sarcopenia and body mass index predict sunitinib-induced early dose-limiting toxicities in renal cancer patients. Br. J. Cancer 2013;108:1034–1041.

138. Mir O, Coriat R, Blanchet B, et al. Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma. PloS One 2012;7:e37563.

139. Ni X-C, Yi Y, Fu Y-P, et al. Prognostic Value of the Modified Glasgow Prognostic Score in Patients Undergoing Radical Surgery for Hepatocellular Carcinoma. Medicine (Baltimore) 2015;94. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616649/ [Accessed July 9, 2016].

140. Miyahara K, Nouso K, Tomoda T, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. J. Gastroenterol. Hepatol.2011;26:1604–1611.

RESUME DE LA THESE

INTRODUCTION ET OBJECTIFS : Le sorafenib, un inhibiteur multikinase, est le traitement recommandé chez les patients avec un carcinome hépatocellulaire (CHC) avancé, permettant une bénéfice limité de survie avec des effets secondaires fréquents. Les facteurs pronostiques de patients traités par sorafenib manquent. De nombreux scores basés sur l'inflammation (IBS) ont été évalués comme prédicteurs de récurrence et de moindre survie dans de nombreux cancers, incluant le CHC. Le but de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique d'IBS sur la survie globale (SG) de patients atteints de CHC avancé à l'introduction du sorafenib.

METHODES : 161 patients avec un CHC avancé ont été inclus rétrospectivement entre octobre 2007 et septembre 2015. Des analyses bivariée et multivariée ont été réalisées en utilisant le modèle de régression de Cox pour identifier les facteurs pronostiques de SG.

RESULTATS : Les patients étaient principalement des hommes (87.0%) avec un âge médian de 67 ans et une SG médiane de 9,1 mois. En analyse bivariée, le ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR) ≥4, le NLR dérivé ≥3, le ratio lymphocytes sur monocytes ≤3, le ratio plaquettes sur lymphocytes ≥200, l'index nutritionnel pronostique ≤45, et le indice d'inflammation systémique immune (SII) ≥600 x 10^9 ont été identifiés comme prédicteurs significatifs de SG. L'analyse multivariée a identifié qu'un indice de masse corporelle <25kg/m^2 (HR=1.55, P<0.017), une invasion vasculaire macroscopique (HR=1.63, P < 0.001), un taux d'aspartate aminotransférases >38U/L (HR=2.65, P<0.001), un score de Child Pugh B (HR=2.59, P<0.001) and un SII ≥600 x 10^9 (HR 1.72, P=0.002) étaient de facteurs de risque indépendant négatifs de SG.

CONCLUSION : Les IBS, tels que le SII, sont de nouveaux facteurs pronostiques simples et peu coûteux chez les patients avec un CHC avancé. Ils pourraient être utiles pour définir si le traitement par sorafenib doit être interrompu chez des patients présentant des effets secondaires altérant la qualité de vie.

TITRE : Prognostic significance of inflammation-based scores in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib

MOTS-CLEFS : HCC, inflammation-based score, sorafenib, prognostic factor.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex