

INTRODUCTION

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le type de cancer du foie primaire le plus fréquent chez les adultes (1, 2) et la cause de décès la plus fréquente chez les personnes atteintes de cirrhose (3). Le CHC est souvent diagnostiqué à un stade avancé de la maladie pour lequel le pronostic est très mauvais. Jusqu'en 2017, sorafenib était le seul traitement systémique indiqué dans le CHC.

OBJECTIFS

Les objectifs de cette étude étaient de décrire le profil et estimer la survie des patients atteints d'un CHC et traités par sorafenib en France entre 2009 et 2018

METHODOLOGIE

SCHEMA GENERAL DE L'ETUDE

Etude de cohorte rétrospective à partir des données du système nationale des données de santé (SNDS)

CRITERES DE SELECTION

- Patients identifiés comme atteints d'un CHC à partir du code de diagnostic CIM-10 du CHC : C220, mentionné entre 2009 et 2018 en motif d'hospitalisation ou en motif d'exonération du ticket modérateur pour une affection de longue durée (ALD)
- Présence d'au moins une délivrance de sorafenib (code ATC L01XE05)

ETIOLOGIES HEPATIQUES

Les étiologies du CHC (hépatites B et C, maladie alcoolique et NASH/NAFLD) ont été recherchées à l'aide des codes CIM-10 ou des codes ATC des traitements spécifiques.

SURVIE GLOBALE DES PATIENTS (OS)

La survie globale des patients a été définie comme le délai entre l'initiation du sorafénib et le décès avec une censure au 31/12/2018 ou à la date de dernière consommation de soins

- Les données sont censurées à la date de dernière consommation de soins (en ville ou à l'hôpital) présentée au remboursement sur la période d'étude pour cette analyse
- La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les taux de survie, la médiane de survie et son intervalle de confiance

DISCUSSION

Cette étude, basée sur le SNDS, porte sur l'ensemble des patients traités en France par sorafenib et ne comporte donc pas de biais d'échantillonnage. Cependant cette base de données présente les mêmes limites que tous les systèmes d'informations de l'Assurance Maladie qui l'alimentent : elle ne contient que peu de données socioéconomiques et cliniques et ne permet pas de disposer d'informations exhaustives sur les facteurs de risque. Par conséquent, la proportion d'étiologie alcoolique et NASH/NAFLD est probablement sous-estimée.

La survie globale apparait plus faible que dans les essais cliniques. Cette différence est probablement liée à la sélection d'individus avec un meilleur pronostic dans les essais cliniques comparativement à ce qu'il est possible d'observer en vie réelle.

La médiane de survie a diminué sur la période de l'étude. Cela pourrait s'expliquer par une évolution de la prise en charge des patients (patients initiant un traitement à un stade plus avancé de la maladie) et à une initiation plus tardive du traitement par sorafenib.

CONCLUSION

Malgré une évolution au cours de ces 10 dernières années et l'augmentation de la NASH/NAFLD, les étiologies alcooliques et virales, simples ou combinées, demeurent les plus fréquentes du CHC en France. Le CHC avancé est une pathologie grave avec une survie modeste quel que soit l'étiologie. Une prise en charge plus précoce et adaptée aux profils des patients, ainsi que l'arrivée de nouveaux traitements tel que l'immunothérapie permettra d'améliorer le pronostic des patients.

REFERENCES

1. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. National estimates of cancer incidence and mortality in metropolitan France between 1990 and 2018. Study based on the French network of cancer registries, Francim. Santé publique France; July 2019. 370 p. <https://www.santepubliquefrance.fr/>
2. HAS. Guide ALD n°30-Cancer primitif du foie. Rapport de novembre 2010. www.has-sante.fr
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov ;68(6):394-424

RESULTATS

17 680 patients CHC ont initié un traitement par sorafénib. Leur âge moyen était de 66,9 ans et 87,6 % étaient des hommes. L'étiologie de la maladie hépatique était d'origine alcoolique chez 54,8% des patients, hépatite B chez 7,3%, hépatite C chez 19,6%, 7.0% des patients souffraient de NASH/NAFLD et 42,8% étaient diabétiques. L'étiologie n'a pas pu être identifiée chez 16,0% des patients.

Tableau 1: Profil des patients CHC traités par sorafenib

Population CHC	17 680 (100%)
Sexe, Masculin N (%)	15 480 (87,6%)
Age (ans) à l'initiation de sorafenib	
Mean (Standard deviation)	66,9 (10,3)
Median / Min / Max	68,0 / 10,0 / 94,0
Quartile 25 / Quartile 75	61,0 / 74,0
Etiologie hépatique (plusieurs étiologies possibles)	
Hépatite virale B	1 299 (7,3%)
Hépatite virale C	3 459 (19,6%)
Maladie alcoolique du foie	9 682 (54,8%)
NASH/NAFLD	1 246 (7,0%)
Diabète	7 564 (42,8%)
Non déterminée	2 829 (16,0%)

Figure 1: Etiologie du CHC (une seule réponse possible)

Etiologie	Avec syndrome métabolique	Sans syndrome métabolique
Maladie alcoolique du foie	4128 (22,4%)	3805 (22,5%)
Infection virale	1889 (10,9%)	1883 (10,9%)
Diabète	2197 (12,4%)	0
Maladie alcoolique du foie et hépatite virale	538 (3,0%)	1211 (7,1%)
NASH/NAFLD	403 (2,3%)	0
Etiologie non déterminée	2829 (16,0%)	0

(*) les hépatites alcooliques et/ou virales, seules ou combinées ont été priorisées pour définir la principale étiologie hépatique

Un syndrome métabolique (NASH/NAFLD et/ou diabète) a été retrouvé chez 52,0 % des patients présentant une maladie alcoolique du foie, 26,7 % de ceux ayant une infection virale chronique et 30,8 % de ceux ayant à la fois une maladie alcoolique du foie et une hépatite virale chronique

Au cours de la période d'étude, la part de NASH/NAFLD a augmenté passant de 3,5% en 2009 à 10,5% en 2018. Une partie de cette évolution peut être liée à une augmentation des déclarations dans les bases.

A l'inverse, celle des maladies alcooliques ou associées à une hépatite B a diminué de 55,0% à 49,9% pour l'alcool et de 8,6% à 6,5% pour l'hépatite B.

Figure 2: Evolution de la fréquence des hépatopathies

Pathologie	2009	2018
NASH/NAFLD	3,5%	10,5%
ALCOOL	55,0%	49,9%
VHB	8,6%	6,5%
VHC	18,3%	16,6%

La médiane de la survie globale à partir de l'initiation du traitement par sorafénib a été estimée à 8,4 mois (IC95%=[8,2 ; 8,7]).

Tableau 2: survie médiane selon l'étiologie des patients CHC initiant un traitement par sorafenib entre 2009 et 2018

Etiologie hépatique	17 680 (100%)	Survie médiane (mois)
Maladie alcoolique du foie + hépatite virale chronique	1 749	8,9 [8,4 - 9,6]
Maladie alcoolique du foie	7 933	8,8 [8,4 - 9,1]
Hépatite virale chronique B	655	5,9 [5,3 - 6,9]
Hépatite virale chronique C	1 646	9,0 [8,2 - 9,7]
Hépatite virale chronique B et C	268	9,7 [8,2 - 11,7]
NASH/NAFLD	403	9,8 [8,9 - 11,8]

Figure 3: Survie des patients CHC selon l'étiologie hépatique

La médiane de la survie globale a continuellement diminué sur la période étudiée, passant de 10 mois en 2009 à 7,3 mois en 2018.

Parallèlement, sur la même période,

- Le délai entre le diagnostic du CHC et l'initiation du traitement par sorafenib a augmenté (de 1,7 mois à 3,9 mois)
- La prise en charge a évolué avec un taux de recours à la chimioembolisation, plus élevé (21,8% vs 27,1%)
- Le profil clinique des patients a évolué (comorbidités plus fréquentes, âge plus élevé)

Après ajustement sur les profils des patients et sur leur parcours de soins, cette diminution de survie n'est observée que jusqu'en 2012. Après, la survie globale apparait stable au cours du temps

Figure 4: Evolution de la survie médiane selon l'année d'initiation du sorafenib (Population CHC, N=17 680)

Année	OS	95%CI min	95%CI max
2009	10,0	9,1	10,8
2010	9,7	9,0	10,6
2011	9,5	8,7	10,1
2012	9,0	8,3	9,7
2013	8,7	7,6	8,7
2014	8,4	7,7	9,0
2015	8,3	7,3	8,3
2016	8,4	7,2	8,4
2017	8,3	7,4	8,3
2018	8,2	7,0	8,2

Figure 5: HR de décès selon l'année d'initiation du sorafenib avec et sans ajustement (Population CHC, N=17 680)

Année	HR Brut	HR ajusté
2009	1,00	1,00
2010	1,03	1,03
2011	1,05	1,05
2012	1,12	1,12
2013	1,16	1,16
2014	1,17	1,17
2015	1,21	1,21
2016	1,15	1,15
2017	1,19	1,11
2018	1,24	1,11