

2023 - 2024

Thèse

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Médecine
Qualification en radiodiagnostic et imagerie
médicale**

**BIOMARQUEURS TDM ET IRM DE
LA REPONSE AU TRAITEMENT
PAR IMMUNOTHERAPIE DU
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE**

NGUYEN Pierre Eliott

Né le 06/06/1996 à Rennes (35)

Sous la direction du Pr AUBE Christophe

Membres du jury

Pr WILLOTEAUX Serge | Président

Pr AUBE Christophe | Directeur

Dr VITELLIUS Carole | Membre

Dr OBERTI Frederic | Membre

Dr JACQUEMIN Sarah | Membre

Soutenue publiquement le :
10 Octobre 2024



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Pierre Eliott NGUYEN né le 06/06/1996 à Rennes
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **01 / 09 / 2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« 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 seront 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 ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas LEROLLE

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :

Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Cédric ANNWEILER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CALES Paul	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François- Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DIQUET Bertrand	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE ; PHARMACOLOGIE CLINIQUE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVAL Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Mathieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri- Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HAMY Antoine	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
HENNI Samir	MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
IFRAH Norbert	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LARCHER Gérald	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRES	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine

MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RICHOMME Pascal	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIostatistiques	Pharmacie

BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE ; discipline hospit : NEUROCHIRURGIE	Médecine
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CANIVET Clémence	GASTROENTEROLOGIE-HEPATOLOGIE	Médecine
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHAO DE LA BARCA Juan-Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHEVALIER Sylvie	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDECINE GENERALE	Médecine
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine

MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PECH Brigitte	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE

AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley-Rose	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	

PAST/MAST

BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine

PLP

CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine
--------------	------------------	----------

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse :

Professeur AUBE, je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail de recherche, et également pour votre encadrement, votre disponibilité et votre écoute.

Professeur WILLOTEAUX, merci d'avoir présidé ma soutenance de thèse, merci également pour m'avoir accompagné dans mon cursus en tant que responsable du DES de radiologie.

Docteur VITELLIUS, merci pour votre investissement dans mon travail de thèse dont je n'aurais pu me passer.

Docteur OBERTI, merci d'avoir accepté d'assister à ma soutenance, merci pour votre expertise dans le domaine.

Docteur JACQUEMIN, je garde un souvenir particulier de ma première vacation avec vous, à l'image de toutes celles qui ont suivi. J'ai toujours apprécié votre pédagogie autant que votre sympathie. Je vous suis profondément reconnaissant.

A ma famille :

Papa, tu m'as accompagné chaque jour de ces dix longues années, comme tu l'aurais voulu.

Merci **maman** pour ta constante dévotion dans mes études, pour tes qualités de mère qui dépassent de très loin mes qualités de fils.

Gabrielle, si tu savais à quel point je t'écoute et suis tes conseils. La confiance que je te porte est mon pilier le plus solide. Je n'aurais rien pu faire sans toi.

Clarisse et Solange, merci pour toutes ces bouffées d'air hors de l'univers médical, elles m'ont permis de tenir la cadence. J'imagine difficilement mon long parcours sans votre soutien précieux.

À **Corentin et Melvil**, que j'admire comme mes propres frères.

Mes amis bretons :

Charles, j'ai traversé plus d'années avec toi qu'avec n'importe quel autre ami. Merci pour cet immense chemin parcouru à tes côtés !

Pierre Emmanuel, mon confident, mon frère d'armes, mon meilleur ami. Aussi longtemps que le temps nous donnera.

Ewen, à bien des égards, tu as tout simplement rendu ma vie meilleure. Merci du fond du cœur, je t'aime comme un frère !

Yoann, pour ta bienveillance, ta rigueur et ta passion dont j'ai tant voulu m'inspirer. Plus qu'un excellent ami, tu es pour moi un modèle de vie.

Pierre P., ton attention pour les autres est ta plus belle valeur. Pour la bonne oreille que tu as toujours été, j'hésite presque à te rendre ta marinière !

Étienne, pour avoir été présent lors de chacun des moments forts de ma vie.

Clément LR, Pierre B, Jacques-Yves, pour toutes ces années de fac entre BU, bars et bords de mer auxquelles je repense souvent avec nostalgie, et pour chacune de nos retrouvailles depuis, toutes plus folles les unes que les autres !

À mes autres amis de l'université et notamment **Blandine G., Malo B., Louise B., la team pharma...** pour avoir partagé nos meilleurs moments de jeunesse, mais aussi nos incertitudes et nos doutes. Tous ces souvenirs avec chacun d'entre vous me rappellent à quel point j'ai pu être généreusement entouré. Merci !

À mes **précieux amis de la côte**, vous m'avez offert des moments suspendus loin du travail indispensables.

Jino, pour nos longues soirées de service et de fête, **Brice** pour ton explosante joie de vivre, **Josselin et Emilie** pour avoir refait le monde tant de fois avec vous, **Flo** mon confrère docteur, **Germain, Lucas, Béré** et les autres, merci à vous !

REMERCIEMENTS

Mes amis de l'internat :

Marie Alix, tu as porté sur moi une attention maternelle depuis le début de l'internat. Merci pour tout.

Maxence, j'ai cette intime conviction que je pourrai toujours compter sur toi. Dans un autre monde, trois fois j'aurais redoublé pour profiter de la belle personne que tu es ! Une chiquette comme on n'en fait plus !

Marie, dans mes doutes comme pour mes choix, je t'ai si souvent consultée et écoutée. Tu es une lumière dans mon parcours nébuleux qui ne m'a jamais quitté.

Théo, ma rencontre de cœur, pour la confiance aveugle que j'ai en toi. J'aimerais pouvoir te rendre le dixième de tout ce que tu m'apportes.

Clara, pour nos longues soirées de confidences, pour avoir partagé mes rires et essuyé mes larmes, pour ta profonde affection. Je t'aime comme une sœur.

Julien J., pour la sérénité et l'équilibre que m'apporte ta présence. Tu as bien plus d'influence sur ma vie que tu ne le penses.

Emma B., pour cette attention si particulière dont tu sais faire preuve aux bons moments, et qui me touche tant.

Antoine G., pour ton humour et ta grande folie qui m'ont éclairé dans une période difficile de doute et dont je profite encore chaque jour. Merci GUANTO !

Matthieu R., Sarah T., pour votre irremplaçable compagnie. Avec votre équipe caennaise, la Normandie a définitivement son lot de belles personnes !

À "l'internemans", depuis nos débuts dans la cour des grands et pour toutes ces années passées ensemble.

À mes **anciens co-internes HGE** pour votre soutien, et notamment mes anciennes collègues de promotion **Céline et Taiana**.

Aux camarades angevins et manceaux, et surtout **Morgane, Joris, Nassim, Antoine T., Baptiste R., Alix R., Alice G., Julien Greg...** Sur les terrasses des bords de Maine comme dans les salons vétustes de l'internat du Mans, votre agréable compagnie n'est plus à prouver !

À **Pops et Justine**, pour ces quelques mois de colocation, pour m'avoir supporté pendant ma préparation de thèse. C'est une certitude que votre compagnie va me manquer.

À la grande équipe de radiologie :

Pour toutes ces belles rencontres à travers mon métier, pour avoir partagé avec vous l'amour du travail et surtout le plaisir de s'en détacher.

Julien A., sache que chaque jour, j'essaie de m'inspirer de ta bienveillance et de ta gentillesse. J'ai bien plus appris à tes côtés que tu ne peux l'imaginer.

À mes chefs et notamment **Franck F., Laurent D., Jean-Baptiste G., Sylvain L., Lucas B.** Je vous admire à la fois pour vos qualités professionnelles que pour vos valeurs personnelles.

À tous mes co-internes, et plus particulièrement **Adrien** pour m'avoir accompagné depuis mes premiers pas en radiologie, **Océane, Agathe, Thomas, Antonin, Axel et Lisa**, chacune et chacun doté de qualités qui font de vous bien plus que des collègues à mes yeux !

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	14
Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire.....	14
Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé	15
Les limites de l'immunothérapie	16
MATERIEL ET METHODES	18
Patients	18
Analyse des examens d'imagerie	19
1.1. Examen radiologique baseline	19
1.2 Examen radiologique de suivi	21
1.3 Analyse statistique	22
RESULTATS.....	22
Description de la population	22
1.1 Patients.....	22
1.2 Carcinome hépatocellulaire	23
Facteurs prédictifs de survie.....	25
1.3 Analyse univariée	25
1.4 Analyse multivariée	25
Survie globale selon la réponse tumorale.....	27
1.1 Survie globale	27
1.2 Analyse univariée	28
DISCUSSION	29
CONCLUSION.....	33
TABLE DES FIGURES.....	34
TABLE DES TABLEAUX.....	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36

Liste des abréviations

[illegible]

INTRODUCTION

Epidémiologie du carcinome hépatocellulaire

Le cancer primitif du foie est le 7^e cancer le plus fréquent dans le monde, et la deuxième cause de mortalité par cancer (1). Son incidence à l'échelle mondiale est en augmentation depuis plusieurs décennies.

Plus de 90% des cancers primitifs du foie sont des carcinomes hépatocellulaires (2), et parmi eux, plus de 90% surviennent sur une maladie chronique du foie, généralement parvenue au stade de cirrhose, cette affection étant un véritable état pré-cancéreux.

Selon les données de l'INCA, on dénombre en France plus de 11 000 nouveaux cas de carcinome hépatocellulaire en 2023. Selon les données de la Société Française d'Hépatologie, le carcinome hépatocellulaire est responsable de 8000 décès par an, et la survie moyenne des patients à 5 ans est estimée à 15%. Les facteurs de risque de CHC varient selon la zone géographique. De nombreuses causes sont formellement identifiées, à savoir les hépatites virales, étiologie prédominante dans les pays asiatiques (3), la consommation élevée d'alcool (> 3 unités par jour), considérée par l'INCA comme la première cause de CHC en France (4), le syndrome dysmétabolique, l'obésité (5) et également également la « Steatotic Liver Disease » ou SLD (6) dont l'importance augmente et est devenu la première cause de CHC aux Etats-Unis. D'autres facteurs de risques exogènes sont également connus, notamment l'Aflatoxine B1 ou encore le tabac. Les programmes de dépistage permettent théoriquement de diagnostiquer environ 40% des CHC à un stade où des traitements curatifs peuvent être proposés. Cependant le taux de participation de dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques ne s'élève qu'à 20 à 25% selon les pays (7,8) . Ainsi, la majorité des patients relève d'un traitement

systémique car la maladie est découverte à un stade plus évolué. Le pronostic du CHC avancé reste aujourd'hui défavorable du fait de l'absence de traitement systémique efficace.

Traitement du carcinome hépatocellulaire avancé

Les recommandations actuelles stratifient le choix du traitement selon le stade évolutif de la maladie. En occident, c'est le « Barcelona Clinic Liver Cancer staging system » (BCLC) qui est le plus utilisé, s'appuyant sur plusieurs données : Le stade tumoral, la fonction hépatique et les symptômes en lien avec la maladie (9).

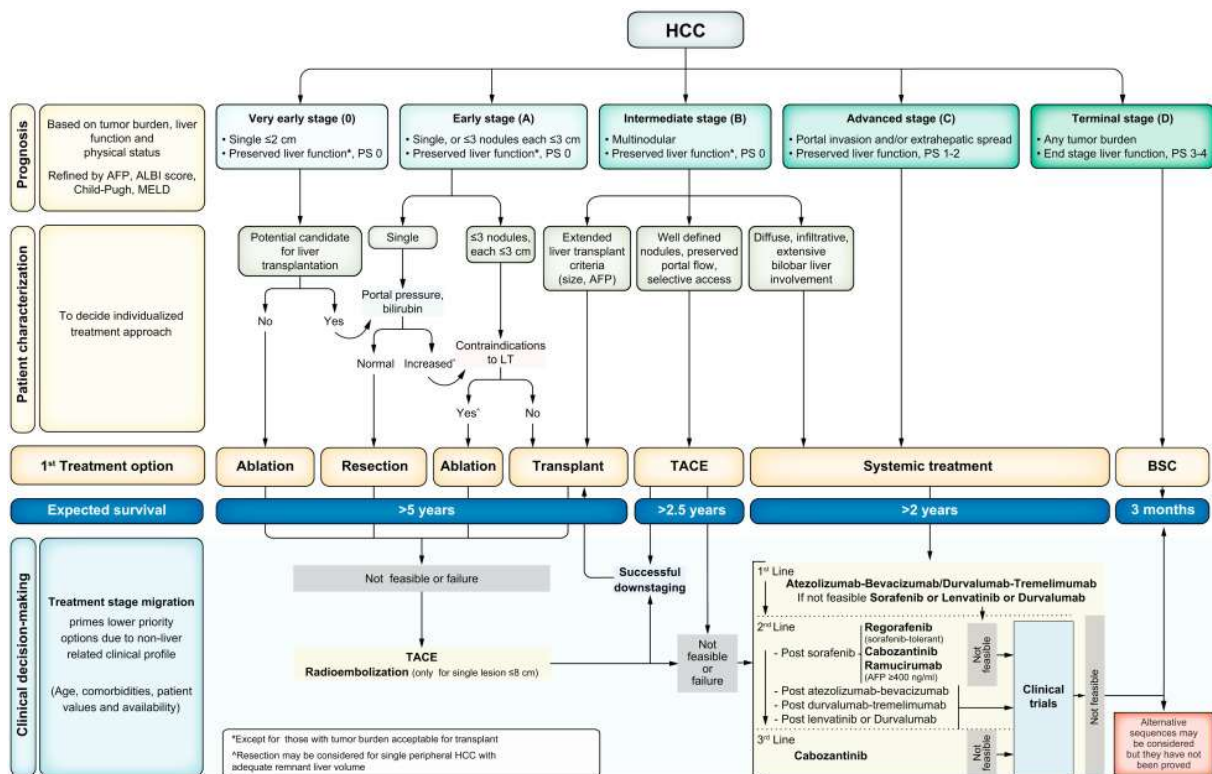


Figure 1 : Score BCLC « Barcelona Clinic Liver Cancer »

Historiquement, les inhibiteurs de la tyrosine kinase et notamment le sorafénib ont été le traitement de première ligne du CHC avancé. L'étude SHARP en 2008 (10) a prouvé son efficacité en comparaison avec les traitements systémiques classiques. Plus récemment, l'association de deux immunothérapies, l'atézolizumab et le bévécizumab,

est devenue le traitement de première ligne du CHC avancé. L'étude IMbrave150 parue en 2020 (11) avait prouvé la supériorité de cette immunothérapie couplée sur la survie des malades en comparaison avec le sorafénib.

Ces deux molécules appartiennent à une catégorie particulière d'immunothérapie appelée les inhibiteurs de point de contrôle.

L'atézolizumab est un anticorps anti PDL-1. PDL-1 est une protéine exprimée par une catégorie de cellules de l'immunité permettant de réguler le système immunitaire et protégeant ainsi le corps d'une auto-immunité excessive délétère. Certaines cellules hépatocarcinomateuses ont développé la capacité à exprimer la protéine PDL1 pour se défendre elle-même contre le système immunitaire. L'atézolizumab inhibe donc la protéine PDL1 exprimée spécifiquement par les cellules tumorales (12).

Le bévécizumab est un anticorps anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Le VEGF est une protéine exprimée par les cellules tumorales leur permettant de développer un environnement vasculaire adéquat à leur prolifération (12).

Les limites de l'immunothérapie

Actuellement, l'immunothérapie couplée offre une médiane de survie globale à 19 mois (11,13), soit significativement plus importante que le sorafénib avec une médiane à 13 mois (10). D'autres molécules et association d'immunothérapie sont en cours de développement ou d'essai (14) et semblent prometteuses chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

Cette bithérapie présente aujourd'hui plusieurs limites.

Chez les patients atteints d'un CHC au stade avancé, l'étude IMbrave150 a montré un taux de patient répondeur relativement faible, estimé à 30% (11). Cette réponse est corrélée au micro-environnement tumoral immunitaire, lui-même en partie dépendant de l'étiologie tumorale (15,16).

L'aspect financier représente également une limite. Une étude publiée en 2021 compare le rapport cout-efficacité du sorafénib et du couple atézolizumab et bévacizumab. Les résultats sont en défaveur de ce dernier, estimant notamment un rapport « cout – utilité » différentiel de près de 170 000 dollars pour chaque « QALY » (Quality Adjusted Life Year) gagnée (17).

L'existence de patients répondeurs et non répondeurs ainsi que le coût de ces traitements rendent nécessaire la recherche de signes prédictifs de réponse à l'immunothérapie afin d'optimiser la prise en charge du CHC avancé. Plusieurs marqueurs biologiques notamment inflammatoire, hépatique, tumorale, ont été explorés. Par exemple, une étude rétrospective menée sur 190 patients publiée en 2022 a mis en lumière une corrélation entre le taux de CRP et d'AFP pré-thérapeutique, et la réponse au traitement par sorafénib (18). Ce score « CRAFTY » (pour « CRp and AFp in ImmunoTherapY ») est mis en application dans plusieurs études rétrospectives sur des cohortes de patients traités par inhibiteurs de point de contrôle et présentent des résultats similaires (19).

Parmi les éléments qui pourraient être prédictifs de la réponse à l'immunothérapie, les signes radiologiques sont peu explorés. Plusieurs études récentes se sont intéressées au lien entre la myostéatose ou encore la sarcopénie, et la survie des patients traités par immunothérapie pour le carcinome hépatocellulaire (20–22). La plus intéressante reste l'étude de Chen et al. publiée en 2023 indiquant ces deux signes radiologiques comme

des facteurs pronostiques indépendants dans le carcinome hépatocellulaire avancé traité par inhibiteurs de point de contrôle.

Une étude publiée en 2014 (23) analyse le rehaussement en IRM du carcinome hépatocellulaire après injection d'acide gadoxétique (gadolinium hépatospécifiques) et corrèle ce dernier à l'expression de la voie de signalisation Wtn/bêta-caténine par les cellules tumorales, connue comme étant un biomarqueur de rejet immunitaire chez les patients atteints de carcinome hépatocellulaire avancé (24).

Dans la même dynamique que les études sus-citées, l'objectif principal de notre étude est de mettre en évidence des signes radiologiques pronostiques de survie globale.

L'objectif secondaire est d'évaluer les différents scores de réponse radiologiques comme facteur pronostique de survie globale. Ce travail s'intègre dans une étude plus large visant à définir les biomarqueurs de la réponse aux traitements du CHC par immunothérapie.

MATERIEL ET METHODES

Patients

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective réalisée au CHU d'Angers. 123 patients traités pour un CHC par immunothérapie ont été inclus entre le mois d'Aout 2020 et Mars 2024. Le diagnostic de CHC a été posé sur des critères clinico-biologiques et radiologiques, ou par histologie sur biopsie. L'indication de l'introduction d'une immunothérapie couplée par atézolizumab – bévacizumab était posée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Sur les 123 patients, 12 patients avaient été traités par immunothérapie en deuxième ligne et n'ont pas été inclus. Nous avons également exclu un patient CHILD B traité dans le cadre d'un protocole de recherche, un patient qui a présenté des signes d'allergie à l'atézolizumab, et un autre patient en soins de confort.

Enfin, 9 patients n'avaient pas d'imagerie baseline et ont été retirés de l'étude.

Analyse des examens d'imagerie

1.1. Examen radiologique baseline

99 patients ont été analysés et tous avaient une imagerie baseline.

Les séquences IRM, les délais des phases vasculaires post-injection IRM et TDM étaient standardisés (cf. Tableau I). Cependant, certaines données radiologiques étaient manquantes lorsque l'imagerie baseline était réalisée dans un contexte ne permettant pas la réalisation de l'ensemble des acquisitions (Par exemple, lors de la découverte de la maladie dans un contexte d'urgence ou lorsque l'examen était réalisé dans un centre différent du CHU).

Tableau I : Séquences standardisées des examens radiologiques

	IRM*	TDM
Séquences sans injection	Axiale T2 SE Fat-Sat Axiale T1 IP / OP Diffusion B50-B800 Axiale T1 3DGE	Abdomen-pelvis
Séquences avec injection	<i>Agent de contraste EC</i> Axiale T1 3DGE : 3 ou 4 phases artérielles 1 phase veineuse portale 1 phase veineuse tardive	<i>Agent de contraste iodé 350G/L</i> Abdomen phase artérielle ROI+18s Abdomen-Pelvis phase veineuse portale Abdomen phase veineuse tardive

* L'ensemble des séquences sont centrées sur le foie

L'évaluation a été faite en suivant les critères RECIST 1.1. Zéro à 2 lésions cibles hépatiques étaient identifiées. Toutes les autres lésions étaient classées en lésions non-cibles.

Si deux lésions cibles étaient retenues, une lésion principale était désignée, correspondant à la plus volumineuse et lorsque les deux lésions étaient comparables en taille, la plus typique de CHC selon les critères non invasifs de diagnostic de CHC était désignée. Pour chaque lésion principale, nous avons analysé sa taille, sa dynamique de rehaussement, la présence de signes de micro-invasions vasculaires. Les quatre signes de micro-invasion vasculaire retenus étaient les contours (irréguliers, polylobulés ou rupture capsulaire), l'hyperartérialisation du parenchyme péri lésionnel, la présence de lésions filles périphériques, la présence d'une artère intra-tumorale.

Le contenu graisseux tumoral était également recueilli, en se basant sur la mesure de la densité Hounsfield dans un ROI au scanner, et à l'aide des séquences en écho de gradient en phase et opposition de phase à l'IRM. Pour la deuxième lésion cible, seul le grand axe total et le grand axe de sa portion tissulaire rehaussée étaient relevés, pour le calcul ultérieur des scores RECIST1.1 et mRECIST. Si une seule lésion cible était retenue, elle était désignée comme lésion principale. Si aucune lésion cible n'était retenue (notamment pour les CHC infiltrants avec des lésions non mesurables), aucune caractéristique radiologique sus-citée n'était relevée.

Par ailleurs, pour chaque imagerie baseline, était également noté le type de CHC (nodulaire, diffus ou infiltrant) la présence ou non d'un envahissement vasculaire, et la présence ou non de lésion extra hépatique.

La stéatose hépatique était également estimée, au scanner sur la séquence en contraste spontané en mesurant l'index parenchymateux entre le foie et la rate (défini par une

différence de densité de 10 UH en contraste spontané), et en IRM en utilisant les séquences écho de gradient en phase et en opposition de phase en utilisation la formule suivante, avec une norme à 10% :

$$\text{Fat Fraction} = \frac{\text{Liver IP} - \text{Liver OOP}}{2 \times \text{Liver IP}} \times 100$$

$$\text{Fat Percentage} = \frac{\text{Liver IP/Spleen IP} - \text{Liver OOP/Spleen OOP}}{2 \times \text{Liver IP/Spleen IP}} \times 100$$

1.2 Examen radiologique de suivi

Le type d'imagerie de suivi n'étaient pas une obligation prédéfinie, 71 patients ont été suivis par TDM seul, 11 par IRM seul, et 17 par les deux modalités d'imagerie.

Lors du suivi, la réponse au traitement a été effectuée en utilisant 4 critères de réponse : RECIST1.1, mRECIST, iRECIST, ainsi qu'un score « imRECIST » comprenant à la fois les modalités du iRECIST et du mRECIST.

Les imageries ont été analysés jusqu'à l'arrêt du traitement. 29 patients étaient toujours en cours de traitement à la fin du recueil de données. Pour les 70 patients restants, la décision d'interrompre l'immunothérapie était prise en RCP. (Tableau II).

Tableau II : Arrêt de l'immunothérapie

Causes de l'arrêt du traitement	Nombre de patient
Altération de la fonction hépatique	7
Progression de la maladie, AEG ou décès	47
Effet secondaire au traitement	11
Autre cause	5

1.3 Analyse statistique

Les variables continues ont été exprimées sous forme de médianes avec le premier et troisième quartiles, et les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages. Les courbes de Kaplan-Meier ont été comparées à l'aide du test de Log-rank. Pour l'analyse de survie, les variables continues ont été catégorisées en utilisant des seuils bien établis dans la littérature. Une analyse de survie univariée (test du Log-rank pour les variables qualitatives, modèle de Cox univarié pour les variables continues) a été réalisée pour identifier les paramètres significativement associés à la survie globale. Les variables ayant une p-value $< 0,1$ dans l'analyse univariée ont ensuite été incluses dans un modèle de Cox multivarié (sélection pas à pas) afin d'identifier les paramètres indépendants de la survie globale.

La comparaison de la performance des différents scores pour prédire la survie globale a été effectuée avec l'indice c-index. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTATS

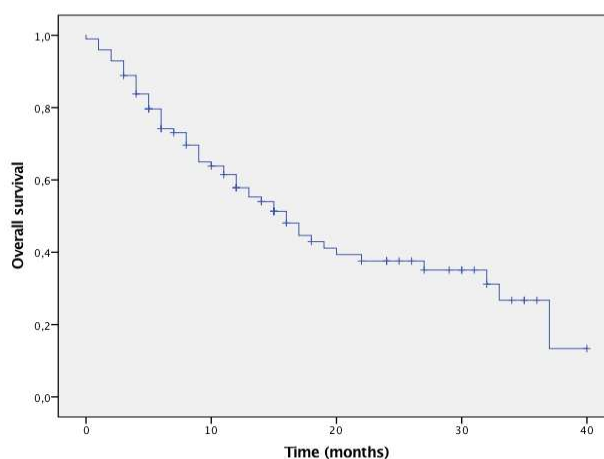
Description de la population

1.1 Patients

L'ensemble des 99 patients de la cohorte était classé CHILD PUGH A. La médiane d'âge était de 70 ans et 90,9% des patients étaient de sexe masculin. Trois quarts des patients étaient au moins en surpoids avec un IMC $> 25,4$ au premier quartile. L'étiologie mixte alcool – MASLD était la première cause d'hépatopathie chronique de notre population, s'élevant à 37,4%, et la deuxième cause était la consommation excessive d'alcool seule,

à 29%. La prévalence de la cirrhose au sein de la cohorte était de 49,5%. 55% des patients avaient eu un traitement antérieur pour leur carcinome hépatocellulaire.

La médiane de survie globale était de 16 mois (11,9-20,1) (Figure 2).



Durée suivi (mois)	0	10	20	30	40
Nombres de patients vivants	99	56	23	12	5

Figure 2 : Survie globale des patients

1.2 Carcinome hépatocellulaire

Sur l'examen à baseline les CHC étaient majoritairement multinodulaires (75%), et la somme des lésions cibles hépatiques selon RECIST1.1 était \geq à 60mm chez 48,3% des patients. La lésion principale était encapsulée dans 29,5% des cas, présentait un rehaussement au temps artériel dans 91% des cas, et un lavage au temps portal ou tardif dans 89,5% des cas. Au moins un signe de micro-invasion vasculaire était décelé chez 62,1% des malades.

22,9% des tumeurs étaient associées à une thrombose portale, et 34% des tumeurs étaient métastatiques. L'ensemble de ces résultats sont rapportés dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques cliniques des patients et caractéristiques radiologiques de la maladie à l'imagerie baseline

	n	
Caractéristiques cliniques		
Age (année)	99	70.0 (66.0-76.0)
Sexe masculin (%)	99	90.9
Index de masse corporelle (kg/m ²)	99	28.1 (25.4-31.2)
Cause d'hépatopathie chronique	99	
Alcool		29.3
Virus		5.1
MASLD		22.2
Alcool + MASLD		37.4
Autre		6.0
Cirrhose (%)	97	49.5
Patients avec traitement(s) antérieur(s) (%) :	99	56.6
Type de traitement antérieur (%) :	55	
Curatif		45.5
Locorégional		52.7
Soins de confort		1.8
Caractéristiques du CHC		
Type de CHC (%) :	96	
- Multinodulaire		75.0
- Infiltrant		25.0
Nombre de nodule	95	
1-3		25.3
≥ 4		74.7
Présence d'une thrombose porte (%)	96	22.9
Présence de métastase(s) extrahépatique(s) (%)	97	34.0
Classification BCLC (%) :	99	
B		52.5
C		47.5
Somme des lésions cibles RECIST1.1	89	57.0 (38.0-104.0)
Somme des lésions cibles RECIST1.1 (mm)	89	
≤ 30		14.6
30-60		37.1
≥ 60		48.3
Somme des lésions cibles mRECIST	85	48.0 (28.0-88.5)
Somme des lésions cibles mRECIST (mm)	85	
≤ 30		27.1
30-60		34.1
≥ 60		38.8
Taille du plus gros nodule (mm)	87	50.0 (26.0-80.0)

Répartition selon la taille du plus gros nodule (cm)	87	
≤ 3		35.6
3-6		21.8
≥ 6		42.5
Présence d'une capsule (%)*	95	29.5
Présence d'un rehaussement artériel (%)*	89	91.0
Présence d'un lavage portal ou tardif (%)*	95	89.5
Présence d'une stéatose hépatique (%)	97	12.1
Lésion de contenu graisseux (%)*	94	5.3
Présence d'au moins un signe de microinvasion vasculaire (%)*	95	62.1
1. Artère intratumorale	89	16,9
2. Rehaussement péri tumoral	90	6,7
3. Contours polylobés ou mal limités	95	48,4
4. Nodule(s) satellite(s)	94	38,3

*Critères radiologiques de la lésion principale uniquement

Facteurs prédictifs de survie

1.3 Analyse univariée

Les paramètres radiologiques suivants étaient sélectionnés par l'analyse univariée comme facteur prédictif de survie : Le type diffus du carcinome hépatocellulaire ($p = 0,005$), le nombre de nodule ≥ 4 ($p = 0,003$), la présence d'une thrombose portale ($p < 0,0001$), ou encore la présence d'au moins un signe de micro-invasion vasculaire ($p = 0,001$). L'ensemble des résultats est présenté dans le tableau IV.

1.4 Analyse multivariée

Les paramètres radiologiques les plus significatifs de l'étude univariée ($p < 0,1$) ont été introduits dans une analyse multivariée. L'analyse multivariée retiens comme facteur prédictif positif de survie globale une taille de la lésion cible selon RECIST 1.1 entre 3 et 6cm (aHR = 0,28 [intervalle de confiance à 95% 0.11-0.77]).

A l'inverse, la présence d'une thrombose porte était associée à une moins bonne survie globale (aHR = 3.61 [intervalle de confiance à 95% 1.82-7.17]), avec une médiane de

survie estimée à 22 mois [9.2-34.8] sans thrombose porte, et 6 mois [1.9-10.1] avec thrombose porte (Fig. 2).

Les patients avec des signes de micro-invasion vasculaire avaient une moins bonne survie (aHR = 2.64 [intervalle de confiance à 95% 1.27-5.50]). Parmi les signes de micro-invasion vasculaire considérés individuellement, la présence de contours mal limités / polylobés était le seul paramètre significatif (aHR = 2,10 [intervalle de confiance à 95% 1.14-3.85]) avec une survie moyenne à 27 mois [12.6-41.4] en l'absence de ce signe radiologique, et une survie moyenne à 9 mois [5.6-12.4] lorsque ce dernier était présent. La présence d'une maladie multinodulaire était également corrélée à une moins bonne survie. Les résultats sont regroupés dans le tableau IV.

Tableau IV : Analyse univariée et multivariée des facteurs radiologiques prédictifs de survie globale

	Analyse univariée	Analyse multivariée	
	p < 0.10	p	aHR (95%CI)
Type CHC : Nodulaire Infiltrant	0.005	0.560	
Taille lésions cibles RECIST1.1 (mm) ≤ 30 30-60 ≥ 60	0.029	0.043 0.014	 0.28 [0.11-0.77]
Classification BCLC : B C	0,002	0,738	
Présence d'une thrombose porte	<0.0001	0.009	2.50 [1.26-4.94]
Présence d'au moins un signe de micro invasion vasculaire	0.001	0.010	2.64 [1.27-5.50]
Nombre de nodules ≥ 4	0.003	0.009	2.83 [1.30-6.18]

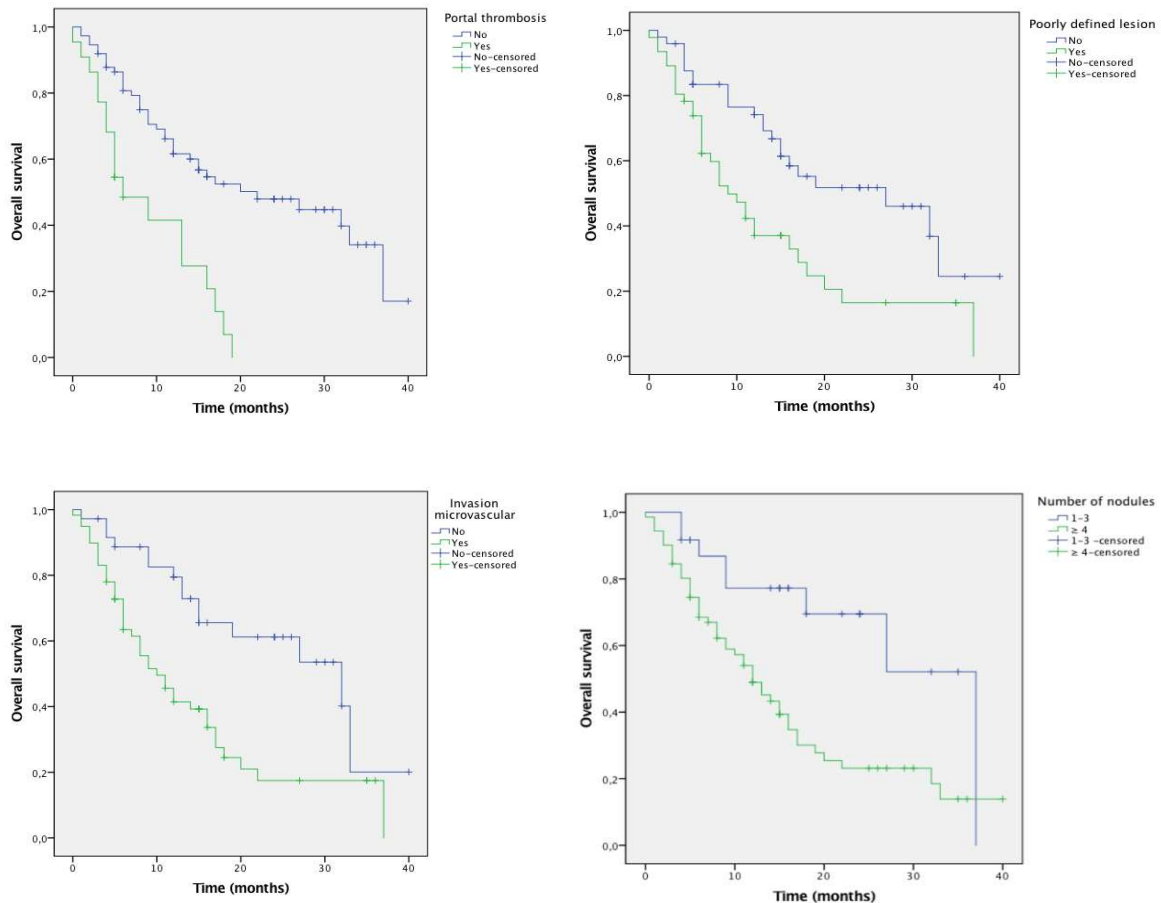


Figure 3 : Corrélation entre la survie globale et les quatre paramètres radiologiques sélectionnés par l'analyse multivariée : Présence d'une thrombose porte, nombre de nodule, présence de signe de micro-invasion vasculaire, et présence de contours mal limités / polylobés (Modèle de Cox)

Survie globale selon la réponse tumorale

1.1 Survie globale

La réponse radiologique chez chaque patient a été évaluée en utilisant les scores RECIST1.1 et ses dérivées. Le score RECIST1.1 a pu être recueilli chez 87 patients. Selon ce score, 43,7% progressaient sur l'imagerie de suivi et 56,3% avaient une maladie contrôlée. Seul 11,5% avaient une réponse objective (partielle ou complète), et la réponse objective n'a été confirmée par une deuxième imagerie que dans 6,5% des cas.

Le score mRECIST a été recueilli chez 83 patients, et selon ce score, 58,3% avaient une maladie contrôlée et 25,3% des patients avaient une réponse objective. Les données correspondantes aux autres scores sont disponibles au tableau V.

1.2 Analyse univariée

Aucun score de réponse tumorale étudié (RECIST1.1, mRECIST, iRECIST ou imRECIST) ne prédisait la survie globale.

Tableau V : Réponse radiologique de la maladie selon le score RECIST1.1, mRECIST, iRECIST et imRECIST, et analyse univariée de cette réponse radiologique sur la survie globale

	n	
Réponse radiologique RECIST1.1	87	
Réponse complète		0
Réponse partielle		11.5
Stabilité		44.8
Progression		43.7
Maladie contrôlée (%)	87	56.3
Réponse objective (%)	87	11.5
Réponse objective confirmée		6.9

	n	
Réponse radiologique mRECIST	83	
Réponse complète		2.4
Réponse partielle		22.9
Stabilité		32.5
Progression		42.2
Maladie contrôlée (%)	84	58.3
Réponse objective (%)	83	25.3
Réponse objective confirmée (%)		14.5

	n	
Réponse radiologique iRECIST	87	
Réponse complète		0
Réponse partielle		11.5
Stabilité		44.8
Progression		43.7
Maladie contrôlée (%)	87	56.3
Réponse objective (%)	87	11.5

	n	
Réponse radiologique imRECIST	82	
Réponse complète		2.4
Réponse partielle		23.2
Stabilité		32.9
Progression		41.5
Maladie contrôlée (%)	82	58.5
Réponse objective (%)	82	25.6

DISCUSSION

Notre étude a montré que la présence d'une thrombose porte, la présence d'une maladie multinodulaire, et la présence d'au moins un signe de micro-invasion vasculaire étaient corrélées à une moins bonne survie des patients avec un CHC traité par immunothérapie couplée.

L'obstruction porte est déjà rapportée dans la littérature comme un facteur de mauvais pronostic, qu'elle soit thrombotique (cruorique) ou en lien avec un envahissement tumoral. L'obstruction porte est corrélée à une fonction hépatique altérée, une évolution

plus rapide de la maladie, et est responsable de complications en lien avec l'hypertension portale (25,26).

Peu d'études ont examiné les critères radiologiques des tumeurs en tant que facteurs prédictifs de survie. Dans la littérature récente, comparativement à notre étude, le caractère multinodulaire du CHC n'est pas rapporté comme un facteur de mauvais pronostic, tout comme les signes de micro-invasion vasculaire. Mais les différences d'étiologies de l'hépatopathie sous-jacente et de molécules utilisées dans les différentes études rendent les comparaisons difficiles.

Ainsi Yang Y et al. (27) ont rapporté en 2024 sur une population de 243 patients traités par immunothérapie couplée trois signes IRM corrélés à la survie globale : Le type de CHC (infiltrant ou nodulaire), la présence d'une composante graisseuse intra tumorale ou encore la présence d'une capsule périphérique rehaussée. Dans notre série le caractère diffus de la maladie était sélectionné par l'analyse univariée mais pas par l'analyse multivariée.

La présence d'une capsule périphérique et la présence de graisse intra tumorale ne sont pas retrouvées dans notre étude en univarié, ni dans d'autres études. Toutefois dans notre étude le suivi était réalisé soit par TDM et/ou IRM, avec une prédominance de TDM. Or, la détection de la graisse intra tumorale est peu sensible en TDM.

La série de Yang Y et al. était essentiellement composée de patients atteints de maladie chronique du foie en lien avec une hépatite virale B (> 80%) et les immunothérapies

utilisées n'étaient pas les mêmes : 197 patients avaient reçu du lenvatinib associé à un anticorps anti-PD-1 (pembrolizumab, ou camrelizumab).

Une autre étude rétrospective réalisée en 2022 par Lewis S. et al. (28) avec un faible effectif (58 patients) traité par nivolumab n'avait étudié que la taille des lésions cibles comme biomarqueur radiologique de survie globale. Ce critère était corrélé à la survie globale.

Enfin, Mohseni A et al. ont étudié au-delà de la taille, le volume tumoral viable au baseline et son évolution après traitement. Les immunothérapies utilisées étaient variées, et seuls 8 patients étaient traités par atézolizumab – bévacicumab.

La détection de la zone tumorale viable se rapproche du principe du mRECIST qui prend en compte la portion rehaussée de la tumeur, mais Mohseni utilise un algorithme semi-automatique « Random Walker » pour segmenter la tumeur en portion non viable (nécrotique), et viable (tissulaire). La portion viable ne retenait pas seulement les portions hyperartérialisées.

Dans cette étude rétrospective à faible effectif (40 patients) traité pour un CHC par immunothérapie, un volume tumoral viable > 69% et un volume tumoral viable diminuant de plus de 8% après traitement étaient associés à une meilleure survie. La présence d'une masse tumorale viable importante comme facteur positif de survie est étonnante. Elle n'est pas expliquée par l'étude.

Notre étude a également étudié la réponse radiologique comme facteur pronostique de survie globale, et les résultats ne mettent pas en évidence de variation significative entre la réponse radiologique quel que soit le score utilisé (RECIST1.1 ou dérivés) et la survie

du malade. Ces résultats croisent les autres publications concernant le score RECIST1.1 et ses dérivés qui partagent également les limites de ces scores comme facteur pronostique de survie globale (30–32). Le type de tumeur traité, souvent infiltrative, multi traité et peu rehaussé, rend difficile l'application des scores de réponse tumorale et donc l'évaluation de la réponse, ce qui peut expliquer la négativité de la réponse tumorale appréciée en imagerie comme facteur pronostique de survie.

Les résultats de notre étude et ceux rapportés dans la littérature, peu nombreux sur le sujet, montrent que l'imagerie seule permet difficilement de prédire la réponse à l'immunothérapie du CHC. En effet, peu de critères radiologiques étaient corrélés à la survie globale, avec des résultats qui diffèrent d'une étude à l'autre.

L'étude de Yang Y et al. avait étudié un score pronostique de survie en combinant les 3 signes IRM précédemment cités avec le score CRAFTY et le sexe. Le score clinico-bio-radiologique nommé GRAPHS-CRAFTY, et comparé au score biologique CRAFTY, avait montré sa supériorité à prédire la réponse au traitement. Leurs résultats apportent une piste intéressante qui doit encourager les études ultérieures à combiner les données radiologiques aux données biologiques et cliniques pour prédire la survie de ces malades.

Notre étude comporte plusieurs biais. Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective. La prévalence de la cirrhose de notre population était faible par rapport aux études comparables dans la littérature, inférieure à 50%. Cette donnée est concordante avec l'étiologie MASLD prédominante dans notre série, qui favorise la survenue de CHC même avant le stade de cirrhose. Concernant l'analyse des données radiologiques, il n'y a eu

qu'une seule lecture d'imagerie, laissant place à un biais en lien avec la subjectivité de certains signes.

CONCLUSION

Aucun score de réponse tumorale étudié (RECIST1.1, mRECIST, iRECIST ou imRECIST) ne prédisait la survie globale. Les biomarqueurs TDM et IRM de réponse des CHC traités par immunothérapie sont différents d'une étude à l'autre et ne semblent pas pouvoir être utilisés seuls. L'analyse combinée de marqueurs cliniques, biologiques et radiologiques pourrait être plus pertinente, et ce travail sera inclus dans une étude plus large recueillant l'ensemble de ces signes.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Score BCLC « Barcelona Clinic Liver Cancer »	14
Figure 2 : Survie globale des patients	22
Figure 3 : Corrélation entre la survie globale et les quatre paramètres radiologiques sélectionnés par l'analyse multivariée : Présence d'une thrombose porte, nombre de nodule, présence de signe de micro-invasion vasculaire, et présence de contours mal limités / polylobés (Modèle de Cox).....	26

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Séquences standardisées des examens radiologiques	18
Tableau II : Arrêt de l'immunothérapie	20
Tableau III : Caractéristiques cliniques des patients et caractéristiques radiologiques de la maladie à l'imagerie baseline	23
Tableau IV : Analyse univariée et multivariée des facteurs radiologiques prédictifs de survie globale	25
Tableau V : Réponse radiologique de la maladie selon le score RECIST1.1, mRECIST, iRECIST et imRECIST, et analyse univariée de cette réponse radiologique sur la survie globale	27

BIBLIOGRAPHIE

1. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. janv 2021;73:4.
2. Marinus A. European organisation for research and treatment of cancer. *Quality Assurance Journal*. déc 2002;6(4):251-7.
3. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PKH, et al. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 1 avr 2023;164(5):766-82.
4. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 3 févr 2015;112(3):580-93.
5. Jinjuvadia R, Patel S, Liangpunsakul S. The Association Between Metabolic Syndrome and Hepatocellular Carcinoma: Systemic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. févr 2014;48(2):172.
6. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of Hepatology*. 1 déc 2023;79(6):1542-56.
7. Davila JA, Morgan RO, Richardson PA, Du XL, McGlynn KA, El-Serag HB. Utilization of Surveillance for Hepatocellular Carcinoma among Patients with Cirrhosis in the United States. *Hepatology*. juill 2010;52(1):10.1002/hep.23615.
8. Failure Rates in the Hepatocellular Carcinoma Surveillance Process | Cancer Prevention Research | American Association for Cancer Research [Internet]. [cité 5 août 2024]. Disponible sur: <https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/5/9/1124/32013/Failure-Rates-in-the-Hepatocellular-Carcinoma>
9. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 1 mars 2022;76(3):681-93.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 24 juill 2008;359(4):378-90.
11. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 1 avr 2022;76(4):862-73.
12. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale [Internet]. [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/>

13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 14 mai 2020;382(20):1894-905.
14. Combination immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 1 août 2023;79(2):506-15.
15. Oura K, Morishita A, Tani J, Masaki T. Tumor Immune Microenvironment and Immunosuppressive Therapy in Hepatocellular Carcinoma: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2021;22(11):5801.
16. Liu JKH, Irvine AF, Jones RL, Samson A. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. [cité 16 juill 2024]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.4468>
17. Su D, Wu B, Shi L. Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *JAMA Netw Open*. 24 févr 2021;4(2):e210037.
18. Scheiner B, Pomej K, Kirstein MM, Hucke F, Finkelmeier F, Waidmann O, et al. Prognosis of patients with hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy – development and validation of the CRAFTY score. *Journal of Hepatology*. févr 2022;76(2):353-63.
19. Yang M, Pan Y, Wang W. Prognostic significance of the CRAFTY score in hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 13 mars 2023;23:236.
20. Chen BB, Liang PC, Shih TTF, Liu TH, Shen YC, Lu LC, et al. Sarcopenia and myosteatoses are associated with survival in patients receiving immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol*. 1 janv 2023;33(1):512-22.
21. Guo Y, Ren Y, Wu F, Dong X, Zheng C. Prognostic impact of sarcopenia in patients with hepatocellular carcinoma treated with PD-1 inhibitor. *Therap Adv Gastroenterol*. 26 déc 2022;15:17562848221142417.
22. Yi X, Fu Y, Long Q, Zhao Y, Li S, Zhou C, et al. Myosteatoses can Predict Unfavorable Outcomes in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated With Hepatic Artery Infusion Chemotherapy and Anti-PD-1 Immunotherapy. *Front Oncol*. 16 mai 2022;12:892192.
23. Ueno A, Masugi Y, Yamazaki K, Komuta M, Effendi K, Tanami Y, et al. OATP1B3 expression is strongly associated with Wnt/ β -catenin signalling and represents the transporter of gadoteric acid in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 1 nov 2014;61(5):1080-7.
24. Harding JJ, Nandakumar S, Armenia J, Khalil DN, Albano M, Ly M, et al. Prospective Genotyping of Hepatocellular Carcinoma: Clinical Implications of Next-Generation

- Sequencing for Matching Patients to Targeted and Immune Therapies. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2019;25(7):2116-26.
25. Harding DJ, Perera MTPR, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2015;21(22):6769-84.
 26. Ye HH, Ye JZ, Xie ZB, Peng YC, Chen J, Ma L, et al. Comprehensive treatments for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in major portal vein. *World J Gastroenterol.* 7 avr 2016;22(13):3632-43.
 27. Yang Y, Li L, Xu Y, Ouyang J, Zhou Y, Ye F, et al. The GRAPHS-CRAFITY score: a novel efficacy predictive tool for unresectable hepatocellular carcinoma treated with immunotherapy. *Radiol med.* 1 févr 2024;129(2):188-201.
 28. Lewis S, Cedillo MA, Lee KM, Bane O, Hectors S, Ma W, et al. Comparative assessment of standard and immune response criteria for evaluation of response to PD-1 monotherapy in unresectable HCC. *Abdom Radiol.* 1 mars 2022;47(3):969-80.
 29. Mohseni A, Baghdadi A, Madani SP, Shahbazian H, Mirza-Aghazadeh-Attari M, Borhani A, et al. Predicting survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving combination targeted immunotherapy: an evaluation of volumetric imaging parameters. *Abdom Radiol [Internet].* 28 mars 2024 [cité 16 juill 2024]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00261-024-04257-0>
 30. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol.* 1 mars 2019;30(3):385-96.
 31. Chapiro J, Duran R, Lin M, Schernthaner RE, Wang Z, Gorodetski B, et al. Identifying Staging Markers for Hepatocellular Carcinoma before Transarterial Chemoembolization: Comparison of Three-dimensional Quantitative versus Non-three-dimensional Imaging Markers. *Radiology.* mai 2015;275(2):438-47.
 32. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *Journal of Hepatology.* 1 févr 2020;72(2):288-306.

BIOMARQUEURS TDM ET IRM DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE DU
CARCINOME HEPATOCELLULAIRE

RÉSUMÉ

Introduction : L'objectif de cette étude était de mettre en évidence des signes radiologiques pronostiques de survie globale. L'objectif secondaire était d'évaluer les différents scores de réponse radiologiques comme facteur pronostique de survie globale.

Matériels et méthodes : Il s'agissait d'une étude monocentrique rétrospective. La sémiologie TDM et IRM des CHC sur les examens à baseline des patients éligibles à un traitement couplé atézolizumab – bévacicumab a été recueillie. La réponse au traitement a été évaluée en utilisant 4 critères de réponse : RECIST1.1, mRECIST, iRECIST, ainsi qu'un score « imRECIST ». Les imageries systématiques de suivi ont été interprétées jusqu'à l'arrêt du traitement. Une analyse de survie univariée, puis multivariée par modèle de Cox ont été réalisées afin d'identifier les paramètres indépendants de la survie globale

Résultats : 99 patients ont été inclus, dont 29 sont toujours en cours de traitement à la fin du suivi. Les critères radiologiques suivants étaient corrélés à une moins bonne survie : La présence d'une thrombose porte (aHR = 3.61 [IC 95% : 1.82-7.17]), la présence d'une maladie multinodulaire ≥ 4 nodules (aHR = 2.83 [IC95% : 1.30-6.18]) la présence d'au moins un signe de micro invasion vasculaire (aHR = 2.64 [IC 95% : 1.27-5.50]). Parmi les signes de micro-invasion vasculaire considérés individuellement, la présence de contours mal limités / polylobés était le seul paramètre significatif (aHR = 2,10 [IC95% 1.14-3.85]). Aucun score de réponse tumorale étudié (RECIST1.1, mRECIST, iRECIST ou imRECIST) ne prédisait la survie globale.

Conclusion : Les scores de réponse tumorale ne prédisent pas la survie globale. Les critères radiologiques mis en évidence dans notre étude diffèrent de ceux rapportés dans la littérature. Leur usage isolé ne semble donc pas pertinent pour prédire la survie des patients atteints de CHC et traités par immunothérapie couplée.

Mots-clés : carcinome hépatocellulaire, immunothérapie, survie

CT AND MRI BIOMARKS OF RESPONSE TO IMMUNOTHERAPY TREATMENT OF
HEPATOCELLULAR CARCINOMA

ABSTRACT

Introduction : The aim of this study was to identify radiological prognostic signs of overall survival. The secondary objective was to evaluate different radiological response scores as prognostic factors of overall survival. The secondary objective was to evaluate different radiological response scores as prognostic factors of overall survival.

Materials and methods : This was a retrospective monocentric study. CT and MRI scans of HCC on baseline examinations of patients eligible for coupled atezolizumab-bevacizumab therapy were collected. Response to treatment was assessed using 4 response criteria: RECIST1.1, mRECIST, iRECIST, and an "imRECIST" score. Systematic follow-up imaging was interpreted up to treatment discontinuation. Univariate and multivariate Cox survival analyses were performed to identify independent parameters of overall survival.

Results : 99 patients were included, 29 of whom were still undergoing treatment at the end of follow-up. The following radiological criteria correlated with poorer survival: the presence of portal thrombosis (aHR = 3.61 [95% CI: 1.82-7.17]), the presence of multinodular disease ≥ 4 nodules (aHR = 2.83 [95% CI: 1.30-6.18]) the presence of at least one sign of vascular microinvasion (aHR = 2.64 [95% CI: 1.27-5.50]). Among the signs of vascular microinvasion considered individually, the presence of poorly defined/polylobed contours was the only significant parameter (aHR = 2.10 [CI95% 1.14-3.85]). None of the tumor response scores studied (RECIST1.1, mRECIST, iRECIST or imRECIST) predicted overall survival.

Conclusion : Tumor response scores do not predict overall survival. The radiological criteria highlighted in our study differ from those reported in the literature. Their use in isolation therefore does not seem relevant for predicting survival in HCC patients treated with coupled immunotherapy.

Keywords : hepatocellular carcinoma, immunotherapy, survival